

4. Diskussion

4.1. Betarezeptorenblockade und Kardioprotektion

Die Hypertonie ist eine häufige, gewöhnlich symptomlose, chronische Erkrankung, die das Risiko für die Entwicklung einer Herz- und Gefäßerkrankung auf lange Sicht deutlich erhöht. Das Therapieziel der Hypertonie besteht in einer optimalen Blutdrucksenkung und Verhütung von schweren kardiovaskulären Komplikationen, ohne dabei die Lebensqualität zu beeinflussen.

Die Substanzgruppe der Betablocker ist heute unverzichtbar in der Therapie verschiedener Herz- Kreislaufkrankheiten wie essentielle arterielle Hypertonie, Arrhythmien, KHK, Langzeitprävention nach Infarkt und Herzinsuffizienz. [3][15][35][49][55]

1948 belegte Ahlquist die Existenz von Alpha und Betarezeptoren, indem er zeigte, daß Katecholamine in unterschiedlicher Wirkstärke verschiedene physiologische Reaktionen hervorrufen.

1958 berichteten Powell und Slater erstmals von Dichlorisoproterenol.

1962 entwickelte Black Pronetanol und definierte den klinischen Nutzen der Betablocker bei Herz-Kreislaufkrankungen.

1965 wurde Propranolol in die Klinik eingeführt. Es handelte sich um einen nicht selektiven Betablocker. [41]

1967 beschrieb Lands bereits die Einteilung in Beta-1 und Beta-2 Rezeptoren.

1969 wurde der Beta-1 selektive Rezeptorenblocker Metoprolol synthetisiert. [15]

Betarezeptorenblocker sind Substanzen, durch die sich an Erfolgsorganen Reaktionen auf betaadrenerge Stimulationen spezifisch, kompetitiv und reversibel hemmen lassen. Unter Betablockade ist somit ein Wirkungsmechanismus zu verstehen, bei dem der Blocker den Betarezeptor besetzt, ohne die für den Agonisten spezifische Reaktion des Erfolgsorganes einzuleiten bzw. abzulösen. [44]

Hinsichtlich ihrer Organspezifität unterscheidet man Substanzen die eine besonders hohe Affinität zu den Beta-1 Rezeptoren des Herzens aufweisen (sogenannte kardioselektive bzw. beta 1- selektive Rezeptorenblocker) und nicht selektive Blocker (beta-1 und beta-2 adrenerge Rezeptorenblocker). Einige Betablocker besitzen eine adrenerge Eigenwirkung, die intrinsic sympaticomimetic activity (ISA). Diese Betablocker mit ISA bewirken, daß unter Ruhebedingungen der Betarezeptoreffekt nicht oder geringer erkennbar ist.

Die Hemmung der Rezeptoren mit Betablockern führt zur Abschwächung, bzw. Aufhebung der Sympatikusanwort. Diese spezifische Wirksamkeit ist besonders bei der Belastungshypertonie gegeben. Diesen Vorteil bieten andere Antihypertensiva nicht in gleichem Maße.

Die Betarezeptorenblocker haben zusätzlich antiarrhythmische und vor allem antianginöse Wirkungen. Sie bewirken auch eine Regression der Herzmuskelhypertrophie, die bei ca. 75 % der Hypertoniker nachweisbar ist. Sie besitzen eine geringe Nebenwirkungsrate. Bei der Auswahl der einzelnen Substanzen spielt die Beta-1selektivität ohne ISA im Beta-1 Bereich sowie lipophile Eigenschaften und Einmalgabe bei guter 24 Stunden Wirkung (z.B. Blutdrucksenkung) eine große Rolle. [35]

Betarezeptorenblocker gehören aufgrund ihrer Eigenschaften zu den Mitteln der ersten Wahl bei der Therapie der Hochdruckkrankheit, insbesondere bei einer Monotherapie. [25][54]

Einteilung der Betablocker

1. nicht selektiv ohne ISA z.B. PROPRANOLOL;
2. beta-1 selektiv ohne ISA z.B. ATENOLOL, BISOPROLOL, METOPROLOL;
3. nicht selektiv mit ISA z.B. PINDOLOL;
4. beta-1-selektiv mit ISA z.B. PRACTOLOL;
5. nicht selektiv mit ISA im Beta-2 Bereich z.B. DILEVALOL (nicht zugelassen)
6. beta-1-selektiv mit ISA im Beta-1 u. Beta-2 Bereich z.B. CELIPROLOL;
7. alpha-1 und Betablockade z.B. CARVEDILOL
8. andersartige Gefäßdilatation bei Beta-1-Blockade z.B. NEBIVOLOL.[55]

In großen Studien mit Betarezeptorenblockern zur Sekundärprävention nach Myokardinfarkt zeigte sich, daß nur Betarezeptorenblocker ohne ISA im Beta-1 Bereich eine anhaltende kardioprotektive Wirkung hatten. Kardioprotektive Wirkung bedeutet: Reduktion der Gesamtmortalität um 34 %, Reduktion des plötzlichen Herztodes um 41 %, Senkung des Todes aufgrund von Pumpversagen (MERRIT-HF-Studie). Die Kardioprotektion ist von der Höhe der Herzfrequenz abhängig. [35]

Das Ausmaß der Kardioprotektion war um so größer, je deutlicher die tagesdurchschnittliche Herzfrequenz im Vergleich zur unbehandelten Ausgangssituation unter der jeweiligen Betarezeptorenblockade gesenkt war. Betablocker mit ISA zeigten keine Kardioprotektion, ihre tagesdurchschnittliche Herzfrequenz wurde kaum gesenkt. Die Kardioprotektion ist vor allem an die Beta-1 Blockade gebunden.

Die überwiegend Beta-1 selektiven Rezeptorenblocker ohne ISA sind somit effektiv in der Lage, insbesondere unter Belastung, infolge der Senkung der Herzfrequenz und Kontraktilität im Vergleich zur unbehandelten Situation den myocardialen Sauerstoffverbrauch zu senken durch Verlängerung der Diastole auch die myocardiale Zirkulation und vor allem(auch im Ischämiegebiet!) zu verbessern und dadurch insgesamt kardioprotektiv zu wirken. Sie stellen daher bei der Therapie der kardiovaskulären Zielindikationen in bezug auf die Prognosebesserung ein Therapieoptimum dar. [35]

Für Metoprolol zeigte die HAPPHY Studie eine geringere Sterblichkeit, die mit Atenolol behandelten Patienten wiesen dagegen eine tendenziell erhöhte Sterblichkeit auf. Das lässt sich durch den pharmakologischen Unterschied von hydrophil (Atenolol) und lipophil (Metoprolol) erklären. Das lipophile Metoprolol dringt schneller und komplett in das ZNS ein und blockiert auf diese Weise auch die Beta-1 Rezeptoren im Gehirn. Dadurch wird der kardiale Vagotonus erhöht, so daß es im Tierversuch signifikant zu weniger Kammerflimmern und somit geringerem plötzlichen Herztod kam. Somit wirkt offenbar ein lipophiler Beta-1 selektiver Rezeptorenblocker ohne ISA stärker kardioprotektiv, als eine entsprechende, aber hydrophile Substanz.

Unter beta-1 selektiver Rezeptorenblockade kommt es weiterhin zu keiner klinisch relevanten Beeinträchtigung des Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsels. [35] [47]

Zur Sicherung der Kardioprotektion werden somit benötigt:

1. Therapie mit Beta-1 Blocker ohne ISA
2. vorhandene Lipophilie
3. 24 Stundenwirkung bei täglicher Einmalgabe.

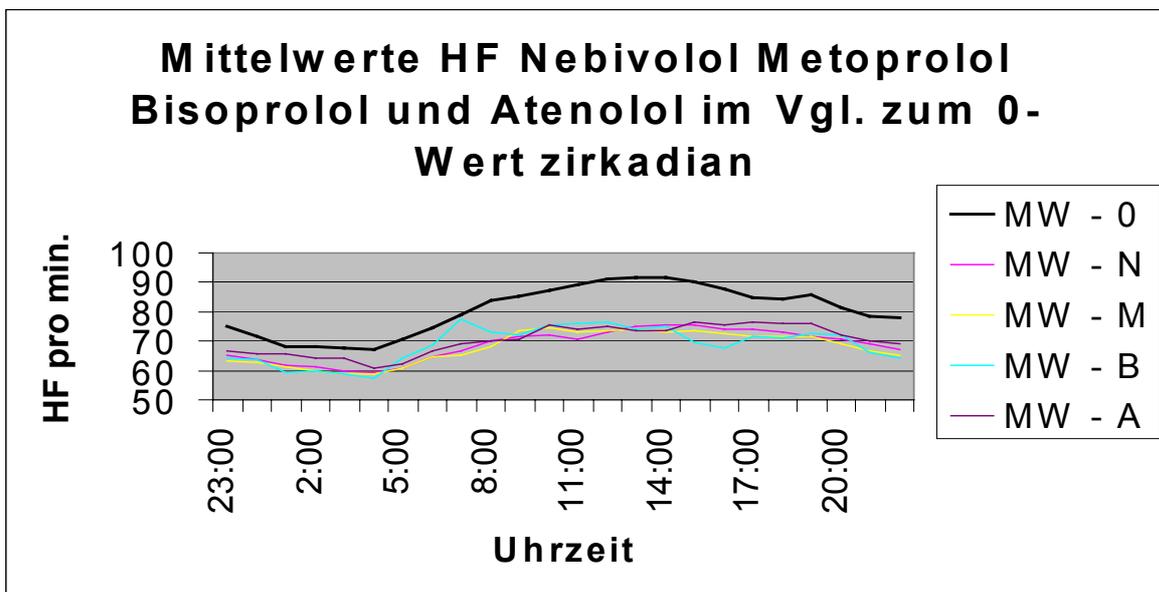
Die Therapie muß jedoch vom Patienten unterstützt werden mit Nikotinabstinenz, Gewichtsnormalisierung und körperlich Aktivität. [19]

4.2 Ergebnisse der Arbeit

4.2.1. Ergebnisse der Arbeit in bezug auf das Herzfrequenzverhalten

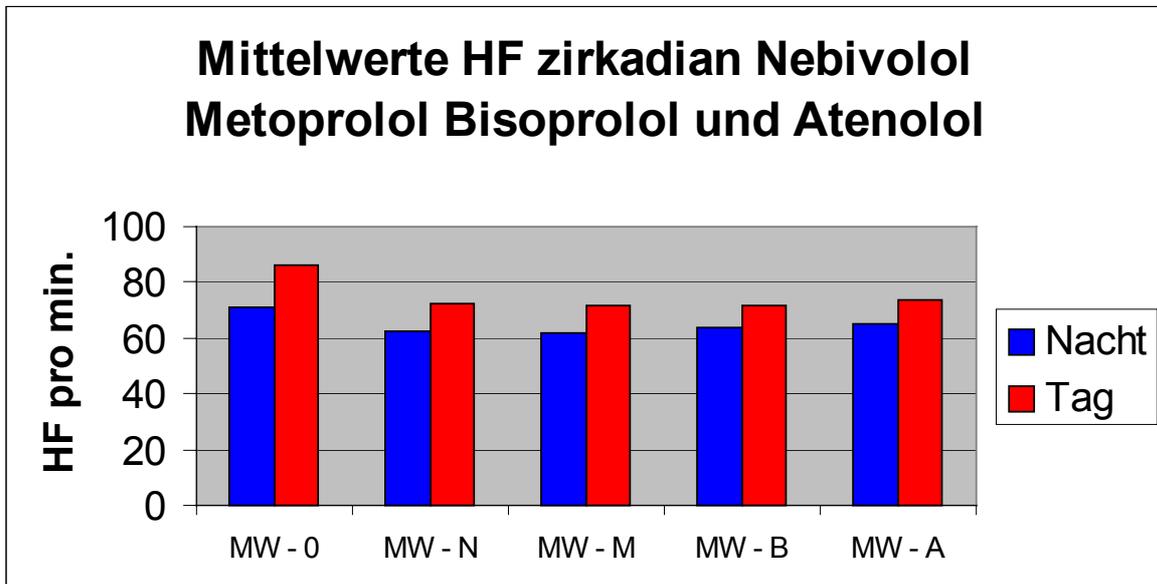
In einer zusammengefassten Gegenüberstellung der Mittelwerte aller vier geprüften Beta-1 Rezeptorenblocker wird ersichtlich wie gleichartig die Herzfrequenzsenkung bei allen Betablockern ist. Dies zeigt sich in der graphischen Darstellung mittels Kurven.

Abb.14



Besonders kann hier der zirkadiane Rhythmus abgelesen werden, der durch die Darstellung der Tages und Nachtphase besonders deutlich zur Darstellung gelangt. Alle Werte werden gleichartig gesenkt im Vergleich zum 0-Wert, eine über das physiologische Maß hinausgehende Nachtabsenkung liegt nicht vor. (Abb.14)

Abb.15



In der Darstellung als Säulendiagramm zeigt sich die Gleichartigkeit der Herzfrequenzsenkung aller untersuchten Medikamente. (Abb. 15)

Die statistische Prüfung der Messwerte der Herzfrequenz über 24 Stunden wurde mittels t-Test (Zweistichprobentest bei abhängigen Stichproben) durchgeführt.

Hierbei zeigte sich ein signifikanter Unterschied der mittleren Herzfrequenzen gegenüber dem Mittelwert der unbehandelten Gruppe. Die Prüfgrößen (t-Statistik) wurden bei Nebivolol mit $-17,13$; Metoprolol $-19,13$; Bisoprolol $-13,09$ und Atenolol $-11,54$ ermittelt, gegenüber der festgestellten Überschreitungswahrscheinlichkeit von $1,37$ bei Nebivolol; $1,27$ bei Metoprolol; $3,84$ bei Bisoprolol und $4,8$ bei Atenolol. Die daraus abzuleitende Signifikanz liegt bei Nebivolol und Metoprolol bei $p < 0,01$, bei Atenolol und Bisoprolol bei $p < 0,001$. Der Vergleich der einzelnen Medikamente untereinander jedoch zeigte keine signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Substanzen.

Die hier ermittelten Prüfgrößen lagen zwischen $-0,2$ und $-6,6$, und die Überschreitungswahrscheinlichkeit zwischen $0,01$ und $9,2$. (p n.s.)

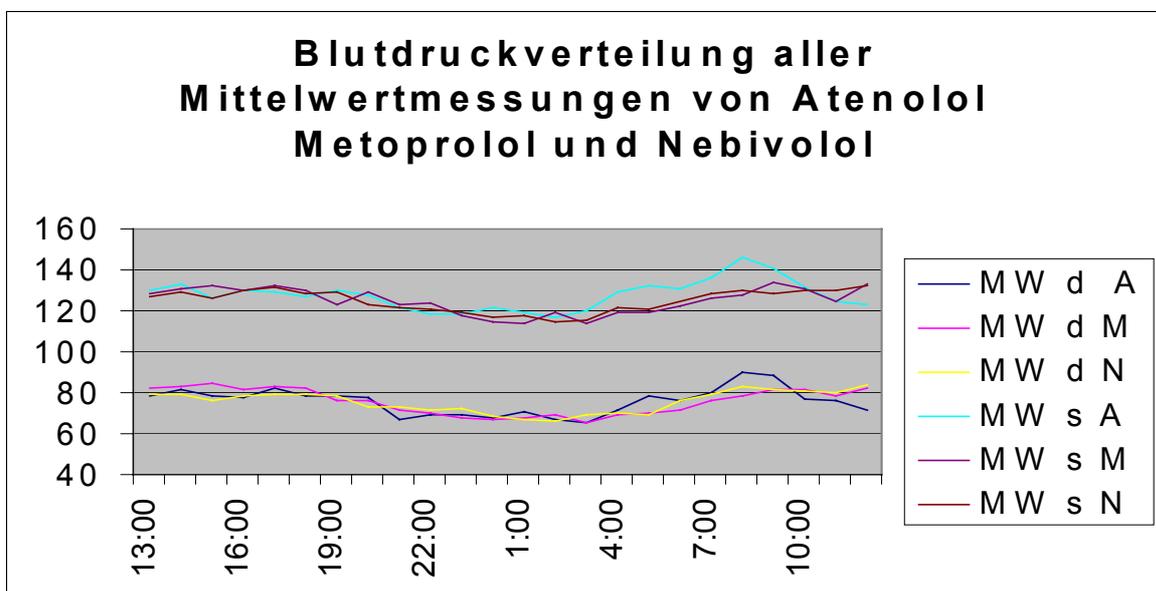
Die ausführliche Darstellung einschließlich der erhobenen einzelnen Statistikwerte ist im Anhang aufgeführt.

Somit ist Nebivolol bezüglich seiner Wirkung auf Herzfrequenz und Blutdruck wie ein klassischer Beta-1 selektiver Rezeptorenblocker ohne ISA einzustufen. Ob die für Nebivolol postulierte NO Freisetzung additive und klinisch relevante Vorteile bietet, ist in entsprechenden Untersuchungen und prospektiven Studien abzuklären. Bisher liegen für Nebivolol generell keine prospektiven prognostischen Studien vor. Eine kardioprotektive Wirkung erscheint aber aufgrund des zirkadianen Verhaltens der Herzfrequenz unter Nebivolol möglich.

4.2.2 Ergebnisse der Arbeit in bezug auf das Blutdruckverhalten

Bei der Untersuchung der Patienten wurden die systolischen und diastolischen Blutdruckwerte ermittelt und dabei zeigte sich, daß die Messergebnisse bezüglich der einzelnen Substanzen keine wesentlichen Unterschiede aufwiesen. (Abb. 16) Durch die Zusammenfassung der Werte substanzspezifisch konnte eine Glättung der Kurven festgestellt werden.

Abb.16



Die dargestellten Gruppen beziehen sich aus 9 Patienten für Atenolol, 17 Patienten für Metoprolol und 31 Patienten für Nebivolol.

Eine klinisch relevante von der Beta-1 Blockade unabhängige blutdrucksenkende Wirkung des Nebivolols (z.B. durch additive Vasodilatation über die postulierte NO Freisetzung) konnte in der vorgelegten Studie nicht gefunden werden.

4.2.3. Zusammenfassende Beurteilung

Der erste Höhepunkt an Veröffentlichungen über die Substanzgruppe der Betablocker in ihrer klinischen Anwendung findet sich bereits in den siebziger Jahren des vorigen Jahrhunderts. Die Publikationen umfaßten Berichte über den Einfluß verschiedener Antihypertensiva, jeweils im Vergleich mit einem Betablocker oder verschiedener Betablocker untereinander hinsichtlich der Blutdruck- und Pulsregulation. Bei diesen Veröffentlichungen waren nie simultane Messergebnisse von Langzeitblutdruck und EKG erfasst worden, sondern Blutdruckmessungen erfolgten im Sitzen und Stehen jeweils 24 Stunden nach Tabletteneinnahme mit gleichzeitiger Erfassung der Pulsrate. [7][46][58]

Betablocker wurden hinsichtlich ihrer Wirksamkeit zum Beispiel gegen Hydrochlorthiazid und ACE Hemmer geprüft. [39] [51]

Dixon, Thomas und Sheridan sowie Wheeldon zeigten in ihren Untersuchungen zwischen den beta-1 selektiven Rezeptorenblockern Bisoprolol und Atenolol, das es keine signifikanten Änderungen in der Wirkung bezüglich des Blutdruckes und auch der Herzfrequenz gab.

[14][64]

In einer Arbeit von Simon u. Johnson fand man bei Untersuchungen mit Atenolol und Nebivolol gleiche Absenkungen des Blutdruckes und der Pulsrate. [46][58]

Alle Arbeiten befassten sich in einer Gegenüberstellung von jeweils nur zwei Beta-1 selektiven Rezeptorenblockern untereinander.

In unserer Arbeit handelt es sich um die Gegenüberstellung von insgesamt vier Beta-1 selektiven Rezeptorenblockern ohne ISA: Atenolol, Bisoprolol, Metoprolol und Nebivolol. Blutdruck und Herzfrequenz wurden simultan über 24 Stunden registriert.

Bei allen vier Substanzgruppen zeigte sich im Vergleich, das die Reihenfolge der Verabreichung der verschiedenen Betarezeptorenblocker und die gesamte Behandlungsdauer keinen Einfluss auf das Verhalten von Herzfrequenz und Blutdruck hatten, so daß die Ergebnisse substanzbezogen zusammengefaßt werden konnten. Die therapiebedingten Veränderungen von Herzfrequenz und Blutdruck sind also im Vergleich zur unbehandelten Situation substanzbedingt. Nebivolol bewirkte einen gleich starken zirkadianen Effekt auf die Herzfrequenz wie die übrigen Beta-1 selektiven Rezeptorenblocker ohne ISA. Der blutdrucksenkende Effekt von Nebivolol entsprach dem der übrigen untersuchten Substanzen (Atenolol, Bisoprolol, Metoprolol), trat also nicht früher oder stärker in Erscheinung.

4.3. Nebivolol im Blickpunkt

Nebivolol gehört zu den Betablockern gleichsam der dritten Generation.

Nebilet ist ein Racemat des enantiomerischen Paares SRRR-Nebivolol und RSSS-Nebivolol. Das Doppelringsystem verleiht S-Nebivolol eine hohe Selektivität für Beta-1 Rezeptoren, über R-Nebivolol soll die Substanz eine direkte vasoaktive Wirkung besitzen.

Die Beta-1 Selektivität einer Substanz ist nur nutzbar, wenn sie niedrig dosiert wirkt, da mit zunehmender Dosis auch Beta-2 Rezeptoren ungewollt blockiert werden. Diese relative, dosisabhängige Selektivität für Beta-1 Rezeptoren ist die Kardioselektivität. Nebivolol besitzt eine große Affinität zu den Beta-1 Rezeptoren am Herzen und begründet deshalb die Kardioselektivität der Substanz. Bei zu hoher Dosierung kommt es neben der Hauptwirkung am Herzen auch zu einer Verschlechterung der obstruktiven Atemwegserkrankung da sich ebenfalls Beta-1 Rezeptoren bis zu 30 % im Bronchialsystem befinden. [1]

Nebivolol ist eine hochlipophile Substanz. Damit ergibt sich eine hohe pharmakodynamische Wirkdauer mit langsamer Auswaschung aus dem Gewebe.

Bei Nebivolol wird eine zusätzliche vasoaktive Wirkung diskutiert. Das Gefäßendothel ist ein endokrines Organ welches den Gefäßtonus steuert. Der EDRF (endothelium derived relaxing factor) ist der vasodilatatorische Wirkungsträger. EDRF wurde als NO (Stickstoffmonoxid) identifiziert. NO ist einer der potentesten körpereigenen Vasodilatoren und somit an der Regulation des Gefäßtonus und an der Strömung in den Koronarien beteiligt. Die Vasodilatation kann durch mechanische Faktoren induziert werden.

Die NO Synthese kann durch verschiedene Agonisten z.B. Acetylcholin, Bradykinin, Histamin und Serotonin aktiviert werden.

Durch kontinuierliche ERDF Produktion befinden sich die Gefäße in einem stady-state. Bei essentieller arterieller Hypertonie ist die endotheliale Relaxation vermutlich vermindert. Deshalb könnte ein Antihypertensivum den Gefäßwiderstand über eine Modulation des NO-Systems normalisieren und die Strömung in den Gefäßen verbessern. Diese peripher gefäßerweiternde Wirkung des NO an den Extremitäten wurde von Cockroft et al. nachgewiesen. [30]

Bei einer endothelialen Dysfunktion wird die mangelhafte Synthese bzw. Freisetzung von NO als Ursache angesehen. NO-Mangel in der Gefäßmuskulatur führt zur Vasokonstriktion. Insbesondere bei älteren Hypertonikern überwiegen Bildung und Wirkung der Mediatoren der Vasokonstriktion, die ERDF Bildung ist vermindert. Damit überwiegen die blutdrucksteigernden, proliferativen und artherogenen Effekte. Deshalb gilt die endotheliale Dysfunktion als ein sehr wichtiger Faktor in der Pathogenese der kardiovaskulären Krankheiten. Nebivolol soll einen doppelten therapeutischen Ansatz haben:

1. beta 1- selektiver Rezeptorenblocker
2. Modulator des NO-Systems im Sinne einer Vasodilatation mit Senkung des peripheren Gefäßwiderstandes.

Über die Beta-1 Blockade kommt es zu einer Senkung der Herzfrequenz und einer Entlastung des Gefäßsystems. Die Diastolendauer nimmt zu, so das es zu einer Verbesserung gerade der myocardialen Durchblutung kommt. Aufgrund der NO-vermittelten Vasodilatation soll Nebivolol bereits bei mäßiggradiger Beta-1 Blockade eine effektive Blutdrucksenkung bewirken. [30]

Die Vorlast wird offenbar nicht verändert.

Bei der Vergleichsprüfung Atenolol und Metoprolol gab es keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich des Blutdruck- und Herzfrequenzverhaltens.

Bei der Prüfung Metoprolol und Nebivolol wird dem Nebivolol ein stärkerer Effekt bei Blutdruck- und Herzfrequenzsenkung zugemessen. Bei der Prüfung Bisoprolol und Nebivolol

erfolgten Untersuchungen hinsichtlich der linksventrikulären Funktion. Bisoprolol beeinflusste die linksventrikuläre Leistungsfähigkeit nicht, Nebivolol verbesserte sie. [30]
In unserer Arbeit hatten wir vergleichsweise folgendes Ergebnis:

Alle Beta-1 Blocker (ohne ISA) senkten gleich gut den systolischen und diastolischen Blutdruck und die Pulsrate. Nebivolol verhielt sich gleichartig. Eine klinisch relevante von der beta-1 Blockade unabhängige und somit eigenständige Wirkung des Nebivolols auf den Blutdruck konnte trotz intraindividuellen Vergleichs nicht nachgewiesen werden

4.4. Zusammenfassung

Betarezeptorenblocker sind unverzichtbar bei der Behandlung der koronaren Herzkrankheit und der arteriellen Hypertonie sowie neuerdings auch in behutsamer Initialdosis bei der Behandlung der Herzinsuffizienz. Es kommt dabei auf die Blockade der kardialen und renalen Beta-1 Rezeptoren an, so daß heute vorwiegend beta-1 selektive Rezeptorenblocker angewendet werden. Nur Betarezeptorenblocker ohne intrinsische sympathische Aktivität (ISA) im Beta-1-Bereich haben sich als kardioprotektiv erwiesen und sind deshalb bei kardiovaskulären Indikationen für eine Betarezeptorenblockade einzusetzen.

Die neue Substanz Nebivolol soll neben der Beta-1-Blockade über zusätzliche Mechanismen (NO-Freisetzung) eine Vasodilatation bewirken. Diese Substanz könnte somit durch Vasodilatation die kardialen Beta-1-Rezeptoren beeinflussen. Die Folge wäre eine geringere oder gar aufgehobene Absenkung der Herzfrequenz.

Bei insgesamt 31 unbehandelten Patienten (Alter 44-70 Jahre) mit leichter oder mäßiger arterieller Hypertonie und Sinusrhythmus wurden vor und unter jeweils zweiwöchiger verschiedener Beta-1-Rezeptorenblockade gleichzeitig die Herzfrequenz und der Blutdruck ambulant über 24 Stunden registriert und ausgewertet.

16 der Hypertoniepatienten wurden initial mit 5 mg Nebivolol und anschließend mit 50 mg Atenolol (4 Patienten) bzw. 100 mg Metoprolol (12 Patienten) behandelt; die restlichen 15 Hypertoniepatienten erhielten initial 50 mg Atenolol (5 Patienten), 100 mg Metoprolol (5 Patienten) und 5 mg Bisoprolol (5 Patienten) und wechselten alle auf 5 mg Nebivolol. Die Dosisangaben entsprechen der einmaligen Tagesmedikation.

Es zeigte sich im intraindividuellen Vergleich, daß die Reihenfolge der Verabreichung der verschiedenen Betarezeptorenblocker und auch die gesamte Behandlungsdauer keinen Einfluß auf das Verhalten von Herzfrequenz und Blutdruck hatten, so daß die Ergebnisse substanzbezogen zusammengefasst werden können. Die therapiebedingten intraindividuellen Veränderungen von Herzfrequenz und Blutdruck sind also im Vergleich zur unbehandelten Situation substanzbedingt.

Nebivolol bewirkte signifikant einen gleich starken zirkadianen Abfall der Herzfrequenz wie die übrigen beta-1-selektiven Rezeptorenblocker ohne ISA.(s.Abb. 15 auf Seite 17).

Der blutdrucksenkende Effekt von Nebivolol entsprach dem der übrigen untersuchten Substanzen (Atenolol, Bisoprolol, Metoprolol), trat also nicht früher bzw. stärker in Erscheinung.

Somit ist Nebivolol bezüglich seiner Wirkung auf Herzfrequenz und Blutdruck wie ein klassischer beta-1-selektiver Rezeptorenblocker ohne ISA einzustufen. Ob die für Nebivolol postulierte zusätzliche NO-Freisetzung additive und klinisch relevante Vorteile bietet, ist in entsprechenden Untersuchungen und prospektiven Studien abzuklären.