

JOURNAL FÜR HYPERTONIE

WATSCHINGER B

*Sympathische Überaktivität und Niere - Rolle von
Imidazolin-Rezeptor-Modulatoren*

*Journal für Hypertonie - Austrian Journal of Hypertension 2002;
6 (Sonderheft 4), 16-19*

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.

SYMPATHISCHE ÜBERAKTIVITÄT UND NIERE – ROLLE VON IMIDAZOLIN-REZEPTOR-MODULATOREN

KURZFASSUNG

Patienten mit Nierenerkrankungen gehören zu jenen Patientengruppen, die das höchste kardiovaskuläre Risiko aufweisen. Da die Urämie einen Zustand erhöhter sympathischer Aktivität darstellt und eine sympathische Aktivierung für kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität und für die Progression von Nierenerkrankungen eine wichtige Rolle spielt, stellen sympatholytische Substanzen eine rationale Therapieoption für die Behandlung hypertensiver, nephrologischer Patienten dar. I₁-Imidazolin-Rezeptor-Modulatoren wie Rilmenidin sind aufgrund ihrer guten antihypertensiven Wirksamkeit, ihrer antialbuminurischen Wirkung und ihres günstigen Nebenwirkungsprofils eine wichtige Erweiterung für die Behandlungsmöglichkeiten von Patienten mit arterieller Hypertonie und/oder nephrologischen Erkrankungen.

Eine erhöhte sympathische Aktivität ist Ursache für viele hämodynamische, metabolische und prokoagulatorische Veränderungen [2]. Zu hämodynamischen Veränderungen, die durch eine erhöhte Sympathikusaktivität ausgelöst oder unterstützt werden, zählen Tachykardie, Vasokonstriktion koronarer und renaler Gefäße und das Auftreten von Arrhythmien.

Metabolische Effekte der Sympathikusaktivität bewirken eine negative Beeinflussung der Insulinresistenz und des Lipidstoffwechsels. Unter den prothrombotischen und humoralen Effekten sind eine Steigerung der Plättchenaktivierung, der prokoagulatorischen Aktivität und der Einfluß auf das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS) und eine damit verbundene erhöhte Natrium-Retention zu nennen. Einer sympathischen Überaktivität wird auch eine Rolle in der Entwicklung einer vaskulären und kardialen Hypertrophie und als Progressionsfaktor bei Niereninsuffizienz zugeschrieben [3, 4].

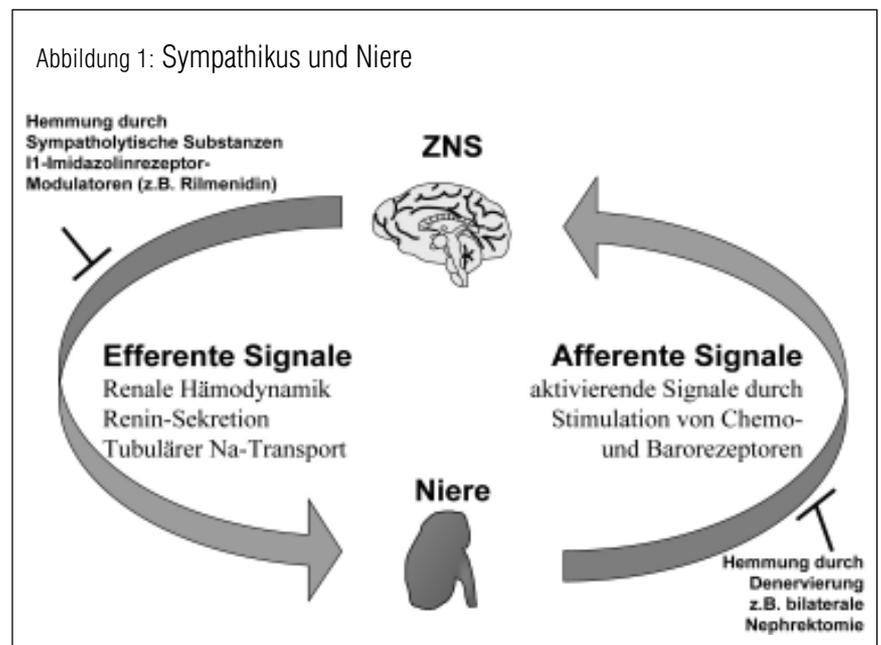
NIERE UND SYMPATHIKUS-AKTIVITÄT

In den letzten Jahren wird dem sympathischen Nervensystem auch von Nephrologen zunehmend Beachtung geschenkt [5–7]. Zwischen dem sympathischen Nervensystem und der Niere besteht eine zweifache Beziehung. Einerseits beeinflusst das sympathische Nervensystem die Nierenfunktion, d.h. die intrarenale Hämodynamik, Renin-Sekretion und den tubulären Natriumtransport. Andererseits gehen von der Niere aktivierende, afferente Signale aus (Abb. 1).

Daß die Urämie einen Zustand erhöhter sympathischer Aktivität darstellt, wurde durch elegante mikro-neurographische Studien sowohl bei Patienten in fortgeschrittenen Stadien der Nierenerkrankung, als auch bei Dialysepatienten nachgewiesen. Man vermutet, daß die sympathische Akti-

EINLEITUNG

Es besteht heute weitgehende Übereinstimmung, daß eine erhöhte sympathische Aktivität sowohl zur akuten als auch zur Langzeit-Regulation des arteriellen Blutdruckes beiträgt, auch wenn die Aktivität klinisch nur schwer meßbar ist. In den letzten Jahren konnten auch enge Zusammenhänge zwischen sympathischer Überaktivität und Adipositas, metabolischen Veränderungen (wie Hyperinsulinämie, Insulinresistenz und Hyperlipidämie) und der Entwicklung struktureller Organveränderungen gezeigt werden. Neben ihrer Auswirkung auf eine vaskuläre sowie kardiale Hypertrophie wird der sympathischen Überaktivität auch eine bedeutende Rolle als Progressionsfaktor bei Niereninsuffizienz zugeschrieben [1].



vität durch die geschädigten Nieren mitverursacht wird, da durch bilaterale Nephrektomie die sympathische Aktivität bei Hämodialysepatienten normalisiert werden kann [8]. In ähnlicher Weise findet sich in Studien an der Ratte (5/6 Nephrektomie Modell) eine Normalisierung des arteriellen Blutdruckes nach renaler Denervierung [9]. Als pathophysiologischer Mechanismus werden (über intrarenale chemische oder mechanische Veränderungen ausgelöste) Signale diskutiert, die durch afferente Fasern von der Niere an das zentrale Nervensystem geleitet werden. Diese Signale induzieren einen Anstieg der efferenten sympathischen Nervenaktivität [10]. Der Angriffspunkt für die renale sympathische Innervierung befindet sich unter anderem in juxtaglomerulären Zellen afferenter Arteriolen, die auf Stimulation Renin freisetzen. Das aktivierte RAAS führt zu einer vermehrten Na⁺-Rückresorption und einer Erhöhung des peripheren Widerstandes.

REDUKTION EINER SYMPATHISCHEN ÜBERAKTIVITÄT ALS THERAPIEZIEL

Viele Studien zeigen, daß die Beeinflussung des sympathischen Nervensystems positive Effekte auf Blutdruckregulation und Organprotektion hat. Pharmakologisch läßt sich eine erhöhte Sympathikusaktivität durch Substanzen wie Alpha- und Beta-blocker, zentralwirksame α_2 -adrenerge Agonisten und Hemmer des RAAS beeinflussen. Zentralwirksame α_2 -adrenerge Agonisten (Guanabenz, Clonidin etc.) werden trotz guter antihypertensiver Wirksamkeit wegen ihres ungünstigen Nebenwirkungsprofils (z. B. Mundtrockenheit, Sedierung) in der Klinik heute zunehmend weniger verwendet.

Für eine andere zentral sympatholytisch wirksame, nebenwirkungsarme Substanzklasse, die Modulatoren der I₁-Imidazolinrezeptoren, werden antihypertensive und antiproteinurische Effekte beschrieben. Im klinischen Einsatz befinden sich Rilmenidin und Moxonidin. Diese neue Generation zentralwirksamer Antihypertensiva ist hoch selektiv für den Imidazolinrezeptor, weist aber auch eine geringe Affinität zu α_2 -adrenergen Rezeptoren auf [11].

I₁-IMIDAZOLINREZEPTOREN

Während α_2 -adrenerge Rezeptoren im Gehirn vorwiegend im Nucleus tractus solitarii der Medulla oblongata vorkommen, sind die von Bousquet et al. beschriebenen I₁-Imidazolinrezeptoren in erster Linie in der rostralen ventrolateralen Medulla (RVLM) zu finden [12]. Clonidin, Rilmenidin und Moxonidin binden mit hoher Affinität an I₁-Imidazolinrezeptoren, anders als bei Clonidin ist die Bindung von Rilmenidin und Moxonidin an α_2 -Rezeptoren allerdings relativ gering.

I₁-Imidazolinrezeptoren wurden auch in Nieren unterschiedlicher Spezies nachgewiesen. Beim Menschen finden sich Imidazolin-Guanidinium- und α_2 -adrenerge Bindungsstellen in basolateralen Membranen proximaler Tubuluszellen [11].

KLINISCHER EINSATZ VON I₁-IMIDAZOLIN-REZEPTOR-MODULATOREN

Die Effektivität von I₁-Imidazolinrezeptor-Modulatoren in der Hypertoniebehandlung wurde in placebo-kontrollierten und Vergleichsstudien mit anderen Substanzklassen gezeigt. Aufgrund ihres günstigen Nebenwirkungsprofils eignen sich I₁-Imidazolin-Rezeptor-Modulatoren sowohl für den Einsatz als Monosubstanz als auch im Rahmen von Kombinationstherapien.

Große offene Studien untersuchten die Langzeiteffektivität von Rilmenidin und Moxonidin. Die größte Untersuchung wurde als pharmako-epidemiologische Studie mit Rilmenidin durchgeführt [13]. In einem multizentrischen Design wurden von 2.072 Ärzten insgesamt 18.235 unbehandelte Hypertoniker (mittleres Alter 61,2 Jahre; mittlerer Blutdruck 175/102 mmHg) in die Studie inkludiert. Die Initialtherapie bestand aus Rilmenidin-Monotherapie mit 1 mg/Tag. 15.963 Patienten beendeten die einjährige Studie. Nach einem Jahr waren 60 % der Patienten mit Rilmenidin 1 mg/Tag und 25 % der Patienten mit 2 mg/Tag behandelt. Die restlichen Patienten benötigten eine Kombinationstherapie, um eine ausreichende Blutdrucksenkung zu erreichen. Am Ende der Beobachtungszeit betrug der Blutdruck im Mittel 146/82 mmHg. Die Blutdrucksenkung war in allen inkludierten Altersgruppen (< 40 bis > 80 Jahre) vergleichbar und betrug im Mittel 28 mmHg systolisch und 19 mmHg diastolisch. In dieser praxisorientierten Studie zeigte sich, daß Rilmenidin bei Patienten mit unterschiedlichen Begleiterkrankungen, wie z. B. Diabetes mellitus, koronarer Herzkrankung und Nierenfunktionseinschränkung, sicher eingesetzt werden kann.

Auch für Moxonidin ist die antihypertensive Effektivität in vielen unterschiedlichen Studien nachgewiesen [11].

I₁-IMIDAZOLIN-REZEPTOR-MODULATOREN BEI RENALEN ERKRANKUNGEN

Das Interesse an I₁-Imidazolin-Rezeptor-Modulatoren im Bereich der Nephrologie hat in den letzten Jahren aus mehreren Gründen zugenommen. Einerseits haben viele Studien unbestritten die Notwendigkeit einer optimalen Blutdrucksenkung bei renalen Erkrankungen bewiesen und gezeigt, daß diese nur durch antihypertensive Kombinationstherapien zu erzielen ist. I₁-Imidazolin-Rezeptor-Modulatoren stellen wegen ihrer guten antihypertensiven Wirksamkeit und ihres günstigen Nebenwirkungsprofils geeignete Kombinationspartner in der Hypertoniebehandlung nephrologischer Patienten dar. Andererseits besteht neues Interesse an der Rolle der sympathischen Überaktivität für die Progression renaler Erkrankungen.

In Hinblick auf die Progressionsverzögerung renaler Erkrankungen sind neue Untersuchungen mit Rilmenidin und Moxonidin von Interesse. Für beide Substanzen konnten Proteinurie-reduzierende Eigenschaften nachgewiesen werden. Eine Placebo-kontrollierte Studie bei 15 normotonen Typ I-Diabetikern zeigte für Moxonidin einen unabhängig von einer systemischen arteriellen Drucksenkung auftretenden antialbuminurischen Effekt [14]. Nach 3-wöchiger Gabe von Moxonidin (0,2 mg zweimal täglich) unterschied sich die Albuminausscheidung signifikant von den Proteinuriewerten am Ende der 3-wöchigen Placebophase (39,8 µg/min (15,9–117 µg/min) vs. 29 µg/min (9,03–85,8 µg/min)).

Die Effekte von Rilmenidin wurden in einer doppelblinden, randomisierten Studie (Dauer 6 Monate) bei Typ 2-Diabetikern mit Mikroalbuminurie und mäßiger Hypertonie mit jenen von Captopril verglichen [15]. Bei vergleichbarer Blutdrucksenkung (Rilmenidin 159 mmHg auf 141 mmHg systolisch und 98 mmHg auf 84 mmHg diastolisch, Captopril 157 mmHg auf 144 mmHg systolisch und 101 mmHg auf 82 mmHg diastolisch) waren auch die Effekte auf die Mikroalbuminurie für beide Substanzen vergleichbar (Reduktion der Mikroalbuminurie: unter Rilmenidin von 160 (90–260) auf 56 (27–87) mg/24h vs. von 144 (51–200) auf 54 (41–123) mg/24h). Im Rattenmodell (5/6 Nephrektomie) zeigten Amann und Mitarbeiter, daß nicht-hypotensive Dosen von Moxonidin imstande sind, die Entwicklung einer Glomerulosklerose zu vermindern [4].

Rilmenidin und Moxonidin können bei Patienten mit allen Graden der Nierenfunktionseinschränkung eingesetzt werden. Allerdings steigt in Abhängigkeit vom Grad der Niereninsuffizienz die t_{1/2} an, weshalb es zu einer Verlängerung der Wirkdauer der Substanzen kommt. Die Halbwertszeiten für Moxonidin lagen bei einer GFR von > 90 ml/min, 30–60 ml/min und < 30 ml/min bei 2,6 bzw. 3,5 und 6,9 Stunden. Nach siebentägiger Moxonidintherapie (0,3 mg/24 h) kam es bei Patienten mit einer GFR < 30ml/min zu einer verstärkten Blutdruckabsenkung um 14,3/10,6 mmHg im Vergleich zu 9,5/9,4 mmHg Reduktion bei Kontrollpersonen mit normaler Nierenfunktion [16].

Singlas et al. fanden für Rilmenidin bei Patienten mit einer GFR von 45–75 ml/min, 15–45 ml/min und 5–15 ml/min eine t_{1/2} von 18 ± 3, 23 ± 6 bzw. 34 ± 3 Stunden [17]. Diese Beobachtungen wurden von Aparicio und Mitarbeitern bestätigt und auf Hämodialysepatienten erweitert [18]. Da Rilmenidin nur in geringem Maße dialysierbar ist, wurde von den Auto-

ren für Dialysepatienten die Gabe von Rilmenidin 1 mg nach jeder Dialysebehandlung empfohlen. Bei Patienten mit einer GFR von < 15ml/min erscheint die Gabe von Rilmenidin 1 mg jeden 2. Tag empfehlenswert.

ZUSAMMENFASSUNG

Patienten mit Nierenerkrankungen gehören zu jenen Patientengruppen, die das höchste kardiovaskuläre Risiko aufweisen. Da die Urämie einen Zustand erhöhter sympathischer Aktivität darstellt und eine sympathische Aktivierung für kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität und für die Progression von Nierenerkrankungen eine wichtige Rolle spielt, stellen sympatholytische Substanzen wie der I₁-Imidazolin-Rezeptor-Modulator Rilmenidin eine rationale Therapieoption für die Behandlung hypertensiver, nephrologischer Patienten dar.

Literatur:

1. Esler M. The sympathetic system and hypertension. *Am J Hypertens* 2000; 13: 99S–105S.
2. Brook RD, Julius S. Autonomic imbalance, hypertension, and cardiovascular risk. *Am J Hypertens* 2000; 13: 112S–122S
3. Campese VM, Kogosov E, Koss M. Renal afferent denervation prevents the progression of renal disease in the renal ablation model of chronic renal failure in the rat. *Am J Kidney Dis* 1995; 26: 861–5.
4. Amann K, Rump LC, Simonaviciene A, Oberhauser V, Wessels S, Orth SR, Gross ML, Koch A, Bielenberg GW, Van Kats JP, Ehmke H, Mall G, Ritz E. Effects of low dose sympathetic inhibition on glomerulosclerosis and albuminuria in subtotaly nephrectomized rats. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11: 1469–78.

5. Augustyniak RA, Tuncel M, Zhang W, Toto RD, Victor RG. Sympathetic overactivity as a cause of hypertension in chronic renal failure. *J Hypertens* 2002; 20: 3–9.
6. Rump LC, Amann K, Orth S, Ritz E. Sympathetic overactivity in renal disease: a window to understand progression and cardiovascular complications of uraemia? *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15: 1735–8.
7. Orth SR, Amann K, Strojek K, Ritz E. Sympathetic overactivity and arterial hypertension in renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16 (Suppl 1): 67–9.
8. Converse RL Jr, Jacobsen TN, Toto RD, Jost CM, Cosentino F, Fouad-Tarazi F, Victor RG. Sympathetic overactivity in patients with chronic renal failure. *N Engl J Med* 1992; 327: 1912–8.
9. Campese VM, Kogosov E. Renal afferent denervation prevents hypertension in rats with chronic renal failure. *Hypertension* 1995; 25: 878–82.
10. Recordati G, Moss NG, Genovesi S, Rogenes P. Renal chemoreceptors. *J Auton Nerv Syst* 1981; 3: 237–51.
11. Bousquet P, Feldman J. Drugs acting on imidazoline receptors: a review of their pharmacology, their use in blood pressure control and their potential interest in cardioprotection. *Drugs* 1999; 58: 799–812.
12. Bousquet P, Feldman J, Schwartz J. Central cardiovascular effects of alpha adrenergic drugs: differences between catecholamines and imidazolines. *J Pharmacol Exp Ther* 1984; 230: 232–6.
13. Luccioni R. [Pharmaco-epidemiologic evaluation of rilmenidine in 18,235 hypertensive patients]. *Presse Med* 1995; 24: 1857–64.
14. Strojek K, Grzeszczak W, Gorska J, Leschinger M, Ritz E. Lowering of microalbuminuria in diabetic patients by a sympathicoplegic agent: novel approach to prevent progression of diabetic nephropathy? *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 602–5.
15. Bauduceau B, Mayaudon H, Dupuy O. Rilmenidine in the hypertensive type-2 diabetic: a controlled pilot study versus captopril. *J Cardiovasc Risk* 2000; 7: 57–61.
16. Kirch W, Hutt HJ, Planitz V. The influence of renal function on clinical pharmacokinetics of moxonidine. *Clin Pharmacokinet* 1988; 15: 245–53.
17. Singlas E, Ehrhardt JD, Zech P, Pozet N, Genissel P. Pharmacokinetics of rilmenidine. *Am J Cardiol* 1988; 61: 54D–59D.
18. Aparicio M, Dratwa M, el Esper N, Fillastre JP, Levaltier B, Lins R, Meyrier A, Mignon F, Ryckelynck JP, Sennesael J. Pharmacokinetics of rilmenidine in patients with chronic renal insufficiency and in hemodialysis patients. *Am J Cardiol* 1994; 74: 43A–50A.

Korrespondenzadresse:
 Univ.-Prof. Dr. Bruno Watschinger
 Universitätsklinik für Innere Medizin
 III, Klinische Abteilung für
 Nephrologie und Dialyse
 A-1090 Wien,
 Währinger Gürtel 18–20
 E-mail: Bruno.Watschinger@akh-
 wien.ac.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](#)