

Journal für Kardiologie

Austrian Journal of Cardiology

Österreichische Zeitschrift für Herz-Kreislauserkrankungen

Angiotensin II

(Typ-1)-Rezeptorblocker in der Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz

Huber K, Pichler R

Journal für Kardiologie - Austrian

Journal of Cardiology 1999; 6

(12), 607-611

Homepage:

www.kup.at/kardiologie

Online-Datenbank
mit Autoren-
und Stichwortsuche



Offizielles
Partnerjournal der ÖKG



Member of the ESC-Editor's Club



Offizielles Organ des
Österreichischen Herzfonds



ACVC
Association for
Acute CardioVascular Care

In Kooperation
mit der ACVC

Indexed in ESCI
part of Web of Science

Indexed in EMBASE

Krause & Pachernegg GmbH • Verlag für Medizin und Wirtschaft • A-3003 Gablitz

P.b.b. 02Z031105M,

Verlagsort: 3003 Gablitz, Linzerstraße 177A/21

Preis: EUR 10,-

Datenschutz:

Ihre Daten unterliegen dem Datenschutzgesetz und werden nicht an Dritte weitergegeben. Die Daten werden vom Verlag ausschließlich für den Versand der PDF-Files des Journals für Kardiologie und eventueller weiterer Informationen das Journal betreffend genutzt.

Lieferung:

Die Lieferung umfasst die jeweils aktuelle Ausgabe des Journals für Kardiologie. Sie werden per E-Mail informiert, durch Klick auf den gesendeten Link erhalten Sie die komplette Ausgabe als PDF (Umfang ca. 5–10 MB). Außerhalb dieses Angebots ist keine Lieferung möglich.

Abbestellen:

Das Gratis-Online-Abonnement kann jederzeit per Mausklick wieder abbestellt werden. In jeder Benachrichtigung finden Sie die Information, wie das Abo abbestellt werden kann.

Das e-Journal

Journal für Kardiologie

- ✓ steht als PDF-Datei (ca. 5–10 MB) stets internetunabhängig zur Verfügung
- ✓ kann bei geringem Platzaufwand gespeichert werden
- ✓ ist jederzeit abrufbar
- ✓ bietet einen direkten, ortsunabhängigen Zugriff
- ✓ ist funktionsfähig auf Tablets, iPads und den meisten marktüblichen e-Book-Readern
- ✓ ist leicht im Volltext durchsuchbar
- ✓ umfasst neben Texten und Bildern ggf. auch eingebettete Videosequenzen.

Angiotensin II (Typ-1) -Rezeptorblocker in der Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz

Kurt Huber, Raimund Pichler*

Angiotensin II-Typ 1-Rezeptor-Blocker (AT₁-Blocker) kamen in den vergangenen Jahren zunehmend in der Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz zum Einsatz. Dabei konnten vielversprechende tierexperimentelle Daten durch erste Pilot-Studien an Patienten bestätigt werden. AT₁-Blocker haben, ähnlich wie ACE-Hemmer, günstige kurz- und längerfristige Eigenschaften auf hämodynamische Meßparameter, sie sind antiproliferativ und antifibrotisch wirksam, verhindern im Gegensatz zu ACE-Hemmern ungünstige Wirkungen erhöhter Angiotensin II-Spiegel bei gleichzeitiger Begünstigung deren positiver Wirkungen auf AT₂-Rezeptoren und haben möglicherweise protektive und lebensverlängernde Effekte durch ihre antiatherogenen und antithrombotischen/profibrinolytischen Eigenschaften. Dabei weisen sie im Vergleich zu ACE-Hemmern ein sehr geringes Nebenwirkungsprofil auf. Präliminäre Ergebnisse von laufenden prospektiven klinischen Mortalitäts-Studien, die den Effekt von AT₁-Blockern gegenüber ACE-Hemmern, aber auch den Effekt einer Kombinationstherapie beider Substanzgruppen bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz untersuchen, werden in Kürze erwartet. Ob die nachweisbaren pharmakodynamischen Unterschiede der kommerziell erhältlichen AT₁-Blocker sich auch klinisch auswirken, ist nach wie vor eine offene Frage und kann aufgrund der derzeit vorliegenden Studienergebnisse nicht schlüssig beantwortet werden.

Angiotensin II-type 1-receptor antagonists (AT₁-blocker) have been used increasingly during past years for the treatment of congestive heart failure. Thereby, promising data of experimental trials have been confirmed by first clinical pilot-studies. Similar to ACE-inhibition, AT₁-receptor blockade has beneficial effects on short- and long-term hemodynamic variables, AT₁-blockers are antiproliferative and antifibrotic, in opposite to ACE-inhibitors AT₁-blockers are able to neutralise unfavorable effects of elevated angiotensin II plasma levels while increasing their positive effects on angiotensin II-type 2-receptors. Furthermore, AT₁-blockers are believed to provide antiatherogenic and antithrombotic/profibrinolytic effects which might contribute to their protective action and prolong survival of patients with chronic heart failure. Moreover, the profile of side effects is extremely compared with ACE-inhibitors. Ongoing prospective mortality trials are investigating the effect of AT₁-blockers versus ACE-inhibitors or a combination of both therapeutic options in patients with chronic heart failure and first preliminary results are eagerly awaited. It is still an open question whether the known pharmacodynamical differences between the commercially available AT₁-blockers will also have significant effects on clinical outcome. *J Kardiol* 1999; 6: 607–11.

ACE-Hemmer haben in den vergangenen Jahren die Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz revolutioniert [1]. Insgesamt wird der Therapieerfolg der ACE-Hemmer an ihrem positiven Einfluß auf im wesentlichen drei Zielgrößen gemessen: der effektiven Blutdrucksenkung, der Blockade von Wachstumsprozessen (z. B. linksventrikuläre Hypertrophie, interstitielle Fibrose) und an der Reduktion der Mortalität. ACE-Hemmer haben im Vergleich zu Angiotensin II-Typ 1-Rezeptorblockern (AT₁-Blocker) unterschiedliche Wirkmechanismen [1]:

1. ACE-Hemmer erhöhen die Bradykininwirkung durch Hemmung des Bradykinin-Abbaues in seine inaktiven Metaboliten. Grund dafür ist, daß das „Angiotensin Converting Enzyme“ (ACE) eine größere Affinität für Bradykinin als für Angiotensin I aufweist [2]. Diesem Wirkmechanismus werden einerseits positive Effekte auf das Gefäßsystem zugeschrieben (Vasodilatation), andererseits dürfte die Bradykininakkumulation aber auch für unerwünschte Nebenwirkungen der ACE-Hemmer verantwortlich sein (chronisch-trockener Husten, Angioödembildung) [3].

2. ACE-Hemmer hemmen den Großteil der Angiotensin II-Bildung aus Angiotensin I, es gelingt ihnen aber nicht, alle Bildungswege von Angiotensin II zu blockieren. Vor allem im Gewebe kann Angiotensin II über die Wirkung von Enzymen (z. B. Chymase, CAGE, Cathepsin G, t-PA) aus Angiotensin I oder auch aus Angiotensinogen entstehen [4]. ACE-Hemmer sind daher nicht in der Lage, die Angiotensin II-Bildung komplett zu hemmen.

3. Eine weitgehende Verhinderung der Angiotensin II-Bildung führt dazu, daß auch andere Rezeptoren, deren Aktivierung von Angiotensin II abhängt und die einen vasoprotektiven Effekt haben (z. B. Angiotensin II-Typ 2-Rezeptoren) blockiert werden.

Diese Probleme, die sich bei Verwendung von ACE-Hemmern auftun, können durch den Einsatz von AT₁-Blockern verhindert werden. So konnte von Goldberg et al. gezeigt werden, daß der AT₁-Blocker Losartan gegenüber ACE-Hemmern, aber auch gegenüber anderen Medikamenten (Hydrochlorothiazid, Betablocker, Kalzium-Antagonisten) ein sehr günstiges Nebenwirkungsprofil aufweist [5]. Theoretisch stellen somit AT₁-Blocker ein „ideales“ Wirkprinzip dar, und es ergibt sich die Frage, ob es dieser neuen Substanzgruppe gelingen wird, die ACE-Hemmer aus deren angestammten Indikationen (Hypertonie, Herzinsuffizienz) mit der Zeit zu verdrängen oder ob eine Kombination von ACE-Hemmern mit AT₁-Blockern zusätzliche Vorteile bietet.

Kommerziell verfügbare AT₁-Blocker

Der in den meisten experimentellen und klinischen Studien verwendete und damit am besten charakterisierte AT₁-Blocker ist *Losartan*. Seit seiner Einführung sind zahlreiche andere AT₁-Blocker auf den Markt gekommen [6–9]. Sie unterscheiden sich in Wirkstärke (angegeben durch die Hemmkonstante K_i), Selektivität, Hemmtyp (kompetitiv oder nicht kompetitiv), sowie pharmakokinetischen Parametern. Diese Eigenschaften wiederum haben Einfluß auf Metabolismus, Proteinbindung, biologische Halbwertszeit und in der Folge auf die Dosierung der unterschiedlichen AT₁-Blocker [10]. Es ist daher prinzipiell denkbar, daß nicht alle AT₁-Blocker vergleichbare Wirkungen aufweisen, obwohl diese Aussage durch keine gesicherten Daten erhärtet wird und die eher geringfügigen pharmakodynamischen Unterschiede dagegen sprechen [10]. Allerdings wurden bisher keine prospektiven klinischen „head-to-head“-Studien durchgeführt, die diese offene Frage beantwortet hätten.

Kontrollierte klinische Therapiestudien mit AT₁-Blockern in der chronischen Herzinsuffizienz

Seit der Veröffentlichung der ELITE-Studie (Evaluation of Losartan in the Elderly) im Jahre 1997 [11] wurden die „Guidelines“ und „Reviews“ für die Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz um das Kapitel der AT₁-Blocker bereichert. Aufgrund der noch sehr dünnen Datenlage, vor allem, was kontrollierte klinische Studien an größeren Patientenkollektiven anbelangt, blieb den AT₁-Blockern in diesen „Guidelines“ und „Reviews“ aber bisher nur der Platz eines Ersatzes für ACE-Hemmer im Falle deren Unverträglichkeit [12–14]. Die Erfahrungen mit AT₁-Blockern in der chronischen Herzinsuffizienz basieren derzeit im wesentlichen auf 2 Studien: der ELITE-Studie [11] und der RESOLVD-Studie [15, 16]. Die Ergebnisse dieser Studien sind widersprüchlich:

ELITE-Studie

In der ELITE-Studie wurden 722 Patienten mit einem Alter von ≥ 65 Jahren mit ischämischer oder nicht-ischämischer Kardiomyopathie (NYHA Stadien II bis IV) entweder in Behandlungsgruppen mit *Losartan* (bis zu 50 mg/Tag) oder mit *Captopril* (bis zu 150 mg/Tag) randomisiert. Diese Behandlung wurde zusätzlich zur Basistherapie über insgesamt 48 Wochen durchgeführt. Der primäre Studienendpunkt war die therapeutische Beeinflussung der Nierenfunktion, sekundärer Endpunkt war die kardiovaskuläre Ereignisrate. Beide Substanzen führten zu einer vergleichbaren Beeinflussung der Nierenfunktion, während die mit *Losartan* behandelten Patienten eine signifikant geringere Mortalitätsrate aufwiesen (46 % geringeres Risiko als unter *Captopril*; $p = 0,035$). Auch die Nebenwirkungsrate war unter dem AT₁-Blocker geringer. Eine Subgruppenanalyse der Todesursachen ergab, daß für die signifikante Mortalitätsreduktion unter *Losartan* in erster Linie eine Abnahme des „sudden cardiac death“ verantwortlich war. Die Gründe dafür blieben spekulativ.

RESOLVD-Studie

In die RESOLVD-Studie wurden 768 Patienten mit ischämischer oder nicht-ischämischer Kardiomyopathie (NYHA-Stadien II bis III) eingeschlossen und in Behandlungsgruppen mit entweder *Candesartan* (bis zu 16 mg/Tag), *Enalapril* (bis zu 20 mg/Tag), oder einer Kombinationstherapie randomisiert. Die jeweilige Behandlung wurde zusätzlich zur Basistherapie über 43 Wochen durchgeführt. Der primäre Endpunkt der Studie bestand in der therapeutischen Beeinflussung der Belastungstoleranz, als sekundärer Endpunkt wurde das Auftreten bedeutender kardiovaskulärer Ereignisse registriert. Während sich keine signifikanten Unterschiede der verschiedenen Behandlungsgruppen auf die Belastungstoleranz in der ersten Phase der Studie zeigten, kam es zu einer erhöhten Mortalität der mit dem AT₁-Blocker *Candesartan* behandelten Patienten, was zu einem frühzeitigen Abbruch der Studie zwang.

Diese kontroversiellen Ergebnisse könnten dafür sprechen, daß nicht alle klinisch verfügbaren AT₁-Blocker vergleichbar positive Effekte in der Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz hervorrufen. Die Gründe dafür sind derzeit nicht ausreichend bekannt, könnten aber in einem unterschiedlichen Wirkprofil der verschiedenen AT₁-Blocker liegen. Da weder ELITE noch RESOLVD primär als Überlebensstudien ausgelegt waren, müssen die getroffenen Aussagen relativiert und mit Vorsicht betrachtet werden. Kurz- bis mittelfristig ist mit der Veröffentlichung präliminärer Daten aus drei großen Multicenter-Studien

(ELITE II, ValHeFT, CHARM) zu rechnen, die den Effekt von unterschiedlichen AT₁-Blockern auf die Überlebensrate von Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz überprüfen, entweder als Ersatz für ACE-Hemmer oder als Kombinationstherapie mit ACE-Hemmern.

Welche Hinweise sprechen für den Einsatz von AT₁-Blockern in der Herzinsuffizienz?

Pharmakologische Grundlagen der AT₁-Blocker

Die Bedeutung der unterschiedlichen Wirkmechanismen von AT₁-Blockern und ACE-Hemmern im Renin-Angiotensin-Aldosteron-System und die dadurch bedingte bessere Verträglichkeit wurde einleitend bereits diskutiert und in mehreren Übersichtsarbeiten beschrieben [1, 17, 18].

Angiotensin II-Rezeptor-Expression

Ein für die besondere Wirkung der AT₁-Blocker vermutlich wichtiger Punkt ist die Angiotensin II-Rezeptor-Expression im menschlichen Herzen. Im normalen humanen Myokard besteht die Angiotensin II-Rezeptor-Population etwa zu einem Drittel aus den pathophysiologisch ungünstigen AT₁-Rezeptoren, während die zwei verbleibenden Drittel durch die vaskulär und hämodynamisch günstigen AT₂-Rezeptoren gebildet werden [19]. Beide Rezeptortypen werden bei der chronischen Herzinsuffizienz in vergleichbarem Ausmaß hinunterreguliert. Diese Ergebnisse zeigen die mögliche Bedeutung des AT₂-Rezeptors bei der Therapie mit AT₁-Rezeptor-Blockern, da der AT₂-Rezeptor nicht selektiv blockiert wird und das im Überschuß anfallende Angiotensin II in der Lage ist, günstige Effekte (antiproliferative Effekte) über die Stimulation der AT₂-Rezeptoren hervorzurufen [18, 20]. Inwieweit dieser theoretische Vorteil eine klinische Bedeutung hat, muß durch weitere experimentelle Untersuchungen geklärt und abgesichert werden.

Effektive Blutdrucksenkung

Da 25 % aller Herzinsuffizienzen auf einer hypertensiven Herzerkrankung basieren und auch bei anderen Formen der Herzinsuffizienz möglichst niedrige, vom Patienten gerade noch tolerierte Blutdruckwerte mit einer günstigeren Prognose einhergehen, kommt der blutdrucksenkenden Wirkung von AT₁-Blockern eine besondere Bedeutung zu. In zahlreichen Studien konnte gezeigt werden, daß die verschiedenen AT₁-Blocker in der Lage sind, eine adäquate antihypertensive Wirkung zu erzielen [9, 21, 22]. Hinsichtlich des Ausmaßes der Blutdrucksenkung waren beispielsweise *Losartan* und *Valsartan* anderen antihypertensiven Medikamenten, wie z. B. ACE-Hemmern [23, 24], Betablockern [25], oder Kalzium-Antagonisten [26, 27] ebenbürtig. Unter AT₁-Blockern setzt die Blutdrucksenkung langsam ein [21], was besonders bei der Mehrzahl der herzinsuffizienten Patienten, deren Blutdruck häufig niedrig ist, von Vorteil ist und eine langsame Anpassung an die Situation ermöglicht.

Hämodynamische Effekte

Die in verschiedenen experimentellen Tiermodellen nachgewiesenen positiven Effekte von AT₁-Blockern auf hämodynamische und neurohumorale Parameter bei zugrundeliegender Herzinsuffizienz wurden bereits in Studien bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz bestätigt: Crozier et al. [28] untersuchten hämodynamische Kurz- und Langzeitparameter unter der Therapie mit *Losartan*. Es konnte eine Senkung des arteriellen Blutdruckes und des systemischen Gefäßwiderstandes, sowie eine Verbesserung des Herzzeitvolumens nachgewiesen werden [28]. In wei-

teren Dosisfindungsstudien mit *Losartan* zeigte sich, daß die Effekte auf hämodynamische Meßparameter (arterieller Druck, systemischer Gefäßwiderstand, pulmonaler „wedge“-Druck, Pulmonalgefäßwiderstand) bereits mit einer Dosis von 25–50 mg/Tag erreicht werden können und daß eine weitere Dosissteigerung keinen zusätzlichen Vorteil auf die Hämodynamik hat [29]. In einer kürzlich publizierten klinischen Studie konnten Mazayev et al. [30] ähnliche positive hämodynamische Effekte mit dem AT₁-Blocker *Valsartan* in Dosierungen von 40 bis 160 mg/Tag bei Patienten mit Herzinsuffizienz nachweisen, die vorher nicht mit ACE-Hemmern behandelt waren. Dickstein et al. [31] konnten nachweisen, daß die meßbaren Verbesserungen der hämodynamischen Meßwerte unter *Losartan* auch mit einer Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit der Patienten einhergehen. Lang et al. [32] verglichen in ihrer Studie an herzinsuffizienten Patienten den Einfluß von *Losartan* gegenüber dem ACE-Hemmer *Enalapril* auf die Belastungskapazität und den klinischen Status: Zwischen *Losartan* und *Enalapril* fanden sich nach 12-wöchiger Behandlung keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Verlängerung der Dauer der Ergometerbelastung, bei der Beeinflussung eines Dyspnoe-Müdigkeits-Index oder der linksventrikulären Auswurfraction.

Neurohumorale Effekte

Gottlieb et al. [33] untersuchten den Kurzzeiteffekt steigender Dosierungen (5–10–25–75–150 mg) von *Losartan* auf die Plasmaspiegel von Renin, Aldosteron, Angiotensin II und Noradrenalin bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz. Im Gegensatz zu einer ACE-Hemmer-Therapie kam es unter dem AT₁-Blocker zu einem Anstieg der Plasma-Renin- und -Angiotensin II-Spiegel, Aldosteronspiegel wurden vermindert und Noradrenalinspiegel blieben unbeeinflusst [33]. Auch Dickstein et al. [29] konnten einen dosisabhängigen erhöhenden Effekt von *Losartan* auf Renin- und Angiotensin II-Spiegel beobachten, der, entgegengesetzt zu den beschriebenen hämodynamischen Effekten, bis zu einer Tagesdosis von 150 mg nachweisbar und bei dieser höchsten überprüften Dosis auch am stärksten ausgeprägt war [29]. Im Gegensatz zu Gottlieb et al. [33] fanden die Autoren nicht nur auf den Aldosteronspiegel, sondern auch auf den Noradrenalinspiegel einen reduzierenden Effekt [29]. Vergleichbare Effekte auf die Renin-, Angiotensin II- und Aldosteronspiegel wurden auch mit dem AT₁-Blocker *Valsartan* bei herzinsuffizienten Patienten beschrieben [30].

Mit *Losartan* wurde außerdem eine Verbesserung der natriuretischen Antwort auf ANF (atrialer natriuretischer Faktor) bei Ratten mit chronischem Herzversagen beschrieben [34]. Diese Ergebnisse bestätigen die Bedeutung von Angiotensin II bei der Entstehung der Natriumretention durch eine unterdrückte Reizantwort der Nieren auf ANF und weisen gleichzeitig auf die Bedeutung von AT₁-Blockern in der Behandlung kardialer Ödeme hin.

Fehlende Effekte auf den Bradykinin-Metabolismus

Die spezifische Wirkung von AT₁-Blockern gegenüber der unspezifischen Wirkung von ACE-Hemmern bedeutet auch, daß es unter AT₁-Blockern zu keiner Beeinflussung von Bradykinin, Enkephalinen oder Substanz P kommt. Die damit verbundene Reduktion der unerwünschten Nebenwirkungen wurde bereits erwähnt. Eine erhöhte Bradykinin-Konzentration ist aber möglicherweise auch für andere unerwünschte Effekte mitverantwortlich, wie z. B. für die sogenannte „first-dose“-Hypotension unter ACE-Hemmern [35, 36] oder für eine verstärkte Katecholaminsekretion [37]. Dabei tritt die „first-dose“-Hypotension besonders bei Pa-

tienten mit Hyponatriämie, Hypovolämie, niedrigen basalen Blutdruckwerten, Niereninsuffizienz und erhöhten basalen Renin- und Aldosteronspiegeln auf, alles typische Determinanten einer chronischen Herzinsuffizienz [38, 39]. Keine Rolle hingegen dürfte Bradykinin auf die vasodilatatorischen Effekte von *Losartan* und *Enalapril* bei Patienten mit Herzinsuffizienz haben [40].

Antiproliferative Effekte

Mehrere Autoren [41, 42] konnten zeigen, daß sowohl ACE-Hemmer (Captopril, Enalapril) als auch der AT₁-Blocker *Losartan* in vergleichbarer Weise in der Lage sind, eine experimentell (Rattenmodell) durch Volumsbelastung erzeugte Linksventrikel-Hypertrophie rückgängig zu machen. Tedesco et al. [43] zeigten bei hypertonen Patienten, die über 22 Monate mit *Losartan* behandelt wurden, sowohl einen antihypertensiven Effekt als auch eine signifikante Reduktion der linksventrikulären Masse (nach 10 und 22 Monaten). Ein ähnlicher reduzierender Effekt auf die Linksventrikel-Hypertrophie beim Patienten konnte nach 8 Monaten Therapie mit dem AT₁-Blocker *Valsartan* bei Patienten mit essentieller Hypertonie nachgewiesen werden [44]. Auch diese Daten sind eine Bestätigung früherer tierexperimenteller Untersuchungen [45]. Neben diesen antiproliferativen Effekten auf die Myokardhypertrophie konnten für AT₁-Blocker auch antifibrotische Effekte experimentell nachgewiesen werden [46]. Da Angiotensin II in zirkulierenden Monozyten [47] und in plaqueständigen Monozyten/Makrophagen [48] exprimiert wird und beide Zelltypen für lokale Inflamationsmechanismen und in der Folge für Plaquewachstum und -ruptur bedeutsam sind [49, 50], könnte einer effektiven Blockade der Angiotensin II-Wirkungen eine besondere Bedeutung bei der Plaque-retention und somit für die Prognose von Patienten mit ischämischer Herzinsuffizienz zukommen.

Beeinflussung der Überlebensrate

Während Langzeitergebnisse einer AT₁-Rezeptor-Blockade auf die Überlebensrate beim Menschen in prospektiv kontrollierten Studien erst generiert werden (wie oben diskutiert, sind die ELITE 1-Studie und die RESOLVD-Studie primär nicht darauf ausgerichtet gewesen, diese Frage zu beantworten), konnte kürzlich in einem Tiermodell (Ratte) unter Verwendung des AT₁-Blockers *Irbesartan* erstmals ein starker und dosisabhängiger Effekt auf die Überlebensrate bei experimentell ischämischer Herzinsuffizienz nachgewiesen werden [51]. Dieser lebensverlängernde Effekt konnte auf eine Kombination günstiger Effekte auf die systemische und koronare Hämodynamik, auf die kardiale Pumpfunktion und auf die Verhinderung der Entstehung einer Linksventrikelhypertrophie zurückgeführt werden [51] und könnte so auf einen zu erwartenden Nutzen bei der Langzeitbehandlung der chronischen Herzinsuffizienz beim Menschen durch AT₁-Blocker hinweisen. Diesen vielversprechenden Ergebnissen steht eine andere jüngste Publikation gegenüber, die an einem Herzinsuffizienzmodell am Hamster einen lebensverlängernden Effekt für den ACE-Hemmer Quinapril, nicht aber für den AT₁-Blocker *Losartan* beschrieben hat [52]. Damit tritt klar zu Tage, daß sich Tiermodelle nur bedingt für Aussagen über Überlebensrate und Reduktion der Linksventrikel-Hypertrophie beim Menschen eignen und daß die Ergebnisse der laufenden klinischen Studien zu dieser Fragestellung abgewartet werden müssen.

Antiarrhythmische Effekte

In der ELITE-Studie wurde eine signifikante Reduktion der Fälle von plötzlichem Herztod unter der *Losartan*-The-

rapie beschrieben [11]. Aus experimentellen Untersuchungen geht hervor, daß möglicherweise eine Erhöhung von Angiotensin II, die direkte Wirkung von Losartan, oder eine Kombination beider Mechanismen antiarrhythmische Effekte erklären könnte [53]. Ob dieser Effekt allerdings von klinischer Bedeutung ist, ist nicht geklärt und wegen der beschriebenen proarrhythmogenen Wirkung von Angiotensin II [54] auch sehr fraglich.

Antithrombotische Effekte

Erst kürzlich wurde von Goodfield et al. [55] beschrieben, daß der antithrombotische/profibrinolytische Effekt, der bei einer Therapie mit verschiedenen ACE-Hemmern (Captopril [56], Ramipril [57]) nachgewiesen werden konnte, bei einer Behandlung mit dem AT₁-Blocker *Losartan* in noch stärkerem Ausmaße vorhanden war. Es kam speziell zu einer signifikanten Reduktion der Plasmaspiegel des Plasminogenaktivator-Inhibitors Typ-1 (PAI-1), einem potenten Hemmstoff der endogenen Fibrinolyse und gleichzeitig negativ prädiktivem Risikomarker bei Patienten mit ischämischer Herzkrankheit [50, 58]. Angiotensin II ist einer der wichtigsten Mediatoren der PAI-1-Produktion in Endothelzellen und glatten Muskelzellen [59, 60] und dabei wahrscheinlich sowohl über den AT₁-Rezeptor als auch über den AT₄-Rezeptor wirksam.

Renoprotektive Effekte

Da Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz häufig auch eine begleitende Nierenfunktionsstörung entwickeln, können die bekannten renoprotektiven Effekte von AT₁-Blockern [61] die Langzeitprognose der herzinsuffizienten Patienten günstig beeinflussen.

Zukünftige Aspekte einer Kombinationstherapie von ACE-Hemmern und AT₁-Rezeptor-Blockern

Erste Pilot-Studien an relativ kleinen Patientenzahlen haben gezeigt, daß eine Kombinationstherapie mit ACE-Hemmer und AT₁-Rezeptor-Blockern die positiven Wirkmechanismen beider Substanzgruppen vereinen und einen besseren klinischen Nettoeffekt erzielen kann. So führte die Gabe eines AT₁-Blockers (50 mg *Losartan* täglich) zusätzlich zu einer maximalen ACE-Hemmung mit unterschiedlichen Substanzen (*Captopril*, *Enalapril*, *Fosinopril*, *Lisinopril*) bei Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz zu einer signifikanten Verbesserung der Leistungskapazität [62]. In einer anderen Studie konnte gezeigt werden, daß der AT₁-Blocker *Valsartan* in der Lage ist, die hämodynamischen Kurz- und Langzeiteffekte, aber auch die neurohumoralen Effekte einer chronischen ACE-Hemmer-Therapie (*Lisinopril*) bei stabilen Patienten mit Herzinsuffizienz günstig zu beeinflussen [63]. Dieser additive Effekt einer AT₁-Rezeptor-Blockade könnte darauf zurückzuführen sein, daß trotz einer langfristigen ACE-Hemmer-Therapie erhöhte Angiotensin II-Spiegel existieren können, deren negative Effekte durch eine zusätzliche AT₁-Rezeptor-Blockade antagonisiert werden [63]. Die Frage, ob in der Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz eine Kombinationstherapie ACE-Hemmer/AT₁-Rezeptor-Blocker der jeweiligen Einzeltherapie überlegen ist, wird schon bald durch derzeit laufende prospektive klinischen Studien beantwortet werden können.

Literatur:

- Huber K, Pachinger O, Pichler M, Klein W. Pathophysiologische Mechanismen des Renin-Angiotensin-Systems und deren pharmakologische Beeinflussung durch ACE-Hemmer oder Angiotensin II (Typ-1)-Rezeptorblocker bei kardiovaskulären Erkrankungen. *Z Kardiologie* 1997; 86: 239–50.
- Ehlers MRW, Riordon JF. Angiotensin Converting Enzyme. In: Laragh, GH and Brenner, B (eds.): *Hypertension*. Raven Press, New York, 1990; 1217–31.
- Simon S, Black H, Moser M, Berland W. Cough and ACE-inhibitors. *Arch Intern Med* 1992; 152: 1698–700.
- Urata H, Nishimura H, Ganten D. Mechanisms of angiotensin II formation in humans. *Eur Heart J* 1995; 16: 79–85.
- Goldberg AI, Dunlay MC, Sweet CS. Safety and tolerability of losartan compared with atenolol, felodipine and angiotensin converting enzyme inhibitors. *J Hypertens* 1995; 13: S77–S80.
- Christen Y, Waeber B, Nussberger J et al. Oral administration of DuP 753, a specific angiotensin II receptor antagonist, to normal male volunteers. *Circulation* 1991; 83: 1333–42.
- Morimoto S, Ogihara T. TCV-116: a new angiotensin II type-1 receptor antagonist. *Cardiovasc Drug Rev* 1994; 12: 153–64.
- Sissman J, Bouroudian M, Armagnat C et al. Angiotensin II blockade in healthy volunteers: tolerability and impact on renin angiotensin system components of single and repeated doses of a new angiotensin II receptor antagonist SR47436 (BMS186295). *J Hypertension* 1994; 12: 508.
- Mueller P, Cohen T, De Gasparo M et al. Angiotensin II receptor blockade with single doses of valsartan in healthy, normotensive subjects. *Eur J Clin Pharmacol* 1994; 47: 231–45.
- Dominiak P. AT₁-Rezeptorantagonisten: gibt es Unterschiede? *J Kardiologie* 1999; 6: 488–94.
- Pitt B, Segal R, Martinez FA, Meurers G, Cowley AJ, Thomas I, Deedwania PC, Ney DE, Snively DB, Chang PI, on behalf of ELITE Study Investigators. Randomised trial of losartan versus captopril in patients over 65 with heart failure. *Lancet* 1997; 349: 747–52.
- The Task Force of the Working Group on Heart Failure of the European Society of Cardiology. The treatment of heart failure. *Eur Heart J* 1997; 18: 736–53.
- Kimmelstiel C, Udelson J, Smith J, Konstam MA. Current concepts in the treatment of patients with heart failure. *ACC Curr J Rev* 1998; 39–43.
- Consensus Recommendations for the Management of Chronic Heart Failure. *Am J Cardiol* 1999; 83: 1A–38A.
- Yusuf S, Maggioni AP, Held P, Pouleau JL. Effects of candesartan, enalapril, or their combination on exercise capacity, ventricular function, clinical deterioration and quality of life in heart failure: randomized evaluation of strategies for left ventricular dysfunction (RESOLVD). *Circulation* 1997; 96: 1452 (abstract).
- McKelvie R, Yusuf S, Pericak D, Held P. Comparison of candesartan, enalapril, and their combination in congestive heart failure: Randomized Evaluation of Strategies for Left Ventricular Dysfunction (RESOLVD Pilot Study). *Eur Heart J* 1998; 19: 133 (abstract).
- Messerli FH, Weber MA, Brunner HR. Angiotensin II receptor inhibition: A new therapeutic principle. *Arch Intern Med* 1996; 156: 1957–65.
- Schieffer B, Drexler H. Therapie der chronischen Herzinsuffizienz mit ACE-Hemmern versus AT₁-Rezeptor-Antagonisten. *Herz* 1997; 22: 355–62.
- Regitz-Zagrosek V, Neuss M, Fleck E. Effects of angiotensin receptor antagonists in heart failure: clinical and experimental aspects. *Eur Heart J* 1995; 16: 86–91.
- Liu Y-H, Yang X-P, Sharov VG, Nass O, Sabbah HN, Peterson E, Carretero OA. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II type 1 receptor antagonists in rats with heart failure. *J Clin Invest* 1997; 99: 1926–35.
- Goldberg MR, Bradstreet TE, McWilliams EJ et al. Biochemical effects of losartan, a non-peptide angiotensin II receptor antagonist, on the renin-angiotensin-aldosterone system in hypertensive patients. *Hypertension* 1995; 25: 37–42.
- van den Meiracker AH, Admiraal PJ, Janssen JA. Hemodynamic and biochemical effects of the AT₁ receptor antagonist irbesartan in hypertension. *Hypertension* 1995; 25: 22–9.
- Tikkanen I, Omvik P, Jensen HA. Comparison of the angiotensin II antagonist losartan with the angiotensin enzyme inhibitor enalapril in patients with essential hypertension. *J Hypertens* 1995; 13: 1343–51.
- Hoiwerda NJ, Fogari R, Angeli F et al. Valsartan, a new angiotensin II antagonist for the treatment of essential hypertension: efficacy and safety compared with placebo and enalapril. *J Hypertens* 1996; 14: 1147–51.
- Dahlöf B, Keller SE, Makris L, Goldberg AI, Sweet CS, Lim NY. Efficacy and tolerability of losartan potassium and atenolol in patients with mild to moderate hypertension. *Am J Hypertens* 1995; 8: 578–83.
- Chan JCN, Critchley JAJH, Lappe JT, Raskin SJ, Snively D, Goldberg AI, Sweet CS. Randomised, double-blind, parallel study of the anti-hypertensive efficacy and safety of losartan potassium compared with felodipine ER in elderly patients with mild to moderate hypertension. *J Human Hypertens* 1995; 9: 765–71.
- Corea L, Cardoni O, Fogari R et al. Valsartan, a new angiotensin II

- antagonist for the treatment of essential hypertension: A comparative study of the efficacy and safety against amlodipine. *Clin Pharm Ther* 1996; 60: 341–6.
28. Crozier J, Ikram H, Awan N. Losartan in heart failure: hemodynamic effects and tolerability. *Circulation* 1995; 91: 691–7.
 29. Dickstein K, Gottlieb S, Fleck G, Kostis J, Levine B, DeKock M, Lejemtel T. Hemodynamic and neurohumoral effects of the angiotensin II antagonist losartan in patients with heart failure. *J Hypertens* 1994; 12: S31–S35.
 30. Mazayev VP, Fomina IG, Kazakov VA, Sulimov VA, Zvereva TV, Lusov VA, Orlov VA, Olbinskaya LI, Bolshakova TD, Sullivan J, Spormann DO. Valsartan in heart failure patients previously untreated with an ACE inhibitor. *Int J Cardiol* 1998; 65: 239–46.
 31. Dickstein K, Chang P, Willenheimer R et al. Comparison of the effects of Losartan and Enalapril on clinical status and exercise performance in patients with moderate to severe chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26: 438–45.
 32. Lang RM, Elkayam U, Yellen LG, Krauss D, McKelvie RS, Vaughan DE, Makris L, Chang PI, on behalf of the Losartan Pilot Exercise Study Investigators. Comparative effects of losartan and enalapril on exercise capacity and clinical status in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 983–91.
 33. Gottlieb SS, Dickstein K, Fleck E et al. Hemodynamic and neurohumoral effects of the angiotensin antagonist losartan in patients with congestive heart failure. *Circulation* 1993; 88: 1602–9.
 34. Abassi ZA, Kelly G, Golomb E, Klein H, Keiser HR. Losartan improves the natriuretic response to ANF in rats with high-output failure. *J Pharmacol Exp Therapeut* 1994; 268: 224–30.
 35. Benetos A, Gavras H, Stewart JM et al. Vasopressor role of endogenous bradykinin assessed by a bradykinin antagonist. *Hypertension* 1986; 8: 971–4.
 36. Lang RM, DiBianco R, Broderick GT et al. First dose effects of enalapril 2.5 mg and captopril 6.25 mg in patients with heart failure: a double-blind, randomized, multicenter study. *Am Heart J* 1994; 128: 551–6.
 37. Struthers AD. Angiotensin II receptor antagonists for heart failure. *Heart* 1998; 80: 5–6.
 38. SOLVD Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fraction and congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991; 325: 293–302.
 39. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. *N Engl J Med* 1992; 327: 685–91.
 40. Davie AP, Dargie HJ, McMurray JJV. Role of bradykinin in the vasodilator effects of losartan and enalapril in patients with heart failure. *Circulation* 1999; 100: 268–73.
 41. Quing G, Garcia R. Chronic captopril and losartan (DuP 753) administration in rats with high-output heart failure. *Am J Physiol* 1992; 263: H833–H840.
 42. Ruzicka M, Yuan B, Leenen FHH. Effects of enalapril versus losartan on regression of volume overload-induced cardiac hypertrophy in rats. *Circulation* 1994; 90: 484–91.
 43. Tedesco MA, Ratti G, Aquino D, Limongelli G, Di Salvo G, Menella S, Galzerano D, Iarussi D, Iacono A. Effects of losartan on hypertension and left ventricular mass: a long-term study. *J Human Hypertens* 1998; 12: 505–10.
 44. Thürmann PA, Kenedi P, Schmidt A, Harder S, Rietbrock N. Influence of the angiotensin II antagonist valsartan on left ventricular hypertrophy in patients with essential hypertension. *Circulation* 1998; 98: 2037–47.
 45. Kojima M, Shiojima I, Yamazaki T, Komura I, Yunzeng Z, Ying W, Mizuno T, Ueki K, Tobe K, Kadowaki T, Nagai R, Yazaki Y. Angiotensin II receptor antagonist TCV-116 induces regression of hypertensive left ventricular hypertrophy in vivo and inhibits the intracellular signalling pathway of stretch-mediated cardiomyocyte hypertrophy in vitro. *Circulation* 1994; 89: 2204–11.
 46. Nicoletti A, Heudes D, Hinglais N, Appay M-D, Philippe M, Sassy-Prigent C, Bariety J, Michel J-B. Left ventricular fibrosis in renovascular rats: effect of losartan and spironolactone. *Hypertension* 1995; 26: 101–11.
 47. Kitazono T, Padgett RC, Armstrong ML, Tompkins PK, Heistad DD. Evidence that angiotensin II is present in human monocytes. *Circulation* 1995; 91: 1129–34.
 48. Potter DD, Sobey CG, Tompkins PK, Rossen JD, Heistad DD. Evidence that macrophages in atherosclerotic lesions contain angiotensin II. *Circulation* 1998; 98: 800–7.
 49. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. *Nature* 1993; 362: 801–9.
 50. Huber K, Nikfardjam M, Christ G, Gottsauner-Wolf M, Müllner M, Gulba D. Acute coronary syndromes: recent achievements and future aspects. *Fibrinol Proteol* 1998; 12: 67–89.
 51. Richer C, Fornes P, Cazaubon C, Domergue V, Nisato D, Giudicelli J-F. Effects of long-term angiotensin II AT1 receptor blockade on survival, hemodynamics and cardiac remodeling in chronic heart failure in rats. *Cardiovasc Res* 1999; 41: 100–8.
 52. Bastien NR, Juneau A-V, Ouellet J, Lambert C. Chronic AT1 receptor blockade and angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibition in (CHF 146) cardiomyopathic hamsters: effects on cardiac hypertrophy and survival. *Cardiovasc Res* 1999; 43: 77–85.
 53. Thomas GP, Ferrier GR, Howlett SE. Losartan exerts antiarrhythmic activity independent of angiotensin II receptor blockade in stimulated ventricular ischemia and reperfusion. *J Pharmacol Exp Therapeut* 1996; 278: 1090–7.
 54. Parratt J. Endogenous myocardial protective (antiarrhythmic) substances. *Cardiovasc Res* 1993; 27: 693–702.
 55. Goodfield NER, Newby DE, Ludlam CA, Flapan AD. Effects of acute angiotensin II type 1 receptor antagonism and angiotensin enzyme inhibition on plasma fibrinolytic parameters in patients with heart failure. *Circulation* 1999; 99: 2983–5.
 56. Whright RA, Flapan AD, Alberti KGMN, Ludlam CA, Fox KAA. Effects of captopril therapy on endogenous fibrinolysis in men with recent, uncomplicated myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1994; 24: 67–73.
 57. Vaughan DE, Rouleau JL, Ridker PM, Arnold JMO, Menapace FJ, Pfeffer MA, on behalf of the HEART study investigators. Effects of ramipril on plasma fibrinolytic balance in patients with acute anterior myocardial infarction. *Circulation* 1997; 96: 442–7.
 58. Juhan-Vague I, Pyke SD, Alessi MC, Jespersen J, Haverkate F, Thompson SG. Fibrinolytic factors and the risk of myocardial infarction or sudden death in patients with angina pectoris. ECAT Study Group. European Concerted Action on Thrombosis and Disabilities. *Circulation* 1996; 94: 2057–63.
 59. Ridker PM, Gaboury CL, Conlin PR et al. Stimulation of plasminogen activator inhibitor in vivo by infusion of angiotensin II – evidence of a potential interaction between the renin-angiotensin system and fibrinolytic function. *Circulation* 1993; 87: 1969–73.
 60. Van Leeuwen RTJ, Kol A, Andreotti F, Kluft C, Maseri A, Sperti G. Angiotensin II increases plasminogen activator inhibitor type I and tissue-type plasminogen activator messenger RNA in cultured rat aortic smooth muscle cells. *Circulation* 1994; 90: 362–8.
 61. Pichler R, Huber K. Das Renin-Angiotensin-System und dessen Beeinflussung durch Angiotensin II-Rezeptorblocker bei kardiovaskulären und renalen Erkrankungen. *J Kardiologie* 1998; 5: 449–62.
 62. Hamroff G, Katz SD, Mancini D, Blaufarb I, Bijou R, Patel R, Jondeau G, Olivari M-T, Thomas S, Lejemtel TH. Addition of angiotensin II receptor blockade to maximal angiotensin-converting enzyme inhibition improves exercise capacity in patients with severe congestive heart failure. *Circulation* 1999; 99: 990–2.
 63. Baruch L, Anand I, Cohen IS, Ziesche S, Judd D, Cohn JN, for the Vasodilator Heart Failure Trial (V-HeFT) Study Group. Augmented short- and long-term hemodynamic and hormonal effects of an angiotensin receptor blocker added to angiotensin converting enzyme inhibitor therapy in patients with heart failure. *Circulation* 1999; 99: 2658–64.

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

☒ Medizintechnik-Produkte



Neues CRT-D Implantat
Intica 7 HF-T QP von Biotronik



Artis pheno
Siemens Healthcare Diagnostics GmbH



Philips Azurion:
Innovative Bildgebungslösung

Aspirator 3
Labotect GmbH



InControl 1050
Labotect GmbH

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

☒ Bestellung e-Journal-Abo

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

Impressum

Disclaimers & Copyright

Datenschutzerklärung