

JOURNAL FÜR HYPERTONIE

HIRSCHL MM
Modernes Hypertonie-Management

*Journal für Hypertonie - Austrian Journal of Hypertension 2002;
6 (Sonderheft 2), 3-11*

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.

RICHTIG KOMBINIERT – AUS DER PRAXIS

EXPERTEN STELLEN IN FORM VON PATIENTENBERICHTEN IHRE BEHANDLUNGSERFAHRUNGEN MIT DEM ALPHA-1-BLOCKER TERAZOSIN VOR

Von Univ.-Prof. Dr. M. M. Hirschl, Wien

FALL 1

Patientendaten: 76-jähriger Mann, Nichtraucher, Größe 176 cm, Gewicht 104 kg.

Anamnese: Hypertonie seit 7 Jahren, Z. n. zerebralem Insult, Vorhofflimmern (wegen Hypertonie keine OAK), Hypercholesterinämie, Adipositas, Bewegungsmangel, positive Familienanamnese (Mutter Hypertonie).

Vormedikation: Amlodipin 5 mg 1 x 1, Ramipril 2,5 mg 1 x 1, Atenolol 50 mg 1 x 1, Thrombo ASS 100 mg 1 x 1 (Cave: viele Medikamente in zu geringer Dosierung!)

Ausgangsbloodruck: 160/95 mmHg

Durchuntersuchung: Mittelgradige LVH, 50 % ACI-Stenose links, Fundus hypertonicus Grad II, Mikroalbuminurie (125 µg/min), HbA1c 6,4 %, Blutglukose 124 mg/dl, pathologischer OGTT (234 bzw. 176 mg/dl nach 1 bzw. 2 Stunden), Cholesterin 255 mg/dl, Triglyzeride 234 mg/dl, LDL 156 mg/dl.

Risikoprofil: sehr hoch.

Initialtherapie:

- diätetische Maßnahmen, Gewichtsreduktion
- langwirksamer ACE-Hemmer wegen Mikroalbuminurie, LVH und Stoffwechselneutralität (RR 150/95 mmHg)
- Fixkombination mit einem Diuretikum (RR 140/90 mmHg)

Intensivierte Kombinationstherapie: + Terazosin (Vicard®)

Normalisierung der RR-Werte: 130/90 mmHg

Fazit: Wegen der positiven Auswirkungen auf die diabetische Stoffwechsellaage und erhöhten Lipidwerten ist dem Alpha-1-Blocker gegenüber Betablocker und Kalziumantagonisten der Vorzug zu geben. Die zufriedenstellende Blutdruckeinstellung war auch Voraussetzung für den Beginn einer oralen Antikoagulation.

FALL 2

Patientendaten: 46-jähriger Mann, 20 Zigaretten/die, Größe 184 cm, Gewicht 98 kg, positive Familienanamnese (Mutter und Großmutter Hypertonie), Bewegungsmangel, Stress.

letzte Erkrankung: Rezidivierende Kopfschmerzen, gelegentlich Unwohlsein, Brechreiz, 2 Episoden von Epistaxis.

Ausgangsbloodruck: Bei Gelegenheitsmessung wird ein RR von 180/110 mmHg festgestellt.

Ergebnisse der kardialen Durchuntersuchung: RR 175/100 mmHg, Frequenz 102/min, hochgradige LVH, Mikroalbuminurie (78 µg/min), Cholesterin 298 mg/dl, LDL 188 mg/dl.

Risikoprofil: sehr hoch.

Initialtherapie:

- Betablocker (wegen Hypertonie und Tachykardie): unzureichende RR-Senkung auf 155/95 mmHg
- Kombination mit ACE-Hemmer wegen LVH und Mikroalbuminurie: Ansteigen der Nierenfunktionswerte (Kreatinin 1,78 mg/dl, BUN 36 mg/dl)
- Absetzen des ACE-Hemmers

Intensivierte Kombinationstherapie: + Terazosin (Vicard®)

Normalisierung der RR-Werte: 135/85 mmHg

Deutliche Verbesserung des Lipidstatus (Cholesterin 234 mg/dl, LDL 145 mg/dl)

Fazit: Eine Additivtherapie mit dem Alpha-1-Blocker Terazosin stellt aufgrund des günstigen Einflusses auf den Lipidstatus per se sowie der idealen Ergänzung hinsichtlich der Hämodynamik (Alpha-1-Blocker: periphere Vasodilatation, Betablocker: Reduktion der Herzfrequenz und des Schlagvolumens) eine optimierte Therapie dar.

Sicherheitsfaktor in der Hochdrucktherapie (Empfehlungen der IHT. Herausgeber: Zentrum für Therapiekontrolle. IHT 1999/2000)

	ACE-Hemmer	Betablocker	Terazosin
Diabetes	1	2	1
Hypercholesterinämie/Triglyzeride	1	2	1
Adipositas	1	2	1
Nierenfunktionsstörungen renal	KI	1	1
Serumkreatinin 1,8–3 mg/dl	2	1	1
Serumkreatinin > 3 mg/dl	2	1	1
Arterielle Verschußkrankheiten	1	2	1
Desensibilisierungstherapie	KI	KI	1
Sinusbradykardie	1	KI	1
AV-Block 1. Grades	1	3	1
BPH	2	2	1

Summary

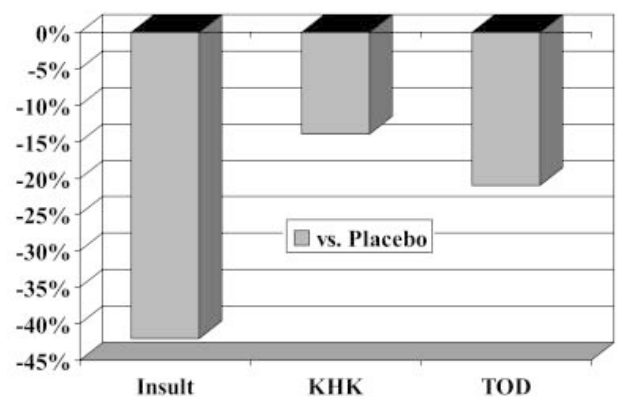
Hypertension is one of the most frequent vascular risk factors in the industrialized world. Approximately 20–25 % of all people in the European Union suffer from hypertension and its complications. A modern management of hypertensive patients includes:

- Diagnosis of hypertension
- Exclusion of a secondary hypertension
- Risk stratification
- Lifestyle modification
- Drug treatment

Focus of the management of hypertensive patients is the risk stratification, which is based on the evaluation of the severity of hypertension and concomitant risk factors, i.e. age, hypercholesterolemia, adipositas,

diabetes mellitus, microalbuminuria, smoking, left ventricular hypertrophy, peripheral artery disease, proteinuria, retinopathy, and evidence of stroke, myocardial infarction, chronic kidney disease, heart failure or aortic aneurysm. Based on this evaluation immediate drug treatment has to be initiated in high and very high risk patients. In contrast, in patients with low or medium risk, lifestyle modification is the treatment of choice. In summary, management of hypertensive patients has to include not only blood pressure management but also modification and treatment of concomitant risk factors to reduce cardiovascular and cerebrovascular complications of hypertension.

Abbildung 1: Effekt der antihypertensiven Therapie vs. Placebo auf Insult, KHK und vaskulären Tod bei Hypertonikern



EINLEITUNG

Die arterielle Hypertonie ist der zahlenmäßig bedeutendste vaskuläre Risikofaktor. In der industrialisierten Welt leiden ungefähr 20–25 % aller Menschen an einer arteriellen Hypertonie [1, 2]. Die Folgeschäden der unbehandelten Hypertonie umfassen Myokardinfarkt, Linksventrikelhypertrophie, Herzinsuffizienz, zerebrovaskuläre Ereignisse, Nierenfunktionseinschränkung und Aortenaneurysmen. Eine Vielzahl von rezenten Studien hat eindrucksvoll bewiesen, daß eine effiziente Therapie der Hypertonie zu einer deutlichen Reduktion von koronaren und zerebrovaskulären Ereignissen führt (Abbildung 1) [3, 4].

Das moderne Management eines Hypertonikers umfaßt folgende Maßnahmen:

- Diagnose der Hypertonie
- Ausschluß einer sekundären Hypertonie
- Risikostratifizierung des Hypertonikers

- Nicht-medikamentöse Maßnahmen – Lebensstilmodifikation
- Medikamentöse Maßnahmen

DIAGNOSE DER HYPERTONIE

Grundsätzlich bestehen 3 Möglichkeiten, die Diagnose „arterielle Hypertonie“ zu bestätigen:

- Regelmäßige Kontrolle des Blutdruckes durch den Patienten („Heim-Blutdruckmessung“)
- Regelmäßige Kontrolle des Blutdruckes durch den behandelnden Arzt („Ordinations- oder Klinik-Blutdruck“)
- Ambulante 24-Stunden-Blutdruckmessung

Eine Hypertonie gilt als gesichert, wenn Blutdruckwerte von > 135 mmHg systolisch und/oder 85 mmHg diastolisch bei 3 aufeinanderfolgenden Messungen an 3 verschiedenen Tagen in der Ordination gemessen werden. Diese Definition gilt für die

Methode nach Riva-Rocci und für die oszillometrische Blutdruckmessung. Diese beiden Methoden gelten aufgrund der einfachen Durchführbarkeit als Standard für die Diagnose einer Hypertonie. Allerdings gibt es bei diesen Methoden eine Reihe von Fehlerquellen, die es zu beachten gilt:

- Arrhythmie (Vorhofflimmern, Extrasystolie)
- White coat-Hypertonie
- Verhältnis Oberarmumfang – Manschettenbreite
- Defekte Blutdruckmeßgeräte (Eichung)
- Position der Meßmanschette (Oberarm, Handgelenk, Finger)
- Ruhephase vor der Messung
- Nikotin
- Koffein
- Medikamenteneinnahme

Diese Fehlerquellen können sowohl zu falsch hohen als auch zu falsch niedrigen Blutdruckwerten führen. Diese Werte werden dann fälschlicherweise zur Entscheidung für oder gegen eine antihypertensive Therapie benutzt. Zusammenfassend sei da-

rauf hingewiesen, daß eine einmalige Blutdruckmessung praktisch niemals zur gesicherten Diagnose einer arteriellen Hypertonie herangezogen werden kann.

AUSSCHLUSS EINER SEKUNDÄREN HYPERTONIE

Die Ursachen der Hypertonie sind bei mehr als 90 % aller Patienten nach wie vor unbekannt. Nur bei ca. 5–10 % aller Patienten läßt sich eine Ursache für die Erhöhung des Blutdruckes finden (Tabelle 1) [5].

Am häufigsten ist eine renovaskuläre oder renoparenchymatöse Erkrankung als Ursache für eine sekundäre Hypertonie zu ermitteln. Die Diagnostik hinsichtlich renal Erkrankungen gehört daher zum Standard einer Abklärung von Hypertonikern. Die primäre Screening-Untersuchung für eine renovaskuläre Hypertonie ist das Captopril-Isotopen- Nephrogramm. Alternativen zu dieser Untersuchung sind die CT-Angiographie und die MR-Angiographie. Wenn auf der Basis dieser Untersuchungen der Verdacht auf eine Nierenarterienstenose besteht, sollte unabhängig vom Alter des Patienten eine Angiographie der Nierenarterien durchgeführt werden. Prädisponierende Faktoren für eine Nierenarterienstenose sind in Tabelle 2 zusammengefaßt.

Die Diagnostik einer renoparenchymatösen Erkrankung umfaßt die Bestimmung der Nierenretentionsparameter im Serum, einen Harnstreifentest und eine 24-Stunden-Harnsammlung. Diese ermöglicht die Bestimmung der Kreatinin-Clearance und die Erfassung einer eventuellen Proteinurie. Zusammenfassend ist festzuhalten, daß die diagnostischen Maßnahmen hinsichtlich des Ausschlusses einer renal verursachten Hypertonie als Standarduntersuchung

Tabelle 1: Ursachen einer sekundären arteriellen Hypertonie

<u>Renovaskulär</u>	Nierenarterienstenose (uni- oder bilateral) • Atherosklerose • Fibromuskuläre Dysplasie • Neurofibromatose (M. Recklinghausen) • Aneurysma der Aorta
<u>Renoparenchymatös</u>	Glomerulonephritis Chronische Pyelonephritis Zysten-Nieren
<u>Renin-sezernierende Tumoren</u>	
Hyperaldosteronismus (Conn-Syndrom)	• Nebennierenrindenhyperplasie • Adenom der Nebennieren • Karzinom der Nebenniere • Familiärer Hyperaldosteronismus
Kortikosteroid-Überschuß	Cushing-Syndrom (ACTH-abhängig) • Hypophysenadenom (zentral) • Paraneoplastisch • Überschuß an Corticotropin-Releasing-Hormon (CRH) Cushing-Syndrom (ACTH-unabhängig) • Karzinom der Nebenniere • Adenom der Nebenniere • Nebennierenrindenhyperplasie Cushing-Syndrom (iatrogen) • ACTH-Gabe • Glukokortikoid-Therapie
Phäochromozytom	Adenom der Nebenniere Extra-adrenale Lokalisationen (zervikal, mediastinal, para-aortal)
<u>Hyperthyreose</u>	
<u>Medikamentös</u>	Sympathomimetika • Phenylpropanolamin • Ephedrin • Pseudoephedrin • Phenylephrin Monoamino-Oxidase-Hemmer (MAO) • und Tyramin • und Sympathomimetika Ergotamin Nichtsteroidale Antiphlogistika (NSAID) Cyclosporin A Erythropoetin
<u>Genußmittel</u>	Koffein Nikotin Kokain Ethanol

Tabelle 2: Prädisponierende Faktoren für eine Nierenarterienstenose

- Weibliches Geschlecht
- Jüngerer Lebensalter (20–30)
- Atherosklerose im Bereich der Aorta
- Neurofibromatose (Morbus Recklinghausen)

Tabelle 3: Risikofaktoren

- Positive Familienanamnese
- Männer > 55 Jahre
- Frauen > 65 Jahre
- Cholesterin > 250 mg/dl
- HDL-Cholesterin < 30 mg/dl
- Adipositas (body mass index > 27)
- Diabetes mellitus
- Mikroalbuminurie
- Nikotinabusus

Tabelle 4: Endorganschäden

- Linksventrikelhypertrophie
- Atherosklerotische Plaques im Bereich der extrakraniellen Carotiden, Aorta, der iliacalen und femoralen Arterien
- Proteinurie
- Retinopathie

Tabelle 5: Associated clinical conditions (ACC) – begleitende klinische Faktoren

- Zerebrovaskuläre Erkrankung (ischämischer oder hämorrhagischer Insult, TIA)
- Koronare Herzkrankheit
- Herzinsuffizienz
- Nierenerkrankung
- Aortenaneurysma

Tabelle 6: Prädisponierende Faktoren der arteriellen Hypertonie

- Höheres Lebensalter
- Übergewicht
- Salz-Zufuhr
- Kalium-Mangel
- Ethanol
- Bewegungs-mangel

gen beim Screening von Hypertonikern anzusehen sind. Andere Untersuchungen zur Diagnostik der übrigen Ursachen der sekundären Hypertonie sind bei begründeten Verdachtsmomenten in Erwägung zu ziehen.

RISIKOSTRATIFIZIERUNG

Die Risikostratifizierung des Hypertonikers ist der zentrale Punkt in der Diagnostik, da diese die Basis für ein rationales Therapievorgehen darstellt. Der Beginn der medikamentösen Therapie des Hypertonikers wird nach den neuesten Richtlinien nicht mehr nur von der Höhe des Blutdruckes, sondern auch vom Vorhandensein anderer Risikofaktoren bestimmt. Die Einbeziehung anderer vaskulärer Risikofaktoren sowie von eventuell vorhandenen Endorganschäden ermöglicht in Zusammenschau mit den aktuellen Blutdruckwerten die Risikostratifizierung des Hypertonikers. Voraussetzung für eine Risikostratifizierung ist die Erfassung anderer vaskulärer Risikofaktoren (Tabelle 3), die Diagnose hypertonieassoziierter Endorganschäden (Tabelle 4) und sogenannte „ACC“= associated clinical conditions (Tabelle 5). Die zur Erfassung dieser Faktoren notwendigen diagnostischen Schritte sind für ein modernes Hypertoniemanagement unverzichtbar [6].

Die Untersuchungen, die im Rahmen eines Screenings von Hypertonikern durchzuführen sind, umfassen:

- Blutabnahme (Gesamtcholesterin, LDL- und HDL-Cholesterin, Triglyzeride, Harnsäure, Nüchternblutzucker, HbA1c [fakultativ], Serumkreatinin, Serumharnstoff, Serumkalium, Serumnatrium)
- EKG
- Augenhintergrund-Untersuchung
- Echokardiographie

- Carotis-Duplexsonographie
- Doppleruntersuchung der peripheren Arterien
- Spontanurin (Harnstreifen)
- 24-Stunden-Harn
- Ergometrie
- Thallium-Persantin-Szintigraphie (fakultativ)

Auf Basis der Ergebnisse dieser Untersuchungen wird das Risiko des Patienten festgelegt (Abbildung 2). Diese Risikostratifizierung als Entscheidungsgrundlage für die Behandlung von Hypertonikern unterscheidet sich grundsätzlich von der bis dato durchgeführten Praxis, die nahezu ausschließlich die Blutdruckhöhe als Entscheidungsgrundlage für eine medikamentöse Therapie herangezogen hat. In Abhängigkeit von der Risikoklasse wird dann das entsprechende therapeutische Procedere (siehe Abbildung 3) gewählt.

THERAPIE DER ARTERIELLEN HYPERTONIE

Die Therapie der arteriellen Hypertonie umfasst 2 Säulen:

- Nicht-medikamentöse Therapie
- Medikamentöse Therapie

Die Entscheidung für eine sofortige medikamentöse Therapie ist ebenso wie der primäre Versuch, den Blutdruck durch nicht-medikamentöse Maßnahmen positiv zu beeinflussen, von dem individuellen Risiko des Patienten abhängig.

Nicht-medikamentöse Therapie

Die nicht-medikamentöse Therapie wird auch unter dem Begriff „Lebensstiländerung“ zusammengefasst. Es sind eine Reihe von prädisponierenden Faktoren bekannt, die die Entwicklung einer arteriellen Hypertonie begünstigen (Tabelle 6) [7, 8].

Abbildung 2: Assoziation zwischen Blutdruck und anderen Risikofaktoren

	Grad 1 140-159/90-99	Grad 2 160-179/100-109	Grad 3 ≥ 180/110
(I) keine RF	LOW RISK	MED RISK	HIGH RISK
(II) 1-2 RF	MED RISK	MED RISK	V HIGH RISK
(III) ≥ 3 RF oder Diabetes oder End- organschaden	HIGH RISK	HIGH RISK	V HIGH RISK
(IV) ACC	V HIGH RISK	V HIGH RISK	V HIGH RISK

Abbildung 3: Therapieschema

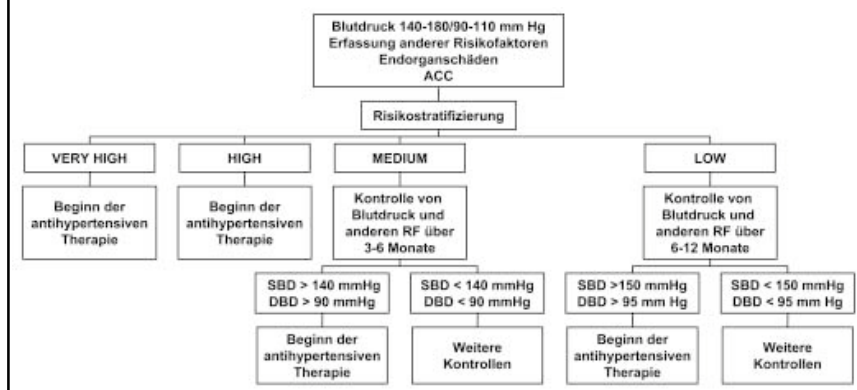


Tabelle 7: Effekt der Diuretika auf die Hämodynamik von Hypertonikern

Nach Beginn der Therapie	Blutdruck	Plasma-Vol.	Herzminuten-Volumen	Peripherer Widerstand
Akut	↓	↓	↓	↑
Subakut	↓	↓	↓	↑
Chronisch	↓	0	↑, 0, ↓	↓

Medikamentöse Therapie

Die medikamentöse Therapie stützt sich auf eine Reihe von Substanzgruppen:

- Diuretika
- Betablocker
- ACE-Hemmer
- Angiotensin-II-Rezeptor-Blocker
- Alpha-Blocker
- Zentral wirksame Alpha-2-Sympathomimetika

- Direkte Vasodilatoren
- Kalziumantagonisten

Diuretika

Diuretika gehören zu den am längsten und auch häufigsten eingesetzten Antihypertensiva. Die Wirkung der Diuretika auf die hämodynamischen Parameter – Herzminutenvolumen und peripherer Gefäßwiderstand – ist in Tabelle 7 zusammengefasst.

Während in den ersten Wochen der Therapie primär der volumendepletierende Effekt für die Blutdrucksenkung verantwortlich ist, kommt es später (Wochen bis Monate nach Beginn der Therapie) zu einer Reduktion des peripheren Widerstandes und dadurch zur Blutdruckreduktion.

Die Diuretika werden in 3 Gruppen eingeteilt:

- Thiazid-Diuretika
- Schleifen-Diuretika
- Kaliumsparende Diuretika

In der Therapie der arteriellen Hypertonie werden in erster Linie Thiazid-Diuretika eingesetzt. Diese können sowohl als Monotherapie als auch in Kombination mit anderen Antihypertensiva (im speziellen ACE-Hemmer, Betablocker, AT-II-Blocker) verwendet werden. Die Diuretika wurden in einer Vielzahl von Interventionsstudien eingesetzt, wo ihre Wirksamkeit hinsichtlich Morbiditäts- und Mortalitätsreduktion bewiesen wurde [9, 10].

Beta-Blocker

Betablocker sind eine seit vielen Jahren etablierte und als Mittel der ersten Wahl akzeptierte Substanzklasse in der Behandlung von Hypertonikern [11, 12]. Es gibt eine Vielzahl von Substanzen, die zu dieser Gruppe zugeordnet werden. Die einzelnen Substanzen unterscheiden sich zum Teil deutlich voneinander im Hinblick auf ihre beta-1-Rezeptor-Selektivität, intrinsische sympathomimetische Wirkung, ihre Wirkstärke und Wirkdauer. Gemeinsam ist allerdings allen Substanzen eine ausgeprägte antihypertensive Wirkung. Die Betablocker wirken über folgende Mechanismen antihypertensiv:

- Reduktion des Herzminutenvolumens
- Hemmung der Reninwirkung
- Reduktion des venösen Rückstroms zum Herzen
- Abnahme des peripheren Gefäßwiderstandes

- Abschwächung der Wirkung von Katecholaminen unter körperlicher Belastung
- Verbesserung der vaskulären Compliance

Betablocker sind in folgenden Indikationen als Mittel der 1. Wahl zu betrachten:

- Hypertoniker mit Zustand nach akutem Myokardinfarkt
- Schwangerschaftshypertonie (Vor-sicht mit Atenolol)
- Hypertoniker mit einem deutlich erhöhten Sympathikotonus (hohe Ruheherzfrequenz)

Betablocker sind gut geeignet in Kombination mit Diuretika, Alpha-1-Blockern, Kalziumantagonisten und ACE-Hemmern. Diese Substanzklasse gilt allgemein als gut verträglich.

Angiotensin-Converting-Enzym-Inhibitoren (ACE-Hemmer)

Die ACE-Hemmer wirken sowohl auf das zirkulierende RAAS als auch auf das auf zellulärer Ebene lokalisierte RAAS. Daraus ergibt sich eine Reihe von Wirkungen:

- Abnahme des peripheren Gefäßwiderstandes
- Zunahme des kardialen Schlagvolumens
- Abnahme des pulmonal-arteriellen Druckes
- Verbesserung einer bestehenden diastolischen Dysfunktion
- Zunahme des renalen Blutflusses
- Abnahme der renalen Filtrationsfraktion
- Abnahme des Gefäßwiderstandes im Vas efferens der Nierenglomeruli
- Reduktion zirkulierender Katecholamine
- Verbesserung der Fibrinolyse

Die verschiedenen ACE-Hemmer unterscheiden sich vor allem hinsichtlich ihrer Wirkungsdauer und ihres Eliminationsweges. Die Mehrzahl der ACE-Hemmer wird ausschließlich renal eliminiert. Bei ei-

nem kleineren Teil aus dieser Gruppe gibt es auch einen hepatischen Eliminationsweg, der allerdings dem renal von seiner Effektivität untergeordnet ist. Eine Ausnahme stellt das Fosinopril dar, das zu gleichen Anteilen renal und hepatisch eliminiert wird.

Die ACE-Hemmer haben sich als „first-line“-Substanzklasse in der Behandlung der arteriellen Hypertonie bewährt. Es gibt eine Reihe von Indikationen, wo primär an die Applikation eines ACE-Hemmers gedacht werden sollte [13, 14]:

- Hypertoniker mit Zustand nach Herzinfarkt und einer linksventrikulären EF < 40 %
- Diabetes mellitus + Hypertonie
- Hypertoniker mit Nachweis einer Mikroalbuminurie
- Hypertoniker mit Linksventrikelhypertrophie
- Herzinsuffizienz

ACE-Hemmer lassen sich sehr gut mit Thiazid-Diuretika kombinieren. Es kommt hier zu einem starken additiven antihypertensiven Effekt. Der Vorteil dieser Kombination liegt darin, daß die durch die Diuretika möglicherweise verursachten Nebenwirkungen wie die Hypokaliämie durch den ACE-Hemmer antagonisiert werden. Die Kombination eines ACE-Hemmers mit einem kaliumsparenden Diuretikum sollte nur für ganz spezifische Indikationen eingesetzt werden, da ein hohes Risiko für die Entwicklung einer Hyperkaliämie besteht.

Bei Diabetes mellitus ist die Kombination von Alpha-1-Blockern und ACE-Hemmern günstig, da Alpha-1-Blocker zusätzlich einen positiven Einfluß auf den Lipid- und Glukosestoffwechsel zeigen.

Kalziumantagonisten (CA)

Die Kalziumantagonisten werden in 3, in ihrer Wirkung durchaus unterschiedliche Gruppen, unterteilt:

- Dihydropyridine (Nifedipin etc.)
- Benzothiazepine (Diltzem etc.)

- Phenylalkylamine und Derivate (Verapamil, Gallopamil etc.)

Diese 3 Subgruppen unterscheiden sich im wesentlichen hinsichtlich ihrer antihypertensiven Potenz als auch hinsichtlich ihrer antiarrhythmischen Wirkung. Während die Dihydropyridine in erster Linie antihypertensiv wirksam sind, weisen die beiden anderen Subgruppen in erster Linie eine antiarrhythmische Wirkung auf.

Die Kalziumantagonisten weisen folgende Wirkungen auf:

- Blutdrucksenkung: Die Vasodilatation ist eine der wesentlichen Wirkungen der CA und findet vor allem an den präkapillären Arterio-len statt. Diese Abnahme des peripheren Widerstandes führt zu einer Aktivierung des sympathischen Nervensystems (über den sino-aortalen Baroreflex) und damit zu einer transienten Tachykardie.
- Natriuretischer Effekt
- Antianginöse Wirkung: Die CA führen zu einer Vasodilatation im Bereich der Koronarien. Dieser Effekt ist vor allem bei Patienten mit koronaren Vasospasmen außerordentlich erwünscht, weswegen Patienten mit der sog. „Princemetal“ Angina eine primäre Therapie mit CA erhalten. Dieser Effekt auf die Koronarien ist besonders beim Nifedipin ausgeprägt. Die Substanzen des Diltiazem- oder Verapamiltyps erreichen ihre antianginöse Wirkung in erster Linie durch die Frequenzreduktion und die damit assoziierte Reduktion des myokardialen Sauerstoffbedarfes.
- Antiarrhythmische Wirkung: Verapamil und Diltiazem werden zur Behandlung supraventrikulärer Tachykardien eingesetzt. Beide Substanzen führen zu einer Verlangsamung der AV-nodalen Überleitungszeit. Das tachykarde Vorhofflimmern ist eine der bevorzugten Indikationen für beide Substanzen. Dihydropyridine weisen keinerlei günstige antiarrhythmische Aktivitäten auf. Neben ihrer unter-

schiedlichen Wirkung auf Blutdruck und Herzfrequenz unterscheiden sich die einzelnen Substanzklassen durch ihre Wirkdauer. Kalziumantagonisten lassen sich gut mit Betablockern, aber auch ACE-Hemmern kombinieren.

Angiotensin-II-Rezeptor-Blocker (Ang-II-Rezeptor-Blocker)

Angiotensin II ist einerseits ein äußerst potenter Vasokonstriktor, vor allem im Bereich der präkapillären Arteriolen, aber auch verantwortlich für die gesteigerte Synthese und Freisetzung von Aldosteron aus der Nebennierenrinde. Angiotensin-II-Rezeptor-Blocker haben folgende Wirkungen:

- Periphere Vasodilatation durch direkte Blockade der vaskulären AT-II-Rezeptoren
- Positiver Einfluß auf die Linksventrikelhypertrophie
- Verhinderung des Remodellings
- Verbesserung der koronaren Flußreserve
- Milder natriuretischer Effekt durch Hemmung der tubulären Salzurückresorption
- Hemmung der peripheren sympathischen Nervenaktivität
- Verbesserung der Leistungsfähigkeit bei Herzinsuffizienz

Die verschiedenen AT-II-Blocker unterscheiden sich hinsichtlich ihrer Wirkdauer und ihres Eliminationsweges. Valsartan, Telmisartan und Irbesartan werden vorwiegend biliär eliminiert. Im Gegensatz dazu weisen Losartan und vor allem Candesartan Cilexetil einen renalen Eliminationsweg auf.

Der Stellenwert der AT-II-Blocker in der Therapie der Hypertonie ist unbestritten. Ein großer Vorteil dieser Substanzklasse ist die geringe Rate an Nebenwirkungen. Diese Eigenschaft ist ein wesentlicher Faktor zur Erhaltung der Patientencompliance. Eine unbestrittene Indikation für ATII-Blocker ist der Einsatz bei Patienten mit ACE-Hemmer-induziertem Hu-

sten. AT-II-Blocker scheinen für eine Reihe von Indikationen eine sinnvolle Ergänzung zu den derzeit verfügbaren Substanzklassen zu sein. Es gibt nun auch für diese Substanzklasse Langzeitdaten, die den positiven Effekt hinsichtlich Reduktion von Schlaganfall und Myokardinfarkt dokumentieren [15]. Es ist jedoch noch unklar, inwieweit die Kombination von ACE-Hemmern und AT-II-Blockern einen positiven Effekt auf hypertoniebedingte Endorganschäden wie Linksventrikelhypertrophie oder Mikroalbuminurie hat.

Alpha-Blocker

Die Alpha-Blocker werden grundsätzlich in nicht-selektive und selektive Alpha-Adrenorezeptor-Blocker unterteilt. Die der selektiv wirksamen Gruppe zugeordneten Substanzen weisen eine hohe Affinität zum Alpha-1-Adrenorezeptor auf. Der erste selektive Alpha-Blocker war das Prazosin. In den letzten 10 bis 20 Jahren wurden weitere hochselektive Alpha-Blocker wie das Terazosin und das Doxazosin entwickelt. Diese beiden Substanzen weisen eine ähnliche chemische Struktur wie das Prazosin auf, haben allerdings andere pharmakokinetische Eigenschaften und eine wesentlich längere Wirkdauer. Alpha-Blocker weisen folgendes Wirkungsprofil auf:

- Periphere Vasodilatation durch Blockade der postsynaptischen Alpha-1-Rezeptoren
- Kein Effekt auf den renalen Blutfluß
- Zunahme des HDL-Cholesterins
- Senkung der Serumtriglyzeride
- Senkung des VLDL-Cholesterins
- Verbesserung der Insulinsensitivität
- Verbesserung der Symptomatik bei benigner Prostatahyperplasie

Die Zusammenfassung dieser Befunde ergibt, daß Alpha-Blocker vor allem bei Hypertonikern mit einer zusätzlichen Stoffwechselstörung in Erwägung zu ziehen sind. Die günstigen metabolischen Effekte dieser

Substanzklasse können als unterstützende Maßnahme zu Diät, medikamentöser Lipidsenkung und Gewichtsreduktion eingesetzt werden.

Es ist auch wesentlich hervorzuheben, daß bei älteren Männern mit Hypertonie und gleichzeitig bestehender benigner Prostatahypertrophie die Gabe eines Alpha-Blockers einen günstigen Effekt sowohl auf die Hypertonie-Einstellung als auch auf die urologische Problematik hat. In Anbetracht rezenter Studien ist allerdings eine Echokardiographie zum Ausschluß einer latenten oder manifesten Herzinsuffizienz vor Einsatz des Alpha-Blockers wünschenswert [16].

Alpha-Blocker weisen folgendes Nebenwirkungsprofil auf:

- Erst-Dosis-Hypotonie
- Schwindel
- Orthostatische Hypotonie
- Müdigkeit

Unterschiede innerhalb der Substanzklasse: Die einzelnen Substanzklassen unterscheiden sich in erster Linie hinsichtlich ihrer Wirkdauer und Applikationshäufigkeit. Die antihypertensive Wirkung ist bei den beiden am häufigsten verwendeten Substanzen, Terazosin und Doxazosin, praktisch ident. Beide Substanzen haben allerdings eine deutlich längere Wirkdauer als das Prazosin und weisen auch eine geringere Rate an Nebenwirkungen auf. Alpha-Blocker lassen sich mit allen anderen Antihypertensiva gut kombinieren. Ein besonderer Vorteil der Alpha-Blocker ist ihr günstiger Einfluß auf die metabolische Situation von Hypertonikern. Eine Kombination mit einem Betablocker oder Diuretikum erscheint daher besonders sinnvoll, da die ungünstigen metabolischen Effekte dieser Substanzklassen durch den Alpha-Blocker zumindest teilweise wieder aufgehoben werden.

Abbildung 4: Antihypertensive Wirkung von Terazosin als Monotherapie

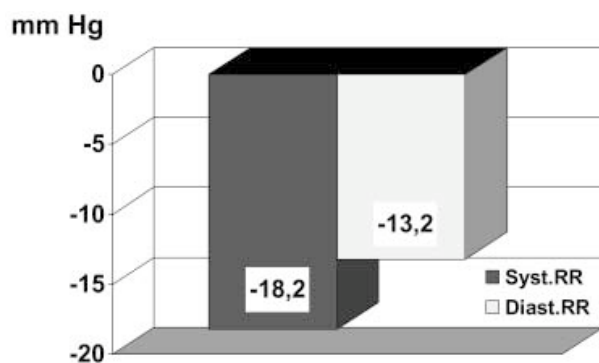
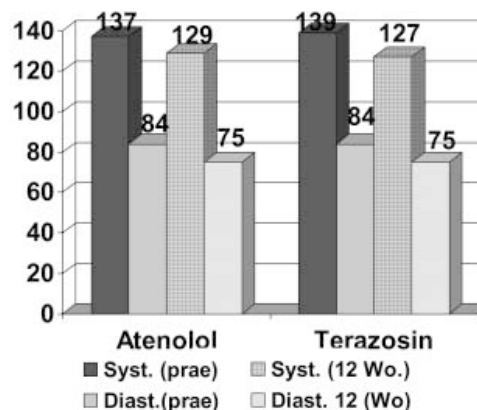


Abbildung 5: Blutdruckverlauf vor und nach 12-wöchiger Therapie mit Atenolol bzw. Terazosin



DER ALPHA-BLOCKER TERAZOSIN

Die Kurz-Zusammenfassung von Terazosin beinhaltet folgende Beurteilungen hinsichtlich

- antihypertensiver Wirkung,
- Auswirkung auf den Lipidstoffwechsel,
- Auswirkung auf die Hämorheologie.

Antihypertensive Wirkung von Terazosin

Abbildung 4 zeigt die Wirkung von Terazosin auf den systolischen und diastolischen Blutdruck in der Monotherapie. Die antihypertensive Wirkung von Terazosin entspricht der anderer, häufig verwendeter Substanzen wie Ramipril oder Amlodipin. Hervorzuheben ist die ausgeprägte Wirkung von Terazosin auf den diastolischen Blutdruck [17].

Die antihypertensive Wirkung von Terazosin bleibt auch unter körperlicher Belastung bestehen und entspricht in ihrem Ausmaß anderen Substanzen, wie z. B. dem Enalapril. Terazosin ist zur Kombination mit allen anderen, zur Verfügung stehen-

den Substanzen bestens geeignet. Die durchschnittliche Dosierung von Terazosin in Kombination mit anderen Substanzen beträgt 3 mg [18].

Auswirkung auf den Lipidstoffwechsel

Terazosin weist einen günstigen Effekt auf das Lipidprofil von Hypertonikern auf. In einer am AKH Wien durchgeführten randomisierten Studie wurden die Effekte von Atenolol und Terazosin auf den Lipidstoffwechsel bei Hypertonikern mit insuffizienter Monotherapie (Kalziumantagonist oder ACE-Hemmer) untersucht. Die Einschlusskriterien waren: Insuffiziente Monotherapie mit einem Kalziumantagonisten bzw. ACE-Hemmer; Indikation zur Therapie-Intensivierung; keine Unverträglichkeiten hinsichtlich Atenolol oder Terazosin; Nachweis einer Hypercholesterinämie.

Die Patienten wurden in eine Atenolol- und eine Terazosin-Gruppe randomisiert. Blutdruck-Kontrollen waren nach 2, 4, 8 und 12 Wochen mit einer eventuellen Dosissteigerung der beiden Substanzen bis zum Erreichen eines Zielblutdruckes < 135/85 mmHg.

Abbildung 5 zeigt den antihypertensiven Effekt beider Substanzen. In

beiden Gruppen kam es zu einer deutlichen Blutdrucksenkung sowohl systolisch als auch diastolisch. Die Abbildungen 6 und 7 illustrieren den Verlauf der Lipide im Studienverlauf. Die beiden Substanzen Terazosin und Atenolol unterscheiden sich im speziellen hinsichtlich ihrer Wirkung auf das HDL-Cholesterin und auf die Triglyzeride. Die Reduktion der Triglyzeride war in der Terazosin-Gruppe signifikant stärker als in der Atenololgruppe. Zusätzlich kam es in der Terazosin-Gruppe zu einem signifikanten Anstieg des HDL-Cholesterins.

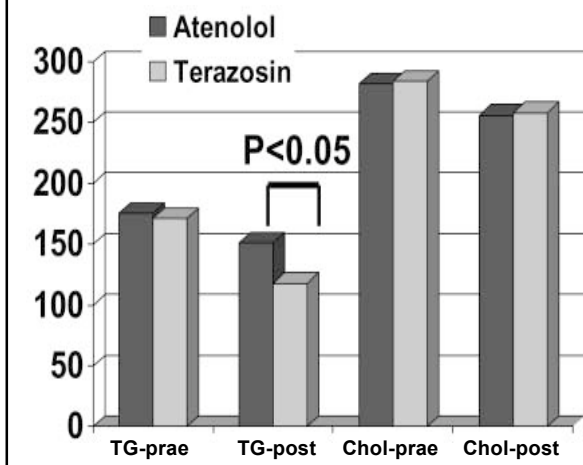
Aus dieser Studie lassen sich daher folgende Schlußfolgerungen ziehen:

- Terazosin läßt sich sehr gut mit einem ACE-Hemmer oder Kalziumantagonisten kombinieren.
- Signifikant bessere Effekte auf das Lipidprofil im Vergleich zum Betablocker Atenolol.
- Terazosin ist eine gute Option bei Hypertonikern mit insuffizienter Monotherapie und gleichzeitig bestehender Hypercholesterinämie.

Hämorheologische Effekte

Rezente Publikationen zeigten, daß Alpha-Blocker und im speziellen

Abbildung 6: Verlauf von Gesamtcholesterin und Triglyzeriden



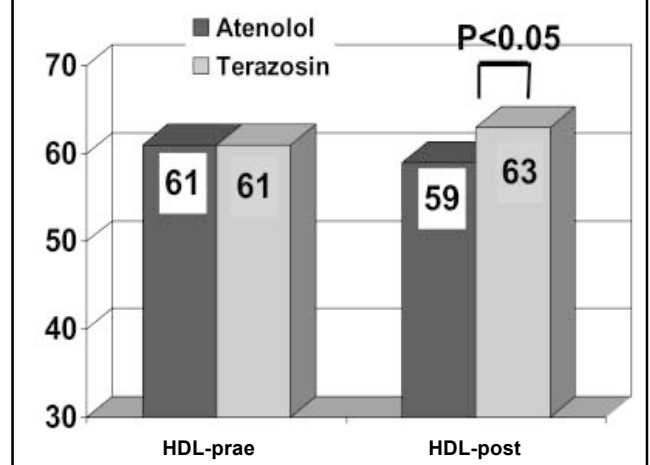
Terazosin einen günstigen Einfluß auf die Hämorheologie aufweist. Diese günstigen Effekte betreffen einerseits die Blutviskosität und andererseits die Thrombozytenaggregation.

Diese positiven hämorheologischen Effekte gewinnen zunehmend an Bedeutung, da Hypertoniker offensichtlich eine Verschlechterung dieser Eigenschaften im Vergleich zu Normotonikern aufweisen [19, 20]. Die Gruppe der Hypertoniker wurde in eine ohne Hypertonie-assoziierte Endorganschäden und eine solche mit Endorganschäden unterteilt. Die Autoren untersuchten die Erythrozytenverformbarkeit mittels eines sogenannten Erythrozyten-Morphologie-Index (EMI) und anhand des Prozentsatzes von Discozyten. Diese Discozyten sind physiologische Formen der Erythrozyten, die – falls in großer Zahl vorhanden – ein Zeichen für eine reduzierte Erythrozytenverformbarkeit darstellen. Der EMI war bei Patienten mit Hypertonie sowohl mit als auch ohne End-Organ-schaden deutlich reduziert im Vergleich zu Patienten mit unauffälliger Blutdruckregulation. Als wesentlichste Ursache für die verminderte Erythrozytenverformbarkeit wird das Vorhandensein einer reduzierten

Oxygenierung des peripheren Gewebes angesehen. Diese bewirkt eine Freisetzung von vasoaktiven Substanzen und von ADP (Adenosindiphosphat). Die Konsequenzen sind eine weitere Aggregation von Thrombozyten und Erythrozyten. Solche Veränderungen bewirken eine Verschlechterung der Blutviskosität auf mehreren Ebenen: verminderte Erythrozytenverformbarkeit, Zunahme des Fibrinogens und Thrombozytenaktivierung. Diese Faktoren setzen einen *circulus vitiosus* in Gang, der die lokale Ischämie und damit die weitere Freisetzung vasoaktiver Substanzen fördert.

Terazosin wurde sowohl hinsichtlich der Erythrozytenverformbarkeit als auch *in vitro* hinsichtlich des Einflusses auf die Thrombozytenaggregation untersucht. Die Gabe von Terazosin führte zu einer deutlichen Reduktion des Effektes von Substanzen, die die Thrombozytenaggregation fördern. Diese Ergebnisse zeigen, daß Terazosin einen außerordentlich günstigen Effekt auf die Mikrozirkulation bei Hypertonikern ausübt [21]. Inwieweit dieser Effekt eine klinische Relevanz im Hinblick auf Reduktion von vaskulären Ereignissen hat, werden zukünftige klinische Studien zeigen.

Abbildung 7: Verlauf von HDL-Cholesterin



Literatur:

1. Julius S. Current trends in the treatment of hypertension: a mixed picture. *Am J Hypertens* 1997; 10: 300S–305S.
2. Freeman V, Rotimi C, Cooper R. Hypertension prevalence, awareness, treatment, and control among African Americans in the 1990s: estimates from the Maywood Cardiovascular Survey. *Am J Prev Med* 1996; 12: 177–85.
3. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, et al. Effects of intensive blood pressure lowering and low dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomized trial. *Lancet* 1998; 351: 1755–62.
4. MacMahon S, Neal B, Tzourio C, et al. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet*. 2001; 358: 1033–41.
5. Mueller FB, Laragh JH. Clinical evaluation and differential diagnosis of the individual hypertensive patient. *Clin Chem* 1991; 37: 1868–79.
6. Guidelines Subcommittee of the World Health Organization – International Society of Hypertension (WHO-ISH). 1999 World Health Organization – International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension. *J Hypertens* 1999; 17: 151–83.
7. Intersalt Cooperative Research Group. Intersalt: an international study of electrolyte excretion and blood pressure: results for 24 hour urinary sodium and potassium excretion. *Br Med J* 1988; 297: 319–28.

8. Stamler R, Stamler J, Gosch FC, et al. Primary prevention of hypertension by nutritional-hygienic means. JAMA 1989; 262: 1801–7.
9. Flack JM, Cushman WC. Evidence of the efficacy of low-dose diuretic monotherapy. Am J Med 1996; 101 (3A): 53S–60S.
10. Weir MJ, Flack JM, Applegate WB. Tolerability, safety, and quality of life and hypertensive therapy: the case for low-dose diuretics. Am J Med 1996; 101 (3A): 83S–92S.
11. Perry HM, Davis BR, Price TR et al. Effect of treating isolated systolic hypertension on the risk of developing various types and subtypes of stroke: the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). JAMA 2000; 284: 465–71.
12. Anonymous. Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 39. UK Prospective Diabetes Study Group. BMJ 1998; 317: 713–20.
13. Bosch J, Yusuf S, Pogue J, et al. Use of ramipril in preventing stroke: Double blind randomised trial. BMJ 2002; 324: 699–702.
14. Lonn EM, Yusuf S, Dzavik V et al. Effects of ramipril and vitamin E on atherosclerosis: The Study to Evaluate Carotid Ultrasound changes in patients treated with Ramipril and vitamin E (SECURE). Circulation 2001; 103: 919–25.
15. Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): A randomised trial against atenolol. Lancet 2002; 359: 995–1003.
16. ALLHAT Collaborative Research Group. Major cardiovascular events in



Univ.-Prof. Dr. Michael M. Hirschl

Seit Juli 1991 an der Notfallaufnahme (Leiter: o. Univ.-Prof. Dr. A. N. Laggner) des Allgemeinen Krankenhauses Wien tätig. Wissenschaftliche Arbeitsschwerpunkte: Hypertensiologie, im speziellen Management und Behandlung von Patienten mit hypertensiver Krise. Juni 1996 Habilitation auf diesem Spezialgebiet zum Thema „Diagnose und Therapie der hypertensiven Krise“ an der Universität Wien.

Die Arbeitsgruppe von Prof. Hirschl beschäftigt sich im speziellen mit der Evaluierung neuer nicht-invasiver Blutdruckmeßmethoden sowie mit der Evaluierung neuer Diagnose- und Therapieschemata bei Patienten mit hypertensiver Krise.

Korrespondenzadresse:

*Univ.-Prof. Dr. Michael M. Hirschl
Klinik für Notfallmedizin, AKH Wien,
Leiter der Arbeitsgruppe Hypertensiologie
A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18-20
e-mail: hirsmi@hotmail.com*

hypertensive patients randomized to doxazosin vs. chlorthalidone: the antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT). JAMA 2000; 283: 1967–75.

17. Cardillo C, Degen C, Campia U, De-Felice F, Folli G. Comparison of the effects of terazosin and enalapril on laboratory stress testing blood pressure in patients with essential hypertension. J Clin Pharmacol 1993; 33: 433–8.

18. Itskovitz HD. Alpha 1-blockade for the treatment of hypertension: a megastudy of terazosin in 2214 clinical practice settings. Clin Ther 1994; 16: 490–504.

19. Turchetti V, Bellini MA, Guerrini M, Forconi S. Evaluation of hemorheological parameters and red cell morphology in hypertension. Clin Hemorheol Microcirc 1999; 21: 285–9.

20. Cicco G, Vicenti P, Stingi GD, Tarallo A, Pirrelli A. Hemorheology in complicated hypertension. Clin Hemorheol Microcirc 1999; 21: 315–9.

21. Gomi T, Ikeda T, Ikegami F. Beneficial effect of alpha-blocker on hemorheology in patients with essential hypertension. Am J Hypertens 1997; 10: 886–92.

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