

JOURNAL FÜR HYPERTONIE

MAGOMETSCHNIGG D

*Kombinationen von Antihypertensiva: Welche sind günstig -
akzeptabel - gefährlich?*

*Journal für Hypertonie - Austrian Journal of Hypertension 2002;
6 (Sonderheft 3), 43-46*

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.

KOMBINATIONEN VON ANTIHYPER- TENSIVA: WELCHE SIND GÜNSTIG – AKZEPTABEL – GEFÄHRLICH?

KOMBINATIONEN
VON ANTIHYPER-
TENSIVA: WELCHE
SIND GÜNSTIG –
AKZEPTABEL –
GEFÄHRLICH?

EINLEITUNG

Wenn die Wirksamkeit blutdrucksenkender Pharmaka an Hand von präklinischen Studien, die zum Wirkungsnachweis ausgeführt wurden, bewertet wird, betragen die Responderquoten zwischen 50 % und 80 %. Wird aber die Häufigkeit der Hypertoniker, die mit diesen Pharmaka im klinischen Alltag einen normalen Blutdruck haben, berechnet, beträgt diese nur 6 % bis 26 %. In Österreich beträgt die Quote der Hypertoniker, die unter Behandlung normale Blutdrücke haben, zwischen 10 % und 15 %. Daß mit einer Monotherapie nur bei einem kleinen Prozentsatz der Hypertoniker normale Blutdrücke erreicht werden, geht auch aus den großen epidemiologischen Studien hervor. Im Hypertension Optimal Treatment Trial (HOT), in dem fast die Hälfte der Studienteilnehmer systolisch hyperten blieben (der systolische Zieldruck, der erreicht wurde, betrug im Mittel 138 mmHg), wurden nur 30 % mit einer Monotherapie und 70 % mit Mehrfachkombinationen behandelt. Im Value Trial, in dem die Normalisierungsquote für die systolischen Drücke 70 % beträgt, werden im Mittel etwa 3 Wirkstoffe verordnet. Es ist offensichtlich: Bei der Hochdruckbehandlung benötigt man, um Normotension zu erreichen, beim Großteil der Patienten eine Mehrfachkombination.

WECHSELWIRKUNGEN ALLGEMEIN

Arzneimittel, die gemeinsam eingenommen werden und die gleichgerichtet wirken, überlagern ihre erwünschten und unerwünschten Effekte. Arzneien, die entgegengesetzt wirken, schwächen erwünschte und

unerwünschte Wirkungen ab oder heben sie gar auf. Nur Pharmaka, die keine gemeinsamen Berührungspunkte, weder bei der Absorption, noch bei der Verteilung, der Rezeptorbindung oder Elimination haben und auch keine gemeinsamen pharmakodynamischen Wirkungen aufweisen, haben keine Wechselwirkungen. Die Bewertung der Summe der Effekte hängt von der Zielvorstellung der Therapeuten ab und ist entweder erwünscht oder unerwünscht (Tab. 1).

BEGLEITUMSTÄNDE

Die Hypertonieinzidenz nimmt mit dem Alter stetig zu. Das Gros der zu behandelnden Hypertoniker ist über 60 Jahre alt und hat zusätzlich zur Hypertonie im Durchschnitt noch zwei, oft mehrere andere Erkrankungen und Therapien. Daher sind bei der Mehrzahl der Hochdrucktherapien Arzneimittelwechselwirkungen zwischen den antihypertensiven Substanzklassen bzw. zwischen diesen und anderen Arzneien möglich.

Die Bewertung, ob sich eine Arzneimittelwechselwirkung für einen Patienten „günstig“ oder „akzeptabel“ oder „gefährlich“ erweist, ist untrennbar mit den klinischen Bedingungen verbunden, unter denen die Behand-

lung stattfindet. Es ist verständlich, daß ein Hypertoniker, der mit 25 mg oder 50 mg Hydrochlorothiazid behandelt wird, dessen Blutdrücke unter dieser Therapie normal sind und der weder mit dem Kalium absinkt, noch sonst ein Problem entwickelt, damit optimal versorgt ist. Die gleiche Therapie wäre aber bei einem anderen Hypertoniker, der zusätzlich einen Diabetes, Rhythmusstörungen nach einem Myokardinfarkt und eine Neigung zur Hypokaliämie hat und der unter dieser Therapie einen plötzlichen Herztod erleidet, lebensgefährlich gewesen. Allein auf der Basis möglicher Arzneimittel-Wechselwirkungen zwischen den verschiedenen Blutdrucksenkern ist das Therapierisiko einer Kombinationsbehandlung nicht zu bewerten.

Daß dies nicht nur ein theoretischer Ansatz ist, zeigen auch die Ergebnisse einer prospektiven Untersuchung von Doucet J et al., die bei 1.000 Krankenhauseinweisungen älterer Menschen nach Wechselwirkungen als mögliche Ursache forschten. Sie berichten 1996 (J Am Geriatr Soc 1996; 44: 944–8), daß zumindest 130 Personen wegen unerwünschter Wechselwirkungen eingewiesen wurden. Aus einem anderen Bericht geht hervor, daß Arzneimittelprobleme zu mehr als 53 % vermeidbar sind (Lipton 1992). Die unerwünschten Effekte, die analysiert wurden, waren

Tabelle 1

Arzneimittel	Wirkung	Effekt	Klinisches Ergebnis
A + B	gleichgerichtet	verstärkt	erwünscht↑ oder unerwünscht↓
A + B	entgegengesetzt	abgeschwächt, aufgehoben	↑ oder ↓ ↑ oder ↓
<u>Beispiele:</u>			
Aldactone + ACE-Hemmer	K-Anstieg	verstärkt	↑ bei Herzinsuffizienz/ Hypokaliämie
Aldactone + ACE-Hemmer	K-Anstieg	verstärkt	↓ bei Rhythmusstörung / Niereninsuffizienz / Hyperkaliämie/Digitalis

KOMBINATIONEN VON ANTIHYPER- TENSIVA: WELCHE SIND GÜNSTIG – AKZEPTABEL – GEFÄHRLICH?

durch Dosierungsfehler, fehlende Indikationen, Wechselwirkungen und Doppelverabreichungen hervorgerufen worden.

Wie verzweigt und vielfältig die Möglichkeiten von Wechselwirkungen sind und daß sie weit über die Interaktionen der Blutdrucksenker hinaus reichen, läßt sich am Beispiel der Diuretika anschaulich darstellen. Außer Blutdrucksenker haben die Blutdrucksenker zahlreiche andere Wirkungen, die durch andere Pharmaka verstärkt werden können.

DIURETIKA

Auswirkungen auf den Elektrolyt- (Na^+ , K^+ , Ca^{++} , Mg^{++}) und Glukosestoffwechsel.

- Wenn wegen des Diuretikums das Kalium sinkt, kann jeder zusätzliche, auch pharmakologisch verursachte Kaliumverlust unerwünschte Effekte wie Muskelschwäche oder Rhythmusstörungen auslösen. Wenn dann noch andere Pharmaka das QT-Intervall im EKG verlängern, werden durch die Hypokaliämie schwerwiegende Rhythmusstörungen wie Torsades de pointes begünstigt.
- Durch die Hypokaliämie wird auch die Empfindlichkeit des Myokards gegenüber Digitalisglykosiden erhöht und deren Toxizität aggraviert.
- Auch das Gegenteil, eine Hyperkaliämie, die unter kaliumsparenden Diuretika auftreten kann, kann deletäre Folgen haben, wenn z. B. die gleichzeitige Gabe von Digitalis-Glykosiden zu einem Herzstillstand führt.
- Ein anderer unerwünschter Effekt entsteht, wenn unter einer Diuretikatherapie das Natrium sinkt und dieser Effekt zum Beispiel durch Laxantien verstärkt wird. Eine ausgeprägte Hyponatriämie kann zu Übelkeit, Erbrechen, zur

Lethargie und Verwirrung, sogar zu Krämpfen führen. Durch die Hyponatriämie wird die hypotensive Wirkung des ACE-Hemmers oder AT_1 -Rezeptorenblockers additiv verstärkt. Kollaps und Bewußtlosigkeit sind dabei möglich.

- Oder: Bei gleichzeitiger Gabe von Lithium und Thiaziden werden Lithiumintoxikationen beobachtet, weil kompensatorisch Lithium gegen Natrium ausgetauscht wird, da wegen des Thiazids mehr Natrium zum Rücktausch von Lithium zur Verfügung steht.
- Wechselwirkungen sind auch möglich, wenn Diuretika und nichtsteroidale Entzündungshemmer gleichzeitig eingenommen werden. NSAID's mindern die diuretische Wirkung, weil sie Na^+ und Wasser retinieren.
- Eine weitere Wechselwirkung der Thiazide betrifft ihren blutzuckererhöhenden Effekt. Dieser schwächt den erwünschten Effekt hypoglykämisch wirkender Pharmaka ab.
- Weil Thiaziddiuretika die Kalziumausscheidung reduzieren, könnte sich unter Vitamin D und Kalzium (Osteoporosetherapie) eine Hyperkalziämie entwickeln.
- Bei Neigung zur Obstipation addieren Diuretika, Kalziumkanalblocker vom Verapamiltyp, zentral wirksame Drucksenker und andere Pharmaka ihre meist unerwünschten Effekte.
- Bei Hypertonikern mit COPD ist jede Dehydration unerwünscht. Unbedingt zu vermeiden ist daher die Kombination mit einem Beta-Blocker, der bei diesen Patienten an sich schon kontraindiziert ist.

BETA-BLOCKER

Beta-Blocker haben in erster Linie pharmakodynamische und kaum relevante pharmakokinetische Wechselwirkungen. Die intraindividuell

stark schwankenden Plasmakonzentrationen sind weitgehend bedeutungslos, weil die pharmakologischen Wirkungen bzw. die toxischen Effekte mit den Plasmakonzentrationen nicht korrelieren. Trotzdem ist zu bedenken, daß einige Beta-Blocker (Propranolol, Metoprolol und Bisoprolol) in der Leber über Cytochrom P450-Isoenzyme metabolisiert werden und dieses Enzymsystem hemmen oder induzieren können. Propranolol hemmt das Cytochrom P450-Isoenzym CYP2D6 und dadurch den Metabolismus anderer Pharmaka, die über diesen Weg abgebaut werden.

Pharmakodynamische Wirkungen der Beta-Blocker, die durch andere Pharmaka verstärkt werden können:

- negativ chronotrope Wirkung
- negativ inotrope Wirkung: Additiv mit anderen, auch mit blutdrucksenkenden Arzneien (Kalziumkanalblocker, zentral wirksame Blutdrucksenker), kann die Pulsverlangsamung sein, die zur unerwünschten Bradykardie führt. Die additive Verminderung der Inotropie kann bei einer ungünstigen klinischen Konstellation zur Herzinsuffizienz führen. Umgekehrt kann die gleiche Kombination unter anderen Bedingungen, wie beim tachykarden VH-Flimmern, zum erwünschten therapeutischen Ziel führen.
- Stoffwechseleffekte: Hypoglykämie: Nicht selektive Beta-Blocker verhindern die Mobilisierung von Glukose, die reaktiv, nach einer Hypoglykämie, in der Leber stattfindet. WW mit Dihydropyridinen, Kalziumkanalblockern, Diuretika und zentralwirkenden Drucksenkern sind nicht untersucht, aber denkbar, da auch bei diesen Substanzklassen Auswirkungen auf den Glukosestoffwechsel beschrieben sind. Im Zusammenhang mit einem Diabetes mellitus ist zu beachten, daß alle Beta-Blocker die reflektorische, adrenalininduzierte Tachykardie und den Tremor, die den Patienten

ten vor der Hypoglykämie warnen, nicht in Erscheinung treten lassen. Gleichzeitig mit Antidiabetika verordnet, hemmen Beta-Blocker die Glukosemetabolisierung und verlängern unerwünschte hypoglykämische Effekte.

- Gleichzeitig mit Adrenalin wird dessen α -mimetische vasokonstringierende Wirkung demaskiert und dadurch kann der Blutdruck beträchtlich ansteigen.

KALZIUMKANAL-BLOCKER

Alle Kalziumkanal-Blocker werden in der Leber metabolisiert. Sie können daher durch andere Hemmer oder Induktoren des Cytochrom P450-Isoenzymsystems beeinflusst werden. Sie selbst hemmen das Cytochrom P450-System CYP3A4 und beeinflussen dadurch ihrerseits die Elimination zahlreicher anderer Pharmaka. Der sehr potente T-Kanalblocker Mibefradil wurde wegen dieser Wirkung aus dem Handel gezogen. Weil Kalziumkanal-Blocker den Leberblutfluß verstärken, erhöhen sie die Bioverfügbarkeit und vermindern die Elimination einiger Beta-Blocker. Weil Kalziumkanal-Blocker die biliäre und renale Elimination von Digoxin hemmen, steigt dessen Plasmakonzentration.

Verapamil und Diltiazem haben am Myokard einen negativ inotropen, negativ dromotropen und negativ chronotropen Effekt. Die gleichgerichteten Wirkungen der Beta-Blocker und zentralwirkenden Blutdrucksenker, aber auch die anderer Pharmaka, wie der Digitalisglykoside, werden dadurch verstärkt.

Durch die Wirkung an glatten Gefäßmuskulzellen kann sich, bei entsprechender Konstellation, eine Obstipation manifestieren oder verstärkt werden (Thiazide: Obstipation bei Kaliummangel).

ACE-HEMMER UND AT_1 -BLOCKER

- Für Captopril und Fosinopril wurde gezeigt, daß deren Absorption durch Antazida gehemmt wird.
- ACE-Hemmer retinieren Kalium und können dadurch eine Hyperkaliämie verstärken.
- Na^+ und Flüssigkeitsmangel (Diuretika, Laxantien, Schwitzen) können die hypotensive Wirkung der ACE-Hemmer unerwünscht stark steigern. Kollaps und Bewußtseinsverlust wurden beschrieben.
- Durch ACE-Hemmer kann eine Hypoglykämie, die durch Antidiabetika bedingt ist, verstärkt werden.
- Die Lithiumkonzentration kann steigen, weil durch das geringere Aldosteronangebot mehr Na^+ eliminiert wird und dies die Lithiumreabsorption fördert.

IM ZENTRALNERVENSYSTEM WIRKENDE BLUTDRUCKSENKER (CLONIDIN, METHYLDOPA, MOXONIDIN UND RILMENIDIN)

- Der Blutdruckanstieg, der nach plötzlichem Abbruch von Clonidin auftreten kann, wird durch Beta-Blocker verstärkt (= Adrenalinumkehr).
- Trizyklische Antidepressiva reduzieren oder heben die Wirkung von Clonidin auf, weil sie dessen Aufnahme in die Neurone hemmen oder weil sie die α_2 -Rezeptoren unempfindlich machen.
- Methyldopa verstärkt den Effekt von L-Dopa. Bei einer Parkinsontherapie ist daran zu denken. Die Dyskinesie kann zunehmen, weil aus Methyldopa möglicherweise

ein falscher Transmitter produziert wird.

- Die gemeinsame Gabe mit Lithium kann zur Lithiumintoxikation führen. Genese unklar.

ALPHA-BLOCKER

Eine wesentliche Wechselwirkung tritt auf, wenn Urologen und Allgemeinmediziner bzw. Internisten unwissend und unabhängig voneinander Alpha-Blocker verordnen. Unter Doppelverabreichungen kann die oberste sinnvolle Dosis überschritten werden. Dadurch können orthostatische Fehlregulationen auftreten, die zum Kollaps oder zum Bewußtseinsverlust führen.

Bei gleichzeitiger Einnahme mit anderen Vasodilatoren wird der Barorezeptorenreflex verstärkt aktiviert. Dadurch steigt die Herzfrequenz (Dihydropyridine, Hydralazin, Minoxidil und Natrium Nitroprussid). Bei einer hypovolämisch bedingten Tachykardie (Diuretika) können venöse Vasodilatoren wie Alpha-Blocker oder Nitrate orthostatische Fehlregulationen auslösen.

ZUSAMMENFASSUNG

Günstig sind Therapiekombinationen, bei denen sich erwünschte und unerwünschte Therapieeffekte optimal, im Sinne des Therapiezieles, ergänzen. Da das Therapieziel von der individuellen klinischen Situation abhängt, gibt es keine allgemeingültige, sondern nur für die individuelle Patientenkonstellation gültige Bewertungen.

Gängige Kombinationen, die als Mischform angeboten werden, sind:

KOMBINATIONEN VON ANTIHYPER- TENSIVA: WELCHE SIND GÜNSTIG – AKZEPTABEL – GEFÄHRLICH?

- ACE-Hemmer + Diuretika; oder + Verapamil
- AT₁-Blocker + Diuretika
- Beta-Blocker + Diuretika; oder + Dihydropyridine
- Diuretika + kaliumsparende Diuretika; oder + Aldosteronantagonisten

Potentiell ungünstig sind Kombinationen, bei denen unerwünschte Effekte zu schwerwiegenden Ereignissen Anlaß geben können. Sie treten bei entsprechenden Vorbedingungen auf. Einige Beispiele:

- Bradykardie: Kombination von Beta-Blockern, Dihydropyridinen, Kalziumkanalblockern, zentral wirkenden Pharmaka.
- Tachykardie: Kombinationen von Dihydropyridinen, Alpha-Blockern, Nitraten, Dihydralazin, Diuretika.
- Orthostaseneigung: Kombination von Alpha-Blockern, Nitraten, Beta-Blockern und Dihydropyridinen Diuretika. Aber auch Internisten und Urologen, die voneinander unabhängig Alpha-Blocker verordnen.
- Herzinsuffizienz: Alpha-Blocker, Dihydropyridine, Dihydralazin.
- Inkontinenz: Alpha-Blocker, Diuretika, Dihydropyridine.

Wegen der komplexen Zusammenhänge muß die optimale Kombination in jedem Einzelfall erarbeitet werden.

Korrespondenzadresse:

Univ.-Prof.

Dr. Dieter Magometschnigg

Institut für Hypertoniker

A-1090 Wien,

Kinderspitalgasse 10/15

E-mail: bluthochdruck@Eunet.at

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