

**Herzblock**

**Hypertonie**

**H. Todt, Institut für Pharmakologie; hannes.todt@meduniwien.ac.at**

**18.5.2004**

## **Antihypertensiva**

- **Modulatoren des Renin –Angiotensin –Aldosteron-Systems**
- **Sympatholytika ( $\alpha$ -Blocker/ $\beta$ -Blocker/Antisymphotonika)**
- **Vasodilantien**
- **Calciumkanal-Blocker**
- **Diuretika**

## Angiotensin-Conversions-Enzym Inhibitoren (ACE-Hemmer)

Wirkung von ACE:

- Angiotensin I > Angiotensin II
- Inaktivierung von Bradykinin.

### Wirkungen von Angiotensin II (ACE-Hemmer verringern diese Wirkungen)

- Vasokonstriktion
- ↑ Aldosteronsekretion > Natriumretention
- ↑ Sympathikotonus

präsynaptisch ↑ Freisetzung und ↓ Wiederaufnahme v. Noradrenlin

postsynaptisch Förderung v.  $\alpha$  agonistischer intrazellulärer Folgewirkungen

- Wachstumsstimulation v. Fibroblasten und Myozyten (Herz, Gefäße; „Remodeling“)

*Diese Wirkungen können auch im Bereich sg lokaler RAAS (Wände der Widerstandsgefäße der Lunge, Niere, Nebenniere und des Gehirns) bestehen*

## **Wirkungen von Bradykinin (ACE-Hemmer fördern diese Wirkungen)**

- Vasodilatation
- Erhöhung der Gefäßpermeabilität

## **Wirkmechanismus der antihypertensiven Wirkung von ACE Hemmern:**

### A. Hemmung folgender Wirkungen des Angiotensin II:

1. direkte vasokonstriktorische Wirkung (Angiotensin II-Rezeptor)
2. peripher präsynaptische Förderung der Freisetzung und Hemmung der Wiederaufnahme v. Noradrenalin
3. peripher postsynaptische Förderung  $\alpha_2$  bedingter intrazelluläre Folgewirkungen

Diese Wirkungen können auch im Bereich der lokalen RAAS (Wände der Widerstandsgefäße der Lunge, Niere, Nebenniere und des Gehirn) bestehen

### B. Mechanismen unabhängig von der AGII-Synthese:

Akkumulation von Bradykinin durch Hemmung der Kininase II

## ACE-Hemmer - Pharmakokinetik:

- Einige Wirkstoffe sind "prodrugs" – „metabolische Aktivierung erforderlich“ - z.B- Enalapril (Ester - inaktiv) > Enalapril-Disäure (Enalaprilat - aktiv).
- die meisten ACE-Hemmer werden renal eliminiert (cave Niereninsuffizienz) – Ausnahmen: Fosinopril, Spirapril, Trandolapril: Elimination – Leber + Niere
- Einzelne Präparate unterscheiden sich in Bezug auf Wirkdauer

## ACE-Hemmer – Nebenwirkungen:

- Hypotonie – vor allem bei hohen Reninspiegeln – sekundärer Hyperaldosteronismus ( $\downarrow$  NaCl – Diuretikatherapie!); niedrige Testdosis bei Therapie der Herzinsuffizienz > langsame Dosissteigerung
- Nierenversagen bei Nierenarterienstenose (bilateral/unilateral bei Einzelniere - Dilatation des Vas efferens!)
- Reizhusten (bis 15% der Patienten!), Angioneurotisches Ödem ( $\uparrow$  Bradykinin)
- Hyperkaliämie ( $\downarrow$  Aldosteron) cave Kombination mit kaliumsparenden Diuretika/Aldosteronantagonisten! Auch bei Niereninsuffizienz. Sowie bei gleichzeitiger Gabe von NSAR (Hemmung von lokal gebildeten vasodilatierenden PGE<sub>2</sub>) und  $\beta$ -Blockern.
- hämatologisch/immunologische NW!: Neutropenie, Agranulozytose, Hautausschläge, Immunkomplexnephritis, Proteinurie (besonders bei hohen Dosen)
- keine nenneswerten Stoffwechselwirkungen (Vorteil gegenüber  $\beta$ -Blockern/Diuretika!)

### **ACE-Hemmer – Indikationen:**

- chronische Herzinsuffizienz (NYHA I-IV) Prognoseverbesserung in vielen Studien nachgewiesen  
wichtig: wegen hypotensiver Wirkung Gefahr der Dekompensation  
daher: niedrige Testdosis – langsame Dosissteigerung – hohe Zieldosis  
Verbesserung der Symptome/Belastbarkeit oft erst nach Wochen!
- arterielle Hypertonie – Basistherapeutikum – stoffwechselneutral!
- Sekundärprevention nach Myokardinfarkt – Mortalitätsreduktion – frühestmöglicher Therapiebeginn – besonders günstig bei gleichzeitiger linksventrikulärer Dysfunktion -  
↓Remodeling
- diabetische Nephropathie (möglicherweise haben auch andere Antihypertensiva, z.B.  $\beta$ -Blocker einen renoprotektiven Effekt)

## **ACE-Hemmer – Kontraindikationen:**

- Schwangerschaft/Stillzeit (teratogen)
- Nierenarterienstenose beidseits oder Einzelniere
- Stenosen des Ausflußtraktes (Hypotension!)
- Angioneurotisches Ödem in Anamnese

## **Angiotensin II Rezeptor Antagonisten-„Sartane“**

- Antagonisten an AT1-Rezeptoren (nicht an AT2-Rezeptoren)
- wirken nicht an anderen Peptidsystemen (Kinine) - Husten und Angioödem treten seltener auf

### **Pharmakokinetik**

Losartan/Candesartan - Prodrugs - aktive Metabolite

kurze  $t/2$  (2-11h): Losartan, Valsartan, Candesartan, Eprosartan

lange  $t/2$  (11-24h): Irbesartan, Telmisartan

Elimination: hepatisch + renal (Ausnahme Telmisartan – ausschließlich hepatisch)

## Angiotensin II Rezeptor Antagonisten-„Sartane“

### Nebenwirkungen:

- Hypotonie
- Husten/angioneurotisches Ödem – selten, können aber auftreten!!
- Hyperkaliämie, Nierenfunktionsstörungen
- ↑ Angiotensin II > Vermehrte Aktivierung von AT2-Rezeptoren; Bedeutung unklar; AT2-Rezeptor-Aktivierung: ↓Zellwachstum, Vasodilatation

### Indikationen

- arterielle Hypertonie – Alternative zu ACE-Hemmern, aber teurer
- chronische Herzinsuffizienz (derzeit nur Losartan)

### Kontraindikationen

- Schwangerschaft/Stillzeit
- Niereninsuffizienz/Nierenarterienstenose
- Stenosen des linksventrikulären Ausflußtrakts

## Vasodilatoren mit unbekanntem Wirkmechanismus

Ausgeprägte Dilatation der Arteriolen:

- orthostatische Dysregulation, pulsierende Kopfschmerzen, Flush
- Reflextachykardie
- Gegenregulation - RAAS: Na und Wasserretention, Ödeme
- ev. coronary steal

## **Hydralazin, Dihydralazin**

- NW: Urtikaria, Polyneuropathie, Lupus erythematodes –ähnliches Krankheitsbild
- Kombination mit Sympatholytika od Diuretika erforderlich (refl.Sympathikusaktivierung)

Dihydralazin bei Schwangerschaftshochdruck indiziert

## **Nitroprussid Natrium**

- rasch einsetzende Wirkung mit guter Steuerbarkeit – i.v. Therapie der hypertensiven Krise.
- Wirkmechanismus: NO Freisetzung (nicht-enzymatisch)
- Freisetzung von Cyanidionen - gleichzeitige Zufuhr von Na-Thiosulfat bei längerer Infusionsdauer
- Infusionslösung muß immer frisch zubereitet werden > Lichtschutz während Infusion.

## Kaliumkanalaktivatoren

- Aktivieren einen ATP- abhängigen K Kanal > in Anwesenheit von ATP verschlossen
- Glatte Gefäßmuskelzelle: Öffnung des Kaliumkanals > Hyperpolarisation > Dilatation
- orale Antidiabetika (Sulfonylharnstoffe) wirken durch Block analoger Kanäle in den  $\beta$ -Zellen des Pankreas blutzuckersenkend!

## Minoxidil

- sollte in Verbindung mit einem Diuretikum und einem  $\beta$ -Blocker verabreicht werden.
- Perikardergüsse (10%), Hypertrichosen in 100% wenn über längere Zeit verabreicht (Gesicht, Extremitäten)
- im Tierexperiment kanzerogen

## Nicorandil

- Kombination von Nitrovasodilatator und Kaliumkanalöffner. Potenter Koronardilatator.
- Intervalltherapie der koronaren Herzerkrankung

## Diazoxid

- Hyperglykämie neigung durch Inhibition der Insulinfreisetzung
- I: Hypertensive Krise, nur i.v.

## Benzopyrane (Levcromacalim=Lemakalim)

- hohe Affinität für Kanäle der glatten Muskulatur; dzt nicht im Handel.

## Calciumkanalblocker, "Calciumantagonisten"

Block sogenannter L-type ("large, long lasting current") - Ca Kanäle:

glatte Muskelzelle:

Calciumeinstrom > Ca-Calmodulin-Komplex > Aktivierung der Myosin-Leichtketten-Kinase > Phosphorylierung der Myosin-Leichtketten > Interaktion Myosin-Aktin > Kontraktion

Herzmuskel:

Calciumeinstrom > Calciumfreisetzung aus sarkoplasmatischem Retikulum > Bindung an Troponin C  
> Interaktion Myosin-Aktin > Kontraktion

Im spezifischen Erregungsbildungs-, Erregungsleitungssystem des Herzens:

Calciumeinstrom führt zur Membranumladung ("Depolarisation") im Sinusknoten und AV-Knoten > Impulsfortleitung, Refraktärität.

## Calciumkanalblocker, "Calciumantagonisten"

- Wirkung am Herzen:

negativ chronotrop (Verlängerung der Refraktärzeiten im Sinus/AV-Knoten)

negativ dromotrop (Sinus/AV-Knoten)

negativ inotrop

> Verlängerung der Diastolendauer, Verringerung des O<sub>2</sub> Verbrauchs

- Wirkung an Gefäßen:

Dilatation der großen Koronargefäße und der Widerstandsgefäße > cave: coronary steal

Keine Wirkung am venösen System

## Einteilung der Calciumkanalblocker, "Calciumantagonisten"

- Nifedipin-Typ (Dihydropyridine)  
potente Vasodilatation, kaum Herzwirkung  
Bei ungleichmäßigen Plasmaspiegeln (unretardiertes Nifedipin): Hypotension > Gefahr der reflektorischen Tachykardie  
nur geringe negativ inotrope Wirkung  
Nifedipin in retardierter Form, bzw. Substanzen mit langsamer Elimination: Felodipin, Amlodipin
- Diltiazem-Typ (Benzothiazepine), Verapamil-Typ (Phenylalkylamine)  
Vasodilatation + Herzwirkung  
Vorteil: negativ chronotrop - geringere Wahrscheinlichkeit reflektorischer Tachykardie  
Nachteil: geringere vasodilatatorische Potenz

## **SYMPATHOLYTIKA**

**$\alpha$ -Rezeptorenblocker**

**$\beta$ -Rezeptorenblocker**

**$\alpha/\beta$  Rezeptorenblocker**

**$\alpha_2$  Mimetika**

**Antisymphotonika**

## **$\alpha$ -Adrenoceptor Antagonisten - $\alpha$ -Blocker:**

nicht selektive  $\alpha$ -Blocker: Hemmung von  $\alpha 1$  sowie  $\alpha 2$  agonistischen Wirkungen

Antagonismus der  $\alpha 2$ -gesteuerten präsynaptischen Freisetzungshemmung:

↑ Noradrenalinfreisetzung > kann infolge postsynaptischer  $\alpha 1$ -Blockade nur  $\beta$ -Rezeptoren aktivieren > Tachykardie, Arrhythmien

Phenoxybenzamin

irreversible  $\alpha 1 + \alpha 2$  Blockade

Wirkdauer 3-4 Tage bei wiederholter Gabe

Indikation: Phäochromozytom (präoperativ oder inoperabel)

## **Selektive $\alpha_1$ – Blocker ( $\alpha_1$ -Adrenoceptor Antagonisten)**

Prazosin:

- kurze  $t/2$  (<3h) > Plasmaspiegelschwankungen > orthostatische Dysregulation - bes. bei erster Dosis (first dose Phänomen) > Erste Dosis abends.

Terazosin, Doxazosin: längere  $t/2$  als Prazosin (T ~10h, D~22h)

- $\alpha_1$  Rezeptor Blocker reduzieren die Plasmakonzentration von LDL und erhöhen HDL.

Indoramin:  $\alpha_1$ -Block + ↓zentraler Sympathikotonus

Urapidil:

- zusätzlich zur  $\alpha$ - Blockade zentrale Wirkung (Aktivierung zerebraler Serotoninrezeptoren (5-HT<sub>1A</sub>)) > keine Reflextachykardie.

Labetalol:

nicht - selektiver  $\beta$ -Blocker ohne intrinsische Aktivität +  $\alpha$ -Blocker

## **β-Blocker**

### **Antihypertensiver Wirkmechanismus von β-Blockern**

- Verringerung des HZV (Akutwirkung), nach Stunden bis Tagen Normalisierung des peripheren Widerstands bei Verringertem HZV
- zentrale Wirkung (?)
- Steigerung der Aktivität des Barorezeptorreflexes
- Hemmung des präsynapt positiven Feedbacks, der zu weiterer Katecholaminausschüttung führt ( $\beta_2 > \beta_1$ ).
- Verminderte Reninausschüttung (Reninausschüttung:  $\beta_1 > \beta_2$ )

**Maximaler antihypertensiver Effekt tritt oft erst nach einigen Wochen ein.**

**Antihypertensiver Effekt nimmt mit zunehmenden Alter des Patienten ab**

- Keine Unterschiede bezüglich der antihypertensiven Potenz zwischen den einzelnen Wirkstoffen.  
β-Blocker mit ISA werden nicht empfohlen
- Beachte metabolische Nebenwirkungen (Lipide, Diabetes, Gicht)!

## **Antisymphotonika/ $\alpha$ 2-Mimetika**

Substanzen mit Angriffspunkt an peripheren und/oder zentralen noradrenergen Neuronen mit konsekutiver Verminderung der Freisetzung von Noradrenalin

- durch Eingriff in zentrale Regulationsmechanismen massive Nebenwirkungen – nur in Ausnahmefällen indiziert!

### **$\alpha$ 2-Agonisten – Clonidin, $\alpha$ -Methyldopa**

- Drucksenkung durch Aktivierung peripherer und zentraler  $\alpha$ 2-Rezeptoren (Medulla oblongata).  
Periphere Aktivierung von  $\alpha$ 2 Autorezeptoren - Reduktion der Freisetzung von Noradrenalin.

#### **Clonidin:**

- analgetische Wirkung
- Müdigkeit, Mundtrockenheit
- Nach Absetzen: Rebound (Clonidin Entzugssyndrom)
- weitere Indikationen:
  - als Analgetikum (auch epidural, intrathekal)
  - Prämedikation vor Narkosen (Sedierung, Mundtrockenheit)
  - Alkohol -, Opiatentzug
  - chronisches Offenwinkelglaukom

#### **$\alpha$ -Methyldopa:**

Analoges zu L-Dopa, wird durch Dopa-Decarboxylase zu  $\alpha$ -Methylnoradrenalin umgewandelt  
schlechtes Substrat der Dopa Decarboxylase > Enzymhemmung >  $\downarrow$  Katecholaminsynthese  
 $\alpha$ -Methylnoradrenalin aktiviert zentrale  $\alpha$ 2-Rezeptoren >  $\downarrow$ Symphatikotonus

## **Antisymphotonika**

### **Imidazolin-Rezeptor-Agonisten (Moxonidin, Rilmenidin)**

Aktivierung von Imidazolinrezeptoren im Hirnstamm führt zu Blutdrucksenkung bei geringer Sedation als NW.

### **Reserpin**

Hemmung der Aufnahme von Noradrenalin in Speichervesikel und Schädigung der Speichervesikel für Adrenalin, Noradrenalin, Dopamin, Serotonin – massive Nebenwirkungen

## Antisymphotonika - Nebenwirkungen

Sedation

Depression

Parkinsonsyndrom

Galaktorrhö ( $\alpha$ -Methyl-DOPA; Aktivierung von Dopaminrezeptoren in der emientia mediana )

Bradykardie

orthostatische Dysregulation

Schwellung der Nasenschleimhaut

Diarrhö

Steigerung der Magensäuresekretion - Magen-Duodenalulcera

## Diuretika

### Thiaziddiuretika:

Hydrochlorothiazid, Chlortalidon, Xipamid etc.

- Mittelstark diuretisch wirksam – Ausscheidung von max. 10% des Glomerulumfiltrats.
- glomeruläre Filtration und tubuläre Sekretion > hohe Konzentration im Tubulusepithel > selektive Nephronwirkung
- Wirkmaximum nach 3-6h, Wirkdauer 6-12h
- **Antihypertensive Wirkung beruht auf einer Senkung des peripheren Widerstandes durch ↓ intrazelluläre Na Konzentration in der Gefäßmuskulatur. Diese Wirkung tritt erst nach einer Therapiedauer von 1-2 Wochen auf und dauert mehrere Tage nach Therapieende an.**
- Einzelne Präparate unterscheiden sich nur in Bezug auf Wirkdauer.
- Wirkverlust bei eingeschränkter Nierenfunktion (GFR<50ml/min) - Ausnahme: Xipamid
- Oraltherapie, häufig in Kombination mit kaliumsparenden Diuretika zur Vorbeugung einer Hypokaliämie.
- Stoffwechselnebenwirkungen!

## Diuretika

### Schleifendiuretika:

Furosemid, Bumetanid, Torasemid, Etacrynsäure

- Stark wirksame Diuretika.- Ausscheidung von max. 30% des Glomerulumfiltrats
- Auch bei eingeschränkter Nierenfunktion noch wirksam (nicht bei Anurie!).
- Günstige Effekte auf Nierendurchblutung.
- Kurze Wirkdauer mit Gefahr der postdiuretischen Natriumretention.

## Diuretika

### Kaliumsparende Diuretika

Amilorid, Triamteren

- Schwache diuretische Wirkung – Ausscheidung von 4% des Glomerulumfiltrates.
- Hemmung der K Ausscheidung.
- Keine Monotherapie sondern in Kombination mit Thiaziden zur Vorbeugung von Kaliumverlusten.

## Diuretika

### Aldosteronantagonisten

Spironolakton (oral), Kaliumcanrenoat (i.v.)

- Antagonisieren die Na-retinierende und K-ausscheidenende Wirkung von Aldosteron
- Ausmaß der Wirkung hängt vom endogenen Aldosteronspiegel ab: gute Wirkung bei primären (Conn Syndrom) und sekundärem Hyperaldosteronismus (Herzinsuffizienz, Leberzirrhose).
- spezifische Nebenwirkung: Gynäkomastie, Amenorrhoe, Hirsutismus, Stimmveränderungen (tiefere Stimmlage bei Frauen, höhere bei Männern) eventuell irreversibel!

## Grundsätze antihypertensiver Therapie

- meist Langzeittherapie – daher wichtig: Patientenkompliance (Problem: Hypertonie macht meist keine Symptome – kein Leidensdruck – Therapie hat aber meist Nebenwirkungen!)
- Auswahl des Antihypertensivums richtet sich meist nach Co-Morbidität: Diabetes, Hyperlipidämie, linksventrikuläre Dysfunktion etc.
- Beginn der Therapie mit Kochsalzrestriktion/Saluretikum (Thiazid)
- Wirkstoffgruppen 1. Wahl:  $\beta$ -Blocker/ACE-Hemmer/Calciumkanalblocker

### Probleme bei Kombinationen:

- $\beta$ -Blocker + Calciumantagonisten vom Verapamiltyp: Bradykardie/AV-Block
- Saluretika + Digitalis: Wirkverstärkung von Digitalis bei Hypokaliämie
- ACE-Hemmer + Saluretika: Hypotension da Saluretika zur Aktivierung des RAAS führen können und damit die Sensitivität gegenüber ACE-Hemmern erhöhen
- ACE-Hemmer+kaliumsparende Diuretika: Hyperkaliämie

- **Hypertensive Krise und hypertensiver Notfall**

hypertensive Krise: Kritischer Blutdruckanstieg (>230/130 mm Hg) ohne Symptome eines Organschadens

hypertensiver Notfall: gleichzeitig Organschäden (Enzephalopathie, Linksherzinsuffizienz, Lungenödem, Herzinfarkt, Aortendissektion)

**Blutdruck darf nicht zu abrupt gesenkt werden!**

- Glyceroltrinitrat (Nitroglycerin) sublingual
- Nifedipin sublingual
- Urapidil i.v.
- Clonidin i.v.
- Diazoxid i.v.
- Dihydralazin i.v.
- Nitroprussid Natrium i.v.

## Therapie der Hypertonie in der Schwangerschaft

Keine Einigkeit, ab welchen Werten medikamentös behandelt werden soll.

Empfohlener Grenzwert: 160/100 mmHg

- Dihydralazin (kein Effekt auf placentare Durchblutung trotz Blutdrucksenkung)
- $\beta_1$ -selektive  $\beta$ -Blocker ( $\beta_2$ -Blockade wehen-stimulierend)
- $\alpha$ -Methyldopa