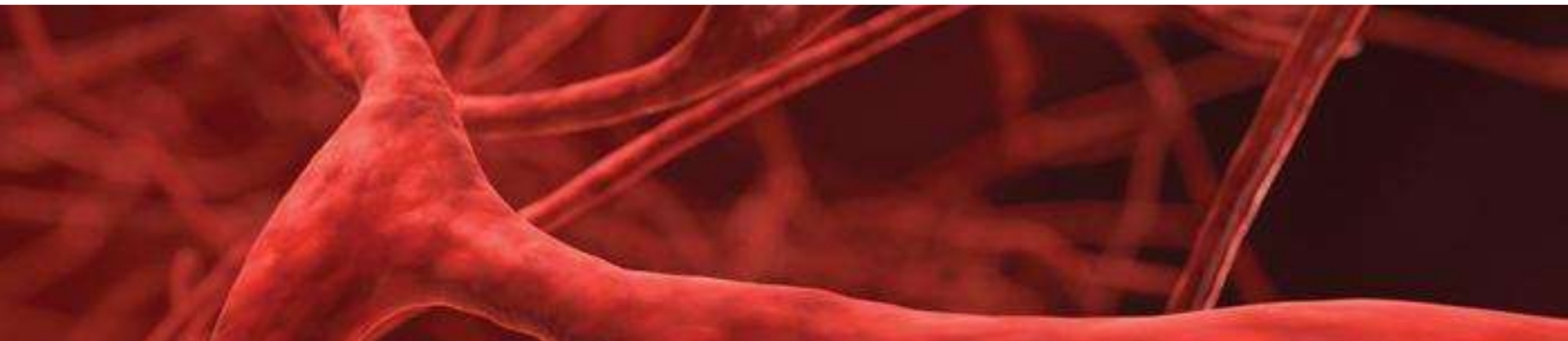


Behandlungsstrategie von Hypertonie, Antihypertensiva



Dr. Zoltán Zádori

zadori.zoltan@med.semmelweis-univ.hu

2019

Arterielle Hypertonie

Definition, Prävalenz

- Blutdruck > 140/90 Hgmm (primär /essentiell/ ~ 90 - 95 %, sekundär ~ 5 - 10 %)
- Prävalenz ~ 10 – 20 %

Kategorie	Systolisch (mmHg)	Diastolisch (mmHg)
Optimaler Blutdruck	< 120	< 80
Normaler Blutdruck	120 – 129	80 – 84
Hoch-normaler Blutdruck	130 – 139	85 – 89
Milde Hypertonie (Grad I)	140 – 159	90 – 99
Mittlere Hypertonie (Grad II)	160 – 179	100 – 109
Schwere Hypertonie (Grad III)	≥ 180	≥ 110
Isolierte systolische Hypertonie	≥ 140	< 90
<i>Hypertonie (Selbstmessung)</i>	≥ 135	≥ 85
<i>Hypertonie (ABDM, 24-h-Mittelwerte)</i>	≥ 125-130	≥ 80
<i>Hypertonie (ABDM, Tagesmittelwerte)</i>	≥ 130-135	≥ 85
<i>Hypertonie (ABDM, Nachtmittelwerte)</i>	≥ 120	≥ 75

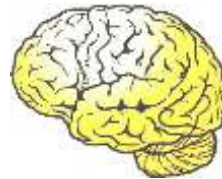
Komplikationen der Hypertonie



- Hypertrophie der Gefäßmuskulatur, Rigidität
- periphere arterielle Verschlusskrankheit



- Herzinsuffizienz
- Koronare Herzkrankheit
- Herzinfarkt



- Schlaganfall



- Niereninsuffizienz

- jede Erhöhung um **20/10 mmHg** (ausgehend von 115/75 mmHg) bringt eine **Verdopplung des kardiovaskulären Risikos** mit sich
- Das kardiovaskuläre Risiko wird auch durch **anderen Risikofaktoren** bestimmt

Risk factors
Male sex
Age (men ≥ 55 years; women ≥ 65 years)
Smoking
Dyslipidaemia
Total cholesterol > 4.9 mmol/L (190 mg/dL), and/or
Low-density lipoprotein cholesterol > 3.0 mmol/L (115 mg/dL), and/or
High-density lipoprotein cholesterol: men < 1.0 mmol/L (40 mg/dL), women < 1.2 mmol/L (46 mg/dL), and/or
Triglycerides > 1.7 mmol/L (150 mg/dL)
Fasting plasma glucose 5.6–6.9 mmol/L (102–125 mg/dL)
Abnormal glucose tolerance test
Obesity [BMI ≥ 30 kg/m ² (height ²)]
Abdominal obesity (waist circumference: men ≥ 102 cm; women ≥ 88 cm) (in Caucasians)
Family history of premature CVD (men aged < 55 years; women aged < 65 years)

BMI = body mass index; CVD = cardiovascular disease

Behandlung – Allgemeine Prinzipien

- Ziel $< 140 / 90$ mmHg (I/A)

bei Diabetikern $< 140/85$ (I/A), bei alten Patienten $< 150/90$ (I/A)

- **Nicht-pharmakologische** Maßnahmen (I/A)

- Gewichtsreduktion, regelmäßige körperliche Aktivität
- Kochsalzrestriktion (< 6 g/Tag)
- Einschränkung des Alkoholkonsums und Zigarettenrauchens
- Obst, Gemüse (+ Reduktion des Fettanteils)



- **Pharmakotherapie**



Empfehlungsgrad		
Klasse I	Evidenz und/oder allgemeine Übereinkunft, dass eine Therapieform oder eine diagnostische Maßnahme effektiv, nützlich oder heilsam ist	wird empfohlen
Klasse II	Widersprüchliche Evidenz und/oder unterschiedliche Meinungen über den Nutzen/Effektivität einer Therapieform oder einer diagnostischen Maßnahme	
IIa	Evidenzen/Meinungen favorisieren den Nutzen bzw. die Effektivität einer Maßnahme	sollte in Erwägung gezogen werden
IIb	Nutzen/Effektivität einer Maßnahme ist weniger gut durch Evidenzen/Meinungen belegt	kann in Erwägung gezogen werden
Klasse III	Evidenz und/oder allgemeine Übereinkunft, dass eine Therapieform oder eine diagnostische Maßnahme nicht effektiv, nicht nützlich oder nicht heilsam ist und im Einzelfall schädlich sein kann	wird nicht empfohlen
Evidenzgrad		
A	Daten aus mehreren randomisierten klinischen Studien oder Metaanalysen	
B	Daten aus einer randomisierten Studie oder mehreren großen, nicht randomisierten Studien	
C	Konsensusmeinung von Experten und/oder kleinen Studien, retrospektiven Studien oder Registern	

Tab. 1: Einteilung der Empfehlungs- und Evidenzgrade

Syst. Wert (mmHg)	130-139	140-159	160-179	≥ 180
Diast. Wert (mmHg)	85-89	90-99	100-109	> 110
Hypertonie Risikofaktoren	Hochnormal	Grad I	Grad II	Grad III
Keine anderen RF	keine Therapie	Lifestyle-Maßnahmen für einige Monate, dann Medikamente	Lifestyle-Maßnahmen für einige Wochen, dann Medikamente	Lifestyle-Maßnahmen, + sofort Medikamente
1-2 RF	Lifestyle-Maßnahmen	Lifestyle-Maßnahmen für einige Wochen, dann Medikamente	Lifestyle-Maßnahmen für einige Wochen, dann Medikamente	Lifestyle-Maßnahmen, + sofort Medikamente
≥ 3 RF	Lifestyle-Maßnahmen	Lifestyle-Maßnahmen für einige Wochen, dann Medikamente	Lifestyle-Maßnahmen, + Medikamente	Lifestyle-Maßnahmen, + sofort Medikamente
Diabetes	Lifestyle-Maßnahmen	Lifestyle-Maßnahmen, + Medikamente	Lifestyle-Maßnahmen, + Medikamente	Lifestyle-Maßnahmen, + sofort Medikamente
Symptom. CVD, chron. Nieren-Erkr. Diab. mit Organschäden*	Lifestyle-Maßnahmen	Lifestyle-Maßnahmen, + Medikamente	Lifestyle-Maßnahmen, + Medikamente	Lifestyle-Maßnahmen, + sofort Medikamente

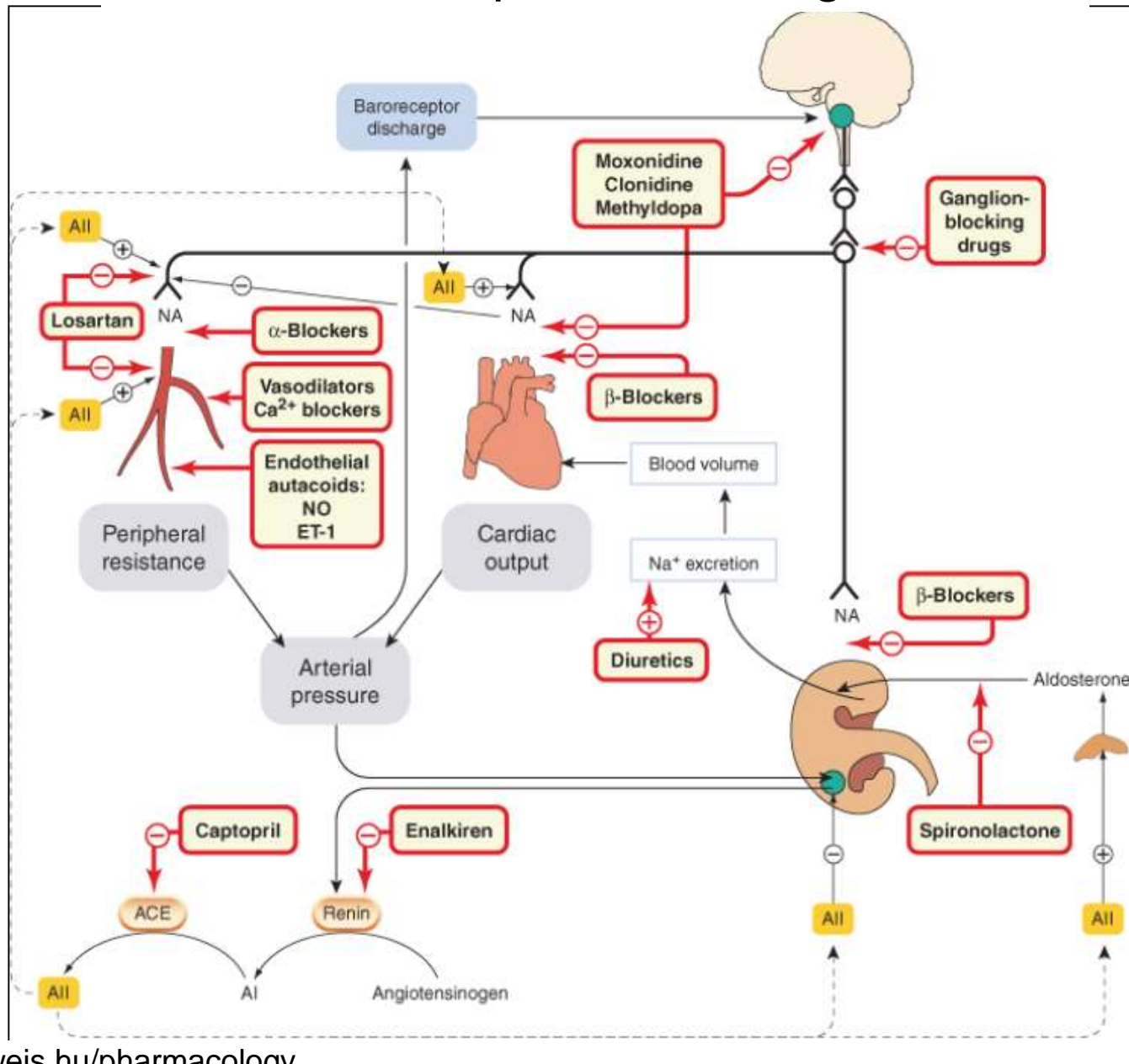


* siehe nächste Folie

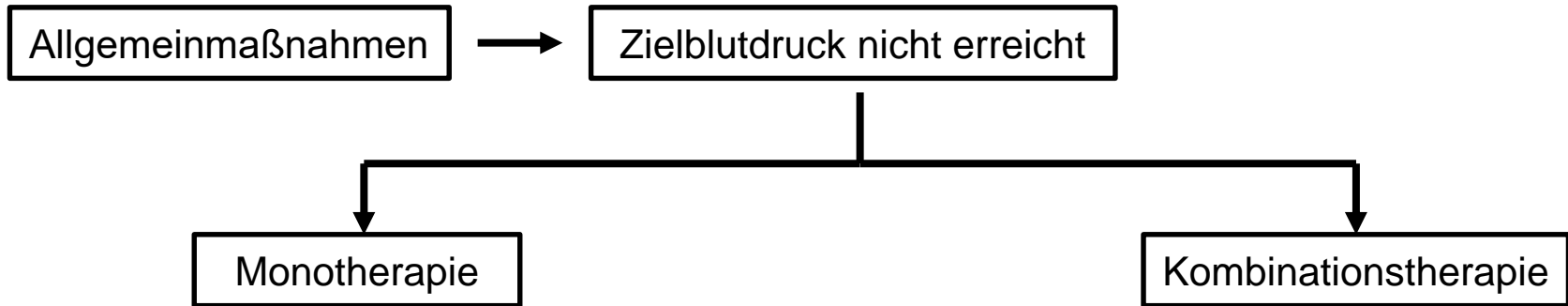
BSA = body surface area; CABG = coronary artery bypass graft; CHD = coronary heart disease; CKD = chronic kidney disease; CV = cardiovascular; eGFR = estimated glomerular filtration rate; IMT = intima-media thickness; LVH = left ventricular hypertrophy; LVM = left ventricular mass; PCI = percutaneous coronary intervention; PWV = pulse wave velocity.

Asymptomatic organ damage
Pulse pressure (in the elderly) ≥ 60 mmHg
Electrocardiographic LVH (Sokolow–Lyon index > 3.5 mV; RaVL > 1.1 mV; Cornell voltage duration product > 244 mV*ms), or
Echocardiographic LVH [LVM index: men > 115 g/m ² ; women > 95 g/m ² (BSA)] ²
Carotid wall thickening (IMT > 0.9 mm) or plaque
Carotid–femoral PWV > 10 m/s
Ankle-brachial index < 0.9
CKD with eGFR 30–60 mL/min/1.73 m ² (BSA)
Microalbuminuria (30–300 mg/24 h), or albumin–creatinine ratio (30–300 mg/g; 3.4–34 mg/mmol) (preferentially on morning spot urine)
Diabetes mellitus
Fasting plasma glucose ≥ 7.0 mmol/L (126 mg/dL) on two repeated measurements, and/or
HbA _{1c} $> 7\%$ (53 mmol/mol), and/or
Post-load plasma glucose > 11.0 mmol/L (198 mg/dL)
Established CV or renal disease
Cerebrovascular disease: ischaemic stroke; cerebral haemorrhage; transient ischaemic attack
CHD: myocardial infarction; angina; myocardial revascularization with PCI or CABG
Heart failure, including heart failure with preserved EF
Symptomatic lower extremities peripheral artery disease
CKD with eGFR < 30 mL/min/1.73m ² (BSA); proteinuria (> 300 mg/24 h).
Advanced retinopathy: haemorrhages or exudates, papilloedema

Pharmakotherapeutische Möglichkeiten



Behandlungsschema



- Substanzklassen der ersten Wahl
 - Angiotensin-Konvertierendes Enzym Hemmer
 - Angiotensin Receptor Blocker
 - Beta-Rezeptor Antagonist
 - Ca²⁺-Kanal-Blocker
 - Diuretikum (Thiazid)
- CV Morbidität / Mortalität sind ähnlich reduziert
- Alter?, UW?, Begleiterkrankungen?, Kosten?
- zuerst niedrige Dosis, danach, falls notwendig, **Dosissteigerung**, **Wechsel** oder **Kombination**

- in ~ **70 %** der Fälle ist erforderlich
- niedrig dosierte Zweierkombination zum Therapiebeginn ist möglich
- wenn der Zielblutdruck mit Monotherapie (normale Dosierung) nicht erreicht wird (der Blutdruck mehr als 20/10 mmHg über dem Zielwert liegt)
- bei Hochrisiko-Patienten (Blutdruck > 200/120 Hgmm, Diabetes, Metab. Syndrom, Nierenerkrankung)
- Falls notwendig, zusätzliche Medikamente (bis zur Vierfachkombination)
- Fix Kombinationspräparaten (weniger Tabletten, höhere Compliance) (IIb/B)

Thiazid Diuretika

Betablocker

zentrale
Antihypertensiva

DHP
Ca-Antagonisten

ARB

direkte
Reninhemmer

Alphablocker

ACE-Hemmer

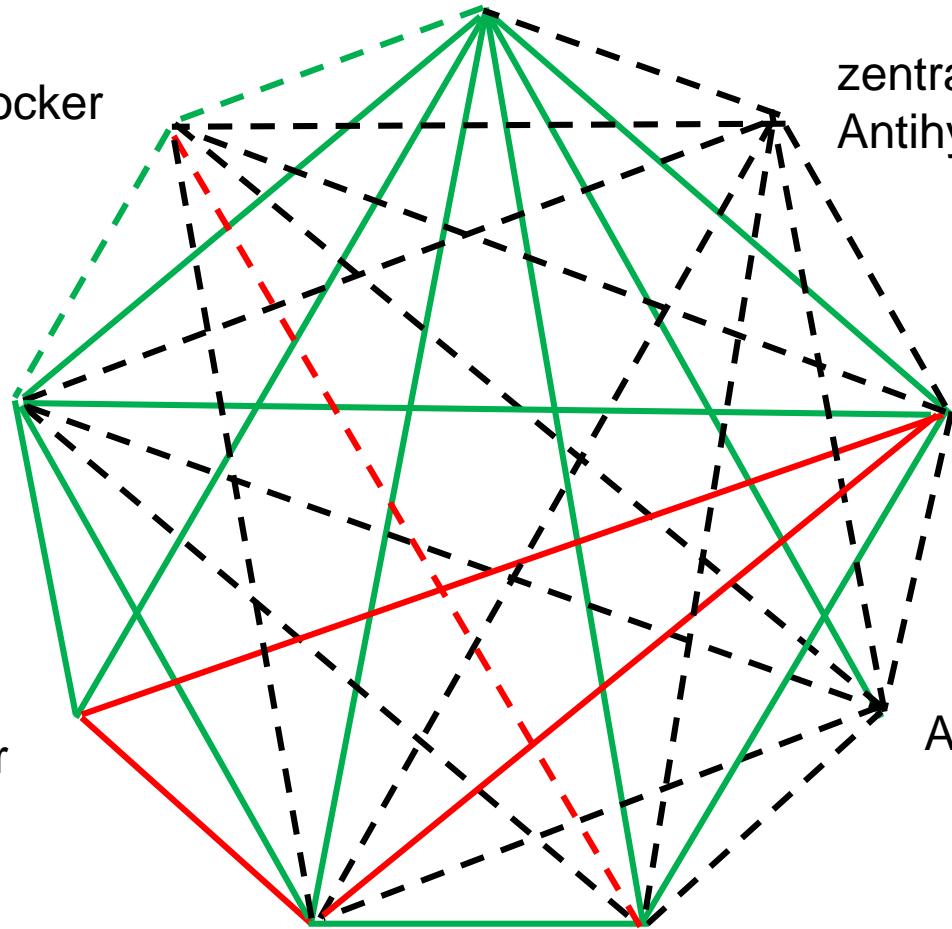
Nicht DHP
Ca-Antagonisten

— bevorzugte Kombination

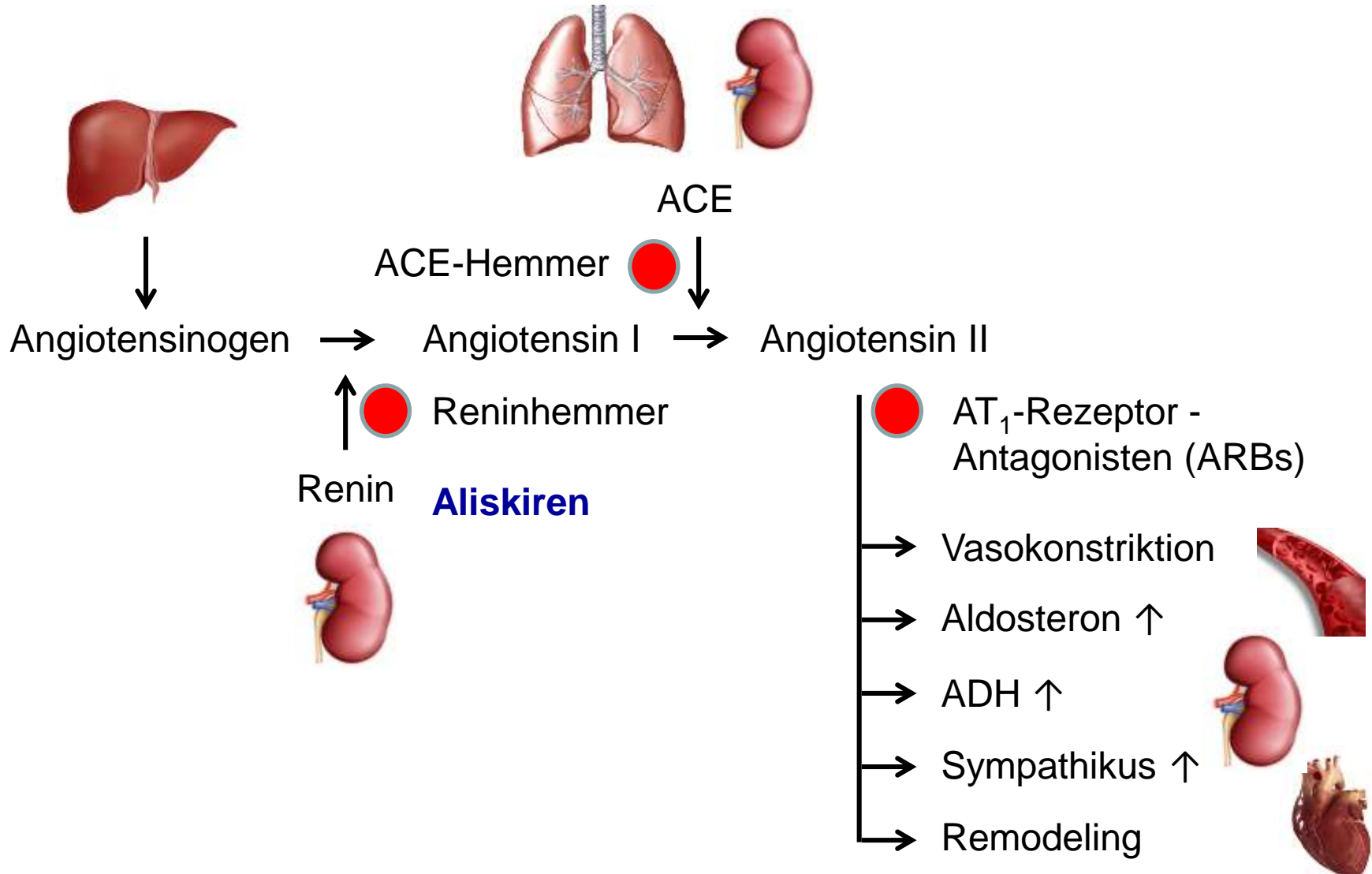
- - - nützliche Kombination (mit einigen Einschränkungen)

- - - mögliche aber weniger gut getestete Kombination

- - - nicht empfohlene Kombination



Inhibitoren des RAAS



Wirkungen

- Vasodilatation
- Adrenalin / NA-Freisetzung ↓, Sympathikusaktivierung ↓
- Aldosteron ↓ (Na⁺-Ausscheidung, Hyperkaliämie)
- ADH ↓ (Diurese ↑)
- Herzhypertrophie, interstitielle Fibrose („remodeling“) ↓

- Bradykinin, Kallidin, Substanz P ↑ (ACE-Hemmer)
 - indirekte Vasodilatation (NO, PG ↑)

ACE Hemmer

	Orale Bioverf.	HWZ (h)	Wirkdauer (h)	Plasmaprotein -bindung	Dosis
Captopril	60 %	1,7	8-12	30 %	2 – 3 x 12,5 – 50 mg
Ramipril	44 %	13-17	24-48	56 %	1 x 2,5 – 5 mg
Enalapril	40 %	11	12-24	50 %	1 x 5 – 20 mg
Fosinopril	25 %	< 12	24	95 %	1 x 10 – 20 mg
Lisinopril	25 %	13	24	0 %	1 x 5 – 10 mg
Perindopril	65 %	4	24	30 %	1 x 2 – 4 mg
Quinapril	< 38 %	2	12-24	97 %	1 – 2 x 10 mg

- bereits wirksame Substanzen
- Prodrugs, werden in der Leber zu wirksamen Carbonsäuren hydrolisiert

NW: gute Verträglichkeit

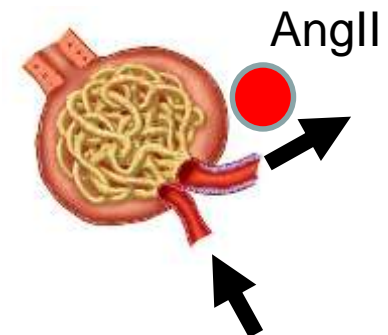
- Hyperkaliämie
- trockener Husten (2 – 20 %, erhöhte Bradykinin und SP)
- angioneurotisches Ödem (< 0,1 %, erhöhte Kinine und PG)
- Captopril – mehrere UW (z.B. Neutropenie, nephrotisches Syndrom)

Indikationen:

- Herzinsuffizienz
- Hypertonie (*Wirken auch bei normalem oder niedrigem AngII-Spiegel*)
- nach Myokardinfarkt (Arrhythmien und remodeling ↓)
- diabetische Nephropathie

KI: - bilaterale Nierenarterienstenose

- Schwangerschaft
- Hyperkaliämie



AT₁-Rezeptor-Antagonisten

	Orale Bioverf.	HWZ (h)	Wirkdauer (h)	Plasmaprotein -bindung	Dosis
Losartan	33 %	2	< 24	> 99 %	1 – 2 x 50 mg
Valsartan	23 %	7	~ 24	95	1 x 80 – 320 mg
Telmisartan	50 %	> 20	> 24	> 99 %	1 x 20 – 80 mg
Candesartan	14 %	9 – 10	~ 24	> 99 %	1 x 4 – 16 mg
Eprosartan	13 %	5 – 9	~ 24	98 %	1 x 600 – 800 mg
Irbesartan	60 – 80 %	12 – 20	~ 24	90 %	1 – 150 x 300 mg

- Antihypertensiva der ersten Wahl (I/A)

- Indiziert bei Hypertonikern mit

- Herzinsuffizienz (I/A)

- Linksventrikuläre Hypertrophie (IIa/B)

- nach Herzinfarkt

- Diabetes mellitus, Proteinurie (I/A)

- Metabolischem Syndrom (IIa/C)

- Arteriosklerose (IIa/B)

- nicht-diabetische Nephropathie

- jüngeren, sportlich aktiven Patienten

- Kontraindiziert bei

- Schwangerschaft (III/C)

- bilaterale Nierenarterienstenose

- Hyperkaliämie



β -Rezeptor Antagonisten

Selektiv für β_1 -Rezeptoren :

Metoprolol, Acebutolol, Esmolol, Betaxolol, Bisoprolol, Atenolol, Nebivolol

Nicht-selektiv :

Propranolol, Nadolol, Timolol, Pindolol, Sotalol, Oxprenolol, Labetalol, Carvedilol

Wirkmechanismus

- \ominus ino/chronotrope Wirkungen (β_1) \rightarrow Herzzeitvolumen \downarrow
- Reninsekretion \downarrow (β_1)
- NA-Freisetzung \downarrow (presynaptische β_2)
- Tonus des Sympathikus \downarrow (β -Rezeptoren im ZNS)
- Empfindlichkeit der Barorezeptoren \uparrow
- Nebivolol, Labetalol, Carvedilol: Vasodilatation

Drugs	Selectivity	Partial Agonist Activity	Local Anesthetic Action	Lipid Solubility	Elimination Half-life	Approximate Bioavailability
Acebutolol	β_1	Yes	Yes	Low	3–4 hours	50
Atenolol	β_1	No	No	Low	6–9 hours	40
Betaxolol	β_1	No	Slight	Low	14–22 hours	90
Bisoprolol	β_1	No	No	Low	9–12 hours	80
Carteolol	None	Yes	No	Low	6 hours	85
Carvedilol ¹	None	No	No	Moderate	7–10 hours	25–35
Celiprolol	β_1	Yes	No	Low	4–5 hours	70
Esmolol	β_1	No	No	Low	10 minutes	0
Labetalol ¹	None	Yes	Yes	Low	5 hours	30
Metoprolol	β_1	No	Yes	Moderate	3–4 hours	50
Nadolol	None	No	No	Low	14–24 hours	33
Nebivolol	β_1	γ^2	No	Low	11–30 hours	12–96
Penbutolol	None	Yes	No	High	5 hours	>90
Pindolol	None	Yes	Yes	Moderate	3–4 hours	90
Propranolol	None	No	Yes	High	3.5–6 hours	30 ³
Sotalol	None	No	No	Low	12 hours	90
Timolol	None	No	No	Moderate	4–5 hours	50

¹Carvedilol and labetalol also cause α_1 -adrenoceptor blockade.

² β_3 agonist.

³Bioavailability is dose-dependent.

- Antihypertensiva der ersten Wahl (β_1 -selektiv, I/A)

- Indiziert bei Hypertonikern mit

- Angina (I/A)

- nach Herzinfarkt (I/A)

- Herzinsuffizienz (I/A)

- Tachyarrhythmien

- Glaucoma

- Geeignet bei

- Schwangerschaft

- Nur additive Med. bei

- Diabetes mellitus, Metab. Syndrom (IIa/C)



- Kontraindiziert bei

- Bradycardie, AV-Block

- Asthma, COPD (ns Antagonisten)

- Schwangerschaft (ns Antagonisten)

- Durchblutungsstörungen (ns Antagonisten)

Calciumkanalblocker

Wirkungen :

- spannungsabhängige Calciumkanäle vom L-Typ ↓
 - im glatten Gefäßmuskel → Gefäßrelaxation
(Arterien und Widerstandgefäße, geringere Wirkung am venösen System)
 - im Herzen → \ominus ino/chrono/dromotrope Wirkungen (Verapamil, Diltiazem)
- gewebeprotective Wirkung (z.B. Plättchenaggregation ↓, Superoxid-Radikalen ↓)

1,4-Dihydropyridine

- Blockieren Calciumkanäle vor allem in den Blutgefäße

Indikationen :

- Angina (vasospastische und stabile Formen)
- Hypertonie, hypertensiver Notfall
- periphere, cerebrale Durchblutungsstörungen, Raynaud-Syndrom
- Arteriosklerose (Lacidipin)

	orale Biov.	T _{1/2} (h)	Symp.	Dosierung	spezielle Eigenschaften
Nifedipin	~ 50 %	4	↑	2 – 4 x 10 – 20 mg	bei hypertensiver Notfall - sublingual, Spray
Nimodipin	~ 13 %	1 – 2	↑	4 x 60 mg oder 1 mg/h i.v.	größte Selektivität für zerebrale Gefäße, Ind.: Subarachnoidalblutung
Nicardipin	~ 35 %	2 – 4	↑	3 x 20 – 40 mg	größte Selektivität für kardiale Gefäße
Isradipin	~ 20 %	8	↑	2 – 3 x 5 – 7,5 mg	gute Wirkung bei Arteriosklerose (HDL ↑, LDL und VLDL ↓)
Nisoldipin	< 10 %	6 – 12	↑	1 – 2 x 5 – 10 mg	größte Gefäßselektivität
Nitrendipin	~ 20 %	5 – 12	↑	1 – 2 x 10 – 20 mg	
Felodipin	~ 15 %	24 (retard)	↑ -	1 x 2,5 – 10 mg	
Amlodipin	~ 75 %	30 – 50	-	2,5 – 10 mg	
Lacidipin	~ 10 %	13 – 19 *	-	4 – 6 mg	hohe Lipophilie, lange Wirkung, geringere Nebenwirkungen, gute Wirkung bei Arteriosklerose
Lercanidipin	~ 10 %	8 – 10 *	-	10 – 20 mg	

* Wirkdauer ≥ 24 h (Anreicherung in der Plasmamembran)

Nebenwirkungen :

- orthostatische Hypotonie
- Reflextachycardie
- Hautrötung (Flush)
- Knöchelödeme (~ 10 %)
- ZNS (Schwindel, Kopfschmerzen, Müdigkeit)
- Gingivahyperplasie (bei Langzeitbehandlung)

Kontraindikationen:

- erster Trimester (Teratogenität ?)
- Hypotonie
- Herzinsuffizienz
- hypertrophe Cardiomyopathie

Verapamil, Gallopamil (Phenylalkylamine)

Diltiazem (Benzothiazepin)

- Blockieren Calciumkanäle sowohl in den Blutgefäße als auch im Herzen
- arterielle Vasodilatation (Nachlastsenkung) + negativ ino/chrono/dromotrope Wirkungen (keine Reflextachykardie)
- Indikationen:
 - Angina
 - Hypertonie
 - supraventrikuläre Arrhythmien
 - hypertrophe Cardiomyopathie
 - Migräne
- NW.:
 - orthostatische Hypotension, Ödembildung, Hautrötung
 - AV-Block, Bradycardie
 - Obstipation (bes. bei Verapamil), Müdigkeit

- Antihypertensiva der ersten Wahl (I/A)

- Als Antihypertensiva indiziert bei

- **Angina** (I/A)

- **Durchblutungsstörungen, Arteriosklerose** (IIa/B)

- **Linksventrikuläre Hypertrophie** (IIa/B) (Verapamil, Diltiazem)

- **Supraventrikuläre Tachykardie** (Verapamil, Diltiazem)

- alte Patienten mit ISH (I/A) (DHP)

- Afroamerikaner (DHP)

- sportlich aktive Patienten (DHP)



- Geeignet

- Diabetes, Hyperlipidämie, metabolisches Syndrom (IIa/C)

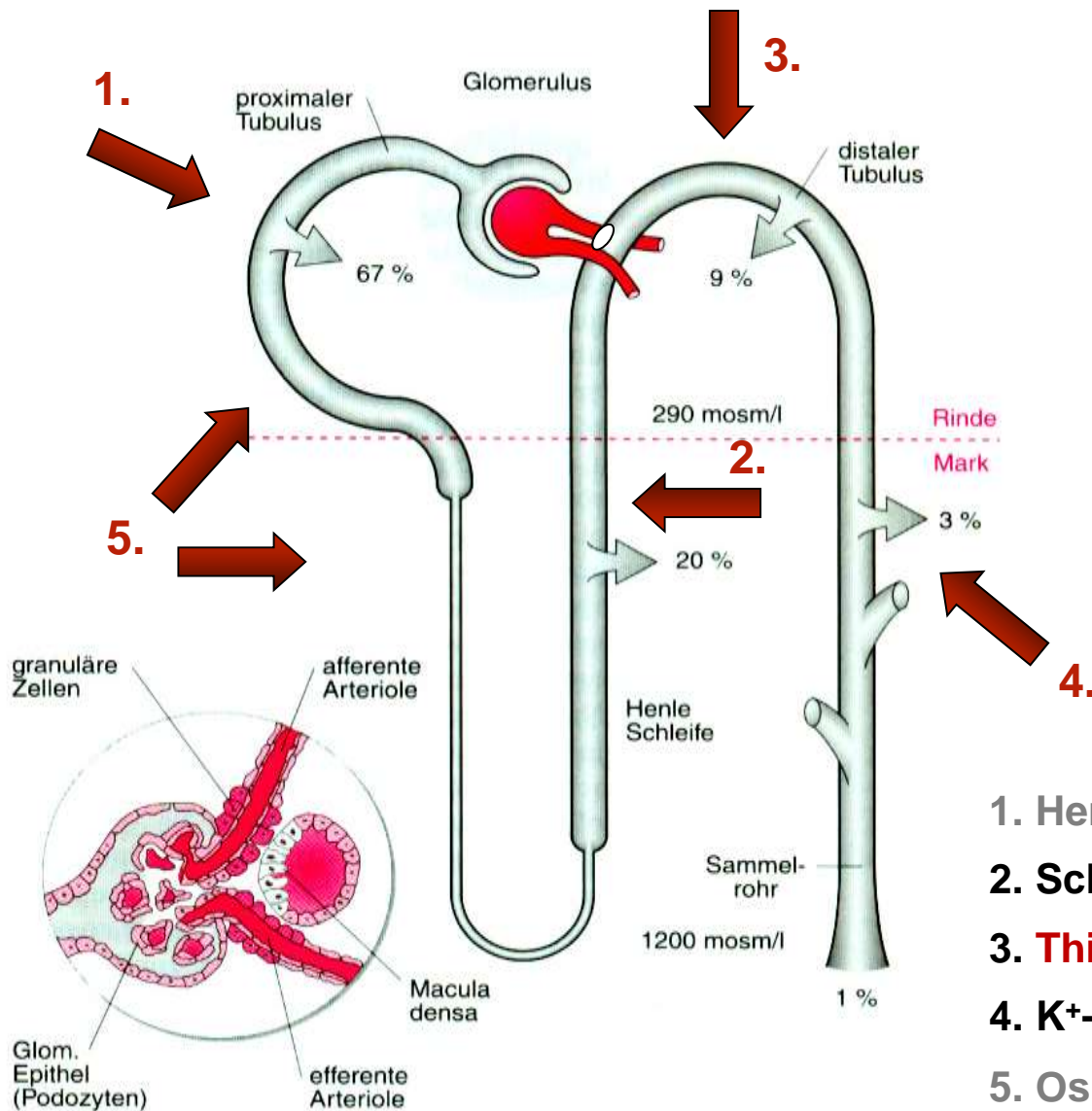
- Kontraindiziert

- Herzinsuffizienz

- erstes Trimester (DHP)



Diuretika



1. Hemmer der Carboanhydrase
2. Schleifendiuretika
3. **Thiazide**
4. K⁺-sparende Diuretika
5. Osmodiuretika

Thiazide

Chlorothiazid, Hydrochlorothiazid, Chlorthalidon, Clopamid, Indapamid

Wirkungen: - Vasodilatation + Diurese

- längere Wirkdauer, niedrige Dosen

NW-en: Hypokaliämie, Hyperurikämie, Hyperlipidämie, Glucosetoleranz ↓

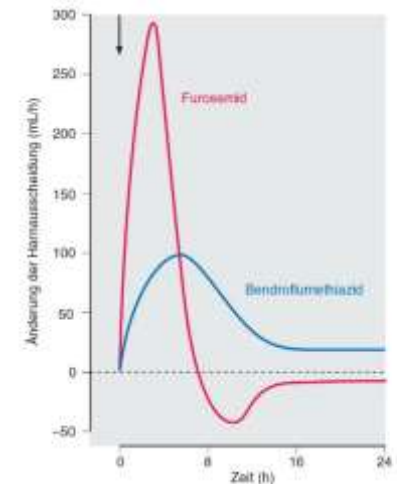
Schleifendiuretika

Furosemid, Etacrynsäure, Bumetanid, Piretanid, Torsemid

Wirkungen: - Diurese, venöse Dilatation

- kurze Wirkdauer, starke Diurese

NW-en: Hypokaliämie, Hyperurikämie, Hyperlipidämie, Glucosetoleranz ↓



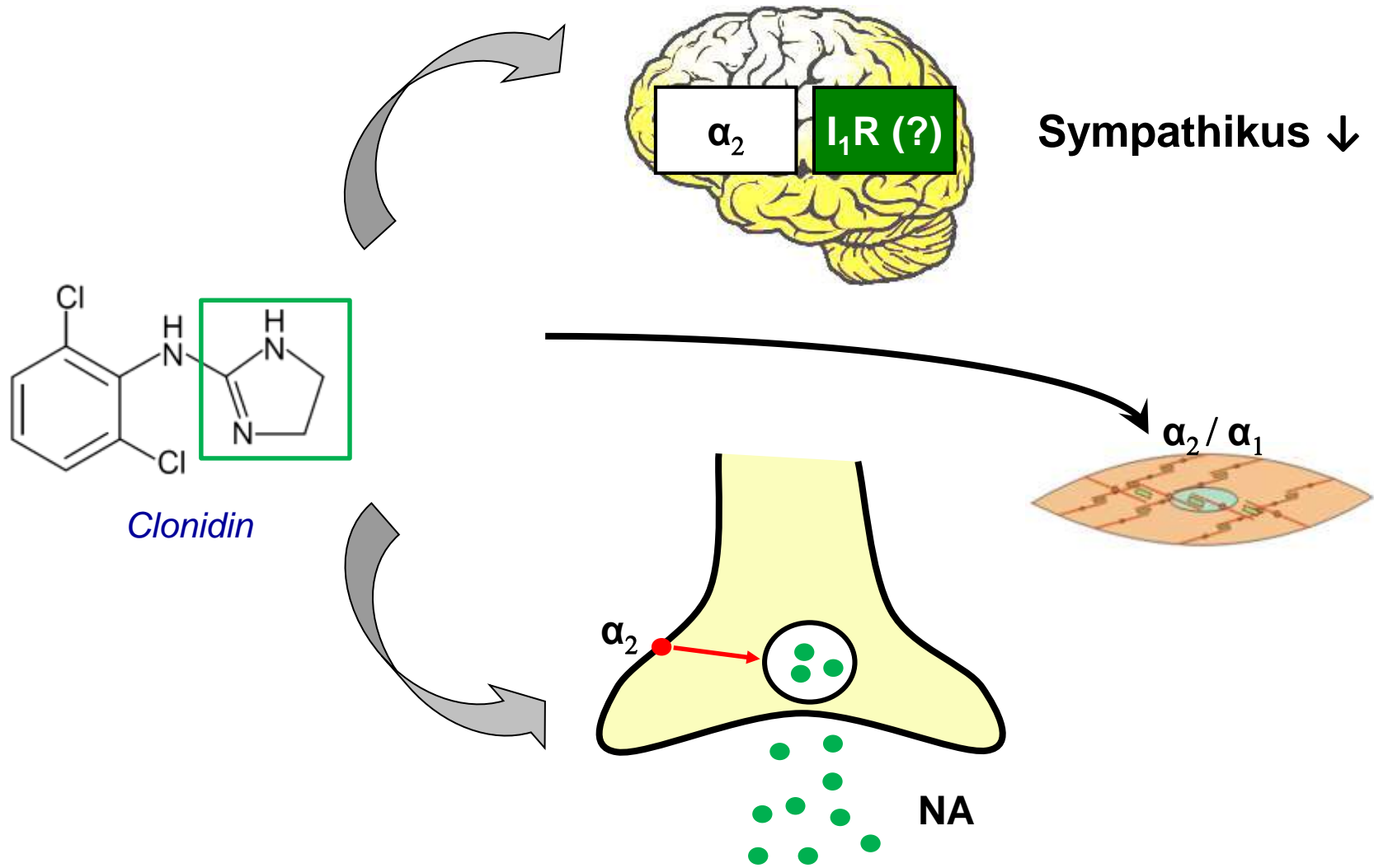
Kaliumsparende Diuretika

Amilorid, Triamteren, Spironolacton

- Kombination mit Thiazide, Schleifendiuretika
- Aldosteronantagonisten sind besonders gut bei Herzinsuffizienz
- UW: Hyperkaliämie (keine Kombination mit ACE-Hemmer oder AT-Antagonisten)

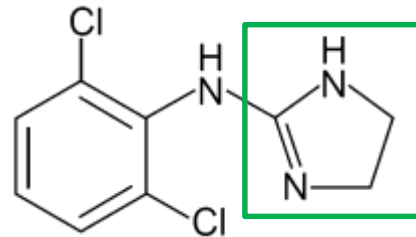
- Antihypertensiva der ersten Wahl (Thiazide, I/A)
- oft in **Kombination** mit anderen Antihypertensiva
- Als Antihypertensiva indiziert bei
 - Herzinsuffizienz (I/A)
 - Niereninsuffizienz (Schleifendiuretika)
 - nach Herzinfarkt (Aldosteron Antagonisten)
 - alte Patienten mit ISH (I/A) (Thiazide)
 - Afroamerikaner (Thiazide)
- Nur additive Med. bei
 - Diabetes, metabolisches Syndrom (IIa/C)
- Kontraindiziert
 - Schwangerschaft
 - Gicht (Thiazide, Schleifendiuretika nur mit Harnsäuresenkender Therapie)
 - Hypokaliämie (Thiazide, Schleifend.), Hyperkaliämie (K-sparende D.)

α₂-Rezeptor-Agonisten



- Imidazoline

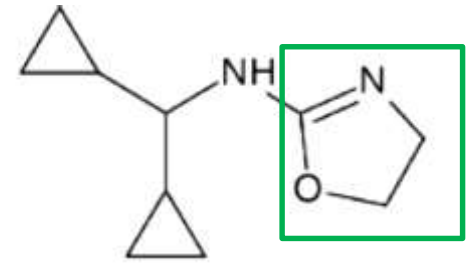
Clonidin ($\alpha_2 \sim I_1$)



Clonidin

Rilmenidin ($I_1 > \alpha_2$)

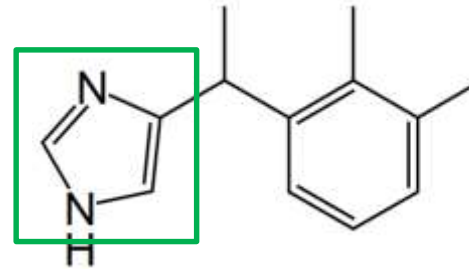
Moxonidin ($I_1 > \alpha_2$)



Rilmenidin

Medetomidin ($\alpha_2 \gg I_1$)

Dexmedetomidin ($\alpha_2 \gg I_1$)



Medetomidin

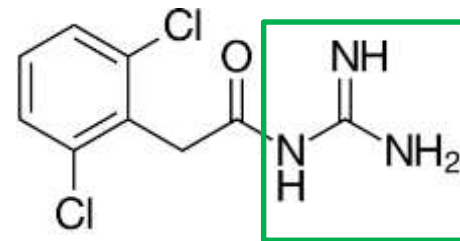
Apraclonidin ($\alpha_2 \sim I_1$)

Brimonidin ($\alpha_2 \sim I_1$)

- Guanidine

Guanfacin ($\alpha_2 > I_1$)

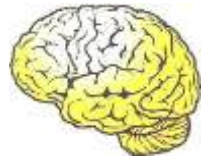
Guanabenz ($\alpha_2 > I_1$)



Guanfacin

Wirkungen :

- Hypotonie + Bradykardie
 - α_2 - und/oder I1-Rez. Aktivierung im RVLM \rightarrow Sympathikus \downarrow
 - α_2 -Aktivierung im NTS \rightarrow n. vagus \uparrow
- Analgesie
- Sedation

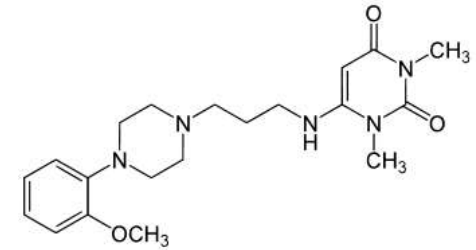


- Mundtrockenheit, Obstipation (ACh-Freisetzung \downarrow)
- Salz- und Wasserretention
- Kammerwasserproduktion \downarrow

- Weitere α_2 Rez. Agonisten

Urapidil (α_2 und $5HT_{1A}$ \uparrow , α_1 und β_1 \downarrow)

Ind.: Hypertonie, hypertensive Krise



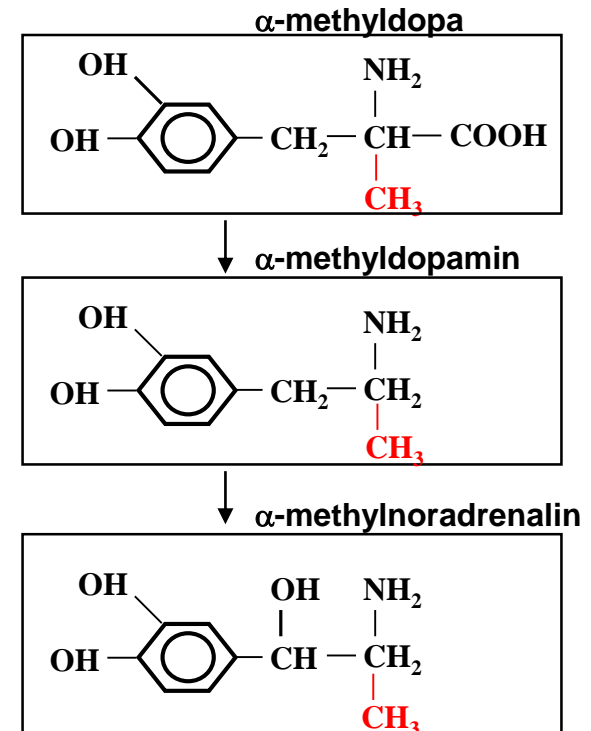
Urapidil

Methyldopa (α_2)

Ind.: Hypertonie in der Schwangerschaft

Weitere NW.:

- DA und NA Mangel
- positiver Coombs-Test
(Arzneimittelfieber, hämolytische Anämien, Leberschädigung sind möglich)



- als Antihypertensiva verwendet

- meist in Dreierkombinationen mit Diuretika und Vasodilatoren
- in der Schwangerschaft (Methyldopa)
- bei hypertensiver Krise (Urapidil, Clonidin)

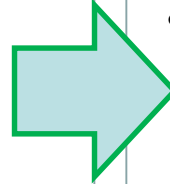
- Kontraindiziert bei

- sportlich aktiven Patienten
- Bradykardie
- Herzinsuffizienz

α 1-Rezeptor-Antagonisten

Wirkungen

- Vasodilatation
- Erschlaffung der glatten Muskulatur von Blasenhals, proximaler Urethra und Prostata



Anwendung

- Hypertonie
- Raynaud-Syndrom
- Phäochromozytom
- benigne Prostatahyperplasie (BPH)

Unerwünschte Wirkungen

- orthostatischer Blutdruckabfall („Phänomen der ersten Dosis“)
- Tachykardie (reflektorisch + α_2 -Hemmung)
- Salz/Wasserretention
- Schleimhautschwellung (verstopfte Nase)

Chinazoline: $\alpha_1 \gg \alpha_2$

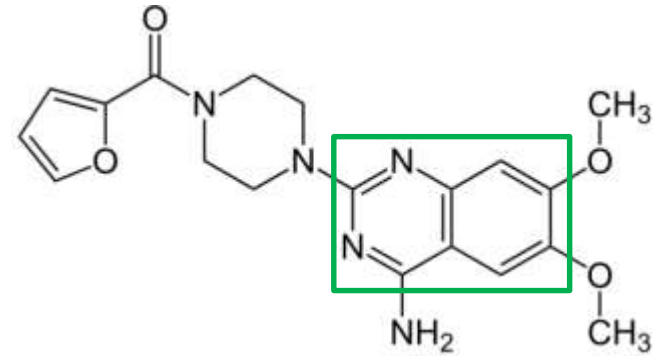
Prazosin ($T_{1/2} \sim 3$ h)

Terazosin ($T_{1/2} \sim 10$ h)

Doxazosin ($T_{1/2} \sim 22$ h)

Alfuzosin ($T_{1/2} \sim 4 - 6$ h)

Tamsulosin $\alpha_{1A} > \alpha_{1B} \gg \alpha_2$ ($T_{1/2} \sim 9 - 15$ h)



$\alpha_1 + \beta$ Rezeptor Antagonisten

Labetalol

Carvedilol

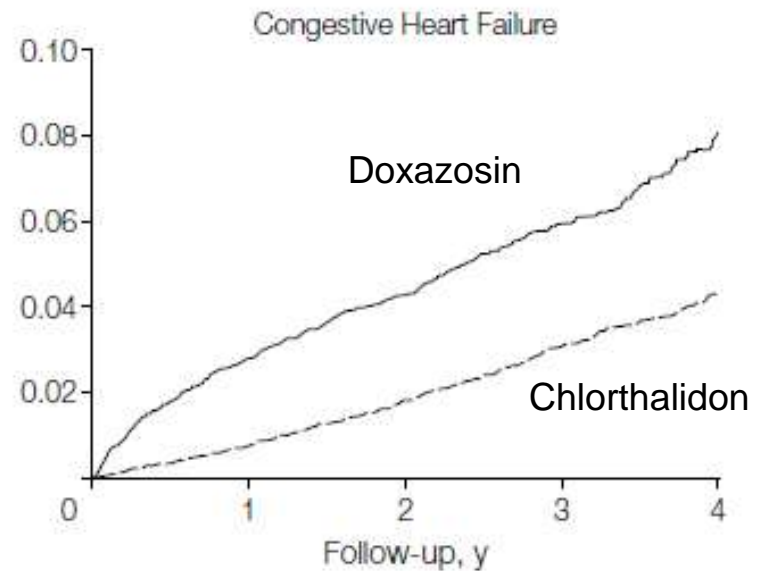
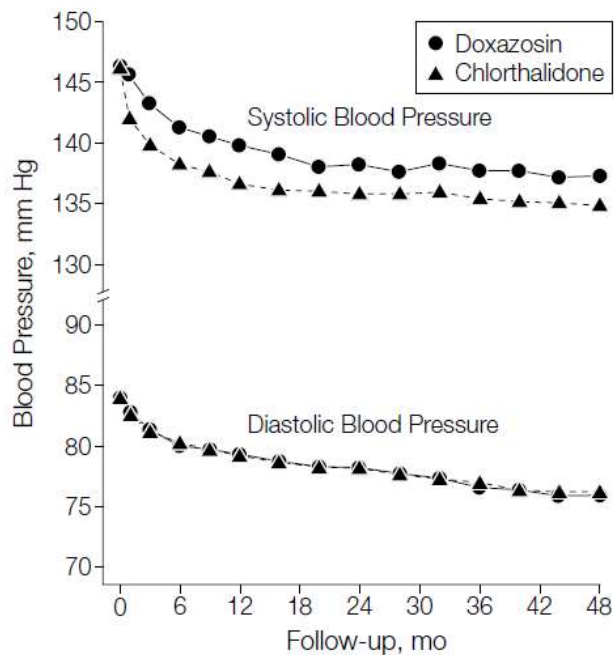
Blutdrucksenkung, ohne reflektorische Tachykardie

JAMA, 2000; 283:1967-1975.

Major Cardiovascular Events in Hypertensive Patients Randomized to Doxazosin vs Chlorthalidone

The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment
to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT)

- 24335 Hypertoniker (≥ 55 Jahre) mit mindestens einem Risikofaktor der koronaren Herzkrankheit
- Chlorthalidon (12.5-25 mg/Tag) vs Doxazosin (2-8 mg/Tag), für 4 Jahren
- Doxazosin-Gruppe: erhöhtes Risiko für Schlaganfall, Angina und **Herzinsuffizienz**



- als Antihypertensiva verwendet bei
 - Prostatahyperplasie
 - periphere Durchblutungsstörungen
 - möglich bei Diabetes oder Hyperlipidämie
- Kontraindiziert bei
 - Tachykardie

Antisymphotonika

Reserpin, Guanethidin

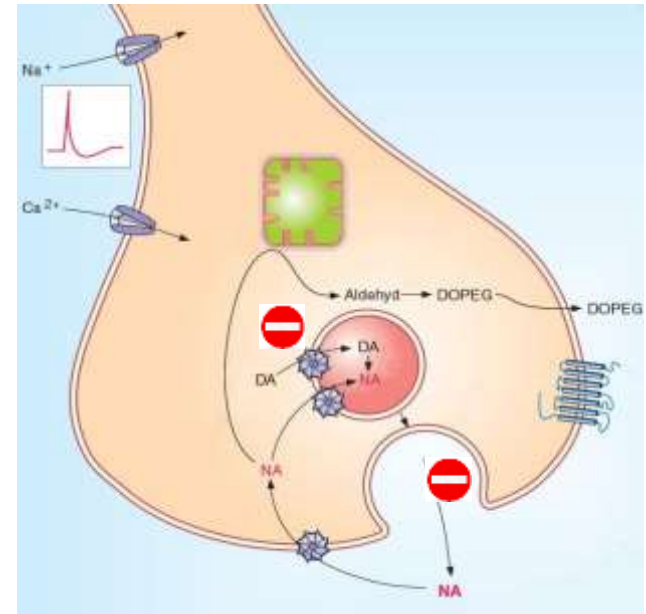
- geringe Bedeutung

- viele NW

- Bradykardie
- orthostatische Hypotonie
- Ejakulationsstörungen
- Wasser- / Natriumretention
- Diarrhö, Magenulkus (ACh ↑)

- Depression (DA und 5HT Mangel im ZNS, Reserpin)

- selten, bei refraktären Fällen, niedrig dosiert



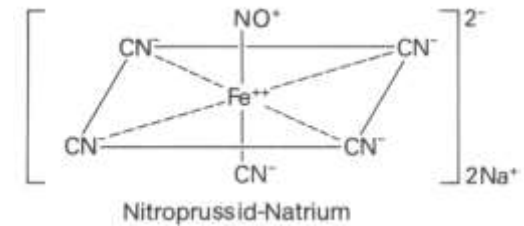
Direkte Vasodilatoren

Hydralazin, Dihydralazin

- Wirkmechanismus ?
- Starke Dilatation der Arterien
- ausgeprägte Gegenregulation (Sympathikus und RAAS \uparrow) \rightarrow Tachycardie, Natrium- und Wasserretention \rightarrow Monotherapie ist verboten (nur in Kombination mit β -Blockern und Diuretika)
- hoher First-pass Effekt (bei Langsam-Acetylierern höhere Bioverfügbarkeit und häufigere NW-en)
- UW-en: Tachykardie, Erbrechen, Diarrhö, SLE (mit Arthralgie, Myalgie, Fieber und Hautausschläge)
- Indikationen :
 - Hypertonie in der Schwangerschaft
 - schwere Hypertonie, hypertensive Krise
 - bei Herzinsuffizienz in Komb. mit Nitraten

Nitroprussid-Natrium

- nicht-enzymatische NO-Freisetzung
- arterielle und venöse Vasodilatation
- rasche gastrointestinale Inaktivierung → intravenöse Gabe
- sofortige Wirkung, sehr kurze Wirkungsdauer (HWZ: 3-4 Min, rascher Metabolismus bei Erythrozyten)
- Indikationen :
 - Hypertensive Krise
 - gezielte Blutdrucksenkung in der Chirurgie
- NW.:
 - Freisetzung von Cyanid-Ionen (die Gabe sollte 48 Stunden nicht überschreiten)
 - schwere Hypotonie und Acidose, Arrhythmien
- eine Zumischung anderer Arzneimittel zu Infusionslösungen ist wegen leicht möglichen Inkompatibilitäten nicht erlaubt, + Lichtempfindlich



Fenoldopam

- D₁-Agonist
- Dilatation von Arteriolen + Natriurese
- schneller Metabolismus, HWZ ~ 10 Min, intravenöse Gabe
- UW-en:
 - Flush, Tachycardie, Kopfschmerzen
 - erhöhter intraokularer Druck (bei Glaukom kontraindiziert)
- Indikationen :
 - hypertensive Krise
 - postoperative Hypertonie

Diazoxid, Minoxidil

- Wirkmechanismus : Öffnung von K_{ATP} → spannungsabhängige Ca^{2+} -Kanäle ↓
- Starke Dilatation der Arterien

- NW.:
- schwere Hypotonie (höhere Dosen →→ Herzinfarkt, cerebrale Ischämie)
 - Salz- und Wasserretention (RAAS ↑)
 - Reflextachycardie
 - Hyperglykämie (Öffnung von K_{ATP} -Kanäle der β -Zellen → Insulinsekretion ↓)
 - Hyperurikämie
 - Hypertrichose
 - Kopfschmerzen (starke meningeale und cerebrale Vasodilatation)
 - Pericarditis (3-5 %), EKG-Veränderungen

- Anwendung :
- Insulinom (Diazoxid)
 - Haarwuchsmittel (Minoxidil, topische Anwendung)
 - hypertensive Krise

Hypertensive Krise

Systolischer Druck > 180 mmHg oder Diastolischer Druck > 120 mmHg

- ohne Symptomen - Hypertensive Krise (hypertensive urgency)

- mit Symptomen und Organschäden - Hypertensiver Notfall (hypertensive emergency) -

Encephalopathie, Angina, Myocardinfarkt, Lungenödem, dissezierendes Aneurysma, Anurie

Behandlung: langsame Blutdrucksenkung, ~ 10 – 25 % der Ausgangwertes / Stunde

- Nitroglycerin, Nitroprussid-Natrium

- Dihydralazin

- Captopril

- Nifedipin

- Clonidin, Urapidil

- Labetalol

- Fenoldopam

+ Furosemid