

Journal für Kardiologie

Austrian Journal of Cardiology

Österreichische Zeitschrift für Herz-Kreislaufferkrankungen

Neue Aspekte der ATI-Blockade:

"From the kidney to the brain"

Journal für Kardiologie - Austrian

Journal of Cardiology 2001; 8 (5)

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

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.

W. Fuhrmann

NEUE ASPEKTE DER AT1-BLOCKADE: „FROM THE KIDNEY TO THE BRAIN“

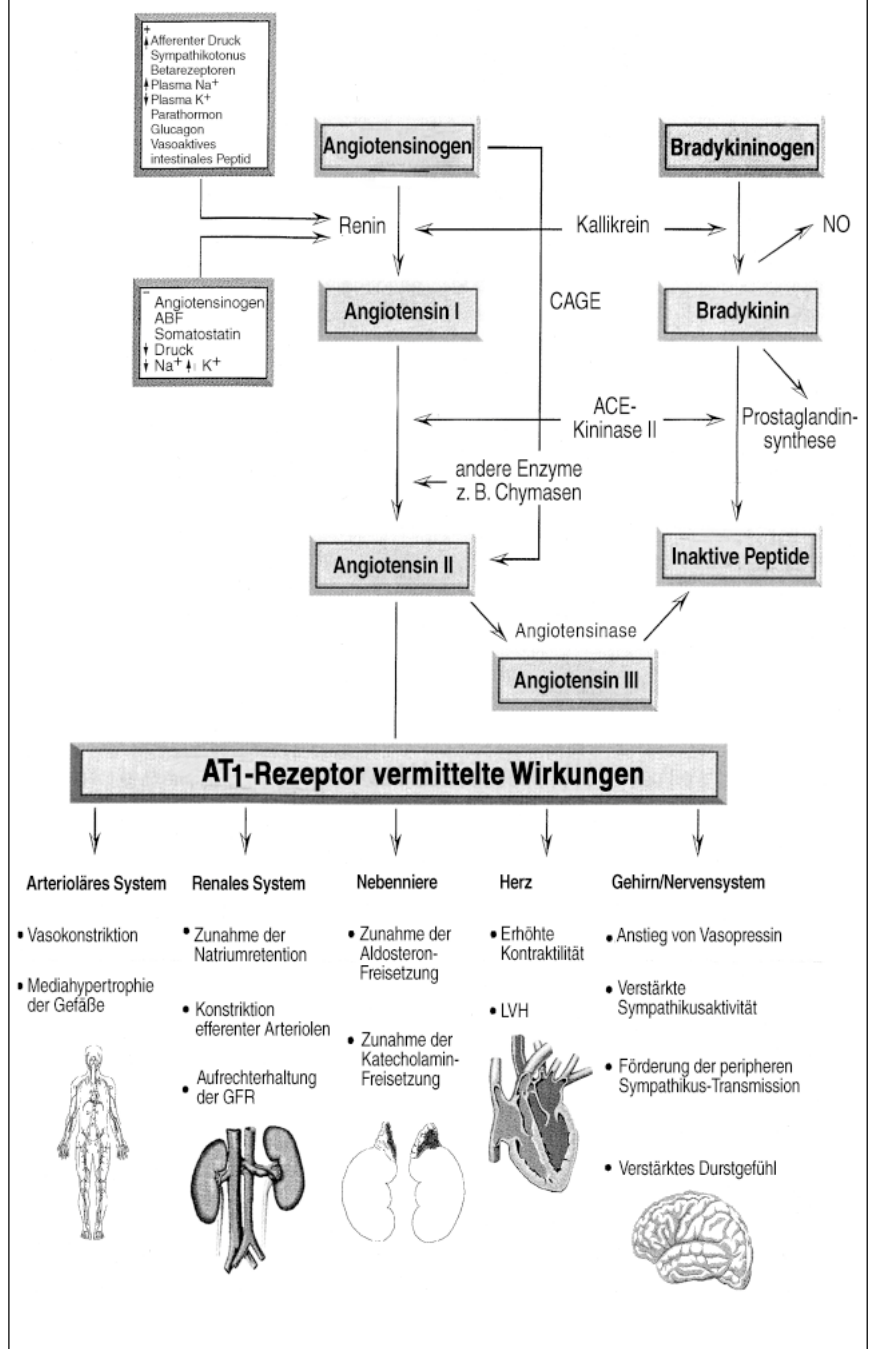
EINLEITUNG

Im Rahmen des 2. Internationalen Forums über Angiotensin II-Rezeptorantagonismus von 24.–26. 1. 2001 in Monte Carlo wurden in einem von der Firma Solvay unterstützten Satellitensymposium mit dem Titel „From the kidney to the brain“ die pharmakologischen Wirkmechanismen der AT1-Blocker („Sartane“) im Vergleich zu den ACE-Hemmern sowie die individuellen Unterschiede der Sartane diskutiert.

Das Prinzip der ACE-Hemmung geht bereits auf die erste Hälfte der 80er Jahre zurück und wurde zunächst in der Therapie der essentiellen Hypertonie, in weiterer Folge auch in der Therapie der Linksherzinsuffizienz und der Sekundärprävention nach Myokardinfarkt eingesetzt. Die Effektivität ist durch zahlreiche Studien belegt. Die Wirkung beruht auf Hemmung des Angiotensin Convertierung Enzymes bzw. der Kininase II. Dadurch wird einerseits die Umwandlung von Angiotensin I in Angiotensin II, andererseits jedoch auch der Abbau von Bradykinin zu inaktiven Peptiden gehemmt. Erwünschte Effekte der ACE-Hemmung sind Verhinderung von Vasokonstriktion, Hemmung der NaCl-Retention in der Niere, Hemmung der Aldosteron- und Katecholaminausschüttung in den Nebennieren, Regression der LV-Hypertrophie am Herzen und Verminderung der Vasopressinsekretion, um nur einige der wichtigen Mechanismen zu nennen (Abb. 1). Die Summe dieser Effekte führt zu Blutdrucksenkung, Rückgang der vaskulären Mediahypertrophie und Regression der LV-Hypertrophie sowie Besserung der LV-Pumpfunktion.

Die Blockierung des Abbaus von Bradykinin zu inaktiven Peptiden durch Kininase II verursacht hingegen die unerwünschte Nebenwirkung der ACE-Hemmer, den trockenen ACE-Hemmer-Husten, der bei

Abbildung 1: Die schematische Darstellung des Renin-Angiotensin- und Kallikrein-Bradykinin-Systems zeigt die Wirkung des Angiotensin-Konversions-Enzyms (ACE), die Synthesewege für Angiotensin II und die Hormonwirkungen von Angiotensin II (nach Johnson und Burrell sowie Goddfried, Elliot und Catt)



15–35 % der behandelten Patienten auftritt [1] und zur Absetzung des Präparates zwingt.

Die Medikamentengruppe der Angiotensin II-Rezeptorantagonisten oder AT₁-Blocker, auch Sartane genannt, greift nun direkt am AT₁-Rezeptor, dem wichtigsten Rezeptor von Angiotensin II, an und beeinflusst somit nicht den Stoffwechsel der Bradykinine. Unter den fünf derzeit am Markt befindlichen Sartanen (Eprosartan, Losartan, Valsartan, Candesartan und Telmisartan), nimmt Eprosartan bei vergleichbarer antihypertensiver Wirkung in einigen Punkten eine Sonderstellung ein, die sich zum Teil aus der chemischen Grundstruktur, nämlich dem Fehlen einer Biphenyl-Tetrazol-Bindung, ergibt.

VORTRÄGE

Professor N. K. Hollenberg (Boston, USA) berichtete über Untersuchungen des effektiven renalen Plasmaflusses (ERPF) und der glomerulären Filtrationsrate (GFR) bei Patienten mit aktiviertem Reninsystem mit folgenden Ergebnissen: ACE-Hemmer erzielen im oberen Dosisbereich einen ERPF von 80–100 ml/min/1,73 m². Durch Reninhemmung wird ein ERPF im Bereich von 140–150 ml/min/1,73 m² erreicht, den gleichen Effekt erzielen die getesteten Sartane Eprosartan, Irbesartan und Candesartan. Somit ergibt sich ein ACE-unabhängiger, reninabhängiger Stoffwechselweg zur Angiotensin II-Bildung, möglicherweise bedingt durch die lokale Aktivität von Chymasen. Das legt nahe, daß die AT₁-Blocker auch die ACE-unabhängige Angiotensin II-Bildung hemmen, wodurch die höhere Effektivität der Sartane

gegenüber den ACE-Hemmern erklärt werden kann [2, 3].

Zwischen den drei getesteten Sartanen gibt es folgende individuelle Unterschiede: Bei Candesartan (8–16 mg) und Irbesartan (150–300 mg) liegt die Dosis zur Erzielung des maximalen renalen Effektes im gleichen Bereich, der zur Blutdrucksenkung erforderlich ist, bei Eprosartan wird der maximale renale Effekt bereits mit 100 mg, somit in einem deutlich unter der blutdrucksenkenden Dosis (600 mg) liegenden Bereich erzielt. Erklärung für das bessere Ansprechen ist die zusätzliche Fähigkeit von Eprosartan, durch Sympathikusblockade die Reninfreisetzung zu reduzieren.

Professor L. Hansson (Uppsala, Schweden) referierte über Studien betreffend den Einfluß der überhöhten systolischen Blutdruckwerte auf die Entstehung kardiovaskulärer Ereignisse, insbesondere auch auf das Schlaganfallrisiko (Framingham Heart-Study, SHEP-Study, Syst-Eur, Syst-China). Diese Studien wurden vorwiegend mit Kalziumantagonisten, Betablockern und Diuretika durchgeführt und belegen die Bedeutung der effektiven Senkung des systolischen Blutdruckes zur Schlaganfallprävention. Große Studien über Antihypertensiva aus der Gruppe der Angiotensin-II-

Rezeptorantagonisten zu diesem Thema liegen noch nicht vor. Eprosartan weist aber aufgrund der zusätzlichen sympathikusblockierenden Wirkung einen deutlichen Effekt betreffend die systolische Blutdrucksenkung auf [4], sodaß eine Verringerung der kardiovaskulären Morbidität und Mortalität und im besonderen eine Schlaganfallprävention zu erwarten ist. Diesbezügliche Studien werden zur Zeit durchgeführt.

Die sympathikusblockierende Wirkung beruht auf der oben beschriebenen speziellen Struktur von Eprosartan. AT₁-Rezeptoren befinden sich sowohl an der prä- als auch an der postsynaptischen Membran des sympathischen Nervensystems. Eprosartan verhindert durch Blockierung dieser Rezeptoren sowohl die Noradrenalinfreisetzung als auch den Noradrenalineffekt an den Arteriolen und beeinflusst somit den peripheren Gefäßwiderstand und Gefäßhypertrophie (Abb. 2). Untersuchungen zeigten bei Rückenmarkstimulation von Ratten unter Eprosartan im Gegensatz zu Losartan, Valsartan und Irbesartan eine signifikante Reduktion des diastolischen Blutdruckes [5] (Abb. 3). Ebenso konnte eine Herzfrequenzsenkung als Folge der sympathikusblockierenden Wirkung erzielt werden. Diese Effekte wurden bis dato jedoch nur in präklinischen Studien nachgewiesen.

Professor Ettore Ambrosioni (Bologna, Italien) und **Professor M. Weber (New York, USA)** faßten zuletzt klinische Vergleichsstudien und Metaanalysen zusammen. Hauptaussage ist ein im wesentlichen äquipotenter blutdrucksenkender Effekt der etablierten Sartane. Im direkten Vergleich von Eprosartan mit Losartan zeigt sich jedoch eine höhere Wirksamkeit von Eprosartan betreffend die

Abbildung 2: Sympathische Nervenendigung, prä- und postsynaptische Hemmung der AT₁-Rezeptoren durch Eprosartan

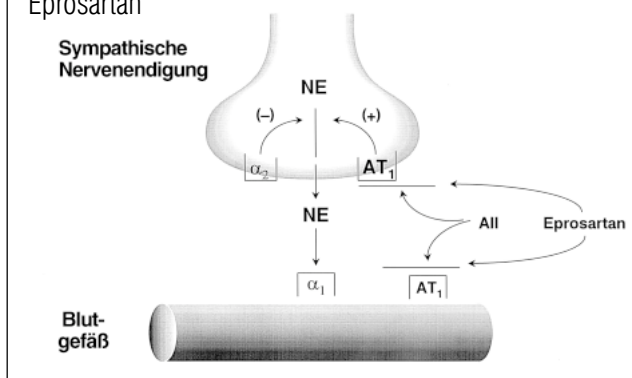
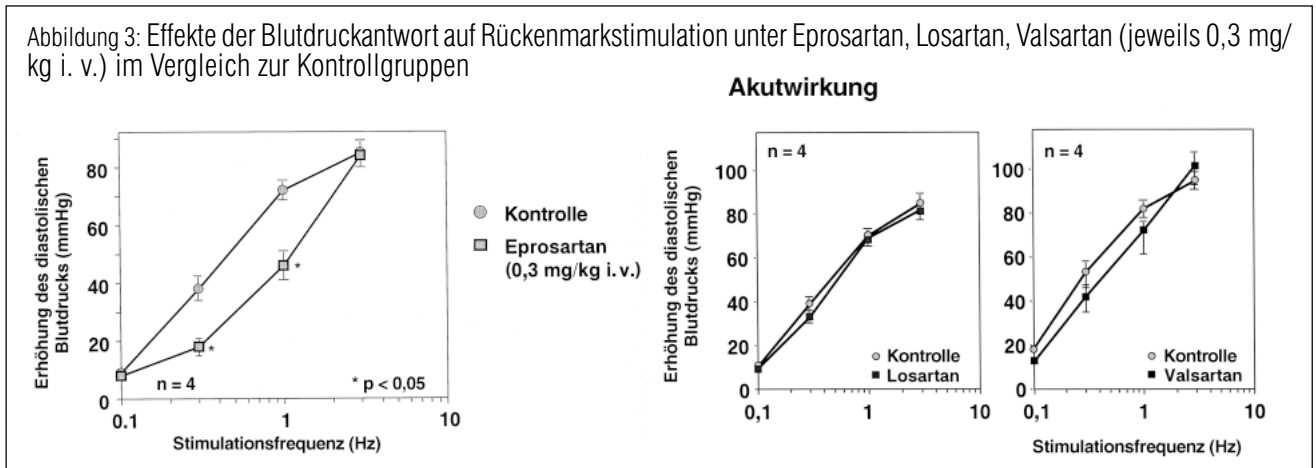


Abbildung 3: Effekte der Blutdruckantwort auf Rückenmarkstimulation unter Eprosartan, Losartan, Valsartan (jeweils 0,3 mg/kg i. v.) im Vergleich zur Kontrollgruppen



Senkung der systolischen (-2,7 mmHg/-10,9 mmHg) und der diastolischen (-12,4/-9,6 mmHg) Werte. Im Vergleich zu dem ACE-Hemmer Enalapril fand sich eine signifikant höhere Reduktion des systolischen Blutdruckes (-29,1 mmHg/-21,2 mmHg), während der Unterschied bei der diastolischen Blutdrucksenkung nicht signifikant war. Diese effektivere systolische Blutdrucksenkung wird der sympathikusblockierenden Wirkung von Eprosartan zugeschrieben.

SCHLUSSFOLGERUNG

Zusammenfassend kann gesagt werden, daß die AT-II-Rezeptorantagonisten eine zumindest gleichwertige blutdrucksenkende Wirkung wie ACE-Hemmer aufweisen und ähnli-

che präventive Effekte in bezug auf kardiovaskuläre Sekundärkomplikationen zu erwarten sind. Besonders hinsichtlich der systolischen Blutdrucksenkung hat Eprosartan durch das duale Prinzip eine höhere Effektivität. Betreffend den Bradykinin-induzierten ACE-Hemmer-Husten zeichnen sich die Sartane durch eine deutlich bessere Verträglichkeit aus. Inwieweit die durch die besondere Strukturformel von Eprosartan erklär- bare zusätzliche sympathikusblockierende Wirkung an Niere und ZNS einen langdauernden präventiven klinischen Effekt hat, werden weitere großangelegte klinische Untersuchungen zeigen.

Literatur:

1. Ravid D, Lishner M, Lang R, Ravid M. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and cough: a prospective evaluation in hypertension and in congestive heart failure. *J Clin Pharmacol* 1994; 34: 1116-20.

2. Price DA, De Oliveira JM, Fischer ND, Hollenberg NK. Renal hemodynamic response to an angiotensin II antagonist, eprosartan, in healthy men. *Hypertension* 1997; 30: 240-6.

3. Sica DA, Hollenberg NK. The renal profile of eprosartan. *Pharmacotherapy* 1999; 19: 86S-94S.

4. Hedner T. Management of hypertension; the advent of a new angiotensin II receptor antagonist. *J Hypertens* 1999; 17 (Suppl 2): S21-S25.

5. Ohlstein EH, Brooks DP, Feuerstein GZ, Ruffolo RR. Inhibition of sympathetic outflow by angiotensin II receptor antagonist, eprosartan, but not by losartan, valsartan or irbesartan; relationship to differences in prejunctional angiotensin II receptor blockade. *Pharmacology* 1997; 55: 244-51.

Korrespondenzadresse:

OA Dr. med. Walter Fuhrmann
Department für allgemeine Innere
Medizin und Intensivmedizin
LKH Leoben
A-8700 Leoben, Vordernbergstr. 42

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](#)