

JOURNAL FÜR HYPERTONIE

HITZENBERGER G

*Kausaler Ansatzpunkt Sympathikus: Der Imidazolinrezeptoragonist
Moxonidin*

*Journal für Hypertonie - Austrian Journal of Hypertension 2003;
7 (1), 7-10*

Homepage:

www.kup.at/hypertonie

Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche

ZEITSCHRIFT FÜR HOCHDRUCKERKRANKUNGEN

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.

Kausaler Ansatzpunkt Sympathikus: Der Imidazolinrezeptoragonist Moxonidin

G. Hitzenberger

Im Rahmen des metabolischen Syndroms spielt offenbar der Sympathikus eine wesentliche Rolle, was Blutdruck und Insulinresistenz betrifft. Es liegt daher auf der Hand, therapeutische Maßnahmen zur Herabsetzung des Sympathikustonus zu ergreifen. In diesem Zusammenhang hat in den letzten Jahren seine Beeinflussung über zentrale Mechanismen wieder an Bedeutung gewonnen. Zwei Angriffspunkte stehen dabei im Vordergrund: die α_2 - und die Imidazolin₁-Rezeptoren. Selektive Imidazolinrezeptor-Agonisten wie Moxonidin sind dabei besser verträglich als solche, die über die α_2 -Rezeptoren wirken, ohne daß die blutdrucksenkende Wirkung schwächer ausgeprägt wäre. In diesem Sinne müßten Substanzen wie Moxonidin eigentlich hervorragend geeignet sein, die über eine Sympathikus-Überaktivität getriggerten Häufungen von kardiovaskulären Ereignissen – vor allem in den Morgenstunden – zu vermindern. Zum Nachweis solcher Effekte fehlen aber leider bis heute die notwendigen Langzeitstudien.

In the context of the metabolic syndrome obviously the sympathetic nerve system plays a dominant role, as far as blood pressure and insulin resistance are concerned. It is therefore mandatory to reduce the sympathetic tone. In this connection the therapeutic possibilities using drugs which act at central mechanisms have regained increasing interest. Two receptor-types in the central nervous system are the target of such drugs: the α_2 and the imidazoline₁ receptors. Selective imidazoline agonists such as moxonidine are better tolerated than those acting via the α_2 -receptors and show nevertheless the same blood pressure lowering effects. Thus substances like moxonidine should be excellent remedies to lower the rate of cardiovascular events – especially during the morning hours – by reducing sympathetic overactivity. But to prove this assumption long term studies are still missing. *J Hypertonie* 2003; 7: 7–10

Daß der Sympathikus beim metabolischen Syndrom eine bedeutsame Rolle spielt, ist seit langem bekannt: Bereits im Jahre 1921 publizierten K. Hitzenberger und M. Richter-Quittner [1] unter dem Titel „Ein Beitrag zum Stoffwechsel bei der vaskulären Hypertonie“ dieses Syndrom, bestehend aus Hypertonie, Hyperglykämie, Hyperurikämie, Hypercholesterinämie und erhöhter Adrenalinsekretion. In den 60er Jahren des vorigen Jahrhunderts bezeichneten Mehnert und Mitarbeiter [2] die Korrelation von Blutdrucksteigerung und Glukosetoleranzstörung als „Wohlstandssyndrom“ und Reaven [3] in den 80er Jahren das Syndrom X, auch als Reaven-Syndrom bekannt, wobei als wesentliche Kennzeichen dieses Syndroms die verminderte Insulinsensitivität der Skelettmuskulatur und der Hyperinsulinismus beschrieben wurden. Ein besonderes Gewicht fiel auch in diesen Beschreibungen dem erhöhten Sympathikustonus zu.

Die bekannte Tatsache, daß Herzinfarkte und Schlaganfälle gehäuft in den Morgenstunden auftreten, wird ebenfalls mit einer Erhöhung des Sympathikustonus, verbunden mit einer Erhöhung der Katecholaminsekretion in den frühen Morgenstunden, in Verbindung gebracht. Folgebzw. Begleiterscheinungen dieser gesteigerten Sympathikusaktivität sind auch eine Erhöhung der Renin-Angiotensin-Aldosteronsekretion, der Kortisolsekretion, eine Steigerung des zyklischen AMP, gefolgt von einer Steigerung der Herzfrequenz, Steigerung des Blutdrucks, einer gesteigerten Plättchenaggregation und einer herabgesetzten fibrinolytischen Aktivität. Es liegt daher auf der Hand, diesem Phänomen durch Beeinflussung des erhöhten Sympathikustonus beizukommen.

Wirkmechanismen zentral wirksamer Antihypertensiva

Abbildung 1 [4] veranschaulicht die Rolle des sympathischen Nervensystems und seine Überaktivität in der Pathogenese des metabolischen Syndroms. Viele Faktoren wirken über den ventromedialen Hypothalamus (stimuliert durch genetische Faktoren, Übergewicht, eventuell noch andere Faktoren wie z. B. fetale Malnutrition), dämp-

fend wiederum durch genetische Faktoren, aber auch Gewichtsverlust und körperliches Training, welche somit einen positiven oder negativen Einfluß auf die sympathischen Zentren in der Medulla haben. Durch die Hemmung dieser Zentren über eine Stimulierung des Imidazolin₁-Rezeptors kann Moxonidin die gesteigerte sympathische Nervenaktivität herabsetzen und schließlich auch die vaskulären, rheologischen und endokrinen Störungen im positiven Sinne beeinflussen, so daß es zu einer Verringerung der Insulinresistenz, einer Verringerung des Bluthochdrucks und somit zu einer Verringerung kardiovaskulärer Erkrankungen kommt.

Abbildung 2 [5] zeigt die Wirkmechanismen zentral wirksamer Antihypertensiva: Medikamente der alten Generation wie α -Methyldopa oder Guanfacin wirken selektiv auf den α_2 -Adrenozeptor, Clonidin (nichtselektiv) ebenfalls, den sie stimulieren und damit zu einer verringerten sympathischen Nervenaktivität führen, was zu einer Hemmung der Speicheldrüsen und damit zu einer unerwünschten Wirkung im Sinne von Mundtrockenheit führt, bzw.

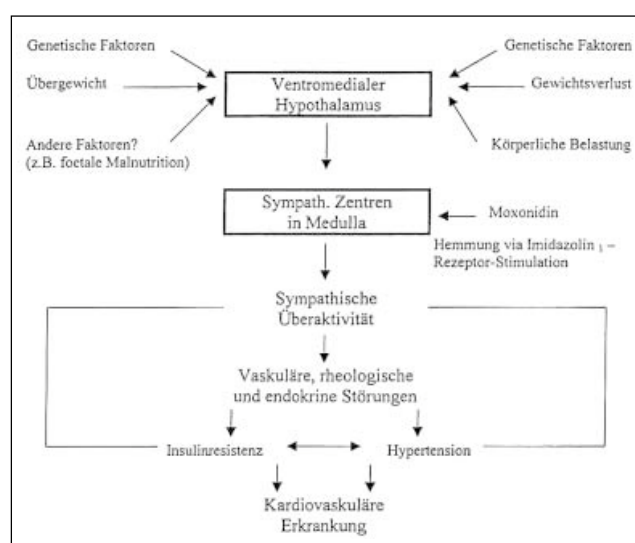


Abbildung 1: Postulierte Rolle der sympathischen Überaktivität für die Pathogenese des metabolischen Syndroms (nach [4])

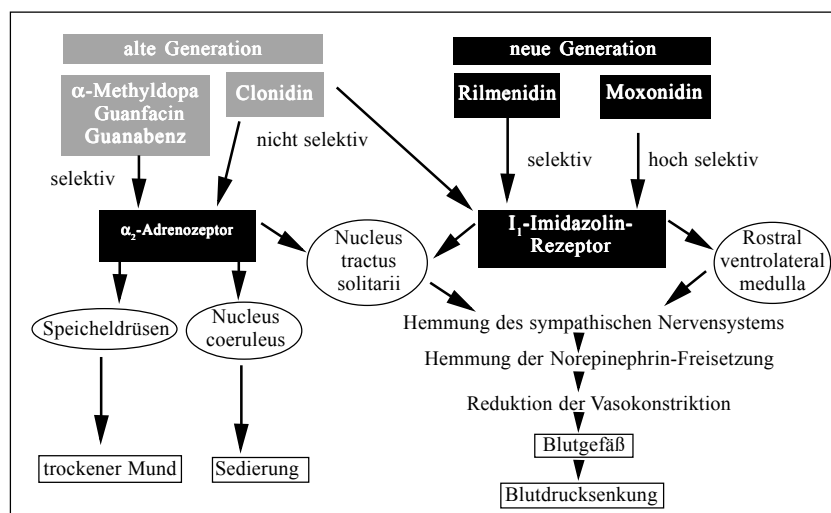


Abbildung 2: Wirkmechanismen zentralwirksamer Antihypertensiva (nach [5])

über eine Wirkung auf den *Nucleus coeruleus* eine Sedierung hervorruft. Die neue Generation zentral wirksamer Antihypertensiva wirkt dagegen lediglich auf den Imidazolin₁-Rezeptor im Sinne einer Stimulierung, wobei Rilmenidin selektiv und Moxonidin hochselektiv ist (Clonidin hat auch einen gewissen Einfluß auf diesen Rezeptor, da es nichtselektiv auf den α_2 -Adrenozeptor wirkt). Die Imidazolin₁-Rezeptoren wirken über den *Nucleus tractus solitarii* und die rostrale ventrolaterale Medulla wiederum im Sinne einer Hemmung des sympathischen Nervensystems und damit einer Herabsetzung der Adrenalinfreisetzung, einer Reduktion der Vasokonstriktion und damit einer Blutdrucksenkung.

Abbildung 3 [6] zeigt die hemmende Wirkung von Moxonidin auf die Plasmenreninaktivität und auf die Noradrenalin- und Adrenalinsekretion.

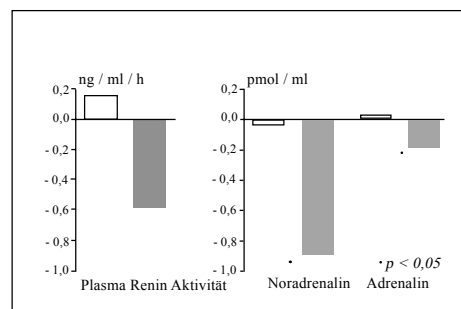


Abbildung 3: Effekt einer Einzeldosis von Moxonidin (0,25 mg oral, ■) gegenüber Placebo (□) 6 h nach Verabreichung (n = 8) (nach [6])

Unerwünschte Ereignisse

Bei 8 placebokontrollierten Moxonidin Phase II–III-Studien (in %, Spontanangaben) zeigte sich gegenüber Placebo eine Häufung von Somnolenz und Mundtrockenheit. Im übrigen konnten keine wesentlichen Unterschiede gefunden werden (Tabelle 3) [10].

Bei aktiv kontrollierten Moxonidin Phase II–IV-Studien zeigte sich erstens, daß die Spontanangaben der einzelnen unerwünschten Ereignisse sowohl für Moxonidin als auch für Referenzmedikamente deutlich unter jenen lagen, die bei Gebrauch einer Checkliste angegeben wurden. Interessanterweise ist die Mundtrockenheit bei den Checklistenangaben mit 43,9 % seltener als bei den Referenzmedikamenten mit 50 %, nur Somnolenz und Kopfschmerzen wurden für Moxonidin häufiger angegeben (Tabelle 4) [10].

Pharmakodynamische Eigenschaften von Moxonidin

Tabelle 1 [7] zeigt die globalen pharmakodynamischen Wirkungen von Moxonidin. Es zeigt sich, daß das Schlagvolumen und das Minutenvolumen gleichbleiben, daß die Herzfrequenz unter Umständen etwas abnimmt, daß es aber zu einer Senkung des peripheren Widerstandes und über längere Sicht gesehen auch zu einer Rückbildung der linksventrikulären Hypertrophie kommt, die Glukosetoleranz steigt und die Insulinresistenz nimmt ab.

Pharmakokinetik von Moxonidin

Tabelle 2 [8] zeigt die wesentlichen pharmakokinetischen Daten von Moxonidin. Hier fällt vor allem die kurze Eliminationshalbwertszeit von 2 Stunden auf, was im Widerspruch zur Trough/Peak-Ratio steht, welche für den systolischen Blutdruck bei 70 % und für den diastolischen bei rund 68 % liegt [9]. Erklären läßt sich diese Diskrepanz theoretisch dadurch, daß Moxonidin sehr stark an seinen Rezeptor gebunden wird und damit ein sogenanntes „tiefes Compartment“ darstellt, aus dem es nur sehr langsam freigesetzt wird und daher im Plasma nicht nachweisbar bleibt.

Tabelle 1: Pharmakodynamische Eigenschaften von Moxonidin (nach [7])

• Vasodilatation	
• Senkung des peripheren Widerstandes	
• Senkung des enddiastolischen und endsystolischen Linksventrikelvolumens	
• LVH-Rückbildung (6 Monate)	
• Herzfrequenz	↔ (↓)
• Schlagvolumen	↔
• Minutenvolumen	
• Pulmonalarteriendruck	
• Kein Rebound-Effekt	
• Glukosetoleranz	↑
• Insulinresistenz	↓

Tabelle 2: Pharmakokinetische Daten von Moxonidin (nach [8])

Absorption	~ 100 % (kein Einfluß der Nahrung)
Bioverfügbarkeit	88 %
Biotransformation	–
C _{max}	1 h
t _{1/2}	2 h (bei Niereninsuffizienz ↑)
Interaktionen	keine mit: Digoxin, HCTZ, Glibenclamid

Eine weitere, randomisierte, doppelblind durchgeführte Studie (unter Verwendung einer Checkliste) gegen Clonidin zeigte bei allen Parametern mit Ausnahme von Schwindel ein deutlich besseres Abschneiden von Moxonidin (Tabelle 5) [11].

Tabelle 3: Unerwünschte Ereignisse bei 8 Placebo-kontrollierten Moxonidin-Phase II–III-Studien (in %, Spontan-Angaben) (nach [10])

	Moxonidin	Placebo
Alle	38,7	30,8
Drop-outs wegen UE	4,0	2,0
Somnolenz	7,3	3,8
Kopfschmerzen	5,9	7,0
Mundtrockenheit	8,9	2,3
Respirationstrakt	5,5	7,0
Verdauungstrakt	5,1	6,0
Stoffwechsel	4,9	3,0
Kardiovaskulär	3,2	2,5

Tabelle 4: Unerwünschte Ereignisse bei aktiv kontrollierten Moxonidin-Phase II–IV-Studien (in %) (nach [10])

	Moxonidin		Referenzmedikamente	
	Spontan-angaben	Checkliste	Spontan-angaben	Checkliste
Alle	29,2	73,2	30,9	78,8
Drop-outs wegen UE	2,5	2,8	–	–
Somnolenz	5,3	44,4	4,0	36,6
Kopfschmerzen	6,0	36,4	5,9	30,4
Mundtrockenheit	7,8	43,9	3,4	50,0

Tabelle 5: Unerwünschte Ereignisse in einer Moxonidin-Clonidin-Crossover-Studie (randomisiert, doppelblind, Checkliste in %) (nach [11])

	Moxonidin	Clonidin
Müdigkeit	15	60
Mundtrockenheit	20	75
Kopfschmerzen	5	30
Gliederschwäche	0	10
Schwindel	5	0

Schlußfolgerung

Die pharmakologischen und klinisch-pharmakologischen Eigenschaften von Moxonidin sollten diese Substanz befähigen, nahezu alle deletären Folgen im Rahmen des metabolischen Syndroms hintanzuhalten, so vor allem auch die in den Morgenstunden auftretende Häufung von Schlaganfällen und Herzinfarkten. Leider fehlen bis heute große Studien, die dieses theoretische Postulat bestätigen würden. Somit kann heute nur der Ausspruch von Stevo Julius [12] gelten:

„Es ist wichtig, sich dessen bewußt zu bleiben, daß ein hoher Blutdruck ein überwältigender Risikofaktor ist und daß seine Normalisierung nach wie vor das sine qua non klinischer Praxis bleiben muß. Wenn ein Medikament jedoch gut vertragen wird und bei Patienten mit den Anzeichen einer sympathischen Überaktivität wirksam ist, dann ist eine Substanz, die den Sympathikustonus herabsetzt, bevorzugt einzusetzen.“

Literatur:

1. Hitzenberger K, Richter-Quittner M. Ein Beitrag zum Stoffwechsel bei der vaskulären Hypertonie. Wr Archiv Innere Med 1921; II: 189.
2. Mehnert H, Kuhlmann H. Hypertonie und Diabetes mellitus. Dtsch Med Wschr 1968; 19: 567.
3. Reaven G. Role of insulin resistance in human disease. Diabetes 1988; 37: 1595.
4. Krentz AJ, Evans AJ. Selective imidazoline receptor agonists for metabolic syndrome. Lancet 1998; 351: 152.
5. Cohn J. Zentrale Aktion gegen Herzinsuffizienz. In: Moxonidine-Normoxin®. Information von Asta Medica Arzneimittel GmbH, 1998.
6. Kirch H, Hutt H-J, Plänitz V. Pharmacodynamic action of and pharmacokinetics of moxonidine after single oral administration in hypertensive patients. J Clin Pharmacol 1990; 30: 1088.
7. Van Zwielen PA. Renewed interest in centrally acting antihypertensive drugs. Cardiovascular J South Africa 2000; 11: 225.
8. Weimann HJ, Rudolph M. Clinical pharmacokinetics of moxonidine. J Cardiovasc Pharmacol 1992; 2 (suppl 4): 37.
9. Küppers H, Jäger BA, Luscik J, Gräve M, Hughes P, Kaan EC. Placebo- and enalapril-controlled evaluation of the efficacy and tolerability of once-daily moxonidine in mild to moderate hypertension. Zitiert bei Prichard BNC, Graham BR. J Cardiovasc Pharmacol 1996; 27 (Suppl 3): 38.
10. Schachter M, Luszick J, Jäger B, Verboom C, Söhlke E. Safety and tolerability of moxonidine in the treatment of hypertension. Drug Safety 1998; 19: 192.
11. Plänitz V. Crossover comparison of moxonidine and clonidine in mild to moderate hypertension. Eur J Clin Pharmacol 1984; 27: 147.
12. Julius S. Sympathetic overstimulation and hypertension. In: New Perspectives in the Treatment of Hypertension. Samed 1994; 3.



Univ.-Prof. Dr. med. Gerhart Hitzenberger

Geboren 1929 in Wien. Medizinstudium von 1947 bis 1953, Promotion zum Dr. med. univ. 1953. Von 1953 bis 1959 Tätigkeit an der I. Medizinischen Universitätsklinik Wien. 1959 Facharzt für Innere Medizin. Von 1960 bis 1964 Erster Oberarzt an der 2. Medizinischen Abteilung der Krankenanstalt Rudolfstiftung in Wien. Von 1964 bis 1967 Erster Oberarzt an der 4. Medizinischen Abteilung des Wilhelminenspitals in Wien. Von 1965 bis 1966 „Trainee“ am Institut für Klinische Pharmakologie der Universität Michigan, Ann Arbor, Michigan, USA. Von 1967 bis 1991 Leiter der Abteilung für Klinische Pharmakologie oder Hypertonieambulanz an der I. Medizinischen Universitätsklinik Wien. 1971 Erlangung der Venia legendi für das Fach „Innere Medizin mit spezieller Berücksichtigung der Klinischen Pharmakologie“ an der Medizinischen Fakultät der Universität Wien. Seit 1978 Titel eines a.o. Universitätsprofessors. Seit 1971 regelmäßige Vorlesungen in Klinischer Pharmakologie. 270 wissenschaftliche Publikationen und 313 Vorträge bei wissenschaftlichen Veranstaltungen oder Fortbildungstagen. Gründungs- und Vorstandsmitglied der Deutschen Gesellschaft für Klinische Pharmakologie und der Österreichischen Gesellschaft für Hypertensiologie. Mitglied zahlreicher internationaler und österreichischer Fachgesellschaften. Redaktionsmitglied zahlreicher Fachzeitschriften.

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