

Journal für Kardiologie

Austrian Journal of Cardiology

Österreichische Zeitschrift für Herz-Kreislaufkrankungen

ITERIUM - klinischer Nutzen einer neuartigen
antihypertensiven Behandlung

Kourilsky O

*Journal für Kardiologie - Austrian Journal
of Cardiology 2003; 10 (Supplementum D)
8-13*

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

ITERIUM – klinischer Nutzen einer neuartigen antihypertensiven Behandlung

O. Kourilsky

Kurzfassung: Rilmenidin, das erste I₁-Imidazolin-Rezeptor-selektive Antihypertensivum, zeichnet sich durch einen einzigartigen Wirkmechanismus aus. Seine Effektivität bei der Senkung des Blutdrucks wurde in zahlreichen Studien gegen Placebo, Diuretika, Betablocker, Kalziumkanalblocker, ACE-Hemmer und Alpha-2-Agonisten unter Beweis gestellt. Ebenso gut belegt ist die gute Verträglichkeit von Rilmenidin aufgrund der selektiven Bindung an I₁-Imidazolin-Rezeptoren. Weiters tritt unter Rilmenidin kein Rebound-Phänomen auf, und es kommt im Gegensatz zu den Alpha-2-Adrenozeptor-

agonisten zu keiner Natrium- und Wasserretention. Metabolische Parameter wie Lipidwerte, Blutzucker, Elektrolyte etc. bleiben unter Rilmenidin unverändert. Zusätzlich beeinflusst eine Rilmenidingabe bei hypertonen Risikopatienten die linksventrikuläre Hypertrophie, eine Mikroalbuminurie und eine Insulinresistenz positiv.

Abstract: ITERIUM – Clinical Benefits from an Innovative Antihypertensive Treatment. Rilmenidine, the first I₁-imidazoline receptor selective antihypertensive exerts its antihypertensive effect through an unique

mechanism. Its efficacy in lowering blood pressure has been shown in numerous studies against placebo, diuretics, beta-blocker, calcium-channel blocker, ACE inhibitors and alpha-2-agonists. Due to the selective binding to I₁-imidazoline receptors Rilmenidine has proven a good tolerance profile and lacks rebound phenomenon after cessation of therapy as well as sodium and water retention. While Rilmenidine is neutral regarding metabolic parameters, it influences left ventricular hypertrophy, microalbuminuria and insulin resistance positive in hypertensives at risk. **J Kardiol 2003; 10 (Suppl D): 8–13**

■ Einleitung

Das neu erwachte Interesse an sympathischer Überaktivität, die eine deutliche Verbindung zwischen Bluthochdruck, Insulinresistenz und anderen kardiovaskulären Risikofaktoren darstellt, hebt das Potential von I₁-Imidazolin-Rezeptoren als therapeutische Maßnahme im Bereich der Antihypertensiva hervor. Vor diesem Hintergrund erfuhr Rilmenidin seine klinische Entwicklung und wurde schließlich das erste I₁-Imidazolin-Rezeptor-selektive Antihypertensivum. Mittlerweile ist Rilmenidin in vielen Ländern erhältlich und ermöglicht durch seine einzigartige Wirkungsweise, den Blutdruck bei Hypertoniepatienten effektiv zu senken.

■ Wirkungsweise

Die selektive Bindung von Rilmenidin an I₁-Imidazolin-Rezeptoren im lateralen retikulären Nukleus des Hirnstammes [1] führt zu einem verringerten systemischen Sympathikotonus. Rilmenidin entfaltet seine antihypertensive Wirkung vor allem durch einen reduzierten peripheren Widerstand, was durch die Verringerung der sympathischen Überaktivität vermittelt wird [2]. Die Sympathikushemmung auf dem Level der Niere sowie ein direkter Effekt durch die selektive Bindung an I₁-Rezeptoren in der Niere [3] inhibieren zusammen den Na⁺/H⁺-Antiport im proximalen Nierentubulus. Die renalen Effekte von Rilmenidin führen zu einer verringerten Natrium- und Wasserrückresorption, was zur verbesserten Langzeit-Blutdruckkontrolle beiträgt [4–8] (Abb. 1).

■ Antihypertensive Wirkung

Die antihypertensive Wirkung von Rilmenidin wurde in zahlreichen doppelblinden, randomisierten Studien gegen Placebo und Referenzsubstanzen untersucht.

Aus der Abteilung für Nephrologie, Centre Hospitalier Sud Francilien, Hôpital Louise Michel, Evry, Frankreich

Korrespondenzadresse: Prof. Dr. med. Olivier Kourilsky, Leiter der Nephrologie-Abteilung, Centre Hospitalier Sud Francilien, Hôpital Louise Michel, F- 91014 Evry

Rilmenidin versus Placebo

In diese Multicenter-Studie wurden 126 hypertensive Patienten mit leichter und mittelschwerer Hypertonie eingeschlossen. Nach einer Placebo-run-in-Phase wurde Rilmenidin als Monotherapie über 4 Wochen hinweg verabreicht. Sowohl bei Patienten mit leichter als auch bei solchen mit mittelschwerer Hypertonie konnte eine signifikante Reduktion des Blutdrucks durch Rilmenidin gemessen werden. Unter allen Patienten, die mit Rilmenidin behandelt wurden, erreichten 61 % den Zielblutdruck (SBP/DBP ≤ 160/90 mmHg nach 4 Wochen Behandlung), in der Gruppe der Patienten mit leichter Hypertonie betrug die Normalisierungsrate nach vier Wochen sogar 84 % [9].

Rilmenidin versus Diuretika

In einer Studie mit 244 placeboresistenten Patienten mit leichter bis mittelschwerer Hypertonie wurde während eines Zeitraums von 8 Wochen Rilmenidin mit Hydrochlorothiazid verglichen. Die antihypertensiven Behandlungen waren gleichermaßen effektiv, bei jeweils 57 % der Patienten wurde der Blutdruck in Monotherapie normalisiert (Ziel: DBP ≤ 90 mmHg) [10].

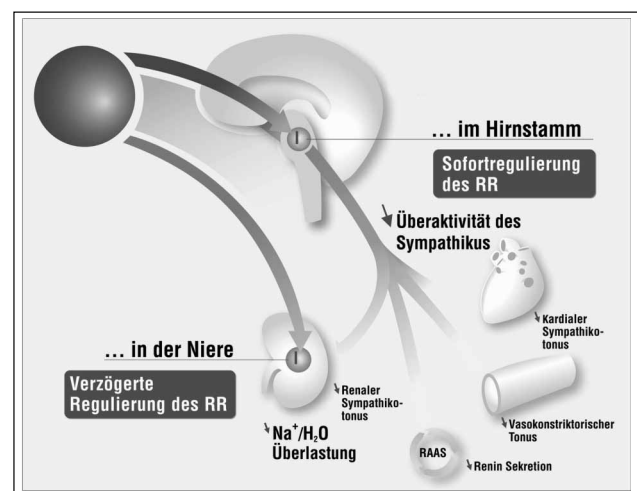


Abbildung 1: Wirkweise von Rilmenidin (RAAS = Renin-Angiotensin-Aldosteron-System)

Ähnliche Ergebnisse wurden in einer anderen Studie mit älteren Patienten erzielt, hier trat nach 8 Wochen eine Normalisierung bei 67 % ein. Es wurde kein signifikanter Unterschied zwischen Rilmenidin und Hydrochlorothiazid, weder hinsichtlich der absoluten Blutdrucksenkung noch der Normalisierungsrate, gemessen [11].

Rilmenidin versus Betablocker

Rilmenidin (1–2 mg/d) wurde mit Atenolol (50–100 mg/d) bei 90 Patienten mit leichter bis mittelschwerer Hypertonie verglichen. Die Normalisierungsrate nach 12 Wochen (Ziel: SBP/DBP $\leq$ 160/90 mmHg) belief sich bei Rilmenidin auf 66 % und bei Atenolol auf 65 %. In der Rilmenidin-Gruppe benötigten weniger Patienten (12 %) ein weiteres Antihypertensivum als in der Gruppe, die mit Betablocker behandelt wurde (16 %) [12].

Rilmenidin versus Kalziumkanalblocker

Studien mit Rilmenidin vs. Nifedipin und Amlodipin wurden an placeboresistenten Hypertonikern durchgeführt. 56 Patienten beendeten die Studie, in der Rilmenidin (1–2 mg/d) mit Nifedipin (40 mg/d) verglichen wurde. Nach einem Jahr Behandlung war der Blutdruck sowohl durch die Rilmenidin-Behandlung (DBP von $102,7 \pm 4,6$ auf $88,5 \pm 7,1$ mmHg) als auch durch Nifedipin (DBP von $102,7 \pm 5,1$ auf $85,6 \pm 7,9$) hinreichend kontrolliert. Es wurde kein signifikanter Unterschied in der antihypertensiven Wirksamkeit beider Substanzen gemessen [13].

In einer kürzlich durchgeführten Studie wurden 43 Patienten mit leichter bis mittelschwerer Hypertonie und metabolischem Syndrom mit Rilmenidin (1–2 mg/d) bzw. Amlodipin (5–10 mg/d) über vier Monate behandelt. Die Ergebnisse waren hinsichtlich der Blutdrucksenkung (SBP/DBP: Rilmenidin von 152/99 mmHg auf 138/85 mmHg; Amlodipin von 154,1/98,5 mmHg auf 136,5/84,1 mmHg) vergleichbar [14] (Abb. 2).

Rilmenidin versus ACE-Hemmer

Während 8 Wochen wurde Rilmenidin an 51 placeboresistenten Patienten mit leichter bis mittelschwerer Hypertonie mit Captopril verglichen. Die Blutdruckreduktion in der Rilmenidin- (1–2 mg/d) und Captopril-Gruppe (50–100 mg/d) war signifikant, und es gab keinen wesentlichen Unterschied

zwischen den Gruppen. Die Zahl der Patienten, die eine Anpassung der Dosis aufgrund von Nichtansprechen benötigten, war in beiden Gruppen gleich. Eine Normalisierung (Ziel: DBP $\leq$ 90 mmHg) wurde bei 79 % der Rilmenidin-Patienten erreicht [15]. Die Vergleichbarkeit der antihypertensiven Wirkung von Rilmenidin und Captopril wird auch in kürzlich publizierten Ergebnissen demonstriert, wo nach einer 6monatigen Behandlung vergleichbare Werte bei der Blutdrucksenkung (Δ SBP/ Δ DBP = $-18/-14$ bei Rilmenidin vs. $-13/-19$ bei Captopril festgestellt wurden [16] (Abb. 3).

Rilmenidin versus α_2 -Agonisten

Studien, die sowohl gegen Clonidin als auch gegen α -Methyl-Dopa bei placeboresistenten Patienten mit leichter bis mittelschwerer Hypertonie durchgeführt wurden, zeigen, daß Rilmenidin ebenso effektiv wie diese älteren Substanzen ist. Rilmenidin weist jedoch im Vergleich zu ihnen ein überlegenes Toleranzprofil auf.

333 Patienten erhielten über 6 Wochen randomisiert Rilmenidin (1–2 mg/d) oder Clonidin (0,15–0,3 mg/d). Am Ende der Behandlung wurde in beiden Gruppen eine identische Blutdruckreduktion (-19 mmHg systolisch, -12 mmHg diastolisch) erreicht. Die Normalisierungsraten (Ziel: SBP/DBP = 160/90) betrugen 57 % bei Rilmenidin bzw. 56 % bei Clonidin [17]. Eine andere Studie verglich Rilmenidin (1–2 mg/d) mit α -Methyl-Dopa (0,5–1 g/d) an 157 Hypertonikern. Es konnten keine signifikanten Unterschiede in der Normalisierung des Blutdrucks gemessen werden, in der Rilmenidin-Gruppe benötigten weniger Patienten ein zweites Antihypertensivum (Hydrochlorothiazid) [18].

Rilmenidin und α -Methyl-Dopa waren darüber hinaus auch bei gebrechlichen älteren Hypertonikern, die eine geriatrische Langzeitbetreuung benötigen, in ihrer antihypertensiven Wirkung vergleichbar. Die Zielblutdruckwerte (DBP < 90 mmHg) wurden bei 83 % bzw. 85 % der Patienten erreicht. In der Rilmenidin-Gruppe benötigten weniger Patienten eine Dosisanpassung aufgrund von Nichtansprechen [19].

Langzeitwirkung

Die Langzeitwirkung von Rilmenidin wurde in zwei getrennten Studien untersucht. Während eines Jahres wurde die Wirkung von Rilmenidin bezüglich Blutdruckkontrolle bei placeboresistenten Patienten mit leichter bis mittelschwerer Hypertonie untersucht. 80 % aller Patienten erreichten den Zielblut-

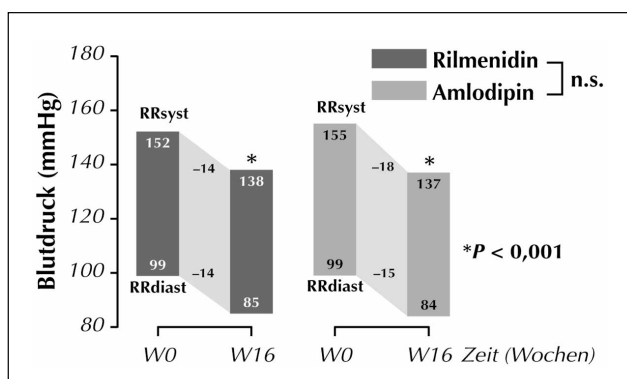


Abbildung 2: Blutdrucksenkende Wirkung Rilmenidin vs. Amlodipin

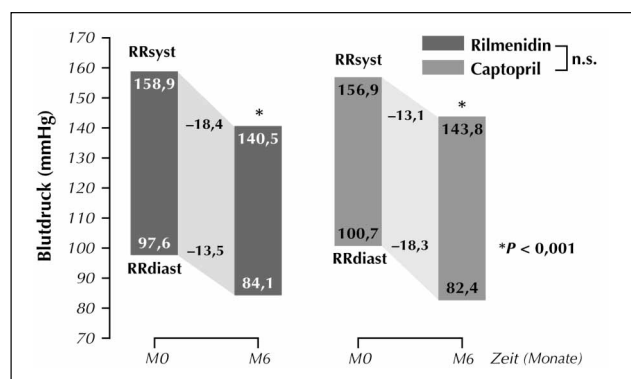


Abbildung 3: Blutdrucksenkende Wirkung Rilmenidin vs. Captopril

druckwert (DBP $\leq$ 90 mmHg) nach 6 Monaten (66 % davon erhielten eine Rilmenidin-Monotherapie), nach einem Jahr waren 84 % der Patienten kontrolliert (60 % mit Rilmenidin-Monotherapie) [20].

Eine zweite Studie über den Zeitraum eines Jahres beinhaltete 18.235 nichtselektierte hypertensive Patienten. Es konnte kein Nachlassen der Wirksamkeit von Rilmenidin gemessen werden, sowohl Blutdruckreduktion wie auch die Normalisierungsraten konnten mit Rilmenidin (60 % mit 1 mg/d) beibehalten werden. Weiters war die antihypertensive Wirksamkeit in verschiedenen Risikountergruppen, wie z. B. Patienten mit isolierter systolischer Hypertonie, Personen über 70 Jahre, Patienten mit schwerer Hypertonie, Diabetes mellitus, Dyslipidämie, koronarer Herzkrankheit, Arrhythmien, Herz- und Niereninsuffizienz, ähnlich [21] (Abb. 4).

Die antihypertensive Wirkung von Rilmenidin ist demnach durchaus vergleichbar mit jener von Referenzsubstanzen der vier am häufigsten verschriebenen Antihypertensivklassen. Die Wirksamkeit wurde sowohl bei Hypertonikern ohne als auch mit Risikofaktoren ohne Nachlassen über einen längeren Zeitraum hinweg nachgewiesen.

■ Klinisches Toleranzprofil

α_2 -Adrenozeptor-medierte Nebenwirkungen

Rilmenidin unterscheidet sich in pharmakologischer Hinsicht von antihypertensiven Wirkstoffen, die entweder zur Gänze oder vorwiegend über α_2 -Adrenozeptoren, wie Clonidin oder α -Methyl-Dopa, agieren. Viele der unerwünschten Wirkungen dieser zentralwirksamen Substanzen sind α_2 -Adrenozeptor-medierte (wie z. B. Sedierung via α_2 -Agonismus im Locus coeruleus oder Mundtrockenheit aufgrund von α_2 -Agonismus der Speicheldrüsen).

Die gute Verträglichkeit von Rilmenidin durch selektive Bindung an I_1 -Imidazolin-Rezeptoren konnte in zahlreichen Studien belegt werden. Eine Doppelblindstudie von Rilmenidin und Placebo zeigte keine Unterschiede in der Inzidenz von Nebenwirkungen zwischen den mit Placebo behandelten Patienten und jenen, die Rilmenidin in der üblichen Dosis (1 mg/d) erhielten [9]. Ein direkter Vergleich Rilmenidin vs. Clonidin und α -Methyl-Dopa zeigte eine klare Differenzierung bezüglich des Nebenwirkungsprofils. Im Gegensatz zu Clonidin war die Inzidenz von Mundtrockenheit und Benommenheit durch Rilmenidin 2–3mal so gering und wesentlich

schwächer ausgeprägt. Diese Unterschiede waren statistisch signifikant und klinisch relevant, da kein Patient in der Rilmenidin-Gruppe die Behandlung vorzeitig abbrach, wohingegen 10 % der Patienten in der Clonidin-Gruppe die Studie aufgrund von Nebenwirkungen vorzeitig beendeten [17]. In einer Studie an 157 Patienten gegen α -Methyl-Dopa wurden während einer 4monatigen Rilmenidin-Behandlung keine klinisch signifikanten Nebenwirkungen beobachtet, was ebenfalls die deutlichen Unterschiede zwischen Rilmenidin und α_2 -Agonisten unterstreicht [18].

Klinische Toleranz in der Langzeitbehandlung

Weitere Beweise für die gute Verträglichkeit von Rilmenidin liefern die Ergebnisse einer sehr großen pharmakoepidemiologischen Studie, die 18.235 unselektierte hypertensive Patienten einschloß. Innerhalb der 1jährigen Behandlung mit Rilmenidin (1–2 mg/d) und mehr als 35.000 Mitverordnungen beendeten nur 3,6 % der Patienten die Studie aufgrund von Nebenwirkungen vorzeitig [21].

Fehlen des Rebound-Phänomens

Es ist gut dokumentiert, daß bei der Behandlung mit Rilmenidin kein Rebound-Phänomen auftritt. In einer doppelblinden, kontrollierten Studie an 59 Patienten, die randomisiert Clonidin (0,15–0,30 mg/d) bzw. Rilmenidin (1–2 mg/d) erhielten, zeigten sich nach einer 8wöchigen Behandlung vergleichbare antihypertensive Effekte. Nach Beendigung der aktiven Therapie wurde den Patienten Placebo verabreicht. Bei jenen Patienten, die vorher Clonidin erhalten hatten, zeigten sich nun signifikante Tachykardien, während unter Rilmenidin keine Hinweise auf ein Rebound-Phänomen zu verzeichnen waren [22]. Dieses Fehlen klinischer Rebound-Symptome nach dem Absetzen der Rilmenidin-Behandlung konnte auch in anderen Studien mit einer Placebo-Periode am Ende der Behandlung nachgewiesen werden [12, 18, 19].

Fehlen von Natrium- und Wasserretention

Klinische Beweise bezüglich fehlender Natrium- und Wasserretention während der Rilmenidin-Behandlung werden anhand von Gewichtsveränderung der Studienteilnehmer dargestellt. Im Gegensatz zu α_2 -Adrenozeptor-Agonisten, die eine Natrium- und Wasserretention aufgrund ihrer Wirkung auf den Na^+/H^+ -Antiport induzieren, erwies sich Rilmenidin in zahlreichen kontrollierten Studien (Studiendauer zwischen 4 Wochen und 1 Jahr) als gewichtsneutral [9, 11, 12, 15, 18].

Beibehalten der kardiovaskulären Adaption

Die kardiovaskuläre Antwort auf körperliche Belastung während der Rilmenidin-Behandlung wurde in einer Doppelblindstudie vs. Atenolol untersucht. Es zeigte sich, daß die kardiovaskuläre Adaption im Gegensatz zu Atenolol bei Rilmenidin erhalten bleibt [23]. Die Bewahrung der körperlichen Belastbarkeit ist bei der Behandlung junger und aktiver sowie älterer Hypertoniepatienten wichtig. Im Rahmen von Studien mit vor allem älteren Hypertonikern wurde während der Behandlung mit Rilmenidin keine orthostatische Hypotonie festgestellt – so etwa während einer 6wöchigen Rilmenidin-Behandlung

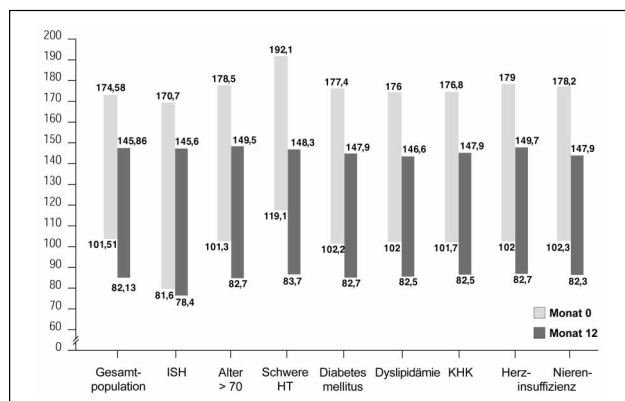


Abbildung 4: Einjahresergebnisse von 18.235 nichtselektierten Hypertoniepatienten (mod. nach [21])

von Patienten über 70 Jahren [19] wie auch in einer anderen Studie mit 46 älteren Patienten, in welcher in der Rilmenidin-Gruppe im Verlauf der 8wöchigen Behandlung ebenfalls keine symptomatische orthostatische Hypotonie aufgetreten war [11].

Die Studienbelege beweisen somit, daß keine der klassischen α -medierten Nebenwirkungen zentral wirksamer Substanzen während einer Rilmenidin-Behandlung von klinischer Signifikanz ist. Die Verringerung sympathischer Überaktivität wird durch Rilmenidin ohne Beeinträchtigung der körperlichen Belastbarkeit erreicht.

■ Bewahrung der metabolischen Parameter

Unkomplizierte Hypertonie

Im Vergleich zu Atenolol reduzierte Rilmenidin in einer 12wöchigen Behandlung signifikant Low-density-Lipoproteine (LDL) und beließ die High-density-Lipoproteine (HDL) auf ihrem Spiegel. Diese Lipidneutralität steht im Kontrast zu dem klassischen Muster von Lipidveränderungen, die z. B. bei Betablockertherapien auftreten – in der Atenolol-Gruppe kam es zu einer signifikanten Reduktion von HDL, und es zeigte sich eine Tendenz zu erhöhten Triglyzeridwerten [12]. In einer weiteren kontrollierten Studie zeigten Patienten, die mit Hydrochlorothiazid behandelt wurden, einen signifikanten Anstieg des Gesamtcholesterins (TC) und erhöhte Harnsäurespiegel sowie eine Verringerung des Kaliumspiegels. Die Bewahrung der Lipidparameter durch Rilmenidin sowie die Beibehaltung der Elektrolytspiegel wird in dieser Studie belegt. Die Behandlung mit Rilmenidin ergab eine geringe, jedoch statistisch signifikante Reduktion des TC. Die Neutralität von Rilmenidin bezüglich der Lipidparameter ist im Vergleich mit den unerwünschten Wirkungen durch Diuretika besonders hervorzuheben [10]. Die Behandlung von Patienten mit leichter bis mittelschwerer Hypertonie mit Rilmenidin über 12 Wochen ging mit signifikanten Reduktionen der TC- und LDL-Spiegel einher. Parallel dazu zeigte sich eine nichtsignifikante Tendenz zur Verbesserung der Nüchternblutzucker (von 5,63 auf 5,39 mmol/l). Der Trend bei der Glukose war signifikant unterschiedlich ($p < 0,05$) im Vergleich zu dem bei α -Methyl-Dopa beobachteten (von 5,38 auf 5,60 mmol/l) [18].

Langzeitbehandlung

Offene Studien zeigen, daß die metabolische Neutralität von Rilmenidin auch über längere Zeit beibehalten wird. Lipidparameter (TC und TG) blieben während einer 1jährigen Rilmenidin-Behandlung leicht bis mittelschwer hypertensiver Patienten gleich [20]. In einer weiteren Studienpopulation bei über 18.000 Hypertonikern veränderten sich über 1 Jahr weder Nüchternblutglukose, Lipide, Elektrolyte noch Harnsäure signifikant [21].

Ältere Patienten

In einer Studie an älteren Patienten zeigten sich die Lipidwerte nach einer 6wöchigen Behandlung unverändert, was sich auch in einer anderen, 8wöchigen Studie bestätigte [11]. In dieser veränderten sich die Elektrolyt- und Harnsäurewerte

unter Rilmenidin nicht, im Gegensatz zur signifikanten Reduktion von Kalium und Chlorid und den erhöhten Harnsäurewerten, die die Referenzsubstanz Hydrochlorothiazid verursachte.

Die Subgruppenanalyse an älteren Patienten der Luccioni-Studie bekräftigte die Neutralität von Rilmenidin bezüglich Elektrolyte, Lipide, Blutzucker und Harnsäure [21].

Diese Daten unterstützen die Rolle von Rilmenidin als Antihypertensivum der ersten Wahl für gebrechliche Patienten, die häufig auch noch viele andere Medikamente einnehmen.

Diabetiker

Die Wirksamkeit und Akzeptanz von Rilmenidin wurde in einer 4monatigen Studie an 29 hypertensiven insulinabhängigen Diabetikern gemessen. Weder Zufallsblutzuckerspiegel, Glukoseausscheidung über den Harn, Insulinbedarf noch glykosyliertes Hämoglobin änderten sich während der Behandlung signifikant [24]. Die Ergebnisse einer Untersuchung an nichtinsulinabhängigen hypertensiven Typ-II-Diabetikern waren ähnlich, eine 3monatige Behandlung mit Rilmenidin (1–2 mg/d) veränderte weder den Bedarf an hypoglykämischer Medikation noch beliebige Parameter des Glukose- oder Lipidmetabolismus [25].

Weitere Daten bestätigen die Stabilität von Glukose- und Lipidparametern bei Typ-II-Diabetikern in einer 6monatigen Studie mit Rilmenidin vs. Captopril [16]. Die Stoffwechsel-toleranz während der Langzeitbehandlung konnte unter den Diabetikern in der Luccioni-Studie festgestellt werden, in der eine kleine, nichtsignifikante Tendenz zur Absenkung des Nüchternblutzuckerspiegels nach einem Jahr Rilmenidin-Therapie (von 7,2 auf 6,8 mmol/l) gemessen wurde [21].

Dyslipidämische Patienten

Rilmenidin (1–2 mg/d) wurde bei leicht bis mittelschwer hypertensiven, placeboresistenten Patienten mit Typ-IIa- oder -IIb-Hyperlipidämie, die keine Lipidsenker einnahmen, während einer 1jährigen Behandlung mit Captopril (50–100 mg/d) verglichen. TC, HDL, LDL, Apoprotein A1 und Apoprotein B blieben in beiden Gruppen stabil [15]. Bei Patienten mit hohen Triglyzeridwerten als Teil des metabolischen Syndroms blieben TC, HDL und TG während der 4monatigen Behandlung gleich [14]. Die Gültigkeit dieser Ergebnisse ist durch die Analyse von Lipidparametern in der Dyslipidämie-Untergruppe einer großen pharmakoepidemiologischen Studie bestätigt, wo während einer 1jährigen Behandlung keine Änderungen bei Triglyzeriden oder TC gemessen wurden [21].

Rilmenidin verändert die Lipid-, Glukose- oder Elektrolytwerte in Langzeitbehandlungen nicht, unabhängig davon, ob es zur Behandlung von älteren hypertensiven Patienten, Diabetikern oder Patienten mit Dyslipidämie angewendet wird.

■ Zusätzliche Wirksamkeit bei hypertensiven Risikopatienten

Reduktion linksventrikulärer Hypertrophie (LVH)

Eine einjährige Behandlung mit Rilmenidin (1–2 mg/d) kehrte die linksventrikuläre Hypertrophie (von 152 ± 5 auf

131 ± 4 g/m², $p < 0,05$) um. Diese signifikante 14%ige Reduktion des Linksventrikel-Masse-Index (LVMI) wurde von einer Abnahme der intraventrikulären Septum- (IVST) und der Hinterwandstärke (PWT) begleitet, ohne die end-systolischen oder enddiastolischen Innendurchmesser zu verändern [26]. Die Resultate wurden in einer doppelblinden placebokontrollierten Studie vs. Nifedipin bestätigt, in der Rilmenidin den LVMI während eines Jahres um 12,5 % senkte, was sich von der durch Slow-release-Nifedipin (40 mg/d) erzielten Reduktion nicht signifikant unterschied [13].

Diese Ergebnisse wurden durch eine 1jährige Multicenter-Studie mit Rilmenidin (1–2 mg/d) an 219 leicht bis mittelschwer hypertensiven Patienten mit linksventrikulärer Hypertrophie und/oder linksventrikulärer diabetischer Dysfunktion untermauert. Nach einem Jahr verringerte eine Rilmenidin-Monotherapie signifikant den LVMI um 16,4 %. Zur signifikant-kumulativen Verringerung der Hinterwandstärke von 11,8 % kam jene der intraventrikulären Septumdicke von 12,5 %. Darüber hinaus wurden diese Ergebnisse von einer Verbesserung der ventrikulären diastolischen Funktion sowohl im E/A-Verhältnis von Spitzengeschwindigkeiten (von 0,78 ± 0,1 auf 0,92 ± 0,2, $p < 0,001$) und DT-Werten (Verzögerungszeit der E-Welle von 232 ± 23,1 auf 217 ± 27,1 ms, $p < 0,01$) der Echodopplerparameter begleitet [27] (Abb. 5).

Reduktion der Mikroalbuminurie

Kürzlich wurde Rilmenidin bei Typ-II-Diabetikern mit placeboresistenter, leichter bis mittelschwerer Hypertonie und Mikroalbuminurie (30 < Mikroalbuminurie < 300 mg/24 h) mit Captopril verglichen. Die mittlere Reduktion der Mikroalbuminurie nach 6monatiger Rilmenidin-Behandlung (von 160 auf 56 mg/24 h) war ähnlich jener, die bei Captopril (von 144 auf 54 mg/24 h) gemessen wurde. Es gab keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen. Die Verwendung von Rilmenidin als First-line-Antihypertensivum bei hypertensiven Diabetikern wird durch eine zusätzliche nephroprotektive Wirkung empfohlen [16] (Abb. 6).

Verbesserung bei Insulinresistenz

Kürzlich wurde die Wirkung von Rilmenidin bei Patienten mit metabolischem Syndrom (Syndrom X) untersucht. 52 Patienten mit Adipositas, Hypertonie, gestörter Glukosetoleranz und Hypertriglyzeridämie (BMI ≥ 29 kg/m²;

95 ≤ DBP ≤ 114 mmHg; TG ≥ 2 mmol/l; 6,1 ≤ Nüchternblutzucker ≤ 7,0 mmol/l oder 7,8 ≤ Plasmaglukose 2 Stunden nach oralem Glukosetoleranztest [OGTT] ≤ 11 mmol/l) waren inkludiert. Sie wurden während eines Zeitraums von 6 Monaten mit Rilmenidin (1–2 mg/d) behandelt.

Rilmenidin verbesserte signifikant den Glukosemetabolismus im Vergleich zu Amlodipin, wie der OGTT bestätigte. Diese Ergebnisse deuten auf einen spezifischen Effekt von Rilmenidin bei Insulinresistenz hin, vor allem durch die Reduktion der sympathischen Überaktivität [14] (Abb. 7).

Zusätzlich zur gezeigten antihypertensiven Wirkung und der klinischen und metabolischen Toleranz von Rilmenidin ist seine Verwendung bei Risikopatienten durch spezifische Benefits bei linksventrikulärer Hypertrophie, diabetischer Mikroalbuminurie und gestörter Glukosetoleranz zu empfehlen.

Schlußfolgerung

Rilmenidin, das erste Antihypertensivum mit hoher Selektivität für Hirnstamm- und renale I₁-Imidazolin-Rezeptoren, hat seine hohe Wirksamkeit in der Behandlung von leicht bis mäßig hypertensiven Patienten bewiesen. Die Ergebnisse von kontrollierten Studien wie auch aus der täglichen Anwendung bestätigen die gute Wirksamkeit, Akzeptanz und Verträglichkeit dieses Wirkstoffes. Die klinischen Untersuchungen werden, wie anhand von laufenden Studien an speziellen Risiko-

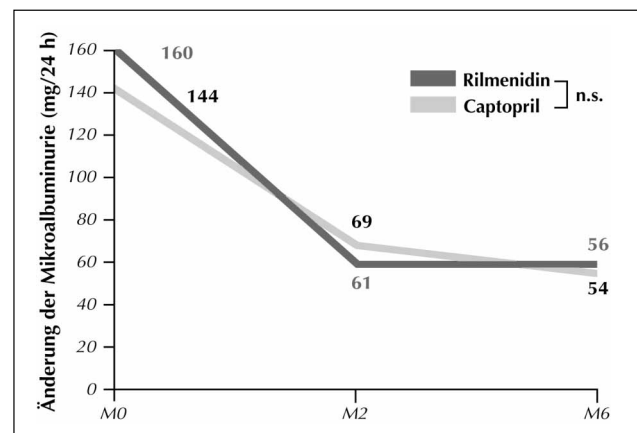


Abbildung 6: Änderung der Mikroalbuminurie

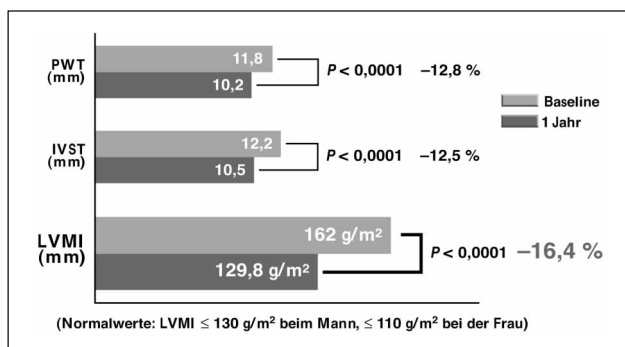


Abbildung 5: Verringerung des LVMI, der Hinterwandstärke und der Septumdicke durch Rilmenidin-Monotherapie (PWT = posterior wall thickness, IVST = intraventricular septum thickness, LVMI = left ventricular mass index)

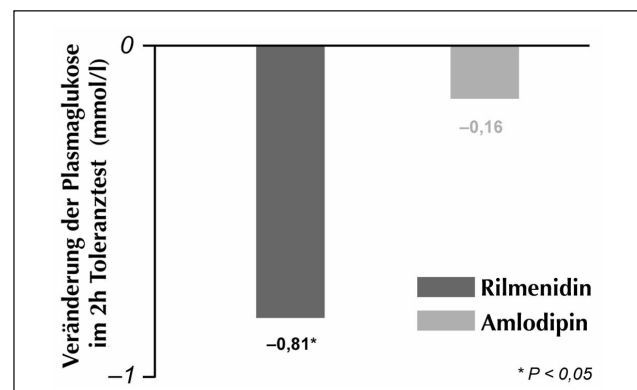


Abbildung 7: Verbesserung des Glukosemetabolismus

patienten ersichtlich ist, fortgesetzt. Neue Ergebnisse, die Verbesserungen von blutdruckunabhängigen kardiovaskulären Risikofaktoren während der Behandlung mit Rilmenidin zeigen, betonen nachdrücklich die wichtige Rolle der sympathischen Überaktivität in der Pathogenese des hypertensiven Syndroms und machen auf den therapeutischen Wert dieser Substanz aufmerksam.

Literatur

1. Bricca G, Zhang J, Grenney H, Dontenwill M, Stutzmann J, Belcourt A, Bousquet P. Human brain imidazoline receptors: further characterization with (3H)clonidine. *Eur J Pharmacol Mol Pharmacol* 1994; 266: 25–33.
2. Zannad F, Aliot E, Florentin J, Saulnier JP, Gilgenkrantz JM. Hemodynamic and electrophysiologic effects of rilmenidine for systemic hypertension. *Am J Cardiol* 1988; 61: 67D–71D.
3. Senechau P, Bousquet P, Dontenwill M. Imidazoline specific binding sites in the human kidney. *Arch Pharmacol* 1998; 358: R747.
4. Kline RL, Cechetto DF. Renal effects of rilmenidine in anesthetized rats: importance of renal nerves. *J Pharmacol Exp Ther* 1993; 266: 1556–62.
5. Kline RL, van der Mark J, Cechetto DF. Natriuretic effect of rilmenidine in anesthetized rats. *Am J Cardiol* 1994; 74: 20A–24A.
6. Bidet M, Poujeol P, Parini A. Effect of imidazoline on Na⁺ transport and intracellular pH in renal proximal tubule cells. *Bioch Bioph Acta* 1990; 1024: 173–8.
7. Smyth DD, Penner SB. Renal I₁ imidazoline receptor-selective compounds mediate natriuresis in the rat. *J Cardiovasc Pharmacol* 1995; 26 (Suppl 2): S63–S67.
8. Penner SB, Smyth DD. Renal denervation altered the hemodynamic and renal effects following intracerebrovascular administration of the I₁ imidazoline receptor agonist, rilmenidine, in pentobarbital anaesthetized rats. *Neurochem Int* 1997; 30: 55–62.
9. Ostermann G, Brisgand B, Schmitt J, Fillastre JP. Efficacy and acceptability of rilmenidine for mild-to-moderate systemic hypertension. *Am J Cardiol* 1988; 61: 76D–80D.
10. Fiorentini C, Guillet C, Guazzi M. Etude multicentrique en double aveugle comparant la rilmenidine 1 mg vers l'hydrochlorothiazide 25 mg chez 244 patients. *Arch Mal Coeur Vaiss* 1989; 82 (Suppl): 39–46.
11. Pelemans W, Corcoran C, van Dessel, Opsomer M. Efficacy and safety of rilmenidine in elderly patients: comparison with hydrochlorothiazide. *Am J Cardiol* 1994; 74: 51A–57A.
12. Dallochio M, Gosse P, Fillastre JP, et al. Rilmenidine, a new antihypertensive agent, in the first-line treatment of essential hypertension. A multicentre double-blind study versus atenolol. *Arc Mal Coeur Vaiss* 1991; 84 (Suppl): 42.
13. Sadowski Z, Szwed H, Kuch-Wocial A, et al. Regression of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients after 1 year of treatment with rilmenidine: a double-blind, randomized, controlled (versus nifedipine) study. *J Hypertens* 1998; 16 (Suppl 3): S55–S62.
14. De Luca N, Izzo H, Fontana D, Trimarco B. Haemodynamic and metabolic effects of rilmenidine in hypertensive patients with metabolic syndrome X. A double-blind parallel study versus amlodipine. *J Hypertens* 2000; 18: 1519–22.
15. Scemama M, Fervier B, Beucier I, Dairou F, et le groupe des médecins Euraxi SA. Lipid profile and antihypertensive efficacy in dyslipidemic hypertensive patients: comparison of rilmenidine with captopril. *J Cardiovasc Pharmacol* 1995; 26 (Suppl 2): S34–S39.
16. Dupuy O, Beauduceau B, Mayandon H. Rilmenidine in the hypertensive type-2 diabetic: a controlled pilot study versus captopril. *J Cardiovasc Risk* 2000; 7: 57–61.
17. Fillastre JP, Letac B, Galinier F, Le Bihan G, Schwartz J. A multicenter double-blind comparative study of rilmenidine and clonidine in 333 hypertensive patients. *Am J Cardiol* 1988; 61: 81D–85D.
18. United Kingdom Working Party on Rilmenidine. Rilmenidine in mild-to-moderate essential hypertension. *Curr Ther Res* 1990; 47: 194–211.
19. Galley P, Manciet G, Hessel JL, Michel JP. Antihypertensive efficacy and acceptability of rilmenidine in elderly hypertensive patients. *J Am Cardiol* 1988; 61: 86D–90D.
20. Beau B, Mahieux F, Paraire M, Laurin S, Brisgand B, Vitou P. Efficacy and safety of rilmenidine for arterial hypertension. *Am J Cardiol* 1988; 61: 95D–102D.
21. Luccioni R. Evaluation pharmaco-épidémiologique de la chez 18235 hypertendus. *Presse Med* 1995; 34: 1857–64.
22. Velasco M, Soltero I, Sukerman M, et al. Double-blind, randomized study of the efficacy, tolerance and rebound effects of the antihypertensive drug rilmenidine: comparative evaluation with clonidine. *Curr Ther Res* 1993; 54: 202–7.
23. Panfilov V, Morris A, Donnelly R, Reid JL. Comparative effects of rilmenidine and atenolol on tests of autonomic function and mental and dynamic exercise in patients with essential hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 1995; 26 (Suppl 2): S44–S47.
24. Ppoy M, Vandeleeene B, Ketelslegers JM, Lambert AE. Treatment of systemic hypertension in insulin-treated diabetes mellitus with rilmenidine. *Am J Cardiol* 1988; 61: 91D–94D.
25. Lubetzi J. Etude chez l'hypertendu diabétique non insulino-dépendant de l'activité antihypertensive et de l'acceptabilité de la rilmenidine (S3341). Essai réalisé chez 16 patients traités pendant trois mois aux posologies journalières de 1 et 2 mg. Expert study 1996.
26. Trimarco B, Rosiello G, Sarno D, Argenziano L, Rubattu S, de Luca N, Volpe M. Rilmenidine in patients with left ventricular hypertrophy due to essential hypertension: beyond the reduction of left ventricular mass. *J Cardiovasc Pharmacol* 1995; 26 (Suppl 2): S29–S33.
27. Lengyel M, Borbas S, Zorandi A. Regression of left ventricular hypertrophy in mild-to-moderate hypertension in one year of treatment with rilmenidine. *Eur Heart J* 2000; 21 (Suppl): 101.

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](#)