

# JOURNAL FÜR HYPERTONIE

MAYER G

*Neue Antihypertensiva - neue Hoffnungen?*

*Journal für Hypertonie - Austrian Journal of Hypertension 1999;  
3 (1), 26-29*

Homepage:

**[www.kup.at/hypertonie](http://www.kup.at/hypertonie)**

Online-Datenbank mit  
Autoren- und Stichwortsuche

ZEITSCHRIFT FÜR HOCHDRUCKERKRANKUNGEN

## 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 Hypertonie und eventueller weiterer Informationen das Journal betreffend genutzt.

## Lieferung:

Die Lieferung umfasst die jeweils aktuelle Ausgabe des Journals für Hypertonie. 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 Hypertonie

- ✓ 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.

# NEUE ANTIHYPERTENSIVA – NEUE HOFFNUNGEN?

In den letzten Jahren sind viele Substanzen in der Therapie der arteriellen Hypertonie erstmals zum Einsatz gekommen. Allerdings liegen derzeit nur für Beta-Blocker oder Diuretika Ergebnisse von repräsentativen Langzeituntersuchungen vor. Ist es daher überhaupt sinnvoll, neue Medikamente zu testen, solange nicht alle Effekte der derzeit erhältlichen bekannt sind? Sicherlich muß man sich darüber im klaren sein, daß alle Kritikpunkte, wie sie z. B. für Angiotensin II Rezeptorblocker (insbesondere der fehlende Nachweis der Effizienz zur Reduktion der Mortalität) gelten, auch für die unten beschriebenen Therapiekonzepte gelten. Allerdings kann man davon ausgehen, daß in den nächsten Jahren die Pathogenese der essentiellen Hypertonie wesentlich besser erforscht werden wird und es molekularbiologische Diagnosemöglichkeiten geben wird, die möglicherweise einen Rückschluß auf die optimale antihypertensive Therapie bei einem individuellen Patienten erlauben werden. Je größer die Palette der Angriffspunkte verschiedener Medikamente zu diesem Zeitpunkt sein wird, desto effizienter wird eine Therapie ausfallen. Aber auch heute sind schon gute Kombinationsmöglichkeiten vorhanden. Einerseits können sie die Effektivität der Therapie erhöhen, andererseits die Nebenwirkungsrate reduzieren und so die Patientencompliance verbessern. Im folgenden werden einige neue Therapiekonzepte vorgestellt, die für das Verständnis der Pathophysiologie der Blutdruckregulation wichtige Erkenntnisse geliefert haben. Ob sich diese Substanzen in den kommenden Jahren in der

klinischen Routine bewähren werden, kann allerdings derzeit noch nicht abgeschätzt werden.

---

## DOPAMINAGONISTEN

---

Dopamin ist im zentralen Nervensystem für viele Funktionen, wie z. B. Steuerung des Erinnerungsvermögens, der Emotionen, aber auch der neuroendokrinen Sekretion, eine wichtige Überträger substanz. Zusätzlich finden sich Dopaminrezeptoren auch an der Niere und der Gefäßmuskulatur, über die der Natriumhaushalt und der periphere Widerstand reguliert werden [1]. Bei einem Rattenstamm mit genetisch bedingter Hypertonie (spontaneously hypertensive rat, SHR) konnte eine Hyperphosphorylierung der Dopaminrezeptoren nachgewiesen werden. Diese führt zu einer Entkoppelung zwischen dem Rezeptor und seinem intrazellulären Korrelat, dem G-Protein-Adenylzyklasekomplex. Eine Folge davon ist eine verminderte Natriumexkretion nach Kochsalzzufuhr, die zur Pathogenese der Hypertonie bei diesen Tieren beiträgt [2]. Bis heute konnten 5 verschiedene Rezeptorsubtypen für Dopamin identifiziert werden. Dopamin 1-ähnliche Rezeptoren der Gruppe D1 und D5 aktivieren die Adenylzyklase, während D2-ähnliche (D2, D3 und D4) diese inhibieren, Kalziumkanäle hemmen und Kaliumkanäle aktivieren. Allerdings besteht kein einfacher Antagonismus zwischen den beiden Subtypen. So führt z. B. eine Aktivierung der D2-Rezeptoren an der Niere über eine Steigerung des Natrium-

Wasserstoffionenaustauschers indirekt zu einer verstärkten Aktivität der D1-Rezeptoren nach agonistischer Stimulation. An der peripheren Gefäßmuskulatur führt eine Aktivierung der D1-Rezeptoren durch Dopamin in niedriger Dosis direkt zu einer Vasodilatation. D2-Rezeptoren wiederum finden sich im präsynaptischen Bereich der sympathischen Nervenendigung und reduzieren bei Aktivierung die Freisetzung von Noradrenalin, was ebenfalls zu einer Blutdruckreduktion beiträgt. Fenoldopam (ein Agonist für den D1-ähnlichen Rezeptor) wurde bereits erfolgreich in der Behandlung hypertensiver Notfälle eingesetzt. Die Substanz ist ähnlich wirksam wie Natriumnitroprussid, muß aber nicht vor Lichteinwirkung geschützt werden. Die mit der Nitroprussidgabe verbundene Zyanidzufuhr kann ebenfalls vermieden werden. Außerdem ist die, zumindest bei kurzfristiger Gabe, bestehende natriuretische Wirkung günstig. Allerdings stimuliert Fenoldopam auch die D5-Rezeptoren und führt dadurch zu einer verstärkten intrarenalen Reninfreisetzung mit einer sekundären Natriumretention. Dieser Umstand und die geringe orale Bioverfügbarkeit machen die Substanz für die Erhaltungstherapie bei Patienten mit essentieller Hypertonie unbrauchbar [3]. Um die Hyperreninämie zu vermeiden, sollten reine D1-Agonisten zur Verfügung stehen.

Carmoxirol ist ein Vertreter der selektiven D2-Agonisten. Diese Substanzen reduzieren, wie bereits erwähnt, vor allem die Freisetzung von Noradrenalin aus den präsynaptischen Speichergranula und senken so die

Sympathikusaktivität. Leider passieren viele D2-Agonisten auch die Blut-Hirnschranke, was über eine Stimulation der zerebralen D2-Rezeptoren zu sehr unangenehmen Nebenwirkungen (Schwindel und Erbrechen) führt [4, 5].

## RENININHIBITOREN

Wie viele andere Proteasen entsteht auch Renin aus einem inaktiven Vorläufer, dem Präprorenin. Dieses wird initial zu Prorenin metabolisiert, welches anschließend weiter gespalten und glykolytisch modifiziert wird, um biologisch aktives Renin zu bilden. Renin und Prorenin werden in den Granula des juxtaglomerulären Apparates der Niere gespeichert und unter dem Einfluß verschiedener Stimuli, wie einer Hypotonie oder Sympathikusaktivierung, in die systemische Zirkulation abgegeben. Im Vergleich zur Sekretion von Renin in der Niere spielt jene aus anderen Geweben quantitativ eine geringe Rolle, allerdings kann mRNA für Renin unter anderem auch im Gehirn, der Hypophyse, im Herzmuskel, der Aorta und der Nebenniere nachgewiesen werden.

Eine Blockade der Reninaktivität wäre durchaus wünschenswert, da sie einen sehr spezifischen und effizienten Eingriff darstellen sollte, ist doch Angiotensinogen das einzig bekannte Substrat für Renin. Seit vielen Jahren werden daher Reninantikörper oder Renin-bindende Angiotensinogenanaloga getestet [6]. Diese sind durchaus potente blutdrucksenkende Substanzen, deren

Einsatz auch wichtige pathophysiologische Erkenntnisse ermöglicht hat. So konnte die überragende Bedeutung des renal gebildeten Renin für die Regulation der systemischen Hämodynamik dadurch bewiesen werden, daß Renininhibitoren bei nephrektomierten Tieren den Blutdruck nicht beeinflussen [7]. Ihrem breiten klinischen Einsatz stehen allerdings viele Hindernisse, wie die geringe Halbwertszeit und Bioverfügbarkeit der Medikamente im Wege. Da bei salzreicher Ernährung auch die antihypertensive Wirkung stark nachläßt [6], haben viele pharmazeutische Unternehmen die Entwicklung dieser Substanzen eingestellt, obwohl unter bestimmten klinischen Voraussetzungen (z. B. bei der Cyclosporin A-assoziierten Hypertonie) Renininhibitoren eine sehr gute therapeutische Option darstellen würden [8].

## KALIUMKANALÖFFNER

Das Membranpotential und damit die zelluläre Aktivität und Erregbarkeit von glatten Muskelzellen wird wesentlich vom Ein- und Ausstrom von Ionen wie Natrium, Kalium, Kalzium und Chlorid durch spezifische plasmalemmale Kanäle bestimmt. Der Ausstrom von Kaliumionen erhöht das negative Membranpotential und hilft den Ruhezustand der Zelle zu bewahren oder wieder herzustellen. Daher führen Substanzen, die diese Kanäle öffnen (wie z. B. Aprikalim, Bimakalim, Celikalim, Cromakalim sowie Diazoxid, Minoxidil, Pinazidil oder Nicorandil und wahrscheinlich auch Hydralazin), zu einer

Vasodilatation. Wenn sich glatte Muskelzellen unter dem Einfluß von Angiotensin II, Endothelin oder Noradrenalin kontrahieren, kann durch Kaliumkanalöffner eine Relaxation herbeigeführt werden. *In vivo* sind diese Substanzen potente blutdruckreduzierende Medikamente, die den peripheren Widerstand reduzieren, ohne das Herzminutenvolumen zu beeinflussen.

Die intrazellulären Veränderungen, die diese Vorgänge ermöglichen, sind derzeit noch nicht voll erforscht. Die Hyperpolarisation verringert die Öffnungswahrscheinlichkeit von sogenannten „Voltage Dependent“ L- und T-Kalziumkanälen. Gemeinsam mit einer Abnahme der Verfügbarkeit von Inositoltriphosphat sinkt die intrazelluläre Kalziumkonzentration. Zusätzlich nimmt die Sensitivität intrazellulärer kontraktile Elemente gegenüber Kalzium ab [9].

Derzeit sind bereits einige Kaliumkanalöffner im klinischen Einsatz. Minoxidil senkt primär den arteriellen Widerstand. Da keine venöse Vasodilatation auftritt, kommt es zu keiner Orthostasereaktion. Allerdings führt ein verstärkter venöser Rückstrom zu einer Zunahme des Herzminutenvolumens und des Pulmonalendrucks (Minoxidil führt daher auch trotz einer Blutdrucksenkung nicht zu einer Regression der Linksventrikelhypertrophie). Da de facto immer eine Natriumretention eintritt, muß die Substanz mit einem Diuretikum kombiniert werden. Weitere, unangenehme Nebenwirkungen sind die Hypertrichose, sowie eine Neigung zu Perikarditis (4 %) und Perikardergüssen (selten).

Solange keine besser verträglichen Substanzen zur Verfügung stehen, bleiben Kaliumkanalöffner daher Medikamente für schwer behandelbare Hypertoniker oder, wie Diazoxid, den hypertonen Notfall. Nicorandil ist in dieser Hinsicht eine Ausnahme, da die Substanz auch eine nitratähnliche Wirkung besitzt und sich daher auch für den Einsatz bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit eignet.

## INHIBITOREN DER NEUTRALEN ENDOPEPTIDASE

Die neutrale Endopeptidase 24.11 (NEP) ist unter anderem für den Abbau der natriuretischen Peptide verantwortlich. Zu dieser Hormongruppe zählt neben dem atrialen natriuretischen Peptid (ANP) auch das brain natriuretic peptide (BNP) und das C-type natriuretic peptide (CNP). ANP besteht aus 28 Aminosäuren und wird von den Herzvorhöfen in die Zirkulation abgegeben. Bei Patienten mit Linksherzinsuffizienz kann auch im Bereich der Ventrikel mRNA für ANP nachgewiesen werden. ANP wirkt vasodilatorisch, natriuretisch und hemmt das Renin-Angiotensin-Aldosteronsystem. BNP ist etwas größer (32 Aminosäuren), wird im Gehirn und intrakardial gebildet und hat ähnliche Wirkungen wie ANP. CNP (gebildet im Gehirn und in Endothelzellen) wirkt vasodilatorisch und antiproliferativ. Die Hormone können an 3 Rezeptoren binden. Während der C-Rezeptor für alle Hormontypen eine Clearancefunktion ausübt, binden ANP und BNP hauptsächlich an den A- und CNP an den B-Rezeptor. Die Plasma-

spiegel der Hormone werden vom Verhältnis zwischen Sekretion und Abbau bestimmt. Letzterer kann, wie erwähnt, über den Clearancerezeptor oder die NEP erfolgen. Diese unspezifische Protease ist u. a. auch für den Abbau des endogenen Opioids Enkephalin verantwortlich.

NEP Inhibitoren wie z. B. Candoxatril wurden daher initial als Analgetika getestet, erst später wurde man auf ihr antihypertensives Potential aufmerksam. Eigentlich sollte die erhöhte Verfügbarkeit der natriuretischen Peptide zu einer Vasodilatation und Natriurese führen und so den Blutdruck senken. Allerdings hat sich herausgestellt, daß dies nur bei Patienten mit initial bereits hohem endogenem Hormonspiegel der Fall ist. Möglicherweise ist bei niederen Ausgangswerten der Clearancerezeptor nicht ausgelastet, und ein vermehrter Rezeptor-assoziiierter Metabolismus verhindert einen signifikanten Anstieg der Hormonwerte nach NEP-Inhibition [11]. Die zusätzliche Gabe von C-Rezeptorliganden, die diesen absättigen, könnte die Effizienz von NEP-Inhibitoren wahrscheinlich verbessern. Gegenüber Diuretika (jenen Medikamenten, mit denen sich NEP-Inhibitoren am besten vergleichen lassen) haben die NEP-Inhibitoren einige wesentliche Vorteile. So beeinflussen sie weder den Lipid- noch den Glukosestoffwechsel oder Harnsäuremetabolismus. Die Gefahr einer Dehydrierung ist ebenfalls nicht gegeben, und die Aktivität des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems wird reduziert. Da allerdings die NEP auch für den Abbau von Angiotensin II verantwortlich ist, sollten NEP-

Inhibitoren mit einem ACE-Inhibitor kombiniert werden. Die Sinnhaftigkeit dieses Vorgehens wurde auch bereits in ersten klinischen Studien belegt [12].

## Literatur:

1. Missale C, Nash SR, Robinson SW, Jaber M, Caron MG. Dopamine receptors: from structure to function. *Physiol Rev* 1998; 78: 189–225.
2. Jose PA, Felder RA. What can we learn from the selective manipulation of dopaminergic receptors about the pathogenesis and treatment of hypertension. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1996; 5: 447–51.
3. Brogden RN, Markham A. Fenoldopam. *Drugs* 1997; 54: 634–50.
4. Frishman WH, Hotchkiss H. Selective and nonselective dopamine receptor agonists: an innovative approach to cardiovascular disease treatment. *Am Heart J* 1996; 132: 861–70.
5. Meyer W, Buhning KU, Steiner K, Ungethüm W, Schurr E. Pharmacokinetics and first clinical experiences with an antihypertensive dopamine (DA<sub>2</sub>) agonist. *Eur Heart J* 1992; 13 (Suppl D): 121–8.
6. Rongen GA, Lenders JW, Smits P, Thien T. Clinical pharmacokinetics and efficacy of renin inhibitors. *Clin Pharmacokinet* 1995; 29: 6–14.
7. Kleinert HD, Martin D, Chekal M, Young G, Rosenberg S, Plattner JJ, Perun TJ. Cardiovascular actions of the primate selective renin inhibitor A-62198. *J Pharmacol Exp Ther* 1988; 246: 975–9.
8. Clozel JP, Fischli W, Menard J. Effects of blockade of the renin angiotensin system in cyclosporine induced hypertension. *J Hypertens* 1993; 11: 75–81.
9. Quast U, Guillon JM, Caveno I. Cellular pharmacology of potassium channel openers in vascular smooth muscle. *Cardiovasc Res* 1994; 28: 805–10.
10. Kirsten R, Nelson K, Kirsten D, Heintz B. Clinical pharmacokinetics of vasodilators. Part I. *Clin Pharmacokinet* 1998; 34: 457–82.

11. Junaszewicz A. The natriuretic peptides in hypertension. *Current Opinion in Cardiology* 1995; 10: 495–500.

12. Favrat B, Burnier M, Nussberger J, Lecomte JM, Brouard R, Waebler B, Brunner HR. Neutral endopeptidase versus angiotensin converting enzyme inhibition in essential hypertension. *J Hypertens* 1995; 13: 797–804.



**a.o. Univ.-Prof. Dr. med. Gert Mayer**

*Geboren 1959 in Amstetten, Niederösterreich. 1977–1983 Medizinstudium an der Universität Wien. 1984 bis 1989 Universitätsassistent an der 2. Medizinischen Universitätsklinik (Vorstand: Univ.-Prof. Dr. G. Geyer). Klinisches Curriculum mit Ausbildung an folgenden Abteilungen:*

*Nephrologie und Dialyse, Endokrinologie und Diabetologie, Gastroenterologie und Hepatologie, Pulmologie, Hämatologie und Onkologie, Kardiologie, Interne Intensivmedizin.*

*1989 bis 1991 Max Kade Forschungsstipendium an der nephrologischen Abteilung der Universität Stanford, Kalifornien (Leiter: Prof. Bryan D. Myers). Arbeitsschwerpunkt: Pathophysiologie chronischer Nierenerkrankungen. 1991 Facharzt für Innere Medizin, Universitätsdozent für Innere Medizin. 1993 Additivfacharzt für Nephrologie. Seit 1991 Oberarzt an der Abteilung für Nephrologie und Dialyse (Leiter: Univ.-Prof. DDr. W. H. Hörl) im Rahmen der Universitätsklinik für Innere Medizin III (Vorstand: Univ.-Prof. Dr. W. Waldhäusl, mit den Schwerpunkten Nephrologie und Dialyse, Rheumatologie, Diabetologie und Endokrinologie). In dieser Tätigkeit Leitung der Nieren- und Transplantationsambulanz, der chronischen Dialysestation, der CAPD Station und der nephrologischen Bettenstation. Schwerpunkt der wissenschaftlichen Tätigkeit: Pathophysiologie chronischer Nierenerkrankungen.*

**Korrespondenzadresse:**

*A.o. Univ.-Prof. Dr. med. Gert Mayer  
Universitätsklinik für Innere Medizin III, Abteilung für Nephrologie und Dialyse  
A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20*

# Mitteilungen aus der Redaktion

## Abo-Aktion

Wenn Sie Arzt sind, in Ausbildung zu einem ärztlichen Beruf, oder im Gesundheitsbereich tätig, haben Sie die Möglichkeit, die elektronische Ausgabe dieser Zeitschrift kostenlos zu beziehen.

Die Lieferung umfasst 4–6 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Das e-Journal steht als PDF-Datei (ca. 5–10 MB) zur Verfügung und ist auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

☒ **Bestellung kostenloses e-Journal-Abo**

## Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

☒ **Bilddatenbank**

☒ **Artikeldatenbank**

☒ **Fallberichte**

## 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**