

Ein neues Konzept in der Hochdrucktherapie

Alle Rechte, insbesondere das Recht der Vervielfältigung sowie der Übersetzung, vorbehalten. Kein Teil des Werkes darf in irgendeiner Form (durch Fotokopie, Mikrofilm oder ein anderes Verfahren) ohne schriftliche Genehmigung des Verlages reproduziert oder unter Verwendung elektronischer Systeme verarbeitet, vervielfältigt oder verbreitet werden.

© 1984 Meducation Foundation
Clyancourt Corporation AG
Postfach 11
CH-6330 Cham
ISBN 3-905283-02-6

Druck: F. Csöngel, 1120 Wien

Contributed by the Meducation Foundation as a Public Service.
Medical education on a non-profit basis.



Inhaltsverzeichnis

Begrüßung E. PORPACZY N. STEGER K. H. J. BÜTTNER	7
Einleitende pharmakologische Bemerkungen zum Thema. O. KRAUPP	13
Die Bedeutung der Alpharezeptoren in der Hypertonie. D. MAGOMETSCHNIGG	19
Die Bedeutung der Hochdrucktherapie. Stellenwert des Urapidil. J. JAHNECKE	25
Ebrantil®, Profil eines neuen Antihypertонikums. E. G. BRUCKSCHEN	31
Haemodynamische und telemetrische Untersuchungen mit Urapidil. H. POZENEL	47
Urapidil bei hypertensiven Notfallsituationen. P. SCHUSTER	57
Pharmakokinetik von Urapidil bei Patienten mit gestörter Nierenfunktion. M. VLAHO	65
Urapidil und Elektrolyte, Lipide und Lipoproteine im Serum. D. P. MERTZ	73
Gebrauch von Antihypertensiva in der perioperativen Phase bei neurochirurgischen Patienten. H. VAN AKEN	83
Haemodynamik und Erfahrungen bei Patienten mit Herzinsuffizienz (Akut- und Langzeittherapie). W. REITERER	95
DISKUSSIONSBEITRÄGE	101

Hämodynamische Untersuchungen bei Patienten mit Hypertonie und Herzinsuffizienz

(Akut- und Langzeittherapie)

Univ.-Doz. Dr. W. Reiterer

Allgemeine Poliklinik der Stadt Wien, I. Medizinische Abteilung

Vorstand: Univ.-Prof. Dr. H. Czitober

Bei der Abnahme der *Herzleistung* ist zur Funktionsverbesserung ein gezielter pharmakologischer Angriff auf sogenannte Determinanten der Herzarbeit, des myokardialen Sauerstoffbedarfes, zu überlegen. An erster Stelle stehen Maßnahmen zur Verminderung der *Wandspannung*. Diese komplexe Größe wird durch die Nachlast, den entwickelten systolischen Blutdruck, durch die diastolische Füllung und Vordehnung des Ventrikels (Vorlast) und die Wandstärke bestimmt. An zweiter Stelle steht der Einfluß auf die *Herzfrequenz*, um hiermit die Herzarbeit zu verringern und die Perfusionszeit in der Diastole zu verlängern. An dritter Stelle steht der Einfluß auf die Kontraktilität (adrenerge Stimulation), ein Mechanismus, der bei bestehender Herzinsuffizienz tunlichst nicht negativ beeinflusst werden soll. In der Behandlung der Herzinsuffizienz haben sich neben der Basistherapie mit Digitalis und Diuretika Katecholamine und insbesondere Vasodilantien als nützlich erwiesen.

Zur ausreichenden Beurteilung einer antihypertensiven Therapie sind die Meßwerte unter Ruhebedingungen unbedingt durch Befunde über die Blutdruckregulation unter körperlicher Belastung zu ergänzen, wobei ich die 2-min.-Stufen-Ergometrie (1) routinemäßig einsetze. Bei Patienten mit klinisch-anamnestischen Hinweisen auf eine wesentliche Einschränkung der myokardialen Funktionsreserven ergänze ich die Aussagen über die verbliebene Restfunktion durch invasive hämodynamische Untersuchungen (2). Neben Akutuntersuchungen kommt vor allem der Nachuntersuchung unter oraler Dauertherapie eine große praktische Bedeutung zu, um den günstigen Dauereffekt einer Medikation zu beweisen und die Anwendung zu rechtfertigen.

1. Akuteffekte von Urapidil

20 Patienten (mittleres Alter 55,8; mittleres Körpergewicht 81,3 kg) nahmen aus freien Stücken an der Untersuchung teil. Die Indikation zur invasiven Untersuchung stellte sich zur Erfassung der verbliebenen Herzfunktion bei einem Status post manifester Linksherzinsuffizienz (Lungenödem) mit bzw. infolge arterieller Hypertonie. Aus ethischen Gründen war eine längerdauernde Unterbrechung der Basistherapie bei diesen Patienten nicht vertretbar: somit waren Digitalispräparate als Dauermedikation zugelassen, aber sonstige Medikamente, wie Diuretika, Antihypertensiva und Nitropräparate, wurden am Untersuchungstag nicht eingenommen.

Die rechnerunterstützte Untersuchung bestand, abgesehen von einer Messung unter Ruhebedingungen im Liegen, aus einer Volumenbelastung durch Hochlagerung der Beine (3) und aus einer Fahrradergometerarbeit

im Liegen. Neben ergospirometrischen Daten wurden die Druckwerte im kleinen Kreislauf mittels Einschwemm-katheters und die Blutdruckwerte im großen Kreislauf auskultatorisch gemessen. Das Herzminutenvolumen und abgeleitete Größen der zentralen Hämodynamik wurden nach dem direkten Fick'schen Prinzip sofort errechnet und on-line dargestellt.

Nach der Bestimmung der Ausgangswerte (Kontrolle) wurde eine Pause von 15 min. eingeschaltet und zehn Minuten nach Applikation von Urapidil (25 mg i.v. innerhalb von 2 min.; bei zwei Patienten jeweils 50 mg i.v.) erfolgte eine neuerliche Volumenbelastung im Lagerungsversuch (LV). Für die Ergometerarbeit wurde das gleiche Belastungs-steady-state gewählt wie im Vorversuch (46,7 Watt im Mittel).

Die erhobenen Daten wurden mit Hilfe eines Tischrechnersystems (HP-85) statistisch untersucht (Student-t-Test für verbundene Stichproben, Korrelationsanalyse). In dieser Arbeit werden zum besseren Verständnis nur ausgewählte Daten vereinfacht dargestellt (Mittelwerte, prozentuelle Veränderungen, statistische Signifikanz).

Bei placebokontrollierten Voruntersuchungen war eine gute Reproduzierbarkeit der Meßwerte unter Volumenbelastung und dynamischer Arbeit nach der vorliegenden Versuchsanordnung (Kontrolle, Intervention) festgestellt worden. Zur Beurteilung der Abweichung der Patienten vom Normalverhalten sind laboreigene Normalwerte für die entsprechende Altersgruppe in die Tabelle eingefügt.

Abkürzungen: FH = Herzfrequenz (Schläge/min.), BPpm = arterieller Mitteldruck (mm Hg), PApm = Pulmonalarterienmitteldruck (mm Hg), PAEDP = enddiastolischer Pulmonalarteriendruck (Index für den linksventrikulären Füllungsdruck, mm Hg), CI = Herzindex (Herzminutenvolumen/m² KO; l/min./m² KO = Körperoberfläche), SV = Schlagvolumen (ml/Schlag), PVR = peripherer Gefäßwiderstand (dyn. sec. cm⁻⁵), PulmVR = pulmonal-vaskulärer Gefäßwiderstand (dyn. sec. cm⁻⁵), VO₂ = Sauerstoffaufnahme (l/min. STPD) und VE = Atemminutenvolumen (l/min. BTPS).

In Tabelle 1 sind die Mittelwerte von 20 Patienten mit den prozentuellen Veränderungen unter Akutintervention mit 25 mg Urapidil im Mittel angegeben.

Die Abbildung 1 zeigt die Veränderungen der Einzelwerte PAEDP und CI im myokardialen Funktionsdiagramm mit der günstigen Linksverschiebung in Richtung der Normalperson (NP; die eingetragenen Werte entsprechen dem Ruhewert, der Volumenbelastung und den Belastungsstufen 20, 50 und 100 Watt).

Parameter	Lagerungsversuch			dynamische Arbeit		
	Soll	Kontrolle	Urapidil (%)	Soll	Kontrolle	Urapidil (%)
FH	77	79,3	+9,3 ⁺⁺⁺	100	109,7	+5,5 ⁺⁺⁺
BPpm	104	120,1	-8,2 ⁺⁺⁺	117	137,1	-8,3 ⁺⁺⁺
PApm	19	27,0	-29,6 ⁺⁺⁺	24	43,3	-33,6 ⁺⁺⁺
PAEDP	11	18,0	-31,6 ⁺⁺⁺	13	29,6	-36,0 ⁺⁺⁺
CI	4,2	3,5	-4,2	6,7	4,8	+7,1 ⁺⁺⁺
SV	103	87,3	-12,3 ⁺⁺⁺	121	85,9	+1,7
PVR	1104	1443,2	-1,5	732	1236,0	-14,6 ⁺⁺⁺
PulmVR	202	320,3	-23,8 ⁺⁺⁺	161	393,6	-29,6 ⁺⁺⁺
VO ₂	0,34	0,32	-7,0 ⁺⁺	1,06	0,95	+0,9
VE	8,5	9,0	+5,2	25,0	28,7	-5,0 ⁺⁺
(n = 20; \bar{x})	Volumenbelastung			Arbeit im Liegen (46,7 Watt)		

Tab. 1: Zentrale Häodynamik unter der Akutanwendung von Urapidil (25 mg i.v. im Mittel).

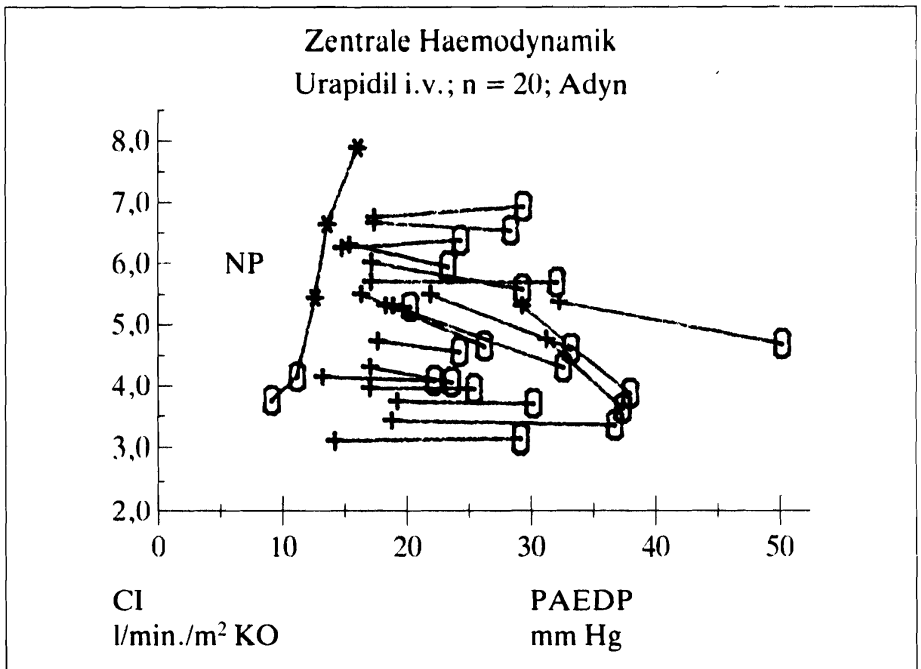


Abb. 1: Die Akutwirkung von Urapidil auf die Belastungshämodynamik (O = Kontrolle; + = Urapidil). Diagramm der Myokardfunktion, gebildet aus linksventrikulärem Füllungsdruck (PAEDP) und Volumenleistung (CI).

Bei der Besprechung der erhobenen Befunde sind vorerst die Ausgangswerte zu charakterisieren. Durch Anheben der Beine in liegender Position auf die Pedale des Ergometers tritt eine Blutumverteilung zentralwärts auf (Vergrößerung des zentralvenösen Blutvolumens um 200 bis 300 ml). Im Vergleich zur Normalperson finden wir eine deutliche Druckerhöhung im kleinen Kreislauf (PAEDP, PAp_m) mit erhöhter Nachlast (BP_{pm}) und normaler Volumenleistung (CI). Bei der Akutanwendung von Urapidil (i.v.) kommt es zur Druckentlastung im kleinen und großen Kreislauf mit regulativem Anstieg der Herzfrequenz. Das Herzminutenvolumen bleibt nahezu konstant (-4,2%, n. sig.). Die Drucksenkung im Niederdrucksystem (venöses pooling) überwiegt im Vergleich zur Nachlastreduktion im Verhältnis von 1:3,75 (bezogen auf die prozentuellen Veränderungen). Bei der Betrachtung der individuellen Daten (invasive Untersuchungsdaten bei Patienten mit eingeschränkter Herzfunktion sind nur mit Vorbehalt zu verallgemeinern.) fällt auf, daß bei 7 Patienten eine deutlichere Abnahme der Volumenleistung (CI) auftrat. Durch die kräftige Reduktion der Vorlast (venöses pooling) könnte bei verminderter Myokard-Compliance (Herzhypertrophie) der kritische Füllungsdruck erreicht worden sein, weswegen die allerdings unkritische Abnahme der Volumenleistung erfolgte. Die Nachlastreduktion (Abnahme des arteriellen Blutdruckes) tritt bei diesen Patienten infolge der medikamentösen Basistherapie und Vorbehandlung nicht zu sehr in Erscheinung.

Unter geringer Belastung (47 Watt im steady-state, ca. 1,0 l/min. Sauerstoffaufnahme im Mittel) weisen die Patienten eine Hyperzirkulation auf (vermindertes Herzminutenvolumen) mit hoher Nachlast und mit abnormem Druckanstieg im kleinen Kreislauf (PAEDP im Mittel 29,6 mm Hg, Soll 13 mm Hg; Überhöhung von +128%). Nach intravenöser Gabe von Urapidil kommt es unter der Nachlast- und Vorlastreduktion zu einer günstigen Annäherung an die Funktionskurve der Normalperson (PAEDP versus CI) mit Anstieg der Volumenleistung. Eine ausführliche Analyse der hämodynamischen Daten bei 10 Patienten ist an anderer Stelle publiziert worden (4).

2. Dauerwirkung von Urapidil

Bei bislang 10 Patienten wurden die hämodynamischen Untersuchungen nach mindestens 2monatiger oraler Therapie wiederholt (mittleres Alter 56,8; mittleres Körpergewicht 83,9 kg). Am Untersuchungstag wurden die invasiven Leistungsprüfungen 2 h nach oraler Einnahme von 1 Kapsel Urapidil (30 mg) durchgeführt. Neben der Basistherapie mit Digitalis, Diuretika, Depot-Nitro-Präparaten, Antiarrhythmika und Broncholytika lag die mittlere Dosis von Urapidil bei 84 mg/die (range 60–120 mg/die). Die Zusatzmedikation wurde während des Beobachtungszeitraumes konstant gehalten.

Die Kontrollwerte der Patienten sind im wesentlichen mit den zuvor besprochenen Daten (Akutversuch bei 20 Patienten) vergleichbar. Im Vergleich zum Akutversuch (Volumenbelastung, dynamische Arbeit; Werte nicht angeführt) sind die Verbesserungen der zentralen Hämodynamik

wohl geringer ausgeprägt, jedoch aus leistungsphysiologischer Sicht durchaus zufriedenstellend (s. Tab. 2). So persistiert unter Volumenbelastung das Bild des venösen pooling mit fehlendem Frequenzanstieg und konstanter Volumenleistung (CI). Der arterielle Mitteldruck bleibt bei mäßig erhöhtem Ausgangswert unverändert. Unter körperlicher Belastung (48,5 Watt im steady-state) ist eine nicht signifikante Steigerung der Volumenleistung festzustellen (CI: +10,6%; SV: +12,1%) mit günstiger Drucksenkung im kleinen Kreislauf, aber geringer Abnahme der Nachlast (BPpm: -5,4%; n. sig.). Die errechneten Kreislaufwiderstände im kleinen und großen Kreislauf sinken um -27,3% bzw. -13,5% im Mittel.

Parameter	Lagerungsversuch			dynamische Arbeit		
	Soll	Kontrolle	Urapidil (%)	Soll	Kontrolle	Urapidil (%)
FH	77	83,5	+2,4	100	113,6	-0,6
BPpm	104	115,4	-0,5	117	133,5	-5,4
PApm	19	30,3	-17,5 ⁺⁺⁺	24	49,6	-20,1 ⁺⁺⁺
PAEDP	11	20,7	-20,8 ⁺⁺⁺	13	34,7	-25,7 ⁺⁺⁺
CI	4,2	3,6	+1,4	6,7	4,6	+10,6
SV	103	85,1	-1,8	121	80,7	+12,1
PVR	1104	1370,1	-1,8	732	1230,7	-13,5 ⁺⁺⁺
PulmVR	202	346,8	-16,5 ⁺⁺	161	454,5	-27,3 ⁺⁺⁺
VO ₂	0,34	0,35	-4,1	1,06	0,95	-5,7
VE	8,5	9,1	-1,9	25,0	28,1	-9,5
(n = 10; \bar{x})	Volumenbelastung			Arbeit im Liegen (48,5 Watt)		

Tab. 2: Zentrale Hämodynamik unter oraler Dauertherapie mit Urapidil (84 mg/die im Mittel) durch mindestens 2 Monate.

Bei einzelnen Patienten mußte in der nachfolgenden Beobachtungsphase infolge des Anstieges des arteriellen Blutdruckes die antihypertensive Therapie verstärkt werden. Bei dieser speziellen Patientengruppe mit eingeschränkter Herzfunktion ist eine Verbesserung der Volumen- und Druckleistung des Herzens als Ursache für die Blutdrucksteigerung anzunehmen. Es liegt somit nur ein scheinbares Nachlassen der antihypertensiven Therapie vor.

Zusammenfassung

Aufgrund der Untersuchungen bei Patienten mit Hypertonie und eingeschränkter Myokardfunktion (Status post Lungenödem) sind sowohl bei der Akutanwendung (i. v.) als auch bei der oralen Dauertherapie mit Urapidil günstige Verbesserungen der Myokardfunktion anhand invasiver Meßwerte der zentralen Hämodynamik festzustellen.

Die *Nachlastreduktion* (arterieller Mitteldruck) beträgt unter körperlicher Belastung im Akutversuch (25 mg Urapidil i. v.) im Mittel $-8,3\%$ ($2 p \leq 0,01$). Bei oraler Dauertherapie (84 mg/die Urapidil) 2 Stunden nach Einnahme einer Kapsel Urapidil ($\dot{\approx}$ 30 mg) liegt die arterielle Drucksenkung im Mittel bei $-5,4\%$ (n. sig.). Als Parameter für die *Vorlastreduktion* (venöses pooling – zentralvenöse Compliance unter Volumenbelastung) kommt es im Akutversuch zu einem Abfall des mittleren Pulmonalarterien-druckes um -30% ($2 p \leq 0,01$), bei oraler Dauertherapie liegt der Abfall bei $-18,0\%$ im Mittel ($2 p \leq 0,01$). Die Herzfrequenz steigt im Akutversuch (Volumenbelastung/dynamische Arbeit) um $+9,3/+5,5\%$ an ($2 p \leq 0,01$). Unter der oralen Dauertherapie fehlt eine signifikante Änderung der Herzfrequenz ($+ 2,4/-0,6\%$ im Mittel im Vergleich zum Kontrollwert). Die *Volumenleistung* (Herzindex) steigt im Akutversuch primär infolge der Zunahme der Herzfrequenz (CI: $+7,1\%$; $2 p \leq 0,01$), da das Schlagvolumen unter körperlicher Belastung praktisch unverändert bleibt (SV: $+1,7\%$; n. sig.). Unter der oralen Dauertherapie ist eine nicht signifikante Steigerung der Pumpfunktion zu beobachten (CI: $+10,6\%$; SV: $+12,1\%$). Die *Kreislaufwiderstände* sinken unter körperlicher Belastung signifikant ab (PVR: $-14,6\%$; PulmVR: $-39,6\%$; $2 p \leq 0,01$), wobei dieser Effekt durch die orale Dauertherapie erhalten bleibt (PVR: $-13,5\%$; PulmVR: $-27,3\%$; $2 p \leq 0,01$).

Bei Patienten mit eingeschränkter Herzfunktion (arterielle Hypertonie, Status post Linksherzversagen) wird durch Urapidil eine günstige Verbesserung der Myokardfunktion sowohl akut (i. v.-Applikation) erzielt, als auch durch orale Applikation aufrechterhalten (Dauertherapie). Die Druckentlastung (Nachlast- und Vorlastreduktion) stellt ein wichtiges therapeutisches Prinzip dar, um die Myokardfunktion zu verbessern.

Literatur:

1. Reiterer, W. Methodik eines rektangulär-triangularen Belastungstestes. Herz/Kreislauf 7 (1975), 457
2. Reiterer, W. Computer assisted evaluation of ergospirometric parameter and central hemodynamics in exercise testing. Computers in Cardiology, S. 265. IEEE Catalog. No. 76CH1160-1C.
3. Reiterer, W., Nissel, H. und Czitober, H. Hämodynamik des Lungenkreislaufes im höheren Alter. Tagungsbericht der Arbeitsgemeinschaft für klinische Atemphysiologie. Österr. Gesellschaft für Lungenerkrankung und Tuberkulose, S. 156 (1975). Graz.
4. Reiterer, W. Der Akuteffekt von Urapidil (i. v.) auf die Belastungshämodynamik bei Hypertonikern mit Linksherzinsuffizienz. In: Urapidil – Darstellung einer neuen antihypertensiven Substanz. Hrsg. W. Kaufmann, E. G. Bruckchen. Excerpta Medica Amsterdam 1982, S. 166.
5. Reiterer, W. Acute and longterm effects of urapidil on exercise hemodynamics in patients with hypertension and congestive heart failure. First Europ. Meeting on Hypertension, Milan. University of Milan, Ricerca Scientifica ed Educazione Permanente, Suppl. 33 (1983), 368.