

Apotheker Marc Oppermann, Universitätsklinikum Düsseldorf

Bericht zu einem zertifizierten Fortbildungssymposium während des 10. NO-Forums am 6. und 7. Oktober 2005 in Köln

Arzneimittel mit NO-Wirkung

Vasodilatation bis Vasoprotektion

Lektorat: Herr Apotheker Werner Klein, Spitzweg-Apotheke, Koblenz

Frau Apothekerin Susanne Haase, Victoria-Apotheke, Wachtberg

Prof. Dr. Georg Kojda, Pharmakologie, Universitätsklinikum Düsseldorf

Abstract: Nitric oxide is a well-known signaling molecule of the vascular endothelium, that is though to be endowed with powerful vasoprotective effects. It has been shown that risk factors such as hypertension, diabetes, smoking and hypercholesterolemia induce endothelial dysfunction associated with decreased vascular NO-bioavailability and that endothelial dysfunction precedes vascular events such as acute coronary syndromes. There are various drug classes known to reduce cardiovascular mortality and morbidity which can activate NO-signaling in addition to their principle mechanism of action. For example, ACE inhibitors increase vascular bradykinin levels by inhibition of bradykinin degradation, statins are able to increase the expression and activity of endothelial NO-synthase which is one of the so called pleiotropic effects and AT₁-receptor antagonists cause angiotensin II-mediated AT₂-receptor-dependent vascular NO-generation. In addition, organic nitrates are NO-donors which act by directly increasing vascular NO-levels. These pharmacologic actions of various drug classes highlight the importance of vascular NO-signaling in the development and treatment of cardiovascular disease (Apothekenmagazin 2006;24(03):40-48).

Abstrakt: Stickstoffmonoxid ist ein gut erforschtes Signalmolekül des vaskulären Endothels und mit starken vasoprotektiven Effekten ausgestattet. Es konnte gezeigt werden, dass Risikofaktoren wie Hypertonie, Diabetes mellitus, Rauchen, Hypercholesterolemie u.a. eine endotheliale Dysfunktion induzieren können, welche mit verminderter NO-Bioverfügbarkeit einhergeht, und dass die endotheliale Dysfunktion vaskulären Ereignissen wie akuten Koronarsyndromen vorausgeht. Es existieren verschiedene Arzneimittelgruppen, die die kardiovaskuläre Mortalität und Morbidität reduzieren und den NO-Signalweg zusätzlich zu ihren hauptsächlichen Wirkmechanismen aktivieren. Beispielsweise erhöhen die ACE-Hemmer den Bradykinin-Spiegel durch einen verminderten Bradykininabbau, Statine sind in der Lage, die Expression und Aktivität der endothelialen NO-Synthase zu erhöhen (einer der so genannten pleiotropen Effekte) und die AT₁-Rezeptorblocker verursachen eine Angiotensin-II-vermittelte AT₂-Rezeptor-abhängige vaskuläre NO-Produktion. Zusätzlich wirken organische Nitrate als NO-Donoren über eine direkte Erhöhung der NO-Spiegel im Gefäß. Diese Wirkungen der verschiedenen Arzneimittelgruppen betonen den hohen Stellenwert des NO-Signalweges bei der Entwicklung und Behandlung kardiovaskulärer Erkrankungen (Apothekenmagazin 2006;24(03):40-48).

NO-Signalweg und vasoprotektive Wirkungen von NO

Stickstoffmonoxid (NO) ist ein physiologisch wichtiges körpereigenes Radikal, das als Botenstoff fungiert (1,2). Es wird durch NO-Synthasen (NOS) gebildet, die L-Arginin zu Citrullin und NO umsetzen (3). Verschiedene Isoformen der NO-Synthasen (neuronale, induzierbare und endotheliale NOS) sind im Körper weit verbreitet und haben verschiedene wichtige Funktionen, z.B. Regulation des Vasotonus, der Thrombozytenaggregation, der Erregungsübertragung im ZNS und des Tonus der glatten Muskulatur im Gastrointestinal- und Urogenitaltrakt. Innerhalb des kardiovaskulären Systems ist die wichtigste NOS-Isoform die endotheliale NOS (eNOS). Sie kommt in den Endothelzellen, die das Gefäß von innen auskleiden, membrangebunden vor (4). Der wichtigste physiologi-

sche Reiz für die vaskuläre Aktivierung der NO-Produktion besteht in Scher- und Dehnungskräften, die das vorbeiströmende Blut auf das Endothel ausübt (5). Zudem wird die Mediator-induzierte Vasodilatation, z.B. die parasympathische Acetylcholin-vermittelte Vasorelaxation (über M₃-Rezeptoren) und die vasorelaxierende Wirkung von Bradykinin (über B₂-Rezeptoren), über eine eNOS-Aktivierung ausgelöst. Die Aktivierung erfolgt hier durch eine Erhöhung des intrazellulären Kalziumspiegels.

NO aktiviert die lösliche Guanylatzyklase (sGC), die aus Guanosin-triphosphat (GTP) zyklisches Guanosinmonophosphat (cGMP) als sekundären Botenstoff synthetisiert. Es aktiviert zwei spezifisch cGMP-abhängige Proteinkinasen (PKG I und PKG II), die durch Phosphorylierungsreaktionen die verschiedenen Effekte von NO in den

Gewebe vermitteln (6,7). Durch die PKG I werden zelluläre Proteine (u.a. Phospholamban, IRAG, Kaliumkanäle) phosphoryliert, was letztlich zu einer Senkung der intrazellulären Kalziumkonzentration in der glatten Muskelzelle und dadurch zu einer Relaxation führt (8,9) (Abb. 1). NO kann außerdem kalziumabhängige Kaliumkanäle aktivieren und die Zellmembran hyperpolarisieren (10,11). Die Wirkung von cGMP wird durch seine schnelle Umsetzung zu GMP (Guanosinmonophosphat) beendet, die durch verschiedene Phosphodiesterasen (PDE) katalysiert wird. Von diesen ist die PDE 5 spezifisch für cGMP (12).

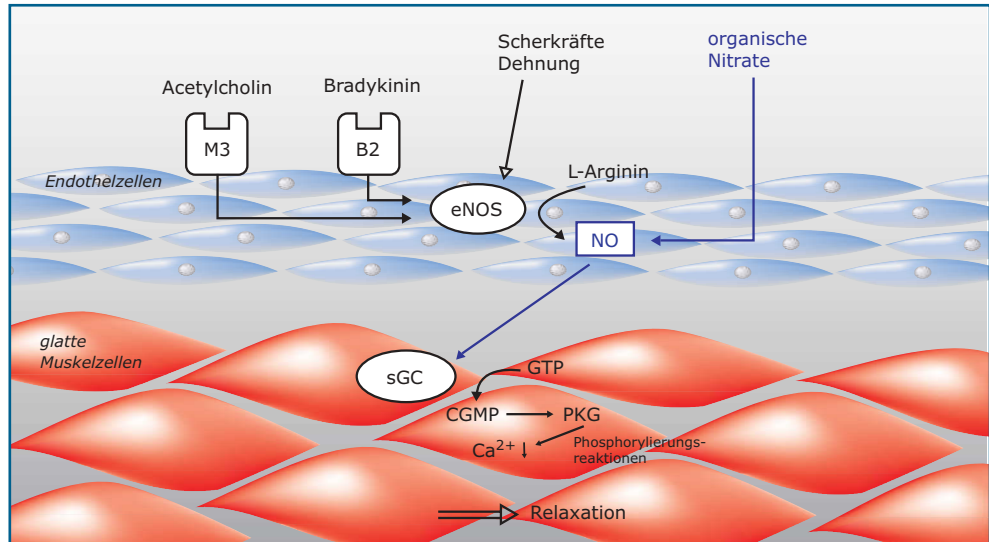


Abbildung 1: Die Bildung von NO in der Gefäßwand

Die endotheliale NO-Synthase (eNOS) befindet sich in den Endothelzellen. Sie wird durch Scher- und Dehnungskräfte wie auch durch Acetylcholin und Bradykinin aktiviert. Eine Produktion von Stickstoffmonoxid (NO) aus Arginin ist die Folge. NO aktiviert die lösliche Guanylatzyklase. Diese stellt aus Guanosin triphosphat (GTP) zyklisches Guanosinmonophosphat (cGMP) her, welches die Proteinkinase G (PKG) aktiviert und über weitere Schritte schließlich zu einer Verminderung des intrazellulären Kalziumspiegels und damit zur Relaxation der glatten Gefäßmuskelzellen führt. Organische Nitrats erhöhen im Endothel und im Muskel die NO-Verfügbarkeit.

Die vasoprotektiven Wirkungen von NO beruhen auf verschiedenen molekularen Mechanismen. Die Vasodilatation ist die bekannteste Wirkung, die zur Entdeckung des EDRF (endothelium derived relaxing factor) führte (13). Pharmakologische Hemmung der endogenen NO-Synthase führt beim Menschen zu einer Steigerung des Blutdrucks (14), da durch fehlendes NO ein Ungleichgewicht zwischen blutdrucksenkenden und -steigernden Mechanismen entsteht. Erhöhter Blutdruck ist ein Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen wie Schlaganfall und Herzinfarkt, deren Häufigkeit und Schwere durch eine Blutdrucksenkung verringert werden (15). Eine Erhaltung des normalen Blutdrucks ist daher ein wichtiger Bestandteil der vasoprotektiven Wirkung von NO. Zusätzlich wirkt NO antiadhäsiv (16), antiproliferativ (17) und besitzt auch antioxidative Effekte (18-20). In Thrombozyten stimuliert NO die cGMP-Produktion ebenfalls, was über die Aktivierung der PKG zu einer Hemmung der Plättchenaggregation führt (21).

Therapeutische Effizienz von Statinen, Bedeutung der Endothelfunktion

Statine wirken über eine Hemmung der HMG-CoA-Reduktase („Cholesterolsynthese-Enzyme“, CSE). Diese Unterbrechung der körpereigenen de-novo-Synthese von Cholesterols führt zu einem intrazellulären Cholesterolsmangel, der durch eine vermehrte Expression von LDL (Low Density Lipoprotein)-Rezeptoren ausgeglichen wird. Für die sich daraus ergebende und therapeutisch wertvolle Senkung der LDL-Plasmaspiegel ist vor allem die Hemmung der CSE in Leberzellen von Bedeutung (22) (Abb. 2). Die erste Studie, die belegte, dass man die kardiovaskuläre Mortalität durch Statine senken kann, war die 4S-Studie von 1994 (23). Nach fünf Jahren konnte

eine 30%ige Mortalitäts-senkung bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit (KHK) und erhöhtem LDL-Cholesterols von 190 mg/dl mit Simvastatinbehandlung gegenüber Placebobehandlung gezeigt werden.

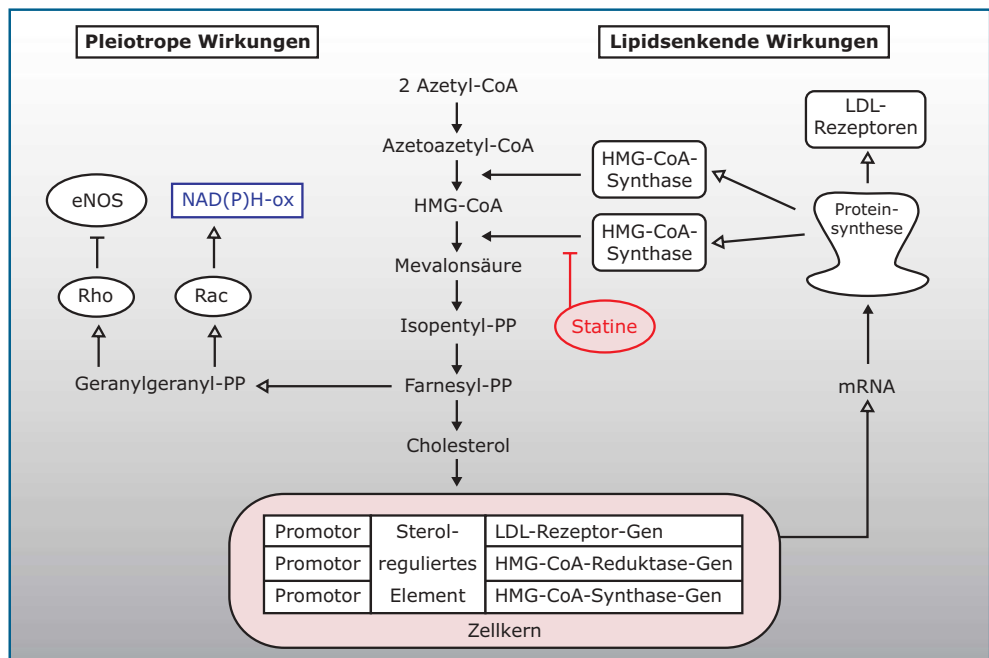


Abbildung 2: Wirkungen der Statine

Die Cholesterolsynthese läuft über mehrere Vorstufen und wird durch die Statine auf einer frühen Stufe (HMG = Hydroxymethylglutarat) blockiert. Dies führt im Endeffekt zu einer vermehrten Produktion von LDL-Rezeptoren, die LDL aus dem Plasma abfangen und so die Lipidspiegel senken (rechts). Gleichzeitig führt die Einwirkung der Statine auf diesen Syntheseweg zu einer verminderten Produktion von Geranylgeranyl-Pyrophosphat (links), welches physiologisch über die Transkriptionsfaktoren Rho bzw. Rac die eNOS hemmt und die NAD(P)H-Oxidase aktiviert. Durch die Hemmung von Geranylgeranyl-PP kommt es also zu einer verminderten Hemmung der eNOS und gesteigerter NO-Produktion sowie zu einer geringeren Aktivierung der NAD(P)H-Oxidase und weniger Superoxidproduktion [modifiziert nach (22)]. PP = Pyrophosphat.

Tipps für die Apothekenpraxis: Statine

- bevorzugt abendliche Einnahme
- Einnahme unabhängig vom Essen
- Hinweise zur gesunden Lebensführung
- **Vorsicht bei Gliederschmerzen, Muskelschwäche**
- **Vorsicht bei Lipidsenker-Kombinationen**

In der so genannten Heart Protection Study (24) wurde auf Gesamtsterblichkeit und tödliche oder nichttödliche kardiovaskuläre Ereignisse geprüft. Die 20.000 Patienten hatten ein nach Myokardinfarkt oder durch eine manifeste KHK erhöhtes vaskuläres Risiko, periphere oder zentrale Verschlusskrankheit, Diabetes mellitus oder behandelte arterielle Hypertonie. Das Alter lag zwischen 40 und 80 Jahren und das Cholesterollwert war relativ wenig erhöht (135 mg/dl). Insgesamt konnte die Mortalität durch die Simvastatinbehandlung im Gegensatz zum Placebo um 13% hochsignifikant gesenkt werden, die vaskulären Ereignisse sogar um ca. 25%. Dabei konnte auch gezeigt werden, dass der Effekt lipidunabhängig war, d.h. Patienten mit einem höheren LDL-Spiegel profitieren nicht stärker von Simvastatin als Patienten mit niedrigem Spiegel. In einer weiteren Studie konnte gezeigt werden, dass ein niedriges HDL (High Density Lipoprotein) von unter 45mg/dl einen wichtigen Risikofaktor für Atherosklerose darstellt. Liegt dieser vor, kann mit Statinen dank der LDL-Senkung das Risiko verringert werden (25). Mit mehreren weiteren klinischen Studien konnte eine direkte Abhängigkeit des Risikos für KHK vom LDL-Cholesterollwert-Spiegel gezeigt werden (26).

Viele experimentelle Untersuchungen der letzten Jahre haben gezeigt, dass Statine auch eine Reihe anderer Effekte auslösen können. Man nennt diese Wirkungen auch „pleiotrope Effekte“. Antiinflammatorische, immunmodulatorische und antioxidative Effekte sowie vaskuläre Zytprotektion, Beeinflussung der Angiogenese und der Plaque-Stabilität sind beschrieben worden (27) (Abb. 3). Eine weitere dieser Wirkungen besteht in der Erhöhung der Expression der endothelialen NO-Synthase und damit in einer Verbesserung der

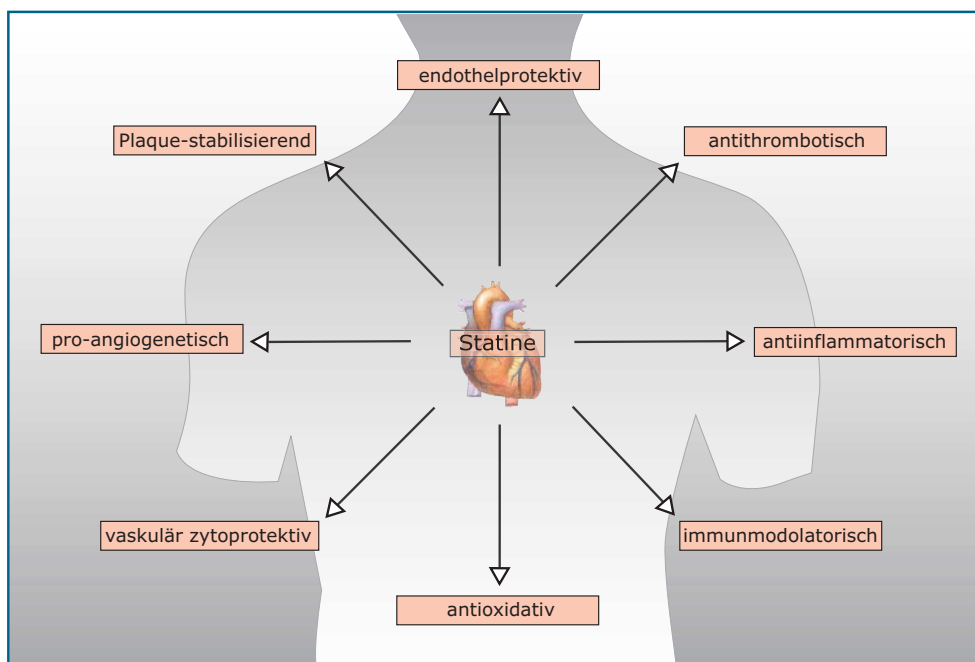


Abbildung 3: Pleiotrope Effekte von Statinen

Unter pleiotropen Effekten der Statine [nach (27)] werden Statinwirkungen verstanden, die nicht direkt mit der Senkung der Plasmaspiegel von Cholesterollwert und Triglyceriden zusammenhängen. Viele dieser Effekte lassen sich jedoch über die Hemmung der HMG-CoA-Reduktase und der darauf folgenden Verminderung der Zwischenstufen der de-novo Cholesterollwert-Synthese, z.B. Farnesylpyrophosphat, erklären (siehe auch Abb. 2).



Abbildung 4: Bothrops jararaca

1965 wurde von S. H. Ferreira in Brasilien im Gift von Bothrops jararaca erstmals ein natürlich vorkommender Faktor nachgewiesen, der die Bradykininwirkung verstärken konnte. Ferreira nannte ihn daher einen „Bradykinin-potentiating factor“ (31). Später wurde bekannt, dass es sich um ein Gemisch aus Oligopeptiden handelt, die das ACE hemmen. Die chemischen und pharmakologischen Eigenschaften dieser Peptide waren ausschlaggebend für die Entwicklung des ersten ACE-Hemmers Captopril (71).

Endothelfunktion von Blutgefäßen. Bei der Cholesterollwert-Synthese werden verschiedene Vorstufen durchlaufen, wobei die Statine auf einer frühen Stufe, nämlich der Bildung von Mevalonsäure, dem Reaktionsprodukt der CSE, eingreifen. Eine dieser Vorstufen, das Farnesyl-Pyrophosphat, bildet unter anderem das Geranylgeranyl-Pyrophosphat, welches nicht als Cholesterollwert-Vorstufe fungiert. Es aktiviert den wichtigen Transkriptionsfaktor Rho (Abb. 2), welcher die Stabilität der eNOS-mRNA vermindert. Dadurch wird die eNOS-Expression reduziert (28,29). Durch Aktivierung von Rac stimuliert Geranylgeranyl-Pyrophosphat zusätzlich die NAD(P)H-Oxidase und führt zu vermehrter Superoxidbildung und damit zu vermehrtem oxidativem Stress. Durch Statingabe kommt es neben der verminderten Cholesterollwert-Synthese eben auch zu einer verminderten Geranylgeranyl-Pyrophosphat-Synthese und damit nicht mehr zur Hemmung der eNOS-Expression, d.h. die eNOS wird vermehrt gebildet und kann über eine verstärkte NO-Produktion die protektiven Effekte ausüben. Zusätzlich wird die NAD(P)H-Oxidase weniger stark aktiviert. In in-vitro-Experimenten konnte gezeigt werden, dass Statine tatsächlich eine durch LDL verminderte NO-Produktion wiederherstellen (30).

Therapeutische Effizienz von ACE-Hemmern, Klinik der Bradykininwirkung

Das ACE („Angiotensin-Converting-Enzyme“) ist ein wichtiges Enzym innerhalb des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS). Es aktiviert das inaktive Angiotensin I, das durch Renin aus Angiotensinogen freigesetzt wird, zur Wirkform Angiotensin II. Dieses ist seit langem als wichtiger pathogenetischer Faktor für die Progression kardiovaskulärer Erkrankungen bekannt und führt über die AT₁-Rezeptoren, u.a. auch durch Stimulation des adrenergen Systems zur Vasokonstriktion und über Aldos-

Abbildungen: Mt. Oppermann/Thomas Junker

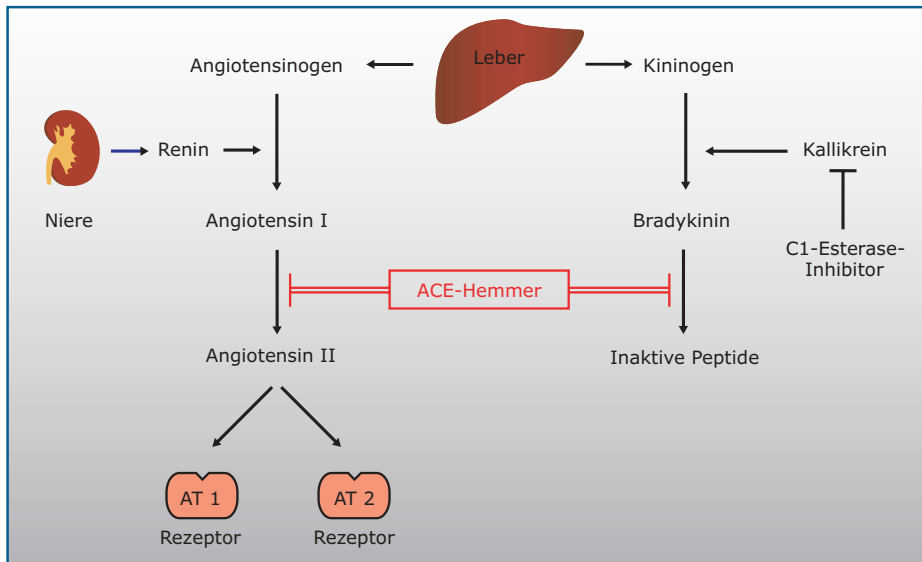


Abbildung 5: Das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System

Schematische Darstellung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS). Renin aus der Niere spaltet aus dem Angiotensinogen, welches in der Leber gebildet wird, Angiotensin I ab. Kininogen wird durch Kallikrein (= C1-Esterase) zu Bradykinin aktiviert. ACE-Hemmer verhindern sowohl die Aktivierung von Angiotensin I zu Angiotensin II als auch die Inaktivierung von Bradykinin. Die Effekte von Angiotensin II werden über den AT1- und AT2-Rezeptor vermittelt. Während der AT1-Rezeptor überwiegend blutdrucksteigernde und gefäßschädigende Wirkungen ausübt, werden über den AT2-Rezeptor eher protektive Effekte vermittelt und der physiologische negative Rückkopplungsmechanismus auf die Bildung von Angiotensin II blockiert.

teronausschüttung zur Natriumretention. Die von diesen beiden Mechanismen gesteuerte Erhöhung des Blutdrucks kann durch die ACE-Hemmung blockiert werden. ACE-Hemmer werden daher bei verschiedenen kardiovaskulären Erkrankungen, insbesondere bei Hypertonie und Herzinsuffizienz, erfolgreich eingesetzt (22). ACE-hemmende Peptide wurden zuerst im Schlangengift von *Bothrops jararaca* (Abb. 4) gefunden (31).

Gleichzeitig hemmen ACE-Inhibitoren auch den Metabolismus von Bradykinin (Abb. 5), das durch ACE in inaktive Peptide abgebaut wird. Der K_m -Wert, also die Substratkonzentration, bei der genau die Hälfte des Enzyms vom Substrat besetzt ist, liegt für den Bradykininabbau durch ACE bei etwa $1 \mu\text{mol/l}$ und damit deutlich unter dem Wert für die Angiotensinkonversion ($30\text{--}90 \mu\text{mol/l}$) (32), d.h. das Enzym baut präferenziell Bradykinin ab. Dies ist auch der Grund dafür, dass die Substanzen im Schlangengift zunächst „bradykinin potentiating peptides“ genannt wurden (33). Es konnte gezeigt werden, dass der Bradykininspiegel bei ACE-Hemmer-Behandlung tatsächlich erhöht ist (34). Bradykinin ist ein Polypeptid mit vasodilatatorischen und antithrombogenen Eigenschaften und wird u.a. über die endotheliale Bildung von NO wirksam. In einer klinischen Studie wurde nachgewiesen, dass die Akkumulation von Bradykinin durch ACE-Hemmer für etwa die Hälfte des blutdrucksenkenden Effektes verantwortlich ist (35). Darüber hinaus weisen experimentelle Studien auf eine vasoprotektive NO-Wirkung durch ACE-Hemmer hin (36).

Tipps für die Apothekenpraxis: RAAS-Blocker

- erste Einnahme immer zu Hause
- Einnahme unabhängig vom Essen
- oft einschleichende Dosierung!
- **Vorsicht** bei Reizhusten unter ACE-Hemmer
- **Vorsicht** Hyperkaliämie (Kaliumspiegelkontrollen)
- **Vorsicht** bei Schwellung im Hals-Kopf-Bereich (Angioödem)

Bradykinin ist nach bisherigen Erkenntnissen auch für zwei wichtige Nebenwirkungen der ACE-Hemmer verantwortlich, den ACE-Hemmer-induzierten **Husten** und das ACE-Hemmer-induzierte **Angioödem**, eine seltene (Inzidenz ca. 0,5 %), aber potenziell lebensbedrohliche unerwünschte Wirkung dieser Substanzgruppe. Das Angioödem ist eine rezidivierende, lokale, blasse, nicht juckende und nicht entzündliche subkutane Schwellung, die an allen Körperteilen auftreten kann, z.B. im Gesicht, am Arm oder am Bein; es sind auch gastrointestinale Schwellungen beschrieben (37,38). Wenn es am Kehlkopf und im Bereich des Zungengrundes und der Atemwege zu einer mukösen oder submukösen Schwellung kommt, so kann diese rasch lebensbedrohlich werden (Abb. 6) und bei unzureichender bzw. nicht rasch genug beginnender Notfallversorgung auch letal enden. Für Angioödem sind neben der Einnahme von ACE-Hemmern noch andere Ursachen beschrieben. Hierzu zählen Histamin-vermittelte Reaktionen (allergisches Angioödem) oder hereditärer C1-Esterase-Inhibitor-Mangel, der zu einer unkontrollierten Bradykininproduktion führt (39). Während die histaminbedingten Angioödem keine erhöhten Bradykininspiegel aufweisen (40) und mit Antihistaminika oder Cortison

behandelbar sind, sprechen die ACE-Hemmer-induzierten und die hereditären Angioödem wahrscheinlich nicht kausal auf eine derartige Behandlung an; auch lässt sich im akuten Anfall ein stark erhöhter Bradykininspiegel feststellen (41).

Bei Patienten mit Angioödem, die unter ACE-Hemmern auftraten, wurden auch veränderte Aktivitäten der am Bradykininabbau beteiligten Enzyme Carboxypeptidase N, Aminopeptidase P und Dipepti-



Abbildung 6: ACE-Hemmer-induziertes Angioödem

Das ACE-Hemmer-induzierte Angioödem kann schnell zu lebensbedrohlichen Situationen führen, wenn es am Kehlkopf, an der Zunge oder im Bereich der Atemwege zu einer Schwellung kommt. Auch wenn die Inzidenz dieser potentiell lebensbedrohlichen Nebenwirkung mit etwa 0,5 % angegeben wird, ist bei der weiten Verbreitung der ACE-Hemmer mit einer hohen Fallzahl zu rechnen. Die Dunkelziffer ist vermutlich hoch, weil das Angioödem oft nicht als Arzneimittelnebenwirkung erkannt wird (Näheres siehe Text).

dylpeptidase IV festgestellt (42,43). Dies könnte ein Grund für die Entwicklung eines Angioödems sein, welches nicht bei allen Patienten unter ACE-Hemmer-Therapie auftritt, obwohl der Bradykinin-Spiegel bei allen Patienten ansteigt. Ein weiterer wichtiger Aspekt ist die unterschiedlich lange Zeitdauer zwischen Beginn der Behandlung mit einem ACE-Hemmer und der Entwicklung eines Angioödems. Während man zunächst davon ausgegangen ist, dass es einen engen zeitlichen Zusammenhang mit dem Beginn der Medikation gibt, existieren neuere Untersuchungen, die eine mittlere Behandlungsdauer von 6 Monaten (44) bis zu 3 Jahren (45) angeben, nach der das erste Angioödem beim Patienten auftritt. Bei der Behandlung mit ACE-Hemmern gilt es, dies zu berücksichtigen und die Patienten aufzufordern, auf entsprechende Schwellungen zu achten.

Als weitere wichtige Nebenwirkung der ACE-Hemmer ist **Hyperkaliämie** zu nennen. Da Angiotensin II die Freisetzung von Aldosteron fördert, nimmt dessen Plasmakonzentration und damit auch die anti-diuretische Wirkung durch eine ACE-Hemmer-Therapie ab. Durch die Verminderung der Ausschüttung von Aldosteron sinkt die Ausscheidung von Kalium bzw. steigt der Plasmaspiegel von Kalium, während die Ausscheidung von Natrium erhöht wird. Regelmäßige Kaliumspiegelkontrollen sind daher empfehlenswert, insbesondere bei gleichzeitiger Therapie mit Arzneimitteln, die die Kaliumausscheidung vermindern (z.B. Spironolacton).

AT1-Blocker bei Herzinsuffizienz, Endothelprotektion durch Angiotensin II?

Angiotensin II entfaltet seine physiologischen und pathophysiologischen Wirkungen über zwei Typen von Rezeptoren, den AT₁- und den AT₂-Rezeptor. Der AT₁-Rezeptor ist für die vasokonstriktorische Wirkung verantwortlich. Über eine Aktivierung des Sympathikus und vermehrte Adiuretin- und Aldosteronausschüttung wirkt er zusätzlich blutdrucksteigernd (Abb. 7). Mit AT₁-Rezeptorblockern lässt sich daher der Blutdruck absenken. Die Indikationen für diese Arzneimittelgruppe sind dementsprechend Hypertonie und Herzinsuffizienz. Zusätzlich ist der AT₁-Rezeptor für trophische und radikalbildende Wirkungen verantwortlich, die sich für die Gefäßfunktion negativ auswirken können (46).

Der Aktivierung des AT₂-Rezeptors durch Angiotensin II werden dagegen vasodilatatorische und antiproliferative und damit eher protektive Wirkungen zugeschrieben (Abb. 7). Tierexperimentelle Studien haben gezeigt, dass eine Cholesterolgabe bei Tieren mit einer Cholesterolstoffwechselstörung neben einer Atherosklerose zu einer Hochregulation des AT₁- wie auch des AT₂-Rezeptors führt. Das sind Effekte, die mit einem AT₁-Blocker (hier Valsartan) wieder vollständig aufgehoben werden können (47). Über eine AT₁-Blockade wird also anscheinend die Cholesteroleinlagerung in das Gefäß gehemmt. Der vermehrte oxidative Stress in der Gefäßwand dieser Tiere, wie oben besprochen ein Risikofaktor für die endotheliale Dysfunktion, ist durch Valsartanbehandlung ebenfalls reduziert. Als Marker für oxidativen Stress kann die Expression der NAD(P)H-Oxidase gemessen werden. Weisen die Tiere zusätzlich eine blockierte Expression des AT₂-Rezeptors (AT₂-Knockout) auf, dann führt Valsartan nicht mehr zu einer Verminderung des oxidativen Stresses (47), d.h. AT₁-Blocker blockieren zwar spezifisch die Aktivität des AT₁-Rezeptors, der Effekt des verminderten oxidativen Stresses scheint aber über den AT₂-Rezeptor reguliert zu werden.

In einem Tiermodell mit Hypertonie ließ sich zudem zeigen, dass der AT₂-Rezeptor, nicht jedoch der AT₁-Rezeptor gegenüber Kontrolltieren mit normalem Blutdruck hochreguliert wird (48). Durch Gegenregulation entsteht in den Gefäßen bei Hypertonie ein erhöhter cGMP-Spiegel, der durch eine Blockade der AT₂-Rezeptoren (und der Bradykininrezeptoren) aufgehoben werden kann. Ein AT₁-Blocker zeigte dagegen keinen Effekt auf den cGMP-Spiegel. Ähnliche Effekte ließen sich auch für die Expression der aortalen eNOS in Bluthochdruckmodellen nachweisen (49).

Die Blockade der AT₁-Rezeptoren steigert die Plasmakonzentrationen von Angiotensin II, weil gleichzeitig auch der physiologische negative Rückkopplungsmechanismus auf die Bildung von Angiotensin II blockiert wird (Abb. 7). Dagegen stehen AT₂-Rezeptoren für die Aktivierung durch Angiotensin II zur Verfügung, was wie beschrieben unter anderem auch die vaskuläre NO- und cGMP-Bildung steigert. Daher wird angenommen, dass AT₂-Rezeptoreffekte an den protektiven Wirkungen der AT₁-Blocker beteiligt sind. Einer neuen klinischen Studie zufolge verdoppeln AT₁-Blocker – vermutlich

über AT₂-Rezeptoren – die Plasmakonzentration von Bradykinin (50). Dies erklärt sowohl die erhöhte vaskuläre NO-Bildung als auch das Auftreten von Angioödem (Inzidenz ca. 0,2%). Daher sollten AT₁-Blocker bei Patienten mit ACE-Hemmer-induziertem Angioödem nicht oder nur in begründeten Einzelfällen gegeben werden.

Ob und inwieweit eine Kombination von RAAS-Blockern, also ACE-Hemmer und AT₁-Blocker zu einer Verbesserung der Therapie führt, ist bislang nicht geklärt. Eine große klinische Studie konnte keinen signifikanten Unterschied in der Sterblichkeit bei Herzinsuffizienz mit ACE-Hemmer, AT₁-Blocker oder Kombination aus beiden Behandlungen feststellen (51). Eine kombinierte Blockade von Angiotensin-II-Bildung und -Effekt führt also prinzipiell nicht zu einer Verbesserung wie zunächst erwartet. Dagegen gibt es jedoch Hinweise darauf, dass AT₁-Blocker bei Herzinsuffizienz eine Induktion von Vorhofflimmern vermeiden und somit Komplikationen und hohe Hospitalisierungsraten verringern könnten (52).

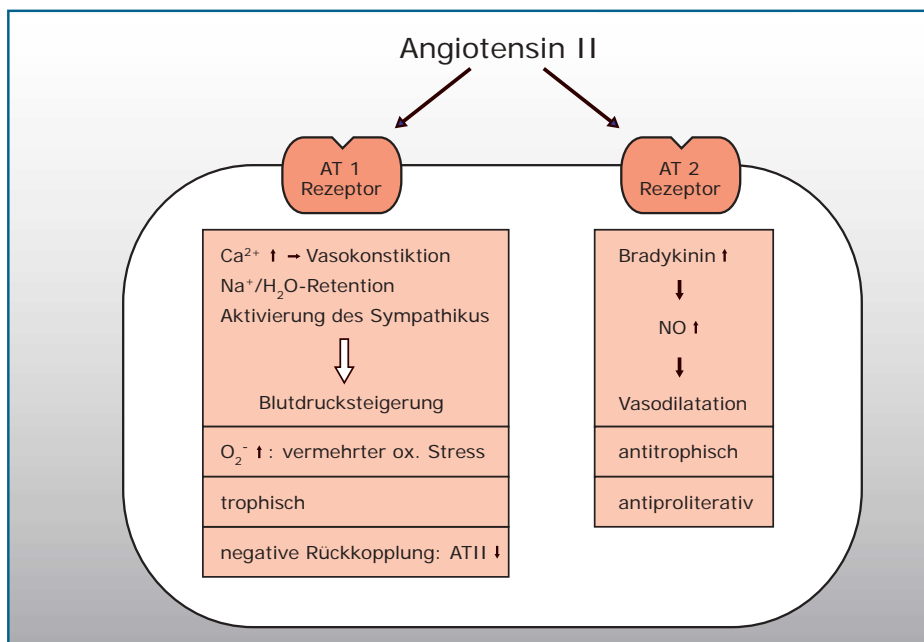


Abbildung 7: Angiotensin-II-Rezeptoren
 Angiotensin II entfaltet seine Wirkungen über 2 verschiedene Formen spezifischer Rezeptoren. Während die Aktivierung des AT₁-Rezeptors u.a. krankheitsfördernde glattmuskuläre und endotheliale Reaktionen auslöst, werden der Stimulierung der AT₂-Rezeptoren eher protektive Wirkungen im kardiovaskulären System zugeschrieben.

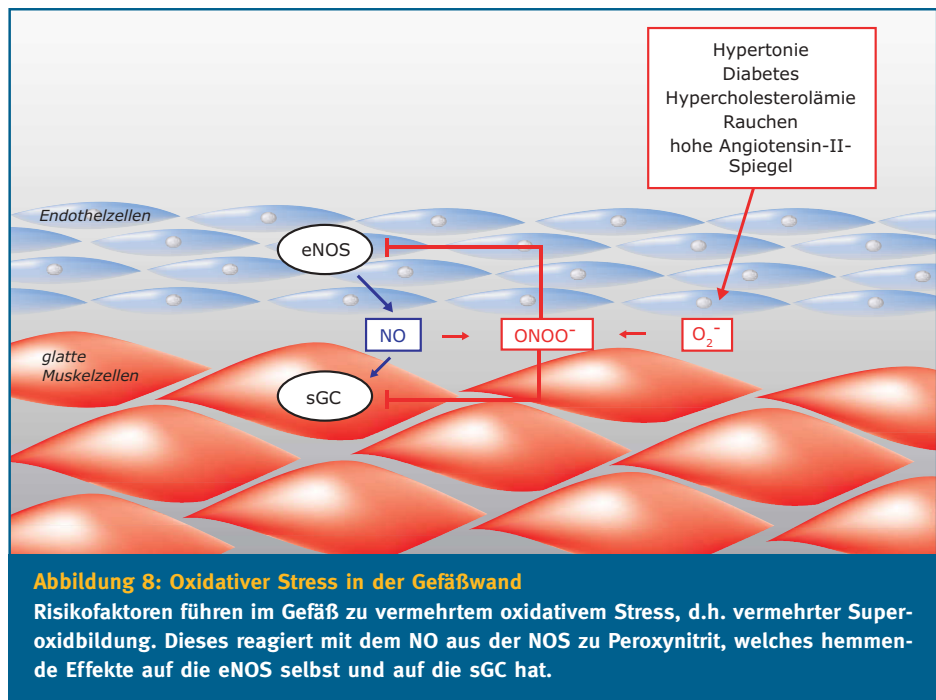
Therapeutische Effizienz organischer Nitrate, Endothelprotektion durch NO-Donatoren?

So genannte traditionelle Risikofaktoren wie Rauchen, Hypertonie, Diabetes etc., aber auch Scherung und genetische Disposition können zu einer verminderten eNOS-Funktion und NO-Produktion und damit zu einer endothelialen Dysfunktion führen. Diese führt zu vaskulärer Kontraktion, Remodelling der Gefäßwand, vermehrter Inflammation, vermehrter Thromboseneigung und ist ein starker Risikofaktor für Atherosklerose und kardiovaskuläre Ereignisse (53). Die endotheliale Funktion lässt sich mit Hilfe der endothelabhängigen Acetylcholin-vermittelten Vasorelaxation bestimmen. Bei intaktem Endothel werden die M₃-Rezeptoren aktiviert, die daraufhin NO freisetzen. Das Gefäß dilatiert, was via Ultraschall gemessen werden kann (54). Muskarinerge Rezeptoren im glatten Muskel antworten auf eine Stimulation mit Acetylcholin mit einer Vasokonstriktion, die die Relaxation funktionell antagonisiert und somit abschwächt, wenn das Endothel eine Dysfunktion aufweist. So wurden z.B. ein erhöhter LDL-Spiegel und Rauchen als Risikofaktoren für die endotheliale Dysfunktion bestätigt (55).

Ein wichtiger Risikofaktor für die endotheliale Dysfunktion sind die freien Radikale, hier vor allem das Superoxid. Wenn Risikofaktoren wie Hochdruck, Diabetes, Hypercholesterolämie, Rauchen oder hohe lokale Angiotensin-II-Spiegel vorliegen, wird die NAD(P)H-Oxidase aktiviert, die im Endothel und im glatten Muskel existiert. Sie bildet dann im großen Maße Superoxid. Die Superoxidanionen können sofort mit dem NO von der eNOS reagieren und bilden ein Zwischenprodukt, das Peroxynitrit (56) (**Abb. 8**). Dieses hat negative Konsequenzen für die Gefäßfunktion. Zum einen kann es die eNOS entkoppeln, d.h. aus einem NO-bildendem Enzym wird ein Enzym, das Superoxidanionen produziert. Peroxynitrit hemmt darüber hinaus auch die Guanylatzyklase und Prostazyklinsynthese, die für die Vasodilatation wichtig sind. Darin bestehen mehrere Möglichkeiten, eine Dysfunktion bei oxidativem Stress zu erklären. Nur mit intravenösem Vitamin C ließ sich eine endotheliale Dysfunktion in klinischen Experimenten kurzfristig aufheben (57).

Daher gibt es mehrere Ansätze, eine bestehende endotheliale Dysfunktion und das Ungleichgewicht zwischen Superoxid und NO zu beeinflussen. Z.B. kann die NO-Bioverfügbarkeit im Gefäß gesteigert werden. Organische Nitrate zählen zu den ältesten Arzneimitteln zur Behandlung der koronaren Herzkrankheit. Sie wirken über die enzymatische Freisetzung von NO in der Gefäßmuskulatur und dem Gefäßendothel (**Abb. 1**). Die wichtigsten daraus resultierenden Effekte sind eine Dilatation der Kapazitätsgefäße mit Senkung der Vorlast sowie eine Dilatation arterieller Koronargefäße mit selektiver Verbesserung des Blutflusses in ischämischen Myokardarealen. Darauf beruht die therapeutisch wertvolle symptomatische Wirkung, die im Myokard eines Koronarkranken sowohl den Sauerstoffbedarf senkt als auch das Sauerstoffangebot erhöht (22). Die Arteriolen werden durch Nitrate relativ wenig beeinflusst, d.h. es entstehen – im Vergleich zur arteriölen Vasodilatation, z.B. durch Nitroprussid-Natrium oder Dipyridamol – auch bei einer therapeutischer Nitratdosis keine ausgeprägten Reflextachykardien.

In tierexperimentellen Studien konnten positive Effekte der Nitrate auf die Entwicklung einer Atherosklerose und einer endothelialen Dysfunktion beobachtet werden. Kaninchen, die eine hoch dosierte



Cholesteroldiät erhielten, wurden vier Monate lang mit Pentaerythryltetranitrat (PETN) oder Placebo gefüttert. Im Vergleich zu Placebo verminderte die PETN-Gabe die Ausbildung atherosklerotischer Läsionen und der endothelialen Dysfunktion (58). Eine weitere Studie zeigte, dass PETN auch bei bereits etablierter Atherosklerose die Neuentstehung atherosklerotischer Plaques sowie das Fortschreiten der endothelialen Dysfunktion minderte (59). Weitere tierexperimentelle Studien an Kaninchen mit Isosorbidmononitrat (ISMN) zeigten keine Verschlechterung der endothelabhängigen Dilatation bei leichter Toleranzentwicklung (60) sowie antiatherosklerotische und endothelprotektive Effekte (61).

Bislang ist noch keine randomisierte, placebokontrollierte, doppelblinde klinische Studie durchgeführt worden, um zu evaluieren, ob sich mit einer Nitratbehandlung die Prognose von Patienten mit stabiler Angina pectoris verbessern lässt. In einer Metaanalyse kam man zu dem Ergebnis, dass eine 4–6 wöchige Behandlung mit Mono- oder Dinitrat nach akutem Myokardinfarkt gegenüber Patienten

L-Arginin: Nahrungsergänzungsmittel mit NO-Wirkung?

In den letzten Monaten werden rezeptfreie Präparate, die die Aminosäure L-Arginin enthalten (z.B. Pascovasan®, Telcor Arginin Plus®), stark beworben. Diese Präparate sind jedoch weder NO-Donatoren noch Arzneimittel, sondern lediglich Nahrungsergänzungsmittel bzw. diätetische Lebensmittel und werden daher in diesem Artikel nicht besprochen. Als Substrat der endothelialen NO-Synthase soll L-Arginin die endogene NO-Produktion steigern, dadurch vasoprotektive Effekte ausüben und Schutz vor kardiovaskulären Erkrankungen bieten. Bislang fehlen jedoch ausreichende Daten aus Langzeitstudien, um Aussagen über den **Nutzen** (z.B. Reduktion von Herzinfarkt- und -mortalität), sowie die **Risiken** (z.B. bisher unbekannte Nebenwirkungen) treffen zu können. Diätetische Lebensmittel sind nicht per se harmlos, wie am Beispiel höherer Dosen von Vitamin E (> 400 IE) oder auch Folsäure (NORVIT-Studie) in der Vergangenheit gezeigt haben. Möglicherweise trifft dies auch auf L-Arginin zu (**siehe Editorial**). Demnach spricht bislang nichts für eine entsprechende Einnahmeempfehlung durch approbierte Heilberuf-ler.

ohne Nitratbehandlung keine bessere Prognose resultiert (62). Ein möglicher Grund wäre, dass Superoxidanionen, die wichtig bei der Entstehung der endothelialen Dysfunktion sind, mit NO zu Peroxynitrit reagieren, welches wiederum negative Effekte auf die Endothelfunktion haben könnte (63). Andererseits spielt wahrscheinlich auch die Behandlungsdauer und die Schwere des Krankheitsbildes eine Rolle. Rein theoretisch sollte man davon ausgehen können, dass allein die Reduktion der Häufigkeit ischämischer Attacken, also die symptomatische Nitratwirkung, über längere Zeit hinweg auch die Belastung des Myokards verringert. Ein weiterer Nachteil der organischen Nitrate ist die bei kontinuierlicher Gabe auftretende Nitratintoleranz, die mit einer Steigerung der koronaren Bildung von Radikalen und endothelialer Dysfunktion verbunden sein kann (64). Studien mit Pentaerythryltetranitrat (PETN) zeigen, dass PETN eine deutlich geringere Toleranzentwicklung induziert als Nitroglycerin (65). Im Vergleich mit Nitroglycerinplaster, bei denen der Blutdruck gesenkt wurde und nach etwa 7 Tagen wieder auf den Ausgangswert stieg, zeigte PETN eine dauerhafte Blutdrucksenkung. Die Reflex tachykardie, die bei beiden Stoffen auftritt, nimmt ebenfalls bei Nitroglycerin mit der Zeit ab, wohingegen sie beim PETN erhalten bleibt. Möglicherweise bietet die Biotransformation von PETN eine Erklärung für die geringere Toleranzentwicklung. Der oxidative Stress war unter Nitroglycerinbehandlung erhöht – mit PETN jedoch nicht (66). Die Endothelfunktion verschlechterte sich durch eine PETN-Behandlung ebenfalls nicht (67). PETN könnte in der Lage sein, Radikalfängerenzyme wie die Hämoxigenase 1 hochzuregulieren (68).

Tipps für die Apothekenpraxis: Nitrate

- erste Tablette vor dem Aufstehen
- PETN vor, ISMN nach dem Essen
- keine abendliche Dosis (Nitratpause!)
 - Pflaster abends entfernen
- Kopfschmerz nur vorübergehend (evtl. Paracetamol)

Neue klinische Ergebnisse haben gezeigt, dass organische Nitrate in Kombination mit dem Vasodilatator Hydralazin die Mortalität bei schwerer Herzinsuffizienz (NYHA III-IV) vermindern können (69,70). Der Grund für die positiven Effekte der Kombination könnte die Wirkung von Hydralazin als Antioxidans sein, das das gebildete Peroxynitrit abfängt. Bei stabiler Angina pectoris ist eine solche

prognostische Wirkung bislang nicht nachgewiesen, während die 4- bis 6-wöchige Gabe nach Myokardinfarkt – wenn überhaupt – nur geringe prognostisch günstige Wirkungen aufweist.

Literatur

1. Murad F. Signal transduction using nitric oxide and cyclic guanosine monophosphate. *JAMA* 1996;276:1189-1192.
2. Ignarro LJ, Cirino G, Casini A, Napoli C. Nitric oxide as a signaling molecule in the vascular system: An overview. *J Cardiovasc Pharmacol* 1999;34:879-886.
3. Palmer RMJ, Ashton DS, Moncada S. Vascular endothelial cells synthesize nitric oxide from L-arginine. *Nature* 1988;333:664-666.
4. Garcia-Cardena G, Oh P, Liu J, Schnitzer JE, Sessa WC. Targeting of nitric oxide synthase to endothelial cell caveolae via palmitoylation: implications for nitric oxide signaling. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1996;93:6448-6453.
5. Pohl U, Holtz J, Busse R, Bassenge E. Crucial role of endothelium in the vascular response to increased flow in vivo. *Hypertension* 1986;8:37-44.
6. Schultz KD, Schultz K, Schultz G. Sodium nitroprusside and other smooth muscle relaxants increase cyclic GMP levels in rat ductus deferens. *Nature* 1977;265:750-751.
7. Mittal CK, Murad F. Guanylate cyclase: Regulation of cyclic GMP metabolism. In: Nathanson JA, Kebedian JW, editors. *Cyclic Nucleotides I*. Berlin, Heidelberg, New York: Springer, 1982: 225-260.
8. Horowitz A, Menice CB, Laporte R, Morgan KG. Mechanisms of smooth muscle contraction. *Physiol Rev* 1996;76:967-1003.
9. Schlossmann J, Ammendola A, Ashman K, Zong X, Huber A, Neubauer G, Wang GX, Allescher HD, Korth M, Wilm M, Hofmann F, Ruth P. Regulation of intracellular calcium by a signalling complex of IRAG, IP3 receptor and cGMP kinase Ibeta. *Nature* 2000;404:197-201.
10. Bolotina VM, Najibi S, Palacino JJ, Pagano PJ, Cohen RA. Nitric oxide directly activates calcium-dependent potassium channels in vascular smooth muscle. *Nature* 1994;368:850-853.
11. Sausbier M, Schubert R, Voigt V, Hirneiss C, Pfeifer A, Korth M, Kleppisch T, Ruth P, Hofmann F. Mechanisms of NO/cGMP-dependent vasorelaxation [In Process Citation]. *Circ Res* 2000;87:825-830.
12. Soderling SH, Beavo JA. Regulation of cAMP and cGMP signaling: new phosphodiesterases and new functions [In Process Citation]. *Curr Opin Cell Biol* 2000;12:174-179.
13. Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature* 1980;288:373-376.
14. Asano K, Chee CBE, Gaston B, Lilly CM, Gerard C, Drazen JM, Stamler JS. Constitutive and inducible nitric oxide synthase gene expression, regulation, and activity in human lung epithelial cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994;91:10089-10093.
15. Kannel WB. Fifty years of Framingham Study contributions to understanding hypertension. *J Hum Hypertens* 2000;14:83-90.
16. Kubes P, Suzuki M, Granger DN. Nitric oxide: An endogenous modulator of leukocyte adhesion. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991;88:4651-4655.
17. Scott-Burden T, Vanhoutte PM. The endothelium as a regulator of vascular smooth muscle proliferation. *Circulation* 1993;87 Suppl. 5:V51-V55.
18. Balla G, Jacob HS, Balla J, Rosenberg M, Nath K, Apple F, Eaton JW, Vercellotti GM. Ferritin: a cytoprotective antioxidant strategem of endothelium. *J Biol Chem* 1992;267:18148-18153.
19. Recalcati S, Taramelli D, Conte D, Cairo G. Nitric oxide-mediated induction of ferritin synthesis in J774 macrophages by inflammatory cytokines: role of selective iron regulatory protein-2 downregulation. *Blood* 1998;91:1059-1066.
20. Müller S, Gewaltig MT, Kojda G. Vasoprotektion durch vaskuläres NO. Molekulare Grundlagen antiatherosklerotischer Wirkungen. *Med Monatsschr Pharm* 2002;25:45-51.
21. Rao GH, Krishnamurthi S, Raji L, White JG. Influence of nitric oxide on agonist-mediated calcium mobilization in platelets. *Biochem Med Metab Biol* 1990;43:271-275.
22. Kojda G, Hafner D, Behne M, Wilhelm M. *Pharmakologie Toxikologie Systematisch*. 2 ed. Bremen, London, Boston, UNI-MED AG, 2002.
23. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) [see comments] *Lancet* 1994;344:1383-1389.
24. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial *Lancet* 2002;360:9326-7-22.

Der Autor

Marc Oppermann



Geboren 1978 in Bochum, Schulabschluss 1998 in Menden, Pharmaziestudium 1999-2004, Praktisches Jahr im Institut für Pharmakologie und klinische Pharmakologie in Düsseldorf und in der öffentlichen Apotheke, Approbation als Apotheker Juni 2005. Seit 2005 Promotion unter der Leitung von Prof. Dr. G. Kojda am Institut für Pharmakologie und klinische Pharmakologie in Düsseldorf. Seit Juni 2005 Weiterbildung zum Fachapotheker für Arzneimittelinformation.

25. Downs JR, Clearfield M, Weis S, Whitney E, Shapiro DR, Beere PA, Langendorfer A, Stein EA, Krayer W, Gotto AM, Jr. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/Tex-CAPS. Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study. *JAMA* 1998;279;20:1615-1622.
26. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, Brewer HB, Jr., Clark LT, Hunninghake DB, Pasternak RC, Smith SC, Jr., Stone NJ. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation* 2004;110;2:227-239.
27. Mason JC. Statins and their role in vascular protection. *Clin Sci (Lond)* 2003;105;3:251-266.
28. Endres M, Laufs U, Huang ZH, Nakamura T, Huang P, Moskowitz MA, Liao JK. Stroke protection by 3-hydroxy-3-methylglutaryl (HMG)-CoA reductase inhibitors mediated by endothelial nitric oxide synthase. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998;95:8880-8885.
29. Endres M, Laufs U. Effects of statins on endothelium and signaling mechanisms. *Stroke* 2004;35;11 Suppl 1:2708-2711.
30. Feron O, Dessy C, Desager JP, Balligand JL. Hydroxy-methylglutaryl-coenzyme A reductase inhibition promotes endothelial nitric oxide synthase activation through a decrease in caveolin abundance. *Circulation* 2001;103;1:113-118.
31. Ferreira SH. A BRADYKININ-POTENTIATING FACTOR (BPF) PRESENT IN THE VENOM OF BOTHROPS JARARACA. *Br J Pharmacol Chemother* 1965;24:163-169.
32. Innis RB, Manning DC, Stewart JM, Snyder SH. [3H]Bradykinin receptor binding in mammalian tissue membranes. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1981;78;4:2630-2634.
33. Ferreira SH. University discoveries and intellectual property rights: from Bothrops jararaca bradykinin potentiating peptides to angiotensin converting enzyme inhibitors. *Braz J Med Biol Res* 1994;27;8:1693-1698.
34. Pellacani A, Brunner HR, Nussberger J. Plasma kinins increase after angiotensin-converting enzyme inhibition in human subjects. *Clin Sci (Lond)* 1994;87;5:567-574.
35. Gainer JV, Morrow JD, Loveland A, King DJ, Brown NJ. Effect of bradykinin-receptor blockade on the response to angiotensin-converting-enzyme inhibitor in normotensive and hypertensive subjects. *N Engl J Med* 1998;339:1285-1292.
36. Bonner G. The role of kinins in the antihypertensive and cardioprotective effects of ACE inhibitors. *Drugs* 1997;54 Suppl 5:23-30.
37. Agostoni A, Cicardi M. Drug-induced angioedema without urticaria. *Drug Saf* 2001;24:599-606.
38. Schmidt TD, McGrath KM. Angiotensin-converting enzyme inhibitor angioedema of the intestine: a case report and review of the literature. *Am J Med Sci* 2002;324:106-108.
39. Bas M, Hoffmann TK, Bier H, Kojda G. Increased C-reactive protein in ACE-inhibitor-induced angioedema. *Br J Clin Pharmacol* 2005;59:233-238.
40. Nussberger J, Cugno M, Cicardi M. Bradykinin-mediated angioedema. *N Engl J Med* 2002;347:621-622.
41. Nussberger J, Cugno M, Amstutz C, Cicardi M, Pellacani A, Agostoni A. Plasma bradykinin in angio-oedema. *Lancet* 1998;351:1693-1697.
42. Adam A, Cugno M, Molinaro G, Perez M, Lepage Y, Agostoni A. Aminopeptidase P in individuals with a history of angio-oedema on ACE inhibitors. *Lancet* 2002;359:2088-2089.
43. Lefebvre J, Murphey LJ, Hartert TV, Jiao SR, Simmons WH, Brown NJ. Dipeptidyl peptidase IV activity in patients with ACE-inhibitor-associated angioedema. *Hypertension* 2002;39:460-464.
44. Agostoni A, Cicardi M, Cugno M, Zingale LC, Gioffre D, Nussberger J. Angioedema due to angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Immunopharmacology* 1999;44;1-2:21-25.
45. Bas M, Kojda G, Bier H, Hoffmann TK. Durch ACE-Hemmer induziertes Angioödem des Kopf-Hals-Bereichs. Eine Frage der Zeit? *HNO* 2004;52 (10):886-890.
46. McMurray JJ, Pfeffer MA, Swedberg K, Dzau VJ. Which inhibitor of the renin-angiotensin system should be used in chronic heart failure and acute myocardial infarction? *Circulation* 2004;110;20:3281-3288.
47. Iwai M, Chen R, Li Z, Shiuchi T, Suzuki J, Ide A, Tsuda M, Okumura M, Min LJ, Mogi M, Horiuchi M. Deletion of angiotensin II type 2 receptor exaggerated atherosclerosis in apolipoprotein E-null mice. *Circulation* 2005;112;11:1636-1643.
48. Hiyoshi H, Yayama K, Takano M, Okamoto H. Stimulation of cyclic GMP production via AT₂ and B₂ receptors in the pressure-overloaded aorta after banding. *Hypertension* 2004;43;6:1258-1263.
49. Hiyoshi H, Yayama K, Takano M, Okamoto H. Angiotensin type 2 receptor-mediated phosphorylation of eNOS in the aortas of mice with 2-kidney, 1-clip hypertension. *Hypertension* 2005;45;5:967-973.
50. Campbell DJ, Krum H, Esler MD. Losartan increases bradykinin levels in hypertensive humans. *Circulation* 2005;111:315-320.
51. Pfeffer MA, McMurray JJ, Velazquez EJ, Rouleau JL, Kober L, Maggioni AP, Solomon SD, Swedberg K, Van de WF, White H, Leimberger JD, Henis M, Edwards S, Zelenkofske S, Sellers MA, Califf RM. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *N Engl J Med* 2003;349:1893-1906.
52. McMurray JJ, Ostergren J, Swedberg K, Granger CB, Held P, Michelson EL, Olofsson B, Yusuf S, Pfeffer MA. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function taking angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Added trial. *Lancet* 2003;362;9386:767-771.
53. Lerman A, Zeiher AM. Endothelial function: cardiac events. *Circulation* 2005;111;3:363-368.
54. Drexler H, Hayoz D, Munzel T, Hornig B, Just H, Brunner HR, Zelis R. Endothelial function in chronic congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1992;69:1596-1601.
55. Heitzer T, Yla-Herttuala S, Luoma J, Kurz S, Munzel T, Just H, Olschewski M, Drexler H. Cigarette smoking potentiates endothelial dysfunction of forearm resistance vessels in patients with hypercholesterolemia. Role of oxidized LDL. *Circulation* 1996;93;7:1346-1353.
56. Kojda G, Harrison DG. Interactions between NO and reactive oxygen species: Pathophysiological importance in atherosclerosis, hypertension, diabetes and heart failure. *Cardiovasc Res* 1999;43:562-571.
57. Heitzer T, Just H, Munzel T. Antioxidant vitamin C improves endothelial dysfunction in chronic smokers. *Circulation* 1996;94;1:6-9.
58. Kojda G, Stein D, Kottenberg E, Schnaith EM, Noack E. In vivo effects of pentaerythritol-tetranitrate and isosorbide-5-mononitrate on the development of atherosclerosis and endothelial dysfunction in cholesterol-fed rabbits. *J Cardiovasc Pharmacol* 1995;25:763-773.
59. Hacker A, Müller S, Meyer W, Kojda G. The Nitric Oxide Donor Pentaerythritol Tetranitrate Can Preserve Endothelial Function in Established Atherosclerosis. *Br J Pharmacol* 2001;132:1707-1714.
60. Müller S, Laber U, Mullenheim J, Meyer W, Kojda G. Preserved endothelial function after long-term eccentric isosorbide mononitrate despite moderate nitrate tolerance. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1994-2000.
61. Müller S, König I, Meyer W, Kojda G. Inhibition of vascular oxidative stress in hypercholesterolemia by eccentric isosorbide mononitrate. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:624-631.
62. Morris JL, Zaman AG, Smyllie JH, Cowan JC. Nitrates in myocardial infarction: Influence on infarct size, reperfusion, and ventricular remodelling. *Br Heart J* 1995;73:310-319.
63. Munzel T, Mollnau H, Hartmann M, Geiger C, Oelze M, Warnholtz A, Yehia AH, Forstermann U, Meinertz T. Effects of a nitrate-free interval on tolerance, vasoconstrictor sensitivity and vascular superoxide production. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:628-634.
64. Schulz E, Tsilimigias N, Rinze R, Reiter B, Wendt M, Oelze M, Woelken-Wekmüller S, Walter U, Reichenspurner H, Meinertz T, Münzel T. Functional and biochemical analysis of endothelial (dys)function and NO/cGMP signaling in human blood vessels with and without nitroglycerin pretreatment. *Circulation* 2002;105:1170-1175.
65. Jurt U, Gori T, Parker JD. Pentaerythritol tetranitrate therapy is not associated with the development of tolerance. *Eur Heart J* 2001;21(suppl):438(P2306).
66. Jurt U, Gori T, Ravandi A, Babaei S, Zaman P, Parker JD. Differential effects of pentaerythritol tetranitrate and nitroglycerin on the development of tolerance and evidence of lipid peroxidation: a human in vivo study. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:854-859.
67. Gori T, Al Hesayan A, Jolliffe C, Parker JD. Comparison of the effects of pentaerythritol tetranitrate and nitroglycerin on endothelium-dependent vasorelaxation in male volunteers. *Am J Cardiol* 2003;91;11:1392-1394.
68. Oberle S, Abate A, Grosser N, Vreman HJ, Dennerly PA, Schneider HT, Stalleicke D, Schröder H. Heme oxygenase-1 induction may explain the antioxidant profile of pentaerythritol trinitrate. *Biochem Biophys Res Commun* 2002;290:1539-1544.
69. Taylor AL, Ziesche S, Yancy C, Carson P, D'Agostino R, Jr., Ferdinand K, Taylor M, Adams K, Sabolinski M, Worcel M, Cohn JN. Combination of isosorbide dinitrate and hydralazine in blacks with heart failure. *N Engl J Med* 2004;351:2049-2057.
70. Taylor AL, Cohn JN, Worcel M, Franciosa JA. The African-American Heart Failure Trial: background, rationale and significance. *J Natl Med Assoc* 2002;94;9:762-769.
71. Hayashi MA, Camargo AC. The Bradykinin-potentiating peptides from venom gland and brain of Bothrops jararaca contain highly site specific inhibitors of the somatic angiotensin-converting enzyme. *Toxicol* 2005;45;8:1163-1170.

Der Artikel fasst Inhalte der Vorträge von Prof. Dr. Wilhelm Krone, Klinik II und Poliklinik für innere Medizin, Universitätsklinikum Köln, Prof. Dr. Thomas Münzel, II. Medizinische Klinik, Universitätsklinikum Mainz, Prof. Dr. Jürg Nussberger, Abteilung für Hypertonie und vaskuläre Medizin, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois, Lausanne und Prof. Dr. Christian Grohé, Medizinische Klinik II, Universitätsklinikum Bonn zusammen.

Fortbildungs-Fragebogen 3/2006

Hier finden Sie 8 Fortbildungsfragen zum Hauptartikel. Bei Beantwortung und Faxantwort erhalten Sie einen Fortbildungspunkt auf dem Postweg. Sie erhalten den Fortbildungspunkt für die Kategorie „Bearbeiten von Lektionen“ (zertifiziert durch die Apothekerkammer Niedersachsen, Veranstaltungs-Nr. 3064). Es ist pro Aufgabe nur eine Antwort richtig. Die Lösungen werden Ihnen zusammen mit dem Fortbildungspunkt mitgeteilt. **Bitte tragen Sie unbedingt Ihre Postanschrift und Ihre Telefon-Nummer (für evtl. Rückfragen) in das Faxformblatt ein!** Die Faxnummer lautet: 02 11 / 81-1 47 81.

1. Welche Aussage zu Statinen ist richtig?

- A) Statine führen zu einer Verringerung des HDL-Spiegels.
B) Patienten mit hohem LDL-Spiegel profitieren stärker als Patienten mit niedrigem LDL-Spiegel.
C) Farnesyl-Pyrophosphat ist eine Cholesterol-Vorstufe.
D) HDL und LDL werden gleichermaßen gesenkt.

2. Welches ist keine pleiotrope Wirkung der Statine?

- A) Plaque-Stabilisierung
B) LDL-Senkung
C) Endothelprotektion
D) Immunmodulation

3. Welche Aussage zur Therapie mit ACE-Hemmern ist falsch?

- A) Bradykinin ist an der blutdrucksenkenden Wirkung beteiligt.
B) Bradykinin wird durch ACE aktiviert.
C) ACE-Hemmer blockieren die Bildung von Angiotensin II.
D) Der blutdrucksenkende Effekt kommt u.a. durch eine Hemmung der Aldosteronausschüttung zustande.

4. Welche Aussage ist richtig? Das ACE-Hemmer-induzierte Angioödem...

- A) ...ist mit Antihistaminika therapierbar.
B) ...ist eine entzündliche Reaktion und mit Corticoiden behandelbar.
C) ...geht einher mit einem erhöhten Bradykininspiegel.
D) ...tritt nur im Gesicht auf.

5. Durch eine Therapie mit ACE-Hemmern kann ein Angioödem ausgelöst werden. Die Häufigkeit beträgt etwa:

- A) 5 % B) 0,5 %
C) 0,1 % D) 0,05 %

6. Welche Aussage trifft zu?

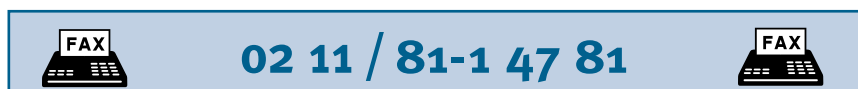
- A) AT₁-Blocker können die Plasmakonzentration von Bradykinin erhöhen.
B) AT₁-Blocker verhindern die vasokonstriktorische Wirkung von Angiotensin II am AT₂-Rezeptor.
C) AT₁-Blocker lösen keine Angioödeme aus.
D) Eine Kombinationstherapie aus AT₁-Blockern und ACE-Hemmern führt zu einer deutlichen Verbesserung der Mortalität.

7. Welche Aussage zur endothelialen Dysfunktion ist falsch?

- A) Hypertonie, Rauchen und Diabetes mellitus stellen Risikofaktoren für eine endotheliale Dysfunktion dar.
B) Superoxid bildet zusammen mit Stickstoffmonoxid endothelschädigendes Peroxynitrit.
C) Eine Entkoppelung der eNOS führt zu vermehrter NO-Produktion.
D) Die endotheliale Funktion lässt sich mit Hilfe der endothelabhängigen Vasorelaxation bestimmen.

8. Welches der folgenden Aussagen zur Nitrate ist falsch?

- A) Nitrate wirken über die enzymatische Freisetzung von NO im Endothel und im glatten Muskel.
B) Der myokardiale Sauerstoffbedarf sinkt, während das Sauerstoffangebot steigt.
C) Bei Nichteinhaltung der Nitratpause kommt es zur Toleranz.
D) Nitrate bewirken eine Aktivierung der eNOS.



Berufsbezeichnung: Apotheker/in PTA

Fax-Formblatt mit Ihrem Anliegen

BITTE UNBEDINGT IHRE POST-ANSCHRIFT HIER EINTRAGEN!

Apothekenstempel

Ich möchte das Apotheken-Magazin regelmäßig erhalten

Ich abonniere das Apotheken-Magazin zum Jahresvorzugspreis von 25,- EUR (10 Ausgaben inkl. MwSt. und Versand, Inland). Das Abonnement gilt für ein Jahr und kann danach jederzeit gekündigt werden.

Wichtig: Dieses Angebot gilt nur in der Bundesrepublik Deutschland.
Gebr. Storck GmbH & Co. Verlags oHG · Bebelstraße 102 · 46049 Oberhausen
Telefon 02 08-8 48 02 24 · Fax 02 08-8 48 02 42

Name, Vorname

Ich möchte den Arzneimittelpass für Schwangere bestellen

Ich bestelle den Arzneimittelpass für Schwangere zum Preis von 10,00 EUR (Einheit mit 50 Stück incl. MWST) plus Versand/Porto (Inland: 2,50 EUR).

Profile - zertifizierte Fortbildung, Gotening 33, 50679 Köln
profile-fortbildung@t-online.de, Telefon 0172-20 69 667, Fax 01805 060 348 871 35

Straße / Haus-Nr. / PLZ / Ort

Datum / Unterschrift