

P. Dominiak / Th. Unger ■ Angiotensin II AT₁-Rezeptorantagonisten
2., erweiterte und überarbeitete Auflage

Mit freundlicher Empfehlung
überreicht durch

 Bristol-Myers Squibb

P. Dominiak, Th. Unger
Herausgeber

Angiotensin II AT₁-Rezeptorantagonisten

2., erweiterte und überarbeitete Auflage

Mit Beiträgen von:

A. Dendorfer
P. Dominiak
H. Drexler
O. Edling
S. Gallinat
K. F. Hilgers
S. Lüders
J. Mann
J. K. Rockstroh
B. Schieffer
R. E. Schmieder
J. Schrader
Th. Unger
R. Veelken



STEINKOPFF
DARMSTADT

Anschriften der Herausgeber:

Prof. Dr. med. Peter Dominiak
Institut für experimentelle und klinische Pharmakologie und Toxikologie
Med. Universität zu Lübeck
Ratzeburger Allee 160
D-23538 Lübeck

Prof. Dr. med. Thomas Unger
Klinikum der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel
Institut für Pharmakologie
Hospitalstraße 4
D-24105 Kiel

Die Deutsche Bibliothek – CIP-Einheitsaufnahme

Angiotensin II AT₁-Rezeptorantagonisten / P. Dominiak ; Th.
Unger, Hrsg. Mit Beitr. von: A. Dendorfer ... – 2., erw. und überarb.
Aufl. – Darmstadt : Steinkopff, 1999
Nebent.: AT₁-Rezeptorantagonisten Angiotensin II
ISBN-13:978-3-642-93706-4 e-ISBN-13:978-3-642-93705-7
DOI: 10.1007/978-3-642-93705-7

Dieses Werk ist urheberrechtlich geschützt. Die dadurch begründeten Rechte, insbesondere die der Übersetzung, des Nachdrucks, des Vortrages, der Entnahme von Abbildungen und Tabellen, der Funksendung, der Mikroverfilmung oder der Vervielfältigung auf anderen Wegen und der Speicherung in Datenverarbeitungsanlagen, bleiben, auch bei nur auszugsweiser Verwertung, vorbehalten. Eine Vervielfältigung dieses Werkes oder von Teilen dieses Werkes ist auch im Einzelfall nur in den Grenzen der gesetzlichen Bestimmungen des Urheberrechtsgesetzes der Bundesrepublik Deutschland vom 9. September 1965 in der Fassung vom 24. Juni 1985 zulässig. Sie ist grundsätzlich vergütungspflichtig. Zuwiderhandlungen unterliegen den Strafbestimmungen des Urheberrechtsgesetzes.

© 1999 by Dr. Dietrich Steinkopff Verlag GmbH & Co. KG, Darmstadt
Softcover reprint of the hardcover 2nd edition 1999

Verlagsredaktion: Sabine Ibkendanz – Herstellung: Heinz J. Schäfer
Umschlaggestaltung: Erich Kirchner, Heidelberg

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen usw. in dieser Veröffentlichung berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, daß solche Namen im Sinne der Warenzeichen- und Markenschutzgesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann frei benutzt werden dürften.

Satz: Typoservice, Griesheim

Gedruckt auf säurefreiem Papier

Vorwort zur 2., erweiterten und überarbeiteten Auflage

Das große Interesse an der neuen Antihypertensiva-Klasse der AT₁-Antagonisten und der rapide Fortschritt in Forschung und Therapie haben bereits zwei Jahre nach Erscheinen der ersten Auflage eine zweite notwendig gemacht, worüber sich Herausgeber und Autoren gleichermaßen besonders gefreut haben.

In der Zwischenzeit sind nach Losartan, Valsartan, Eprosartan und Irbesartan mit Candesartan und Telmisartan zwei neue Substanzen dieser Pharmakonklasse in Deutschland zugelassen worden, was für den therapeutischen Erfolg und die Akzeptanz der AT₁-Antagonisten bei Ärzten und Patienten spricht.

Unser Wissen über den AT₂-Rezeptor und seine Effekte bei AT₁-Rezeptorblockade erweiterte sich ebenso wie die Kenntnis der beiden neueren, aber auch der älteren Substanzen. Außerdem wurde eine große Zahl von Mortalitätsstudien für das bisherige Indikationsgebiet Hypertonie und die anderen möglichen Indikationen Herzinsuffizienz, Postmyokardinfarkt und Nephropathien begonnen, die in wenigen Monaten bis wenigen Jahren abgeschlossen sein werden. Ferner hat auch die Erfahrung mit Neben- und Wechselwirkungen zugenommen.

All diese Neuerungen veranlaßten uns dazu, unseren Lesern eine dem aktuellen Wissensstand entsprechend überarbeitete und erweiterte Auflage an die Hand zu geben.

Wie bei der ersten Auflage sind wir auch diesmal für jeden kritischen Kommentar und nützliche Hinweise dankbar.

Lübeck und Kiel im Juni 1999

Peter Dominiak und Thomas Unger

Inhaltsverzeichnis

Vorwort	V
1 Das Renin-Angiotensin-System: Physiologie und Pathophysiologie	1
S. Gallinat, O. Edling, Th. Unger	
1.1 Historischer Überblick	1
1.2 Biochemie des Renin-Angiotensin-Systems	2
1.3 Angiotensin-II-Rezeptoren	9
1.4 Physiologie des Renin-Angiotensin-Systems	13
Literatur	27
2 Pharmakologie und klinische Pharmakologie der AT₁-Rezeptorantagonisten	39
P. Dominiak, A. Dendorfer	
2.1 Einleitung	39
2.2 Rationale Therapie mit AT ₁ -Rezeptorantagonisten	41
2.3 Differenzierung gegenüber anderen Antihypertensiva und speziell ACE-Hemmern	43
2.4 Chemische Struktur	47
2.5 Pharmakologische Wirkungen	47
2.6 AT ₁ -Rezeptorantagonisten	56
Literatur	68
3 Behandlung der Hypertonie mit AT₁-Rezeptorantagonisten	77
R. E. Schmieder, J. K. Rockstroh	
3.1 Einleitung	77
3.2 Experimentelle Untersuchungen zur antihypertensiven Wirkung von AT ₁ -Rezeptorantagonisten	79
3.3 Wirkung von AT ₁ -Rezeptorantagonisten bei Normotonikern	81
3.4 Dosisfindung für die antihypertensive Wirkung	84
3.5 24-h-Blutdruckmessung	88
3.6 Langzeitwirkung	90
3.7 Spezielle Aspekte in einzelnen Gruppen	90
3.8 Vergleichsuntersuchungen: AT ₁ -Rezeptorantagonisten versus andere Antihypertensiva	92
3.9 Kombinationstherapie mit AT ₁ -Rezeptorantagonisten	95
3.10 Zusammenfassung und Ausblick	99
Literatur	99
4 Behandlung von Nierenerkrankungen mit AT₁-Rezeptorantagonisten	103
J. Mann, K. F. Hilgers, R. Veelken	
4.1 Einleitung	103

4.2	AT ₁ -Rezeptorantagonisten und Kontrolle der glomerulären Filtrationsrate (GFR)	104
4.3	AT ₁ -Rezeptorantagonisten und Natriuresis	107
4.4	AT ₁ -Rezeptorantagonisten und Proteinurie	111
4.5	AT ₁ -Rezeptorantagonisten und die Progression von Nierenerkrankungen ..	114
4.6	Stellung der AT ₁ -Rezeptorantagonisten in der Behandlung von Nierenkranken: Stand Anfang 1999	118
4.7	Zusammenfassung	119
	Literatur	120
5	Behandlung von Herzerkrankungen mit AT₁-Rezeptorantagonisten ...	123
	B. Schieffer, H. Drexler	
5.1	Einleitung	123
5.2	Physiologie des Renin-Angiotensin-Systems	124
5.3	Therapie der arteriellen Hypertonie mit AT ₁ -Rezeptorantagonisten und Beeinflussung der kardialen Hypertrophie	128
5.4	Pathophysiologie der chronischen Herzinsuffizienz	131
5.5	Rolle von AT ₁ -Antagonisten bei chronischer Herzinsuffizienz	136
5.6	Rolle der AT ₁ -Antagonisten bei Atherosklerose	139
5.7	Rolle des AT ₂ -Rezeptors unter chronischer AT ₁ -Blockade	140
	Literatur	142
6	Unerwünschte Arzneimittelwirkungen und Wechselwirkungen von AT₁-Rezeptorantagonisten	145
	J. Schrader, S. Lüders	
6.1	Einleitung	145
6.2	Unerwünschte Wirkungen im Vergleich zu Placebo	146
6.3	Gruppenspezifische Nebenwirkungen	154
6.4	Einfluß auf Laborparameter	158
6.5	Metabolische Einflüsse	161
6.6	Auswirkungen von AT ₁ -Rezeptorantagonisten auf die Nierenfunktion	163
6.7	AT ₁ -Rezeptorantagonisten und Herz	165
6.8	Rebound-Hypertonie	167
6.9	AT ₁ -Rezeptorantagonisten und Alter	167
6.10	AT ₁ -Rezeptorantagonisten und Kinder	167
6.11	AT ₁ -Rezeptorantagonisten und Lunge	168
6.12	AT ₁ -Rezeptorantagonisten und AVK	168
6.13	AT ₁ -Rezeptorantagonisten und Diabetes	168
6.14	Arzneimittelwechselwirkungen	168
6.15	Nahrungsaufnahme	171
6.16	Gegenanzeigen	171
6.17	Überdosierung	172
6.18	Beeinflussung von Laboranalysen	172
6.19	Unerwünschte Wirkungen (UAW) von AT ₁ -Rezeptorantagonisten im Spontanerfassungssystem der Deutschen Arzneimittelkommission	173
	Literatur	174
7	Sachwortverzeichnis	179

KAPITEL 1 **Das Renin-Angiotensin-System: Physiologie und Pathophysiologie**

S. GALLINAT, O. EDLING, TH. UNGER

1.1 Historischer Überblick

Das Renin-Angiotensin-System (RAS) mit seinem Effektorpeptid Angiotensin II (Ang II) als zirkulierendem Hormon wird seit langem als ein klassisches endokrines System angesehen. Die Entdeckung des Renins geht auf das Jahr 1898 zurück, als Tigerstedt und Bergmann die Beobachtung machten, daß durch Injektion eines Kaninchennierenextrakts eine Blutdrucksteigerung bei Kaninchen erzielt werden kann [283]. In den folgenden Jahrzehnten wurde die Existenz des Vasopressors Renin kontrovers diskutiert, und erst 1934 wurde die Bedeutung von Renin für die Blutdruckregulation von Goldblatt erneut erkannt [101]. Seiner Forschungsgruppe gelang es, einen Zusammenhang zwischen Renin-Freisetzung und renaler Ischämie nachzuweisen. Nur wenige Jahre später, 1937, diskutierten Blalock und Levy die Abhängigkeit der Renin-Freisetzung vom renalen Perfusionsdruck [20] und kamen zu dem Schluß, daß renale Barorezeptoren dabei eine Rolle spielen mußten [285]. Die physiologische und biochemische Charakterisierung von Renin wurde in den folgenden Jahren vervollständigt. Die enzymatischen Eigenschaften von Renin wurden von Page und Helmer [208] sowie von Braun-Menendez et al. [26] beschrieben. Zur selben Zeit identifizierten Page et al. [209] das Renin-Substrat Angiotensinogen als ein Plasmaprotein und deuteten damit das Renin-Angiotensin-System als eine funktionelle Einheit. In jenen Tagen herrschte die Meinung vor, daß das Spaltprodukt von Angiotensinogen, das Dekapeptid Angiotensin I (Ang I), für die Vasokonstriktion verantwortlich sei. Diese Ansicht wurde Mitte der Fünfziger Jahre von Skeggs et al. widerlegt, als von ihnen das Angiotensin-Konversionsenzym (ACE) in der Lunge identifiziert wurde [260]. ACE katalysiert die Umwandlung von Ang I in Ang II, das wiederum die Wirkungen des RAS vermittelt.

Im Jahre 1958 postulierte Gross einen physiologischen Zusammenhang zwischen dem RAS und der Aldosteron-Freisetzung in der Zona glomerulosa der Nebenniere, wo Ang II die Aldosteron-Freisetzung stimuliert und dadurch die Natrium-Retention verstärkt [108]. In jüngster Zeit wird von der Existenz lokaler RAS in verschiedenen Organen, u.a. auch den an der Blutdruckregulation beteiligten – wie Herz, Gefäßwand, Niere, Nebenniere und Gehirn – ausgegangen [40, 69, 297]. Diese Annahme beruht auf einem umfangreichen Schatz an Untersuchungsergebnissen, die durch biochemische, immunozytochemische und pharmakologische Methoden sowie in neuester Zeit durch molekularbiologische Verfahren erzielt wurden. Die Proteine des RAS – der hochmolekulare Ang-II-Vorläufer Angiotensinogen, die Enzyme Renin und ACE sowie die Angiotensin-Peptide und -Rezeptoren – konnten in den meisten dieser Gewebetypen nachgewiesen werden. Manche Autoren berichteten darüber hinaus, daß die Regulation der gewebeständigen RAS verschieden und unabhängig von der Regulation der zirkulierenden RAS ist.

1.2 Biochemie des Renin-Angiotensin-Systems

Die Ang-II-Biosynthese beginnt mit der enzymatischen Abspaltung des Dekapeptids Ang I von Angiotensinogen durch Renin. Nach Überführung von Ang I durch ACE in Ang II wirkt Ang II auf seine spezifischen Rezeptoren ein (Abb. 1.1).

Renin

Proteinstruktur

Renin gehört der Familie der Aspartylproteasen an und hat mit den anderen Mitgliedern dieser Familie strukturelle Homologien gemein, wie Gensequenzen, Aminosäurezusammensetzung und dreidimensionale Struktur [23, 61, 280]. Sein Molekulargewicht schwankt von Spezies zu Spezies zwischen 37 000 und 42 000 Dalton. Die aktive Form von Renin besteht aus zwei durch eine Disulfidbrücke so miteinander verbundene Polypeptidketten, daß dadurch eine bilobuläre Struktur mit einer aktiven Bindungsstelle entsteht [187]. Im Gegensatz zu anderen Aspartylproteasen ist Renin bei neutralem pH-Wert am aktivsten und weist eine extrem hohe Substratspezifität gegenüber Angiotensinogen, dem einzig

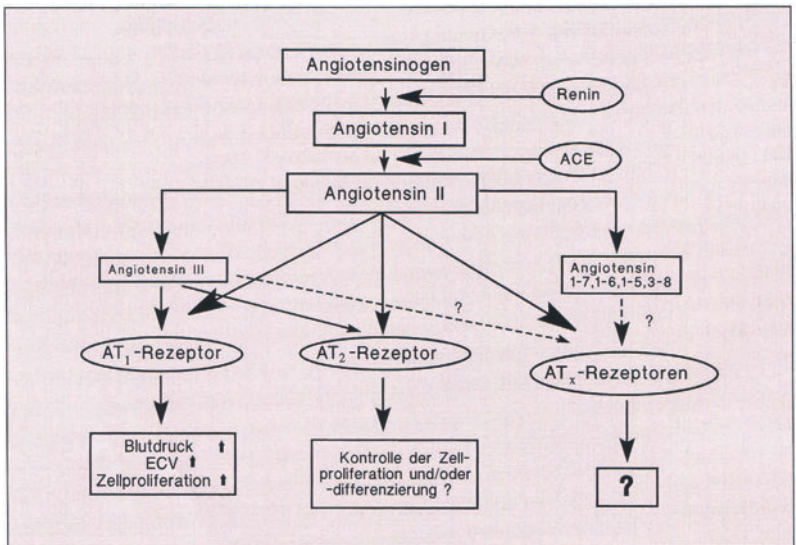


Abb. 1.1. Interaktion der unterschiedlichen Komponenten des RAS. Die Fragezeichen deuten noch kontrovers diskutierte Interaktionen oder Effekte an.

bekanntes endogenes Substrat für Renin, auf. Diese Substratspezifität ist möglicherweise auf einen sogenannten „Überlappungsbereich“ zurückzuführen, der die Spalte überdeckt. Der „Pro-Teil“ des Renin-Moleküls bildet eine Art Stopfen in der Spalte zwischen den beiden Moleküllappen und verwehrt dadurch dem Renin-Substrat den Zugang zu dem Katalyseort [262].

Renin-Gene

Die Gene des menschlichen Renins [114, 184, 263], des Renins der Ratte [33, 85] und der Maus [34, 188, 237] wurden kloniert und sequenziert. Mensch und Ratte besitzen nur ein Renin-Gen. Bei Mäusen konnten zwei Renin-Gene, nämlich Ren-1 und Ren-2, identifiziert werden. Ren-1 und Ren-2 sind das Produkt einer Genduplikation [122, 212, 220], und die Kodierungssequenzen dieser Gene weisen ein hohes Maß an Ähnlichkeit auf (bis zu 99%). Signifikante Unterschiede finden sich in den regulatorisch bedeutsamen 5'-flankierenden Regionen und beruhen auf eingefügten Elementen. Beide Gene behalten eine im cis-Bereich wirksame Kernsequenz bei, die für die Vermittlung der Wirkung der Renin-Gen-expression auf zyklisches 3', 5'-Adenosinmonophosphat (cAMP) verantwortlich ist. Ein Hauptunterschied zwischen den Proteinen Ren-1 und Ren-2 besteht im Vorkommen von Glykosylierungsorten auf dem Ren-1-Gen.

Biosynthese und Aktivierung von Renin

Renin wird in den Granula des juxtaglomerulären Apparats der Niere gebildet und gespeichert (Abb. 1.2). Die Translation des Renin-Gens ergibt ein aus 340 Aminosäuren bestehendes Präprorenin, das zu enzymatisch inaktivem Prorenin (Molekulargewicht 57 000 Dalton) umgewandelt wird. Prorenin kann durch Azidifikation [125] oder längere Kühlung [158] in aktives Renin überführt werden. Eine renale Ischämie fördert die Umsetzung von Prorenin in Renin [26]. Prorenin kann aber auch *in vitro* durch neutrale Serin-Proteasen, wie etwa Trypsin, glanduläres Kallikrein, Plasma-Kallikrein, und Plasmin, oder durch Säure-Proteasen, wie Pepsin und Kathepsin D, in aktives Renin überführt werden. Mehr als 80 % des insgesamt im Blutkreislauf zirkulierenden Renins kommt als Prorenin vor [251], und die Nieren sezernieren 10mal mehr Prorenin als Renin, während in extrarenalen Geweben ausschließlich Prorenin in sehr geringen Mengen freigesetzt wird [251].

Hohe Renin-Konzentrationen kommen hauptsächlich in den weiblichen Fortpflanzungsorganen vor. Außerdem unterliegt die Prorenin-Freisetzung in den Eierstöcken während des Menstruationszyklus und der Schwangerschaft starken Veränderungen. Die Freisetzung erfolgt während des Anstiegs des luteinisierenden Hormons (LH) und nach Auftreten des extrahypophysären Gonadotropins (HCG) im Blut während der Schwangerschaft. Nach der Gonadotropin-Stimulation finden sich in der Follikelflüssigkeit der Eierstöcke im Gegensatz zu den äußerst hohen Prorenin-Spiegeln nur sehr geringe Konzentrationen von aktivem Renin [251].

Kontrollmechanismen der Renin-Freisetzung

Ein genereller Überblick über die Kontrollmechanismen der Renin-Freisetzung läßt folgende Schlußfolgerungen zu (detaillierter Überblick siehe [111]):

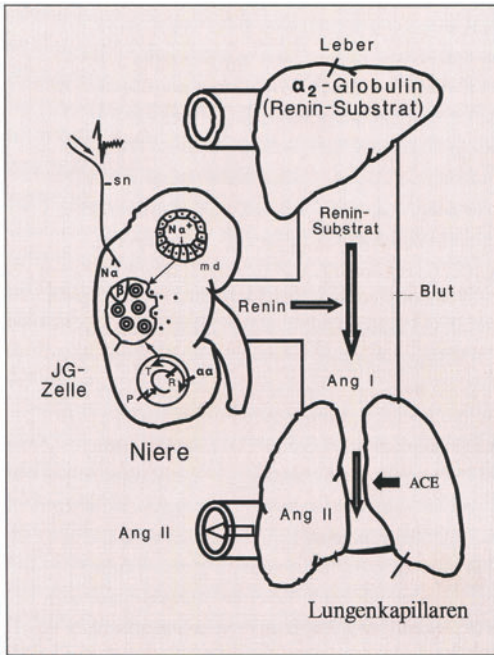


Abb. 1.2. Klassische enzymatische Kaskade der Angiotensin-II-Entstehung, aa – afferente Arteriole; sn – sympathischer Nerv; md – Macula densa; Na – Noraurenol; P – Wanddruck; R – Radius; T – Tonus

- ▶ Renin wird zum Schutz des Volumens der Extrazellulärflüssigkeit oder des lokalen Blutflusses freigesetzt;
- ▶ Die Renin-Freisetzung wird durch Vasokonstriktoren und Volumenexpansion der Extrazellulärflüssigkeit gehemmt.

Die an der Regulation der Renin-Freisetzung beteiligten Mechanismen können wie folgt klassifiziert werden:

Intrarenale Mechanismen

Einer der wichtigsten Mechanismen der Renin-Freisetzung beruht auf der Blutdrucküberwachung in der afferenten Glomerulararteriole. Dehnung der Gefäßwand, transmurale Druckgradienten, periphere Wandspannung oder Volumenüberlastung an dieser Stelle wirken sich im Sinne einer Stimulation der Renin-Freisetzung aus. Möglicherweise wird diese Renin-Freisetzung von Prostaglandinen vermittelt, die von den Gefäßzellen der afferenten Arteriole gebildet werden, da Cyclooxygenase-Hemmer diesen Mechanismus, zumindest im autoregulatorischen Bereich des Perfusionsdrucks, beeinträchtigen. Ein anderer Mechanismus der Renin-Freisetzung hängt mit der Macula densa zusammen. Die Macula densa