J. Bonelli

Beta-Rezeptoren-Blockade

***Klinische Pharmakologie und
klinisch-therapeutische Anwendung***

Springer-Verlag
Wien New York

Dr. Johannes Bonelli

Oberarzt an der
I. Medizinischen Universitätsklinik Wien, Österreich
(Vorstand: Prof. Dr. Dr. h. c. E. Deutsch)

Das Werk ist urheberrechtlich geschützt.

Die dadurch begründeten Rechte, insbesondere die der Übersetzung, des Nachdruckes, 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

© 1979 by Springer-Verlag/Wien

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen usw. in diesem Buch 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

Mit 42 Abbildungen

CIP-Kurztitelaufnahme der Deutschen Bibliothek

Bonelli, Johannes:

Beta-Rezeptoren-Blockade : klin. Pharmakologie
u. klin.-therapeut. Anwendung / J. Bonelli. —
Wien, New York : Springer, 1979.

ISBN-13:978-3-211-81553-3

ISBN-13:978-3-211-81553-3

e-ISBN-13:978-3-7091-8566-7

DOI: 10.1007/978-3-7091-8566-7

Geleitwort

Die Beta-Rezeptoren-Blockade hat sich als ein neues, sehr wirksames Prinzip zur pharmakodynamischen Beeinflussung von Herz und Kreislauf erwiesen. Da sich gezeigt hat, daß dieses Prinzip bei verschiedenen Erkrankungen des Herz-Kreislauf-Systems von praktischer Bedeutung sein könnte, wurden in letzter Zeit zahlreiche Substanzen synthetisiert, die eine betarezeptorenblockierende Wirkung entfalten. Das eingehende Studium dieser neuen Substanzen hat gezeigt, daß sie in ihrem Wirkungsspektrum recht verschieden sind. Es haben sich aufgrund der Wirkungsweise vier Gruppen von Substanzen herauskristallisiert, nämlich kardioselektive mit und ohne intrinsische Aktivität sowie nicht kardioselektive mit und ohne intrinsische Aktivität.

Während diese Substanzen sehr gut im Tierversuch experimentell getestet sind und auch einzelne Wirkungen beim Menschen eine genaue Analyse erfahren haben, so fehlen entsprechende Untersuchungen am Menschen, in denen das Zusammenspiel der gesamten Kreislaufregulation im gesunden und kranken Organismus analysiert worden wäre. Es ist das große Verdienst Bonellis, diesen Mangel erkannt zu haben. Er hat nun versucht, durch systematische Untersuchungen die fehlenden Informationen beim Menschen zu sammeln. Er hat hierzu entsprechende Untersuchungen in Ruhe und unter körperlicher Belastung, bei Rechenstreß und Orthostase durchgeführt und hat die Wirkungen sowohl bei akuter als auch bei chronischer Verabreichung der Substanzen studiert. Im dritten Abschnitt des vorliegenden Werkes wurde die Wirkung der einzelnen Gruppen von Betablockern bei hyperkinetischem Herzsyndrom, koronarer Herzkrankheit, Streß, orthostatischer Kreislaufregulationsstörung und Hypertonie eingehend untersucht.

Die in methodischer Hinsicht sauber und übersichtlich ausgeführten Untersuchungen haben zum vollkommenen Verständnis der Wirkungsweise der Beta-Rezeptoren-Blocker beim Menschen ganz wesentlich beigetragen. Die vorliegende Untersuchung wird sowohl dem praktisch tätigen Arzt als auch dem Experimentator auf dem Kreislaufsektor wesentliche neue Daten vermitteln und die Möglichkeit geben, zur Behandlung der einzelnen Erkrankungen jeweils das bestgeeignete Medikament auszuwählen.

Prof. Dr. Dr. h. c. E. Deutsch

Vorwort

Unter den in den letzten Jahren entwickelten kreislaufaktiven Stoffen nehmen die β -Rezeptoren-Blocker eine hervorragende Stellung ein. Die Besonderheit bei der Verwendung von β -Rezeptoren-Blockern beim Menschen liegt vor allem darin, daß hier insofern ein neuartiges Wirkprinzip in der Kardiologie Anwendung findet, als die Herzaktion nicht stimuliert, sondern gedämpft werden soll. Daraus ergibt sich ein breites klinisches Spektrum der Anwendung bei den verschiedensten Krankheitsbildern, wie coronare Herzkrankheit, Hypertonie, hyperkinetisches Herzsyndrom, Rhythmusstörungen usw.

Wegen der relativ tiefgreifenden Beeinflussung der Hämodynamik verlangt die Behandlung mit β -Rezeptoren-Blockern eine exakte Kenntnis der beim Menschen sowohl durch β -Rezeptoren-Stimulation als auch durch β -Rezeptoren-Blockade ausgelösten Einwirkung auf das gesamte Kreislaufsystem.

Dies um so mehr, als sich im Laufe der klinischen Anwendung von β -Rezeptoren-Blockern gezeigt hat, daß diese nicht nur die ventrikuläre Funktion beeinflussen, sondern auch eine erhebliche Wirkung auf das periphere Kreislaufsystem haben. Es sei in diesem Zusammenhang nur darauf hingewiesen, daß den Hauptindikationsbereich der β -Rezeptoren-Blocker heute die essentielle Hypertonie darstellt.

Die Situation wird noch weiter kompliziert, als in letzter Zeit immer mehr β -Rezeptoren-Blocker auf den Markt kommen, die zumindest im pharmakologischen bzw. tierexperimentellen Modell erhebliche Unterschiede in ihrer Affinität zu den verschiedenen cardialen und peripheren Rezeptoren aufweisen.

Für den klinisch-praktisch tätigen Arzt stellt sich daher die Frage, ob und wie sich derartige pharmakologische Unterschiede auf das gesamte Herz-Kreislauf-System unter den verschiedensten physiologischen Bedingungen auswirken bzw. welche Relevanz derartige Unterschiede für die klinische Praxis haben.

Exakte hämodynamische Untersuchungen zu den eben aufgezeigten Problemen liegen beim Menschen meist nur zu Einzelfragen — im besonderen vor allem zu Veränderungen der ventrikulären Funktion nach β -Rezeptoren-Blockade — vor, kaum jedoch über deren Wirkung auf das Zusammenspiel der gesamten Kreislaufregulation und -gegenregulation.

Bei den vorliegenden Untersuchungen wurde daher von der Grundüberlegung ausgegangen, daß die Wirkung von Medikamenten beim Menschen nicht wie im Tierversuch nur isoliert auf die einzelnen Kreislaufparameter untersucht werden darf, sondern daß auch die indirekten hämodynamischen Auswirkungen auf den Funktionsablauf des gesamten Kreislaufsystems beachtet werden müssen.

Die folgenden Untersuchungen bearbeiten demgemäß die Frage, wie sich eine β -Rezeptoren-Blockade unter experimentellen, normalen und pathologischen Bedingungen beim Menschen auswirkt, wobei auf die hämodynamischen Unterschiede der verschiedenen Klassen von β -Rezeptoren-Blockern und deren Bedeutung für die klinische Praxis im besonderen eingegangen werden soll.

Mein besonderer Dank gilt meinen verehrten Lehrern, Herrn Prof. Dr. Dr. h. c. E. Deutsch für die großzügige und wohlwollende Unterstützung der vorgelegten Studien und Herrn Prof. Dr. G. Hitzenberger, durch dessen freundliche Förderung es möglich war, die Untersuchungen durchzuführen. Weiters gilt mein besonderer Dank meinem Kollegen Herrn Dr. D. Magometschnigg, der mich bei der Konzeption, Durchführung und Bewertung der vorliegenden Arbeit hilfreich unterstützt hat. Ich bedanke mich in besonderer Weise bei Frau Edith Schuster für ihren großen Einsatz bei der Aufarbeitung der Daten sowie bei Frl. Gabriele Fellingner für die gewissenhafte und geduldige Ausarbeitung des Manuskripts. Weiters gilt mein Dank auch Frau Helga Schober, Frl. Maria-Helene Classens und Frl. Brigitte Nikodem für ihre hervorragende Assistenz.

Die Arbeit wurde mit Unterstützung des Fonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung in Österreich (Projekt-Nr. 2141) durchgeführt.

Wien, im August 1979

J. Bonelli

Inhaltsverzeichnis

Einteilung der β -Rezeptoren-Blocker	XI
Abkürzungen und Dimensionen	XII
Methodik	1
I. Experimenteller Teil (Isoproterenol-Versuch)	5
1. Hämodynamik einer β -Rezeptoren-Stimulation	11
2. Hämodynamik einer β -Rezeptoren-Blockade	15
A. Nicht selektive β -Rezeptoren-Blocker	15
B. Cardio-selektive β -Rezeptoren-Blockade	26
Zusammenfassung	31
II. Kreislaufphysiologie der β-Rezeptoren-Blockade	35
3. Hämodynamik einer β -Rezeptoren-Blockade in Ruhe und unter körperlicher Belastung	37
4. Hämodynamik einer β -Rezeptoren-Blockade unter psychischem Streß	45
A. Hämodynamik einer nicht selektiven β -Rezeptoren-Blockade im Streß	45
B. Hämodynamischer Effekt einer selektiven β_1 -Rezeptoren-Blockade im Streß	49
Zusammenfassung	50
5. Hämodynamik einer β -Rezeptoren-Blockade unter Orthostase	51
Orthostase bei nicht selektiver β -Rezeptoren-Blockade . . .	53
Orthostase bei selektiver β_1 -Rezeptoren-Blockade („cardio-selektive“ β -Rezeptoren-Blockade)	55
Zusammenfassung	57
6. Hämodynamik nach chronischer Verabreichung von β -Rezeptoren-Blockern	57
7. Intrinsische Eigenaktivität der β -Rezeptoren-Blocker . . .	66
Auswirkung der intrinsischen Eigenaktivität am Herzen . .	66
Intrinsische Eigenaktivität an den peripheren Gefäßen . . .	69
Zusammenfassung	70

8. Die sogenannte „negativ-inotrope“ Wirkung von β -Rezeptoren-Blockern	72
9. Cardio-selektive oder nicht selektive β -Rezeptoren-Blockade? Wahl des geeigneten β -Rezeptoren-Blockers für die klinische Praxis	77 80
III. Klinische Anwendung der β-Rezeptoren-Blocker	83
10. Hämodynamische Wirkung von β -Rezeptoren-Blockern beim hyperkinetischen Herzsyndrom	85
11. Hämodynamische Veränderungen in Ruhe und unter körperlicher Belastung bei Patienten mit coronarer Herzkrankheit vor und nach β -Rezeptoren-Blockade	90
12. Anwendung der β -Rezeptoren-Blocker beim psychischen Streß	98
13. β -Rezeptoren-Blocker bei der Behandlung der orthostatischen Kreislaufregulationsstörung	102
14. β -Rezeptoren-Blocker in der Hypertonie-Behandlung . . .	106
Hämodynamische Veränderungen nach akuter Verabreichung von Propranolol bei Patienten mit essentieller Hypertonie in Ruhe und unter körperlicher Belastung	107
Hämodynamische Veränderungen nach chronischer Verabreichung von Propranolol bei Patienten mit essentieller Hypertonie	109
Die verschiedenen Theorien über die blutdrucksenkende Wirkung von β -Rezeptoren-Blockern	116
15. Andere Indikationen für β -Rezeptoren-Blocker in der Kardiologie	123
β -Rezeptoren-Blocker zur Behandlung von cardialen Rhythmusstörungen	123
β -Rezeptoren-Blocker bei der Behandlung des akuten Myocard-Infarktes	124
Die chronische Verabreichung von β -Rezeptoren-Blockern nach abgelaufenem Myocard-Infarkt (Sekundärprävention) .	126
β -Rezeptoren-Blocker bei der hypertrophischen Subaortenstenose	128
Literatur	129

EINTEILUNG DER β -REZEPTOREN-BLOCKER

KARDIOSELEKTIV		NICHT KARDIOSELEKTIV	
KEINE INTRINSISCHE AKTIVITÄT	MIT INTRINSISCHER AKTIVITÄT	KEINE INTRINSISCHE AKTIVITÄT	MIT INTRINSISCHER AKTIVITÄT
METOPROLOL (BELOC®) (LOPRESSOR®)	PRACTOLOL (ERALDIN®)	PROPRANOLOL (INDERAL®) (DOCITON®)	ALPRENOLOL (APTIN®)
ATENOLOL (TENORMIN®)	ACEBUTOLOL (SECTRAL®) (PRENT®)	SOTALOL (BETA-CARDONE®) (SOTACOR®)	OXPRENOLOL (TRASICOR®)
	CELIPROLOL (ST 1396)	TIMOLOL (BLOCADREN®)	PINDOLOL (VISKEN®)
	BUNITROLOL (STRESSON®)	NADOLOL (SOLGOL®)	MEPINDOLOL (CORINDOLAN®)
		BUFRANOLOL (BETADRENOL®)	BUFURALOL (RO 4787)

Abkürzungen und Dimensionen

B	= Blutdruck (mmHg)
Bs	= systolischer Blutdruck (mmHg)
Bd	= diastolischer Blutdruck (mmHg)
Bm	= Blutdruckmitteldruck (mmHg)
dp/dt max.	= maximale Druckanstiegsgeschwindigkeit (mmHg/sec)
HF	= Herzfrequenz (Schläge/Min.)
HMV	= Herzminutenvolumen (l/Min.)
Pc	= Pulmonaliscapillardruck (mmHg)
PW	= peripherer Widerstand ($\text{dyn} \cdot \text{sec} \cdot \text{cm}^{-5}$)
SV	= Schlagvolumen (ml)
PRC	= Plasma-Renin-Konzentration ($\text{GU} \times 10^{-4}/\text{ml}$)
PA	= Plasma-Aldosteron-Konzentration (ng/100 ml)