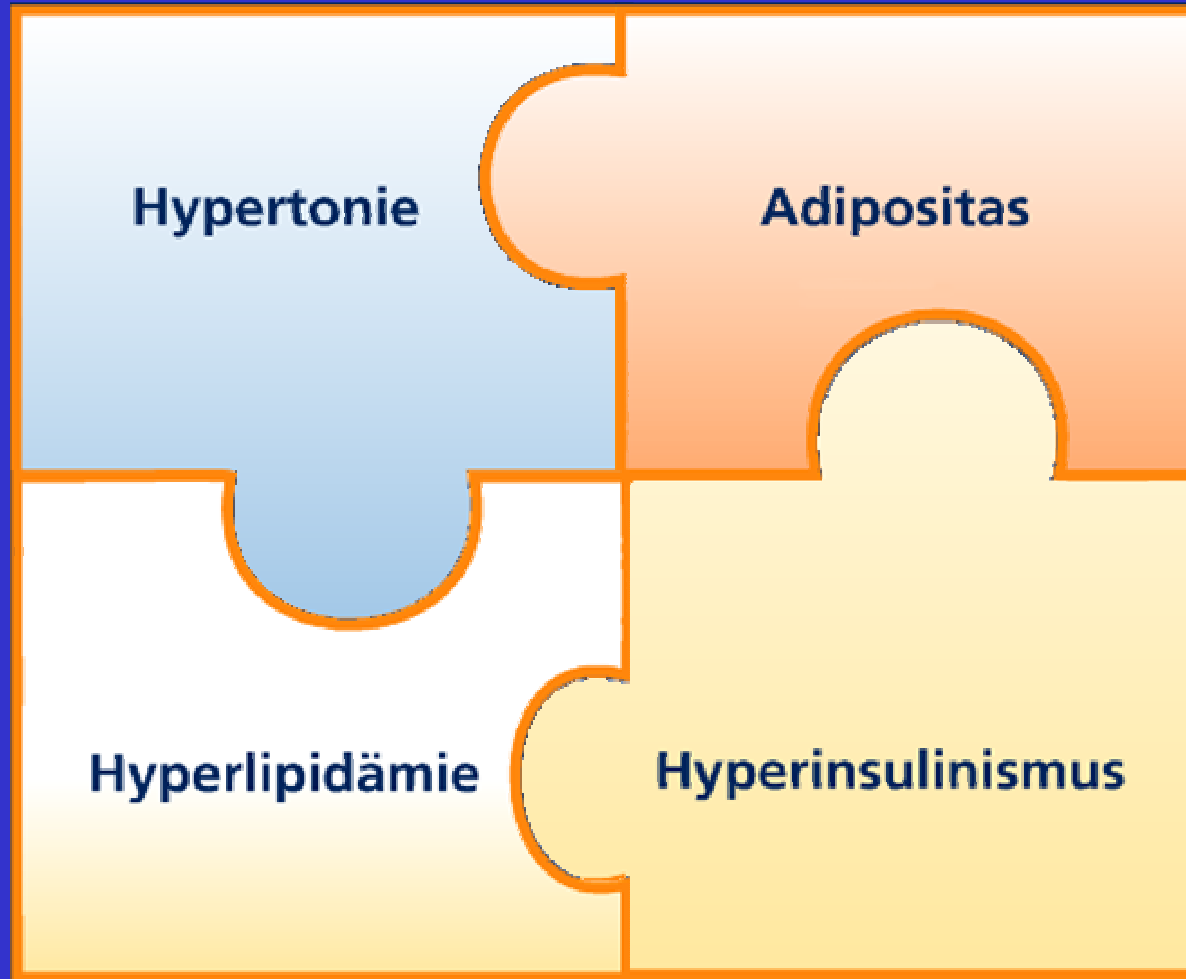


Moderne antihypertensive Therapie mit β -Blockern

- Dr. med. Kai Hahn
- Dr. med. Walter Willgeroth

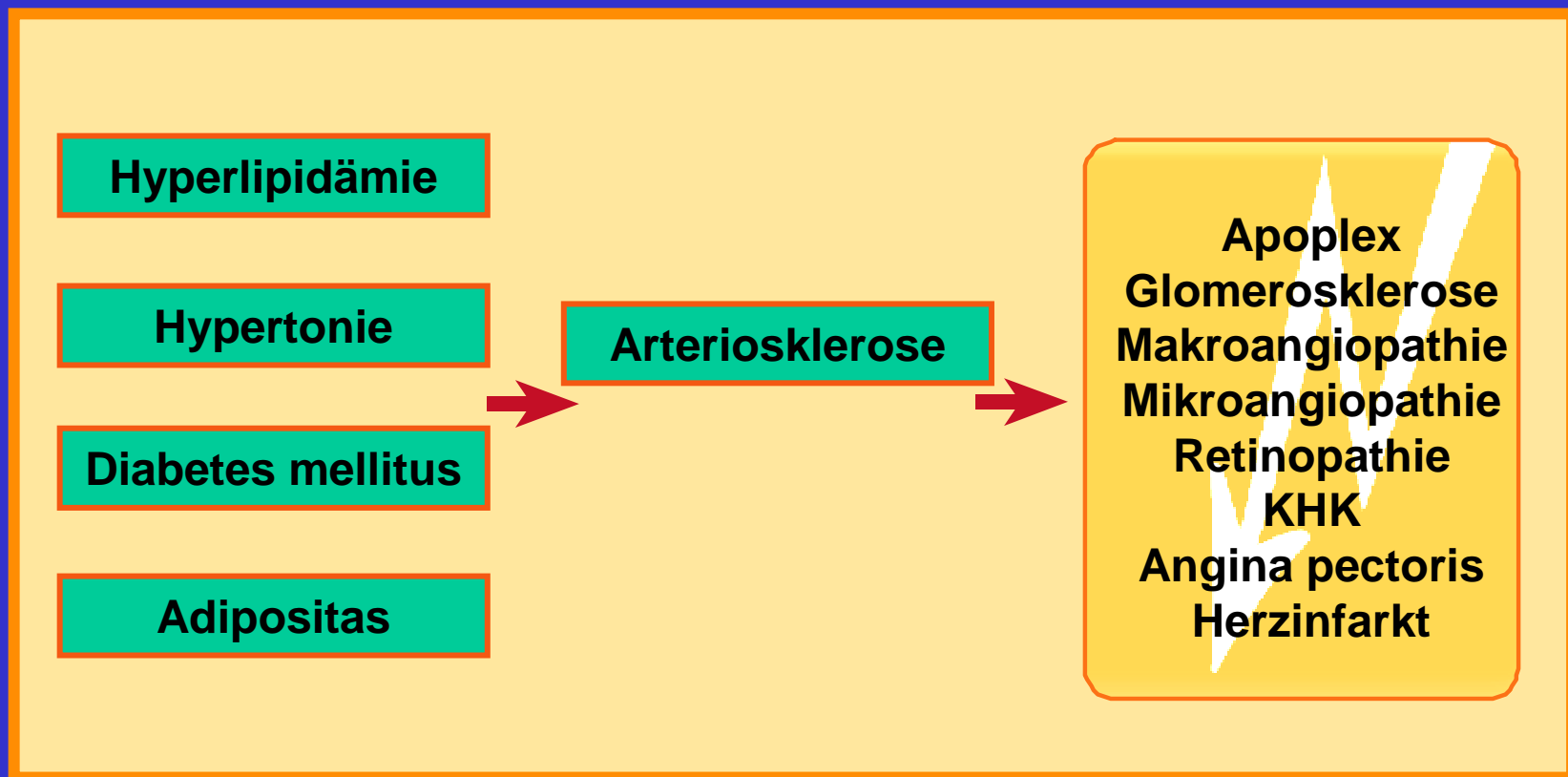


Hypertonie, eine Systemerkrankung



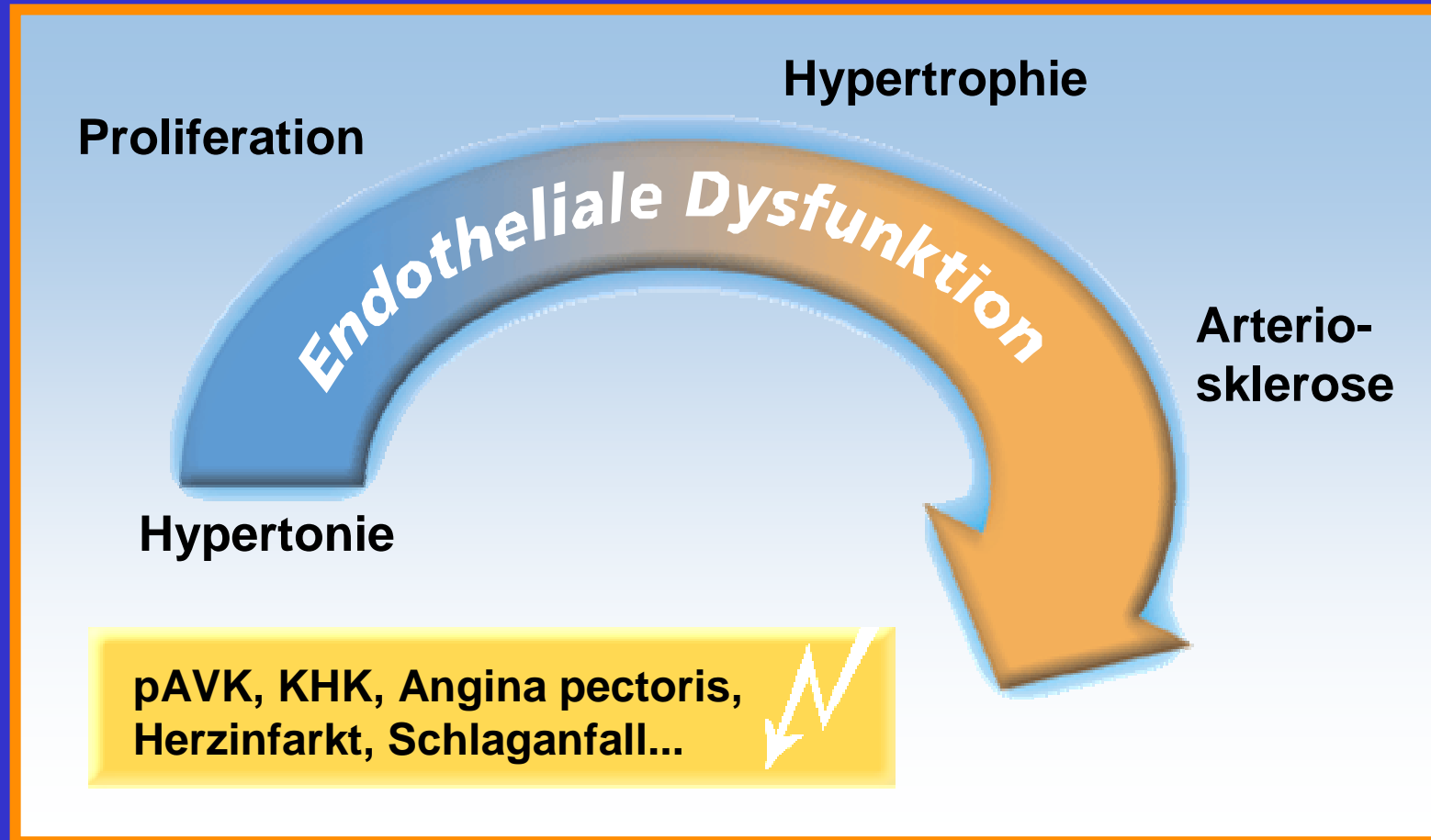


Folgen der Hypertonie





Folgen der Hypertonie





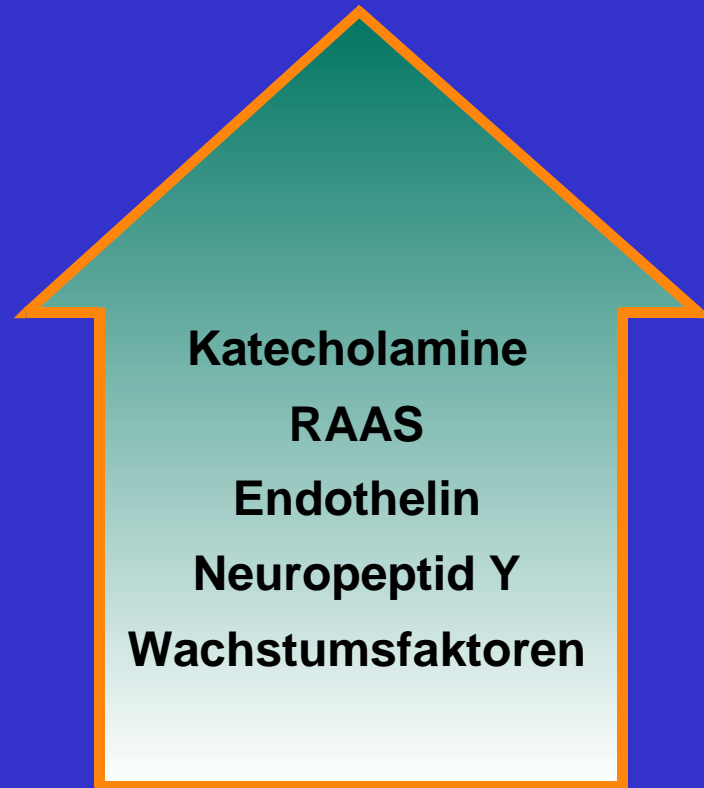
Einteilung des Blutdrucks

Klassifikation*	SBP	DBP
■ Optimal	<120	<80
■ Normal	<130	<85
■ Hoch-normal	130-139	85-89
■ Milde Hypertonie	140-159	90-99
■ Mittelschwere Hypertonie	160-179	100-109
■ Schwere Hypertonie	≥ 180	≥ 110

*Aus den Empfehlungen zur Hochdruckbehandlung, 15. Auflage, Stand 11/99



Einflußgrößen der Hypertonie (Entstehung)



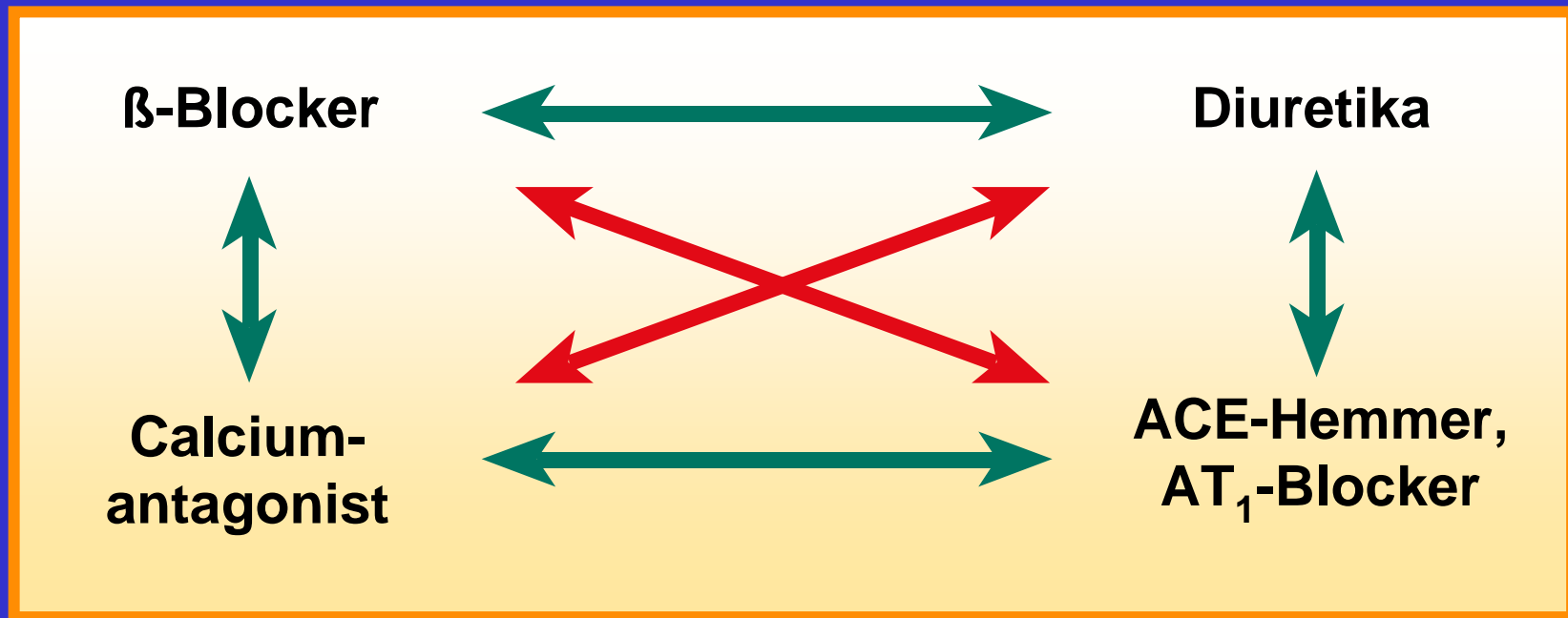
Blutdrucksteigernde Faktoren



Blutdrucksenkende Faktoren



Kombinationstherapie





Betarezeptorenblocker

Indikationen

- **Hypertonie**
- **Koronare Herzkrankheit**
- **Zustand nach Myokardinfarkt**
- **Herzrhythmusstörungen**
- **Hyperkinetisches Herzsyndrom**
- **Hyperthyreose**
- **Portale Hypertension**
- **Herzinsuffizienz**

US-Carvedilol-Studie

Relative Risikoreduktion: Mortalität: -65 %
Hospitalisierung: -38 %

Merit-HF-Studie

Relative Risikoreduktion: Mortalität: -34 %
Hospitalisierung: -18 %

Cibis-II-Trial

Relative Risikoreduktion: Mortalität: -34 %
Hospitalisierung: -20 %

Betablocker bei Herzinsuffizienz

Studien:	Substanz	Schweregrad der HI	NNT
MERIT HF ¹	Metoprolol	NYHA II & III	27
CIBIS II ²	Bisoprolol	NYHA II & III	23
US Carvedilol Programm ³	Carvedilol	NYHA II & III	15
COPERNICUS ⁴	Carvedilol	NYHA IV	15

NNT (Number needed to treat)

Anzahl der Patienten, die behandelt werden müssen, um ein weiteres Leben zu retten



Betablocker-Generationen

	Blutdruck	Herzzeitvolumen	Peripherer Gesamtwiderstand	Frequenz
1.& 2. Generation	↓	↓	↑	↓
3. Generation	↓	↑	↓	↓



Die drei Betablocker-Generationen

1. Generation	unselektiv	z.B. ■ Propranolol
2. Generation	selektiv	z.B. ■ Atenolol ■ Metopropol ■ Bisopropol ■ Betaxolol
3. Generation	β-Blockade + Vasodilatation	■ Carvedilol (unsel.) ■ Nebivolol (selektiv)

Brislow, XX. int. Conference of ESC, Wien, (1998)



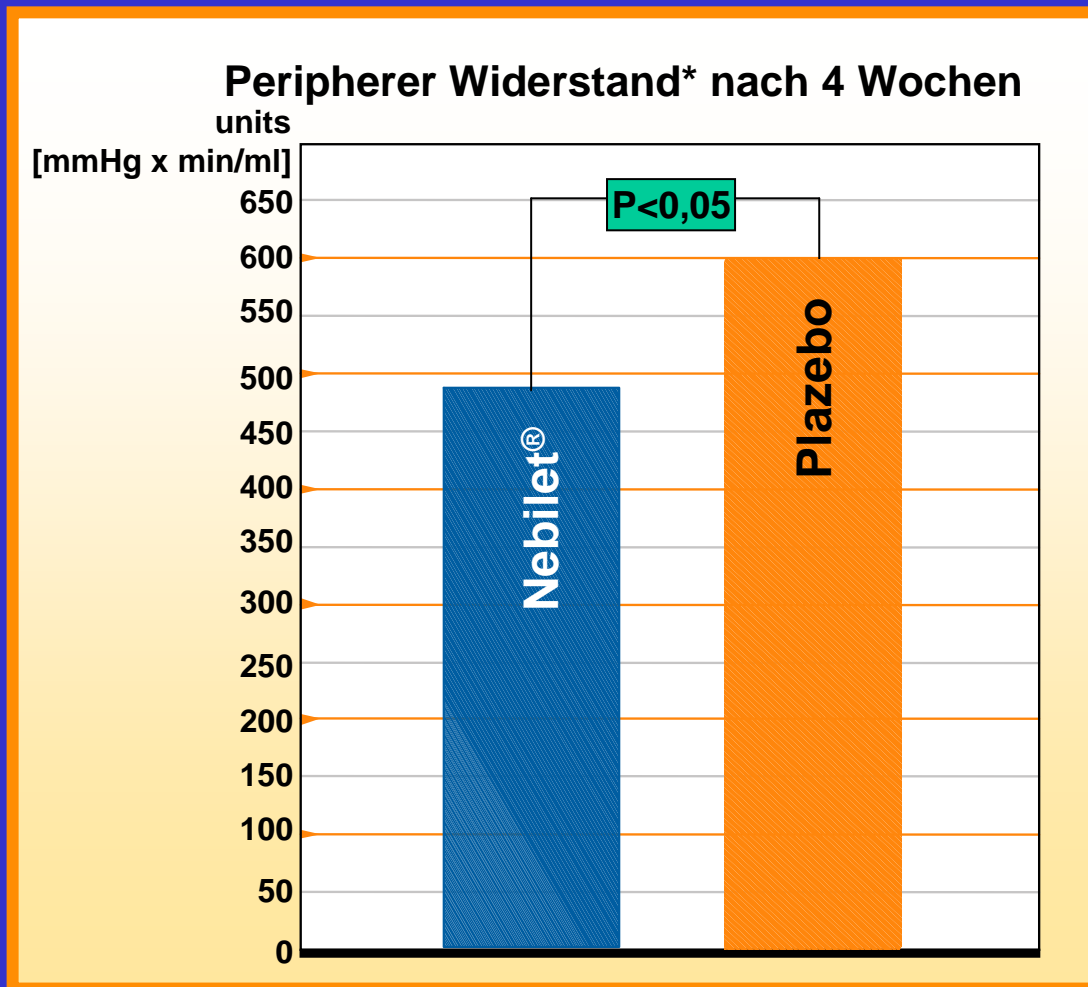
Kardioselektivität

β -Rezeptorenblocker	β_1/β_2 -Verhältnis
■ Atenolol	15,0
■ Bisoprolol	26,0
■ Celipropol	4,8
■ Metoprolol	25,0
■ Nebivolol	293,0
■ Propanolol	1,9

Erstellt aus Daten von Van de Water, A. et al., J. Cardiovasc Pharm. 11 (1988) 552-563, Janssens, W. et al., Nebivolol-Dokumentation (1994) und (1996), unveröffentlicht.



Senkung des peripheren Widerstandes unter Nebivolol



Durch Stickoxidstimulation:

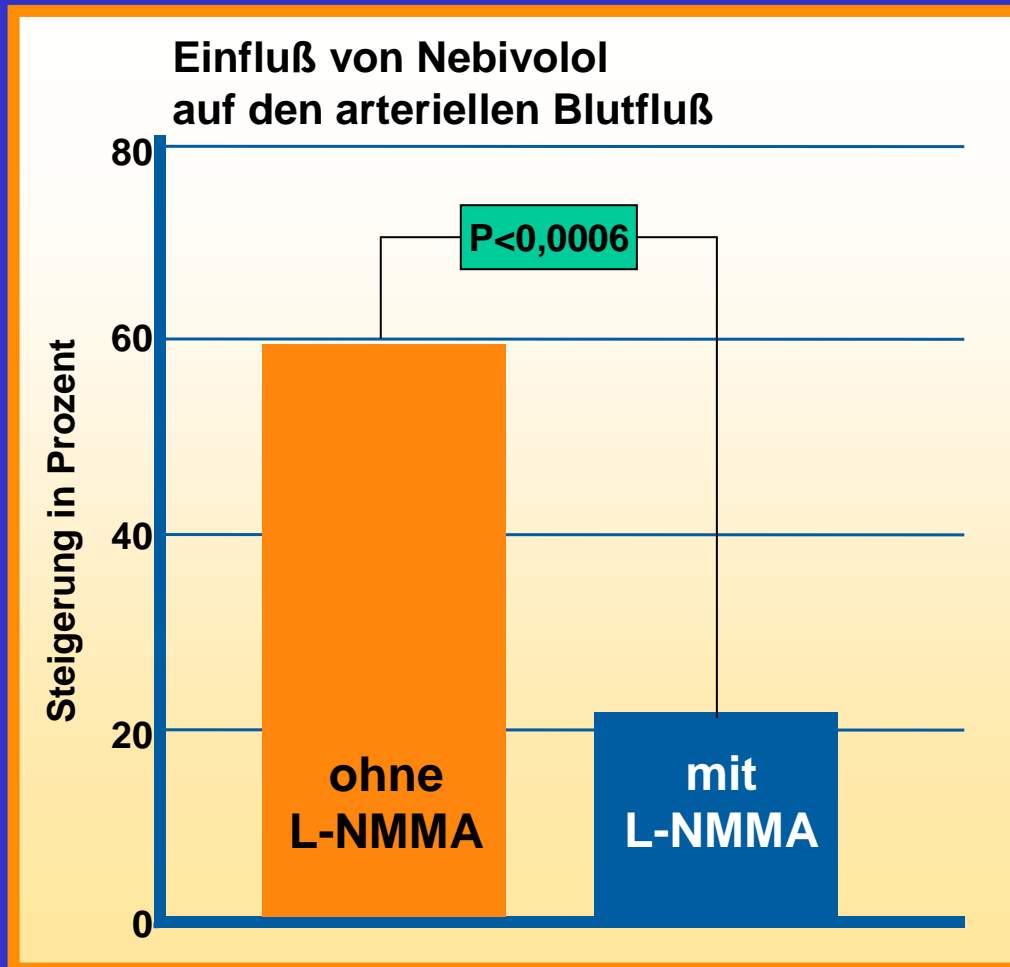
- Bessere Perfusion der Extremitäten
- Senkung der Vor- und Nachlast

* Der periphere Widerstand in der Wade wurde durch Division des mittleren arteriellen Blutdrucks durch den gemessenen Blutfluß errechnet.

Nach A. Himmelmann et al., European J., Clin. Pharmacol. 51 (1996) 259



Die klinische Bedeutung von Stickstoffmonoxid



NO-vermittelte Gefäßerweiterung
bei Hypertonikern mit
gestörter Endothelfunktion

Lit.: M. Dawes et al., Br J Clin Pharmacol 48 (1999) 460



Relevanz von Stickoxid im Blutkreislauf

NO

Blutkreislauf und Stickoxid

**"...inhibition of NOS causes approximately
50 % reduction in resting blood flow..."**

A. Calver, J. Collier und P. Wallace; Exp. Physiol. 78 (1993) 303-326



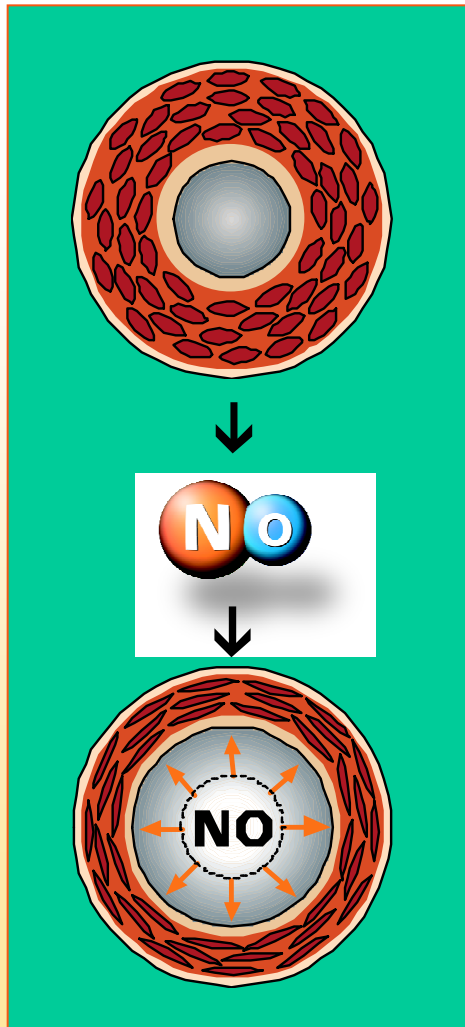
Das Endothel

Einfluß auf:

- **den Gefäßtonus,**
- **die antithrombotischen und antiadhäsiven Eigenschaften der Gefäßwand,**
- **die Architektur der Gefäßwand,**
- **die Gefäßpermeabilität.**



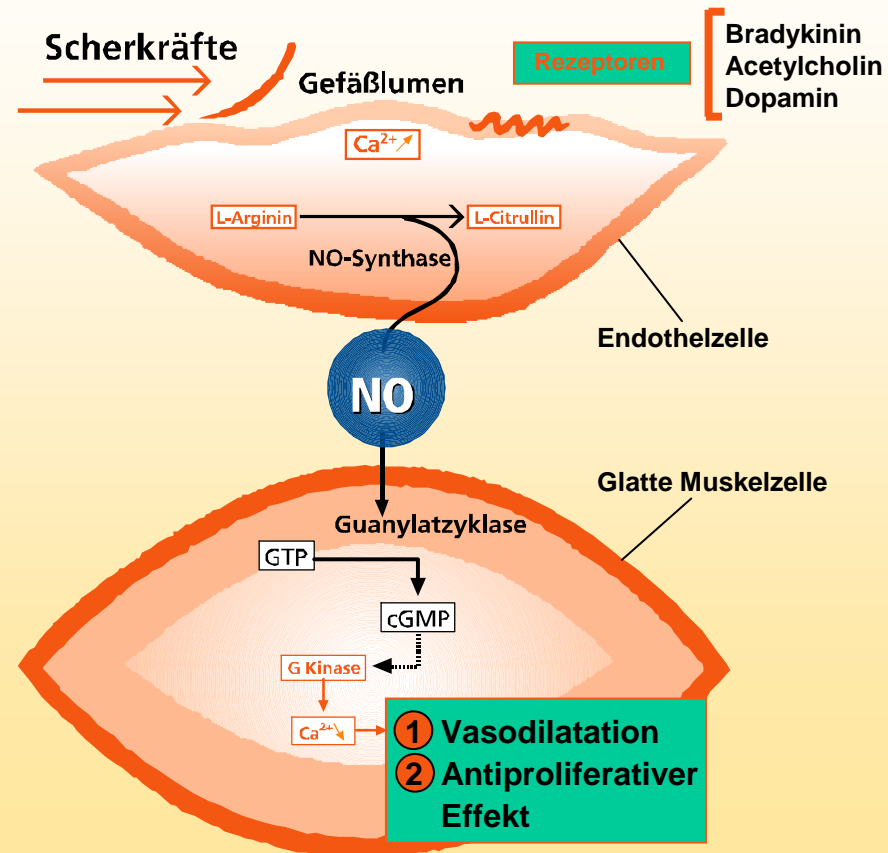
Prinzip der NO-Stimulation



Relaxation der glatten Muskelzellen



Physiologische Gefäßdilatation



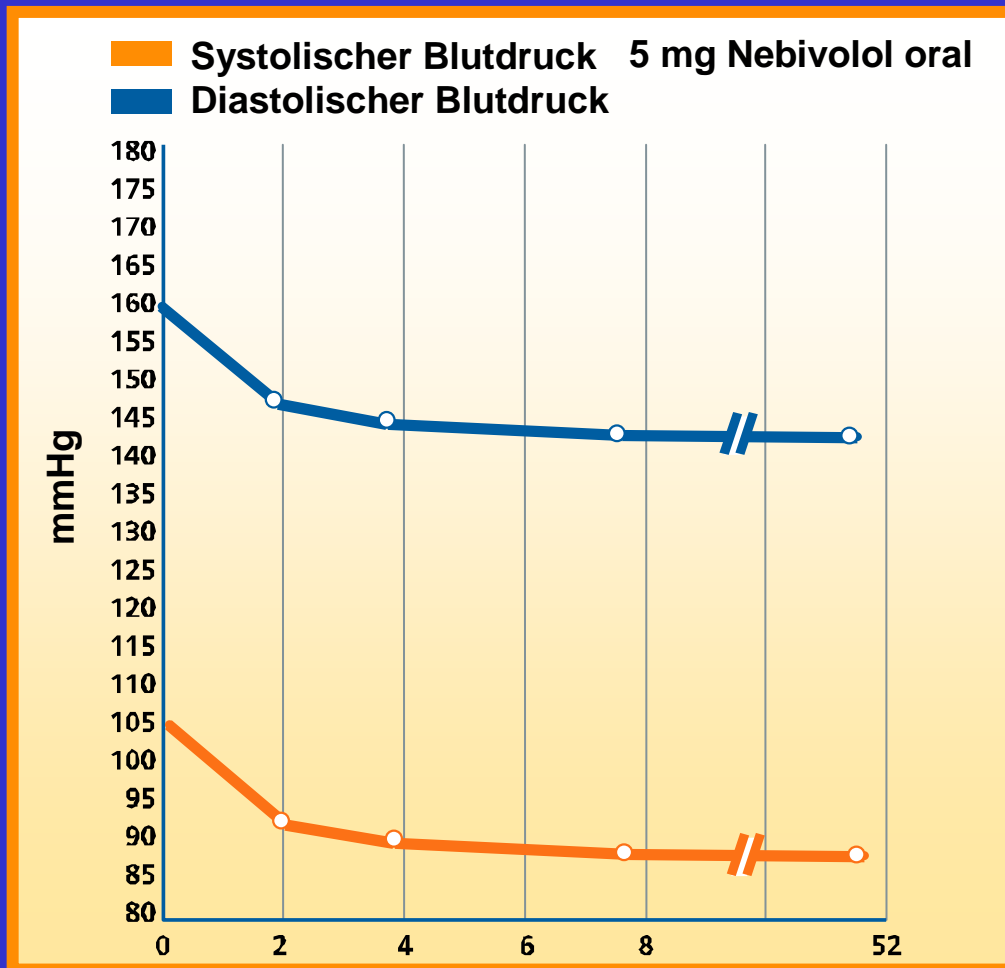


Modernes Antihypertensivum

- **Effektivität,**
- **Therapiesicherheit,**
- **sichere 24 h-Wirkung,**
- **keine Einschränkung der Lebensqualität,**
- **Prävention vor Spätfolgen,**
- **das Leben begleiten, nicht einschränken**



Effektive Blutdrucksenkung unter Nebivolol



638 Patienten mit essentieller Hypertonie (diastolische Werte zwischen 95 und 115 mmHg)

Quelle: Van Nueten, L. et al.,
Nebivolol-Dokumentation (1994),
unveröffentlicht.



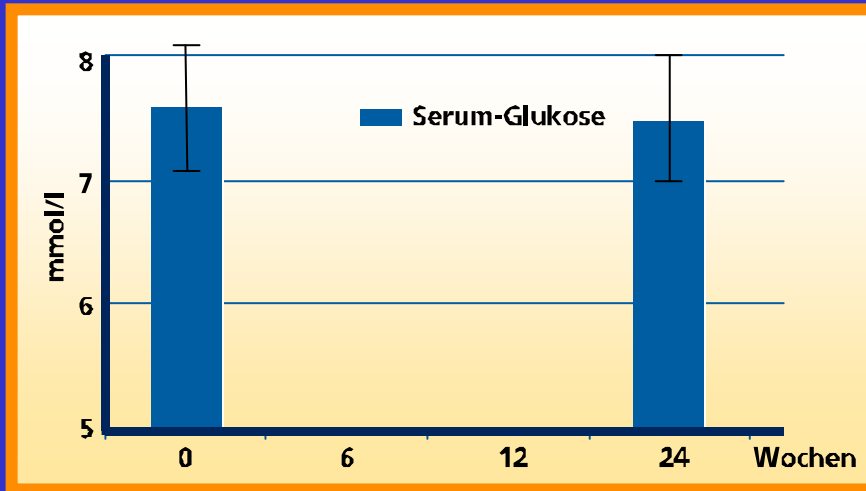
β_1 -Selektivität - wer profitiert?

- **Diabetiker**
- **Patienten mit Fettstoffwechselstörungen**
- **Patienten mit chronisch obstruktiven Atemwegserkrankungen**
- **Raucher**
- **Sportlich aktive Hochdruckpatienten**

Nach Borchard, XX. Int. Conference of ESC, Wien, (1998)



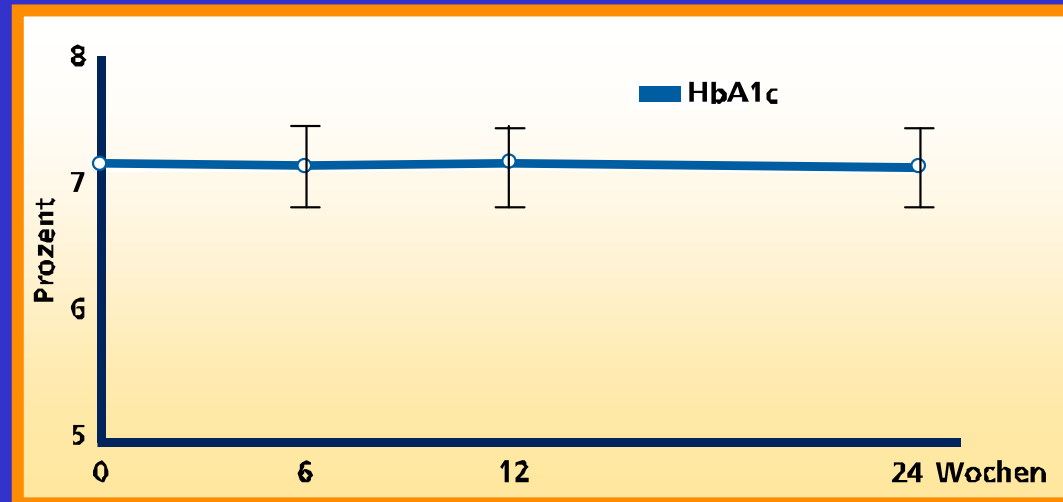
Nebivolol bei Diabetes mellitus



- Keine Veränderung der HbA1c-Werte unter *Nebivolol*-Therapie
- Keine Veränderung der Blutglukose-Werte unter der Therapie
- Deutliche Erhöhung der Therapie-Sicherheit

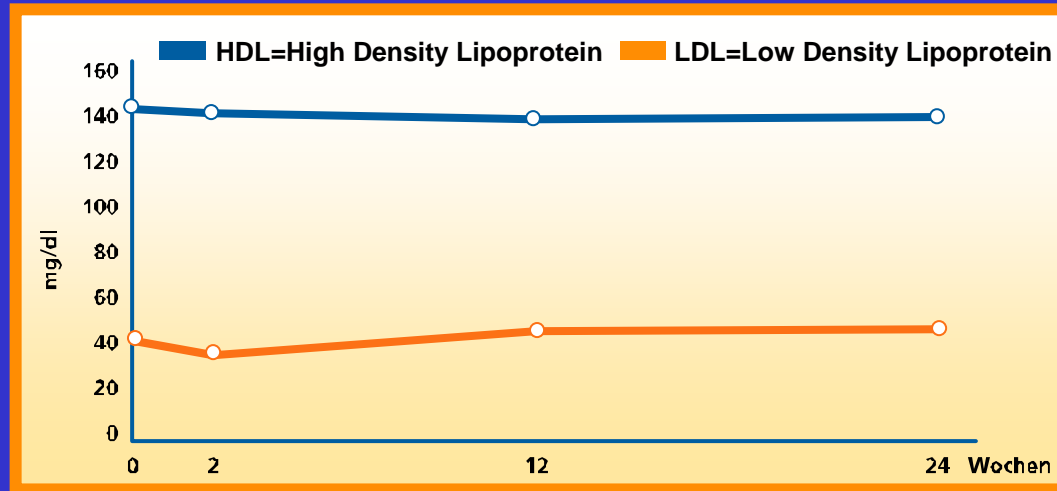
Verlaufswerte des HbA1c und der Serumglukose unter Nebivolol bei 15 Patienten mit Hypertonie und Diabetes mellitus (NIDDM).

Quelle: Erstellt nach Daten aus Fogari, R., Journal of human hypertension 11 (1997) 753-757



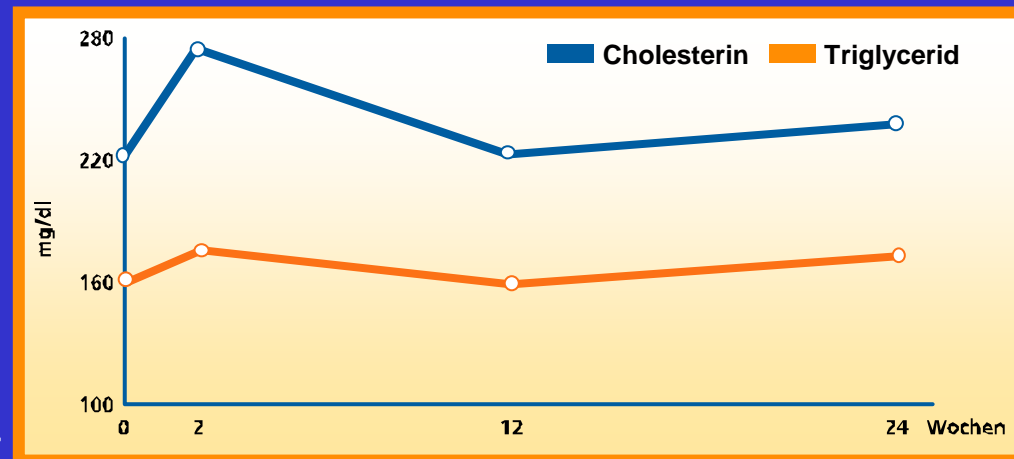


Nebivolol - Blutfettwerte in der Langzeitbehandlung



Keine relevante Veränderung der Lipidwerte in der Therapie

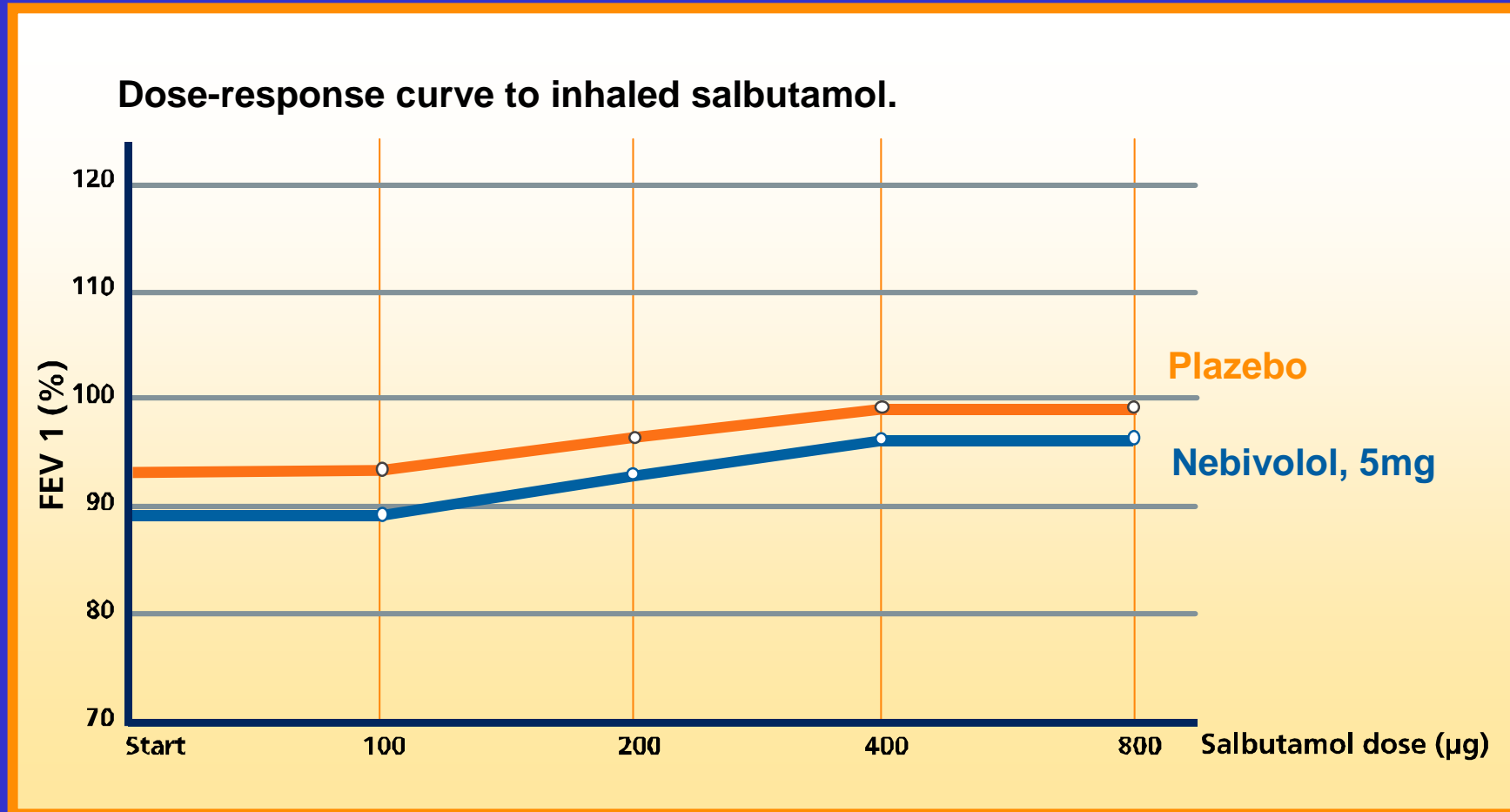
Deutliche Erhöhung der Therapie-Sicherheit



Quelle: Erstellt nach Daten aus Fogari, R., Journal of human hypertension 11 (1997) 753-757



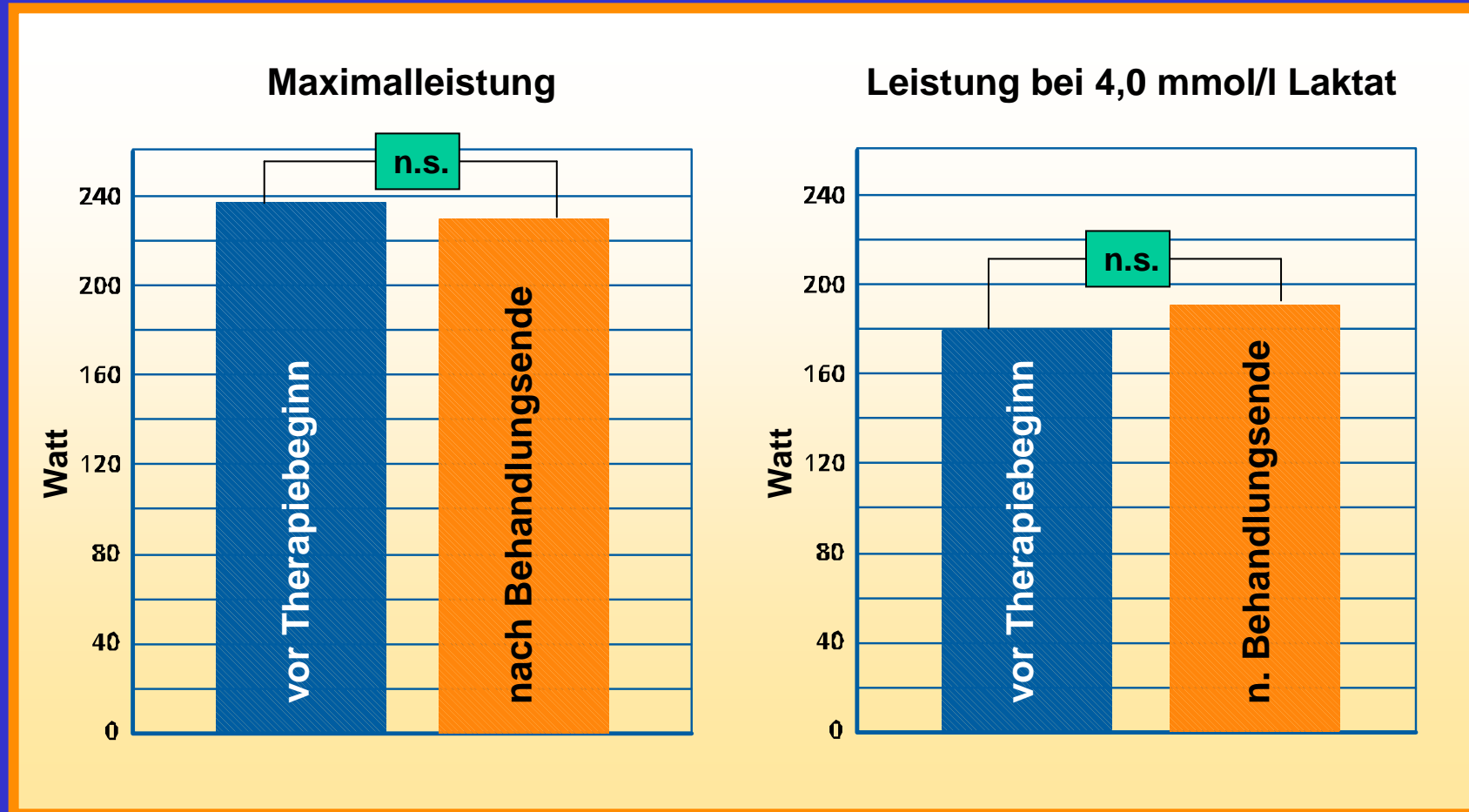
Nebivolol – Kein Einfluß auf die Lungenfunktion



Cazzola et al. 1999; Matthys et al. Z. für Kard., 10/ 2001



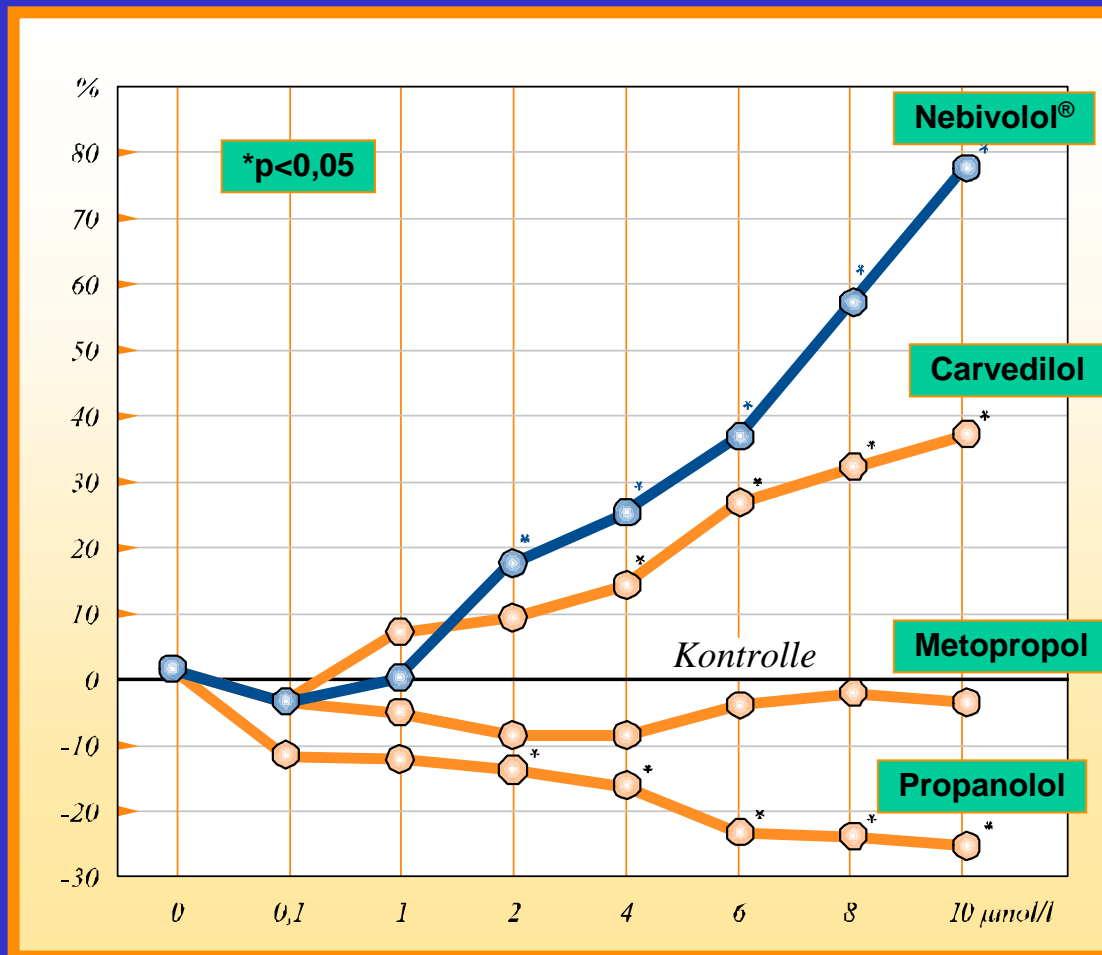
Nebivolol und körperliche Leistungsfähigkeit



mod. nach H.-G. Predel, American Journal of Hypertension, 4/99, Vol 12, No. 4Part 2 (1999)



Antiproliferative Effekte

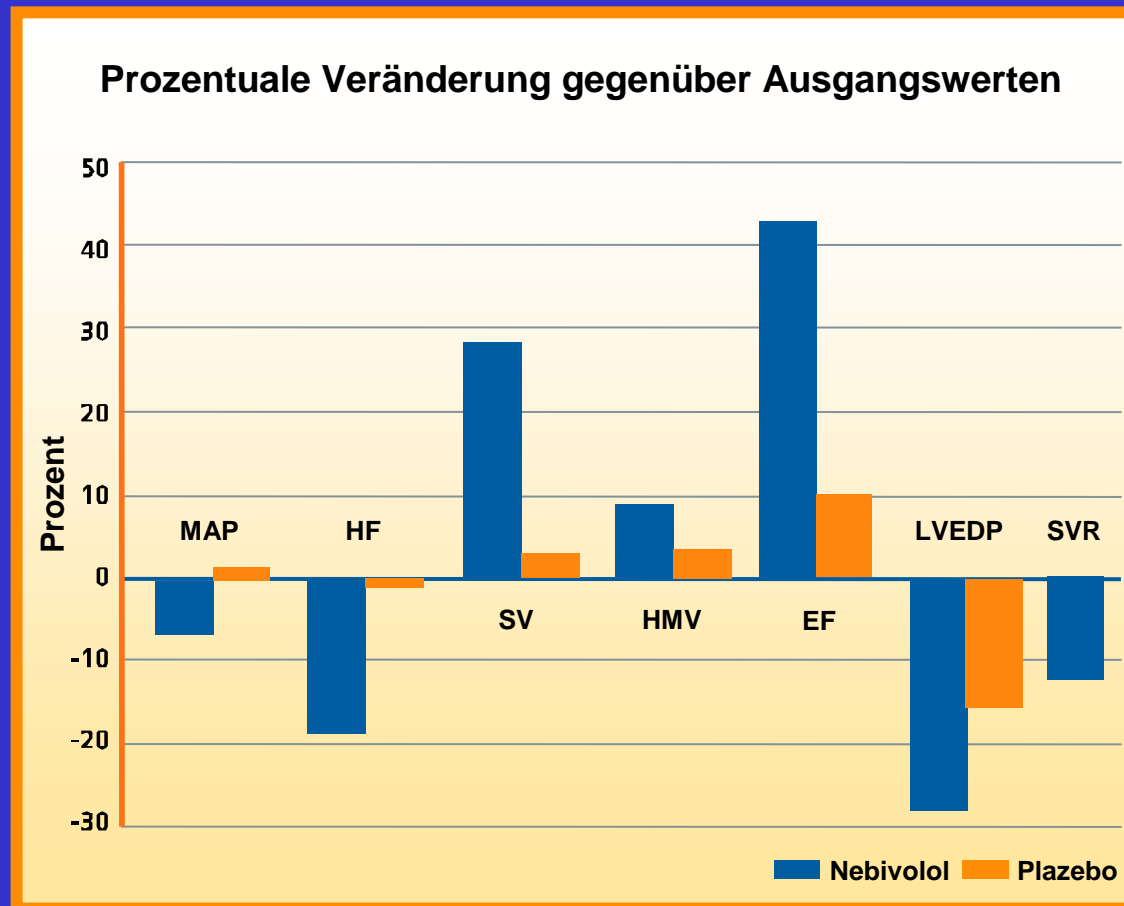


Hemmung der Proliferation von humanen koronararteriellen glatten Muskelzellen (BrdU-ELISA) durch Nebivolol-Vergleich mit anderen Beta-blockern.

Nach B. R. Brehm et al.,
Herz 24 (1999), Nr. 5



Hämodynamik unter Nebivolol Therapie



■ Peripherer Widerstand ↓

■ Schlagvolumen ↑

■ Ejektionsfraktion ↑

■ Linksventrikulärer
enddiastolischer Druck ↓

MAP: mittlerer arterieller Blutdruck

HF: Herzfrequenz

SV: Schlagvolumen

HMV: Herzminutenvolumen

EF: Auswurfraction

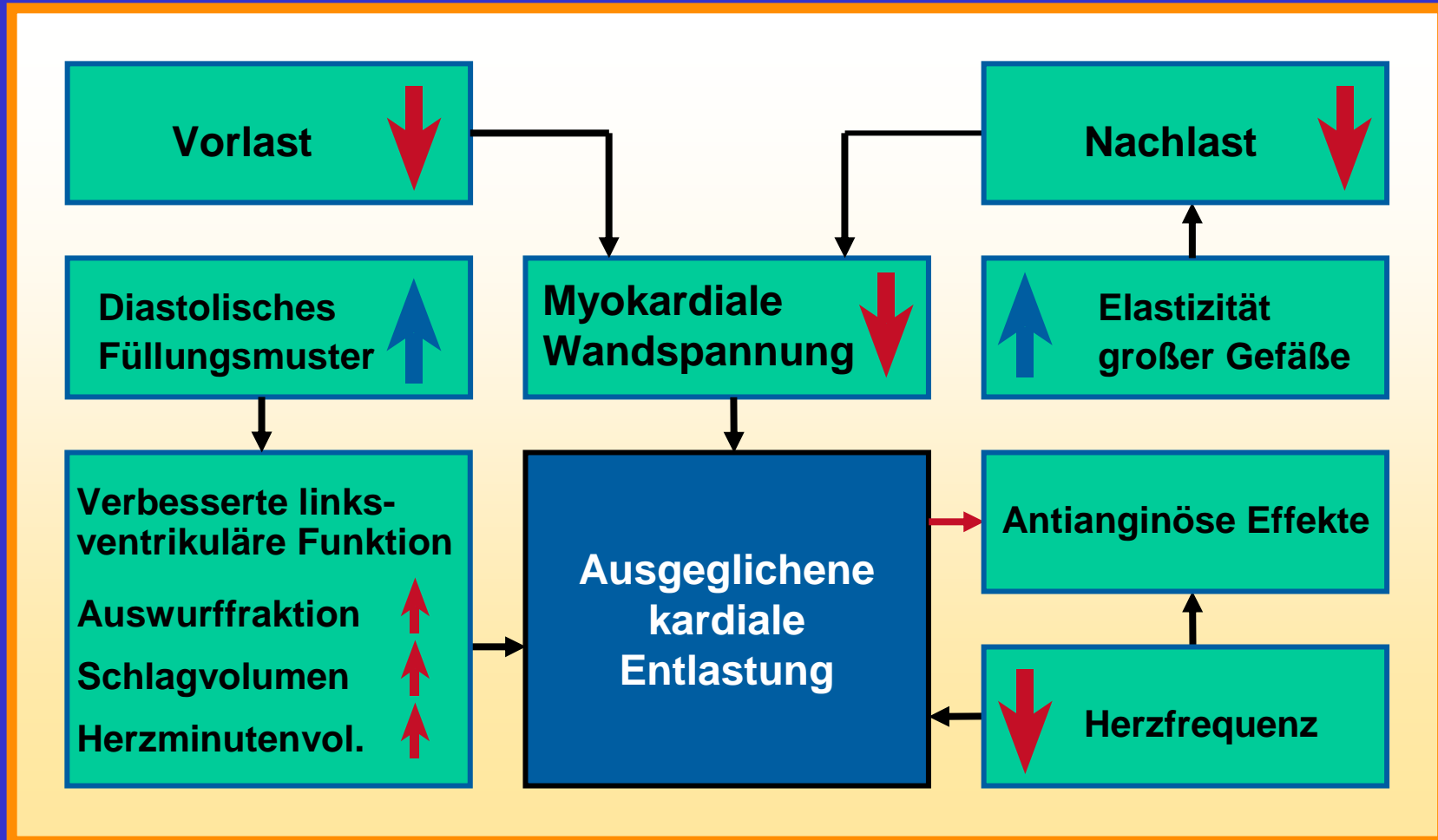
LVEDP: linksventrikulärer
enddiastolischer Druck

SVR: peripherer Gefäßwiderstand

Quelle: Wisenbaugh T. et al., Am Coll. Cardiology 21 (1993) 1094-1100

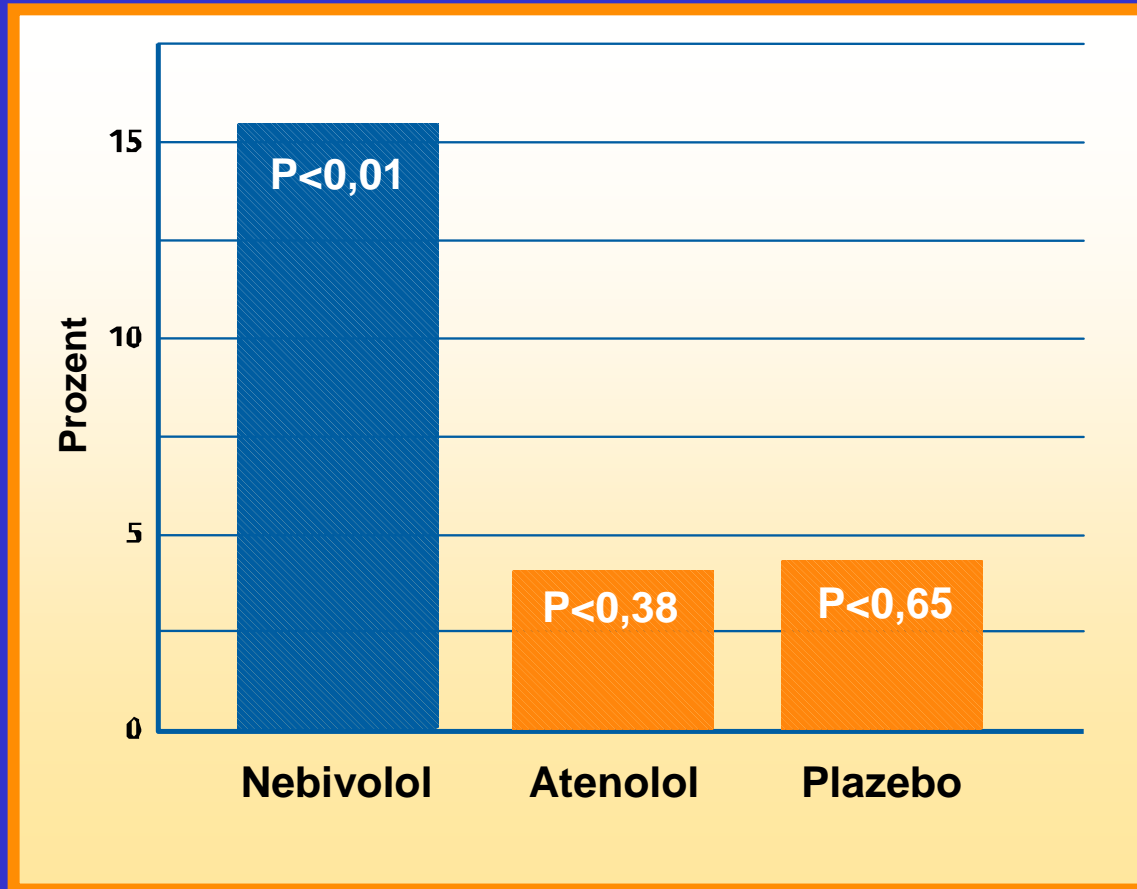


Hämodynamische Effekte von Nebivolol





Belastungstoleranz im Vergleich

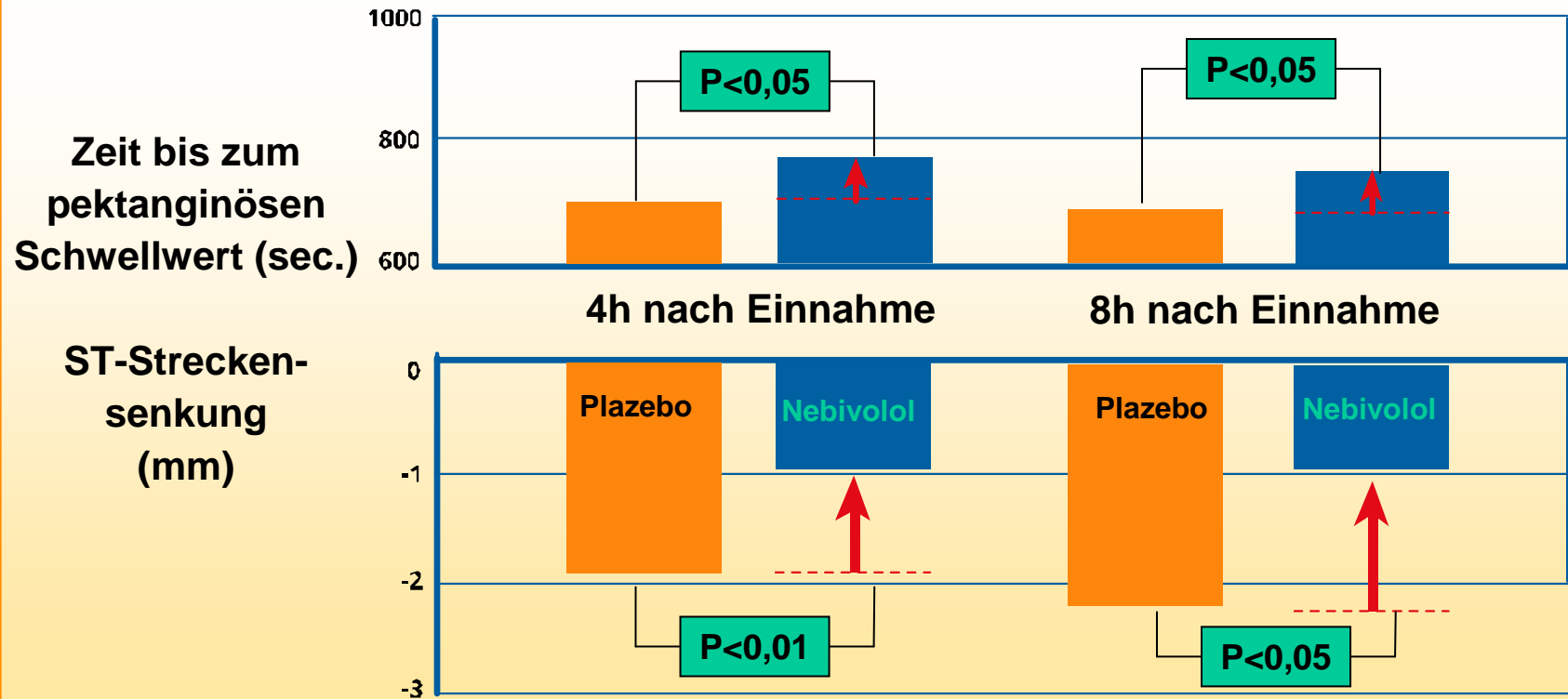


Wirkung von 5 mg Nebivolol und 50 mg Atenolol auf die Ausdauer unter Höchstbelastung bei Patienten mit KHK, Z. n. Myokardinfarkt (Prozentuale Zunahme gegenüber Ausgangswerten)

Quelle: Rousseau et al., J. Cardiac Failure 2 (1996) 15-23



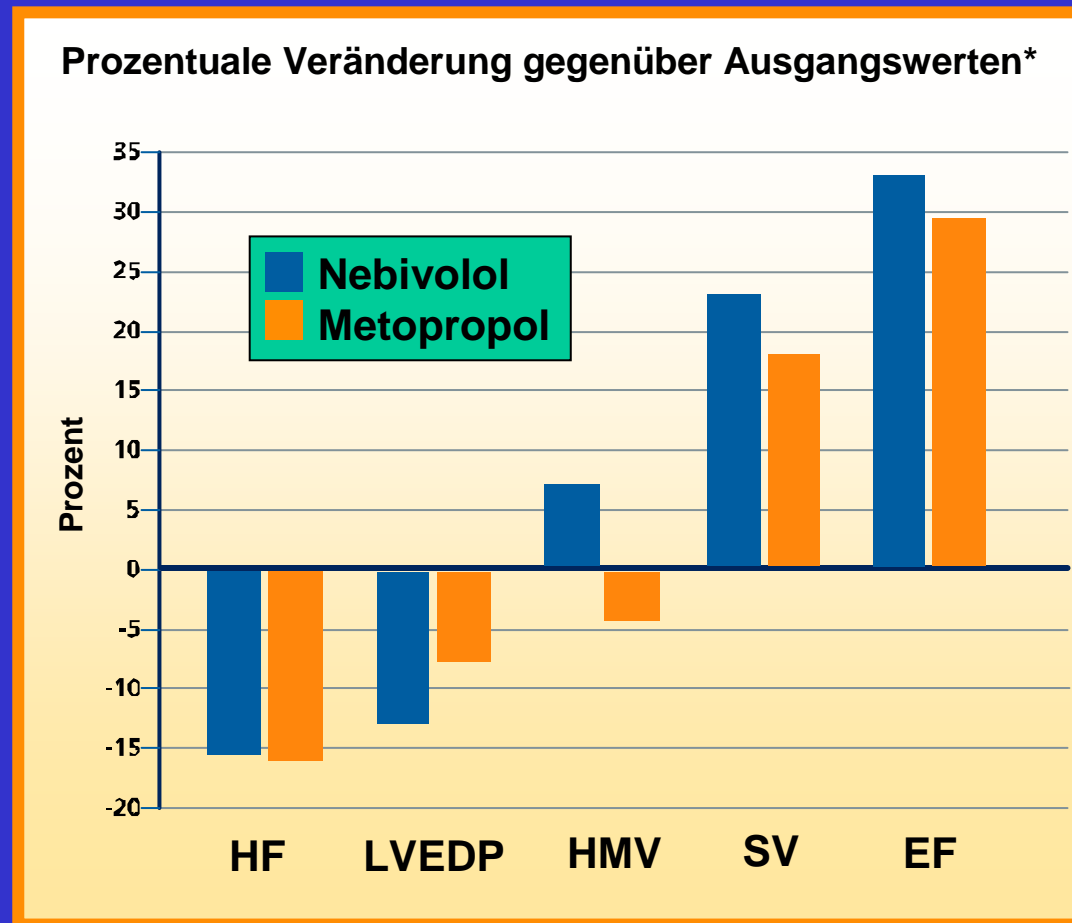
Nebivolol - Einfluß auf pektanginöse Parameter



Cherchi A. et al., Drug invest. 3 (Suppl. 1) (1991) 86-98



Herzleistung, Therapie im Vergleich

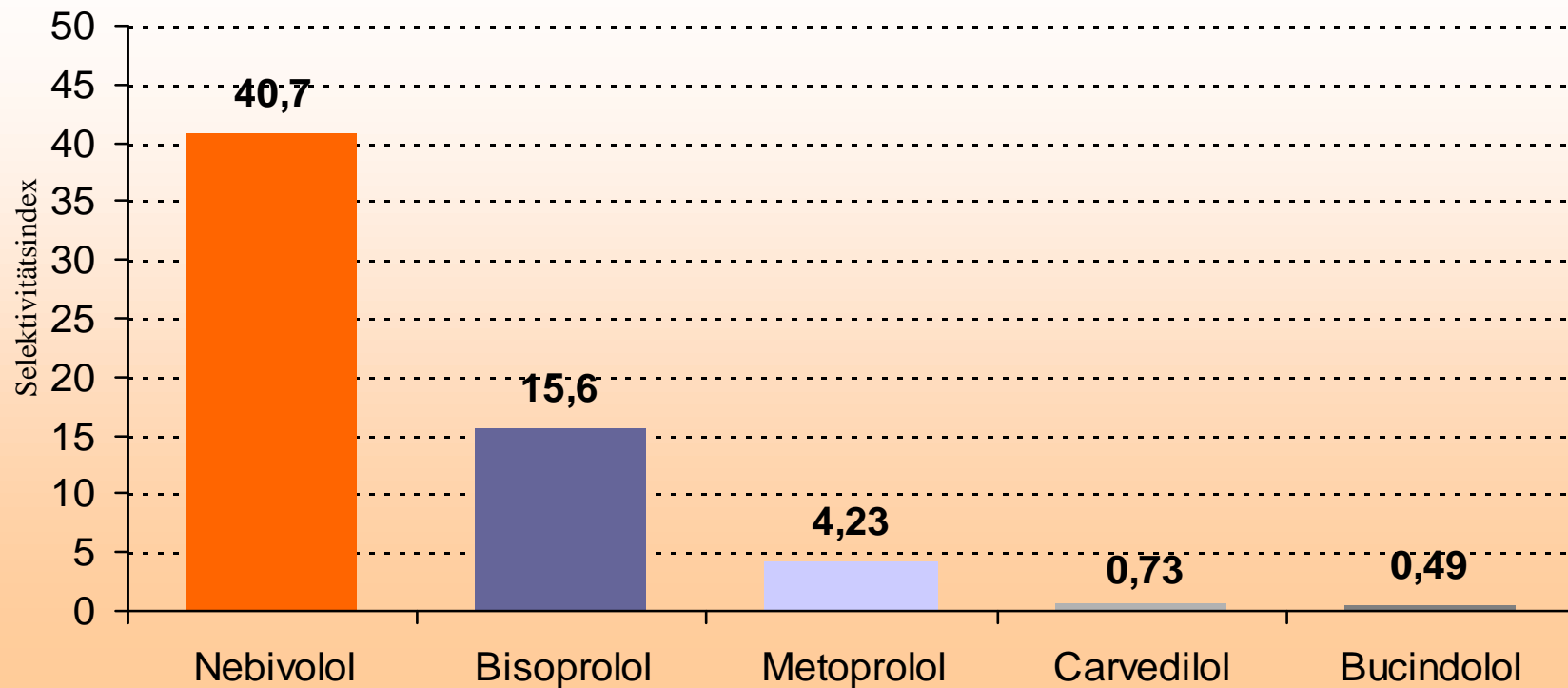


HF: Herzfrequenz
LVEDP: linksventrikulärer
enddiastolischer Druck
HMV: Herzminutenvolumen
SV: Schlagvolumen
EF: Auswurfraction

* Nach Daten von
Wisnibaugh T. et al., J. Am. Coll. Cardiol. 21 (1993) 1094-1100
und Eichhorn E. J. et al., J. Am. Coll. Cardiol. 24 (1994) 1310-1320

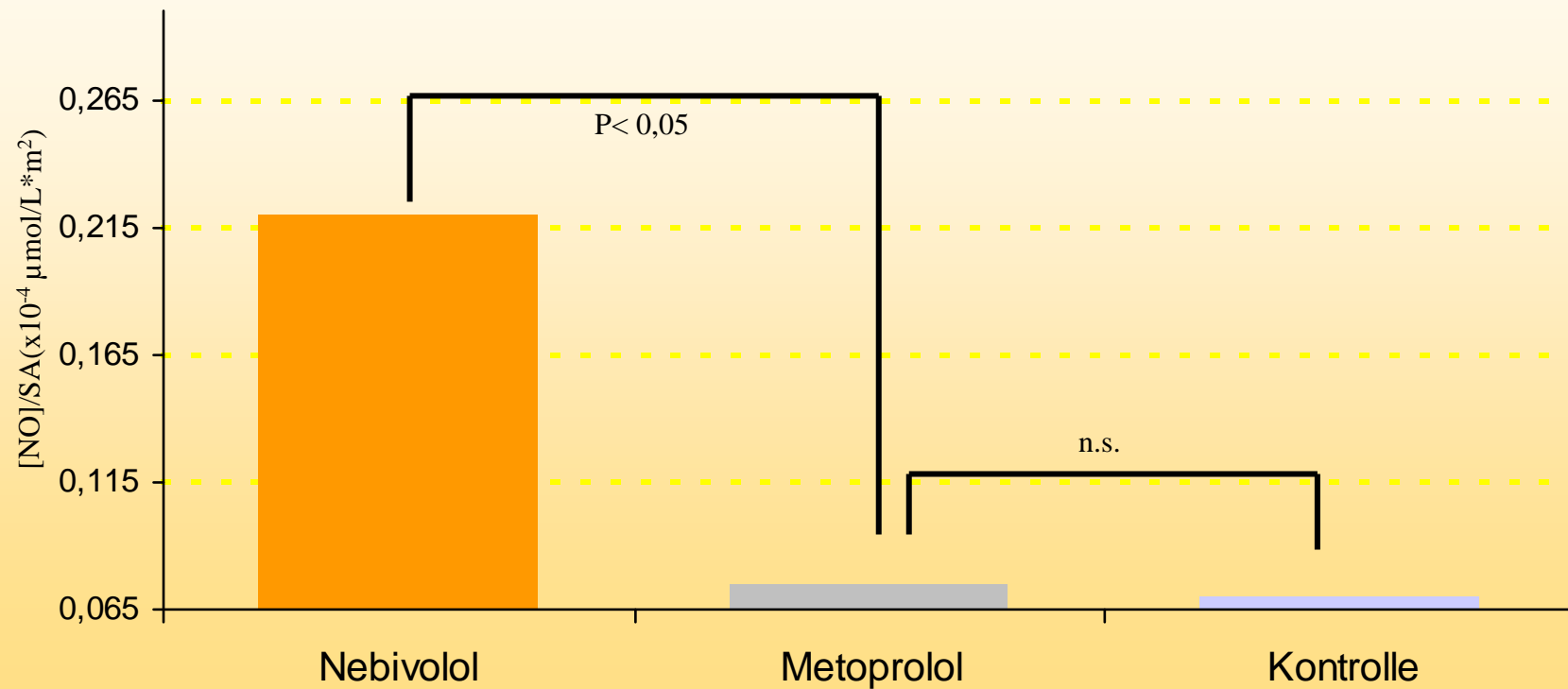


Beta₁ - Selektivität verschiedener Beta- Rezeptoren Antagonisten





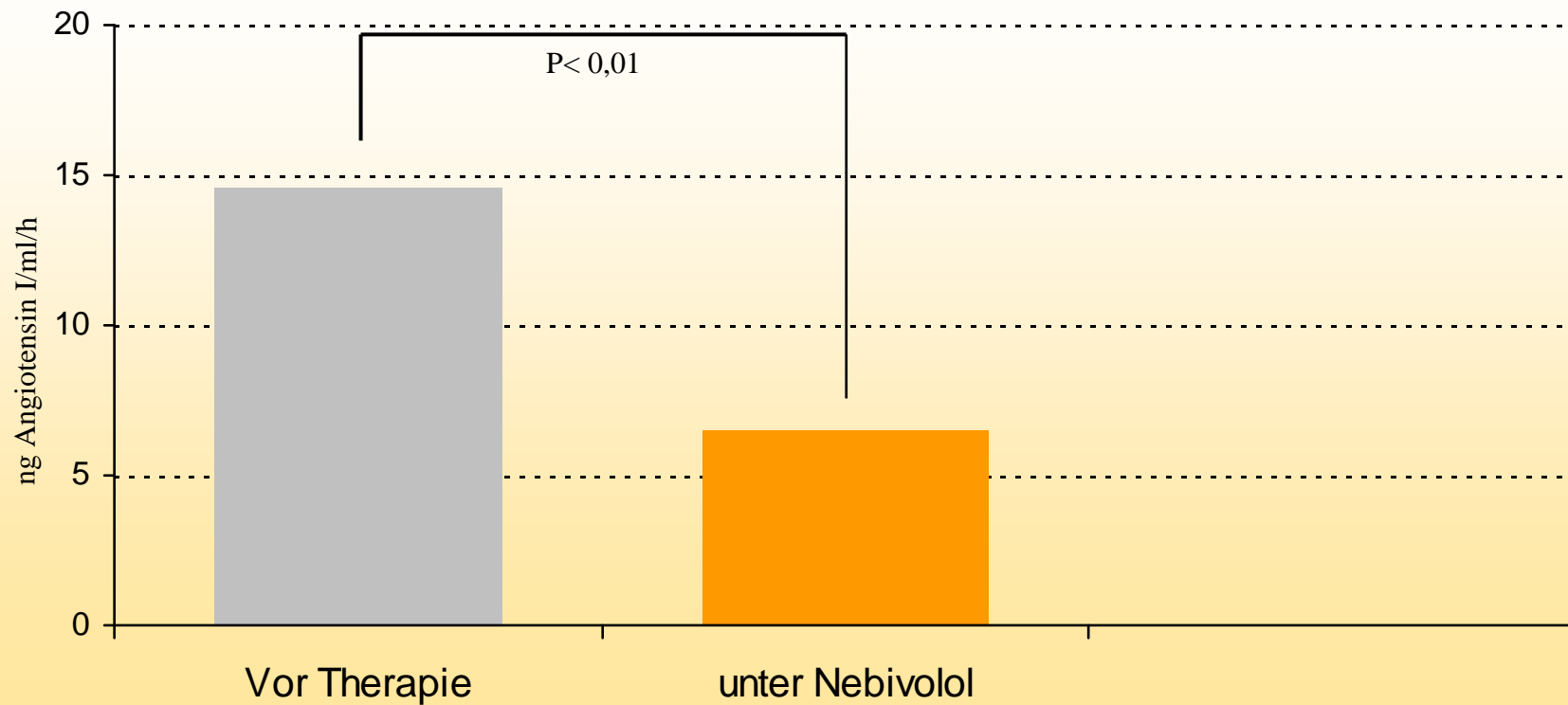
NO- Freisetzung im Vergleich



Broeders et al., Circulation 2000;
102: 677-684



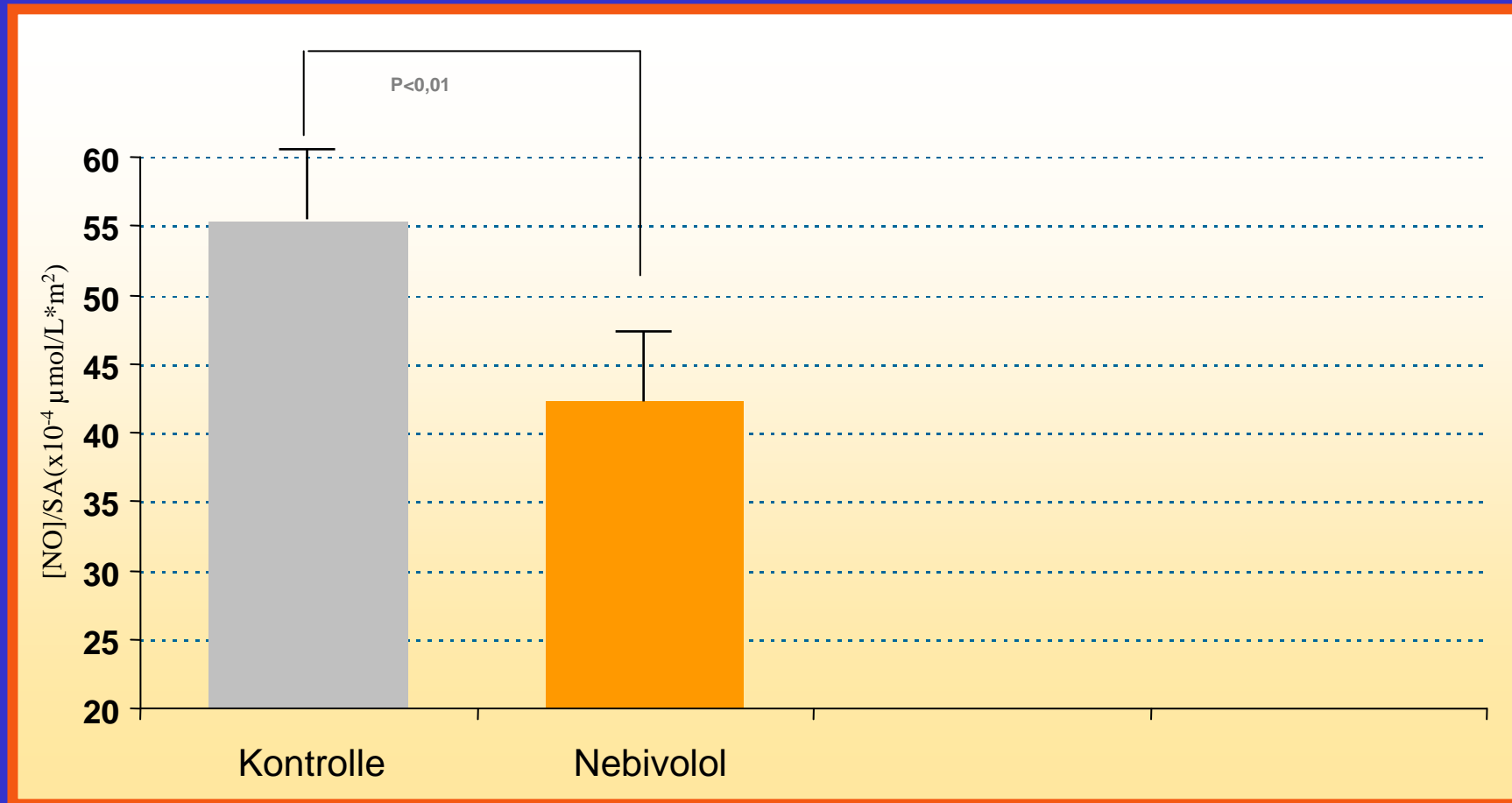
Plasmarenin Aktivität unter Nebivolol



Greven et al., Drug Research 2000;
50 (II.11): 973-979



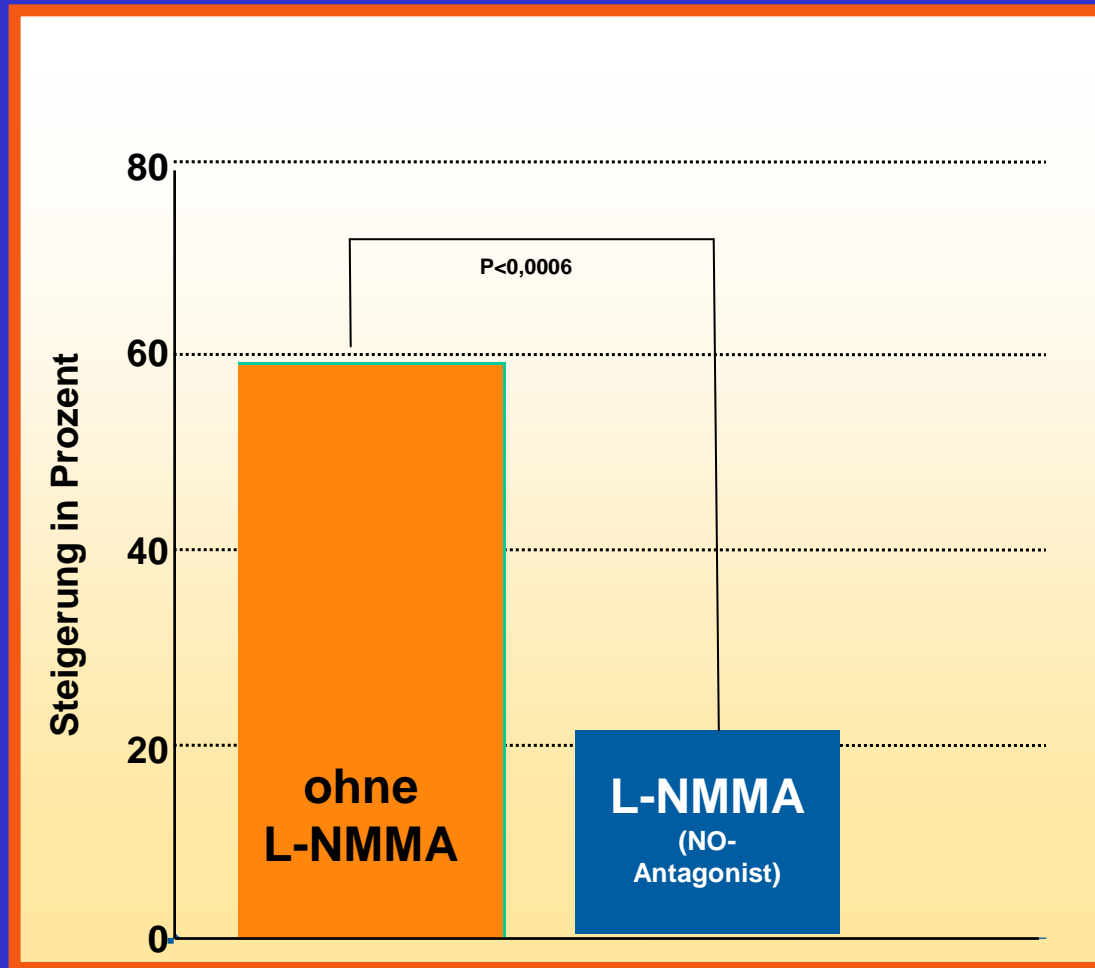
Reduktion des oxidativen Stresses unter Nebivolol



Troost et al., Br.J.Clin.Pharmacol.,
2000; 50: 377-379



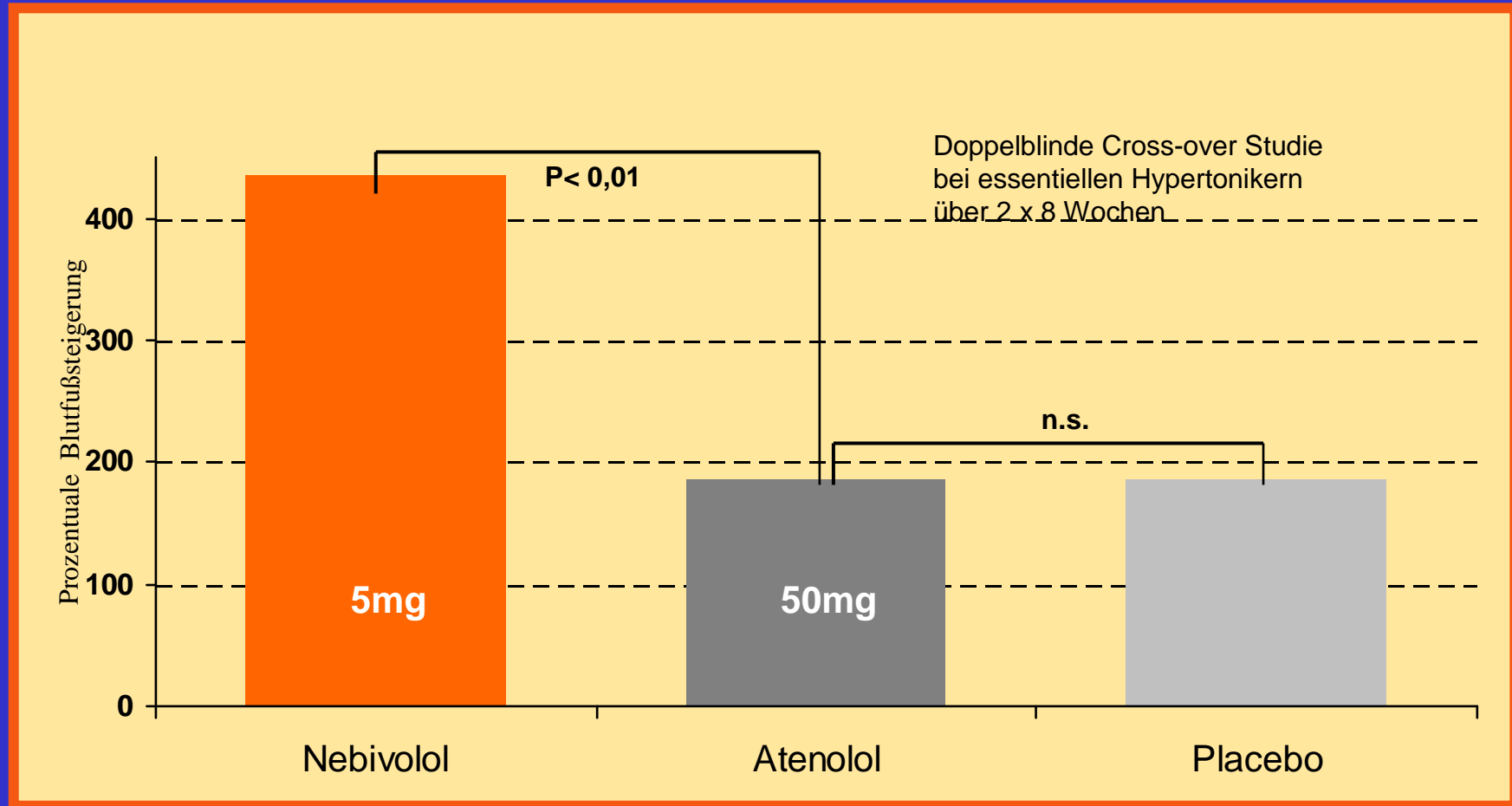
Einfluß von Nebivolol auf den arteriellen Blutfluß



**NO-vermittelte Gefäßerweiterung
bei Hypertonikern mit
gestörter Endothelfunktion**



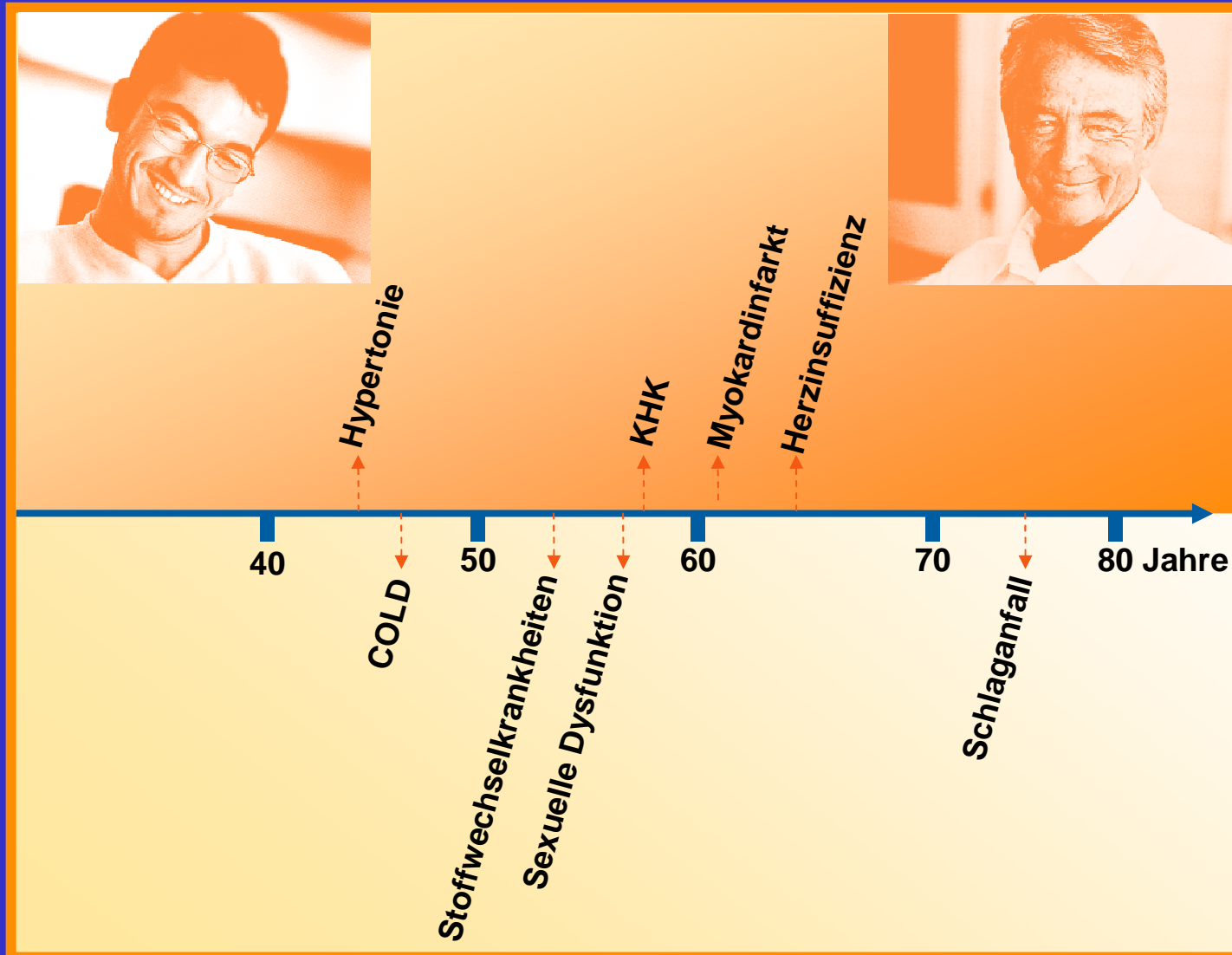
Vasodilatation unter Nebivolol



Tzemos et al., *Circulation* (2001), 104:511-514



"Karriere" eines typischen Hypertonikers





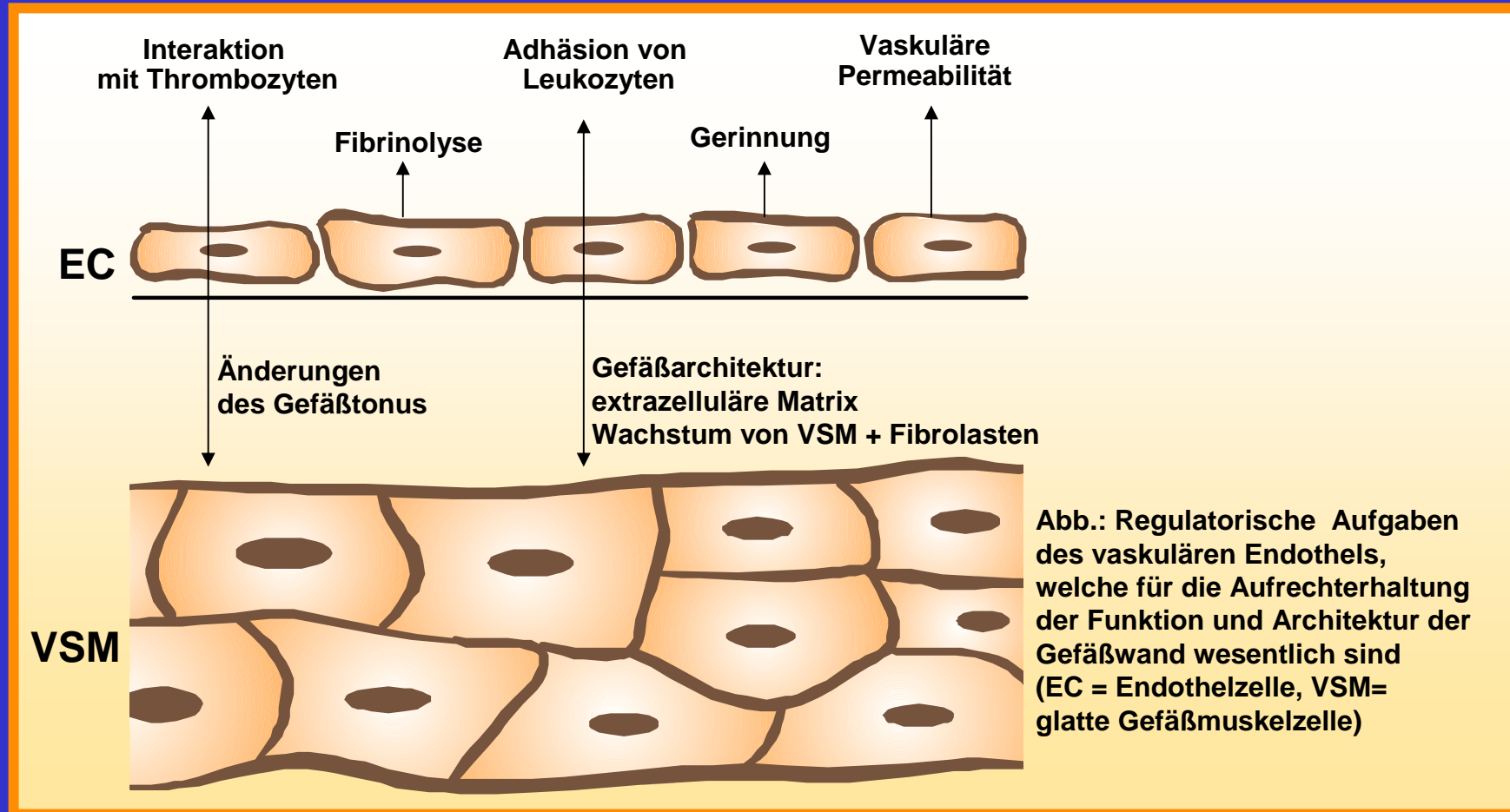
Hypertonietherapie mit Betablocker

Vorteilhaft bei:

- hyperdynamer Regulation,
- tachykarden Herzrhythmusstörungen,
- ängstlichen, jungen Hypertonikern,
- koronarer Herzkrankheit (KHK)
- Zustand nach Myokardinfarkt,
- linksventrikulärer Hypertrophie,
- diastolischer Dysfunktion.

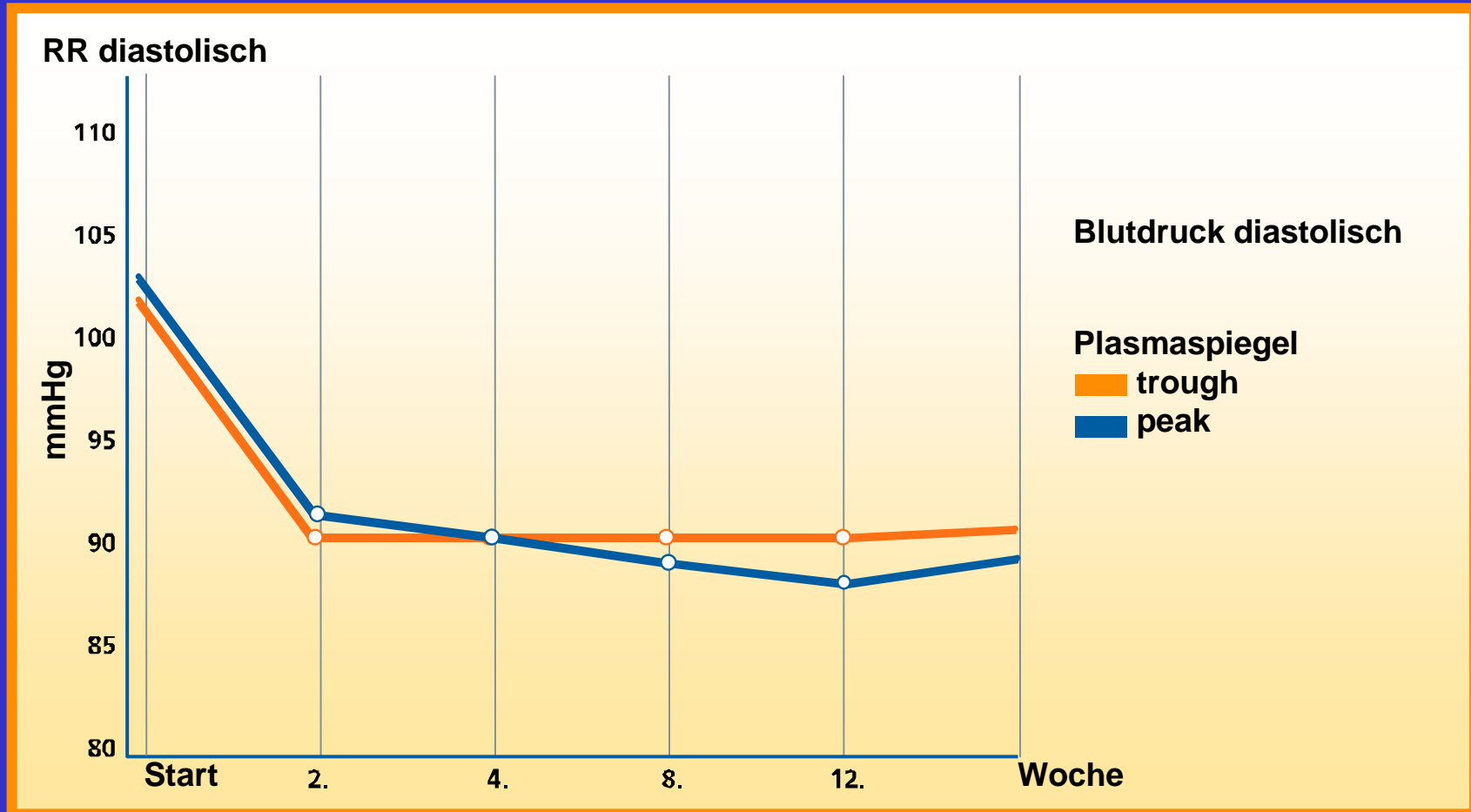


Aufgaben des vaskulären Endothels





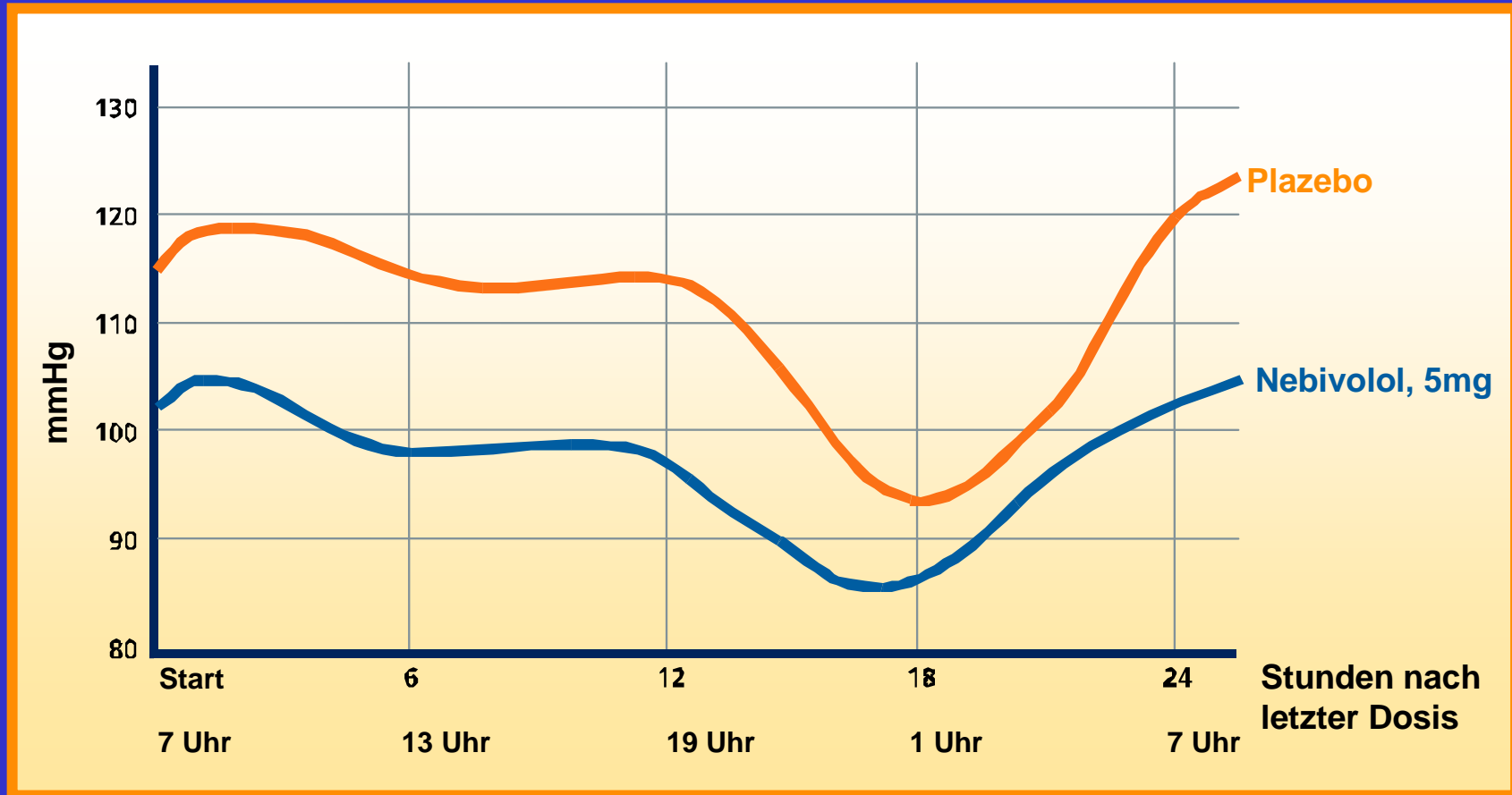
Effektive 24 h-Wirkung



L. von Nueten et al.; American Journal of Therapeutics 5 (1998) 237-243



Zirkadianer Rhythmus



Y. Lacourcière et al.; J. Clin Pharmacol 32 (1992) 660-666



Nebenwirkungsspektrum

Nebenwirkungen (in %)	Nebivolol (n=419)	Plazebo (n=387)
Impotenz	0,2	0,3
Kopfschmerzen	6,0	11,1
Schlafstörungen	0,7	2,3
Depressionen	0,5	0,3
Bradykardie	0,7	0,3
Parästhesien	2,6	0,3
Abgeschlagenheit	4,3	2,3
Schwindel	4,8	2,3

Nach van Nueten L. et al., interne Nebivolol-Dokumentation (1994)