

Jahrgang 14

Nr. 13

14. Juli 1992

Hypertonie-Notfälle (UP. Masche) 49

Ein stark erhöhter Blutdruck kann eine akute Gefahr für lebenswichtige Organe darstellen. Besonders bei Personen, die bestimmte Grundkrankheiten haben oder andere Komplikationen aufweisen, ist unter Umständen rasches Handeln entscheidend. Zur oralen Notfallbehandlung kommen in erster Linie Nifedipin oder Captopril in Frage. Natrium-Nitroprussid gilt als die beste intravenöse Therapie. Als Alternativen stehen unter anderem Clonidin, Labetalol und Urapidil zur Verfügung.

Übersicht

Hypertonie-Notfälle

UP. Masche

Manuskript durchgesehen von O. Bertel, D. Conen und W. Vetter

Als Hypertonie-Notfall bezeichnet man eine klinische Situation, in welcher wegen des erhöhten Risikos von Komplikationen der Blutdruck rasch und kontrolliert gesenkt werden sollte. Gefürchtet sind insbesondere Komplikationen seitens des zentralen Nervensystems und der Retina sowie seitens der Nieren; hohe Werte können jedoch für das gesamte Herz-Kreislaufsystem eine Gefahr darstellen. Im übrigen bestimmt nicht die absolute Höhe des Blutdruckwertes über die Notfallsituation, sondern die Zeitdauer des Blutdruckanstiegs und die klinischen Begleitumstände. So sind neben Schnelligkeit und Ausmass des Blutdruckanstiegs vorbestehende Gefässschäden mitbestimmend für Auftreten und Progredienz von zerebralen, kardialen und renalen Funktionsstörungen. Aus praktischen Gründen und wegen therapeutischer Prioritäten wird im englischen Sprachraum zwischen «Hypertensive Emergency» und «Hypertensive Urgency» unterschieden.

Von «*Hypertensive Emergency*» wird bei einer Notfallsituation mit bedrohlicher Prognose gesprochen. In diesen Fällen kann die Verzögerung einer geeigneten Therapie zu irreversiblen Organschäden führen. Der Blutdruck sollte möglichst binnen einer Stunde gesenkt werden; in der Regel ist eine Hospitalisation notwendig.

Als «*Hypertensive Urgency*» bezeichnet man dagegen eine Situation, deren unmittelbare Prognose trotz hoher Blutdruckwerte weniger ungünstig ist. Auch in diesen Fällen kann es aber schliesslich zu Komplikationen kommen,

sofern der Blutdruck nicht rasch behandelt wird. In diese Kategorie fallen die meisten Hypertonie-Notfälle, denen man heute begegnet; meistens ist eine ambulante Therapie möglich.

In der Tabelle 1 sind die wichtigsten klinischen Situationen und ihre Wertung als Hypertonie-Notfälle zusammengestellt. Der Begriff «Hypertensive Krise» bedeutet ungefähr dasselbe wie Hypertonie-Notfall, wird aber von verschiedenen Autoren unterschiedlich definiert. Die Ausdrücke «Akzelerierte Hypertonie» und «Maligne Hypertonie» gelten Hypertonieformen, bei denen man als Zeichen bereits vorhandener Gefässschäden deutliche Augenfundus-Veränderungen findet: die akzelerierte Hypertonie zeigt eine Retinopathie Grad III (mit Blutungs- und «Cotton-wool»-Herden), die maligne Form eine Retinopathie Grad IV (mit Ödem des N. opticus).

Ätiologie, Pathogenese und Klinik

Meistens liegt einem Hypertonie-Notfall eine vorbestehende Hypertonie zugrunde, die einer Frühdiagnose entgangen oder nicht genügend behandelt worden ist; weitere mögliche Ursachen sind der Tabelle 1 zu entnehmen.

Bei fast allen Individuen, die von einem Hypertonie-Notfall betroffen werden, lassen sich erhöhte Konzentrationen von gefässverengenden Substanzen (Angiotensin II, Noradrenalin, antidiuretisches Hormon = Vasopressin) nachweisen. Hämodynamisch findet man einen *erhöhten peripheren Gefässwiderstand*, der oft von einer Hypovolämie und Hyponatriämie begleitet wird.¹

Patienten mit einem Hypertonie-Notfall klagen typischerweise über Kopfschmerzen und Sehstörungen; weitere Symptome ergeben sich aus den Krankheitsbildern, die – gemäss Tabelle 1 – die Blutdruckerhöhung begleiten.

Hypertensive Enzephalopathie

Als gefährlichste Komplikation, die sich zusammen mit einem starken Blutdruckanstieg manifestiert, ist die hy-

Tabelle 1: Hypertonie-Notfälle ¹⁻⁴

«Hypertensive Emergency»

(Diastolischer Blutdruck über 120 mm Hg und mindestens eines der folgenden Krankheitsbilder)

Neurologisch:

- Hypertensive Enzephalopathie
- Zerebrovaskuläres Ereignis
- Intrakranielle oder subarachnoidale Blutung*
- Eklampsie*

Kardiovaskulär:

- Akute koronare Herzkrankheit (Infarkt, Intermediärsyndrom)
- Akute Linksherzinsuffizienz mit Lungenödem
- Aneurysma dissecans der Aorta

Renal:

- Akute Niereninsuffizienz*

Verschiedenes:

- Renin- oder Katecholamin-produzierende Tumoren (z.B. Phäochromozytom)*
- Medikamentös induzierter Katecholaminüberschuss (Interaktionen von MAO-Hemmern, plötzliches Absetzen von Clonidin)
- Fundusveränderungen III. oder IV. Grades
- Kollagenosen und Vaskulitiden*
- Schädel-Hirn-Trauma*
- Schwere Verbrennungen
- Manifeste Blutung
- Antikoagulation

«Hypertensive Urgency»

(Diastolischer Blutdruck über 120 mm Hg und eventuell eines der folgenden Krankheitsbilder):

Neurologisch:

- Transitorische ischämische Attacke

Kardiovaskulär:

- Herzinsuffizienz
- Angina pectoris

Verschiedenes:

- Perioperative Hypertonie
- Schwere diabetische Retinopathie
- Status nach Nierentransplantation

* Die so bezeichneten Krankheitsbilder kommen auch als Ursache eines Hypertonie-Notfalls in Frage

pertensive Enzephalopathie hervorzuheben. Im Normalfall wird das Gehirn durch die *Autoregulation* der Hirngefäße vor ischämischen Schäden geschützt. Dank der Autoregulation verengen sich – unabhängig von der autonomen Innervation – die Blutgefäße, wenn der Blutdruck ansteigt; ebenso erweitern sich die Gefäße, wenn der Blutdruck sinkt. So bleibt der zerebrale Blutfluss solange konstant, als der mittlere arterielle Druck ungefähr 60 bis 160 mm Hg beträgt. Bei Personen mit Hypertonie, zerebrovaskulären Veränderungen und mit zunehmendem Alter verschiebt sich der Bereich der Autoregulation allmählich nach oben. Eine zerebrale Minderperfusion kann dann bereits bei einem mittleren Blutdruck von 120 mm Hg auftreten. Überschreitet der Blutdruck den oberen Punkt der Autoregulation, so wird, wie man vermutet, die Integrität der Blut-Liquor-Schranke geschädigt.

Bei abnorm erhöhtem Blutdruck kann es aber auch zu sogenannten Durchbruch-Phänomenen («breakthrough») kommen: Neben stark verengten Gefäßen finden sich in einigen Gebieten druckpassiv maximal erweiterte Gefäße. Sogar im Bereich eines einzelnen Gefäßes können Segmente massiver Konstriktion mit dilatierten Segmenten abwechseln («Würstchenketten»).

Das für die hypertensive Enzephalopathie charakteristische *Hirnödem* kann einerseits durch die erwähnte Beeinträchtigung der Blut-Liquor-Schranke, andererseits durch eine gesteigerte Permeabilität der druckgeschädigten oder abnorm erweiterten Hirngefäße erklärt werden.

Neben den starken Kopfschmerzen und Sehstörungen verursacht eine hypertensive Enzephalopathie auch Übelkeit, Erbrechen, Verwirrungszustände, flüchtige und wechselnde neurologische Ausfälle sowie epileptische Anfälle.

Behandlung

Jede jähe Senkung des Blutdrucks kann beim Hypertoni-ker eine zerebrale, koronare oder renale Minderblutung oder auch eine orthostatische Hypotonie provozieren. Bei älteren Menschen, deren Gefäße oft arteriosklerotisch verändert sind, sowie bei Personen mit zerebrovaskulären Leiden sind diese Gefahren besonders gross.

Bei der akuten Therapie eines Hypertonie-Notfalls soll man deshalb individuell vorgehen. In dramatischen Situationen (Aneurysma dissecans, Lungenödem) ist es entscheidend, schon innerhalb von 15 bis 30 Minuten eine Senkung des mittleren Blutdrucks um etwa 25% zu erreichen. In anderen Fällen ist ein weniger aggressives Vorgehen vorzuziehen. So soll der Blutdruck z.B. bei Personen mit zerebralen Komplikationen (Blutung oder Infarkt) im Verlauf von mehreren Stunden allmählich reduziert werden, wobei der diastolische Druck zunächst besser nicht unter 100 mm Hg gesenkt wird. Auch im weiteren Verlauf ist es wichtig, Grundkrankheit und Begleitumstände zu beachten.

Falls keine Zeichen einer Organschädigung feststellbar sind («Hypertensive Urgency»), so ist erst recht Zurückhaltung geboten, da nicht belegt ist, dass solche Patienten von einem energischen Vorgehen profitieren.

Lange galt, dass sich bei einer «Hypertensive Emergency» nur mit einer parenteralen Behandlung eine genügend schnelle Blutdrucksenkung erzielen liesse. Heute stehen aber oral verabreichbare Medikamente zur Verfügung, deren Wirkung ebenfalls sehr rasch einsetzt. Deshalb ist es in vielen Fällen zulässig, mit einer *oralen* Therapie zu beginnen.⁵ Der Entscheid zugunsten einer oralen Behandlung fällt umso leichter, als Aufwand und Überwachung geringer sind als bei parenteral eingesetzten Substanzen. Weil *kaum Daten von kontrollierten Studien* vorliegen und die verschiedenen Mittel sehr wenig miteinander verglichen worden sind, muss sich die Auswahl einer Substanz vor allem an pharmakologischen Parametern orientieren. Das ideale Medikament sollte das Herzminutenvolumen möglichst wenig beeinflussen und weder zu einer generellen Vasodilatation noch zu einem «Steal»-Effekt führen. Es sollte den Blutdruck in Abhängigkeit vom Ausgangsblutdruck senken. Diese Bedingungen werden allerdings von keinem der vorhandenen Mittel vollständig erfüllt. In der folgenden Übersicht sind Vor- und Nachteile der wichtigsten Medikamente zusammengestellt; Dosierung, Wirkungseintritt und -dauer sind in Tabelle 2 zusammengestellt.

Tabelle 2: Wichtige bei Hypertonie-Notfällen verwendete Mittel²⁻⁴

Zur intravenösen Verabreichung

Medikamente	Dosierung	Wirkungsbeginn	Wirkungsdauer
Nitroprussid-Natrium	Infusion: 0,5-10 µg/kg/min	30 sec bis 2 min	3 bis 5 min
Nitroglycerin	Infusion: 5-100 µg/min	30 sec bis 2 min	3 bis 5 min
Diazoxid	Bolus: 50-100 mg alle 5 bis 10 min (max. 600 mg) Infusion: 10-30 mg/min	1 bis 5 min	4 bis 24 h
Labetalol	Bolus: 20-80 mg alle 5 bis 10 min (max. 300 mg) Infusion: 0,5-2 mg/min	5 bis 10 min	3 bis 6 h
Dihydralazin	Bolus: 5-10 mg alle 20 min (max. 20 mg)	10 bis 20 min	3 bis 6 h
Urapidil	Bolus: 10-50 mg alle 5 min (max. 100 mg) Infusion: 0,1-2 mg/min	5 bis 10 min	3 bis 6 h

Zur oralen (sublingualen) Verabreichung

Medikamente	Dosierung	Wirkungsbeginn	Wirkungsdauer
Nifedipin	5 bis 20 mg	5 bis 15 min	3 bis 5 h
Captopril	6,25 bis 50 mg	15 bis 30 min	4 bis 6 h
Clonidin	0,1 bis 0,2 mg	30 bis 120 min	6 bis 8 h

Nifedipin

Nifedipin (Adalat® u.a.) ist die Substanz, die heute bei Hypertonie-Notfällen wohl am häufigsten eingesetzt wird. In 21 – überwiegend offen geführten – Studien mit insgesamt 459 Patienten, die sich mit einer schweren Hypertonie präsentiert hatten, ergab Nifedipin (3 bis 20 mg) in 98% der Fälle eine rasche und zuverlässige Blutdrucksenkung. Diese betrug im Mittel fast 25%.⁶

Orales Nifedipin wird je nach Verabreichungsart unterschiedlich gut resorbiert; am schnellsten wirkt es offenbar, wenn eine Kapsel zerbissen und der Inhalt geschluckt wird.⁷ In der Regel tritt die Wirkung innerhalb von 15 bis 30 Minuten ein.

Nifedipin ist aber nicht problemlos: Besonders, wenn in kurzem Abstand mehr als 20 mg eingenommen werden, kann eine symptomatische Hypotonie auftreten. In Einzelfällen sind koronare und zerebrovaskuläre Komplikationen schon nach kleineren Dosen beobachtet worden.^{8,9} Ob das Risiko einer Hypotonie nach der Einnahme einer Retardtablette kleiner ist als nach einer Kapsel, ist unklar. Nifedipin kann auch intravenös appliziert werden; dieser Verabreichungsweg ist indessen sehr wenig dokumentiert. *Andere Kalziumantagonisten* aus der Gruppe der Dihydropyridin-Derivate sind wohl zum Teil ebenfalls rasch wirksam; ausser für Nifedipin, das in der Schweiz nicht erhältlich ist, liegen aber praktisch keine Studien vor.

Captopril

Captopril (Lopirin®, Tensobon®) gilt als geeignete Alternative zur oralen Therapie von Hypertonie-Notfällen. Die Wirksamkeit dieses ACE-Hemmers in Notfallsituationen ist jedoch noch nicht so gut dokumentiert wie diejenige von Nifedipin. Um einen raschen Wirkungseintritt zu ermöglichen, soll Captopril sublingual verabreicht werden. In einer einfachblinden Studie bei 20 Personen mit Hypertonie-Notfällen wurde Captopril (25 mg sublingual) mit Nifedipin (10 mg sublingual) verglichen. Die Wirkung von Nifedipin setzte schon binnen rund 15 Minuten ein, die-

jenige von Captopril erst binnen 25 Minuten. Maximale Wirkung und Wirkungsdauer der beiden Medikamente waren jedoch gleichwertig.¹⁰ Captopril ist verhältnismässig gut verträglich; bei Personen mit Volumendefizit ist aber ein gefährlicher Blutdruck-Abfall möglich. Ob andere ACE-Hemmer Captopril in Notfallsituationen ebenbürtig sind, ist nicht genügend untersucht.

Nitroprussid-Natrium

Nitroprussid-Natrium (Nipride®) erweitert sowohl arterielle wie venöse Gefässe und wird von vielen Fachleuten als Standardmedikament für die *parenterale* Behandlung von Blutdruck-Notfällen angesehen. Die Wirkung dieses Mittels setzt sofort ein und hört auch rasch auf. Unter intensiver Überwachung ist daher eine verhältnismässig genaue Blutdruck-Steuerung möglich.

Gefährlichste Nebenwirkung ist ein zu rascher Blutdruckabfall. Wenn Nitroprussid-Natrium zu hoch dosiert oder bei eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion verwendet wird, können die beiden Metaboliten Cyanid und Thiocyanat Vergiftungserscheinungen hervorrufen. Die amerikanische Arzneimittelbehörde (FDA) hat kürzlich die Dosierungsrichtlinien verschärft: Nitroprussid-Natrium sollte demnach nicht länger als 10 Minuten lang infundiert werden.⁴ Das Präparat ist lichtempfindlich, weshalb die Infusionslösungen vor Licht geschützt werden müssen.

Andere Medikamente

Zur Behandlung von Hypertonie-Notfällen stehen noch zahlreiche weitere Substanzen zur Verfügung. Mehrere dieser Substanzen spielen heute nur noch eine untergeordnete Rolle oder werden ausschliesslich in speziellen Situationen empfohlen; andere kommen als Alternative zu den bereits genannten Medikamenten in Frage. Zu den wichtigsten weiteren Mitteln folgen hier kurze Hinweise (alphabetisch geordnet).

Clonidin (Catapresan®) stimuliert im zentralen Nervensystem α_2 -Rezeptoren und vermindert Blutdruck, Herzfre-

quenz und Schlagvolumen. Obwohl es sich in mehreren Studien als wirksam erwiesen hat,¹¹ sind auch negative Aspekte zu berücksichtigen: Clonidin kann eine «Rebound»-Hypertonie verursachen, wenn es nach längerer Gabe plötzlich abgesetzt wird. Ferner bewirkt es häufig eine leichte Sedation, weshalb es sich bei Patienten mit eingeschränktem Bewusstsein nicht eignet. Zur parenteralen Verabreichung von Clonidin liegen kaum Daten vor; die intravenöse Injektion ist gefährlich, weil sie initial einen Blutdruckanstieg hervorrufen kann.

Diazoxid (Hyperstat®) erweitert hauptsächlich die arteriellen Gefässe und kann zu einer Reflertachykardie führen. Bei Personen mit koronarer Herzkrankheit oder Aortenaneurysma soll deshalb Diazoxid nicht oder nur in Kombination mit einem Betablocker verwendet werden. Das Medikament ist nur zur Blutdrucksenkung auf intravenösem Weg verfügbar und wird zum Teil als obsolet eingestuft.¹² Überholt und gefährlich ist jedenfalls die Dosierungsangabe im Arzneimittelkompendium der Schweiz. Die dort empfohlene rasche i.v. Injektion von 300 mg hat wiederholt zu schweren Komplikationen (anhaltende Hypotonie, koronare oder zerebrale Ischämie) geführt.

Dihydralazin (Nepresol®) hat wie Hydralazin eine direkte relaxierende Wirkung auf die glatte Muskulatur der Arterien. (In der Schweiz ist Hydralazin nur als Dragées (Slow-Apresolin®) erhältlich.) Unter den Vasodilatoren haben Hydralazin und Dihydralazin den am wenigsten vorhersehbaren Effekt;¹³ wie Diazoxid führen sie zu einer Reflertachykardie und den damit verbundenen Gefahren (siehe oben). Dihydralazin wird heute fast nur noch bei Hypertonie-Notfällen während der Schwangerschaft (Eklampsie) empfohlen.

Furosemid (Lasix® u.a.) und andere Diuretika sind im allgemeinen bei Hypertonie-Notfällen *nicht* indiziert. Diese Medikamente sind jedoch dann sinnvoll, wenn neben der Hypertonie ein eindeutiger Volumenüberschuss vorliegt (z.B. bei einer Linksherzinsuffizienz mit Lungenödem).

Labetalol (Trandate®) ist ein nicht-selektiver Betablocker, der in geringerem Mass auch α_1 -Rezeptoren blockiert und deshalb nach intravenöser Gabe eine rasche Blutdrucksenkung bewirkt. Wie Nitroprussid-Natrium kann es bei- nahe immer eingesetzt werden, wenn eine parenterale Behandlung erforderlich ist. Es steht auch als Tabletten zur Verfügung, so dass eine Langzeitbehandlung mit derselben Substanz weitergeführt werden kann. Für Labetalol gelten die üblichen Kontraindikationen der Betablocker.

Nitroglycerin dilatiert vor allem die venösen, in höherer Dosis auch die arteriellen Gefässe. Seine antihypertensive Wirkung ist geringer als diejenige von Nitroprussid-Natrium. Intravenös verabreichtes Nitroglycerin (Nitronal®, Perlinganit®) ist eine gute Wahl, wenn die Hypertonie mit akuter koronarer Herzkrankheit oder akuter Linksherzinsuffizienz einhergeht. Auch in der Koronarchirurgie und bei neurochirurgischen Eingriffen hat sich Nitroglycerin als nützlich erwiesen.

Phentolamin (Regitin®) ist ein α -Rezeptorenblocker, der ausschliesslich zur Behandlung von Blutdruckkrisen bei Phäochromozytom geeignet ist.

Urapidil (Ebrantil®) weist einerseits die Eigenschaften eines α_1 -Rezeptorantagonisten, andererseits aber auch eine zentralnervöse Wirkungskomponente auf.¹⁴ Die intravenöse Verabreichung dieses Medikamentes hat in mehreren kleinen Studien bei Hypertonie-Notfällen verschiedener Ursache gute Resultate ergeben. Im Gegensatz zu anderen Antihypertensiva scheint Urapidil in der Regel nicht zu erhöhtem Hirndruck zu führen.¹⁵ Es kommt als Alternative zu Natrium-Nitroprussid in Frage, kann aber nach der akuten Phase auch oral verabreicht werden.

Schlussfolgerungen

In Anbetracht der Risiken einer raschen Blutdrucksenkung soll die individuelle Situation von Betroffenen vor dem Beginn einer Blutdruck-Notfalltherapie sorgfältig geklärt werden. Ist eine dringliche Therapie indiziert, so kann diese oft mit oral verabreichbaren Medikamenten durchgeführt werden. Nifedipin und Captopril sind heute die wichtigsten Mittel zur oralen Behandlung. Eine parenterale Behandlung ist aufwendiger; erlaubt jedoch eine zuverlässigere Steuerung der Blutdruckwerte. Natrium-Nitroprussid ist dann das Mittel der Wahl. Als Alternativen zur parenteralen oder oralen Therapie kommen insbesondere Clonidin, Labetalol und Urapidil in Betracht. Nitroglycerin kann besonders bei koronaren Problemen, Dihydralazin bei Eklampsie indiziert sein.

Literatur

- 1 Houston MC. Prog Cardiovasc Dis 1989; 32: 99-148
- 2 Stumpf JL. Clin Pharm 1988; 7: 582-91
- 3 Reuler JB, Magarian GJ. J Gen Intern Med 1988; 3: 64-74
- 4 Calhoun DA, Oparil S. N Engl J Med 1990; 323: 1177-83
- 5 Ram CVS. Am Heart J 1991; 122: 356-62
- 6 Houston MC. Am Heart J 1986; 111: 963-9
- 7 Gifford RW Jr. JAMA 1991; 266: 829-35
- 8 O'Mailia JJ et al. Ann Intern Med 1987; 107: 185-6
- 9 Schwartz M et al. Arch Intern Med 1990; 150: 686-7
- 10 Angeli P et al. Arch Intern Med 1991; 151: 678-82
- 11 Houston MC. Arch Intern Med 1986; 146: 586-9
- 12 Kaplan NM, ed. Clinical Hypertension. Baltimore: Williams & Wilkins, 1990: 268-82
- 13 Garcia JV Jr, Vidt DG. Drugs 1987; 34: 263-78
- 14 Langtry HD et al. Drugs 1989; 38: 900-40
- 15 Nielsen LH et al. Ugeskr Laegr 1990; 152: 1217-9

Mitarbeiter dieser Ausgabe:

Dr. UP. Masche, Mattenstr. 20, CH-4058 Basel
Prof. Dr. O. Bertel, Kardiologie, Medizinische Klinik, Stadtspital Triemli, CH-8063 Zürich
Prof. Dr. D. Conen, Medizinische Klinik, Kantonsspital, CH-5001 Aarau
Prof. Dr. W. Vetter, Medizinische Poliklinik, 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, Peter Ritzmann
Externe redaktionelle Mitarbeiter: Benedikt Holzer, Michael M. Kochen, Peter Koller, Eva Maurer, Johannes Schmidt
Verlagsmitarbeiterin: Judith Künzler

Bezugspreise: Jahresabonnement Fr. 86.- (Studenten Fr. 43.-),
Zweijahresabonnement Fr. 142.-, Einzelnummer Fr. 7.-
Infomed-Verlags-AG, Postfach 528, 9500 Wil 1, Telefon (073) 22 18 18
© 1992 Etzel Gysling Wil. All rights reserved.