

Herzblock

Hypertonie

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

18.5.2004

Antihypertensiva

- **Modulatoren des Renin –Angiotensin –Aldosteron-Systems**
- **Sympatholytika (α -Blocker/ β -Blocker/Antisymphathotonika)**
- **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. ∞ 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 α_2 bedingter intrazelluläre Folgewirkungen

Diese Wirkungen können auch im Bereich sog lokaler 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 PGE₂) und β -Blockern.
- hämatologisch/immunologische NW!: Neutropenie, Agranulozytose, Hautausschläge, Immunkomplexnephritis, Proteinurie (besonders bei hohen Dosen)
- keine nenneswerten Stoffwechselwirkungen (Vorteil gegenüber β -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. β -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 β -Zellen des Pankreas blutzuckersenkend!

Minoxidil

- sollte in Verbindung mit einem Diuretikum und einem β -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 sarkoplasmatischen 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 O₂ 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

α -Rezeptorenblocker

β -Rezeptorenblocker

α/β Rezeptorenblocker

α_2 Mimetika

Antisymphotonika

α -Adrenoceptor Antagonisten - α -Blocker:

nicht selektive α -Blocker: Hemmung von α_1 sowie α_2 agonistischen Wirkungen

Antagonismus der α_2 -gesteuerten präsynaptischen Freisetzungshemmung:

↑ Noradrenalinfreisetzung > kann infolge postsynaptischer α_1 -Blockade nur β -Rezeptoren aktivieren > Tachykardie, Arrhythmien

Phenoxybenzamin

irreversible $\alpha_1 + \alpha_2$ Blockade

Wirkdauer 3-4 Tage bei wiederholter Gabe

Indikation: Phäochromozytom (präoperativ oder inoperabel)

Selektive α_1 – Blocker (α_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 $\sim 10h$, D $\sim 22h$)

- α_1 Rezeptor Blocker reduzieren die Plasmakonzentration von LDL und erhöhen HDL.

Indoramin: α_1 -Block + \downarrow zentraler Sympathikotonus

Urapidil:

- zusätzlich zur α - Blockade zentrale Wirkung (Aktivierung zerebraler Serotoninrezeptoren (5-HT_{1A})) $>$ keine Reflextachykardie.

Labetalol:

nicht - selektiver β -Blocker ohne intrinsische Aktivität + α -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, α -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

α -Methyldopa:

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

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 (α -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: β -Blocker/ACE-Hemmer/Calciumkanalblocker

Probleme bei Kombinationen:

- β -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)
- β_1 -selektive β -Blocker (β_2 -Blockade wehen-stimulierend)
- α -Methyldopa