

Journal für Kardiologie

Austrian Journal of Cardiology

Österreichische Zeitschrift für Herz-Kreislaufkrankungen

Wirkprinzip der AT1-Rezeptorblocker
Stefenelli T

*Journal für Kardiologie - Austrian Journal
of Cardiology 2000; 7 (Supplementum A), 3-5*

Homepage:

www.kup.at/kardiologie

Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche

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

www.kup.at/kardiologie

Indexed in EMBASE/Excerpta Medica

Veranstaltungskalender

Hybrid-Veranstaltungen der Herausgeber des **Journals für Kardiologie**

Finden Sie alle laufend aktualisierten Termine
auf einem Blick unter

www.kup.at/images/ads/kongress.pdf

WIRKPRINZIP DER AT1-REZEPTORBLOCKER

Summary

A major consequence of systolic left ventricular dysfunction is activation of the sympathetic nervous system and of the renin-angiotensin-aldosterone-system (RAAS). The therapeutic modification of this vicious cycle will improve morbidity and mortality in patients with chronic congestive heart failure. An established intervention is the suppression of angiotensin (ang-II) formation by inhibition of the angiotensin converting enzyme (ACE-I): A reduction of ang-II, aldosterone, endothelin as well as an accu-

mulation of bradykinin is accompanied by reduction of vasoconstriction, volume overload, hypertrophy of smooth muscle cells as well as less myocardial fibrosis. By contrast, blockade of the ang-II type 1 (AT1) receptor, that is believed to promote the deleterious effects of ang-II, leads to a further rise of renin and ang-II and the reduction of aldosterone, while catecholamines and bradykinin remain nearly unchanged. Recent prospective trials compare the clinical effects of ACE-I and AT1-receptor blockers as well as their combination.

ZUSAMMENFASSUNG

Zwei der wesentlichen Konsequenzen einer reduzierten Pumpleistung des Herzmuskels sind die Aktivierung des sympathischen Nervensystems sowie die Stimulierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS). Die medikamentöse Beeinflussung dieses humoralen *Circulus vitiosus* führt bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz zu einer Verbesserung von Morbidität und Mortalität. Eine etablierte Möglichkeit ist die verminderte Angiotensin-II-(Ang-II-)Bildung durch Hemmung des Angiotensin-Converting-Enzyms (ACE-Hemmer): Dabei kommt es u. a. zu einer Abnahme von Ang-II, Aldosteron und Endothelin sowie zu einem Anstieg von Bradykinin und dadurch zu einer Vermeidung bzw. Verhinderung von Vasokonstriktion, Volumsvermehrung, Hypertrophierung glatter Muskelzellen und myokardialer

Fibrosierung. Im Gegensatz dazu führt die Blockade des Angriffspunktes von Ang-II am Ang-Typ-1-(AT1-)Rezeptor bei nahezu unveränderten Katecholamin- und Bradykininspiegeln zu einer Abnahme des Aldosterons und einem Anstieg von Renin und Ang-II. Die klinischen Auswirkungen von AT1-Rezeptorblockern sowie die Kombination der Therapie von ACE-Hemmern und AT1-Rezeptorblockern bei chronischer Herzinsuffizienz werden in derzeit laufenden prospektiven Studien untersucht.

EINLEITUNG

Eine Möglichkeit der Unterbrechung des *Circulus vitiosus* eines im Rahmen kardialer Erkrankungen pathologisch stimulierten Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) ist die Verringerung der Angiotensin-II-(Ang-II-) Bildung durch Blockade des Angiotensin-Converting-Enzyms

(ACE). ACE-Hemmer senken in höherer Dosierung die Konzentration von Ang-II, Aldosteron und Zytokinen und wirken dadurch antihypertensiv bzw. verbessern eindrucksvoll Morbidität und Mortalität von Patienten mit Herzinsuffizienz. Die Hemmung von ACE ist jedoch auch bei höherer Dosierung partiell, stimuliert alternative Möglichkeiten zur Bildung von Ang-II (Chymasen etc.) und ist mit einer Akkumulation von Bradykinin verbunden. Einen weiteren Therapieansatz stellt die selektive Blockade des Angiotensin-Typ-1-(AT1-)Rezeptors dar: Während im Plasma steigende Konzentrationen von Renin und Ang-II (bei sinkendem Aldosteron und zum Teil Noradrenalin) gefunden werden, wird die Weiterleitung der Ang-Wirkung auf die Zellen blockiert.

ANGIOTENSINREZEPTOREN

Derzeit sind 4 Angiotensinrezeptoren bekannt (AT1 bis AT4). Der AT1-Rezeptor mediert die klassischen Wirkungen von Ang-II, wie Vasokonstriktion, Natrium- und Wasserretention, sowie Umbauvorgänge im Rahmen des kardiovaskulären Remodellings. Die AT2-Rezeptoren scheinen vor allem für Zellwachstum, Zelldifferenzierung, Apoptose und Remodelling von Bedeutung zu sein. Die Funktion der weiteren Ang-Rezeptoren ist derzeit noch nicht geklärt. Die ubiquitären AT1- und AT2-Rezeptoren variieren in ihrer Zahl in Abhängigkeit von der Grundkrankheit und scheinen bei Herzinsuffizienz, Myokardinfarkt und Hypertonie unterschiedliche Funktionen bevorzugt zu erfüllen.

AT1-REZEPTORBLOCKER UND HYPERTONIE

Bei Hypertonikern besteht initial ein erhöhter Sympathikotonus mit konsekutiver Aktivierung des RAAS. Die Folge ist ein systemischer Blutdruckanstieg und, durch die vermehrte Druckerbeit des Herzens, die Entstehung einer linksventrikulären Hypertrophie. Weitere Umbauvorgänge bei länger bestehendem Hypertonus führen durch Hypertrophie der Myozyten und Proliferation des Bindegewebes zur Abnahme der Kontraktionskraft und Ausbildung einer dilatativen Kardiomyopathie. Als Trigger fungiert einerseits ein Anstieg des Angiotensin II, andererseits die vermehrte Stimulation des AT1-Rezeptors. In mehreren klinischen Untersuchungen wurde im Vergleich von ACE-Hemmern und AT1-Rezeptorblockern dosisabhängig eine kompatible blutdrucksenkende Wirkung dokumentiert. Aufgrund der fehlenden Bradykininakkumulierung, welche für den Reizhusten unter ACE-Hemmertherapie verantwortlich ist, ist die Nebenwirkungsrate unter AT1-Rezeptorblockade im direkten Vergleich deutlich niedriger.

ANG-II UND REMODELLING

Umbauvorgänge im Sinne eines Remodellings sind, z. B. nach einem Myokardinfarkt, an der Entwicklung einer Herzinsuffizienz maßgeblich beteiligt oder beim inadäquat therapierten Hypertoniker für die Entstehung der Linksventrikelhypertrophie

und schließlich der dilatativen Kardiomyopathie verantwortlich. Umbauvorgänge finden sich dabei sowohl im Herzen als auch in den Arterien, wobei es zu Veränderungen der glatten Muskelzellen und des Bindegewebes kommt. Neben der Hypertrophie der Myozyten bildet die gesteigerte mRNA-Expression von Matrixproteinen den initialen Schritt zur kardialen Fibrose. AT1-Rezeptoren scheinen diese Genexpression zu triggern, AT2-Rezeptoren dürften dem entgegenwirken. Weiters wird in Abhängigkeit vom Ang-II-Spiegel vor allem von Fibroblasten ein Transforming Growth Factor Beta produziert, welcher die Fibrosierung des Herzens fördert; diese Produktion kann durch AT1-Blocker signifikant reduziert werden.

Im Gefäßbett führt die Stimulation von AT1-Rezeptoren zu einer Verdickung der Adventitia und einem Anstieg von Substanzen, denen in der Atherogenese eine wichtige Rolle zugeschrieben wird: Die Konzentrationen von Monocyte Chemoattractant Protein-1 (MCP-1) und der Platelet Derived Growth Factors α und β steigen unter Ang-II-Stimulation und können mit AT1-Blockern gesenkt werden. Mehrere Studien zeigen eine klinische Verbesserung der Endothelfunktion durch Hemmung des ACE (Bradykininwirkung).

HÄMODYNAMIK

Die hämodynamischen Effekte des Ang-II resultieren primär aus der Beeinflussung von Vorlast (Volumsvermehrung) und Nach-

last (Vasokonstriktion), sekundär aus der verminderten Kontraktionskraft des Herzens infolge der progredienten Bindegewebsproliferation. Ein maßgeblicher Teil der positiven Wirkung der ACE-Hemmer dürfte durch die Bradykinin-Wirkung bedingt sein. Endothelzellen und glatte Muskelzellen besitzen Bradykinin-Rezeptoren, welche die Dilatation der Arterien vermitteln. Die kinininduzierte Vasodilatation ist NO-abhängig und kann durch ACE-Hemmung gesteigert werden. Zudem zeigt Bradykinin eine natriuretische Wirkung, wirkt der Thrombozytenaktivierung entgegen und verbessert die Myokardadaptation an Ischämie (Ischaemic preconditioning).

Klinisch finden sich kaum hämodynamische Unterschiede nach der Gabe von ACE-Hemmern und AT1-Blockern. Die Erklärung dürfte darin liegen, daß AT1-Blocker effektiver die AT1-rezeptormediierte Vasokonstriktion unterdrücken, während sich die Wirkung der ACE-Hemmer aus einer partiellen Abnahme der Ang-II-Bildung sowie Akkumulation von Bradykinin zusammensetzt. Unter diesem Aspekt scheint auch die Kombination von ACE-Hemmern und AT1-Blockern theoretisch sinnvoll, die klinischen Auswirkungen (z. B. bei Patienten mit schwerer linksventrikulärer Dysfunktion) werden in derzeit laufenden Multicenter-Studien untersucht.

Literatur beim Verfasser



Univ.-Prof. Dr. med. Thomas Stefenelli

Geboren 1956, Studium der Medizin und Promotion (1980) an der Universität Wien. Turnus bis 1983 an der Krankenanstalt Rudolfstiftung. Ausbildung zum Facharzt für Innere Medizin an der II. Medizinischen Universitätsklinik (Prof. Geyer), Kardiologische Universitätsklinik. Von 1988 bis 1989 Aufenthalt an der University of California, San Francisco. Facharzt für Innere Medizin, Facharzt für Innere Medizin/Kardiologie.

Ab 1992 Universitätsdozent für Innere Medizin. Derzeit Oberarzt der II. Medizinischen Universitätsklinik, Abteilung für Kardiologie, Universitätsklinik Wien. Seit 1996 A.o. Professor.

Fellow of the American College of Cardiology (FACC), Sekretär des European Board of the Speciality of Cardiology (EBSC), Vorstandsmitglied der Österreichischen Kardiologischen Gesellschaft seit 1996 (Aus- und Weiterbildung, Schriftführer), Redakteur der Mitteilungen der Österreichischen Kardiologischen Gesellschaft, European Cardiologist (EC).

Korrespondenzadresse:

*Univ.-Prof. Dr. med. Thomas Stefenelli
Univ.-Klinik f. Innere Medizin II
Abteilung Kardiologie
A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20*

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