

Jahrgang 13

Nr. 5

14. März 1991

**Neuere Antihypertensiva-Kombinationen** (M. Beutler)..... 17

Für Patienten, die mehrere Antihypertensiva benötigen, können Kombinationspräparate nützlich sein. Die Kombination von ACE-Hemmern (Captopril, Enalapril) mit einem Diuretikum (Hydrochlorothiazid) erscheint sinnvoll und hat sich klinisch bewährt. Die fixe Kombination dieser Medikamente ermöglicht einem Teil der Patienten eine gute Blutdruck-Kontrolle mit einer Tablette pro Tag. Weniger offensichtlich ist der Nutzen von Kombinationspräparaten, die Atenolol und Nifedipin enthalten.

## Übersicht

### Neuere Antihypertensiva-Kombinationen

M. Beutler

Manuskript durchgesehen von F.R. Bühler, W. Vetter und B. Weisser

Die Behandlung mit einem einzelnen Antihypertensivum vermag bei etwa 50 bis 60% der Patienten mit *leichter bis mässiger Hypertonie* den Blutdruck auf normale Werte zu senken. Gelingt dies nicht, so lohnt sich zunächst der Versuch, mit einer anderen Monosubstanz zum Ziel zu kommen.<sup>1</sup> So bleiben schliesslich etwa 20% der Patienten, bei denen eine Kombinationstherapie mit zwei, eventuell drei Medikamenten notwendig wird. Zur Verbesserung der Compliance werden dabei häufig fixe Kombinationen benutzt. In den letzten Jahren sind zwei neue Typen solcher Kombinationen eingeführt worden. Es handelt sich um die Kombinationen «ACE-Hemmer + Diuretikum» und «Betablocker + Kalziumantagonist». In den folgenden Abschnitten sollen Vor- und Nachteile dieser neuen Kombinationen diskutiert werden.

#### ACE-Hemmer und Diuretikum

Captopril (Lopirin®) und Enalapril (Reniten®) sind in Kombination mit Hydrochlorothiazid (Esidrex® u.a.) in verschiedenen Dosierungen erhältlich (siehe Tabelle 1). Eine Reihe von Überlegungen lässt annehmen, dass sich die Kombination eines Diuretikums mit einem ACE-Hemmer günstig auswirken sollte:

ACE-Hemmer senken den Blutdruck hauptsächlich, indem sie die Bildung von Angiotensin II, einem stark vaso-konstriktorisch wirkenden Peptid, hemmen. Der Eingriff in das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System führt ausserdem zu verminderter Aldosteronbildung und damit zu reduzierter Flüssigkeits- und Natriumretention.

Der Mechanismus der langfristigen Wirkungen von *Diuretika* ist umstritten; die Blutdrucksenkung beruht offenbar auf einer Abnahme des peripheren Gefässwiderstandes.<sup>2</sup> Jedenfalls ist die Verabreichung von Diuretika auch langfristig von einer Stimulierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems begleitet, die mindestens theoretisch die antihypertensive Wirkung der Diuretika begrenzt. Gleichzeitige Verabreichung von Diuretika und ACE-Hemmern sollte daher zu einer Verstärkung der blutdrucksenkenden Wirkung führen.

Verschiedene Untersuchungen weisen darauf hin, dass ACE-Hemmer den ungünstigen *metabolischen Effekten* der Diuretika entgegenwirken können. So hat sich in einer kleinen Studie die Kombination von Captopril mit Hydrochlorothiazid kaum auf die Kalium-, Harnsäure-, Glukose- und Lipidwerte im Plasma ausgewirkt; im Vergleich dazu ergaben sich mit einer diuretischen Monotherapie signifikante Änderungen dieser Werte.<sup>3</sup>

Da die metabolischen Wirkungen der Diuretika teilweise dosisabhängig sind, kann auch als Vorteil der Kombination gewertet werden, dass die *Diuretikadosis niedrig* gehalten werden kann.

ACE-Hemmer und Thiaziddiuretika besitzen eine flache Dosis-Wirkungskurve, weshalb sie für eine fixe Kombination geeignet sind. Die *Plasmahalbwertszeit* von Hydrochlorothiazid liegt im Bereich von 10 Stunden; diejenige des aktiven Metaboliten von Enalapril wird (bei chronischer Verabreichung) auf etwa 11 Stunden geschätzt. Cap-

topril hat dagegen eine kürzere Plasmahalbwertszeit von höchstens 2 Stunden; die blutdrucksenkende Wirkung dieses Medikamentes dauert aber länger als aufgrund der kurzen Halbwertszeit zu erwarten wäre. Früher wurde Captopril mindestens zweimal täglich verabreicht; dieser Verabreichungsrhythmus ist deshalb am besten dokumentiert. Heute liegen mehrere Studien vor, die zeigen, dass möglicherweise auch mit einer einzigen Captopril-Tagesdosis eine genügende Blutdrucksenkung erreicht werden kann.<sup>4,5</sup> Für Captopril ist bekannt, dass die gleichzeitige Gabe von Hydrochlorothiazid die Kinetik der beiden Medikamente nicht beeinflusst.<sup>6</sup>

### Klinische Studien

In verschiedenen Doppelblindstudien wurde die Wirksamkeit von Enalapril oder Captopril in Kombination mit Hydrochlorothiazid untersucht.

Die Wirkung einer Behandlung mit je zwei täglichen Dosen von 10 mg *Enalapril*, 12,5 g Hydrochlorothiazid oder der Kombination verglich man bei 248 Patienten mit einem diastolischen Blutdruck zwischen 100 und 120 mm Hg. Nach vier Wochen hatte Enalapril den Blutdruck um 19/13 mm Hg, Hydrochlorothiazid um 16/10 mm Hg gesenkt. Eine deutlich bessere Reduktion, nämlich von 32/20 mm Hg, wurde mit der Kombination erreicht. In welchem Abstand zu der letzten Dosis der Blutdruck jeweils gemessen wurde, geht aus dem Bericht nicht hervor. Normale diastolische Werte wurden bei 84% der mit der Kombination behandelten Patienten erreicht, in der Enalaprilgruppe waren es 46% und in der Hydrochlorothiazidgruppe 34%.<sup>7</sup>

Je eine tägliche Dosis Enalapril (20 mg), Hydrochlorothiazid (12,5 mg) oder beide Medikamente zusammen erhielten in einer anderen Studie 81 Patienten. Nach vier Wochen fand sich der Blutdruck, unmittelbar vor der nächsten Dosis gemessen, mit der Kombination etwas besser gesenkt (-29/20 mm Hg) als mit Enalapril (-24/14 mm Hg) oder mit Hydrochlorothiazid (-18/16 mm Hg).<sup>8</sup>

125 Hypertoniker, deren diastolischer Blutdruck nach einer sechswöchigen Behandlung mit Enalapril (1mal täglich 20 mg) nicht normalisiert war, erhielten zusätzlich Hydrochlorothiazid (12,5 oder 25 mg, ebenfalls einmal täglich) oder Placebo. Während mit der niedrigeren Dosis des Diuretikums bei signifikant mehr Personen normale Blutdruckwerte erreicht wurden, ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen der Placebogruppe und der Gruppe mit 25 mg Hydrochlorothiazid täglich.<sup>9</sup>

Die Wirkung einer zwei- bis dreimaligen täglichen Verabreichung von *Captopril* allein und in Kombination mit dem Diuretikum untersuchte man bei 475 Patienten mit leichter bis mässiger Hypertonie. Captopril (2-3mal täglich 12,5 bis 50 mg) in Kombination mit Hydrochlorothiazid (2mal täglich 25 mg) reduzierte nach sieben Wochen den Blutdruck um 23/15 bis 27/18 mm Hg. Alle Dosierungen dieser Kombination reduzierten den Blutdruck um annähernd

den doppelten Betrag als dies nach der Monotherapie mit Captopril oder Hydrochlorothiazid der Fall war. In dieser Studie wurden die Blutdruckmessungen jeweils 2 bis 4 Stunden nach der letzten Dosis vorgenommen.<sup>10</sup> Bei einem Teil der gleichen Patienten wurde der zeitliche Verlauf der Wirkung beobachtet: 13 Stunden nach der Einnahme von Captopril allein fand sich im Vergleich mit Placebo keine signifikante blutdrucksenkende Wirkung mehr. Dagegen ergab die Kombination von Captopril mit Hydrochlorothiazid eine signifikante, während mehr als 12 Stunden anhaltende Senkung des Blutdrucks. Dieser Effekt war mit der kleinsten Captopril-Dosis (3mal 12,5 mg/Tag) ebenso gut zu erreichen wie mit der grössten Dosis (3mal 50 mg/Tag).<sup>11</sup>

In einer täglichen Dosis erhielten 211 Patienten mit einem diastolischen Blutdruck zwischen 95 und 120 mm Hg Captopril (50 mg/Tag), Hydrochlorothiazid (25 mg/Tag) oder die Kombination. Nach acht Wochen hatte die Kombination den Blutdruck, der jeweils 24 Stunden nach der letzten Dosis gemessen wurde, besser gesenkt (um 27/19 mm Hg) als Captopril (20/15 mm Hg) oder Hydrochlorothiazid (18/12 mm Hg). Das Ziel eines normalen diastolischen Blutdrucks erreichten mit der Kombination 78%, mit Captopril 73% und mit Hydrochlorothiazid 68% der behandelten Patienten.<sup>12</sup>

In einer anderen Studie senkte jedoch die Kombinationstherapie (1mal täglich 50 mg Captopril + 25 mg Hydrochlorothiazid) den diastolischen Blutdruck nicht wesentlich mehr als Captopril (1-bis 2mal täglich 50 mg) allein. Wurde der Blutdruckverlauf während 24 Stunden registriert, so liessen sich Unterschiede im Kurvenverlauf der verschiedenen Gruppen feststellen: Während des Tages lagen die Blutdruckwerte der mit der Kombination behandelten Personen ständig unter 90 mm Hg; dies traf dagegen nur für 50 bis 75% der unter Captopril allein gemessenen Blutdruckwerte zu. Nachts sank der Blutdruck bei allen drei Gruppen, aber auch bei den Patienten, die Placebo erhielten, unter 90 mm Hg.<sup>4</sup>

### Unerwünschte Wirkungen

Im Bereich der heute verwendeten Dosen von ACE-Hemmern und Hydrochlorothiazid besteht keine eindeutige Beziehung zwischen der Dosis und der Häufigkeit der meisten unerwünschten Wirkungen. Eine Ausnahme bilden die negativen metabolischen Wirkungen der Thiazide (siehe unten), die bei kleinen Dosen weniger ausgeprägt sind. Die bei der Kombinationstherapie beobachteten unerwünschten Wirkungen entsprechen denjenigen, die auch bei den Einzelsubstanzen auftreten können.

Sowohl ACE-Hemmer als auch Diuretika verursachen Symptome, die auf die Blutdrucksenkung zurückzuführen sind, wie Schwindel oder Schwäche. Auch gastrointestinale Beschwerden, Nausea, Kopfschmerzen, Hautreaktionen oder eine Verminderung der Nierenfunktion mit Anstieg der Kreatininwerte können von beiden Medikamentengruppen verursacht werden.

Wichtige unerwünschte Wirkungen von *ACE-Hemmern* sind sodann Husten, Störungen des Geschmacksinns, eine Proteinurie und ein Abfall der Leukozytenzahl.

*Thiaziddiuretika* können eine Thrombozytopenie oder Muskelkrämpfe verursachen. Wichtiger sind aber die *metabolischen Veränderungen* (verschlechterte Glukosetoleranz, Hypokaliämie, Hyperurikämie, Hyperlipidämie). Von diesen Veränderungen kann die Hypokaliämie durch gleichzeitige Verabreichung von Captopril oder Enalapril vermindert oder aufgehoben werden. Die ACE-Hemmer schwächen bei vielen Patienten auch die negativen Effekte des Diuretikums auf die Lipide, Glukose und Harnsäure ab. Captopril ist in dieser Hinsicht besonders gut dokumentiert.<sup>3</sup>

Zu Beginn einer kombinierten Therapie mit ACE-Hemmern und Diuretika ist darauf zu achten, dass der Blutdruck eventuell sehr stark abfallen kann. Dies gilt besonders für Patienten mit Volumenmangel, z.B. nach vorangegangener Diuretikatherapie oder bei kochsalzärmer Ernährung. Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist das Risiko für unerwünschte Wirkungen allgemein erhöht. Die gleichzeitige Gabe von kaliumsparenden Diuretika ist wegen der Gefahr einer Hyperkaliämie zu vermeiden.

#### Schlussfolgerungen

Oft lässt sich ein erhöhter Blutdruck mit *einem* Antihypertensivum befriedigend senken; nach einem Misserfolg mit einem Medikament ist ein Versuch mit einer anderen Monosubstanz durchaus lohnend. Kann aber so keine Normalisierung des Blutdrucks erreicht werden, so ist eine kombinierte Therapie sinnvoll.

Die Kombination von ACE-Hemmern und Diuretika bringt dann in vielen Fällen den Erfolg. Diese Kombination eignet sich besonders für Patienten, die auch von der günstigen Wirkung der ACE-Hemmer auf eine Herzinsuffizienz profitieren können. Als Vorteil der Kombination kann auch gewertet werden, dass die metabolischen Effekte der Thiazide durch die ACE-Hemmer abgeschwächt werden.

Ob die beiden Medikamente am besten in einer fixen Kombination verabreicht werden, muss individuell entschieden werden. Dieser Entscheid kann beeinflusst werden von der erwarteten Compliance und von der im Einzelfall notwendigen Dosis der beiden Medikamente. Die Kosten der Kombinationspräparate sind in Tabelle 1 zusammengestellt. Gegenüber der Verabreichung als Einzelpräparate ergeben sich mit fixen Kombinationen keine grossen Preisunterschiede.

Ob und allenfalls in welcher Dosierung Captopril bei einmaliger täglicher Verabreichung über 10 bis 12 Stunden hinaus zur blutdrucksenkenden Wirkung der Kombination beiträgt, ist noch nicht genügend geklärt. Hingegen bringt *eine* tägliche Dosis der Kombination von Enalapril mit Hydrochlorothiazid oft eine adäquate Blutdrucksenkung, die über 24 Stunden anhält.

Tabelle 1: Neuere kombinierte Antihypertensiva: Präparate und Kosten

Medikamente (Dosis in mg)	Markennamen	Kosten für 30 Tabletten*
Captopril 25 + Hydrochlorothiazid 12,5	Tensobon comp. mite Capozide mite	23.31 23.65
Captopril 25 + Hydrochlorothiazid 25	Capozide 25 Tensobon comp. 25	24.60 25.71
Captopril 50 + Hydrochlorothiazid 25	Capozide 50 Tensobon comp. 50	40.33 42.09
Enalapril 20 + Hydrochlorothiazid 12,5	Co-Reniten	58.93
Atenolol 50 + Nifedipin 20	Nif-Ten Beta-Adalat	42.78 42.84

\* In SFr, berechnet aufgrund der grössten Originalpackung.

#### Betablocker und Kalziumantagonist

Der Kalziumantagonist *Nifedipin* (Adalat® u.a.) ist in retardierter Form in Kombination mit dem kardioselektiven Betablocker *Atenolol* (Tenormin® u.a.) erhältlich (siehe Tabelle 1).

Es ist nicht selbstverständlich, dass Betablocker und Kalziumantagonisten kombiniert werden dürfen. Nifedipin hat aber in Gegensatz zu Verapamil (Isoptin® u.a.) keine nennenswerte Wirkung auf die AV-Überleitung, so dass die Kombination mit Atenolol das Risiko eines AV-Blocks nicht erhöhen sollte. Beide Substanzen, Atenolol und Nifedipin, weisen aber eine *negativ inotrope Wirkung* auf, die nicht unterschätzt werden darf.

Im Hinblick auf den Blutdruck verspricht diese Kombination eine synergistische Wirkung, da die beiden Stoffe verschiedene physiologische Systeme beeinflussen. Nifedipin wirkt vorwiegend durch Vasodilatation blutdrucksenkend, Atenolol über eine Senkung des Herzzeitvolumens. Der Betablocker reduziert die durch Nifedipin ausgelöste Reflextachykardie, andererseits wirkt Nifedipin einer Atenolol-bedingten peripheren Vasokonstriktion entgegen.

Atenolol senkt den Blutdruck nach Dosen von 50 bis 100 mg über 24 Stunden, währenddem eine tägliche Dosis Nifedipin, selbst in der Retard-Formulierung, die antihypertensive Wirkung nicht über 24 Stunden aufrechtzuerhalten vermag.<sup>13</sup> Die Resorption und der Metabolismus von Nifedipin unterliegen im Gegensatz zu Atenolol grossen individuellen Schwankungen. Je nach klinisch beobachteter Wirkung sind individuell recht unterschiedliche Nifedipindosen notwendig. Die Kinetik der beiden Substanzen wird durch gleichzeitige Gabe nicht verändert.<sup>14</sup>

### Klinische Studien

In einer doppelblind geführten Crossover-Studie erhielten 44 Patienten mit leichter bis mässiger Hypertonie während vier Wochen je *zweimal täglich* 20 mg Nifedipin oder 50 mg Atenolol oder die Kombination der beiden Mittel. Der Blutdruck wurde 12 Stunden nach der letzten Dosis gemessen. Nifedipin reduzierte den Blutdruck um 13/10 mm Hg, Atenolol um 20/15 mm Hg und die Kombination um 28/19 mm Hg.<sup>15</sup> In einer anderen Crossover-Studie verglich man bei 81 Patienten doppelblind Nifedipin (2mal täglich 20 mg) mit Atenolol (1mal täglich 50 mg) oder mit der fixen Kombination (1mal täglich Nifedipin 20 mg + Atenolol 50 mg). Die Kombination senkte nach 24 Stunden den systolischen und den diastolischen Blutdruck um 3 bis 4 mm Hg mehr als Atenolol und um 6 bis 7 mm Hg mehr als Nifedipin.<sup>16</sup>

In einer doppelblinden Multizenterstudie bei 153 Patienten soll mit einer täglichen Dosis der Kombination von 20 mg Nifedipin und 50 mg Atenolol der Blutdruck ebenfalls besser gesenkt worden sein als mit 50 mg Atenolol allein. Eine genaue Beschreibung der Resultate fehlt jedoch in diesem Bericht.<sup>17</sup>

30 Patienten erhielten in einer doppelblinden Crossover-Studie während je vier Wochen in einer täglichen Dosis 50 mg Atenolol, 100 mg Atenolol oder 50 mg Atenolol in Kombination mit 20 mg Nifedipin. Rund 24 Stunden nach der Einnahme der Medikamente wurde der Blutdruck gemessen. Es ergab sich, dass der Ruhe-Blutdruck durch die Kombination nicht besser gesenkt wurde als mit 100 mg Atenolol.<sup>18</sup>

### Unerwünschte Wirkungen

Unerwünschte Wirkungen von Nifedipin – Kopfweg, Gesichtsrötung, Schwitzen, Schwindel, Gelenködeme, Nykturie, Herzklopfen, Tachykardie – und von Atenolol – Müdigkeit, gastrointestinale Beschwerden, kalte Extremitäten, Malaise, Schlaflosigkeit – wurden auch bei der Kombinationstherapie beobachtet. Der Eindruck, dass die häufigsten Nebenwirkungen von Nifedipin in der Kombination mit Betablockern weniger häufig zu beobachten sind,<sup>15,16</sup> konnte in einer Zusammenstellung verschiedener Studien nicht bestätigt werden.<sup>19</sup> In welchem Masse Nifedipin durch Atenolol bedingte periphere Durchblutungsstörungen günstig zu beeinflussen vermag, ist schwierig zu beurteilen, da dieses Symptom in den Studien nicht häufig beobachtet wurde. In bezug auf kardiovaskuläre Funktionen birgt die Kombination im allgemeinen kein grösseres Risiko in sich als Nifedipin allein. Bei AV-Überleitungsstörungen 2. und 3. Grades und «Sick Sinus»- Syndrom ist die Kombination jedoch kontraindiziert. Mit Vorsicht anzuwenden ist sie bei schwer geschädigter Herzfunktion und manifesten Koronarerkrankungen.

### Schlussfolgerungen

Eine Kombination von Betablockern und Kalziumantagonisten kann für bestimmte Patienten vorteilhaft sein. Der Wert einer fixen Kombination von Atenolol mit Nifedipin

lässt sich jedoch anhand der publizierten Daten nicht abschliessend beurteilen.

Grundsätzlich ist zu vermuten, dass Nifedipin bei einmaliger täglicher Verabreichung nicht genügend zu einer 24-Stunden-Wirkung beitragen kann. Problematisch erscheint ausserdem die Tatsache, dass Resorption und Metabolismus von Nifedipin (im Gegensatz zu Atenolol) so grossen individuellen Unterschieden unterliegen. Patienten, bei denen sowohl Atenolol als auch Nifedipin indiziert sind, werden im allgemeinen besser mit den Monopräparaten als mit der fixen Kombination behandelt.

### Literatur

- 1 Edmonds D et al. J Hypertens 1990; 8 (Suppl 4): S49-S52
- 2 Townsend RR, Holland OB. Arch Intern Med 1990; 150: 1175-83
- 3 Ambrosioni E et al. Br J Clin Pharmacol 1987; 23 (Suppl 1): 43S-50S
- 4 Schoenberger JA, Wilson DJ. J Clin Hypertens 1986; 4: 379-87
- 5 Garanin G. Curr Ther Res 1986; 40: 567-75
- 6 Giudicelli JF et al. Br J Clin Pharmacol 1987; 23 (Suppl 1): 51S-63S
- 7 Vidt DG. J Hypertens 1984; 2 (Suppl 2): 81-8
- 8 Rosenthal T et al. Isr J Med Sci 1990; 26: 63-6
- 9 Dahlöf B et al. Am J Hypertens 1988; 1: 38-41
- 10 Veterans Administration Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents. Clin Sci 1982; 63: 443s-5s
- 11 Veterans Administration Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents. Clin Pharmacol Ther 1984; 36: 307-14
- 12 Kayanakis JG, Baulac L. Br J Clin Pharmacol 1987; 23 (Suppl 1): 89-92
- 13 Hornung RS et al. Postgrad Med J 1983; 59 (Suppl 2): 95-7
- 14 Rosenkranz B et al. J Cardiovasc Pharmacol 1983; 8: 943-9
- 15 Stanley NN et al. Drugs 1988; 35 (Suppl 4): 29-35
- 16 Anderton JL et al. Drugs 1988; 35 (Suppl 4): 22-6
- 17 Köhler H et al. Drugs 1988; 35 (Suppl 4): 27-8
- 18 Franz IW et al. Med Welt 1987; 38: 1270-6
- 19 Brouwer RML et al. J Cardiovasc Pharmacol 1985; 7 (Suppl 4): 38-44

---

### Mitarbeiter dieser Ausgabe

Prof. Dr. F.R. Bühler, Departement Forschung der Universitätskliniken, Kantonsspital, CH-4031 Basel  
Prof. Dr. W. Vetter, Medizinische Poliklinik, Departement für Innere Medizin, Universitätsspital, CH-8091 Zürich  
Dr. B. Weisser, Medizinische Poliklinik, Departement für Innere Medizin, Universitätsspital, CH-8091 Zürich

---

## pharma-kritik

---

Herausgegeben von Etzel Gysling (Wil)  
unter Mitarbeit von Renato Galeazzi (St. Gallen) & Urs A. Meyer (Basel)  
Redaktion: Marianne Beutler, Hans Gammeter, Peter Ritzmann  
Externe redaktionelle Mitarbeiter: Benedikt Holzer, Michael M. Kochen, Peter Koller, Eva Maurer, Johannes Schmidt  
Verlagsmitarbeiterin: Judith Künzler

Bezugspreise: Jahresabonnement Fr. 82.- (Studenten Fr. 41.-),  
Zweijahresabonnement Fr. 142.-, Einzelnummer Fr. 7.-  
Infomed-Verlags-AG, Bergliweg 17, 9500 Wil, Telefon (073) 22 18 18  
© 1991 Etzel Gysling Wil. All rights reserved.