

Beta-Rezeptorenblocker als Antihypertensiva

Pharmakologische Grundlagen
und ihre Bedeutung für den therapeutischen Effekt

Karl Heinz Rahn

Department Innere Medizin
der Rijksuniversiteit Limburg, Maastricht, Niederlande

Seit mehr als 15 Jahren werden Beta-Rezeptorenblocker zur Behandlung von Hochdruckerkrankungen eingesetzt. Dennoch ist der Mechanismus ihrer antihypertensiven Wirkung bis heute noch nicht völlig geklärt. Es steht außer Zweifel, daß Beta-Blocker mehrere Angriffspunkte besitzen. Hierdurch kommt ein komplexes Wirkungsspektrum zustande, das beim Hypertoniker zu einer Senkung des Blutdrucks führt.

Seit der Beschreibung des antihypertensiven Effekts von Propranolol (Dociton®) im Jahre 1964 durch Prichard und Gillam werden Beta-Rezeptoren blockierende Substanzen bei zahlreichen Patienten zur Behandlung von Hochdruckerkrankungen eingesetzt. Gegenüber vielen anderen Antihypertensiva haben Beta-Blocker den Vorteil, daß sie praktisch keinen orthostatischen Blutdruckabfall und, falls überhaupt, nur eine geringe Sedation verursachen. Beta-Adrenolytika führen beim Hochdruckerkrankten ohne Herzinsuffizienz nicht zu einer Retention von Natrium und Flüssigkeit. Eine Kombination mit Diuretika, wie sie bei vielen anderen blutdrucksenkenden Pharmaka ratsam ist, ist bei Beta-Blockern nicht erforderlich. Die Substanzen eignen sich zur Monotherapie von Hochdruckerkrankungen. Falls erforderlich, können sie jedoch auch mit anderen Antihypertensiva – vorzugsweise Vasodilatoren und Diuretika – kombiniert werden.

1. Häodynamische Effekte: Die Hauptwirkung von Beta-Rezeptorenblockern bei Hypertonikern

Von grundlegender Bedeutung für das Verständnis des antihypertensiven Effekts von Beta-Blockern

ist die Kenntnis der häodynamischen Wirkungen beim Hochdruckerkrankten. Hierzu gibt es vor allem für Propranolol eine Reihe von Studien. Intravenöse Injektion von Propranolol führt unmittelbar zu einer Abnahme des Herzminutenvolumens. Der Blutdruck bleibt jedoch unverändert. Infolgedessen steigt der aus Herzminutenvolumen und Blutdruck errechnete totale periphere Widerstand an (Darstellung 1). Bei länger dauernder oraler Therapie mit Propranolol kommt es nach einem bis einigen Tagen zu einer Blutdrucksenkung, die bei Fortsetzen der Behandlung bestehen bleibt. Wenn man jetzt eine häodynamische Untersuchung durchführt, findet man ebenfalls ein erniedrigtes Herzminutenvolumen. Quantitativ ist die Abnahme vergleichbar mit der nach einmaliger intravenöser Injektion des Beta-Blockers. Der errechnete totale periphere Widerstand unterscheidet sich jetzt aber nicht mehr von den Ausgangswerten vor Gabe von Propranolol (Darstellung 1).

Häodynamisch gesehen kommt der blutdrucksenkende Effekt von Propranolol durch Abnahme des Herzminutenvolumens zustande. Diese nicht sehr ausgeprägte Veränderung des Herzminutenvolumens kann bei akuter Verabreichung zunächst durch eine Zu-

nahme des totalen peripheren Widerstandes kompensiert werden. Von besonderem Interesse sind die Prozesse, die bei länger dauernder Beta-Rezeptorenblockade den anfangs erhöhten totalen peripheren Widerstand zu den Ausgangswerten zurückkehren lassen. Die Senkung des Herzzeitvolumens nach akuter sowie während chronischer Behandlung mit Propranolol kommt durch eine Blockade kardialer Beta₁-Rezeptoren zustande. Diese Blockade führt zu einem Absinken der Herzfrequenz, wodurch bei unverändertem Schlagvolumen eine Abnahme des Herzzeitvolumens verursacht wird.

Ähnliche häodynamische Veränderungen wie im Falle des Propranolols wurden auch bei Verabreichung anderer Beta-Rezeptorenblocker nachgewiesen. Verwirrung erzeugten jedoch einige Studien, bei denen unter Verabreichung von Beta-Adrenolytika in antihypertensiv wirksamen Dosen keine oder nur eine leichte Abnahme des Herzminutenvolumens gefunden wurde, die jedoch statistisch nicht signifikant war. Dies gilt für Untersuchungen mit Alprenolol (Aptin®), Sotalol (Sotalex®) und Timolol (Temserin®). Außerdem wurde auch keine statistisch signifikante Abnahme des totalen peripheren Widerstandes gefun-

Beta-Rezeptorenblocker

den. Somit wäre der antihypertensive Effekt der genannten Verbindungen hämodynamisch überhaupt nicht erklärbar. Offenbar müssen diese Resultate so interpretiert werden, daß bei insgesamt

nur wenig ausgeprägter Blutdrucksenkung die Bestimmung des Herzminutenvolumens eine größere Streubreite hatte als die Blutdruckmessungen. Tatsächlich haben dann spätere Untersuchun-

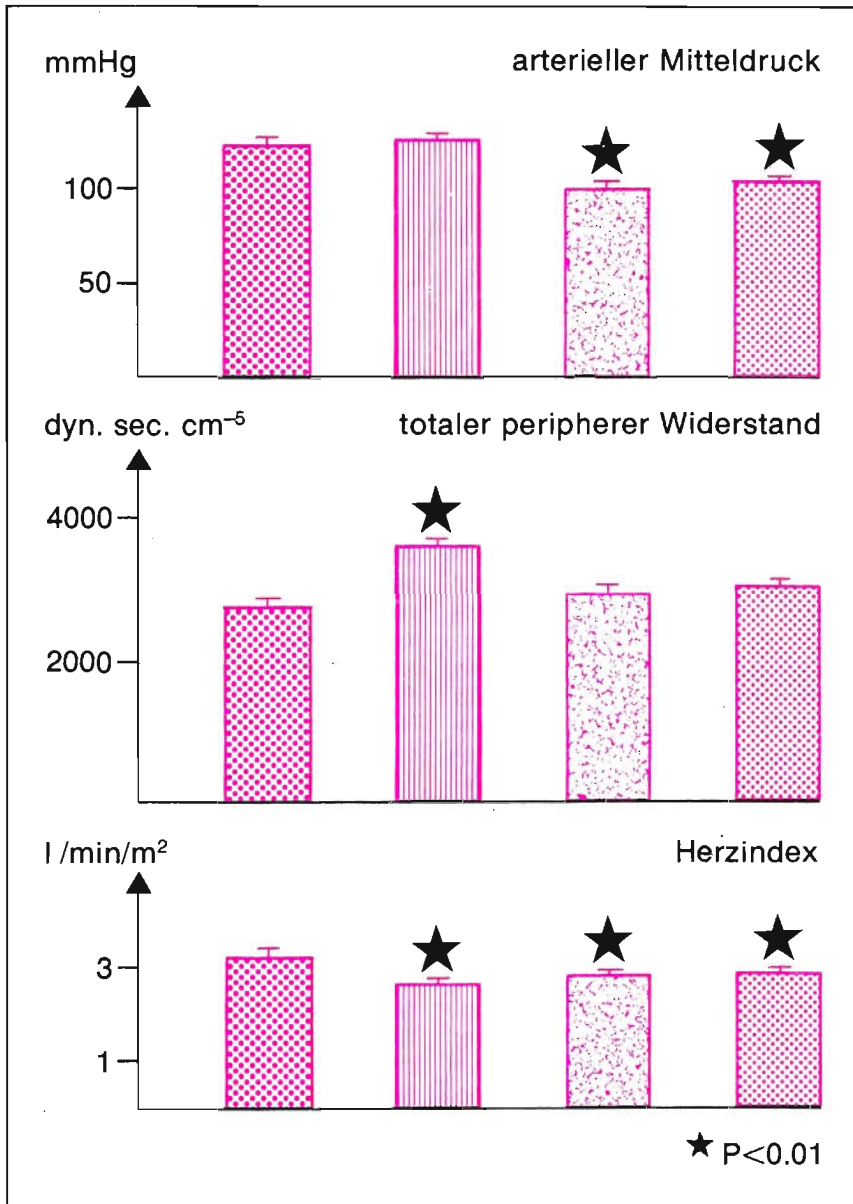
gen gezeigt, daß auch Alprenolol und Timolol bei Hypertonikern den Blutdruck durch eine Abnahme des Herzzeitvolumens senken, wobei im Vergleich zu den Ausgangswerten der totale periphere Widerstand unverändert ist. Lediglich im Falle des Oxprenolols (Trasicor®) und des Pindolols (Visken®) wurde ein blutdrucksenkender Effekt nachgewiesen, der durch eine Abnahme des totalen peripheren Widerstandes bei unverändertem Herzminutenvolumen zustande kam. Diskutiert wird, daß diese Substanzen neben der beta-adrenolytischen Wirkung einen Alpha-Rezeptoren blockierenden Effekt haben.

2. Unterstützende antihypertensive Wirkungen von Beta-Rezeptorenblockern

2.1 Einfluß auf die Plasma-Renin-Aktivität

Das aus den juxtaglomerulären Zellen der Nieren abgegebene Enzym Renin spaltet vom Angiotensinogen, einem Glykoprotein, das Angiotensin I ab. Unter dem Einfluß des Converting Enzyme entsteht aus Angiotensin I das Angiotensin II. Letzteres wirkt stark vasokonstriktorisch besonders auf die kleinen Arterien und Arteriolen. Außerdem steigert Angiotensin II die Abgabe von Aldosteron aus der Nebennierenrinde. Aldosteron wiederum verursacht durch einen Angriff am distalen Tubulussystem der Nieren eine Retention von Natrium und Wasser. Letzlich erhöht Renin über die vasokonstriktorische Wirkung von Angiotensin II und über die durch diese Substanz gesteigerte Aldosteronabgabe den Blutdruck. Die Freisetzung von Renin aus der Niere wird im wesentlichen durch drei Mechanismen gefördert:

- ① durch einen Abfall des Blutdrucks in den Nierenarterien,
- ② durch eine Abnahme des Gesamtkörpernatriums,
- ③ durch eine Aktivierung des sympathischen Nervensystems.

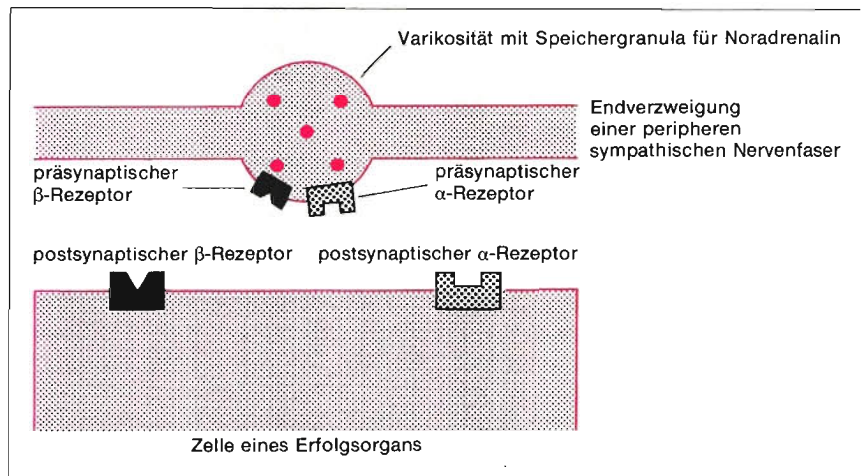


Darstellung 1: Hämodynamische Wirkungen von Propranolol (Dociton®) bei 8 Patienten mit essentieller Hypertonie. Mittelwerte und mittlerer Fehler des Mittelwertes sind angegeben. Schwarze Säulen: i. v. Injektion von 0,9% Kochsalzlösung; rote Säulen: Daten 10 bis 20 Minuten nach i. v. Injektion von 5 mg Propranolol; blaue Säulen: Werte nach einer 6 Wochen dauernden Behandlung mit oralen Propranololdosen; grüne Säulen: nach 24 Wochen Propranolol per os. Als orale Dosis erhielten die Patienten zunächst 2 Wochen lang 120 mg/Tag Propranolol. War der arterielle Mitteldruck dann noch höher als 110 mmHg, wurde die Dosis auf 180 mg/Tag erhöht. Die Tagesdosis wurde in 3 Einzeldosen gegeben, und zwar um 8.00, 14.00 und 20.00 Uhr. Die Messungen erfolgten stets zwischen 16.00 und 17.00 Uhr

Man kann sich unschwer vorstellen, daß Beta-Rezeptorenblocker durch eine Hemmung der Wirkungen von Katecholaminen an den juxtaglomerulären Zellen der Niere die Freisetzung von Renin vermindern und dadurch zu einem Abfall der Plasma-Renin-Aktivität führen. Tatsächlich wurde dieser Effekt vor allem für Propranolol durch zahlreiche Untersucher nachgewiesen. Umstritten bleibt jedoch seine Bedeutung für das Zustandekommen der antihypertensiven Wirkung. Für einen Beitrag der Suppression der Plasma-Renin-Aktivität zum blutdrucksenkenden Effekt von Propranolol spricht der in etwa vergleichbare Zeitverlauf beider Wirkungen. Unmittelbar nach intravenöser Injektion von Propranolol sinkt nämlich die Plasma-Renin-Aktivität nicht oder nur geringgradig, während sie nach mehrtägiger bis mehrwöchiger Verabreichung des Beta-Blockers deutlich erniedrigt ist. Es soll nicht verschwiegen werden, daß in mehreren Studien keine Korrelation zwischen dem Ausmaß der Blutdrucksenkung und der Suppression der Plasma-Renin-Aktivität durch Beta-blocker gefunden wurde. Pindolol senkt beispielsweise den Blutdruck bei unveränderter oder sogar gesteigerter Plasma-Renin-Aktivität.

Als adäquate Antwort auf das durch Beta-Blocker verminderte Herzzeitvolumen sollte man eine gesteigerte Freisetzung von Renin aus dem juxtaglomerulären Apparat der Nieren erwarten. Das ist jedoch für die meisten Beta-Blocker niemals nachgewiesen worden. Man darf davon ausgehen, daß das Ausbleiben eines derartigen Regulationsmechanismus zur Blutdrucksenkung mit beiträgt.

Läßt man einmal die Befunde mit Pindolol, das auch bezüglich der hämodynamischen Wirkungen eine Sonderrolle einzunehmen scheint, außer Betracht, dann sprechen die zur Zeit vorliegenden Daten eher für einen Beitrag der Suppression der Plasma-Renin-Aktivität zum antihypertensiven



Darstellung 2: Adrenerge Rezeptoren im Bereich der Endverzweigungen peripherer sympathischer Nervenfasern. Eine Stimulation präsynaptischer Beta-Rezeptoren führt zu einer erhöhten Transmitterabgabe pro Aktionspotential. Eine Blockade dieser Rezeptoren hat – zumindest in einigen Organen – den gegenteiligen Effekt. Außer den präsynaptischen Beta-Rezeptoren gibt es an der Oberfläche der peripheren sympathischen Nervenendigungen Alpha-Rezeptoren, deren Erregung zu einer verminderten Noradrenalinabgabe pro Aktionspotential führt. Die Freisetzung des Neurotransmitters, also von Noradrenalin, aus den peripheren sympathischen Nervenendigungen wird somit durch Alpha- und Beta-Rezeptoren an der Oberfläche der Nervenendigungen moduliert

Effekt von Beta-Blockern, insbesondere von Propranolol, als dagegen. Bei der Bewertung der vorliegenden Daten ist immer zu berücksichtigen, daß die Untersuchungen bislang bei vergleichsweise kleinen Kollektiven von Hypertonikern durchgeführt wurden.

2.2 Einfluß von Beta-Rezeptorenblockern auf das sympathische Nervensystem

Eine bedeutsame Rolle bei Vorstellungen über den Mechanismus der antihypertensiven Wirkung von Beta-Rezeptorenblockern spielen Prozesse, die zu einer Hemmung der Freisetzung von Noradrenalin aus peripheren sympathischen Nervenendigungen führen. Derartige Prozesse könnten sich im Bereich der Barorezeptoren, im Zentralnervensystem sowie im peripheren sympathischen Nervensystem selbst abspielen. Die zuletzt genannte Situation könnte durch eine Blockade präsynaptischer, an der Oberfläche sympathischer Nervenendigungen gelegener Beta-Rezeptoren eintreten

(Darstellung 2). Eine verminderte Noradrenalinfreisetzung aus sympathischen Nervenfasern im Bereich der glatten Gefäßmuskulatur könnte den totalen peripheren Widerstand verändern. Der Plasmakatecholaminspiegel ist ein beim Menschen ohne invasive Methoden meßbarer Parameter, der Veränderungen der Freisetzung von Katecholaminen aus den peripheren sympathischen Nervenendigungen anzeigen kann. Mehrere Studien über den Einfluß von Beta-Rezeptorenblockern auf die Plasmakatecholamin-Konzentration sind bisher veröffentlicht worden. Bei den meisten Untersuchungen hatte die einmalige intravenöse und auch die chronische orale Verabreichung von Beta-Adrenolytika einen Anstieg der Spiegel von Noradrenalin und Adrenalin während körperlicher Belastung zur Folge. Dagegen wird in der Mehrzahl der Publikationen keine Veränderung der Ruhetekatecholaminspiegel beschrieben. Ein Abfall der Plasmanoradrenalin-Konzentrationen wurde nur bei Langzeitbehandlung mit Pindolol gefunden. ▷

Beta-Rezeptorenblocker

Abgesehen vom Pindolol, das ja auch bezüglich anderer Wirkungen eine Sonderrolle einzunehmen scheint, sprechen die bislang vorliegenden Untersuchungsergebnisse somit nicht für eine verminderte Noradrenalinfreisetzung aus peripheren sympathischen Neuronen während Behandlung mit Beta-Rezeptorenblockern. Allerdings muß man berücksichtigen, daß die meisten Beta-Blocker in antihypertensiv wirksamen Dosen das Herzminutenvolumen erniedrigen. Als Reaktion des Organismus auf diesen Effekt wäre eine Sympathikusaktivierung mit Anstieg der Plasmanoradrenalin-Konzentration zu erwarten mit dem Zweck, durch eine Steigerung des peripheren Widerstandes eine Blutdrucksenkung zu verhindern. Es ist denkbar, daß die während einer Beta-Blockade erhöhte gefundene Plasmakatecholamin-Konzentrationen – gemessen am Abfall des Herzminutenvolumens – eine quantitativ inadäquate Reaktion darstellen. Erst recht gilt dies für Untersuchungen, bei denen Beta-Rezeptorenblocker die Plasmakatecholamin-Konzentration unverändert ließen.

2.3 Einfluß von Beta-Rezeptorenblockern auf die Nierenfunktion

Beta-Rezeptorenblocker verursachen in blutdrucksenkenden Dosen eine geringgradige Abnahme des Glomerulumfiltrats und der Nierendurchblutung. In einigen Studien wurde keine Veränderung der beiden genannten Parameter gefunden. Es gibt Einzelbeobachtungen, wonach Beta-Adrenolytika bei Hypertonikern einen deutlichen Anstieg der Konzentrationen von Harnstoff und Kreatinin im Serum zur Folge hatten. In der Regel handelte es sich dabei um Patienten, bei denen die Beta-Adrenolytika eine besonders ausgeprägte Blutdrucksenkung verursachten oder bei denen vor Beginn der Behandlung die Nierenfunktion bereits deutlich eingeschränkt war. Unter derartigen Be-

dingungen können auch andere Antihypertensiva zu einem Anstieg von Kreatinin und Harnstoff im Serum führen.

Das Plasmavolumen ändert sich während antihypertensiver Therapie mit Beta-Rezeptorenblockern nicht. Eine Ausnahme bilden verständlicherweise die Patienten, bei denen es durch die Beta-Blockade zu einer Herzinsuffizienz kommt. In Übereinstimmung mit dem unveränderten Plasmavolumen führen Beta-Blocker in blutdrucksenkenden Dosen nicht zu einer Retention von Natrium und Wasser. Hierdurch unterscheiden sich diese Pharmaka von zahlreichen anderen Antihypertensiva.

Es gibt Hinweise aus Tierexperimenten, daß Beta-Rezeptorenblocker durch einen Angriff am renalen Tubulussystem die Rückresorption von Natrium und Wasser aus der Tubulusflüssigkeit hemmen. Dieser Effekt würde eine Erklärung dafür sein, daß es trotz der gelegentlich unter Beta-Blockade verminderten Nierendurchblutung nicht zu einer positiven Natrium- und Flüssigkeitsbilanz kommt. Sicherlich trägt hierzu auch bei, daß die meisten Beta-Rezeptorenblocker infolge Suppression der Plasmanoreninaktivität die Aldosteronabgabe aus der Nebennierenrinde hemmen.

3. Schlußfolgerungen zum Mechanismus der antihypertensiven Wirkung von Beta-Blockern

Obwohl Beta-Rezeptorenblocker seit mehr als anderthalb Jahrzehnten mit Erfolg zur Behandlung von Hochdruckerkrankungen eingesetzt werden, ist der Mechanismus ihrer antihypertensiven Wirkung noch nicht eindeutig geklärt. Aus den zahlreichen hierzu durchgeführten Studien kann man lediglich schließen, daß die Blutdrucksenkung durch Beta-Blocker nicht durch Angriff an einem Organ zustande kommt. Für den antihypertensiven Effekt der meisten Beta-

Adrenolytika hat die Senkung des Herzminutenvolumens infolge einer Blockade kardialer Beta-Rezeptoren eine zentrale Bedeutung. Ein Angriffspunkt am Zentralnervensystem spielt – wenn überhaupt – nur eine untergeordnete Rolle. Jedenfalls konnte in Tierexperimenten gezeigt werden, daß lokal im Zentralnervensystem appliziertes Propranolol erst dann eine blutdrucksenkende Wirkung hat, wenn durch Diffusion ins Blut auch in peripheren Organen beta-adrenolytisch wirksame Konzentrationen des Pharmakons erreicht werden.

Entscheidend für das Zustandekommen des blutdrucksenkenden Effekts von Beta-Blockern ist die Tatsache, daß eine Reihe von Kompensationsmechanismen ausbleiben, die normalerweise bei einem Absinken des Herzzeitvolumens ausgelöst werden. Dies gilt für die Plasmanoreninaktivität, die bei Verabreichung der meisten Beta-Blocker nicht nur nicht ansteigt – wie bei einem Abfall des Blutdrucks zu erwarten –, sondern sogar absinkt. Es gilt auch für die tubuläre Rückresorption von Natrium und Flüssigkeit und möglicherweise für die Noradrenalinabgabe aus peripheren sympathischen Neuronen. Diese Regulationsmechanismen werden über Beta-Rezeptoren ausgelöst und sind dementsprechend während der Therapie mit Beta-Blockern gehemmt. Letztlich kommt über eine Vielfalt von Angriffspunkten der Beta-Rezeptorenblocker ein Wirkungsspektrum zustande, das beim Hypertoniker in einer Blutdrucksenkung resultiert.

Literatur beim Verfasser

Anschrift des Verfassers:
Professor Dr. med.
Karl Heinz Rahn
Department Innere Medizin
Rijksuniversiteit Limburg
St. Annadal Krankenhaus
Postfach 19 18
Maastricht 6201 BX
Niederlande