



**Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg**  
**Fakultät für Klinische Medizin Mannheim**  
**Dissertations-Kurzfassung**

**Einfluss des Metalloproteaseinhibitors B10088496 in Kombination  
mit Eprosartan auf das Herz-Kreislauf-System transgen-  
hypertensiver TGR(mREN2)27-Ratten**

Autor: Stefanie Klimm  
Institut / Klinik: Institut für Pharmakologie und Toxikologie  
Doktorvater: Prof. Dr. med. Dr. h.c. B. Lemmer

In der vorliegenden Arbeit wurde der antihypertensive Effekt des Metalloproteaseinhibitors (MPI) B10088496 in Kombination mit dem AT<sub>1</sub>-Rezeptor-Antagonisten Eprosartan evaluiert. Als Tiermodell der sekundären Hypertonie wurden transgen-hypertensive TGR(mREN27)-Ratten verwendet. Sprague Dawley Ratten dienten als normotensive Kontrollen. Sowohl Blutdruck und Herzfrequenz, als auch die motorische Aktivität wurden radiotelemetrisch gemessen.

Nach einmaliger abendlicher i.p. Applikation aufsteigender Dosen von B10088496 kam es zu einem signifikanten, dosisabhängigen Abfall des systolischen und diastolischen Blutdruckes, sowie zu einer Normalisierung des pathologischen Blutdruckprofils. Eine starke, v.a. nächtliche Aktivitätsminderung der Ratten mit gleichzeitiger Verringerung der Trinkmenge um circa 50 % lässt einen sedativen Nebeneffekt des Medikamentes vermuten. Im Gegensatz zu den Akutexperimenten führte die orale Applikation von B10088496 über das Trinkwasser zu keiner signifikanten Blutdrucksenkung, was für eine geringe orale Bioverfügbarkeit von B10088496 spricht. In den abschließenden chronischen Versuchen wurde die Monotherapie mit Eprosartan (20 mg/kg/d) mit der Kombinationstherapie Eprosartan (20 mg/kg/d) und B10088496 (120 mg/kg/d) verglichen. Die Medikamente wurden oral über das Trinkwasser verabreicht. Beide Behandlungsgruppen konnten über den gesamten Zeitraum von 6 Wochen den Blutdruck gleichermaßen deutlich senken. Die Trinkmenge nach chronischer Therapie war über 24 h um bis zu 35 % niedriger als vor Therapie, während sich an der Nahrungsaufnahme bei der Behandlung nichts änderte. Motorische Aktivität und Herzfrequenz, sowie die renalen Ausscheidungsparameter (Kreatinin, Nitrat/Nitrit, Protein, Elektrolyte) blieben von beiden Therapien weitgehend unbeeinflusst. Auch in den Organgewichten (Herz, Niere, Nebenniere) unterschieden sich beide Behandlungsgruppen nicht.

Durch die signifikante Blutdrucksenkung, sowie die Normalisierung des Blutdruckprofils nach i.p. Applikation besitzt B10088496 das Potential, ein Entstehen bzw. ein Vorranschreiten schwerer Endorganschäden zu verhindern. Die geringe Bioverfügbarkeit und sedative Nebenwirkung von B10088496 stellen jedoch noch limitierende Faktoren bezüglich des Einsatzes dieses neuen Medikamentes auf dem Markt dar.