Warenzeichen in Österreich und Schweiz (Beispiele)

Atenolol: TENORMIN (A, CH)

Dihydralazin: NEPRESOL (A, CH)

Enalapril: RENITEC (A) RENITEN (CH)

Hydrochlorothiazid: ESIDREX (A, CH)

Isosorbiddinitrat: ISOKET (A, CH)

Losartan: COSAAR (CH)

Milrinon: COROTROP (A, CH)

unter Verum gegenüber Plazebo zu. Die Symptome schienen sich jedoch geringfügig zu verschlechtern. Aus der Verumgruppe schieden deutlich mehr Patienten vorzeitig aus (30 vs. 13).[17]

Neue Therapieprinzipien der Herzinsuffizienz müssen sich insbesondere durch eine Verbesserung der Mortalität bewähren. Für die seit Generationen verwendeten Digitalisglykoside ist dies nicht gesichert. Sie werden häufig verordnet, obwohl nur etwa 20% aller Patienten symptomatisch profitieren.[18] Ergebnisse einer Glykosid-Mortalitätsstudie stehen aus.[19]

Nachdem die Erprobung einiger angeblich die Herzleistung steigernder Medikamente wie Milrinon (COROTROP) per os[20] und Vesnarinon (Übersterblichkeit im 120-mg-Studienarm)[21] vorzeitig abgebrochen wurde und der Vasodilatator Flosequinan nach Markteinführung in Großbritannien und den USA „abgestürzt" ist,[22] überrascht die Mitteilung, daß weitere plazebokontrollierte Studien mit Carvedilol in den USA abgebrochen wurden, weil „Carvedilol im Vergleich mit Plazebo eine unerwartet starke Wirkung bei der Reduktion der Mortalität" hatte.[23]

Carvedilol scheint die Sechsmonatssterblichkeit dosisabhängig zu verringern.[24] Einzelheiten über die kardiovaskuläre und Gesamtmortalität sind jedoch bislang bei keiner Studie bekannt. Nach vorläufigen Daten verbessern sich objektiv meßbare hämodynamische Meßgrößen und subjektive Symptome unter Carvedilol, die Häufigkeit von Krankenhausaufenthalten nimmt ab.[25]

Die günstigen, offensichtlich mindestens sechs Monate anhaltenden Wirkungen von Carvedilol als Zusatztherapie zum bisherigen „Standard" werden überwiegend der kombinierten Alpha- und Betablockerwirkung zugeschrieben. Bei der durch Alphablockade ausgelösten Vasodilatation ist regelmäßig ein Wirkungsverlust durch Toleranzentwicklung über Stimulation des Renin-Angiotensin-Systems zu beobachten. Bei Carvedilol könnte diese über Betablockade unterdrückt werden. Möglicherweise spielen die dem Präparat nachgesagten Antioxidans- oder Serotoninrezeptorwirkungen eine Rolle.

FAZIT: Carvedilol (DILATREND, QUERTO) gehört als „Betablocker" zu einer Klasse von Antihypertensiva, für die im Unterschied zu Kalziumantagonisten, Alphablockern und ACE-Hemmern eine Verbesserung der Lebenserwartung von Patienten mit Bluthochdruck, einem wichtigen Wegbereiter der Herzinsuffizienz, belegt ist (a-t 10 [1995], 97).

Die jetzt vorliegenden Studienergebnisse mit Carvedilol bei Herzinsuffizienz geben Anlaß zu vorsichtigem Optimismus. Noch ist unklar, ob Carvedilol ausschließlich als Zusatztherapie zu ACE-Hemmern, Diuretika und Herzglykosiden die Sterblichkeit Herzinsuffizienter günstig beeinflußt oder ob es z.B. bei Unverträglichkeit von ACE-Hemmern bei NYHA-Stadium III und IV die bisher übliche Kombination von (Di-) Hydralazin (NEPRESOL u.a.) und Isosorbiddinitrat (ISOKET u.a.) ersetzen kann. Wird die Verwendung von Carvedilol erwogen, sollte die Einstellung wegen der notwendigen engmaschigen hämodynamischen Überwachung einstweilen Spezialisten bzw. der Klinik überlassen werden. Die hierfür notwendigen niedrigen Dosisformen (3,125 mg) stehen noch nicht für den Praxisalltag zur Verfügung.

1 SOLVD Investigators: N. Engl. J. Med. **325** (1991), 293
2 WAGDI, P. et al.: Schweiz. med. Wschr. **123** (1993), 108
3 SWEDBERG, K. et al.: Circulation **82** (1990), 1730
4 COHN, J. N. et al.: N. Engl. J. Med. **314** (1986), 1547
5 WAAGSTEIN, F. et al.: Lancet **342** (1993), 1441
6 CIBIS Investigators: Circulation **90** (1994), 1765
7 ENGLEMEIER, R. S. et al.: Circulation **72** (1985), 536
8 POLLOK, S. G. et al.: Am. J. Cardiol. **66** (1990), 603
9 DASGUPTA, P. et al.: Am J. Cardiol. **66** (1990), 1118
10 DEMEY, C. et al.: Clin. Pharmacol. Th. **55** (1994), 329
11 GLOSSMANN, H., Innsbruck: Eigenrecherche
12 LYSKO, P. G. et al.: Neuroscience Lett. **171** (1994), 77
13 YUE, T. L.: Eur. J. Pharmacol. **251** (1994), 237
14 OLSEN, S. L. et al.: J. Am. Coll. Cardiol. **25** (1995), 1225
15 KRUM, H. et al.: Circulation **92** (1995), 1499
16 METRA, M. et al.: J. Am. Coll. Cardiol. **24** (1994), 1678
17 Austr.-N. Zeal. Heart Fail. Res. Group: Circulation **92** (1995), 212
18 DEBONO, D.: Lancet **343** (1994), 128
19 YUSUF, S. et al.: Am. J. Cardiol. **69** (1992), 64G
20 PACKER, M. et al.: N. Engl. J. Med. **325** (1991), 1468
21 FELDMAN, A. M. et al.: N. Engl. J. Med. **329** (1993), 149
22 Anonymous: Lancet **342** (1993), 235
23 Pressemitteilung Boehringer Mannheim/SmithKline Beecham vom 8. Febr. 1995
24 BRISTOW, M. R. et al.: (Abstract) Am. Heart Assoc., Anaheim (USA), 1995
25 PACKER, M. et al.: (Abstract) Am. Heart Assoc., Anaheim (USA), 1995

Neueinführung

IN DER RESERVE – ANGIOTENSIN-II-ANTAGONIST LOSARTAN (LORZAAR) GEGEN BLUTHOCHDRUCK

Jeder fünfte Erwachsene im mittleren Alter und mindestens jeder zweite 65- bis 70jährige leidet an zu hohem Blutdruck. Folgekrankheiten wie Herzinfarkt und Schlaganfall sowie Sterblichkeit werden nur durch Betablocker und Diuretika nachweislich gesenkt (a-t 12 [1993], 130; 10 [1995], 97).[1] Zu den Blutdrucksenkern, deren lebensverlängernder Nutzen noch nicht erwiesen ist, kommt jetzt mit dem Angiotensin-II-Rezeptorblocker Losartan (LORZAAR) der erste Vertreter einer neuen Wirkstoffklasse in den Handel.

EIGENSCHAFTEN: Das Biphenyl-Imidazol-Derivat unterbricht die für Bluthochdruck wichtige Renin-Angiotensin-Aldosteron-Kaskade an einer späteren Stelle als ACE-Hemmer: Während diese die Bildung von Angiotensin-II durch Hemmung des Converting-Enzyms verhindern, verdrängt Losartan den Vasokonstriktor von seinem wichtigsten Rezeptor. Dieser in der glatten Muskulatur und in mehreren Organen einschließlich Leber, Nieren und Gehirn lokalisierte Angiotensin-II-Typ1-Rezeptor vermittelt vielfältige biologische Funktionen, darunter Vasokonstriktion, Muskelkontraktion, Gefäßhypertrophie, Aldosteron-, Vasopressin- und Katecholamin-Ausschüttung, aber auch verstärkte Glukoneogenese und Glykogenolyse sowie Durst, Trinken und Verhalten. Bei Blockade sinkt der totale periphere Gefäßwiderstand. Renin- und Angiotensin-II-Plasmaspiegel steigen durch Wegfall der negativen Rückkopplung.[2]

Per os eingenommenes Losartan unterliegt nach Aufnahme ins Blut einem beträchtlichen First-pass-Metabolismus in der Leber. Ein Teil wird zu einem aktiven Metaboliten verstoffwechselt, der Hauptwirkform des Mittels. Die „Muttersubstanz" hat eine Plasmahalbwertszeit von eineinhalb bis zweieinhalb Stunden, der aktive Metabolit von sechs bis neun Stunden.[2] Das gut fettlösliche Losartan soll die Blut-Hirn-Schranke überschreiten.[3]

KLINISCHER NUTZEN: In vier- bis zwölfwöchigen kontrollierten Studien an Patienten mit Hypertonie senken 50 mg und 100 mg Losartan den Blutdruck deutlich besser als Plazebo[4] und ähnlich gut wie 50 mg und 100 mg Atenolol (TENORMIN u.a.)[5] oder 20 mg Enalapril (PRES, XANEF).[6,7] Der Angiotensin-II-Antagonist wirkt bei etwa 50% der Anwender.[2] Zusätzliches Hydrochlorothiazid (ESIDRIX u.a.) verstärkt den antihypertensiven Effekt (Ansprechrate 80%[2]).[4] Umgekehrt drosselt Komedikation mit Losartan den Blutdruck stärker als ein zusätzliches Scheinmedikament, wenn 25 mg Hydrochlorothiazid nicht ausreichen.[8]

STÖRWIRKUNGEN: Als unerwünschte Anwendungsfolgen fallen in klinischen Prüfungen vor allem Kopfschmerzen (14%), Infektionen der oberen Atemwege (6,5%), Schwindel (4%), Schwäche und Müdigkeit (4%) auf, darunter wird nur Schwindel gegenüber Plazebo deutlich häufiger von Untersuchern als medikamentenbedingt bewertet.[9] Bauchschmerzen, Durchfall, Verstopfung, Angina pectoris, Palpitationen, Ödeme und Muskelschmerzen kommen vor.[10,11] Weniger als 1% der Patienten leiden unter zentral- oder periphernervösen Störeffekten wie Angst, Schlafstörungen, Depression, Gedächtnisstörungen, Libidoverlust, Ataxie und Neuropathie. Etwa gleich häufig wird über Hauterscheinungen wie Juckreiz, Urtikaria und Alopezie sowie über Seh- und Geschmacksstörungen oder Tinnitus geklagt. Häufig fallen Hämoglobin und Hämatokrit