

Journal für **Hypertonie**

Austrian Journal of Hypertension

Österreichische Zeitschrift für Hochdruckerkrankungen

**Pharmakokinetik und
Pharmakodynamik von
Antihypertensiva**

Wenzel RR, Wenzel MQ

Journal für Hypertonie - Austrian

Journal of Hypertension 2012; 16

(Sonderheft 1), 16-21

Homepage:

www.kup.at/hypertonie

Online-Datenbank
mit Autoren-
und Stichwortsuche

Offizielles Organ der
Österreichischen Gesellschaft für Hypertensiologie



Österreichische Gesellschaft für
Hypertensiologie
www.hochdruckliga.at

Indexed in EMBASE/Scopus

Datenschutz:

Ihre Daten unterliegen dem Datenschutzgesetz und werden nicht an Dritte weitergegeben. Die Daten werden vom Verlag ausschließlich für den Versand der PDF-Files des Journals für Hypertonie und eventueller weiterer Informationen das Journal betreffend genutzt.

Lieferung:

Die Lieferung umfasst die jeweils aktuelle Ausgabe des Journals für Hypertonie. Sie werden per E-Mail informiert, durch Klick auf den gesendeten Link erhalten Sie die komplette Ausgabe als PDF (Umfang ca. 5–10 MB). Außerhalb dieses Angebots ist keine Lieferung möglich.

Abbestellen:

Das Gratis-Online-Abonnement kann jederzeit per Mausklick wieder abbestellt werden. In jeder Benachrichtigung finden Sie die Information, wie das Abo abbestellt werden kann.

Das e-Journal

Journal für Hypertonie

- ✓ steht als PDF-Datei (ca. 5–10 MB) stets internetunabhängig zur Verfügung
- ✓ kann bei geringem Platzaufwand gespeichert werden
- ✓ ist jederzeit abrufbar
- ✓ bietet einen direkten, ortsunabhängigen Zugriff
- ✓ ist funktionsfähig auf Tablets, iPads und den meisten marktüblichen e-Book-Readern
- ✓ ist leicht im Volltext durchsuchbar
- ✓ umfasst neben Texten und Bildern ggf. auch eingebettete Videosequenzen.

Pharmakokinetik und Pharmakodynamik von Antihypertensiva

R. R. Wenzel, M. Q. Wenzel

■ Einführung

Die Pharmakologie jedes Medikamentes hängt von verschiedenen Faktoren ab und wird in Pharmakokinetik und Pharmakodynamik eingeteilt. Hierbei spielen sowohl die verschriebene Dosis, die verabreichte Dosis, die Konzentration am Wirkort und die Intensität der Wirkung eine wichtige Rolle (Abb. 1). Die häufigsten Fehler passieren bei der Verschreibung, der Compliance des Patienten auf allen Ebenen (Abholen des Medikamentes von der Apotheke, regelmäßige Einnahme, Verwechslung, Vergesslichkeit u. ä.), aber auch physikalische Faktoren, wie Resorption, Körpermasse, Verteilungsvolumen, Eiweißbindung u. ä. spielen eine wichtige Rolle. Auch genetische Faktoren und der funktionelle Status gewisser Rezeptoren können hier mit hinein spielen.

Viele der oben genannten Faktoren sind nicht, einige jedoch ganz wesentlich beeinflussbar. Hier sollte unser Bestreben ansetzen, um eine möglichst verlässliche und gleichmäßige Wirkung zu erreichen, was bei der Hypertonietherapie ganz besonders wichtig ist.

Auch Antihypertensiva unterliegen verschiedenen pharmakologischen Besonderheiten, wie wir sie auch für andere Medikamente kennen. Hierzu gehört insbesondere auch die Frage des Metabolismus. Bei eingeschränkter Nierenfunktion ist darauf zu achten, dass gewisse Pharmaka in der Dosis angepasst oder ganz vermieden werden. Hierfür gibt es mittlerweile einige hervorragende Tools, mit denen man am Computer, besser aber noch mittels mobilen kittel-taschenfähigen Geräten (z. B. iPod, Smartphone o. ä.), arbeiten kann. Folgende Internetadressen sind besonders hilfreich und werden professionell von anerkannten akademischen Institutionen gepflegt und von uns im täglichen Alltag verwendet:

- www.dosing.de (kostenlos)
- Checkliste Arzneimittel A-Z online (Thieme, kostenpflichtig)
- www.uptodate.com (kostenpflichtig)

- www.epocrates.com (Medikamente kostenlos, restliche medizinische Datenbank kostenpflichtig)

■ Basis der Pharmakologie von Antihypertensiva

Als Pharmakokinetik bezeichnet man die Verteilung, Resorption, Transformation und Exkretion von Medikamenten und als Pharmakodynamik die pharmakologischen Effekte mit Wirkung und Nebenwirkung bis hin zur Rezeptorbindung (Abb. 2).

Therapeutische Breite

Die therapeutische Breite – erklärt am Beispiel eines Antibiotikums – definiert sich aus der Grenze zwischen der Dosis, bei der eine maximale Wirkung erreicht werden kann, und der Dosis, bei der die Letalität beginnt. Idealerweise sollte eine Substanz bei der Dosis, bei der die höchstmögliche Wirkung erreicht wird, eine Letalität von 0 % haben (LD25/ED75). Je größer der Abstand zwischen Dosis mit maximaler Wirkung und Dosis, bei der die Letalität beginnt, > 0 % zu liegen, desto größer ist die therapeutische Breite.

Wiederholte Gabe

Die wiederholte Gabe von Pharmaka führt häufig erst nach einigen Tagen zu einem so genannten „steady state“, bei dem die Wirkspiegel sich auf einem stabilen Niveau einpendeln. Dies gilt auch für zahlreiche Antihypertensiva, sodass die Wirkung eines Antihypertensivums niemals in den ersten Tagen beurteilt werden sollte. Vielmehr sollte daher mehrere Tage oder sogar Wochen gewartet werden, bis man die Wirkung definitiv beurteilt.

Bioverfügbarkeit

Die Bioverfügbarkeit einer Substanz bezeichnet den Umfang und die Geschwindigkeit, in der sie absorbiert wird und im Kreislauf erscheint. Diese ist definitionsgemäß bei i.v.-Gabe nahezu immer 100 %. Bei oralen Medikamenten hängt die Bioverfügbarkeit von verschiedenen Faktoren ab. Dazu gehören z. B. der Anteil eines Medikamentes, der sich gelöst im Magen-Darm-Trakt befindet, der Anteil, der in der Darmmukosa resorbiert wird, und der Anteil, der in der Leber durch einen „First-pass-Effekt“ eliminiert wird. All diese Faktoren tragen dazu bei, dass von 100 %



Abbildung 1: Von der Verschreibung zur Wirkung.

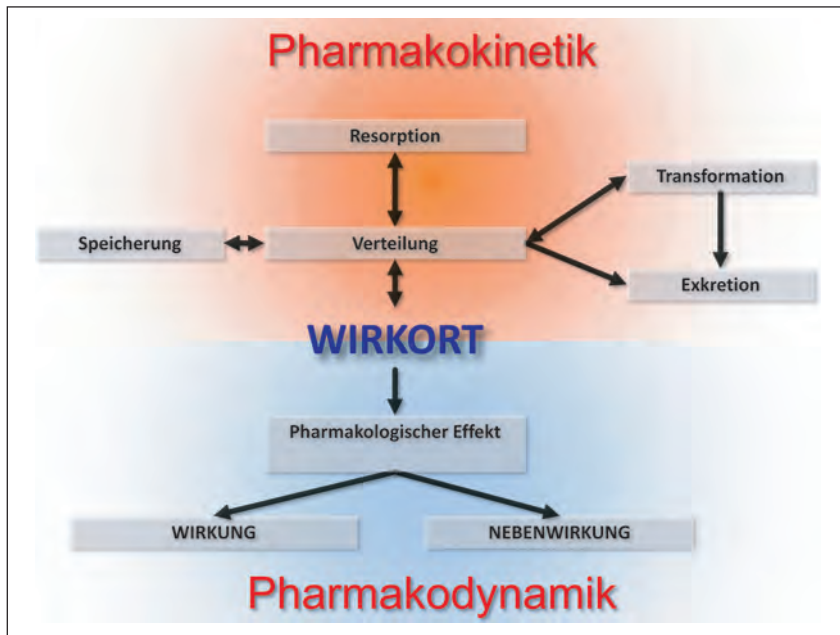


Abbildung 2: Faktoren, die bei Pharmakokinetik und -dynamik Einfluss auf die Wirkung einer Substanz haben.

der eingenommenen Dosis eines Medikaments letztlich am Ende nur ein Prozentsatz $< 100\%$ zur Verfügung steht. Diese Menge wird als Bioverfügbarkeit bezeichnet. Idealerweise sollte die Bioverfügbarkeit hoch sein (d. h. $> 90\%$). Je niedriger die Bioverfügbarkeit ist, desto größere Mengen müssen eingenommen werden, um die gleiche Wirkung zu erreichen. Gleichzeitig besteht die Gefahr, dass die Nebenwirkungen im Gastrointestinaltrakt steigen.

Elimination

Die Elimination einer Substanz bezeichnet den Anteil an renal oder hepatisch eliminierten Medikamenten. Renal werden Medikamente bis zu einem Molekulargewicht von etwa 15.000 glomerulär filtriert. Ionisierte Säuren und Basen können zusätzlich tubulär sezerniert, aber auch tubulär rückresorbiert werden.

niert, aber auch tubulär rückresorbiert werden.

Die Mindestmolekülgröße für eine hepatische Elimination beträgt > 500 Dalton. Durch Konjugation kann das Molekulargewicht weiter vergrößert werden.

Hydrophile Medikamente werden in erster Linie renal eliminiert, während hydrophobe Medikamente in erster Linie hepatisch eliminiert und letztlich über die Galle ausgeschieden werden. Allerdings besteht eine dritte Option, bei der ein hydrophobes Medikament in der Leber zu einem hydrophileren Metaboliten umgewandelt und dann renal eliminiert wird.

Die extrarenale Elimination einer Substanz bezeichnet man als Q_0 . Umgekehrt

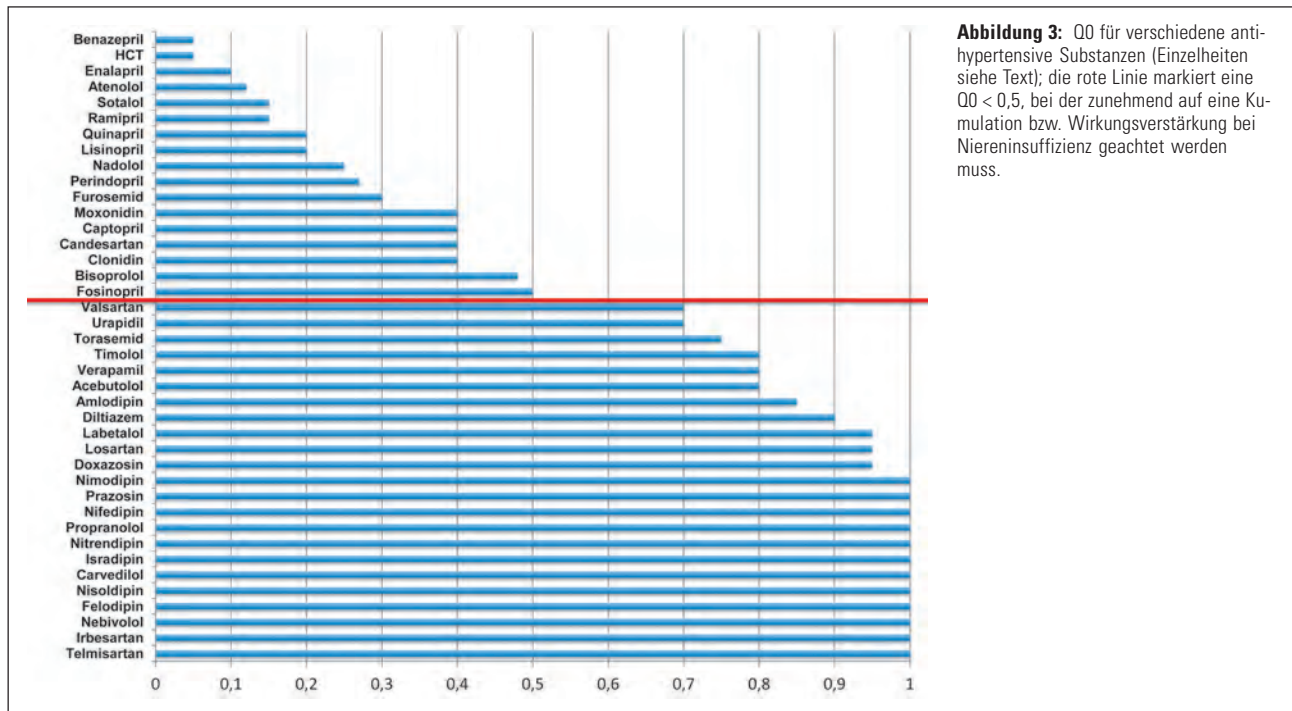
ist die Differenz von $(1 \text{ minus } Q_0)$ der bioverfügbare Dosisannteil bei normaler Nierenfunktion, welcher renal eliminiert wird. Es ist einleuchtend, dass bei einer sehr geringen Q_0 die Kreatinin-Clearance ganz wesentlich zur Elimination beiträgt. Das heißt, dass Pharmaka, welche eine niedrige Q_0 haben (deutlich $< 0,5$), mit zunehmendem Grad der Niereninsuffizienz kumulieren. In Abbildung 3 ist eine Auswahl an Antihypertensiva dargestellt, welche mit ihrer jeweiligen Q_0 -Substanz oberhalb der roten Linie zunehmend kumulieren und die daher vor allem bei höhergradiger Niereninsuffizienz in ihrer Dosis angepasst werden sollten. Andererseits kann man diesen Effekt ausnutzen, um einen höheren Wirkspiegel zu erreichen, ohne die orale Einnahme zu steigern.

Für die Pharmakodynamik von Antihypertensiva gilt, dass sie eine möglichst langsame einschleichende Wirkung und eine lange Wirkungsdauer deutlich > 24 Stunden erreichen sollten. Kurz wirksame Antihypertensiva, wie sie in den vergangenen 30 Jahren eingesetzt wurden, sind aus heutiger Sicht nahezu obsolet, da sie auch ein erhöhtes Risiko für Gehirn- und Myokardischämien mit sich bringen. Grund dafür ist, dass diese Substanzen zu einem sehr raschen und starken, zum Teil auch schlecht berechenbaren Blutdruckabfall führen, der gerade bei Hypertonikern mit gestörter Autoregulation des zerebralen und myokardialen Kreislaufes zu einer zum Teil lebensbedrohlichen Ischämie führen kann. Daher sind aus heutiger Sicht schnell wirksame Kalziumantagonisten (z. B. Nifedipin-Tropfen oder -Spray) zu vermeiden. Hinzu kommt, dass heute bekannt ist, dass große Schwankungen

Tabelle 1: Zentrale Sympathikolytika

Name	Halbwertszeit (h)	Bioverfügbarkeit (%)	Metabolismus	Kumulation bei Niereninsuffizienz	Info
Alpha-Methyl-DOPA	12 (?)	25	Decarboxylation zu α -M-Noradrenalin (ZNS), Kumulation bei NI	Dosisintervall 8 $\rightarrow$ 12 $\rightarrow$ 24 h Kreatinin-Clearance $> 50 / < 50 / < 10$	α_2 -Agonist (ZNS), bei Schwangerschaftshypertonie
Clonidin	6–10	75–90	H & R	Verdoppelung der HWZ	α_2 -Agonist postsynaptisch (ZNS)
Moxonidin	12	60	H, R	Reduktion der maximalen Dosis	I1-Agonist (ZNS)
Urapidil	3	78	H (20 % R)	Dosisreduktion	Postsynaptischer α_1 -Blocker, schwache β_1 -Blockade und Stimulation von 5-HT _{1A} -Serotoninrezeptoren (ZNS)

NI: Niereninsuffizienz; H: hepatisch; R: renal; HWZ: Halbwertszeit



im Blutdruck durch schnell anflutende und kurz wirksame Antihypertensiva das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse letztlich erhöhen. Die pharmakodynamische Wirkung von Antihypertensiva kann besonders gut durch die 24-Stunden-Blutdruckmessung erfasst werden, hierbei spielen Faktoren wie die „Trough-to-Peak-Ratio“, die „Morning-to-Evening-Ratio“ und der Smoothness-Index (SI) eine wichtige Rolle. Die besten Antihypertensiva wirken auch nach 24 Stunden noch so gut, dass der Patient vor Tabletteneinnahme am

nächsten Morgen immer noch eine optimale antihypertensive Wirkung hat.

■ Pharmakologie einzelner Substanzklassen

Zentrale Sympathikolytika

Tabelle 1 zeigt die wesentlichen pharmakologischen Daten von zentralen Sympathikolytika. Neben Alpha-Methyl-Dopa, welches heute in erster Linie nur noch in der Schwangerschaftshypertonie eingesetzt wird, stehen Moxonidin und Rilmenidin als moderne

Imidazol-Antagonisten mit zentralnervöser Wirkung zur Verfügung.

Urapidil ist ein hervorragendes Sympathikolytikum mit sowohl peripherer α -Adrenozeptor-blockierender Wirkung als auch zentralnervöser sympathikolytischer Wirkung. Diese Substanz eignet sich hervorragend bei hypertensiven Krisen und hypertensiven Notfällen als i.v.-Therapie. Ergänzend kann Urapidil auch als Additiv-Antihypertensivum in retardierter Form bei therapieresistenter Hypertonie verabreicht werden.

Tabelle 2: Klassifikation von Betablockern. Nach [Brislow MR et al. Clin Cardiol 1998; 21]

1. Generation	Nicht selektiv	z. B. Propranolol
2. Generation	β_1 -selektiv	z. B. Atenolol, Metoprolol, Bisoprolol, Betaxolol
3. Generation Betablockade und Vasodilatation	Nicht selektiv β_1 -selektiv	Carvedilol (Alphablockade) Nebivolol (NO-Freisetzung)

Betablocker

Wir unterscheiden je nach Generationen selektive und hochselektive Betablocker mit oder ohne vasodilatierende Wirkung (Tab. 2). Die Wirkung von Betablockern ist idealerweise auf β_1 -Rezeptoren beschränkt, β_2 -Rezeptoren

Tabelle 3: Adrenerge Rezeptoren

	Betablocker			
	β_1	β_2	α_1	α_2
Gefäße	Dilatation	Dilatation	Konstriktion	Konstriktion
Bronchien	Dilatation	Dilatation		
Myokard	Herzfrequenz ↑ Kontraktilität ↑ Relaxation ↑ Apoptosis	Herzfrequenz ↑ Kontraktilität ↑ Relaxation ↑	Kontraktilität Hypertrophie	
SNS		Noradrenalinfreisetzung ↑	Noradrenalinfreisetzung ↓	Noradrenalinfreisetzung ↓
Niere	Reninfreisetzung ↑	Reninfreisetzung ↑		

Tabelle 4: Betablocker

Name	β_1/β_2	Bioverfügbarkeit	Lipophil	Elimination	Halbwertszeit (h)	Wirkdauer (h)
Metoprolol	+	50 %	+	H	2–5	8–15
Propranolol	0	30 %	+++	R, H	2–5	8–15
Atenolol	+	50 %	0	R	4–12	15–24
Bisoprolol	++	90 %	+	R, H	4–12	15–24
Carvedilol	0	25 %	++	R, H	4–12	15–24
Nebivolol	+++	90 %	++	H	24	20–40

H: hepatisch; R: renal

sollten aufgrund ihrer broncho- und vasodilatierenden Wirkung nicht blockiert werden (Tab. 3).

In Tabelle 4 sind die wesentlichen pharmakologischen Daten der derzeitigen Betablocker nochmals zusammengefasst. Betablocker interagieren mit Antiarrhythmika und Digitalis und können dort die Bradykardieneigung und die AV-Blockierung verstärken. Auch die Kombination mit Antidiabetika kann beeinflusst werden.

Hemmer des Renin-Angiotensin-Systems

Es gibt in erster Linie 3 Substanzklassen, die in das Renin-Angiotensin-System eingreifen: ACE-Hemmer, AT_1 -Antagonisten und Renin-Antagonisten.

ACE-Hemmer sind eine etablierte und alt bewährte Substanz, die neben der Hemmung der Angiotensin-II-Bildung die Bradykinin-Wirkung verstärken. Aus heutiger Sicht sollten bevorzugt lang wirksame ACE-Hemmer eingesetzt werden; vor allem Captopril und Enalapril sind aufgrund ihrer zu kurzen Halbwertszeit nicht mehr geeignet, da sie 2–3× täglich gegeben werden müssen. Auch ACE-Hemmer haben diverse Interaktionen, die berücksichtigt werden müssen. So können sie u. a. mit Allopurinol und Immunsuppressiva interagieren, nicht-steroidale Antirheumatika hemmen die Wirkung

von ACE-Hemmern. In Kombination mit kaliumsparenden Diuretika erhöht sich das Risiko für eine Hyperkaliämie (Tab. 5).

AT_1 -Rezeptorantagonisten wirken direkt am AT_1 -Rezeptor. Auch hier gilt, dass bevorzugt länger wirksame AT_1 -Antagonisten gegeben werden sollten (Tab. 6) und dass die Pharmakokinetik des ersten und ältesten AT_1 -Rezeptorantagonisten (Losartan) eine 1× tägliche Gabe aufgrund der zu kurzen Halbwertszeit nicht rechtfertigt (Tab. 7).

Einige Sartane gehen eine so genannte „unüberwindbare Rezeptorbindung“ ein. Dies bedeutet, dass für die Lebensdauer eines AT_1 -Rezeptors dieser durch den AT_1 -Rezeptorantagonisten blockiert ist. Diese unüberwindbare Rezeptorbin-

dung ist für moderne Sartane, wie z. B. Candesartan, nachgewiesen.

Renin-Inhibitoren

Der derzeit einzige zugelassene Renin-Inhibitor heißt Aliskiren und wirkt durch Bindung an die Protease Renin mittels einer direkten Reninhemmung, wodurch die Umwandlung von Angiotensinogen im Angiotensin I verhindert wird. Die Halbwertszeit von Aliskiren beträgt 20–40 Stunden, die Q_0 liegt bei 0,92. Bisher gibt es wenige Daten zur Langzeitbehandlung mit dieser Substanzklasse. In Kombination mit anderen Hemmern des Renin-Angiotensin-Systems steigt jedoch die Nebenwirkungsrate vor allem für Hyperkaliämien und Nierenversagen, sodass die Substanzklasse (besonders bei Diabetikern)

Tabelle 5: ACE-Hemmer

Name	Pro-Drug	Bioverfügbarkeit	Elimination	Dosisanpassung (ml/Min.)	Wirkbeginn	Wirkdauer (h)
Captopril	–	70 %	N	< 60	15 Min.	3
Enalapril	+	40	N	< 60	2 h	11
Benazepril	+	40	N, H	< 30	1 h	10–11
Cilazapril	+	70	N	< 60	2 h	12
Fosinopril	+	35	N, H	–	1 h	11
Lisinopril	–	25	N	< 60	1 h	12
Perindopril	+	30	N	< 60	2 h	3–10
Quinapril	+	60	N	< 60	2 h	11–17
Ramipril	+	70	N	< 60	2	13–17

H: hepatisch; N: Niere

Tabelle 6: AT_1 -Rezeptorantagonisten

Name	Bioverfügbarkeit (%)	Aktive Metaboliten	Halbwertszeit (h)	Elimination	Wirkungsbeginn Maximale Wirkung
Losartan	25–33	E3174	1,5–2 (6–9)	14 % H, 86 % R	6 h 1 h (3–4 h)
Valsartan	25	Nein	6	70 % H, 30 % R	2 Wochen 2–4 h
Candesartan	42	Ja	5–11	40 % H, 60 % R	2–3 h 6–8 h
Eprosartan	15	Nein	6	90 % H, 10 % R	1–2 h
Olmesartan	26	Ja	13	60 % H, 40 % R	1–2 h
Telmisartan	45	Nein	20–24	98 % H	1–2 h 0,5–1 h

H: hepatisch; R: renal

Tabelle 7: AT₁-Rezeptorantagonisten. Erstellt nach Daten aus [Austria Codex 2007, Update 14.2, 2006].

	Maximale Wirkspiegel Wirkdauer	Halbwertszeit	CYP-450-	Leberinsuffizienz	Niereninsuffizienz*
Losartan	1 h (E3174: 3–4 h) 9–13 h (?)	1,5–2 h (E3174: 6–9 h)	Relevant: 2C9-Substrat 2C8/9-Inhibitor Schwach: CYP1A2/2C19/3A4- Inhibitor	Ø	< 30
Eprosartan	1–2 h (?)	5–9 h	Relevant: Ø Schwach: CYP2C8/9-Inhibitor	N. b.	< 30
Valsartan	2–4 h > 24 h	6 h	Relevant: Ø Schwach: CYP2C8/9-Inhibitor	Reduktion (< 80 mg/d)	< 10
Candesartan	6–8 h > 24 h	9 h	Relevant: Ø Schwach: CYP2C8/9-Substrat, 2C8/9-Inhibitor	Reduktion (AUC- Anstieg auf 145 %)	< 20
Irbesartan	1–2 h > 24 h	11–15 h	Relevant: 2C8/9-Inhibitor Schwach: 2C8/9-Substrat, 2D6/3A4-Inhibitor	Nein	Ø
Olmesartan	1–2 h (?)	11–15 h	Keine	Ø	< 20
Telmisartan	0,5–1 h ca. 24 h	24 h	Relevant: Ø Schwach: 2C19-Inhibitor	< 20 Ø (?)	

* Glomeruläre Filtrationsrate (GFR) in ml/Min./m² Körperoberfläche**Tabelle 8:** Diuretika. Aus [Wenzel RR. Diuretika bei Herzinsuffizienz. Nephrologe 2009; 4 (2): 177–91. © Springer Medizin Verlag 2009]. With kind permission of Springer Science+Business Media.

Name	Ausscheidung im Harn			Wirkdauer (h)	Info
	Na ⁺	K ⁺	Cl		
Carboanhydrasehemmer	↑	Ø	↓	8	Schwache diuretische Wirkung, metabolische Azidose
Thiaziddiuretika					Kalziumretention, hypochlorämische Alkalose
Hydrochlorothiazid	↑	↑	↑	2–3	
Chlorthalidon	↑↑	↑↑	↑↑	40–60	
Xipamid	↑↑	↑↑	↑↑	5–8	Wirkung peritubulär (nicht luminal), Hypokaliämie, Insulinresistenz! Zusätzlich leichte Hemmung der Carboanhydrase
Schleifendiuretika	↑↑	↑↑	↑↑	3 (–6)	Kalziumverlust, hypochlorämische Alkalose, Hypokaliämie, Hyperurikämie
Kaliumsparende Diuretika (Amilorid, Triamteren)	↑	↓	↑↑	12 (–24)	Luminal wirksam
Aldosteronantagonisten	↑	↓	↑↑	80–120 (!)	Kompetitive Aldosteronrezeptorbindung (kapillarseitig!), Hemmung der Synthese von Na/K-Transportern

Tabelle 9: Diuretika. Aus [Wenzel RR. Diuretika bei Herzinsuffizienz. Nephrologe 2009; 4 (2): 177–91. © Springer Medizin Verlag 2009]. With kind permission of Springer Science+Business Media.

Name	Dosierung in mg/d (Maximaldosis)	Bioverfügbarkeit (%)	Halbwertszeit (h)	Wirkungsbeginn/ max. Wirkung nach (h)/ Wirkungsdauer
Hydrochlorothiazid	12,5–50 (100)	70	2–3	1 h/4 h/6–12 h
Xipamid	10–40 (80)	100	5–8	1 h/3–6 h/12 h
Chlorthalidon	25–50 (100)	65	40–60	2 h/8 h/50–70 h
Amilorid	5–10 (20)	15–25	6–9	2 h/3–6 h/24 h
Spironolacton	25–100 (200)	70	2–4 (Metabol. 10–20)	48 h (!)/3–5 d/48–72 h
Furosemid	20–80 (1000)	30–70 (!)	1	0,25 h/0,5–1,5 h/4–6 h
Piretanid	3–6 (12)	100	1,5	0,25 h/0,5–1,0 h/4–6 h
Torase mid	5–20 (100)	85	3–4	1–2 h/4–8 h/12–24 h

nicht mit ACE-Hemmern oder AT₁-Rezeptorantagonisten kombiniert werden sollte.

Diuretika

Niedrig dosierte Diuretika sind ein wesentliches Standbein einer antihypertensiven Therapie. Bei Diuretika unterscheiden wir Carboanhydrase-Hemmer, Schleifendiuretika, Thiaziddiuretika und antikaliuretische Diuretika einschließlich Aldosteron-Antagonisten. Für die Hypertoniebehandlung sind im Wesentlichen Thiaziddiuretika sinnvoll. Diese sollten in der Dosis nicht höher als 12,5 mg HCT oder äquivalent eingesetzt werden, solange nicht zusätzlich eine Herzinsuffizienz besteht. Aldosteronantagonisten sind in Fällen des Verdachtes auf einen primären Hyperaldosteronismus bei schweren Hypertonieformen zusätzlich einsetzbar, hierbei sollte jedoch auf das gesteigerte Risiko einer Hyperkaliämie geachtet werden. Die wesentlichen pharmakodynamischen Eigenschaften von Diuretika sind in den Tabellen 8 und 9 zusammengefasst.

Auch bei Diuretika gilt es, Interaktionen zu berücksichtigen. Diese bestehen insbesondere mit Steroiden, Insulin,

Amphotericin, Laxantien, Lithium, diversen Antidiabetika, Allopurinol, diversen Zytostatika und nicht-steroidalen Antirheumatika.

Kalziumantagonisten

Der älteste Kalziumantagonist ist Nifedipin, der in unretardierter Form extrem schnell anflutet und auch in seiner Wirkung sehr kurz ist. Daher ist diese Substanz in der Hypertoniebehandlung nicht mehr einzusetzen. Amlodipin, Manidipin und Lercanidipin sind moderne langwirksame Kalziumantagonisten, die einen hohen Stellenwert in der Hypertoniebehandlung einnehmen (Tab. 10).

Auch Kalziumantagonisten haben Interaktionen, die zu berücksichtigen sind. Dies betrifft insbesondere Interaktionen mit Alphablockern, Carbamazepinen, Cyclosporinen, Barbituraten sowie diverse Cytochrom-P450-Interaktionen.

Vasodilatoren

Vasodilatoren sind Reservesubstanzen, welche bei schwerer Hypertonie einsetzbar sind. So gilt z. B. Minoxidil als Reservemittel, welches deutliche Nebenwirkungen (vor allem orthostatische Dysregulation) mit sich bringt und auch nur in

Kombination mit Schleifendiuretika eingesetzt werden sollte, da es sonst schnell zu einer Hyperhydratation kommen kann (Tab. 11).

■ Cytochrom-P450-Interaktionen

Ein Großteil der Antihypertensiva interagiert mit hepatischen Cytochrom-P450-Hämaproteinen, welche für die Verstoffwechselung wasserunlöslicher Stoffe durch Oxidation verantwortlich sind. Die Interaktion muss bei Kombinationen beachtet werden, insbesondere bei einer Akutmedikation (z. B. mit Antibiotika, Chemotherapeutika o. ä.).

Eine gute kostenlose Datenbank, bei der Cytochrom-P450-Interaktionen (Induktoren und Inhibitoren) nachgelesen werden können, findet sich auf der Homepage der Indiana University School of Medicine unter www.drug-interactions.com und ist auch als PDF zum Download verfügbar.

Weiterführende Literatur beim Verfasser.

Tabelle 10: Kalziumantagonisten

Name	Halbwertszeit (h)	Bioverfügbarkeit (%)	Metabolismus	Maximaler Plasmaspiegel Wirkung
Nifedipin	2–5	40–90	H	5–20 Min.
Felodipin	9–16	20 % (nach FPE)	H (CYP4A)	2–5 h
Amlodipin	> 24–36	64–90	H	6–12 h
Verapamil	5–12	20–40	H, R	1–2 h > 8 h
Diltiazem	3–5	70–80	H	2–4 h 5–7 h

H: hepatisch; R: renal

Korrespondenzadresse:

Prim. Univ.-Doz. Dr. med. René R. Wenzel
Abteilung für Innere Medizin
Allgemeines öffentliches Krankenhaus
Zell am See
Akademisches Lehrkrankenhaus der
Paracelsus Universitätsklinik Salzburg
A-5700 Zell am See
Paracelsusstraße 8
E-Mail: rene@rrwenzel.at

Tabelle 11: Vasodilatoren

Name	Wirkung	Nebenwirkung	Besonderheit
Dihydralazin	Starke periphere Vasodilatation	Orthostatische Dysregulation	Hoher First-pass-Effekt Schwere SNS-Aktivierung
Minoxidil	Reservemittel bei resistenter Hypertonie Stärkster Dilator Kaliumkanal-Öffner (VSMC) Plasma-Halbwertszeit 3–4 h; Wirkdauer 24–72 h	Orthostatische Dysregulation	Hypertrichose Nur in Kombination mit Schleifendiuretika und ggf. Betablockern
Nitroprussid-Natrium	Lichtempfindlich (Stärkste antihypertensive Substanz -> nur unter Intensivüberwachung!)	–	Cyanid-Entstehung Kombination mit Na-Thiosulfat

SNS: sympathisches Nervensystem; VSMC: glatte Gefäßmuskulatur

Mitteilungen aus der Redaktion

Abo-Aktion

Wenn Sie Arzt sind, in Ausbildung zu einem ärztlichen Beruf, oder im Gesundheitsbereich tätig, haben Sie die Möglichkeit, die elektronische Ausgabe dieser Zeitschrift kostenlos zu beziehen.

Die Lieferung umfasst 4–6 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Das e-Journal steht als PDF-Datei (ca. 5–10 MB) zur Verfügung und ist auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

☒ **Bestellung kostenloses e-Journal-Abo**

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

☒ **Bilddatenbank**

☒ **Artikeldatenbank**

☒ **Fallberichte**

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

Impressum

Disclaimers & Copyright

Datenschutzerklärung