

# Journal für Kardiologie

Austrian Journal of Cardiology

Österreichische Zeitschrift für Herz-Kreislaferkrankungen

**AT1-Rezeptorantagonisten: Gibt es**

**Unterschiede?**

Dominiak P

*Journal für Kardiologie - Austrian*

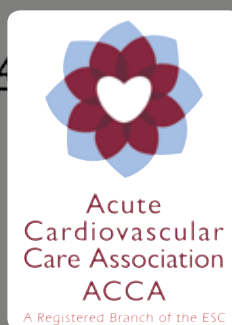
*Journal of Cardiology 1999; 6 (9)*

488-494

Homepage:

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

Online-Datenbank  
mit Autoren-  
und Stichwortsuche



Member of the



EUROPEAN  
SOCIETY OF  
CARDIOLOGY®

ESC-Editor's Club

Offizielles Organ des  
Österreichischen Herzfonds



Indexed in EMBASE/Excerpta Medica/SCOPUS

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.

# AT<sub>1</sub>-REZEPTORANTAGONISTEN: GIBT ES UNTERSCHIEDE?

## EINLEITUNG

Innerhalb von nur drei Jahren nach Zulassung des ersten AT<sub>1</sub>-Rezeptorantagonisten Losartan befinden sich jetzt sechs Sartane auf dem deutschen Arzneimittelmarkt (Candesartan, Eprosartan, Irbesartan, Losartan, Telmisartan und Valsartan), und etliche von ihnen sind bereits oder werden auch in Österreich zugelassen werden. Bei einer derart raschen Zunahme an Substanzen aus derselben Klasse und einer so engen Konkurrenz muß sich die Arzneimittelindustrie hinsichtlich Marketing einiges einfallen lassen, um ihre Substanz auf dem Markt behaupten zu können.

Die folgende Übersicht über AT<sub>1</sub>-Antagonisten soll daher zur Klärung beitragen, ob Unterschiede zwischen den Substanzen bezüglich Pharmakodynamik und -kinetik bestehen und ob sie für die Therapie überhaupt relevant sind.

## NOMENKLATUR

Angiotensin II (Ang II), ein Oktapeptid, entsteht aus Ang I, einem

biologisch inaktiven Dekapeptid, durch Abspaltung von zwei Aminosäuren am C-terminalen Ende durch das Angiotensin I-Konversionsenzym (ACE), das ubiquitär am Endothel lokalisiert ist (Abb. 1). Ang II entfaltet seine spezifischen Wirkungen über spezifische Rezeptoren, die, wie in der Pharmakologie üblich, numerisch unterschieden werden. So wie wir bei den  $\beta$ -Rezeptoren mittlerweile in vier Subtypen differenzieren, nämlich  $\beta_1$ ,  $\beta_2$ ,  $\beta_3$  und  $\beta_4$ , unterscheiden wir bei den Ang II-Rezeptoren am Menschen zwischen AT<sub>1</sub>-, AT<sub>2</sub>- und AT<sub>4</sub>-Rezeptoren (Abb. 2).

Die internationale Nomenklaturkommission hat festgelegt, daß der Angiotensin II-Rezeptor offiziell mit **AT** abgekürzt und numerisch-arabisch im Index unterschieden wird, also AT<sub>1</sub>, AT<sub>2</sub> und AT<sub>4</sub> [1]. Folglich müssen die Antagonisten an den entsprechenden Rezeptoren auch eindeutig bezeichnet werden, wie z. B. AT<sub>1</sub>-Rezeptorantagonisten. Man kann auch AT<sub>1</sub>-Rezeptorenblocker gelten lassen oder die Kurzformen zu beiden, nämlich AT<sub>1</sub>-Antagoni-

sten oder AT<sub>1</sub>-Blocker. Falsch dagegen ist es, die Substanzen als A II-Blocker oder ähnliches zu bezeichnen, da der Großbuchstabe „A“ dem Adenosin-Rezeptor vorbehalten ist. Es ist auch zwingend notwendig, die arabische Nummer 1 im Index zu erwähnen, also AT<sub>1</sub>-, weil ansonsten alle AT-Rezeptoren gemeint sein können.

## HUMANE AT-REZEPTOREN

Bisher wurden zwei AT-Rezeptoren am Menschen durch Klonieren und Sequenzieren charakterisiert, der AT<sub>1</sub>- und der AT<sub>2</sub>-Rezeptor (Übersicht bei [2]). Für beide Rezeptorsubtypen ist Ang II der natürliche Ligand, der auch nicht zwischen beiden diskriminiert. Die Selektivität von Ang II liegt nahe bei 1, d. h., es bindet annähernd gleich stark an beide Rezeptoren [3]. Der AT<sub>4</sub>-Rezeptor dagegen ist bisher nur physiologisch und pharmakologisch charakterisiert und benutzt auch einen anderen endogenen Liganden,

Abbildung 1: Effekte des Konversionsenzyms bzw. der Kininase II auf die Peptide Angiotensin I und Bradykinin

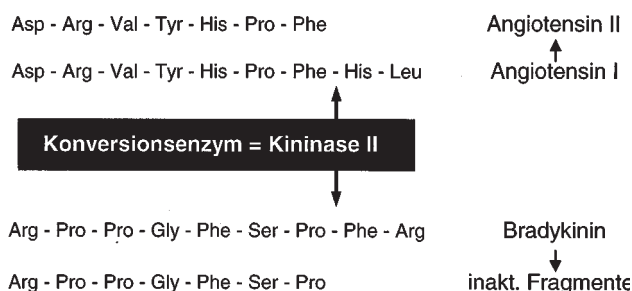
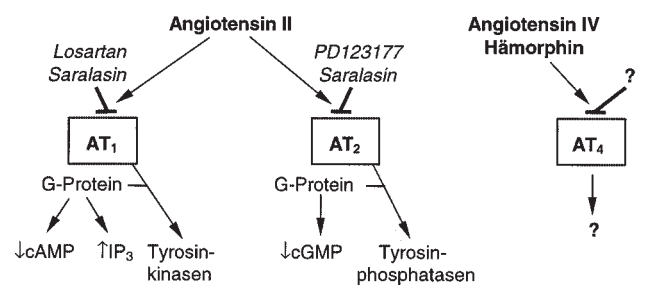


Abbildung 2: Signaltransduktion der Angiotensinrezeptor-Subtypen. AT<sub>1</sub>- und AT<sub>2</sub>-Rezeptoren können über G-Proteine verschiedene „Second messenger“ beeinflussen. Über AT<sub>1</sub>-Rezeptoren wird eine Phosphorylierung, über AT<sub>2</sub>-Rezeptoren eine Dephosphorylierung verschiedener Zielproteine vermittelt. Der AT<sub>4</sub>-Rezeptorsubtyp wird durch das 3-8-Fragment von Angiotensin II (= Angiotensin IV) stimuliert. Seine endogenen Liganden und seine genetische Struktur sind noch unbekannt.



nämlich das Angiotensin-Fragment 3-8 (Ang IV) und die sogenannten Haemorphin-Peptide [4, 5].

Der AT<sub>1</sub>-Rezeptor vermittelt alle uns bekannten physiologischen, pathophysiologischen und pharmakologischen Wirkungen wie Blutdruckanstieg, Aldosteronfreisetzung, Vasopressinfreisetzung, Katecholaminfreisetzung (Noradrenalin und Adrenalin), Kardiovaskuläre Hypertrophie (Herzmuskelzellen, glatte Gefäßmuskelzellen, Bindegewebe und Kollagen) und die negative Rückkoppelung auf das Schlüsselenzym Renin (Hemmung der Freisetzung bei Ang II-Wirkung und Steigerung bei Hemmung der Ang II-Wirkung) (Übersicht bei [2]).

Der AT<sub>2</sub>-Rezeptor ist ein vorwiegend embryonaler Rezeptor, der mit Zelldifferenzierung verbunden ist und dessen Bindungsstellen *post partum* signifikant abnehmen. Er kommt beim Menschen vor allem im ZNS, am Herzen und Endothel vor und ist dort für Zellreparatur und Proliferation ebenso zuständig wie für Antiproliferation und Apoptose [6]. Seine pathophysiologische

und pharmakologische Relevanz ist für den Menschen bisher noch nicht bewiesen.

## PHARMAKOLOGISCHE CHARAKTERISIERUNG DER AT<sub>1</sub>-ANTAGONISTEN

### Wirkstärke, Affinität

Die pharmakologische Wirkstärke von Antagonisten kann mit der Hemmkonstanten K<sub>i</sub> oder der halbmaximalen Hemmkonzentration IC<sub>50</sub> beschrieben werden [7]. Die K<sub>i</sub> wird aus biochemischen Rezeptorbindungsstudien berechnet und meistens in mol/l angegeben. Je kleiner die K<sub>i</sub>, desto größer ist die Wirkstärke eines Antagonisten an seinem Rezeptor bzw. seine Affinität. Da die K<sub>i</sub> direkt aus Bindungsstudien an Membranen berechnet wird, liegt sie einen oder mehrere Faktoren unter dem IC<sub>50</sub>-Wert, den man im pharmakologischen Experiment, meistens an isolierten Organen (Aorta, Herz, Darm usw.) bestimmt. Daher darf man K<sub>i</sub>- und IC<sub>50</sub>-Werte niemals direkt miteinander vergleichen! Die verschie-

denen K<sub>i</sub>-Werte der sechs AT<sub>1</sub>-Antagonisten sind in Tabelle 1 dargestellt. Sie zeigen, daß alle Substanzen eine sehr hohe Affinität zum AT<sub>1</sub>-Rezeptor besitzen, etwa im selben Bereich wie Ang II selbst. Lediglich Candesartan zeigt im Vergleich zu allen anderen eine um den Faktor 10 höhere Affinität.

### Selektivität

Da der AT<sub>1</sub>-Rezeptor negativ rückgekoppelt ist (s.o.) und praktisch für das gesamte Wirkspektrum von Ang II verantwortlich ist, ist die Selektivität der AT<sub>1</sub>-Antagonisten am AT<sub>1</sub>-Rezeptor von großer Wichtigkeit. Wie Tabelle 1 zeigt, beginnt die Selektivität der sechs Substanzen bei Faktor 10.000 und hört bei 30.000 noch nicht auf, das bedeutet in der Praxis, daß alle AT<sub>1</sub>-Antagonisten keine Affinität und damit Wirkung am AT<sub>2</sub>-Rezeptor besitzen. Eine so hohe Rezeptorselektivität ist uns von den bisher bekannten Substanzen, wie z. B.  $\beta$ -Blockern, her unbekannt. Deren Selektivität zum  $\beta_1$ -Rezeptor beträgt maximal 100 bis 1.000.

Die negative Rückkoppelung am AT<sub>1</sub>-Rezeptor führt nach seiner Blockade zu einer beträchtlichen Produktion und Freisetzung von Renin und damit Ang II [8]. Welche Bedeutung die teilweise sechsfache Ang II-Konzentration im Plasma während AT<sub>1</sub>-Blockade für den Menschen hat, ist bisher nicht bekannt und Gegenstand laufender Untersuchungen.

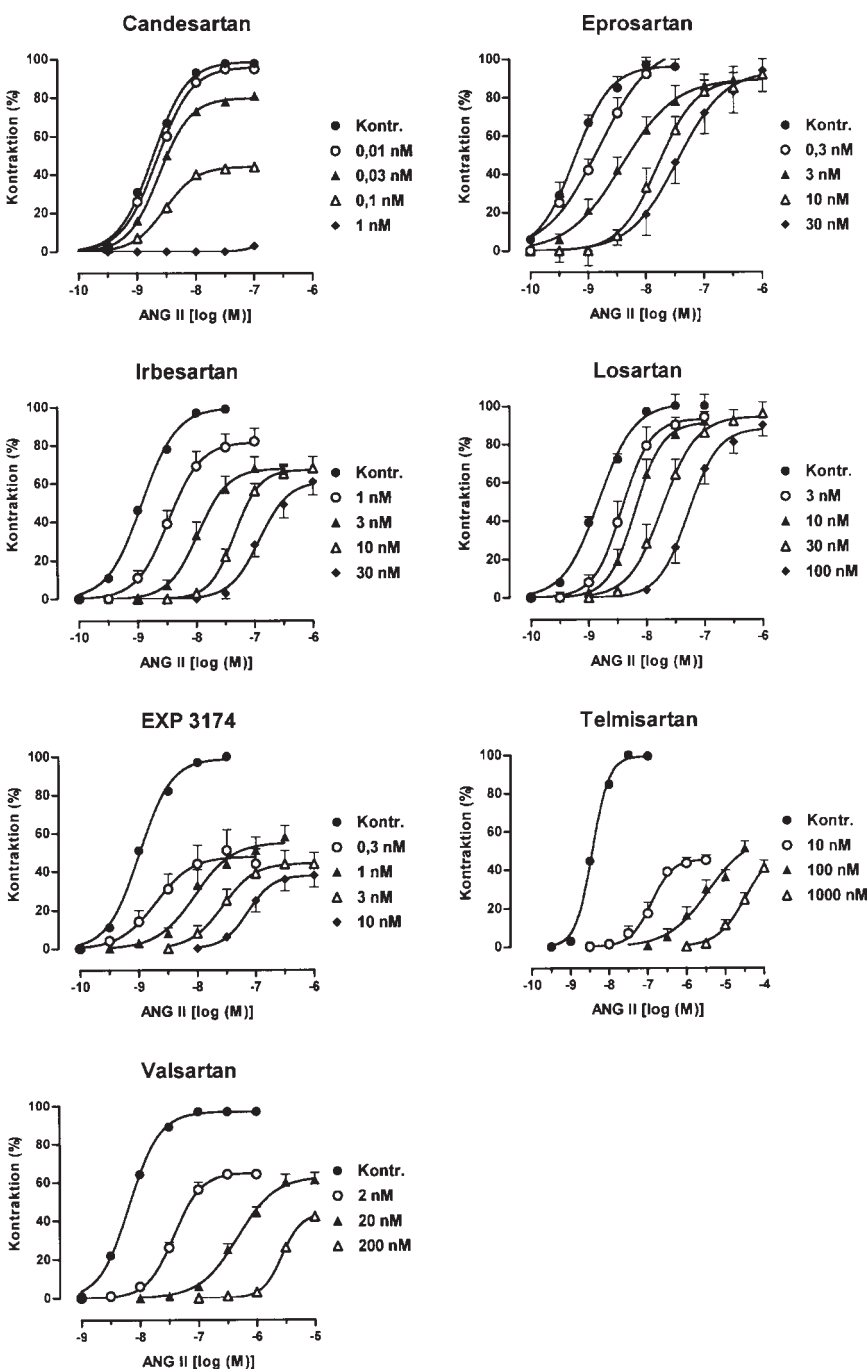
### Hemmtyp

Abbildung 3 zeigt Experimente an der isolierten Kaninchenaorta. Man erkennt, wie Ang II sehr

Tabelle 1: Wichtige pharmakodynamische Eigenschaften von Ang II und den AT<sub>1</sub>-Antagonisten

	Affinität (K <sub>i</sub> ) [nM]	Selektivität [Affinität AT <sub>2</sub> /AT <sub>1</sub> ]
Angiotensin II	1,3	0,34
C.-cilexetil [9]	50	
Candesartan [9]	1	> 10.000
Eprosartan [10]	1,5	10.000
Irbesartan [34]	1,3	10.000
Losartan [12]	19	3.000
EXP3174	3,7	30.000
Telmisartan [13]	3,7	> 10.000
Valsartan [3]	2,4	> 30.000

Abbildung 3: Hemmung der Angiotensin II-induzierten Kontraktion an der Kaninchenaorta. Während die AT<sub>1</sub>-Antagonisten Losartan und Eprosartan die Dosis-Wirkungskurven von Angiotensin II (Ang II) kompetitiv nach rechts verschieben, ohne die maximalen Antworten auf Ang II zu unterdrücken, antagonisieren Candesartan, EXP 3174 (der aktive Metabolit von Losartan), Irbesartan, Valsartan und Telmisartan die Effekte von Ang II nicht kompetitiv mit Unterdrückung der maximalen Wirkung. Ang II erreicht unter den vier letztgenannten AT<sub>1</sub>-Antagonisten 50–80 % seiner maximalen Wirksamkeit, während Candesartan einen rein nicht kompetitiven, unüberwindbaren Wirkmechanismus aufweist [3, 9, 10, 12, 13, 34, 35].



schön dosisabhängig die Kontraktion an diesem Gefäß verstärkt. Die Zugabe eines AT<sub>1</sub>-Antagonisten führt dazu, daß man nun mehr Ang II einsetzen muß, um die gleiche Kontraktionssteigerung zu erreichen wie vorher. Hier zeigen sich aber deutliche Unterschiede zwischen den einzelnen Substanzen hinsichtlich ihrer Hemmcharakteristik:

Eprosartan und Losartan verschieben beide die Ang II-Dosiswirkungskurven parallel nach rechts, ohne Unterdrückung der maximalen Wirkung von Ang II. Diese Hemmung wird als rein kompetitive Hemmung bezeichnet. Candesartan, EXP3174, der aktive Metabolit von Losartan, Irbesartan, Telmisartan und Valsartan verschieben in niedriger Dosierung die Ang II-Dosiswirkungskurve parallel nach rechts, in höheren und hohen Dosen unterdrücken sie alle mehr oder weniger deutlich auch die maximalen Effekte von Ang II [3, 9–14]. Diesen Hemmtyp bezeichnet man als kompetitiv/nicht kompetitiv. Als Ursache für die verschiedenen Hemmtypen wurde eine unterschiedliche Bindung der AT<sub>1</sub>-Antagonisten zum AT<sub>1</sub>-Rezeptor diskutiert, wobei Ang II die rein kompetitiven voll von der Bindungsstelle verdrängen kann, die kompetitiv/nicht kompetitiven dagegen in höheren Dosen nicht [15].

Naheliegender scheint jedoch die Erklärung zu sein, daß die nicht kompetitiven Antagonisten eine sehr lange Dissoziationshalbwertszeit vom AT<sub>1</sub>-Rezeptor auszeichnet, wie etwa Candesartan mit ca. 70 min, EXP3174 mit ca. 60 min und Valsartan mit ca. 55 min [16, 17]. Da die pharmakologischen

Experimente mit Agonist/Antagonist innerhalb dieser Dissoziationshalbwertszeiten stattfinden, imponiert eben ein nicht kompetitiver Antagonismus.

### Sympathisches System

Es ist eine seit langem bekannte Tatsache, daß Ang II in der Lage ist, die Freisetzung von Noradrenalin aus sympathischen Nervenendigungen und von Adrenalin aus dem Nebennierenmark zu vermitteln [18]. Vor wenigen Jahren konnte demonstriert werden, daß der präsynaptisch lokalisierte Ang II-Rezeptor vom AT<sub>1</sub>-Typ ist [19]. Auch am Nebennierenmark wird die Ang II-Wirkung über den AT<sub>1</sub>-Rezeptor vermittelt [14]. Folglich sollten AT<sub>1</sub>-Antagonisten die Katecholaminfreisetzung vermindern. Bisher konnte eine solche Verminderung der Noradrenalinfreisetzung für Candesartan, Irbesartan, Losartan und HR 720 in entsprechenden Experimenten auch direkt gezeigt werden, für Eprosartan in einem indirekten Versuch [14, 19, 20–22]. Diese Befunde sprechen deutlich für einen Gruppeneffekt der Sartane bezüglich ihrer Wirkungen auf das sympathische Nervensystem.

### Dosis-Wirkungs-Beziehungen

Der Nachweis der dosisabhängigen Wirkung einer jeden Substanz ist unabdingbare Voraussetzung für einen spezifischen pharmakologischen Effekt und ihre Zulassung als Medikament [7].

Wie Abbildung 3 demonstriert, zeigen selbstverständlich auch die AT<sub>1</sub>-Antagonisten eine signifikante, dosisabhängige Wirkung am Modell der Kaninchenaorta

aber beispielsweise auch am Blutdruck der „pithed rat“ [3, 9–14]. Am Patienten dagegen gestalten sich Dosiswirkungsbeziehungen besonders bei Antihypertensiva als nicht sehr vordergründig. Das liegt in der Natur der Sache begründet: Blutdrucksenkung mittels Pharmaka provoziert automatisch gegenregulatorische Maßnahmen, z. B. seitens der Barorezeptoren. Eine Hypertonie fixiert den Blutdruck auf einer höheren Ebene und verschiebt damit das Anspringen des Baroreflexes. Blutdrucksenkung hat demnach eine sympathische Gegenregulation zur Folge, die sekundär zu einem Wiederanstieg führt. Daher ist die Dosiswirkungsbeziehung fast aller Antihypertensiva, mit Ausnahme der Kalziumantagonisten, relativ flach. Das gilt auch ausnahmslos für die AT<sub>1</sub>-Antagonisten. Außerdem wird bei der Pharmakotherapie häufig nicht das Gewicht des Patienten berücksichtigt sondern nur „einmal eine Tablette pro Tag“ dosiert!

Bereinigt man für die AT<sub>1</sub>-Antagonisten die Trough-to-Peak-Werte mit Plazebogabe, dann erhält man für alle eine gleichwertige Blutdrucksenkung in der vom Hersteller empfohlenen Dosis von 10,7/8,5 mmHg mit einer Responderate von ca. 50%! Die Verdopplung der Dosis bringt nur einen geringfügigen Zuwachs von 2,5/1,5 mmHg und bei der Responderate von 7%! Kombination mit Hydrochlorothiazid dagegen führt zu einer ca. 50% stärkeren Blutdrucksenkung und einer Responderzunahme von ca. 40% [23–29].

---

## PHARMAKOKINETIK

---

Die wichtigsten pharmakokinetischen Daten sind in Tabelle 2 dargestellt. Unterschiede bestehen hinsichtlich des Metabolismus zu weiteren aktiven Substanzen. So liegt Candesartan als Candesartan-Cilexetil vor, das als echte Prodrug aufgefaßt werden kann mit nur ca. 1/50 der Wirkung von Candesartan [27]. Es wird während der Resorption bereits in der Darmwand zu Candesartan gespalten, das auch nur im Plasma nachweisbar ist [30]. Losartan ist ein wirksamer AT<sub>1</sub>-Antagonist mit einer ca. 10fach schwächeren Affinität als sein aktiver Metabolit EXP3174 (siehe auch Tab. 1). Ca. 14% einer gegebenen Losartandosis werden beim First-pass-Metabolismus in der Leber durch Cytochrom P 450 (Cyp 3A4) zu EXP3174 umgewandelt, dem wir die Hauptwirkung beim Menschen verdanken [24]. Die übrigen vier Sartane werden zu inaktiven Metaboliten umgewandelt und ausgeschieden.

Im Gegensatz zu allen anderen AT<sub>1</sub>-Antagonisten, die zu etwa gleichen Anteilen über die Niere und Leber eliminiert werden, wird Telmisartan fast ausschließlich über die Leber ausgeschieden, was u. U. bei schweren Lebererkrankungen von Relevanz sein kann [28].

---

## NEBENWIRKUNGEN

---

AT<sub>1</sub>-Antagonisten sind die Antihypertensiva mit den objektiv und subjektiv geringsten Nebenwirkun-

gen. Ihr Nebenwirkungsspektrum liegt im Bereich von Placebogaben [23–28]. Lediglich Schwindelgefühl und Kopfschmerzen können etwas häufiger als unter Placebo auftreten, im Vergleich zu anderen Antihypertensiva jedoch geringer. Vor allem der unter ACE-Hemmer-Therapie beschriebene trockene Husten mit einer Inzidenz von ca. 15% tritt unter AT<sub>1</sub>-Blockade nicht auf. Angioödeme wurden vereinzelt von allen AT<sub>1</sub>-Antagonisten berichtet, sollen aber immer im Zusammenhang mit ACE-Hemmer-Vorbehandlung aufgetreten sein [31].

## STUDIEN

Zur Arzneimittelsicherheit tragen alle präklinischen und klinischen Studien bei, vor allem aber Mortalitätsstudien, da sie dem Patienten einen Zuwachs an Lebensjahren bescheren. Zum 31. 1. 1999 wurden im Medline-System zu Losartan 2008, Candesartan 182, Valsartan 90, Irbesartan 75, Eprosartan 36 und Telmisartan 14 Publikationen gelistet. Studien, in denen die Mortalität ein Primärparameter war, wurden bisher noch nicht publiziert. Die ELITE I-

Studie untersuchte ältere Patienten mit Herzinsuffizienz, als Primärparameter wurde der persistierende Anstieg von Plasmakreatinin gewertet [32]. Allerdings wurde in dieser Studie die Mortalität als Sekundärparameter unter Losartan im Vergleich zum ACE-Hemmer Captopril um ca. 50% signifikant gesenkt, bei einer Gesamtpatientenanzahl von 750 Patienten.

Eine andere Herzinsuffizienzstudie, RESOLVD, mit Candesartan wurde vom Safety-Committee abgebrochen, weil im Candesartan-Arm eine nichtsignifikante Übersterblichkeit gegenüber dem ACE-Hemmer Enalapril zu beobachten war [33]. Der u. U. zu frühe Abbruch dieser Studie hat nicht zur Arzneimittelsicherheit beigetragen.

## RESÜMEE

Wie lassen sich nun die Unterschiede zusammenfassen?

Von der chemischen Struktur her sind alle Sartane Imidazol-derivate, die Veränderungen an der Biphenylseitenkette oder dem Tetrazolring erfahren haben. Das

hat pharmakodynamisch praktisch keine Auswirkung gezeigt: Die Affinität zum AT<sub>1</sub>-Rezeptor unterscheidet sich maximal um eine Zehnerpotenz, die AT<sub>1</sub>-Rezeptor-Selektivität beginnt bei 10.000 und hört bei 30.000 noch nicht auf!

Bis auf Eprosartan und Losartan selbst zeigen alle anderen, einschließlich EXP 3174, ein nicht kompetitives Verhalten an der isolierten Kaninchenaorta und an der „pithed rat“. Bei Rezeptorbindungsstudien dagegen wurde ein kompetitives Verhalten aller hier besprochenen Sartane nachgewiesen. Die nichtkompetitive Hemmung im pharmakologischen Versuch reflektiert die langsame Dissoziation der Substanzen vom AT<sub>1</sub>-Rezeptor, die ca. eine Stunde dauert, möglicherweise kommt sie auch durch unterschiedliche Bindung am Rezeptor im Vergleich zu den rein kompetitiven Zustände [15]. Ein klinisch relevanter Unterschied lässt sich daraus aber nicht ableiten.

In pharmakologischen Versuchen wurde für alle AT<sub>1</sub>-Antagonisten ein deutlich dosisabhängiger Effekt bezüglich Blutdrucksenkung und hinsichtlich Antagonisierung

Tabelle 2: Wichtige pharmakokinetische Eigenschaften der AT<sub>1</sub>-Antagonisten

	T <sub>max</sub> (h)	BV (%)	t <sub>1/2</sub> (h)	Wirkdauer (h)	PEB (%)	VV (l)	E <sub>renal</sub> (%)	Tagesdosis (mg)
C.-cilexetil [27]		0						4–16
Candesartan	4	42	9	24	99,5	70	59	
Eprosartan [26]	1,5	13	4,5–8	24	97,9–98,6	13	37	600–800
Irbesartan [23]	1–2	80	13–17	24	90	53	23	75–300
Losartan [24]	1	33	2	4–6	98,7	34	43	50–100
EXP3174	3–4		6–7	24		99,8		12
Telmisartan [28]	1	43	14	24	> 99	500	2	20–80
Valsartan [25]	2	25	6–7	24	94–97	17	30	80–160

Abkürzungen: T<sub>max</sub> = Zeitpunkt der maximalen Plasmakonzentration, BV = Bioverfügbarkeit, t<sub>1/2</sub> = Halbwertszeit, PEB = Plasmaeiweißbindung, VV = Verteilungsvolumen, E<sub>renal</sub> = renale Elimination

der Ang II-vermittelten Vasokonstriktion beschrieben. Am Patienten verläuft die Dosis-Wirkungs-Beziehung eher flach und ist insofern mit den ACE-Hemmern vergleichbar. Der flachen Dosis-Wirkungs-Beziehung am Patienten tragen die Firmen auch Rechnung, indem alle AT<sub>1</sub>-Antagonisten der Reihe nach als Fixkombination mit Hydrochlorothiazid (HCTZ) angeboten sind oder werden. So sind Losartan als Lorzaar plus<sup>®</sup>, Valsartan als Co-Diovan<sup>®</sup> und Irbesartan als CoAprovel<sup>®</sup> und Karvezide<sup>®</sup> in Fixkombinationen mit HCTZ bereits auf dem Markt.

Bleibt als Fazit, daß sich aus den geringfügigen pharmakodynamischen Unterschieden keine klinische Relevanz ableiten läßt oder bisher beobachtet wurde. Wie Tabelle 2 zeigt, sind die pharmakokinetischen Parameter durchaus unterschiedlich. Große Differenzen bestehen etwa hinsichtlich der Bioverfügbarkeit (BV), die von 13 % BV bei Eprosartan bis 80 % BV bei Irbesartan reicht. Aber selbst diese Unterschiede haben bisher keine klinische Relevanz hervorgerufen! Alle beschriebenen Sartane zeigen eine sichere 24-Stunden-Wirkbarkeit nach Einmalgabe, ein Parameter, der sicher für den normalen Gebrauch am wichtigsten ist.

Der einzig relevante Unterschied könnte in der unterschiedlichen Ausscheidung zu sehen sein, da alle AT<sub>1</sub>-Antagonisten bis auf Telmisartan in etwa dual ausgeschieden werden. Telmisartan wird hauptsächlich hepatisch eliminiert und nur zu ca. 2 % renal. Das bietet zunächst theoretisch einen Vorteil bei Nieren-

insuffizienz, kann aber bei schweren Leberfunktionsstörungen zu Dosisreduktion oder Kontraindikation führen. Bleibt auch hier als Fazit, daß trotz der teilweise beträchtlichen kinetischen Unterschiede keine klinische Relevanz für den Patienten zu beobachten ist. Aufgrund der Studienlage ist sowohl in Deutschland als auch in Österreich Losartan mit Einschränkungen zur Behandlung der Herzinsuffizienz zugelassen.

#### Literatur:

1. Keabian JW, Neumeyer JL. The RBI handbook of receptor classification. Research Biochemicals International 1994; 10-1.
2. Timmermans PBMWM, Wong PC, AT, Herblin WF, Benfield P, Carini DJ, Lee RJ, Wexler RR, Saye JAM, Smith RD. Ang II receptors and Ang II receptor antagonists. *Pharmacol Rev* 1993; 45: 205-51.
3. Criscione L, de Gasparo M, Buehlmayer P, Whitebread S, Ramjoue HP, Wood JM. Pharmacological profile of valsartan: a potent, orally active, non-peptide antagonist of the Ang II AT<sub>1</sub>-receptor subtype. *Br J Pharmacol* 1993; 110: 761-71.
4. Harding JW, Wright JW, Swanson GN, Hanesworth JM, Krebs LT. AT<sub>4</sub>-receptors: specificity and distribution. *Kidney Int* 1994; 46: 1510-2.
5. Wright JW, Krebs LT, Stobb JW, Harding JW. The angiotensin IV system: functional implications. *Front Neuroendocrinol* 1995; 16: 23-52.
6. Unger T, Chung O, Csikos T, Culman J, Gallinat S, Gohlke P, Höhle S, Meffert S, Stoll M, Stroth U, Zhu Y-Z. Angiotensin receptors. *J Hypertens* 1996; 14 (Suppl 5): S95-S103.
7. Dominiak P, Harder G, Paul M, Unger T. *Pharmakologische Grundlagen der Arzneimitteltherapie* (Deutsche Ausgabe, Goodman-Gilman). McGraw Hill, New York, 1998.
8. Müller P, Cohen T, deGasparo M, Sioufi A, Racinepoon A, Howald H. Ang II receptor blockade with single doses of valsartan in healthy, normotensive subjects. *Eur J Clin Pharmacol* 1994; 47: 231-45.
9. Shibouta Y, Inada Y, Ojima M *et al.* Pharmacological profile of a highly potent and long-acting angiotensin II receptor antagonist. 2-ethoxy-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl]methyl]-1H-benzimidazole-7-carboxylic acid (CV-11974), and its prodrug, (±)-1-(cyclohexyloxycarbonyloxy)-ethyl 2-ethoxy-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl]methyl]-1H-benzimidazole-7-carboxylate (TCV-116). *J Pharmacol Exp Ther* 1993; 266: 114-20.
10. Edwards RM, Aiyar N, Ohlstein EH, Weidley EF, Griffin E, Ezekiel M, Keenan RM, Ruffolo RR jr, Weinstock J. Pharmacological characterization of the non-peptide Ang II receptor antagonist, SK&F108566. *J Pharmacol Exp Ther* 1992; 260: 175-81.
11. Cazaubon C, Gougat J, Guiraudou P, Broussier D, Lacour C, Rocon A, Galindo G, Barthelemy G, Gautret B, Nisato D. In vitro and in vivo pharmacology of SR47436, an Ang II receptor antagonist. *Am J Hypertens* 1992; 5 (part 2): 19A-20A.
12. Wong PC, Hart SD, Chiu AT, Herblin WF, Carini DJ, Smith RD, Wexler RR, Timmermans PBMWM. Pharmacology of DuP532, a selective and noncompetitive AT<sub>1</sub>-receptor antagonist. *J Pharmacol Exp Ther* 1991; 259: 861-70.
13. Wienen W, Huel N, van Meel MJCA *et al.* Pharmacological characterization of the novel nonpeptide angiotensin II receptor antagonist BIBR277. *Br J Pharmacol* 1993; 110: 245-52.
14. Häuser W, Dendorfer A, Nguyen T, Dominiak P. Effects of the AT<sub>1</sub>-antagonist HR720 in comparison to losartan on stimulated sympathetic outflow, blood pressure, and heart rate in pithed spontaneously hypertensive rats. *Kidney Blood Press Res* 1998; 21: 29-35.
15. Inoue Y, Nakamura N, Inagami T. A review of mutagenesis studies of angiotensin II type 1 receptor, the three-dimensional receptor model in search of the agonist and antagonist binding site and the hypothesis of a receptor activation mechanism. *J Hypertens* 1997; 15: 703-14.
16. Morsing P, Brandt-Eliasson U, Abrahamsson T. Candesartan, an insurmountable antagonist of angiotensin II mediated contractile effects in isolated vascular preparations: a comparison with irbesartan, losartan and its active metabo-



- lite (EXP3174) [abstract]. *Am J Hypertens* 1998; 11 (4Pt2): 37A.
17. Ojima M, Inada Y, Shibouta Y *et al.* Candesartan (CV-11974) dissociates slowly from the angiotensin AT<sub>1</sub>-receptor. *Eur J Pharmacol* 1997; 319: 137–46.
18. Zimmerman BG. Actions of angiotensin on adrenergic nerve endings. *Fed Proc* 1978; 37: 199–202.
19. Brasch H, Sieroslowski L, Dominiak P. Ang II increases norepinephrine release from atria by acting on angiotensin subtype 1 receptors. *Hypertension* 1993; 22: 699–704.
20. Dendorfer A, Raasch W, Tempel K, Dominiak P. Interactions between the renin-angiotensin system (RAS) and the sympathetic system. *Basic Res Cardiol* 1998; 93 (Suppl 2): 24–9.
21. Martineau D, Yamaguchi N, Briand R. Inhibition by BMS186295, a selective nonpeptide AT<sub>1</sub>-antagonist, of adrenal catecholamine release induced by angiotensin II in the dog in vivo. *Can J Physiol Pharmacol* 1995; 73: 459–64.
22. Ohlstein EH, Brooks DP, Feuerstein GZ *et al.* Inhibition of sympathetic outflow by the angiotensin II receptor antagonist, eprosartan, but not by losartan, valsartan or irbesartan: relationship to differences in prejunctional angiotensin II receptor blockade. *Pharmacology* 1995; 55: 244–51.
23. Gillis JC, Markham A. Irbesartan. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic use in the management of hypertension. *Drugs* 1997; 54: 885–902.
24. Goa KL, Wagstaff AJ. Losartan Potassium. A review of its pharmacology, clinical efficacy and tolerability in the management of hypertension. *Drugs* 1996; 51: 820–45.
25. Markham A, Goa KL. Valsartan. A review of its pharmacology and therapeutic use in essential hypertension. *Drugs* 1997; 54: 299–311.
26. McClellan KJ, Balfour JA. Eprosartan. *Drugs* 1998; 55: 713–20.
27. McClellan KJ, Goa KL. Candesartan Cilexetil. A review of its use in essential hypertension. *Drugs* 1998; 56: 847–69.
28. McClellan KJ, Markham A. Telmisartan. *Drugs* 1998; 1039–46.
29. Reif M, White WB, Fagan TC, Oparil S, Flanagan TL, Edwards DT, Cushing DJ, Michelson EL. Effects of candesartan cilexetil in patients with systemic hypertension. *Am J Cardiol* 1998; 82: 961–5.
30. van Lier JJ, van Heiningen PNM, Sunzel M. Absorption, metabolism and excretion of <sup>14</sup>C-candesartan and <sup>14</sup>C-candesartan cilexetil in healthy volunteers. *J Hum Hypertens* 1997; 11 (Suppl 2): S27–S28.
31. Schrader u. Lüders 1999.
32. Pitt B, Segal R, Martinez FA, Meurers G, Cowley AJ, Thomas I, Deedwania PC, Ney DE, Snavely DB, Chang PI. Randomised trial of losartan versus captopril in patients over 65 with heart failure. *Lancet* 1997; 349: 747–52.
33. Held P, Maggioni AP, Rouleau J-L, Yusuf S. Effects of candesartan, enalapril or their combination on exercise capacity, ventricular function, clinical deterioration and quality of life in heart failure. *Circulation* 1997; 96 (Suppl I): I-452.
34. Nisato D, Cazaubon C, Lacour C, Gougat J, Guiraudou P, Bernhart C, Perreaut P, Breliere JC, LeFur G. Pharmacological properties of SR47436, a non-peptidic Ang II receptor antagonist. *Br J Pharmacol* 1992; 105: 84P.
35. Chiu *et al.* 1990.

**Korrespondenzadresse:**

Univ.-Prof. Dr. Peter Dominiak  
Institut für experimentelle und  
klinische Pharmakologie und  
Toxikologie, Medizinische Uni-  
versität zu Lübeck  
D-23538 Lübeck,  
Ratzeburger Allee 160

# Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

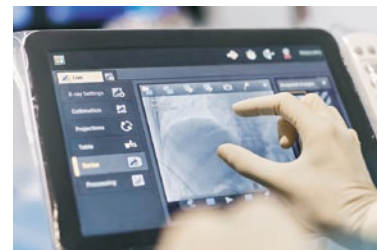
## [Medizintechnik-Produkte](#)



Neues CRTD 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](#)