

Journal für Kardiologie

Austrian Journal of Cardiology

Österreichische Zeitschrift für Herz-Kreislaufkrankungen

Arterieller Hypertonus und Beta-Blocker
Magometschnigg D

*Journal für Kardiologie - Austrian Journal
of Cardiology 2003; 10 (Supplementum A), 3-6*

Homepage:

www.kup.at/kardiologie

**Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche**

Krause & Pachernegg GmbH
Verlag für Medizin und Wirtschaft
A-3003 Gablitz

www.kup.at/kardiologie

Indexed in EMBASE/Excerpta Medica

Veranstungskalender

Hybrid-Veranstaltungen der Herausgeber des **Journals für Kardiologie**

Finden Sie alle laufend aktualisierten Termine
auf einem Blick unter

www.kup.at/images/ads/kongress.pdf

Arterieller Hypertonus und Beta-Blocker

D. Magometschnigg

Kurzfassung: Eine vergleichende Bewertung verschiedener Hochdrucktherapien, allein an Hand der Blutdrucksenkung, hat stets den Wert einer Arbeitshypothese, da die Höhe des Blutdruckes nur ein Surrogat für Gefäßschäden und deren tödliche Komplikationen ist. Eine definitive, verlässliche Aussage wird erst möglich, wenn die tatsächlichen Endpunkte der Erkrankung zum Vergleich vorliegen.

Im letzten Jahrzehnt sind mehrere vergleichende Endpunktstudien zwischen Beta-Blockern und „modernerer“ Blutdrucksenkern abgeschlossen worden. Sie haben gezeigt, daß die verschiedenen Substanzklassen nicht nur Begleiterkrankungen unterschiedlich beeinflussen, sondern daß auch die Endpunktdaten ungleich sind. Damit hängt die beste Therapiewahl zuerst einmal von den Begleiterkrankungen der Hypertoniker und den Gegenanzeigen und Warnhinweisen für Antihypertensiva ab. Von

wesentlicher Bedeutung für den nächsten Schritt der Therapiewahl sind die Ergebnisse der Endpunktstudien. Für die Beta-Blocker wurde erkannt, daß sie zur Prophylaxe des Infarkts weniger geeignet sind als Kalziumantagonisten, Angiotensin 1-Rezeptorenblocker oder Diuretika und daß sie im Vergleich zu ACE-Hemmern und Angiotensin 1-Rezeptorenblockern die Erstmanifestation eines Diabetes mellitus begünstigen. Ihre Position zur Prävention kardiovaskulärer Schäden ist ungebrochen.

Abstract: Beta-Blockers in Arterial Hypertension. The blood pressure lowering efficacy of the different antihypertensive drug classes is only a surrogate for the real goals of antihypertensive treatment. To recognise differences between the different drug classes in preventing hypertension induced endpoints comparative treatment trials must be performed.

In the last ten years several endpoint trials compared beta-blockers to newer antihypertensive drug classes. They ended up with partly unexpected differences. Based on these results an optimal antihypertensive drug is chosen first according to the concomitant diseases of the patient and to the contraindications and warnings for the different drugs. In a second step then the differences in endpoint trials are important for decision-making.

For beta-blockers we have to take into account that they are less effective than diuretics, calcium channel blockers, ACE-inhibitors and angiotensin II receptor blockers in preventing strokes. They are also less effective in preventing the manifestation of diabetes mellitus. In preventing cardiac endpoints they are still equal to the modern drug classes. **J Kardiologie 2003; 10 (Suppl A): 3–6.**

■ Einleitung

Vor vierzig Jahren (1962) wurde in Österreich Propranolol, für dessen Entdeckung Sir James Black 1988 mit dem Nobelpreis geehrt wurde, als erster Beta-Rezeptorenblocker (Inderal®) zur Behandlung der Hypertonie eingeführt. Wenngleich für den Wirkmechanismus dieser Substanzklasse keine einfache Erklärung gefunden wurde, wurde sie wegen ihrer Effizienz in den folgenden Jahrzehnten in allen nur möglichen Facetten variiert. Es wurden selektive und nichtselektive Beta-Blocker hergestellt, Substanzen mit und ohne intrinsische Aktivität entwickelt, stark und schwach fettlösliche, Produkte mit kurzer und langer Halbwertszeit, solche, die vorwiegend über die Niere eliminiert werden, und andere, bei denen die non-renale Elimination im Vordergrund steht. Beta-Rezeptorenblocker waren die erste Substanzklasse, deren Produkte in allen theoretisch nutzbaren pharmakokinetischen Varianten angeboten wurden. Damit hätten erstmals individuelle, höchst differenzierte Behandlungsstrategien umgesetzt werden können. Dieses Angebot wurde klinisch aber nie wirklich genutzt. Die Variationen der Substanzklasse wurden ohne besondere Differenzierung, ihren Indikationen entsprechend, verordnet. Eine dieser Indikationen war und ist der Bluthochdruck. Andere Indikationen, bei denen Beta-Blocker eingesetzt werden, sind: Angina pectoris, Herzinfarkt und Herzinsuffizienz, tachykarde Rhythmusstörungen, portale Hypertension, essentieller Tremor, Angst- und Erregungszustände, die Migräneprophylaxe, Hyperthyreose und das Glaukom.

Beta-Rezeptorenblocker senken erhöhten Blutdruck, und davon profitieren die Hypertoniker. Nachdem epidemiologische Blutdruckstudien gezeigt hatten, daß Beta-Blocker präventiv Hochdruckfolgen besser als Placebo verhindern, waren sie durch drei Jahrzehnte nahezu unangefochten die Blutdrucksenker erster Wahl und ein Goldstandard, an dem alle neuen Substanzklassen gemessen wurden. Obwohl angenom-

men wurde, daß der präventive Effekt allein von der Blutdrucksenkung abhing, mußten sich die „jüngeren“ blutdrucksenkenden Substanzklassen erst in vergleichenden Studien emanzipieren, ehe man ihnen den gleichen Stellenwert einräumen wollte. Die meisten dieser Vergleichsstudien wurde in den späten 90er Jahren abgeschlossen.

■ Beta-Blocker und andere blutdrucksenkende Substanzklassen

Beta-Rezeptorenblocker verhindern den katecholamininduzierten Herzfrequenzanstieg. Negativ chronotrope, bradykardisierende und negativ inotrope Effekte senken den myokardialen Sauerstoffbedarf. Dadurch und wegen zusätzlicher antiarrhythmischer Effekte wirken sie kardioprotektiv. Wegen dieser Eigenschaften werden sie zur Behandlung der Angina pectoris, des akuten Myokardinfarktes und zur Behandlung von Rhythmusstörungen genutzt. Weil sie das Myokard vor dem chronisch stimulierenden Einfluß des adrenergen Systems abschirmen, werden sie auch zur Behandlung aller Schweregrade der Herzinsuffizienz verordnet. Die Kranken profitieren, weil dadurch ihre Lebensqualität und Lebenserwartung zunehmen [1]. Diese Erkenntnis hat die falsche Vorstellung korrigiert, nach der Beta-Blocker bei der Herzinsuffizienz kontraindiziert sind, weil das Herz ohne den Stimulus der Katecholamine gänzlich versage. Heute weiß man, daß die positiv inotropen und chronotropen Effekte der Katecholamine auf Dauer schaden.

Auch Hypertoniker, mit und ohne die oben angeführten Begleiterkrankungen, profitieren, wie viele kontrollierte Studien belegen. Im Vergleich zu Placebo wurden die primäre und sekundäre präventive Potenz der Substanzklasse bewiesen. Im direkten Vergleich mit anderen blutdrucksenkenden Substanzklassen aber sind Beta-Rezeptorenblocker nur zum Teil gleichwertig. Bereits im MRC-Trial [2] wurde darauf hingewiesen, daß die positiven Studienergebnisse dem Amilorid und nicht dem Atenolol zuzuordnen sind. 1988, nachdem mehrere direkte Vergleiche zwischen Beta-Rezeptorenblockern

Aus dem Institut für Hypertoniker, Wien

Korrespondenzadresse: Univ.-Prof. Dr. med. Dieter Magometschnigg, Institut für Hypertoniker, Kinderspitalgasse 10/15, A-1090 Wien; E-Mail: bluthochdruck@eunet.at

und Diuretika vorlagen, hat Messerli eine Metaanalyse veröffentlicht [3] und dargestellt, daß mit einer Monotherapie die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität nicht gebessert wird und Beta-Blocker daher stets in Kombination mit einem Diuretikum verordnet werden sollen, eine Meinung, der sich die JNC-VI-Empfehlungen angeschlossen haben [4]. Daß die verschiedenen Blutdrucksenker bei gleicher Drucksenkung unterschiedlich wirken, zeigen auch Therapievergleiche zwischen Beta-Rezeptorenblockern und Kalziumantagonisten. Letztere scheinen, wie aus einer Metaanalyse hervorgeht, besser vor Schlaganfällen zu schützen [5]. Unterschiede demonstriert auch der AASK-Trial, in dem Ramipril bzw. Metoprolol mit Amlodipin verglichen wurden [6]. Bei gleicher Drucksenkung unter Amlodipin ist das Glomerulumfiltrat rascher gesunken als bei den anderen Behandlungsformen.

Um die Unterschiede zwischen den therapeutischen Profilen der diversen antihypertensiven Substanzklassen besser zu erfassen, erscheint es zweckmäßig, deren kardiale und vaskuläre Effekte getrennt zu bewerten. Dabei wird bewußt, daß sich die kardioprotektiven Effekte der Beta-Blocker nicht 1:1 auf das Gefäßsystem übertragen lassen. Weil die β_2 -rezeptorenvermittelte Vasodilatation nicht stattfinden kann, nehmen bei der akuten Behandlung die Wandsteifigkeit und der gesamte periphere Widerstand zu. Dieser Effekt, der für die Migräneprophylaxe wesentlich sein dürfte, ist für den Hypertoniker kein Vorteil. Die Blockade der β_2 -vermittelten Gefäßerweiterung bleibt verdeckt vorhanden, selbst wenn im Laufe einer chronischen Behandlung der Blutdruck und der periphere Widerstand insgesamt abgenommen haben. Von der chronischen Abnahme des Druckes scheint der Gefäßbaum des Hypertonikers zu profitieren, wie direkte Vergleiche mit Placebo und einigen anderen Blutdrucksenkern zeigen. Beta-Rezeptorenblocker sind trotzdem nicht in jedem Fall die beste Wahl, wie seit dem MRC-Trial [1] bekannt ist und wie so manche andere vergleichende Untersuchung gezeigt hat [3, 5].

Nach und nach wurden im letzten Jahrzehnt, durch aufwendige vergleichende pharmakoepidemiologische Studien, die pharmakologischen Unterschiede, die zwischen den Substanzklassen bestehen, auch klinisch im Ergebnis sichtbar. Durch die Wahrnehmung der kardioprotektiven Effekte der Beta-Rezeptorenblocker mutierte die Herzinsuffizienz von einer Gegenanzeige zu einer Indikation [1]. Auch bei der Hochdrucktherapie wurden und werden Unterschiede aufgedeckt. Daß Beta-Rezeptorenblocker gleich kardioprotektiv wirken wie ACE-Hemmer war das Ergebnis des Swedish Trial in Old Patients with Hypertension (STOP-2-Studie) [7]. In dieser Studie wurden ACE-Hemmer und Ca-Antagonisten mit Diuretika und Beta-Blockern bei 6614 Patienten im Alter von 70 bis 84 Jahren mit systolischem Blutdruck über 180 mmHg und diastolisch über 105 mmHg verglichen. Beide Therapiekonzepte hatten den gleichen kardioprotektiven Effekt. Auch in der CAPPP-Studie [8], in der Captopril mit Atenolol verglichen wurde, waren unter Captopril und Atenolol gleich viele kardiovaskuläre Ereignisse aufgetreten. Aber unter der Beta-Blockertherapie war das Risiko, einen Diabetes zu entwickeln, um 28 % höher als unter einer Behandlung mit niedrig dosierten Diuretika, ACE-Hemmern und Ca-Antagonisten. Auch in der NORDIL-Studie wurden die Hypertoniker entweder mit Diltiazem- oder mit Diuretika/Beta-Blockern behandelt. Global gesehen sind die kardiale Mortalität und Morbidität in beiden Behandlungsarmen gleich [9].

Hinsichtlich der Vasoprotektion ist die Datenlage anders. Bei einem Vergleich mit Kalziumkanalblockern, im Rahmen der „European Lacidipine Study on Atherosclerosis“ [10], wurde untersucht, ob sich atherosklerotische Läsionen unter einer antihypertensiven Therapie rückbilden. Unter Lacidipin war die Progression der Gefäßverengung um 23 % geringer als unter Atenolol. Im direkten Vergleich mit dem AT_1 -Blocker Losartan in der LIFE-Studie [11] waren bei den Hypertonikern mit linksventrikulärer Hypertrophie die kardiovaskuläre Mortalität und die Inzidenz an Herzinfarkten gleich, höher aber war das Insultrisiko der Hypertoniker, die mit Atenolol behandelt wurden. Höher war auch deren Risiko, einen Diabetes zu entwickeln. Unterschiede zeigen sich auch bei anderen Indikationen, wie der Verhinderung von Restenosen nach PTCA, die unter Verapamil seltener auftreten [12]. Unterschiede in der Progression vaskulärer Nierenschäden zwischen Angiotensinrezeptorenblockern und ACE-Hemmern im Vergleich zu Betarezeptorenblockern sind noch nicht durch Trials belegt, aber aufgrund der Datenlage zu erwarten [13, 14].

Bisher war uns aufgrund epidemiologischer Studiendaten bewußt, daß Hochdruckfolgen verhindert werden, wenn der Blutdruck medikamentös gesenkt wird. Erst die vergleichenden Untersuchungen mit unterschiedlich wirkenden Substanzklassen haben aufgedeckt, daß es bei gleicher Blutdrucksenkung Unterschiede im präventiven Potential gibt. Der direkte Vergleich von Losartan mit Atenolol hat eindrücklich gezeigt, daß die unterschiedlichen kardio- und vasoprotektiven Wirkungen sich auch im Behandlungsergebnis manifestieren. Beta-Rezeptorenblocker wirken vorwiegend kardioprotektiv. Dieser Effekt läßt sich erfolgreich mit den vasoprotektiven Wirkungen anderer Substanzklassen kombinieren. Zwei Beta-Rezeptorenblocker, Carvedilol und Nebivolol, wirken *per se* zusätzlich vasodilatierend. Carvedilol blockiert auch die α_1 -Rezeptoren und reduziert dadurch den systemischen peripheren Gefäßwiderstand. Nebivolol wirkt anders: Es stimuliert die endotheliale NO-Synthese, und dadurch setzt das Gefäßendothel mehr vasodilatierendes NO frei. Dem Carvedilol wird ein ähnlicher Effekt zugeschrieben. So wie den Beta-Rezeptorenblockern ein direkter vasoprotektiver Effekt fehlt, fehlt umgekehrt den reinen Vasodilatoren die Protektion des Myokards.

■ Beta-Blocker in der individuellen Hochdrucktherapie

Wenn für eine primäre Indikation wie die Hypertonie, mehrere gleich stark wirkende Therapievarianten angeboten werden, wird die beste Wahl durch die Unterschiede im Verträglichkeitsprofil, im Wirkmechanismus und durch die Besonderheiten in der Patientensituation bestimmt. Damit das spezielle Patientenumfeld bei den Verordnungen berücksichtigt werden kann, wird von der Österreichischen Hochdruckliga seit mehr als 10 Jahren die „Individuelle Hochdrucktherapie“ als Entscheidungshilfe publiziert. Mit Hilfe dieser Fibel kann anhand des Wirk- und Verträglichkeitsprofils des Pharmakons, der Begleiterkrankungen, der Begleitmedikation und der Wechselwirkungen für den individuellen Patienten die geeignete Therapie gewählt werden.

Die Unterschiede zwischen den kardio- und vasoprotektiven Angriffspunkten werden dabei indirekt über die Zusatz-

indikationen berücksichtigt. Die letzte Fassung der individuellen Hochdrucktherapie aus dem Jahr 2000 empfiehlt Beta-Rezeptorenblocker, wegen ihrer kardioprotektiven Effekte, bei folgenden Begleitindikationen als erste Wahl: Angina pectoris, Herzinfarkt und Herzinsuffizienz, tachykarde Rhythmusstörungen, portale Hypertonie, essentieller Tremor, Angst- und Erregungszustände, Migräne und Glaukom.

Bei der linksventrikulären Hypertrophie werden sie dem ACE-Hemmer und dem AT₁-Blocker nachgereiht. Nach der heutigen Studienlage wäre ihre erste Wahl bei zerebrovaskulären Durchblutungsstörungen zu revidieren. Zu hinterfragen ist auch, ob sie bei Hypertonikern ohne Begleiterkrankungen noch als erste Wahl gelten können, weil sie in so mancher vergleichenden Untersuchung unterlegen waren.

Unerwünschte Effekte können bei sehr unterschiedlichen Begleitumständen auftreten. Im Zweifelsfall sind bei der Therapiewahl potentielle Nachteile bedeutender als potentielle Vorteile. Im Zweifelsfall ist eine neutrale Substanzklasse vorzuziehen.

■ Nachteile der Beta-Rezeptorenblocker

Beta-Rezeptorenblocker hemmen die bronchodilatatorische Wirkung des Adrenalins, daher sind sie bei Asthma bronchiale kontraindiziert. Das gleiche gilt, wegen des negativ chronotropen Effekts, für Patienten mit bradykarden Rhythmusstörungen, wegen der negativ dromotropen für jene mit AV-Überleitungsstörungen. Reine Beta-Blocker können den peripheren Blutfluß reduzieren. Daher treten bei prädisponierten Patienten kalte Hände oder Füße bis zur Claudicatio-Symptomatik auf. Der Abfall des Herzzeitvolumens unter Belastung reduziert die Ausdauerleistung um bis zu 25 %.

Für Adipöse ist von Nachteil, daß durch den beeinträchtigten Lipidstoffwechsel und eine verminderte Insulinsensitivität das Körpergewicht in den ersten Monaten um 1–3,5 kg zunimmt. Wahrscheinlich spielt dabei auch eine Hemmung der Glykolyse eine Rolle. Bei der Behandlung von Diabetikern ist zu bedenken, daß Beta-Blocker zu einem Abfall des HDL-Cholesterins, einem Anstieg der Triglyzeride und zu einer Verschlechterung der Glukosetoleranz führen und daß sie Hypoglykämiesymptome verschleiern.

Diese unerwünschten Begleiterscheinungen scheinen nicht im gleichen Ausmaß bei den vasodilatierenden Beta-Blockern aufzutreten. Für Carvedilol wurde in einer Pilotstudie bei PAVK-Patienten eine Verbesserung der freien Gehstrecke beobachtet [15]. Es scheint auch, daß die ungünstigen metabolischen Effekte der reinen Beta-Blocker durch die α -Blockade kompensiert werden. In direkten Vergleichsstudien mit Atenolol und Metoprolol hatten sich unter Carvedilol die Insulinsensitivität, die Glukosetoleranz und das Hb_{A1c} eher gebessert [16–18].

Die präventiven kardio/zerebrovaskulären Effekte übertreffen global, wie Studien belegen, diese metabolischen Nachteile. Zentralnervöse Effekte, besonders lipophiler Beta-Blocker, führen gelegentlich zu Depressionen, Schlafstörungen, Angstträumen oder Schläfrigkeit und sehr selten zu Halluzinationen.

Beta-Blocker können zur Erstmanifestation einer Psoriasis führen bzw. den Hautzustand bei Psoriasis verschlechtern,

und sie können Potenzstörungen und Libidostörungen verursachen.

Da Beta-Blocker verschiedene vegetative Symptome der Angst positiv beeinflussen, sind sie im Wettkampf bei einigen Sportarten, bei denen Konzentration und innere Ruhe eine Rolle spielen, als Dopingmittel verboten: z. B. Schießen, moderner Fünfkampf, Golf, Bob, Curling, Fechten, Flugsport, Motorsport, Pferdesport, Wasserspringen, Skispringen.

Ähnliche Überlegungen wie für die Begleiterkrankungen gilt es bei der Therapiewahl auch für mögliche Wechselwirkungen bei Kombinationsbehandlungen oder mit der Begleitmedikation anzustellen.

■ Zusammenfassung

Für die Bewertung der Beta-Blocker zur Behandlung der Hypertonie ist die Fokussierung allein auf den erhöhten Druck nicht zielführend. Für Patienten mit erhöhtem Blutdruck wird die Entscheidung zu einer bestimmten Therapie von Begleitumständen bestimmt. Die Therapiewahl hängt davon ab, ob der Hypertoniker an einer Niereninsuffizienz, einem Diabetes mellitus oder einem Asthma bronchiale leidet, ob er ein Sportler oder Zigarettenraucher, schon betagt etc. ist. Die individuellen Begleitumstände dominieren die Therapiewahl stärker als globale Einschätzungen der Substanzklassen im Vergleich.

Die vasodilatierenden Beta-Blocker wirken etwas anders und haben auch ein etwas abweichendes Verträglichkeitsprofil. Sie nehmen daher in dieser Substanzklasse eine Sonderstellung ein.

Global läßt sich aus den großen Trials der letzten 10 Jahre für die Behandlung der Hypertoniker folgendes ableiten: Betarezeptorenblocker sind zur Prophylaxe des Insultes weniger geeignet als Kalziumantagonisten, Angiotensin 1-Rezeptorenblocker oder Diuretika. Sie begünstigen im Vergleich zu ACE-Hemmern und Angiotensinl-Rezeptorenblockern die Erstmanifestation eines Diabetes mellitus. Ihre Position zur Prävention kardiovaskulärer Schäden ist ungebrochen. Da ihr Preis niedriger als der neuerer Medikamente ist, sind sie, wenn andere Begleitbedingungen keine Rolle spielen, billiger.

Literatur

1. Zarembki DG, Nolan PE, Slack MK, Lui CY. Meta-analysis of the use of low-dose beta-adrenergic blocking therapy in idiopathic or ischaemic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1996; 77: 1247–50. Contributor: Clare Wotton and Musab Hayatli, October 1999
2. The MRC Working Party. Medical research Council Trial of treatment of hypertension in older adults: principal results. *Br Med J* 1992; 304: 405–12.
3. Messerli FH, Grossmann E, Goldbourt U. Are β -blockers efficacious as first-line therapy in the elderly? *JAMA* 1998; 279: 1903–7.
4. Joint National Committee. The sixth report of the Joint National Committee on detection, evaluation and treatment of high blood pressure (JNC-VI). *Arch Intern Med* 1997; 157: 2413–46.
5. Staessen JA, Wang JG, Thijs L. Cardiovascular protection and blood pressure reduction: a metaanalysis. *Lancet* 2001; 358: 1305–15.
6. Wright J jr. The AASK trial. Plenary session III: Recent and late breaking clinical trials. Program and abstracts of the American Society of Hypertension 17th Annual Scientific Meeting and Exposition; May 16–20, 2002; New York, NY.
7. Hansson L, Lindholm LH, Ekblom T, Dahlöf B, Lanke J, Scherstén B, Wester P-O, Hedner T, Ulf de Faire, for the STOP-Hypertension-2 study group. Randomized trial of old and new antihypertensive drugs in elderly patients: Cardiovascular mortality and morbidity, the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2 study. *Lancet* 1999; 354: 1751–6.
8. Hansson L, Lindholm LH, Niskanen L, Lanke J, Hedner T, Niklason A, Luomanmäki K, Dahlöf B, de Faire U, Mörlin C, Karlberg

- BE, Wester PO, Björk JE, for the Captopril Prevention Project (CAPPP) study group: Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition compared with conventional morbidity and mortality in hypertension: the Captopril Prevention Project (CAPPP) randomised trial. *Lancet* 1999; 353: 611–6.
9. Hansson L, Hedner T, Lund-Johansen P, Kjeldsen SE, Lindholm LH, Syvertsen JO, Lanke J, Ulf de Faire, Dahlöf B, Karlberg BE, for the NORDIL Study Group. Randomised trial of effects of calcium antagonists compared with diuretics and beta-blockers on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Nordic Diltiazem (NORDIL) study. *Lancet* 2000; 356: 359–65.
10. Zanchetti A, Bond MG, Hennig M, Neiss A, Mancina G, Dal Palù C, Hansson L, Magnani B, Rahn K-H, Reid JL, Rodicio J, Safar M, Eckes L, Rizzini P. Calcium antagonist lacidipine slows down progression of asymptomatic carotid atherosclerosis: principal results of the European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA), a randomized, double-blind, long-term trial. *Circulation* 2002; 106.
11. Lindholm LH, Ibsen H, Dahlof B, Devereux RB, Beevers G, de Faire U, Fyhrquist F, Julius S, Kjeldsen SE, Kristiansson K, Lederballe-Pedersen O, Nieminen MS, Omvik P, Opail S, Wedel H, Aurup P, Edelman J, Snapinn S; The LIFE Study Group. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomized trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359: 1004–10.
12. Zanchetti A, Agabati Rosei E, Dal Palù C, Leonetti G, Magnani B, Pessina A, for the Verapamil in Hypertension and Atherosclerosis Study (VHAS) Investigators. The Verapamil in Hypertension and Atherosclerosis Study (VHAS): results of long-term randomized treatment with either verapamil or chlorthalidone on carotid intima-media thickness. *J Hypertens* 1998; 16: 1667–76.
13. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving H-H, Remuzzi G, Snapinn SM, Zhang Z, Shahinfar S, the RENAAL Study Investigators. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001; 345: 861–9.
14. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MA, Lewis JB, Ritz E, Atkins RC, Rohde R, Raz I, the Collaborative Study Group. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001; 345: 851–60.
15. Bauriedl G, Skowasch D, Höfling B. Carvedilol als vasodilatierender β -Rezeptorenblocker bei Patienten mit Hypertonie und peripherer arterieller Verschlusskrankheit – eine Pilotstudie. *Herz/Kreisla* 2000; 32: 69–73.
16. Giugliano D, Acampora R, Marfella R, De Rosa N, Ziccardi P, Ragano R, De Angelis L, D'Onofrio F. Metabolic and cardiovascular effects of carvedilol and atenolol in non-insulin-dependent diabetes mellitus and hypertension. *Ann Intern Med* 1997; 126: 955–9.
17. Jakob S, Rett K, Wicklmayr M, Agrawal B, Augustin HJ, Dietze GJ. Differential effect of chronic treatment with two beta-blocking agents on insulin sensitivity: the carvedilol-metoprolol study. *J Hypertens* 1996; 14: 489–94.
18. Hauf-Zachariou U, Widmann L, Zülsdorf B, Hennig M, Lang PD. A double-blind comparison of the effects of carvedilol and captopril on serum lipid concentrations in patients with mild to moderate essential hypertension and dyslipidaemia. *Eur J Clin Pharmacol* 1993; 45: 95–100.

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

☒ Medizintechnik-Produkte



Neues CRT-D Implantat
Intica 7 HF-T QP von Biotronik



Artis pheno
Siemens Healthcare Diagnostics GmbH



Philips Azurion:
Innovative Bildgebungslösung

Aspirator 3
Labotect GmbH



InControl 1050
Labotect GmbH

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

☒ Bestellung e-Journal-Abo

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](#)