



I.-W. Franz

β -Rezeptorenblocker in der Hochdrucktherapie

Hämodynamische und metabolische Aspekte
und Kombinierbarkeit
mit anderen Antihypertensiva

Mit 61 Abbildungen und 68 Tabellen

Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York
London Paris Tokyo

Professor Dr. Ingomar-Werner Franz
Klinik Wehrawald der BfA
7865 Todtmoos/Schwarzwald

ISBN-13:978-3-540-16708-2 e-ISBN-13:978-3-642-71340-8
DOI: 10.1007/978-3-642-71340-8

CIP-Kurztitelaufnahme der Deutschen Bibliothek

Franz, Ingomar-Werner:

*β-Rezeptorenblocker [Beta-Rezeptorenblocker] in der Hochdrucktherapie:
hämodynam. u. metabol. Aspekte u. Kombinierbarkeit mit anderen Antihypertensiva /
I.-W. Franz. - Berlin; Heidelberg; New York; Tokyo: Springer, 1986.
ISBN-13:978-3-540-16708-2*

Das Werk ist urheberrechtlich geschützt. Die dadurch begründeten Rechte, insbesondere die der Übersetzung, des Nachdrucks, der Entnahme von Abbildungen, der Funksendung, der Wiedergabe auf photomechanischem oder ähnlichem Wege und der Speicherung in Datenverarbeitungsanlagen bleiben, auch bei nur auszugsweiser Verwertung, vorbehalten. Die Vergütungsansprüche des § 54, Abs. 2 UrhG werden durch die „Verwertungsgesellschaft Wort“, München, wahrgenommen.

© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 1986

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

Produkthaftung. Für Angaben über Dosierungsanweisungen und Applikationsformen kann vom Verlag keine Gewähr übernommen werden. Derartige Angaben müssen vom jeweiligen Anwender im Einzelfall anhand anderer Literaturstellen auf ihre Richtigkeit überprüft werden.

Herstellung: Appl, Wemding
2127/3145-543210

Gaby
sowie
Thorid, Göran und Ragna
gewidmet

Vorwort

Die kompetitive Hemmung beta-adrenerger Rezeptoren durch die sogenannten β -Rezeptorenblocker hat sich weltweit als ein therapeutisches Konzept zur Behandlung des hohen Blutdruckes durchgesetzt. Neben der im Vergleich zu früher gebräuchlichen Sympatholytika geringeren Nebenwirkungsrate zeichnen sich β -Rezeptorenblocker besonders dadurch aus, daß sie nicht nur adaequat den Ruheblutdruck, sondern auch alltägliche Blutdruckanstiege bei körperlichen und auch emotionalen Belastungen zufriedenstellend senken, was für die Prognose des Patienten wichtig sein dürfte. Die Reduktion des systolischen Blutdruckes und der Herzfrequenz durch β -Rezeptorenblockade bewirkt darüber hinaus eine effektive Senkung des erhöhten myokardialen O_2 -Verbrauchs, was bei der gestörten O_2 -Bilanz des Herzens Hochdruckkranker ohne, aber besonders auch mit koronarer Herzerkrankung von besonderer klinischer Bedeutung ist. Unter Berücksichtigung der Tatsache, daß sich durch β -Rezeptorenblocker eine signifikante Regression der Linksherzhypertrophie erzielen läßt, erklärt sich hieraus zumindest zum Teil die kardioprotektive Wirkung einer chronischen β -Rezeptorenblockade. Deshalb wird anhand von kontrollierten Studien die Beeinflussung des Blutdruckes Hochdruckkranker unter Ruhe- und Belastungsbedingungen im Vergleich zu und in Kombination mit anderen Antihypertensiva dargestellt.

Der weltweite Einsatz von β -Rezeptorenblockern zur Behandlung des hohen Blutdruckes und der koronaren Herzerkrankung erfordert aber auch genaue Kenntnis über mögliche kardiopulmonale und metabolische Nebenwirkungen, die sich über eine Abschwächung der Katecholaminwirkungen auf die β -Rezeptoren ergeben könnten. Dieses gilt besonders für den Energiestoffwechsel, in dem die durch das sympathoadrenerge System induzierte Steigerung der Lipolyse und Glykogenolyse während körperlicher Arbeit gehemmt wird. Bedenkt man, daß sich die β -Rezeptoren der Organsysteme und Gewebe in sogenannte β_1 - und β_2 -Rezeptoren trennen lassen, so ist es durchaus möglich, daß sich durch Substanzen vom Typ der β_1 -selektiven bzw. der β_1 - β_2 -Rezeptorenblocker eine unterschiedliche Beeinträchtigung von Stoffwechselvorgängen und deren hormonelle Regulation ergeben könnte. Darüber hinaus könnte die signifikant reduzierte Leistungsherzschlagfrequenz die Sauerstofftransportkapazität erniedrigen. Deshalb wird unter praxisrelevanten Therapiebedingungen über das Ausmaß und die klinische Bedeutung des Einflusses einer chronischen β -Rezeptorenblockade auf die O_2 -Aufnahme, den Energiestoffwechsel und deren hormonelle Regulation, auf die Lipoproteine, aber vor allen Dingen auch auf die körperliche Leistungsfähigkeit berichtet.

Aus den hämodynamischen und metabolischen Ergebnissen werden praktische Ratschläge abgeleitet, die für die Hochdrucktherapie und die Compliance der Pa-

tienten wichtig sind. An dieser Stelle sei meinem Freund, Prof. Dr. F. W. Lohmann, der an einigen hier dargestellten Studien wesentlich mitgearbeitet hat, ganz herzlich gedankt. Mein Dank gilt auch meinen Mitarbeitern, die mich stets wohlwollend unterstützt haben, besonders Frau Rütz für den unermüdlichen Einsatz bei der Vorbereitung und Durchführung der Untersuchungen und Frau Wittwer für die umfangreiche Sekretariatsarbeit. Ein besonderer Dank gilt meiner Frau Gaby und Herrn Dr. Wiczorek vom Springer-Verlag für die großzügige Unterstützung bei der Erstellung des Buches.

Berlin, im Juni 1986

I.-W. Franz

Inhaltsverzeichnis

I	Einleitung	1
II	Methodik	4
1	<i>Untersuchungsgut</i>	4
1.1	Studie mit Metoprolol und Pindolol	4
1.2	Studie mit Acebutolol und Pindolol	4
1.3	Studie mit Atenolol, Metoprolol und Nadolol	4
1.4	Studie mit Acebutolol, Nitrendipin und Nifedipin	5
1.5	Studie mit Acebutolol und Nifedipin	5
1.6	Studie mit Acebutolol und Prazosin	5
1.7	Studie mit Metoprolol und Carvedilol	5
1.8	Studie mit Metoprolol	5
1.9	Studie mit Marathonläufern	5
1.10	Studie mit adipösen Hochdruckkranken	6
2	<i>Durchführung der Untersuchungen</i>	6
2.1	Zeitlicher Ablauf	6
2.2	Untersuchungsbedingungen	6
2.3	Leistungsumsatzbedingungen	6
2.4	Raumklima	7
3	<i>Ergometrische Methodik</i>	7
3.1	Verwendete Ergometer	7
3.2	Leistungs- und Steigerungsstufen	8
3.2.1	Studie mit Acebutolol, Metoprolol und Pindolol	8
3.2.2	Studie mit Atenolol, Metoprolol und Nadolol	8
3.2.3	Studie mit Acebutolol, Nitrendipin und Nifedipin	8
3.2.4	Studie mit Acebutolol und Nifedipin	8
3.2.5	Studie mit Acebutolol und Prazosin	8
3.2.6	Studie mit Metoprolol und Carvedilol	8
3.2.7	Studie mit Metoprolol	8
3.2.8	Studie mit Marathonläufern	9
3.2.9	Studie mit adipösen Hochdruckkranken	9
3.3	Herzfrequenzmessung	9
3.4	Blutdruckmessung	9
3.5	Messung spiroergometrischer Leistungsparameter	10

4	<i>Echokardiographische Methodik</i>	10
4.1	Untersuchungstechnik	10
4.2	Auswertung der Daten	10
5	<i>Methodik der Blutgewinnung</i>	11
5.1	Entnahmetechnik	11
5.2	Aufbereitung des Materials	11
6	<i>Laborchemische Bestimmungsmethoden</i>	12
6.1	Plasmakatecholaminkonzentration	12
6.2	Plasma-ACTH-Konzentration	12
6.3	Plasma-STH-Konzentration	12
6.4	Plasma-TSH-, Insulin- und Cortisolkonzentration	12
6.5	Plasma-Proactinkonzentration	12
6.6	Plasmakonzentration der freien Fettsäuren	13
6.7	Plasma-Glycerolkonzentration	13
6.8	Plasma-Lipoproteinkonzentration	13
7	<i>Therapiedesign</i>	13
7.1	Studie mit Metoprolol und Pindolol	13
7.2	Studie mit Acebutolol und Pindolol	13
7.3	Studie mit Atenolol, Metoprolol und Nadolol	14
7.4	Studie mit Acebutolol, Nitrendipin und Nifedipin	14
7.5	Studie mit Acebutolol und Nifedipin	15
7.6	Studie mit Acebutolol und Prazosin	15
7.7	Studie mit Metoprolol und Carvedilol	15
7.8	Studie mit Metoprolol	15
7.9	Gewichtsabnahmetraining bei adipösen Patienten	16
8	<i>Statistische Methode</i>	16
III	Ergebnisse	18
1	<i>Einfluß von β-Rezeptorenblockern auf hämodynamische Parameter</i>	18
1.1	Herzfrequenz- und Blutdruckverhalten unter Metoprolol und Pindolol	18
1.2	Herzfrequenz- und Blutdruckverhalten unter Acebutolol und Pindolol	18
1.3	Herzfrequenz- und Blutdruckverhalten bei Langzeittherapie mit Acebutolol und Metoprolol	18
1.4	Herzfrequenz- und Blutdruckverhalten unter Atenolol, Metoprolol und Nadolol unter Berücksichtigung der Plasmakonzentration	22
1.5	Herzfrequenz- und Blutdruckverhalten unter Acebutolol im Vergleich zu den Calciumantagonisten Nifedipin und Nitrendipin und deren Kombination	35
1.6	Herzfrequenz- und Blutdruckverhalten unter Acebutolol und Nifedipin während Ergometrie und isometrischer Belastung	40

1.7	Herzfrequenz- und Blutdruckverhalten sowie myokardialer O ₂ -Verbrauch unter Acebutolol im Vergleich zum Vasodilatator Prazosin	44
1.8	Herzfrequenz- und Blutdruckverhalten unter Metoprolol im Vergleich zum β -Rezeptorenblocker mit vasodilatatorischer Wirkung Carvedilol .	51
2	<i>Einfluß von β-Rezeptorenblockern auf die Myokardhypertrophie</i>	51
3	<i>Einfluß eines Gewichtsabnahmetrainings auf hämodynamische Parameter</i>	55
4	<i>Einfluß von β-Rezeptorenblockern auf spiroergometrische Meßgrößen . .</i>	57
4.1	O ₂ -Aufnahme im submaximalen Steady-state-Bereich	57
4.1.1	Unter Metoprolol und Pindolol	57
4.1.2	Unter Acebutolol und Pindolol	58
4.2	Maximale Sauerstoffaufnahme	58
4.2.1	Unter Metoprolol und Pindolol	58
4.2.2	Unter Acebutolol und Pindolol	60
5	<i>Einfluß von β-Rezeptorenblockern auf den Kohlenhydratstoffwechsel . . .</i>	62
5.1	Glukose- und Laktatverhalten unter Metoprolol und Pindolol	62
5.2	Glukose- und Laktatverhalten unter Acebutolol und Pindolol	63
5.3	Glukoseverhalten unter Acebutolol und Nifedipin	65
6	<i>Einfluß von β-Rezeptorenblockern auf den Fettstoffwechsel</i>	67
6.1	Verhalten der freien Fettsäuren und des Glycerols	67
6.1.1	Unter Acebutolol und Pindolol	67
6.1.2	Unter Atenolol, Metoprolol und Nadolol	68
7	<i>Einfluß von β-Rezeptorenblockern auf stoffwechselregulierende Hormone</i>	79
7.1	Verhalten der Plasmakatecholamine	79
7.1.1	Unter Metoprolol und Pindolol	79
7.1.2	Unter Acebutolol und Pindolol	86
7.1.3	Unter Atenolol, Metoprolol und Nadolol	88
7.2	Verhalten der Plasmainsulinkonzentration unter Acebutolol und Pindolol	95
7.3	Verhalten der Plasma-ACTH-Konzentration unter Acebutolol und Pindolol	97
7.4	Verhalten der Plasmacortisolkonzentration	98
7.4.1	Unter Acebutolol und Pindolol	98
7.4.2	Unter Atenolol, Metoprolol und Nadolol	98
7.5	Verhalten der Plasma-STH-Konzentration	102
7.5.1	Unter Acebutolol und Pindolol	102
7.5.2	Unter Atenolol, Metoprolol und Nadolol	103
7.6	Verhalten der Plasma-TSH-Konzentration unter Acebutolol und Pindolol	108
7.7	Verhalten der Plasmaprolactinkonzentration unter Atenolol, Metoprolol und Nadolol	108

8	<i>Verhalten des Fettstoffwechsels und regulierender Hormone bei gut trainierten Marathonläufern</i>	108
9	<i>Verhalten der Lipoproteine unter β-Rezeptorenblockern</i>	113
9.1	Unter Atenolol und Nadolol	113
9.2	Unter Acebutolol im Vergleich zu Nifedipin und Nitrendipin	117
10	<i>Verhalten der Lipoproteine nach Gewichtsabnahmetraining</i>	124
IV	Diskussion	125
1	<i>Pharmakologie der β-Rezeptorenblocker</i>	125
1.1	Adrenerge Rezeptoren als Wirkort von Rezeptorenblockern	125
1.2	Wirkungsunterschiede von β -Rezeptorenblockern	126
1.3	Pharmakokinetische Parameter	128
2	<i>Kritik an den Untersuchungs- und Bestimmungsmethoden</i>	130
2.1	Untersuchungsgut	130
2.2	Durchführung der Untersuchung	131
2.3	Ergometrische Methodik	131
2.4	Methodik der Blutgewinnung	132
2.5	Laborchemische Bestimmungsmethoden	132
3	<i>Hämodynamische Parameter unter β-Rezeptorenblockade</i>	133
3.1	Einleitung	133
3.2	Blutdrucksenkung durch β -Rezeptorenblocker in Ruhe und bei Belastung	133
3.3	Antihypertensive Wirkdauer von β -Rezeptorenblockern	134
3.4	Blutdruckverhalten bei körperlicher Belastung	134
3.5	Prognostische Bedeutung des Belastungsblutdruckes	135
3.6	Unterschiedliche Beeinflussung des Belastungsblutdruckes durch Antihypertensiva	138
3.6.1	Während der Ergometrie	138
3.6.2	Während eines isometrischen Tests	141
3.7	Schlußfolgerungen für die Praxis	143
4	<i>Rückbildung der Myokardhypertrophie unter β-Rezeptorenblockade</i>	144
5	<i>O₂-Aufnahme unter β-Rezeptorenblockade</i>	145
6	<i>Kohlenhydratstoffwechsel unter β-Rezeptorenblockade</i>	149
7	<i>Fettstoffwechsel und hormonelle Regulation unter β-Rezeptorenblockade</i>	154
8	<i>Plasmakatecholamine unter β-Rezeptorenblockade</i>	161

Inhaltsverzeichnis	XIII
9 <i>β-Rezeptorenblocker und Plasmaprolactinkonzentration</i>	166
10 <i>β-Rezeptorenblockade und körperliche Leistungsfähigkeit</i>	166
11 <i>Vergleich zwischen trainingsbedingter und medikamentöser Sympathikolyse</i>	173
12 <i>Lipoproteine unter chronischer β-Rezeptorenblockade</i>	175
13 <i>Konsequenzen für die Therapie mit β-Rezeptorenblockern in der Praxis</i> . .	178
V Zusammenfassung	180
VI Literatur	189
VII Sachverzeichnis	211