

JOURNAL FÜR HYPERTONIE

DÜCKELMANN C, GRÜNER P, FELLHOFER G, PICHLER M
Stellenwert der Reserveantihypertensiva

*Journal für Hypertonie - Austrian Journal of Hypertension 2006;
10 (1), 7-13*

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.

Stellenwert der Reserveantihypertensiva

C. Dückelmann¹, P. Grüner², G. Fellhofer¹, M. Pichler²

Um den nach den aktuellen Richtlinien der Österreichischen Gesellschaft für Hypertensiologie [1] geeigneten Zielblutdruck zu erlangen, kann es notwendig werden, neben den Basisantihypertensiva auf Reservemittel aus der Klasse der zentralwirksamen Antihypertensiva, Alpha-Blocker oder der direkten Vasodilantien zurückzugreifen. Arzneistoffe wie Clonidin, Rilmenidin, Urapidil oder Minoxidil u. a. unterscheiden sich nach Wirkmechanismen und einem häufig nicht unproblematischem Nebenwirkungsprofil und sollten daher in Abhängigkeit von kardialen oder metabolischen Begleiterkrankungen sowie der bestehenden Medikation zur Therapie ausgewählt werden, um den größtmöglichen Benefit und etwaige Synergismen in der Bluthochdrucktherapie erreichen zu können.

In order to achieve blood pressure targets according to the current guidelines of the "Österreichische Gesellschaft für Hypertensiologie" it may be necessary to use second-line antihypertensive regimens such as centrally acting antihypertensives, alpha-blocker or direct vasodilators in addition to first-line treatment. Clonidine, rilmenidine, urapidil or minoxidil etc. differ in their side effects and mechanism of action and, therefore, should be selected according to accompanying coronary and metabolic diseases as well as the current therapy to ensure the maximum benefit. *J Hypertonie* 2006; 10 (1): 7–13.

Durch die aktuellen epidemiologischen Daten und Outcome-Studien hat sich der geeignete Zielblutdruck in den letzten Jahrzehnten immer weiter nach unten bewegt. Oftmalig entsteht dadurch der Bedarf, die Basisantihypertensiva (Diuretika, ACE-Hemmer, AT₂-Antagonisten, Kalziumkanalblocker, Betablocker) um ein weiteres medikamentöses Prinzip zu erweitern. Hierzu werden die – weil nicht mehr in der Primärtherapieempfehlung enthaltenen – als „Reserveantihypertensiva“ bezeichneten Substanzen benötigt. Viele von diesen sind betagte Entwicklungen mit einem beträchtlichen Nebenwirkungsprofil. Prinzipiell sollten primär die Basisantihypertensiva (siehe oben) in Dosierung und Kombination ausgereizt werden. Dies gründet sich einerseits auf ein günstigeres Nebenwirkungsprofil und andererseits auf gesicherte positive Endpunktdaten. Sollte dieser Schritt (neben der nötigen Lebensstilmodifikation und nicht-pharmakologischen Behandlung) nicht zum Ziel führen, können die folgenden Reserveantihypertensiva zur Verwendung kommen.

Ein prinzipielles Problem unseres Reviews ist einerseits der Mangel an aktuellen Studiendaten in bezug auf die schon sehr lange am Markt befindlichen Medikamente. Andererseits ist festzuhalten, daß die ersten bahnbrechenden Forschungsergebnisse der Hypertoniebehandlung gerade mit diesen heutigen Reserveantihypertensiva wie Methyldopa oder Reserpin erzielt wurden.

Ganglienblocker waren die ersten wirksamen Antihypertensiva. Sie hemmen die Übertragung in den sympathischen und parasympathischen Ganglien. Da die spezifische Blockade nur einer Art von Ganglien nicht möglich ist, sind die Ganglienblocker aufgrund ihrer zahlreichen Nebenwirkungen heute obsolet [2]. Die Blockade der Sympathikusaktivität erscheint theoretisch attraktiv. Obwohl nicht vollständig geklärt, besteht ein Zusammenhang zwischen essentieller Hypertonie und einem aktivierten sympathischen System [3]. Allerdings haben Sympathikusblocker unerwünschte Nebenwirkungen wie Sedierung, Mundtrockenheit und Impotenz. Es gab zahlreiche Versuche, zentrale Alpha₂-Adrenozeptorstimulantien mit einem besseren Nebenwirkungsprofil zu entwickeln. Da die meisten

Nebenwirkungen aber auch durch Wechselwirkungen mit Alpha₂-Adrenozeptoren – allerdings in anderen anatomischen Körperregionen – vermittelt werden, sind diese Versuche zum Großteil fehlgeschlagen.

Moderne Antihypertensiva müssen gut vertragen werden, dürfen die Lebensqualität (Leistungsfähigkeit, Verkehrstüchtigkeit, Sexualfunktion etc.) nicht beeinträchtigen und sollten andere kardiovaskuläre Risikofaktoren günstig beeinflussen oder zumindest nicht verstärken. Es sollte also nicht nur zu einer reinen Blutdrucksenkung (als Surrogatparameter) kommen, sondern sowohl Lebensqualität als auch Auswirkungen auf Morbidität und Mortalität positiv beeinflusst werden (Tab. 1).

Zentralwirksame Antihypertensiva

Reserpin

Reserpin (Brinerdin®) gilt als die Muttersubstanz der zentralwirksamen Antihypertensiva und war jahrelang Spitzenreiter der antihypertensiven Medikation. Heute ist es ein Reservemittel und scheint in den Österreichischen Richtlinien nicht mehr auf. Reserpin hebt das Speichervermögen der Speichergranula für Katecholamine auf. Über Wechselwirkungen mit dopaminergen, noradrenergen und serotoninen Neuronen kommt es zu einer Verminderung des Sympathikustonus an zentralen und peripheren sympathischen Nervenendigungen. Reserpin induziert im Gegensatz zu den anderen zentralwirksamen Antisymphotonika eine überwiegend periphere Blutdrucksenkung. Die Gabe von Reserpin führt zu einer relativ schnellen Senkung der Herzfrequenz, des Herzzeitvolumens und des peripheren Widerstandes.

Die zentralen Reserpineffekte führen dosisabhängig zu unerwünschten Wirkungen wie Sedierung, Alpträumen, depressionsartigen Zuständen, Hyperprolaktinämie, Verstärkung der Magen-Sekretion und -Motilität und orthostatischer Dysregulation (Passage der Blut-Hirnschranke). Reserpin sollte daher nicht bei Patienten mit Depressionen oder Ulkuserkrankungen in der Anamnese verwendet werden [4]. Da Reserpin zu einer Natrium- und Wasserretention führt, ist die Gabe in Kombination mit einem Diuretikum essentiell (wie zum Beispiel als Fixkombination mit Clopamid in Brinerdin®). Bei Patienten, die resistent gegen Propranolol sind, kann Reserpin zur Behandlung von Thyreotoxikose eingesetzt werden. Die bei Hyperthyreose auftretenden Tachykardien, Palpitationen und psychosozialen Störungen werden erfolgreich behandelt [4].

Aus der ¹Landesapothek am St. Johannis-Spital und der ²Universitätsklinik für Innere Medizin II, Kardiologie und Internistische Intensivmedizin der Paracelsus Medizinischen Universität Salzburg

Korrespondenzadresse: Mag. pharm. Christina Dückelmann, MSc, Landesapothek am St. Johannis-Spital, Müllner Hauptstr. 50, A-5020 Salzburg, E-mail: c.dueckelmann@salk.at

Zentrale Antihypertensiva der ersten Generation

Die klassischen zentralwirksamen Antihypertensiva wie Clonidin (Catapresan®), Guanabenz (in Österreich nicht registriert) und Alpha-Methyldopa (Aldometil®, Presinol®), ein Pro-Drug, stimulieren die hemmenden Alpha₂-Adrenozeptoren im zentralen Nervensystem. Die Aktivierung dieser Rezeptoren im Hirnstamm führt in der Peripherie zur Abnahme des peripheren Widerstandes und zur Blutdrucksenkung. Während Clonidin in der Regel die Herzfrequenz senkt, führt Alpha-Methyldopa zu keinen maßgeblichen Veränderungen in Auswurfraction oder Herzfrequenz.

Der an den präsynaptischen Speichern (Varikosität) lokalisierte Adrenozeptor (Alpha₂-Adrenozeptor) dient der negativen Rückkopplung für die Noradrenalin-Freisetzung. Noradrenalin ist der wichtigste Neurotransmitter in der Gefäßwand. Das hat Folgen für andere Hormonsysteme. In der Niere wird weniger Renin und damit auch Angiotensin-II gebildet und freigesetzt. Da Noradrenalin und Angiotensin-II die Aldosteronfreisetzung induzieren, wird auch weniger Aldosteron gebildet. Daher ist die Therapie des Bluthochdrucks mit Clonidin in geringerem Maße mit einer Natrium- und Wasserretention verbunden als die Therapie mit zum Beispiel Reserpin oder Alpha-Methyldopa. Der renale Blutfluß und die glomeruläre Filtrationsrate werden unter Clonidin nicht verändert. Die relativ hohe Ausscheidung über die Nieren (65 %) führt dazu, daß bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion die Clonidin-Clearance vermindert wird [5]. Clonidin bewirkt auch eine Reduktion der Myokardhypertrophie. Diese positive Auswirkung auf das Herz ist möglicherweise auf die Reduktion des Sympathikotonus durch Clonidin zurückzuführen [6].

Nicht alle Effekte von Clonidin können über die Affinität zu den Alpha₂-Adrenozeptoren erklärt werden. Ein Teil des

antihypertensiven Effektes von Clonidin könnte durch die I₁-Imidazolinrezeptoren vermittelt werden. Wahrscheinlich löst Clonidin seine zentrale Blutdrucksenkung durch Aktivierung von Imidazolinbindungsstellen aus [7]. Im Vergleich zu Moxonidin ist seine Affinität zu I₁-Bindungsstellen sogar geringfügig höher, allerdings besitzt es im Vergleich zu Moxonidin keine I₁-Selektivität.

Aufgrund seines Wirkungsmechanismus führt Clonidin zu unerwünschten Wirkungen wie Müdigkeit, Sedierung, Libido- und Potenzverlust, Mundtrockenheit, Hemmung der Magensaftsekretion, Obstipation und orthostatischer Dysregulation. Nach plötzlichem Absetzen von Clonidin kann es zu einem Rebound-Phänomen kommen. Aufgrund seiner bradykardisierenden Wirkung ist eine Kombination mit Betablockern nicht geeignet. Clonidin wurde bei der Diagnose des Phäochromozytoms bei symptomatischen Hypertonikern und grenzwertigen Katecholaminwerten, die auf ein Phäochromozytom hindeuteten, zu Hilfe genommen [4].

Alpha-Methyldopa (Aldometil®, Presinol®) wurde ursprünglich als Hemmstoff der Dopa-Decarboxylase in die Therapie eingeführt. Peripher wirkt der eigentliche Wirkstoff Alpha-Methyl-Noradrenalin als „falscher“ Transmitter. Es hat keinen direkten Einfluß auf die Herzfunktion und führt im allgemeinen zu keiner Verminderung der glomerulären Filtrationsrate, Nierendurchblutung oder Filtrationsfraktion. Es wird weitgehend hepatisch metabolisiert (daher Vorsicht bei Lebererkrankungen!) und vorwiegend über die Niere ausgeschieden. Die Behandlung mit Methyldopa kann zu Ödemen, Mundtrockenheit und im allgemeinen vorübergehender Sedierung führen. Aufgrund der Natrium- und Wasserretention ist eine Kombination mit Diuretika indiziert. Wegen der Verdrängung von Dopamin aus zentralen Neuronen können extra-

Tabelle 1: Wirkung(smechanismus) der Reserveantihypertensiva

INN	Wirkungsmechanismus	Wirkung
<u>Reserpin</u>	Speichervermögen für Katecholamine ↓ Sympathikustonus ↓	Peripherer RR ↓ HF ↓ Herzzeitvolumen ↓
<u>Zentrale Antihypertensiva der ersten Generation</u>		
Clonidin	Hemmt Alpha ₂ -Adrenozeptoren im ZNS WW mit Imidazolin ₁ -Rezeptoren	Abnahme d. peripheren Widerstands, RR ↓ HF↓ Myokardhypertrophie ↓ zentrale RR-Senkung
α-Methyldopa	„falsche Transmitter“ in der Peripherie	kein Einfluß auf Herz- und Nierenfunktion
<u>Zentrale Antihypertensiva der zweiten Generation</u>		
Rilmenidin, Moxonidin	Selektive Wirkung auf Imidazolin ₁ -Rezeptoren, periphere Hemmung des sympathischen Nervensystems Katecholaminfreisetzung ↓	Sympathikustonus ↓ Vasokonstriktion ↓, RR ↓ Auswurfraction, HF wenig verändert
<u>Alpha-Blocker</u>		
Prazosin, Doxazosin, Terazosin	Hemmen die sympathische Erregungsübertragung auf postsynaptische Alpha ₁ -Rezeptoren	Blutdrucksenkung über Erweiterung der peripheren Widerstandsgefäße
Labetalol	Blockade von Alpha- und Betarezeptoren peripheren Widerstandsgefäße ohne Reflex tachykardie	Blutdrucksenkung über Erweiterung der
Urapidil	Hemmen die sympathische Erregungsübertragung auf postsynaptische Alpha ₁ -Rezeptoren Zusätzlich Stimulation zentraler Serotoninrezeptoren	Blutdrucksenkung über Erweiterung der peripheren Widerstandsgefäße Hemmung der sympathischen Gegenregulation → keine Refl. tachykardie
<u>Direkte Vasodilatoren</u>		
Minoxidil	Erweiterung der glatten Gefäßmuskulatur peripherer Arteriolen	
Hydralazin, Dihydralazin	Vasodilatator der peripheren arteriellen Gefäße	

pyramidale motorische Störungen und Depressionen auftreten. Bei Depressionen in der Vorgeschichte ist das Mittel zu meiden [8]. Da es vermehrt zu orthostatischer Hypotonie kommen kann, sollte es bei älteren Patienten mit Vorsicht verwendet werden [4]. Aufgrund langjähriger Erfahrung kann Methyldopa zur langfristigen Hochdruckbehandlung in der Schwangerschaft eingesetzt werden und ist eines der meistverwendeten Antihypertensiva in diesem Indikationsgebiet [4, 9, 10]. Es gibt eine Langzeitstudie über 7,5 Jahre, die die normale Entwicklung von Kindern bezeugt, die *in utero* Methyldopa ausgesetzt waren [11]. Trotzdem müssen bei der Anwendung von Methyldopa bei bestehender oder mutmaßlicher Schwangerschaft und bei stillenden Müttern die zu erwartenden Vorteile gegen mögliche Risiken abgewogen werden.

Da die Antisymphotonika sehr wirksame Substanzen sind, wurde nach analogen Verbindungen gesucht, die bei möglichst vergleichbarer Wirksamkeit weniger Nebenwirkungen haben sollten. Aus der Imidazolinreihe wurden Moxonidin und Rilmenidin synthetisiert.

Zentrale Antihypertensiva der zweiten Generation

Die zentralen Antihypertensiva der zweiten Generation, die I_1 -Imidazolinrezeptoragonisten wie Moxonidin (Normoxin®) und Rilmenidin (Iterium®), haben wenig Affinität für α_2 -Adrenozeptoren und daher ein günstigeres Nebenwirkungsprofil als die Antisymphotonika der ersten Generation.

Rilmenidin wirkt selektiv, Moxonidin hochselektiv auf die Imidazolin $_1$ -Rezeptoren [12]. Die klinische Behandlung eines Bluthochdrucks erfordert dreimal höhere Dosen von Rilmenidin als von Moxonidin, Rilmenidin hat einen schwächeren blutdrucksenkenden Effekt [13]. Die Imidazolin $_1$ -Rezeptor-Agonisten wirken zweigleisig: Einerseits über den Nucleus tractus solitarius und die rostrale ventrolaterale Medulla, einer Region, die als Zentrum für die periphere Regulation des sympathischen Nervensystems angesehen wird, im Sinne einer Hemmung des sympathischen Nervensystems und damit einer Herabsetzung der Katecholaminfreisetzung, einer Reduktion der Vasokonstriktion und damit einer Blutdrucksenkung [14]. Andererseits kommt es über die I_1 -Imidazolinrezeptoren in der Niere zu einer Normalisierung der erhöhten Natriumretention im proximalen Tubulus, was eine zusätzliche langfristige Blutdrucksenkung bewirkt.

Die Rebound-Hypertonie, die bei Absetzen von Clonidin auftritt, scheint bei Moxonidin kein Problem zu sein [4]. Studien deuten darauf hin, daß Moxonidin stoffwechselneutral ist und keine negativen Effekte auf den Lipid- oder Glukosemetabolismus hat. Auch Rilmenidin scheint den Lipidspiegel und den Blutglukosespiegel nicht zu beeinflussen und eignet sich daher besonders bei Patienten mit metabolischem Syndrom. Über die Herabsetzung des Sympathikustonus kann Moxonidin das koronare Risiko einschränken [4]. Moxonidin ist bei Herzinsuffizienz im NYHA-Stadium IV kontraindiziert, da es in einer kontrollierten Herzinsuffizienzstudie [15] zu einer Übersterblichkeit führte [16].

I_1 -Imidazolinrezeptorstimulantien verändern die Auswurf- und Herzfrequenz nur wenig, obwohl sie tachykarde Anfälle unterdrücken können. Trotzdem sollte eine Kombination mit einem Betablocker vorsichtig erfolgen [14]. Nicht nur durch die Senkung des Blutdrucks, sondern auch über die verminderte Freisetzung der

Katecholamine Noradrenalin und Adrenalin und die Plasma-Renin-Aktivität kommt es zur Regression der Herzhypertrophie [5].

Die mittlere wirksame Dosis liegt zwischen 0,2 und 0,6 mg Moxonidin einmal täglich. 0,2 mg senken bei ca. 50 % der Patienten den Blutdruck ausreichend; wird die Dosis auf 0,4 mg/Tag gesteigert, beträgt die Responderrate ca. 70 %. Die Plasmahalbwertszeit ist mit 2,5 Stunden relativ kurz, die Wirkungsdauer dagegen nach einer einmaligen oralen Gabe mit ca. 24 Stunden sehr lang. Moxonidin wird zu 60 % renal eliminiert. Bedingt durch die sehr kurze Halbwertszeit ist aber bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (GFR < 30 ml/min) nach einer Tagesdosis von 0,3 mg mit einer Kumulation nicht zu rechnen [5].

Rilmenidin bindet schwächer an den Imidazolinrezeptor und erfordert für die klinische Behandlung wesentlich höhere Dosen [13]. Die empfohlene Richtdosis beträgt 1 mg einmal täglich. Bei unzureichender Blutdruckeinstellung nach einmonatiger Therapie kann die Dosierung auf zwei Tabletten in zwei Gaben erhöht werden. Die Eliminationshalbwertszeit beträgt acht Stunden, die pharmakologische Wirkdauer ist wie bei Moxonidin noch 24 Stunden nach der letzten Gabe nachgewiesen worden.

Was die Nebenwirkungen betrifft, so treten beim direkten Vergleich mit Clonidin die unerwünschten Nebenwirkungen wie orthostatische Hypotonie, starke Sedierung, gastrointestinale Beschwerden, Mundtrockenheit und Müdigkeit bei Moxonidin deutlich seltener auf [17].

Auch Rilmenidin hat ein günstiges Nebenwirkungsprofil. Tachyphylaxie oder Entzugsserscheinungen (wie Rebound-Hypertonie) traten nach Absetzen nicht auf. Es wird schnell und vollständig oral absorbiert und hat eine niedrige Proteinbindung. Aktive oder toxische Metaboliten fehlen.

Alpha-Blocker

Alle am Markt befindlichen selektiven α_1 -Rezeptorblocker (Prazosin: Minipress®, Doxazosin: Supressin®, Terazosin: Vicard®, Uroflo®) scheinen aufgrund ihres günstigen Wirkungs-/Nebenwirkungsprofils für die Behandlung der Hypertonie gleich effektiv zu sein. Sie hemmen die sympathische Erregungsübertragung auf postsynaptische α_1 -Rezeptoren, wobei es über eine Erweiterung der peripheren Widerstandsgefäße zur blutdrucksenkenden Wirkung kommt. Da die α_1 -Rezeptorblocker zu einer Regression der Linksventrikelhypertrophie führen und günstige Effekte auf Glukose- und Lipidstoffwechselparameter haben, können sie bei Patienten mit Diabetes oder Hyperlipidämie eingesetzt werden [18]. Bei Patienten mit deutlich eingeschränkter Pumpfunktion oder Herzinsuffizienz sollten Alpha-Blocker basierend auf Daten der ALL-HAT-Studie [19] nicht verwendet werden. Im Gegensatz zu Betablockern senken sie nicht die körperliche Leistungsfähigkeit bei einem Krankheitsbild, bei dem Bewegung als nichtmedikamentöse Maßnahme sehr bedeutsam ist. Weitere Vorteile sind die konstante Wirksamkeit über einen längeren Zeitraum (angepaßt an die zirkadiane Blutdruckregulation) und die Tatsache, daß bei älteren Patienten oder Patienten mit Niereninsuffizienz keine Dosisanpassung notwendig ist [4]. Außerdem haben Alpha-Blocker eine plättchenhemmende Wirkung und steigern die Fibrinolyse.

Aufgrund ihres Wirkprofils sind Alpha-Blocker sehr gut für eine Kombinationstherapie geeignet, wobei sich unter be-

stimmten Voraussetzungen synergistische Effekte im Zusammenwirken mit anderen Therapieprinzipien erzielen lassen. Wird ein Alpha-Blocker in Kombination mit einem Thiazid oder einem Betablocker verwendet, kompensiert der Alpha₁-Rezeptorblocker das negative Lipidprofil von Thiazid und Betablocker [4]. Eventuell auftretende Reflexaktivierungen können durch die gleichzeitige Gabe eines Betablockers abgefangen werden. Zur Behandlung des metabolischen Syndroms sind Alpha₁-Rezeptorblocker in Kombination mit ACE-Hemmern oder AT₂-Antagonisten aufgrund der Verstärkung der Wirkung auf die Insulinsensitivität und die Blutdrucksenkung geeignet. In Kombination mit einem Diuretikum sind Alpha₁-Rezeptorblocker besonders wirksam, vor allem bei Patienten mit diastolischer Hypertonie [20].

Doxazosin kann bei Patienten, die gegen eine Monotherapie mit Kalziumantagonisten oder ACE-Hemmern resistent sind, eingesetzt werden [4]. Doxazosin kann wie Terazosin einmal täglich angewendet werden. Dabei wird bei Doxazosin in der Regel ein Tagesdosis von vier bis acht, bei Terazosin von fünf bis zehn Milligramm eingesetzt. Beide Arzneistoffe haben eine längere Halbwertszeit und Wirkungsdauer als Prazosin. Synkopen nach der Erstdosis scheinen am ehesten bei Prazosin vorzukommen und sind bei Doxazosin nur bei wenigen Patienten mit starker Niereninsuffizienz beobachtet worden. Die selektiven Alpha₁-Rezeptorblocker erhöhen den Harnfluß erheblich und senken die Ausflußbehinderung und Symptome wie Häufigkeit und Dringlichkeit des Harnlassens sowie Nykturie und Dranginkontinenz, die bei benigner Prostatahyperplasie auftreten [4]. Bei Frauen kann Doxazosin allerdings zu Inkontinenz führen [16]. Ebenso sollte es bei Patienten mit berichteter Orthostasereaktion unter Hypertoniebehandlung nur sehr vorsichtig eingesetzt werden.

Urapidil (Ebrantil®) ist der erste Vertreter einer neuen Klasse peripher und zentral wirksamer Antihypertonika. Durch seinen einzigartigen Wirkungsmechanismus kann Urapidil (Ebrantil®) als Alternative zu existierenden Antihypertonika eingesetzt werden. Urapidil führt einerseits peripher über die Blockade der postsynaptischen Alpha₁-Rezeptoren zur Verminderung des peripheren Widerstandes, andererseits über die zentrale Serotonin 5-Hydroxytryptamin- (5-HAT-) 1a-Rezeptor-Stimulation zur Hemmung der sympathischen Gegenregulation. Eine Reflex-tachykardie wird unterbunden, es kommt zu keiner Natrium- und Wasserretention. Da es keine signifikanten Effekte auf Herzfrequenz, Lungen- und Nierenfunktion, Lipidstoffwechsel, Blutglukosespiegel und andere metabolische Parameter hat, kann es bei Begleiterkrankungen wie Fettstoffwechselstörungen, Diabetes mellitus, Niereninsuffizienz, COPD oder Gicht eingesetzt werden. Ebenso eignet es sich für die Kombination mit ACE-Hemmern, Beta-Blockern, Diuretika und langwirksamen Kalziumantagonisten.

Während es bei Prazosin zu Synkopen nach der ersten Dosis gekommen ist, sind diese unter Urapidil nicht aufgetreten. Urapidil ist in Europa das Mittel der ersten Wahl in der Behandlung von hypertensiven Krisen, sei es mit oder ohne Organmanifestation [1, 21]. Es kann auch bei Patienten mit manifester Herzinsuffizienz eingesetzt werden. Urapidil ist außerdem zur Behandlung verschiedener Hypertonieformen in der Schwangerschaft wie bei der Erstdiagnose einer schweren Präeklampsie bzw. Eklampsie indiziert [22]. Aufgrund seines raschen Wirkungseintritts und seiner kurzen Halbwertszeit ist Urapidil gut steuerbar [20].

Neben Urapidil können Nitroglycerin sowie Labetalol, Clonidin, Nitroprussid oder Esmolol beim hypertensiven Notfall mit Organmanifestation individuell indiziert sein. Nitroprussid zeichnet sich durch einen sehr raschen Wirkungseintritt aus, die Wirkdauer beträgt zwei bis fünf Minuten [21]. Die Substanz muß daher kontinuierlich im Perfusor unter Lichtschutz appliziert werden.

Labetalol (Trandate®) ist ein Isomerengemisch mit Alpha- und Beta-Rezeptoren-blockierenden Eigenschaften. Die intravenöse Gabe führt zu einer akut einsetzenden Senkung des peripheren Gefäßwiderstandes und damit des Blutdrucks (Alpha-Rezeptorenblockade). Durch die gleichzeitig vorhandene Beta-Rezeptorenblockade wird eine reflektorische Tachykardie weitgehend unterdrückt. Die normale Organdurchblutung und die Anpassungsbreite der Herz-Kreislauf-Funktion bleiben erhalten. Labetalol kann zur Behandlung des hypertensiven Notfalls mit Organmanifestation eingesetzt werden [1, 21]. Die Substanz hat mit Methyldopa vergleichbare Eigenschaften und kann daher bei schwerer Hypertonie in der Schwangerschaft intravenös gegeben werden [9].

Direkte Vasodilatoren

Minoxidil (Loniten®) ist ein potenter Vasodilatator, der bei schwerer, therapierefraktärer Hypertonie eingesetzt werden kann [4]. Die Wirkung wird durch Erweiterung der glatten Gefäßmuskulatur peripherer Arteriolen erzielt. Aufgrund seiner Nebenwirkungen sollte Minoxidil allerdings nur verschrieben werden, wenn der Blutdruck mit einer konventionellen Drei-Stufen-Therapie mit Diuretikum, Sympatholytikum und einem weiteren Vasodilatator nicht eingestellt werden kann [4]. Minoxidil ist auch für Patienten mit renovaskulären Erkrankungen oder Hämodialysepatienten geeignet [4]. Die Dosis ist entsprechend der Wirkung zu reduzieren. Da Minoxidil hauptsächlich auf der arteriellen Seite angreift, verursacht es keine orthostatische Hypotonie [2]. Aufgrund von schwerer Flüssigkeitsretention bis hin zum Perikarderguß muß es schon zu Beginn in Kombination mit einem Diuretikum eingesetzt werden [4]. Besondere Vorsicht ist bei Patienten mit Herzinsuffizienz geboten. Da Minoxidil zu einer Gegenregulation des peripheren Nervensystems führt, löst es Tachykardien aus und muß daher in Verbindung mit einem Betablocker oder einer anderen Substanz zur Kontrolle der Herzfrequenz eingesetzt werden. Minoxidil kann Angina pectoris verschlimmern und soll daher vorsichtig bei Patienten mit ischämischen Herzerkrankungen eingesetzt werden [4]. Die Behandlung mit Minoxidil kann zu einer Linksventrikelhypertrophie führen. In diesem Fall scheint die Kombination mit einem ACE-Hemmer sinnvoll [23]. Bei der Mehrzahl der Patienten tritt eine Hypertrichose auf. Sie entwickelt sich innerhalb von drei bis sechs Wochen beginnend an den Schläfen, später generalisiert. Ein bis sechs Monate nach Absetzen von Minoxidil ist diese Nebenwirkung voll reversibel.

Auch Hydralazin und Dihydralazin (Nepresol®) sind direkte Vasodilantien der peripheren arteriellen Gefäße. Sie werden zur Behandlung der essentiellen Hypertonie für ältere Patienten zusammen mit Betablockern und Diuretika empfohlen. Wiederum ist die Kombination wichtig, da so die Flüssigkeitsretention und Reflextachykardie, die bei einer Monotherapie mit direkten Vasodilantien auftreten würden, unterbunden wird [4]. Polinorm® ist eine Dreierkombination von Chlorthalidon, Hydralazin und Atenolol, Triloc® von Hydrochlorothiazid, Hydralazin und Meto-

prolol. Dabei gleichen sich die Nebenwirkungen der Einzelsubstanzen wieder aus. Direkte Vasodilatoren sind relativ oder absolut kontraindiziert, wenn die Hypertonie mit Angina pectoris, koronarer Herzkrankheit, hypertropher Kardiomyopathie und schwerer diastolischer Dysfunktion einhergeht.

Hydralazin und Dihydralazin werden hepatisch metabolisiert, wobei man schnelle und langsame Acetylierer unterscheidet. Die Ausscheidung erfolgt über die Niere, wobei trotz der Blutdrucksenkung die Nierendurchblutung zunimmt, allerdings bleibt die glomeruläre Filtrationsrate wegen des reduzierten Filtrationsdruckes konstant [2]. Hydralazin und Dihydralazin können einen arzneimittelbedingten Lupus oder eine Polyneuropathie auslösen. Hydralazin wurde für die parenterale Akutbehandlung ausgeprägter Hypertonie in der Schwangerschaft (> 160 mmHg syst, > 110 mmHg diast) empfohlen [10], ist aber heute aufgrund seiner perinatalen Nebenwirkungen nicht mehr Mittel der Wahl [9, 24] (Tabelle 2).

Diskussion

Die Primärantihypertensiva entsprechend den Leitlinien der Österreichischen Gesellschaft für Hypertensiologie sollten vollständig – je nach Verträglichkeit und möglichen Kontraindikationen – in Anzahl der Kombinationspartner und Dosis ausgereizt werden. Besteht Bedarf zur Behandlungserweiterung, empfiehlt sich als nächster Schritt ein Alphablocker oder ein zentralwirksames Antihypertensivum der zweiten Generation. Reicht dies nicht aus, bietet sich die Kombination der beiden an. Auf die Sonderstellung von Urapidil mit seiner schwächeren alphablockierenden, aber zusätzlichen zentralen Wirkung wurde eingegangen. Alternativ können in besonderen Fällen auch zentralwirksame Antihypertensiva der ersten Generation (zum Beispiel zur parenteralen Anwendung) um den Preis eines ungünstigen Nebenwirkungsprofils verwendet werden. Als *ultima ratio* stehen Minoxidil und Hydralazin (obligat in Kombination mit einem Diuretikum

und Betablocker oder Kalziumantagonist vom Nicht-Dihydropyridin-Typ) zur Verfügung. Für die alltägliche Verwendung stellt sich unabhängig davon die Frage der wechselnden Verfügbarkeit, insbesondere von Loniten® und Nepresol®, und der Listung im Erstattungskodex.

Literatur:

1. Hitzberger G, Magometchnigg D, Mayer G, Pichler M, Pilz H, Rieder A, Scherthner G, Silberbauer K, Skrabal F, Slany J, Stoschitzky K, Watschinger B. Klassifikation, Diagnostik und Therapie der Hypertonie 2004 – Empfehlungen der Österreichischen Gesellschaft für Hypertensiologie. J Hypertonie 2004; 8 (1): 7–11.
2. Mutschler E. Arzneimittelwirkungen. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart 2001.
3. van Zwieten PA. Centrally acting antihypertensives: a renaissance of interest. Mechanisms and haemodynamics. J Hypertens 1997; 15 (suppl 1): 3–8.
4. Thomson Micromedex 1974-2005. Medizinisches Informationssystem. Vol. 125.
5. Dominiak P. Antisymphotonika. In: Scholze J (Hrsg). Hypertonie. Blackwell Wissenschaft, 1997; 113–26.
6. Eichstädt H, Gatz G, Schröder R, Kreuz D. Linksventrikuläre Hypertrophie regression unter einer Therapie mit Moxonidin. J P u. T 1991; 1: 12–7.
7. van Zwieten P. Central imidazoline (I1) receptors as targets of centrally acting antihypertensives: moxonidine and rilmenidine. J Hypertens 1997; 15: 117–25.
8. A.T.I. Arzneimittelinformation Berlin GmbH. Behandlung des Bluthochdrucks in der Schwangerschaft. Arznei-Telegramm 1998; 2: 15–6.
9. Cifkova R. Hypertension in Pregnancy: Recommendations for Diagnosis and Treatment. European Society of Hypertension Scientific Newsletter 2004; 5: No 2r.
10. Cunningham F, Lindheimer M. Hypertension in Pregnancy. N Engl J Med 1992; 326: 927–32.
11. Cockburn J, Moar VA, Ounsted M, Redman CW. Final report of study on hypertension during pregnancy: the effects of specific treatment on the growth and development of children. Lancet 1982; 1 (8273): 647–9.
12. Schachter M. Metabolic effects of moxonidine and other centrally acting antihypertensives. Diab Obes Metabol 1999; 1: 317–22.
13. Christen MO, Ernsberger PR, Schäfer S. Neue Perspektiven in der Hochdruckbehandlung. Der Imidazol-Rezeptor-Agonist Moxonidin. Beilage 140 zur MMW Nr. 22 1992.

Tabelle 2: Reserveantihypertensiva

INN	Besonderheiten	Vorteil/Zusatzindikation
<u>Reserpin</u>	Wegen Flüssigkeitsretention obligat mit Diuretikum	Thyreotoxikose
<u>Zentrale Antihypertensiva der ersten Generation</u>		
Clonidin	Rebound Phänomen nach plötzlichem Absetzen Keine Kombination mit Betablockern	Sedierung als möglicher Zusatznutzen
α -Methyldopa	Mit Diuretikum kombinieren	Schwangerschaft
<u>Zentrale Antihypertensiva der zweiten Generation</u>		
Rilmenidin, Moxonidin		Stoffwechselneutral
<u>Alpha-Blocker</u>		
Prazosin, Doxazosin, Terazosin	Orthostasereaktion möglich	Günstige Effekte auf Glukose- und Lipidstoffwechsel Kombination mit allen Antihypertensiva möglich benigne Prostatahyperplasie
Urapidil		Wie Alpha-Blocker Hypertonieformen in der Schwangerschaft Hypertensiver Notfall
Labetalol		Hypertensiver Notfall i.v. bei Schwangerschaftshypertonie
<u>Direkte Vasodilatoren</u>		
Minoxidil	Obligat mit Diuretikum Bei Herzinsuffizienz in Kombination mit Substanz zur Kontrolle der HF	Keine orthostatische Hypotonie
Hydralazin, Dihydralazin	Obligat in Kombination mit Betablocker und Diuretikum	i. v.-Behandlung bei Schwangerschaftshypertonie

14. Hitzenberger G. Kausaler Ansatzpunkt Sympathikus: Der Imidazolin-rezeptoragonist Moxonidin. *J Hypertonie* 2003; 7 (1): 7–10.
15. Cohn J, Pfeffer M, Rouleau J, Sharpe N, Swedberg K, Straub M, Wiltse C, Wright T. Adverse mortality effect of central sympathetic inhibition with sustained-release moxonidine in patients with heart failure (MOXCON). *Eur J Heart Failure* 2003; 5: 659–67.
16. Empfehlungen zur Therapie der arteriellen Hypertonie. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. April 2004.
17. Chrisp P, Faulds D. Moxonidine—a review of its Pharmacology and Therapeutic Use in Essential Hypertension. *Drugs* 1992; 44: 993–1012.
18. Cohen J. Long-term efficacy and safety of terazosin alone and in combination with other antihypertensive agents. *Am Heart J* 1991; 122: 919–25.
19. The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major Cardiovascular Events in Hypertensive Patients Randomized to Doxazosin vs Chlorthalidone. The Antihypertensives and lipid-lowering Treatment to Prevent Heart Attack trial (ALLHAT). *JAMA* 2000; 283: 1967–75.
20. Fortschritte in der antihypertensiven Therapie: Terazosin, ein neuer Alpha1-Rezeptorenblocker. Ergebnisse eines Symposiums in Boca Raton, Florida, 1985.
21. Hirschl MM. Die hypertensive Krise. *J Hypertonie* 2005; 9 (3): 21–4.
22. Heilmann L, Rath W. Schwangerschaftshochdruck. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart, 2002.
23. Sica D. Minoxidil: An Underused Vasodilator for Resistant or Severe Hypertension. *J Clin Hypert* 2004; 6: 283–7.
24. Mosel A, Klockenbusch W. Medikamentöse Behandlung hypertensiver Erkrankungen in der Schwangerschaft. *J Hypertonie* 2005; 9 (1): 17–22.



Mag. Christina Dückelmann, MSc

Geboren in Salzburg, Studium der Pharmazie an der Ludwig-Maximilian-Universität in München, Approbation zur Apothekerin 1996. Aufbaustudium Klinische Pharmazie an der University of Strathclyde, Glasgow, Großbritannien. 1998 Master of Science in Clinical Pharmacy. 1998/99 Klinische Pharmazeutin am Western General Hospital in Edinburgh. 1999–2001 Apothekerin im Allgemeinen Krankenhaus Harburg, Hamburg, Patientenorientierte Arzneimittelversorgung. Seit Januar 2002 in der Landesapothek am St. Johannis-Spital, Abteilung für Arzneimittelinformation und Stationsapothekerin der Universitätsklinik für Innere Medizin II, Kardiologie und Internistische Intensivmedizin der Paracelsus Medizinischen Universität Salzburg.



Dr. Peter Grüner

Geboren 1968 in Salzburg, Studium der Humanmedizin mit vertiefter Ausbildung in biochemischer Pharmakologie in Innsbruck; Promotion 1995 zum Doktor der gesamten Heilkunde. Postpromotionelle Ausbildung im Krankenhaus der Barmherzigen Brüder Salzburg und in den Landeskliniken der Inneren Medizin II Salzburg. Facharzt für Innere Medizin an der Universitätsklinik für Innere Medizin II, Kardiologie und Internistische Intensivmedizin der Paracelsus Medizinischen Universität Salzburg. Leiter der Bluthochdruckambulanz. Member of the European Society of Hypertension.

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