

Der Anspruch an eine Bluthochdruckbehandlung hat sich in den vergangenen Jahren gewandelt. Ein Antihypertensivum, das nur den Blutdruck senkt, ist nach Auffassung von Professor Dr. G. Mancina von der Universität in Milano nicht mehr zeitgemäß. Zusätzlich zur antihypertensiven Wirkung müsse eine medikamentöse Therapie kardiovaskuläre Effekte bieten, die die Herz- und Kreislauffunktionen schützen oder sogar verbessern könnten, erklärte der italienische Kardiologe auf einem Satellitensymposium Mitte August in Amsterdam, zu dem das Pharma-Unternehmen Byk Gulden (Hersteller von Eb-rantil®) anlässlich des XIII. Europäischen Kardiologenkongresses eingeladen hatte.

Eines der Medikamente, die diesen Forderungen genügen, sei Urapidil. In umfassenden Studien habe sich

Hybridmedikamente mit mehreren Angriffspunkten

Balancierte Blutdrucksenkung durch Urapidil

gezeigt, daß diese Substanz durch Verringerung des peripheren Gefäßwiderstandes einerseits wirksam den Blutdruck senke, diese Wirkung andererseits aber so „ausbalanciert“ werde, daß für die lebenswichtigen Organe wie Herz, Gehirn oder Nieren eine ausreichende Durchblutung sichergestellt sei, so berichtete Prof. Mancina.

Wie Professor Dr. A. J. Man in't Veld von der Erasmus-Universität in Rotterdam erläuterte, gehört Urapidil zu den sogenannten Hybridsubstanzen – Stoffe, die zwei oder mehr pharmakodynamische Prinzipien auf sich vereinigen. Das Medikament wirke einerseits vasodilatier-

end – hauptsächlich dadurch, daß es die Alpha-1-Rezeptoren in den Gefäßen blockiere; andererseits sei ein zentraler Wirkmechanismus festgestellt worden, über den Serotonin-Rezeptoren stimuliert werden und so die Sympathikus-Aktivität in der Peripherie abgebaut werde.

Dieser Zusatzeffekt erklärt nach Auffassung von Man in't Veld möglicherweise auch, daß mit Urapidil keine Reflextachykardien hervorgerufen werden. Die Pumpleistung des Herzens bleibe konstant oder steige leicht an. Orthostatische Regulationsstörungen seien unter Urapidil-Therapie nicht beobachtet worden. Trotz der Blutdruck-

senkung vermindere sich der renale Blutfluß nicht, im Bereich der oberen Extremitäten und im Darm werde die Durchblutung sogar verbessert, so der niederländische Kardiologe. Außer der erweiternden Wirkung auf die Widerstandsgefäße habe Urapidil noch einen leichten venodilatatorischen Effekt. Bei pulmonalem Hochdruck bewirke das Medikament auch im Bereich der Lunge eine Vasodilatation.

Nach den Ergebnissen internationaler klinischer Studien mit mehr als neuntausend Patienten sei die Bluthochdrucktherapie mit Urapidil insgesamt als effektiv und gut verträglich zu beurteilen, sagte Man in't Veld. Nur in seltenen Fällen klagten die Patienten über Schwindel, Kopfschmerzen, Übelkeit oder Müdigkeit.

Dr. med. Ulrike Hennemann

Neben der Vasodilatation fördern auch inhibitorische Effekte auf Thrombozyten und Granulozyten die klinische Wirksamkeit von Prostaglandin E₁ bei der Therapie der arteriellen Verschlußkrankheit (AVK). Die Halbwertszeit von PGE₁ in vivo ist sehr kurz. Bei der ersten Lungenpassage werden etwa sechzig bis achtzig Prozent der Substanz metabolisiert. Schon lange wurde daher vermutet, daß die länger andauernde klinische Wirksamkeit der Substanz durch biologisch aktive Metaboliten verursacht sein könnte. Zwar werden die zu 15-Ketoverbindungen metabolisierten Prostaglandine generell biologisch inaktiviert, es konnte jedoch nachgewiesen werden, daß auch die Ketogruppe wieder zur ursprünglichen Hydroxylgruppe, zu PGE₀, hydrolysiert wird. Erst kürzlich gelang der Nachweis, daß dieser Metabolit auch bei Menschen nach PGE₁-Infusionen wirksam ist.

Auf einem von Schwarz Pharma gesponserten Satellitensymposium anlässlich der VIII. Gemeinsamen Jahresta-

Neuere Studien mit Prostaglandin E₁ bei arterieller Verschlußkrankheit

gung der Österreichischen, Schweizerischen und Deutschen Gesellschaft für Angiologie Anfang September in Essen wurde über diesen neuen Aspekt diskutiert. Am Institut für Pharmakologie der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf wurden die pharmakologischen Eigenschaften von PGE₁ mit PGE₀ verglichen. Dabei zeigte der Metabolit PGE₀ in allen Systemen eine biologische Aktivität. PGE₀ ist ein dem PGE₁ vergleichbarer Inhibitor der Thrombozytenaktivität, was vermutlich über den Prostaglandinrezeptor vermittelt wird. Daraus resultiert eine Hemmung der Plättchenaggregation, -sekretion und Thromboxanfreisetzung.

PGE₁ und PGE₀ sind äquivalente Inhibitoren der Aktivität neutrophiler Granulozyten, der Freisetzung toxischer Sauerstoffradikale und proteolytisch wirksamer Enzyme. Auch klinische Aspekte zu

PGE₁ wurden in Essen angesprochen. Unbestreitbar, so Prof. Dr. H. Heidrich vom Franziskus-Krankenhaus Berlin, gehört die i. a. bzw. i. v. Infusion von PGE₁ inzwischen zum etablierten Therapiekonzept bei peripheren arteriellen Durchblutungsstörungen. In einer aktuellen Nutzen-Risiko-Analyse stellte Heidrich fest: In sechs Studien (i. a.) und neun Studien (i. v.), nachdem PGE₁ über tausend Patienten mit AVK appliziert wurde, traten am häufigsten lokale Nebenwirkungen auf (i. a. 64, i. v. sechs Prozent), kardiopulmonale Nebenwirkungen traten bei 0,5 Prozent bzw. 0,9 Prozent auf.

Die Überprüfung der spontan gemeldeten Nebenwirkungen (1985 bis 1990) zu PGE₁ (Prostavasin®) ergab eine Inzidenz von 0,17 Prozent für die i. a. und 0,09 Prozent für die i. v. PGE₁-Applikation. Auch hier dominier-

ten lokale Befunde. Kardiopulmonale unerwünschte Wirkungen traten äußerst selten auf (i. a. PGE₁-Infusion bei 0,02 Prozent, unter i. v. PGE₁-Infusion bei 0,03).

Zu einer Blutdrucksenkung kommt es nach klinischen Untersuchungen nicht mit den therapeutisch üblichen Dosen. Nur extrem hohe PGE₁-Dosen in experimentellen Studien senkten den Blutdruck.

Die kritische Analyse der pharmakologischen und klinischen Studien ergab kein erhöhtes kardiopulmonales Risiko. Einen gesicherten Anhalt für einen Kausalzusammenhang von spontan gemeldeten kardiovaskulären Nebenwirkungen mit PGE₁ gibt es bisher nicht. Entscheidend sei aber, so Heidrich, daß eine Hyperhydratation bei der Infusionstherapie vermieden werde. Die Analyse habe nämlich gezeigt, daß ein Lungenödem bzw. eine akute Linksherzinsuffizienz ausschließlich die Folge einer Volumenüberlastung gewesen sind.

Dr. med. C. Herberhold