



K. O. Stumpe · D. Klaus (Hrsg.)

Blutdrucksenkung heute – Korrektur von Struktur und Funktion der Arterie

Mit Beiträgen von

E. Bassenge · R. G. Bretzel · M. Feldmer · D. Ganten
P. Gohlke · R. Gotzen · J.-L. Imbs · D. Klaus · R. Kolloch
K. Liederwald · W. Meyer-Sabellek · N. Niedermaier
J. P. Santoni · K.-L. Schulte · K. O. Stumpe · Th. Unger

Mit 24 Abbildungen

Springer-Verlag
Berlin Heidelberg GmbH

Professor Dr. KLAUS O. STUMPE
Medizinische Poliklinik
der Universität Bonn
Wilhelmstr. 35–37
W-5300 Bonn 1
Bundesrepublik Deutschland

Professor Dr. DIETER KLAUS
Städtische Kliniken Dortmund
Medizinische Klinik
Beurhausstr. 40
W-4600 Dortmund 1
Bundesrepublik Deutschland

Umschlagbild: Elastische Fasern der Arterienmedia (s. Abb. 2a, b; S. 95)

ISBN 978-3-540-53417-4 ISBN 978-3-642-85813-0 (eBook)
DOI 10.1007/978-3-642-85813-0

Dieses Werk ist urheberrechtlich geschützt. Die dadurch begründeten Rechte, insbesondere die der Übersetzung, des Nachdrucks, des Vortrags, 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 jeweils geltenden Fassung zulässig. Sie ist grundsätzlich vergütungspflichtig. Zuwiderhandlungen unterliegen den Strafbestimmungen des Urheberrechtsgesetzes.

© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 1990

Ursprünglich erschienen bei Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York 1990

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.

Gesamtherstellung: K. Triltsch GmbH, Würzburg
19/3130-543210 – Gedruckt auf säurefreiem Papier

Vorwort

Die Einführung der ACE-Hemmer in die klinische Medizin ist ein Beispiel für eine zielgerichtete pharmakologische Entwicklung und stellt ein völlig neues, pathophysiologisch sinnvolles Prinzip für die Behandlung der arteriellen Hypertonie und der Herzinsuffizienz dar. Aufgrund der Erfahrungen, die in den vergangenen 10 Jahren mit diesen Substanzen in der praktischen Medizin gewonnen wurden, werden ACE-Hemmer heute neben Calciumantagonisten, β -Rezeptorenblockern, Diuretika und postsynaptischen Blockern zur Initialbehandlung von hypertensiven Patienten eingesetzt. Häodynamisch senken ACE-Hemmer den arteriellen Blutdruck über eine Reduktion des gesamtperipheren Gefäßwiderstandes. Das Herzzeitvolumen und die Herzfrequenz bleiben unverändert, es kommt zu keiner Expansion des intravasalen Volumens. Dies erlaubt eine Monotherapie mit ACE-Hemmern. ACE-Hemmer – allein oder in Kombination mit Diuretika – interferieren nicht mit den homöostatischen kardiovaskulären Reaktionen bei aufrechter Körperhaltung und unter Belastung. Die arterielle Dilatation, die für die Abnahme des verminderten Gefäßwiderstandes verantwortlich ist, scheint in jedem Zielorgan der Erkrankung aufzutreten. Im Gegensatz zu direkten Vasodilatoren und adrenergen Inhibitoren führen ACE-Hemmer zu einer Dilatation sowohl der efferenten als auch der afferenten glomerulären Arteriolen und senken dadurch den glomerulären hydrostatischen Druck, obwohl die renale Durchblutung und das Glomerulumfiltrat erhalten bleiben. Diese renalen Besonderheiten können sich vorteilhaft im Sinne einer Nephroprotektion bei Patienten mit Diabetes mellitus auswirken. Erste Befunde weisen darauf hin, daß ACE-Hemmer in der Lage sind, bei Diabetes mellitus das Auftreten einer Mikroalbuminurie zu verzögern und eine bestehende Mikroalbuminurie abzuschwächen. ACE-Hemmer reduzieren bei Hypertonie nicht nur die linksventrikuläre Nachlast, sondern vermindern auch die Masse und Wanddicke des Herzmuskels. Neuere Befunde weisen darauf hin, daß ACE-Hemmer auch die hypertrophierte Gefäßwand bei Hypertonie zurückbilden können, und zwar unabhängig von der Blutdrucksenkung. Die Mechanismen, die diesen strukturellen und dadurch funktionellen

Auswirkungen zugrunde liegen, sind im einzelnen nicht geklärt, doch schließen sie wahrscheinlich die autokrinen/parakrinen Wirkungen des Renin-Angiotensin-Systems und seine Effekte auf biologische Vorgänge innerhalb der glatten Gefäßmuskelzelle und des kardialen Myozyten ein. Der molekulare Nachweis von Genexpressionen für Renin und Angiotensinogen in Geweben weist darauf hin, daß das Vorhandensein des Systems wenigstens zum Teil Folge seiner lokalen Synthese ist. Diese Beobachtungen unterstützen die Hypothese, daß lokal gebildetes Angiotensin von großer Bedeutung für die Regulation individueller Gewebefunktionen ist. ACE-Hemmer besitzen keine ungünstigen Wirkungen auf den Fett-, Glukose- und Harnsäurestoffwechsel und führen zu keiner Senkung der Serum-Kalium-Konzentration. Sie können zu einer Zunahme der Insulinsensitivität führen und damit zu einer günstigen Beeinflussung der bei Hypertonie häufig nachweisbaren Insulinresistenz. Diese günstigen Effekte der ACE-Hemmer tragen ebenso wie die hämodynamischen Wirkungen zum kardioprotektiven Potential dieser Substanzen bei und sind als Voraussetzung für ihre Wirksamkeit im Sinne einer Senkung bzw. Prävention des kardiovaskulären Risikos anzusehen. Es wird von besonderem Interesse sein, in Zukunft bereits zur Verfügung stehende ACE-Hemmer daraufhin zu untersuchen, inwieweit sie selektiv auf spezifische Organ-Renin-Angiotensinsysteme (z. B. Herz, Blutgefäße, Niere, Gehirn und andere) wirken oder nicht wirken und möglicherweise ACE-Hemmer mit unterschiedlichen spezifischen organbezogenen Angriffspunkten zu entwickeln. Hierdurch könnte es vielleicht möglich sein, eine organspezifische Differentialtherapie mit diesen Substanzen durchzuführen. Aufgrund ihrer hämodynamischen Eigenschaft und Wirkungen auf lokale Gewebstrukturen und Funktionen eignen sich ACE-Hemmer zur Behandlung der Hypertonie mit gleichzeitig bestehenden Begleiterkrankungen wie Herzinsuffizienz, Myokardhypertrophie, arterielle Verschußerkrankung, Diabetes mellitus mit und ohne Nephropathie, Niereninsuffizienz, Fettstoffwechselstörungen, chronisch obstruktive Lungenerkrankungen, sowie im Alter. Das Mitte 1989 begonnene bundesweite Forschungsvorhaben P.U.T.S. (Perindopril und therapeutische Sicherheit) untersucht die organspezifische Wirkung der ACE-Hemmung bei Hypertonikern mit unterschiedlichen Begleiterkrankungen und Begleittherapien. Dieses Forschungsvorhaben soll sowohl einen Beitrag zur therapeutischen Sicherheit der ACE-Hemmung liefern als auch offene Fragen zur Wirksamkeit und zum differentialtherapeutischen Einsatz dieses antihypertensiven Prinzips bei Hypertonie mit Begleiterkrankungen beantworten.

In dem hier vorliegenden Band werden aktuelle Aspekte der Behandlung kardiovaskulärer Erkrankungen mit ACE-Hemmern

– insbesondere von Hypertonie und Herzinsuffizienz – im einzelnen erörtert. Pharmakologen und Kliniker besprechen Wirkmechanismen, therapeutische Wirksamkeit und Sicherheit dieses neuartigen Therapieprinzips sowie seinen Stellenwert in der Behandlung der Hochdruckkrankheit mit ihren mannigfaltigen Begleiterscheinungen wie Fettstoffwechselstörungen, Diabetes mellitus, Myokardhypertrophie, Herzinsuffizienz, arterielle Verschlusskrankheit und Niereninsuffizienz. Es wird die Besonderheit des therapeutischen Prinzips der ACE-Hemmung unter Berücksichtigung der Möglichkeit seiner in Zukunft organbezogenen Anwendung dargestellt. Die Beiträge machen deutlich, daß das Prinzip der ACE-Hemmung über seine Blutdruck- und Nachlast senkende Wirkung hinaus das Potential hat, Struktur und Funktion der pathologisch veränderten Gefäß- und Herzmuskelzellen wiederherzustellen.

Bonn/Dortmund
im November 1990

K. O. STUMPE
D. KLAUS

Inhaltsverzeichnis

Das Renin-Angiotensin-System, Molekularbiologie und Pharmakologie – Was gibt es Neues? N. NIEDERMAIER, M. FELDMER und D. GANTEN	1
Lokale Hemmung des Konversionsenzym in Gefäßen durch Konversionsenzymhemmer: funktionelle und morphologische Aspekte Th. UNGER und P. GOHLKE	11
Die Bedeutung struktureller Gefäßveränderungen bei der essentiellen Hypertonie R. KOLLOCH	23
Kardiales, renales und vaskuläres Protektionspotential der ACE-Hemmer D. KLAUS	29
Zirkadianes Blutdruckprofil. Neue Aspekte in der Therapiekontrolle der arteriellen Hypertonie mit ACE-Inhibitoren? W. MEYER-SABELLEK, K.-L. SCHULTE, K. LIEDERWALD und R. GOTZEN	43
Beeinflussung der Linksherzhypertrophie mit dem ACE-Hemmer Perindopril bei essentieller Hypertonie (Doppelblindstudie vs. Nifedipin) R. GOTZEN, K. LIEDERWALD, W. MEYER-SABELLEK und K.-L. SCHULTE	51
Neue Aspekte der antihypertensiven Therapie bei Diabetes mellitus R. G. BRETZEL	61
Verträglichkeits- und Sicherheitsprofil von Perindopril J. P. SANTONI und J. L. IMBS	87

Stellung der ACE-Hemmer bei der Behandlung kardio-
vaskulärer Erkrankungen – Gegenwart und Zukunft
K. O. STUMPE 93

Anhang

„Arterienwand, Regionale Hämodynamik
und ACE-Hemmung“ – ein Symposiumsbericht
vom 5. Kongreß der „American Society of Hypertension“
E. BASSENGE 103

Sachverzeichnis 113

Mitarbeiterverzeichnis

BASSENGE, EBERHARD, Prof. Dr. med.
Lehrstuhl für Angewandte Physiologie
der Albert-Ludwigs-Universität der Universität Freiburg,
Hermann-Herder-Str. 7, W-7800 Freiburg,
Bundesrepublik Deutschland

BRETZEL, REINHARD G., Prof. Dr. med.
Klinikum der Justus-Liebig-Universität,
Zentrum für Innere Medizin,
Medizinische Klinik III und Poliklinik
Rodthohl 6, W-6300 Gießen, Bundesrepublik Deutschland

FELDMER, MONIKA
Deutsches Institut für Bluthochdruckforschung
und Pharmakologisches Institut der Universität Heidelberg,
Im Neuenheimer Feld 366, W-6900 Heidelberg,
Bundesrepublik Deutschland

GANTEN, DETLEV, Prof. Dr. med.
Deutsches Institut für Bluthochdruckforschung
und Pharmakologisches Institut der Universität Heidelberg,
Im Neuenheimer Feld 366, W-6900 Heidelberg,
Bundesrepublik Deutschland

GOHLKE, PETER
Deutsches Institut für Bluthochdruckforschung
und Pharmakologisches Institut der Universität Heidelberg,
Im Neuenheimer Feld 366, W-6900 Heidelberg,
Bundesrepublik Deutschland

GOTZEN, REINHARD, Prof. Dr. med.
Klinikum Steglitz der FU Berlin,
Medizinische Klinik und Poliklinik,
Hindenburgdamm 30, 1000 Berlin 45,
Bundesrepublik Deutschland

IMBS, JEAN-LOUIS, Prof. Dr. med.
Service d'Hypertension et des Maladies Vasculaires,
Centre Hospitalier Régional Universitaire,
Hôpital Civil, 1 place de l'Hôpital, F-67091 Strasbourg

KLAUS, DIETER, Prof. Dr. med.
Städtische Kliniken Dortmund, Medizinische Klinik
Beurhausstr. 40, W-4600 Dortmund 1,
Bundesrepublik Deutschland

KOLLOCH, RAINER, Priv.-Doz. Dr. med.
Medizinische Poliklinik der Universität Bonn,
Wilhelmstr. 35–37, W-5300 Bonn 1,
Bundesrepublik Deutschland

LIEDERWALD, Katharina, Dr. med.
Klinikum Steglitz der FU Berlin,
Abteilung für Innere Medizin,
Hindenburgdamm 30, 1000 Berlin 45,
Bundesrepublik Deutschland

MEYER-SABELLEK, WOLFGANG, Priv.-Doz. Dr. med.
Klinische Forschung und Entwicklung,
Boehringer Mannheim GmbH,
Sandhofer Str. 116, W-6800 Mannheim 31,
Bundesrepublik Deutschland

NIEDERMAIER, NIKOLAI
Deutsches Institut für Bluthochdruckforschung
und Pharmakologisches Institut der Universität Heidelberg,
Im Neuenheimer Feld 366, W-6900 Heidelberg,
Bundesrepublik Deutschland

SANTONI, J. P.
IRIS, F – 9220 Neuilly-sur-Seine

SCHULTE, KARL-LUDWIG, Priv.-Doz. Dr. med.
Klinikum Steglitz der FU Berlin,
Abteilung für Innere Medizin, Hindenburgdamm 30,
1000 Berlin 45, Bundesrepublik Deutschland

STUMPE, KLAUS O., Prof. Dr. med.
Medizinische Poliklinik der Universität Bonn,
Wilhelmstr. 35–37, W-5300 Bonn 1,
Bundesrepublik Deutschland

UNGER, THOMAS, Prof. Dr. med.
Deutsches Institut für Bluthochdruckforschung
und Pharmakologisches Institut der Universität Heidelberg,
Im Neuenheimer Feld 366, W-6900 Heidelberg,
Bundesrepublik Deutschland