

# Veränderung der klinischen Pharmakokinetik durch Herzinsuffizienz

NeuroGeriatric 2013; 10 (4): 143–148

© Hippocampus Verlag 2013

H. J. Koch

## Zusammenfassung

Hauptsymptome der Herzinsuffizienz sind eine venöse Stauung und eine verminderte Organperfusion. Diese Symptome führen indirekt zu Veränderungen der Resorption von Pharmaka aus dem Magen-Darm-Trakt und dem Transport im Blut zu peripheren Kompartimenten. Neben dem hepatischen Metabolismus wird vor allem die renale Elimination durch den verminderten renalen Blutfluss bei Herzinsuffizienz bestimmt. Die verzögerte Resorption kann zu niedrigen, die verminderte Ausscheidungskapazität und Verteilungsdysbalancen zu deutlich erhöhten Blutspiegeln führen, so dass eine engmaschige Kontrolle der Wirkung und ggf. der Plasmaspiegel bei Patienten mit Herzinsuffizienz, insbesondere bei Pharmaka mit geringer therapeutischer Breite, sinnvoll ist. Simulationen von Blutspiegeln können hilfreich sein, um den Verlauf von Medikamentenkonzentrationen zu beurteilen.

**Schlüsselwörter:** Herzinsuffizienz, klinische Pharmakokinetik, Simulation

*HELIOS Klinikum Aue, Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie*

## Einleitung

Die Pharmakokinetik wird durch biologische Faktoren wie Alter und Geschlecht oder durch Störungen der Organfunktionen beeinflusst. Für die Metabolisierung der Pharmaka durch Phase I- und Phase-II-Reaktionen ist vor allem die Leberfunktion wichtig. Ganz entscheidend für die Elimination von Pharmaka oder deren hydrophile Metaboliten ist die Nierenfunktion. Insbesondere die Störung der Nierenfunktion ist der klinischen Medizin zugänglich, indem die Kreatininclearance, oder alternativ auch das Serumkreatinin, herangezogen werden können, um die Dosis des Medikaments an die veränderte Ausscheidungskapazität anzupassen. Andere Eliminationswege wie Ausscheidung über die Galle/Leber oder die Lunge treten eher in den Hintergrund, obwohl sie für Pharmaka wie Digitoxin oder Inhalationsnarkotika bestimmend sein können. Die Herzinsuffizienz als Einflussfaktor wird in der Praxis bisher weniger beachtet, kann aber im Einzelfall die Blutkonzentration wesentlich verändern. Die vorliegende Arbeit fasst wichtige Ergebnisse klinischer Studien, die den Einfluss der Herzleistung auf die Pharmakokinetik untersucht haben, zusammen und zeigt an einigen Beispielen die klinische Relevanz einer Herzinsuffizienz für die Pharmakokinetik auf.

## Pathophysiologie und Pharmakokinetik bei Herzinsuffizienz

Die kardiale Insuffizienz beeinflusst auf verschiedenen Ebenen die Kinetik von Pharmaka. Durch die verminderte Auswurfleistung des rechten Ventrikels steigt der Druck in den venösen Gefäßen, was ein gastrointesti-

nales Schleimhautödem zur Folge hat. Die ödematöse Verdickung der Magen- und Darmmukosa verzögert die Resorption von Medikamenten. Dieser stauungsbedingte Effekt lässt sich durch eine ausschwemmende Therapie mit Diuretika teilweise kompensieren. Die verminderte Perfusion des gastrointestinalen Trakts und damit der Transport in den Portalgefäßen wirkt sich insbesondere für solche Stoffe aus, für welche die Permeation der Darmwand nicht geschwindigkeitslimitierend ist und somit die Resorption gut mit der Durchblutung der Darmwand korreliert [4]. In engem Zusammenhang mit der verringerten Durchblutung spielt die kompensatorische Vasokonstriktion in den Splanchnikusgefäßen eine Rolle, die sich zusätzlich negativ auf die Perfusion auswirkt und somit die Absorption vermindert. Die verminderte Durchblutung des Gewebes kann die Absorption nach intramuskulärer und subkutaner Injektion reduzieren [39].

Das Verteilungsvolumen wird direkt durch die Pumpfunktion des Herzens mitbestimmt. Durch die geringere Perfusion der Kapillaren im Gewebe verbleibt der Arzneistoff im vaskulären Kompartiment, was ein kleineres Verteilungsvolumen von Pharmaka im Gewebe zur Folge hat [31]. Darüber hinaus kommt es bei Herzinsuffizienz zu einer Umverteilung. Pharmaka werden vermehrt in die noch durchbluteten Gewebe, z.B. das Gehirn, transportiert, was mit einem deutlich erhöhten Toxizitätsrisiko in Bezug auf diese Organe einhergehen kann. In diesem Zusammenhang ist zu beachten, dass sich bei Herzinsuffizienz auch die Zahl der Verteilungsräume selbst (Kompartimente), z.B. wenn sich Ascites bildet, ändern kann.

Im Rahmen eines Myokardinfarkts werden Akute-Phase-Proteine gebildet, die u. a. zu einer erhöhten BSG

## Alteration of pharmacokinetic characteristics in case of heart failure

H. J. Koch

### Abstract

Major symptoms of heart failure are venous congestion and reduced perfusion of organs. These symptoms can indirectly alter absorption from the GIT-tract and transportation of drugs in blood vessels to peripheral compartments. Apart from hepatic metabolism renal elimination is influenced as renal blood flow is reduced during heart failure. The delayed absorption causes low drug levels whereas reduced elimination and altered distribution may be responsible for elevated drug levels, which warrant regular assessment of drug effect and drug monitoring in case of heart failure. The latter is particularly important for drugs with narrow therapeutic windows. Simulation of concentration vs. time curves can help to predict blood concentrations of drugs.

**Key words:** heart failure, clinical pharmacokinetics, simulation

NeuroGeriatric 2013; 10 (4): 143–148

© Hippocampus Verlag 2013

führen. Viele dieser Proteine können Pharmaka binden und sie so dem Effektkompartiment entziehen. Zu diesen Proteinen gehört das alpha-1-Glykoprotein, welches für die Eiweißbindung basischer Pharmaka von großer Bedeutung ist. Durch die bei Herzinsuffizienz erhöhte Bindungskapazität für basische Verbindungen, wie z. B. Lidocain, Propranolol, Flecainid oder Imipramin, kann es zu einem Wirkungsverlust dieser Substanzen kommen [14].

Herzinsuffizienz reduziert die Durchblutung der Niere und der Leber mit den korrespondierenden Folgen für die Elimination und den Stoffwechsel von Molekülen. Der Extraktionsquotient  $E$ , d. h. die Fähigkeit der Leber, ein Pharmakon schnell zu metabolisieren, spielt in diesem Zusammenhang eine wichtige Rolle. Für die Clearance ( $Cl$ ) eines Organs gilt allgemein:  $Cl = Q \cdot E$ , wobei  $Q$  dem Blutfluss entspricht. Für Medikamente mit einem  $E$  über 70 % hängt die Metabolisierung wesentlich von der Perfusion (An- und Abtransport), weniger von der enzymatischen Kapazität ab. Wenn die hepatische Perfusion bei hohem Extraktionsquotienten deutlich vermindert ist, können daraus klinisch relevante Unterschiede der Bioverfügbarkeit resultieren. Die Geschwindigkeit des Stoffwechsels (first pass) sinkt und mehr pharmakologisch wirksame Substanz steht dem Systemkreislauf zur Verfügung. Nach länger andauernder hepatischer Stauung spielt nicht nur die Durchblutung eine Rolle, sondern zelluläre Veränderungen (Schwellung, Fibrose) und die Hypoxie, d. h. die Stoffwechsellkapazität, gewinnen zunehmend an Bedeutung [33]. Ein umgekehrter Effekt kann dann eintreten, wenn der Metabolit die eigentliche Wirkkomponente darstellt (Prodrugs), wie es z. B. für Codein mit dem aktiven Metaboliten Morphin denkbar ist. Wenn die metabolische Kapazität abnimmt, führt das in diesem Fall zu einer geringeren Wirkung.

Das als Toolsubstanz für Enzyminduktion bzw. Enzyminhibition verwendete Antipyrin, das vollständig metabolisiert wird, hat, obwohl die Extraktion nur 3 % beträgt, eine um etwa 50 % längere Halbwertszeit (HWZ)

bei Patienten mit akuter Herzinsuffizienz nach Myokardinfarkt [12]. Neben dem hepatischen Metabolismus wird auch die renale Elimination indirekt durch die Herzinsuffizienz tangiert. Die glomeruläre Filtration nimmt ab und die tubuläre Reabsorption nimmt leicht zu, da die intrarenale Perfusion umverteilt wird [30]. Die glomeruläre Filtrationsrate ist aber für die renale Elimination, selbst wenn Sekretion oder Reabsorption zusätzlich beeinflusst werden, der entscheidende Faktor und mit der Clearance linear korreliert [15].

Die bei wiederholter Gabe zu erwartende Konzentration im Steady State  $C_{ss}$ , die noch vom Dosierungsintervall  $T$  abhängt, verdeutlicht den Einfluss verschiedener Parameter [11]:  $C_{ss} = 1,44 \cdot D_{eff} \cdot HWZ / V_d \cdot T = D_{eff} / T \cdot Cl$ , wobei in der Formel die  $Cl$  der Clearance ( $Cl = ke \cdot V_d = V_d \cdot 0,693 / HWZ$ ; Einkompartiment-Modell) und  $D_{eff}$  der effektiven Dosis ( $D_{eff} = \text{Dosis} \cdot \text{Bioverfügbarkeit}$ ) entsprechen. Jeder einzelner Faktor kann durch eine Herzinsuffizienz verändert werden, so dass ein Drug Monitoring (Talspiegel) gerade bei einer kritischen therapeutischen Breite anzuraten ist, um die grobe Schätzung zu korrigieren.

### Ergebnisse klinisch pharmakokinetischer Untersuchungen

#### Diuretika

Die Absorption von Hydrochlorothiazid und Metolazon wird bei Herzinsuffizienz zwischen 30 und 40 % verringert. Dabei scheint in erster Linie die Absorptiongeschwindigkeit ( $C_{max}$ ,  $T_{max}$ ) und weniger das Ausmaß der Absorption (Area under the curve = AUC) betroffen zu sein. Da Furosemid ein auf das Blutvolumen beschränktes Verteilungsvolumen hat, ändert sich das  $V_d$  bei Herzinsuffizienz nur unwesentlich [12]. Vasko et al. [42] untersuchten die Kinetik von Furosemid bei 11 Patienten mit dekompensierter Herzinsuffizienz und nach adäquater Therapie. Nach Rekompensation der Herzinsuffizienz stiegen die  $C_{max}$ -Werte im Mittel um 29 % an und die entsprechenden  $T_{max}$ -Werte verringerten sich um 27 %. Weder die Eliminations-HWZ noch die AUC unterschieden sich signifikant. Chaturvedi et al. [6] fanden eine verlängerte mittlere terminale HWZ von 205 min im Vergleich bis etwa 120 min bei gesunden Probanden. Die beschriebenen Veränderungen der Pharmakokinetik scheinen in erster Linie für Dosen bis etwa 100 mg per os zu gelten, da van Meyel et al. [41] keine klinisch relevanten Unterschiede in Bezug auf die Pharmakokinetik nach Gabe von 250 mg Furosemid oral bei schwerer kardialer Insuffizienz (NYHA III-IV) nachweisen konnten.

Das Schleifendiuretikum Torasemid wird bei Patienten mit Herzinsuffizienz ( $T_{max} = 1,7$  h) im Vergleich zu gesunden Probanden ( $T_{max} = 0,9$  h) etwas verzögert resorbiert. Während das Verteilungsvolumen sich faktisch nicht änderte, wurde bei Patienten eine um 50 % reduzierte Clearance bzw. eine verlängerte HZW beobachtet [20].

## ACE-Hemmer

Captopril wurde 10 Kindern im Alter zwischen 2 und 15 Monaten mit chronischer Herzinsuffizienz verordnet [27]. Nach oraler Gabe von 1 mg/kg Körpergewicht fand sich eine HWZ von 3,3 h, die den Werten bei Erwachsenen mit Herzinsuffizienz entspricht [29]. Auch die Resorptionsgeschwindigkeit unterschied sich nicht wesentlich ( $T_{max}$  um 90 Minuten). Bei gesunden Probanden wurde eine HWZ von etwa 2 Stunden gemessen [3]. Für die sublinguale Formulierung von Captopril fand sich ein medianer  $T_{max}$ -Wert von 40 Minuten [24], d.h. sublingual appliziertes Captopril wird auch bei Patienten mit Stauungsinsuffizienz schnell resorbiert. Für Cilazapril wurden bei herzinsuffizienten Patienten (NYHA II-III) eine HWZ von 5,8 Stunden und eine Clearance von 8,5 l/h gefunden, so dass eine Einschränkung der kardialen Pumpfunktion sich nicht wesentlich auf die Pharmakokinetik auswirkt [32]. Die Pharmakokinetik von Enalapril wurde an 11 Patienten mit Stauungsinsuffizienz (NYHA III-IV) untersucht [34]. Im Vergleich zu Patienten mit Hypertonie wiesen herzinsuffiziente Personen nach Gabe von 10 mg per os eine verringerte Clearance von 0,7 l/min versus 2,7 l/min und eine verlängerte HWZ von 6,8 Stunden versus 5,3 Stunden auf. Eine verlängerte Wirkungslatenz und Wirkungsdauer wären bei Patienten mit Herzinsuffizienz zu erwarten. Für Ramipril wurden eine verlängerte HWZ sowie höhere Wirkspiegel bei schwerer Herzinsuffizienz (NYHA III-IV) gefunden [10]. Die Autoren schlugen daher vor, bei schwer kardial Erkrankten mit einer niedrigen Dosis von 1,15 bis 2,5 mg zu beginnen und gaben 5 mg als Zieldosis an. Für Fosinopril wurden keine signifikanten Unterschiede der pharmakokinetischen Parameter bei herzkranken Patienten im Vergleich zu Herzgesunden gefunden, wobei eine leichte Tendenz zu längeren HWZ und höheren  $C_{max}$ - und AUC-Werten bei Patienten (NYHA II-III) nach oraler Gabe von 10 mg Fosinopril zu beobachten war [17]. Auch die von Ford et al. [9] nach oraler Gabe von 5 mg Fosinopril bei 5 herzinsuffizienten Patienten gemessene mittlere HWZ (11,3 h) und ein  $T_{max}$ -Wert von 3 h liegen in der gleichen Größenordnung. Greenbaum et al. [13] untersuchten im Parallelgruppen-Design die Pharmakokinetik von Fosinopril (10 mg), Enalapril (2,5 mg) und Lisinopril (5 mg) am ersten und zehnten Tag einer Behandlung bei Patienten mit Herzinsuffizienz und Niereninsuffizienz. In der pharmakokinetischen Auswertung fand sich eine signifikant geringere Neigung von Fosinopril zur Akkumulation, die auf die zusätzliche hepatische Elimination zurückgeführt wurde. Ibersartan und Losartan werden durch Herzschwäche offenbar nicht gravierend in ihrer Kinetik verändert, so dass sie sicher anzuwenden sind [18, 23]. Valsartan wies hingegen bei wiederholter Gabe etwas höhere Steady-state-Konzentrationen auf [28].

## Kalziumantagonisten und Antibiotika

Chen et al. [7] untersuchten die Plasmaspiegel bei 20 Patienten mit Stauungsinsuffizienz nach Gabe von

Medikament	Veränderung	Quelle
Torsemid	HWZ verlängert, Resorption diskret vermindert	Kramer, 94
Furosemid	Resorption verzögert ( $C_{max}$ , $T_{max}$ )	Gillies et al., 86
Metolazon, HCT	Resorption vermindert um 30 bis 40 %	Gillies et al., 86
Captopril	Kein substanzialer Unterschied (Kinder)	Pereira et al., 91
Cilazipril	Kein klinisch relevanter Unterschied	Rosenthal et al., 89
Enalapril	Diskret verlängerte HWZ bzw. verringerte Clearance	Schwartz et al., 85
Ramipril	HWZ verlängert, höhere Spiegel	Gerckens et al., 89
Fosinopril	Keine relevante Änderung (AUC, $C_{max}$ , HWZ, $V_d$ )	Kostis et al., 95
Valsartan	$C_{max}$ und AUC erhöht	Prasad et al., 02
Irbesartan	Keine relevante Änderung der Pharmakokinetik	Kostis et al., 01
Losartan	Keine relevante Änderung der Pharmakokinetik	Lo et al., 98
Digoxin	AUC leicht verringert (Variabilität!)	Olivier et al., 73
Nifedipin	Keine relevanten Änderungen (HWZ, $V_d$ )	Che et al., 89
Carvedilol	HWZ um 50 % verkürzt (hi-Kinder vs. ges. Erwachsene)	Läer et al., 02
Chinidin	$V_d$ vermindert (hohe Spiegel)	Gillies et al., 86
Procainamid	Keine relevante Änderung (AUC, $C_{max}$ , Cl, HWZ, $V_d$ ) Verminderte renale Elimination	Tisdale et al., 96 Gillies et al., 86
Lidocain	2- bis 3-fach verlängerte HWZ	Gillies et al., 86
Amiodaron	Verlängerte HWZ (> 100 h)	McKenna et al., 86, Vadiel et al., 96
Ibutilid	Kein signifikanter Unterschied (AUC, $V_d$ , Cl, HWZ)	Tisdale et al., 08
Theophyllin	Zirka 2-fache HWZ, Cl vermindert	Gillies et al., 86
Milrinone	Keine substanzial unterschiedliche $C_{ss}$	Woolfrey et al., 95
Vancomycin	Niedrigere Cl korreliert mit LVEV	Shimamoto et al., 13

**Tab. 1:** Einfluss der Herzinsuffizienz auf die Pharmakokinetik einiger Verbindungen (HWZ Halbwertszeit,  $V_d$  Verteilungsvolumen, Cl Clearance,  $C_{max}$  maximale Konzentration, AUC Fläche unter der Kurve,  $C_{ss}$  Konzentration im Steady State)

20 mg Nifedipin. Dabei fanden sich keine relevanten Unterschiede, verglichen mit einem gesunden Kollektiv mit einer HWZ von 4 bis 5 Stunden und einem  $V_d$  um 40 L. Eine Konzentration von 20 ng/ml erwies sich in Bezug auf die Pharmakodynamik im Sinne eines therapeutischen Fensters als optimal. Darüber hinaus sanken die Noradrenalinpiegel deutlich im Zeitraum von 2 bis 7 Stunden nach Gabe von Nifedipin. Die Clearance des Glycopeptidantibiotikums Vancomycin verringert sich bei Patienten mit Herzinsuffizienz, was die Vorhersage von Plasmaspiegeln erschwert [35].

## Digitalis und Betablocker

Einige Patienten mit dekompensierter Herzinsuffizienz neigen dazu, nach oraler Digoxingabe weniger zu resor-

bieren, was sich besonders in einer kleineren Fläche unter der Kurve (AUC) zeigt. Allerdings übersteigt wahrscheinlich die interindividuelle Variabilität der Absorption den Einfluss der Herzinsuffizienz [26].

In einer prospektiven Studie wurden 15 herzkranken Kinder im Alter zwischen 6 Wochen und 19 Jahren, die Carvedilol erhielten, eingeschlossen [21]. Wichtigstes Ergebnis war, dass die HWZ um zirka 50% – im Vergleich zu gesunden Erwachsenen – verkürzt war. Die Autoren schlagen weitere Untersuchungen vor, um optimale Dosisregimes für Kinder zu definieren.

### Antiarrhythmika

Procain wird i.d.R. gut resorbiert. Bei Patienten mit Herzinsuffizienz z.B. nach einem Myokardinfarkt wird Procain mit einer Verzögerung von 3 bis 4 Stunden resorbiert. Dabei muss mit einer verringerten Bioverfügbarkeit von bis zu 50% gerechnet werden, so dass mit den üblichen Dosisvorgaben keine therapeutischen Spiegel erreicht werden. Andererseits sinkt das Verteilungsvolumen um zirka 25%, wobei der o.g. Effekt aber nicht vollständig ausgeglichen wird. Die Halbwertszeit der renalen Elimination verlängert sich bei Herzinsuffizienz [12]. Kessler et al. [16] konnten dagegen sowohl bei akutem Herzinfarkt als auch bei chronischer Herzinsuffizienz keinen wesentlichen Einfluss der Herzerkrankung auf die Pharmakokinetik von Procainamid feststellen und empfehlen grundsätzlich, die Dosis nicht zu verringern. In einer kontrollierten Studie mit 9 Herzinsuffizienten und 7 Kontrollen wurden keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf  $C_{max}$ , AUC, CL, HWZ oder  $V_d$  gefunden, so dass die Autoren eine generelle Dosisreduktion bei Einschränkung der kardialen Pumpfunktion nicht empfehlen [38].

Das Verteilungsvolumen von Disopyramid korreliert eng mit dem kardialen Index, so dass deutlich höhere Spiegel nach schneller intravenöser Gabe auftraten [22]. Darüber hinaus ist die Clearance reduziert, so dass die Gefahr akut toxischer Effekte, insbesondere bei nicht kompensierter Herzinsuffizienz, steigt. Die sättigbare Proteinbindung und damit nichtlineare Kinetik des Disopyramids erschwert die genaue Vorhersage von Plasmaspiegeln. Amiodaron zeichnet sich durch ein großes Verteilungsvolumen (Größenordnung 5000l) bei geringer Clearance aus [25]. Darüber hinaus besitzt es einen aktiven Metaboliten (Desmethylamiodaron), der wie die Muttersubstanz in das Fettgewebe aufgenommen wird. Die ohnehin lange HWZ (28–45 Tage) scheint bei herzinsuffizienten Patienten bis auf maximale Werte um 120 Tage verlängert zu sein. Die genaue Vorhersage des Plasmaspiegels wird auch durch die interindividuell sehr variable Bioverfügbarkeit (20–60%) erschwert. Das Klasse-III-Antiarrhythmikum Ibutilid wies in unterschiedlichen Stadien der Herzinsuffizienz keine substanzlich veränderte Pharmakokinetik auf [37].

Chinidin weist nach oraler Gabe ein um etwa 1/3 reduziertes Verteilungsvolumen auf, so dass unerwar-

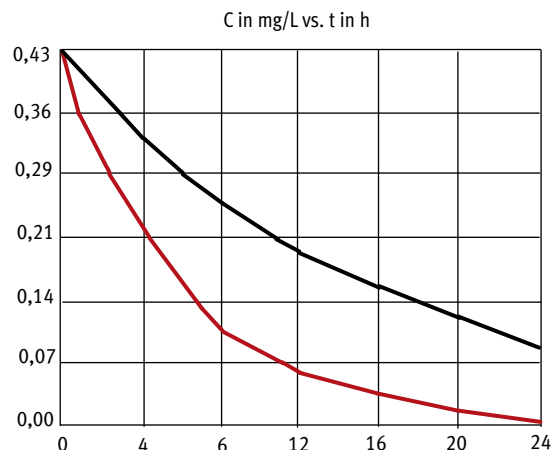


Abb. 1: Simulation von Lidocainplasmaspiegel bei Patienten mit und ohne Herzinsuffizienz nach einem einfachen 1-Kompartiment-Modell (nach [12])

tet hohe Plasmaspiegel in den besser perfundierten Organen wie z.B. dem ZNS auftreten können. Die HWZ selbst wird durch die Herzinsuffizienz kaum verändert [12]. Das Verteilungsvolumen war nach intravenöser Lidocaingabe erniedrigt, was höhere Plasmaspiegel zur Folge haben kann. Auch die verminderte hepatische Extraktion beeinflusst die Lidocainkinetik. So wurde eine verlängerte Halbwertszeit von Lidocain und des Metaboliten (Monoethylglycinexylidide, Glycinexylidide) beobachtet. Auf Grund dieser pathophysiologischen Veränderungen wurden bis zu 50% höhere Spiegel unter Steady-State-Bedingungen gemessen [12]. Auf Grund der verminderten Clearance von Chinidin und Lidocain wäre es sinnvoll, die Tagesdosis zu reduzieren und die Spiegel zu messen (Drug Monitoring), um Nebenwirkungen zu vermeiden. Um den massiven Effekt der Herzinsuffizienz zu illustrieren, wurde in Abb. 1 der Konzentrationsverlauf von Lidocain nach intravenöser Gabe simuliert. Allein der große Unterschied der Halbwertszeiten (4,3 versus 10,2 Stunden) führt zu relevanten Unterschieden.

### Phosphodiesterasehemmer

Die Clearance von Theophyllin wird durch die kardiale Insuffizienz deutlich vermindert und die Halbwertszeit verdoppelt sich etwa, was sich insbesondere bei wiederholten Gaben oder Infusionen auswirken würde. Das Verteilungsvolumen verändert sich dagegen praktisch nicht, wobei insgesamt die interindividuelle Variabilität der pharmakokinetischen Eigenschaften von Theophyllin bedeutend ist [12]. Der kardiotope PDE-Hemmer Enoximon scheint bei Patienten mit akuter Herzinsuffizienz (NYHA II-IV) bei Dauerinfusionen von 10 µg/kg/min eine Akkumulationsneigung zu haben, die möglicherweise auf eine nichtlineare Kinetik zurückzuführen ist [36]. Woolfrey et al. [43] verglichen die Pharmakokinetik nach intravenöser Gabe von Milrinon bei Patienten



mit Stauungsinsuffizienz (NYHA I-II) mit mittelgradiger und schwerer Niereninsuffizienz. Die mittleren Steady-State-Konzentrationen nach Infusion von 50 µg über 10 Minuten und nachfolgender Infusion über 18 Stunden (0,45 bzw. 0,35 µg/kg\*min) lagen in beiden Gruppen im therapeutischen Bereich von 100–300 ng/ml. Schwere Nebenwirkungen wurden nicht beobachtet. Die Halbwertszeit nach intravenöser Gabe von Milrinon beträgt bei herzinsuffizienten Patienten etwa 1,7 Stunden bei einer Clearance von 0,15 L/min/kg und einem  $V_d$  von 0,35 L/kg [2]. Die Pharmakokinetik und Pharmakodynamik des PDE-III-Hemmers Pimobendan wurde an 8 herzinsuffizienten Patienten (NYHA III-IV) sowohl nach Einmalgabe von 5 mg als auch nach wiederholter Gabe über 2 Wochen geprüft [8]. Nach Einmalgabe betragen die  $T_{max}$ -Werte etwa 0,9 Stunden, wobei mittlere maximale Spiegel von 16–17 ng/ml für beide Enantiomere gefunden wurden. Die mittleren Halbwertszeiten betragen etwa 2,6–2,9 Stunden und das Verteilungsvolumen um 3,2 L/kg. Nach wiederholter Gabe zeigte sich eine schnellere Absorption mit mittleren  $T_{max}$ -Werten bis 0,71 Stunden.

### Diskussion und klinische Relevanz

Die Relevanz veränderter Resorptions- und Eliminationseigenschaften hängt in erster Linie von der therapeutischen Breite eines Medikaments ab. Einerseits müssen toxische Spiegel, d.h. eine Akkumulation bei wiederholter Gabe, vermieden werden und andererseits sollten kontinuierliche effektive Blutspiegel erreicht werden. Ist die therapeutische Breite gering, z.B. bei Digitalispräparaten oder Theophyllin, bietet sich ein engmaschiges Drug Monitoring bei Verdacht auf Verschlechterung der kardialen Leistung an. Bei anderen Medikamentengruppen werden eher der klinische Befund und kardiologische Funktionsparameter die Dosisadaptation bestimmen. Während der Therapie mit Diuretika werden Gewichtsentwicklung, Ödeme, Vitalfunktionen und die Pumpeigenschaften des Herzens im UKG die Dosis und ggf. auch die Wahl und den Applikationsweg des Diuretikums oder der Diuretikakombinationen [19] bestimmen. Für den ACE-Hemmer Fosinopril wird keine Dosisadjustierung notwendig sein, während bei Enalapril und Lisinopril auf Grund der pharmakokinetischen Ergebnisse eine Neigung zur Akkumulation eher möglich ist. Antiarrhythmika sind zumindest in der Anfangsphase einer noch nicht kompensierten Herzinsuffizienz sehr schwer einzuschätzen und rechtfertigen neben einer möglichst niedrigen Initialdosis ein engmaschiges Monitoring. Zusätzlich können Elektrolytdysbalancen – z.B. als Folge von Diuretikatherapien – und Interaktionen klinisch relevant werden.

### Literatur

1. Bellissant E, Chau NP, Thuille C et al. Pharmacokinetic-pharmacodynamic model relating spiraprilat plasma concentrations to systemic and regional hemodynamic effects

- in congestive heart failure. *Journal of Cardiovascular Pharmacology* 1997; 30 (2): 253-260.
2. Benotti JR, Lesko LJ, McCue JE, Alpert JS. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of milrinone in chronic congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1985; 56 (10): 685-689.
3. Bircher J, Lotterer, E. *Klinisch-Pharmakologische Datensammlung*. Gustav Fischer, Stuttgart 1988.
4. Boyd CAR. Vascular flow and the compartmental distribution of transported solutes within the small intestine. In: Kramer M, Lauterbach F (eds). *Intestinal Permeation*. Excerpta Medica, Amsterdam 1977, 41-47.
5. Brater DC. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of torasemide in health and disease. *Journal of Cardiovascular Pharmacol Disease* 1993; 22 (Suppl. 3): S24-S31.
6. Chaturvedi PR, O'Donnell JP, Nicholas JM et al. Steady state absorption kinetics and pharmacodynamics of furosemide in congestive heart failure. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 1987; 25: 123-128.
7. Chen DG, Feng QP, Wang ZQ, Chen K. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of nifedipine in patients with congestive heart failure. *Chung Kuo Yao Li Hsueh Pao* 1989; 10: 233-238.
8. Chu KM, Shieh S-M, Hu OY-P. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of enantiomers of pimobendan in patients with dilated cardiomyopathy and congestive heart failure after single and repeated oral dosing. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 1995; 57 (6): 610-621.
9. Ford NF, Natarajan C, Fulmor IE, Smith RA, Hui KK. Invasive pharmacodynamics of fosinopril in patients with congestive heart failure. *J Clin Pharmacol* 1995; 35: 785-793.
10. Gerckens U, Grube E, Mengden T et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of ramipril in patients with congestive heart failure (NYHA III-IV). *Journal of Cardiovascular Pharmacology* 1989; 13 (Suppl. 3): S49-S51.
11. Gibaldi M, Perrier D. *Pharmacokinetics. Drugs and the Pharmaceutical Sciences*. Vol. 1., Marcel Dekker, NY 1975.
12. Gillies HC, Rogers HJ, Spector RG, Trounce JR. *Textbook of Clinical Pharmacology*. Edward Arnold, London 1986, 119-145.
13. Greenbaum R, Zucchelli P, Caspi A et al. Comparison of pharmacokinetics of fosinoprilat with enalaprilat and lisinopril in patients with congestive heart failure and chronic renal insufficiency. *Br J Clin Pharmacol* 2000; 49 (1): 23-31.
14. Holford N. *Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics. The quantitative basis for therapeutics*. In: Melmon KL, Morelli HF, Hoffman BB, Nierenberg DW (eds). *Clinical Pharmacology*. McGraw Hill, New York 1992, 951-964.
15. Keller F, Schwarz A. *Pharmakokinetik bei Niereninsuffizienz*. Gustav Fischer, Stuttgart 1987, 52-59.
16. Kessler KM, Kayden DS, Estes DM et al. Procainamid pharmacokinetics in patients with acute myocardial infarction or congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1986; 7: 1131-1139.
17. Kostis JB, Garland WT, Delaney C, Norton J, Liao W. Fosinopril: Pharmacokinetics and pharmacodynamics in congestive heart failure. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 1995; 58 (6): 660-665.
18. Kostis JB, Vachharajani NN, Hadjilambri OW et al. The pharmacokinetics of irbesartan in heart failure. *J Clin Pharmacol* 2001; 41: 935-942.
19. Kramer BK, Schweda F, Riegger GA. Diuretic treatment and diuretic resistance in heart failure. *Am J Med* 1999; 106 (1): 90-96.
20. Kramer WG. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of torasemide in congestive heart failure. *Cardiology* 1994; 84 (Suppl. 2): 108-114.
21. Læer S, Mir TS, Behn F et al. Carvedilol therapy in pediatric patients with congestive heart failure: a study investigating clinical and pharmacokinetic parameters. *Am Heart J* 2002; 143: 916-922.
22. Landmark K, Bredesen JE, Thaulow E, Simonsen S, Amalie JP. Pharmacokinetics of disopyramide in patients with im-

- ment to moderate cardiac failure. *Eur J Clin Pharmacol* 1981; 19: 187-192.
23. Lo MW, Toh J, Emmert SE et al. Pharmacokinetics of intravenous and oral losartan in patients with heart failure. *J Clin Pharmacol* 1998; 38: 525-532.
  24. McElnay JC, al-Furaih TA, Hughes CM, Scott MG, Nicholls DP. A pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluation of buffered sublingual captopril in patients with congestive heart failure. *Eur J Clin Pharmacol* 1996; 49: 471-476.
  25. McKenna WJ, Harris L, Mulrow JP, Rowland E, Holt DW. Amiodarone dose titration: A method to minimize side effects during longterm treatment. *Br J Clin Practice* 1986; 40 (Suppl. 44): 121-131.
  26. Oliver GC. In Symposium on digitalis. Ed. Storstein O, Gylde-nal Norsk Forlag, Oslo 1973.
  27. Pereira CM, Tam YK, Collins-Nakai RL. The pharmacokinetics of captopril in infants with congestive heart failure. *Therapeutic Drug Monitoring* 1991; 13: 209-214.
  28. Prasad PP, Yeh CM, Gurrieri P et al. Pharmacokinetics of multiple doses of valsartan in patients with heart failure. *J Cardiovasc Pharmacol* 2002; 40: 801-807.
  29. Rademaker M, Shaw TR, Williams BC et al. Intravenous captopril treatment in patients with severe cardiac failure. *Brit Heart Journal* 1986; 55: 187-190.
  30. Reid JL, Rubin PC, Whiting B. Lecture Notes on Clinical Pharmacology. Chapter 3: Influence of Disease on Pharmacokinetics and Pharmacodynamics. Blackwell Scientific Pub., London 1992, 27-34.
  31. Ritschel WA. Angewandte Biopharmazie. Kap. 8: Verteilung. (Distribution). Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart 1973, 83-146.
  32. Rosenthal E, Francis RJ, Brown AN et al. A pharmacokinetic study of cilazapril in patients with congestive heart failure. *Brit Journal of Clin Pharmacology* 1989; 27: 267S-273S.
  33. Rowland M, Tozer TM. Clinical Pharmacokinetics: Concepts and Applications. Chapter 21: Metabolite Kinetics. Lea & Febinger, Philadelphia 1989, 347-375.
  34. Schwartz JB, Taylor A, Abernethy D et al. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of enalapril in patients with congestive heart failure and patients with hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 1985; 7: 767-776.
  35. Shimamoto Y, Fukada T, Tominari S et al. Decreased clearance in patients with congestive heart failure. *Eur Clin Pharmacol* 2013; 69: 449-457.
  36. Smith NA, Kates RE, Lebsack C et al. Clinical pharmacology of intravenous enoximone: pharmacokinetics and pharmacodynamics in patients with heart failure. *Am Heart J* 1991; 122: 755-763.
  37. Tisdale JE, Overholser BR, Sowinski KM et al. Pharmacokinetics of ibutilide in patients with heart failure due to left ventricular systolic dysfunction. *Pharmacotherapy* 2008; 28: 1461-1470.
  38. Tisdale JE, Rudis MI, Padhi ID et al. Disposition of procainamide in patients with chronic congestive heart failure receiving medical therapy. *J Clin Pharmacol* 1996; 36 (1): 35-41.
  39. Trzepacz PT, DiMartini A, Tringali R. Psychopharmacologic issue in organ transplantation. Part I: Pharmacokinetics in organ failure and psychiatric aspects of immunosuppressant and anti-infectious agents. *Psychosomatics* 1993; 34: 199-207.
  40. Vadiel K, O'Rangers EA, Klamerus KJ et al. Pharmacokinetics of intravenous amiodarone in patients with impaired left ventricular function. *J Clin Pharmacol* 1996; 36: 720-727.
  41. Van Meyel JJ, Gerlag PG, Smits P et al. Absorption of high dose furosemide (frusemide) in congestive heart failure. *Clin Pharmacokinet* 1992; 22: 308-318.
  42. Vasko MR, Cartwright DB, Knochel JP, Nixon JV, Brater DC. Furosemide absorption altered in decompensated congestive heart failure. *Ann Intern Med* 1985; 102: 314-318.
  43. Woolfrey SG, Hegbrant J, Thysell H et al. Dose regimen for milrinone in congestive heart failure patients with moderate and severe renal failure. *J Pharm Pharmacol* 1995; 47: 651-655.
  44. Woosley RL, Echt DS, Roden DM. Effects of congestive heart failure on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of antiarrhythmic agents. *American Journal of Cardiology* 1986; 57: 25B-33B.

**Interessenvermerk**

Es besteht kein Interessenkonflikt.

**Korrespondenzadresse**

Dr. med. Dr. rer. nat. Horst J. Koch MFPM DCPSA  
Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie  
HELIOS Klinikum  
Gartenstraße 6  
08280 Aue  
E-Mail: horst.koch@helios-kliniken.de