

Therapie der hypertensiven Krise

Barbara Suwelack, Ulf Gerhardt, Helge Hohage¹

ZUSAMMENFASSUNG

Die hypertensive Krise stellt mit ihren kardialen, zerebralen und renalen Folgeerscheinungen eine potentiell lebensbedrohliche Komplikation der arteriellen Hypertonie dar. Bei einem hypertensiven Notfall (emergency), der den Patienten vital gefährdet, geht der kritische Blutdruckanstieg mit Organschäden wie der Enzephalopathie, einer akuten Linksherzinsuffizienz, Angina pectoris, Herzinfarkt oder einem dissezierenden Aortenaneurysma einher. Der hypertensive Notfall erfordert eine umgehende effektive Blutdrucksenkung innerhalb von Minuten. Liegt eine Dringlichkeit (urgency) vor, bei der die oben genannten Folgeerscheinungen und Symptome bei stark erhöhten Blutdruckwerten fehlen, reicht eine langsame Absenkung des arteriellen Blutdrucks über mehrere Stunden aus. Die Auswirkung der Hypertonie auf die Zielorganfunktion muß gegen das Risiko einer exzessiven Blutdrucksenkung abgewogen werden. Das Ausmaß der notwendigen Drucksenkung sowie die Wahl des geeigneten Antihypertensivums werden durch die klinische Symptomatik, Kontraindikationen, Dauer und Ausmaß der Blutdrucksteigerung und die zugrundeliegenden Vorerkrankungen des Patienten bestimmt. Eine zu langsame, aber auch eine zu rasche Blutdrucksenkung können zu schwerwiegenden Folgeerscheinungen führen. Bei einer hypertensiven Dringlichkeit ohne Endorgankomplika-tionen ist meist eine allmähliche Blutdrucksenkung mit oral verabreichten Antihypertensiva ausreichend. Mittel der Wahl sind Urapidil intravenös und Nitroglycerin.

Schlüsselwörter: Hypertensive Krise · Hypertensiver Notfall · Hypertensive Dringlichkeit · Komplikationen · Therapie · Ursachen

Med Klin 2000;95:286–92.

ABSTRACT

Therapy of Hypertensive Crisis

Hypertensive crisis is defined as an extreme elevation of arterial blood pressure, with diastolic pressure > 120 mm Hg, and represents an imminent risk to the patient. In such cases, a rapid orientating diagnosis and adequate antihypertensive treatment to avoid sequelae are needed, sometimes even before diagnostic tests are completed. Hypertensive emergencies and hypertensive urgencies can be distinguished. If the critical increase in blood pressure is associated with end-organ damage such as encephalopathy, acute left heart failure and pulmonary edema, angina pectoris, myocardial infarction or dissecting aortic aneurysm, a hypertensive emergency is present, that is an acute threat to the patient's life. A hypertensive emergency requires effective lowering of blood pressure within minutes, but not necessarily to normal range. The choice of suitable antihypertensive agents depends on clinical symptoms, contraindications, duration of pressure elevation and underlying conditions, prior cardiovascular, cerebrovascular and renal disorders. The risk of imminent end-organ damage must be weighed against the risk of rapid blood pressure lowering. In hyper-

Die hypertensive Krise ist definiti-onsgemäß eine kritische Erhöhung des arteriellen Blutdrucks. Mit ihren kardialen, zerebralen und renalen Folgeerscheinungen gehört sie zu den bedrohlichsten Komplikationen der Hypertonie und stellt eine unmittelbare vitale Gefährdung des Patienten dar. Innerhalb von Stunden kann sie zum Tod führen, oder es drohen irreversible Organschäden. Die Definition einer hypertensiven Krise ist nicht an bestimmte Blutdruckgrenzen gebunden (Tabelle 1). Der diastolische Blutdruck ist meist auf > 120 mm Hg erhöht [5, 8, 13, 17]. Die hypertensiven Krisen werden heute eingeteilt in den hypertensiven Notfall (hypertensive emergency), bei dem erhöhte Blutdruckwerte mit lebensbedrohlichen Zielorganschäden einhergehen, und in die hypertensive Dringlichkeit (hypertensive urgency) mit Fehlen von Organschäden [10, 12]. Der hypertensive Notfall erfordert eine sofortige, meist parenterale medikamentöse Blutdrucksenkung innerhalb von Minuten um maximal 25% des Ausgangswertes. Die hypertensive Dringlichkeit verlangt eine langsame Drucksenkung mit oral verabreichten Antihypertensiva innerhalb von mehreren Stunden bis Tagen [2, 4, 17, 20].

Eine hypertensive Enzephalopathie tritt bei einer plötzlichen, starken Blutdruckerhöhung auf. Heftige Kopfschmerzen und unterschiedliche Grade der Bewußtseinsstörung sind typische Symptome, die unter Blutdrucksenkung reversibel sind.

Die Bedrohlichkeit der Blutdruckerhöhung und die Schwere der Symptomatik hängen jedoch nicht von den absoluten Blutdruckwerten ab. Entscheidend sind Geschwindigkeit und Dauer des Blutdruckanstiegs sowie das Vorliegen bereits bestehender Organschäden (Herz, Gehirn, Niere, Aorta). Ältere Patienten mit einer chronischen Hypertonie tolerieren oft höhere Blutdruckwerte, während schon geringe akute Blutdrucksteigerungen bei jüngeren

¹ Medizinische Poliklinik (Direktor: Prof. Dr. med. K. H. Rahn) der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster.

Patienten und aus einer normotensiven Blutdrucklage heraus eine besondere Gefahr darstellen, zum Beispiel Präeklampsie/Eklampsie, akute Glomerulonephritis [3, 11, 15].

ÄTIOLOGIE

Hochdruckkrisen können im Verlauf jeder Form der arteriellen Hypertonie auftreten (Tabelle 2). Mit einer geschätzten Prävalenz der hypertensiven Dringlichkeit von 76% (urgencies) und des hypertensiven Notfalls von 24% (emergencies) präsentieren sich Hochdruckkrisen in der Notfallversorgung [18] und machen damit etwa ein Viertel aller Notfälle aus. In 90% der Fälle liegt eine essentielle Hypertonie zugrunde. Die Inzidenz der hypertensiven Krise bei Patienten mit essentieller Hypertonie ist auf unter 1% gesunken [2, 12]. Häufige Ursachen sind ferner das Phäochromozytom, die renovaskuläre Hypertonie, die akute Glomerulonephritis und die Eklampsie. Das abrupte Absetzen antihypertensiver Medikamente – Clonidin, β -Blocker – löst nicht selten eine hypertensive Krise aus.

tensive urgencies without end-organ complications, blood pressure can be lowered more slowly over several hours, often with oral agents to avoid detrimental fall in blood pressure. The drugs of choice are mainly urapidil IV and nitroglycerine.

Key Words: Hypertensive emergency and urgency · Etiology · Complications · Therapy

Med Klin 2000;95:286–92.

Sympathomimetisch wirkende Medikamente und Drogen, Kokainmißbrauch, Amphetamine, trizyklische Antidepressiva und Interaktionen der Monoaminoxidase-(MAO-)Hemmer können eine hypertensive Krise imitieren. Vorsicht ist bei einem akuten zerebralen Insult geboten, der ebenso wie die akute intermittierende Porphyrurie zu einem vorübergehenden exzessiven Blutdruckanstieg führen kann, oft jedoch mit spontaner Normalisierung [10].

PATHOPHYSIOLOGIE

Die plötzliche Erhöhung des peripheren Gefäßwiderstandes und Vasokonstriktion

mit konsekutivem kritischen Blutdruckanstieg führen zum Versagen der zerebralen Autoregulation. Normalerweise wird durch die Autoregulation beim normotensiven Gesunden in weiten Grenzen des mittleren arteriellen Blutdrucks (MAD) von 60 bis 120 mm Hg ein konstanter zerebraler Blutfluß (CBF) aufrechterhalten. Innerhalb dieser Grenzen wird das Gehirn bei einem Blutdruckabfall vor ischämischer Schädigung, bei einem plötzlichen Blutdruckanstieg vor Hyperperfusion und perivaskulärem Ödem geschützt [10, 15]. Bei Überschreiten der kritischen Grenzwerte kommt es zur passiven Vasodilatation mit Zunahme des CBF, einer Mehrdurchblutung unter erhöhtem Druck sowie Hirnödem und hypertensiver Enzephalopathie. Durch die hirnödembedingte Kompression des Kapillarbettes entsteht eine zerebrale Ischämie. Bei der chronischen Hypertonie sind die Autoregulationsgrenzen der strukturell adaptierten Gefäße zu höheren MAD-Werten nach rechts verschoben. Folglich wird die obere Grenze erst bei einem wesentlich höheren MAD von > 170 bis 180 mm Hg durchbrochen. Daher entwickelt sich bei chronisch hypertensiven Patienten seltener und erst bei höheren Blutdruckwerten eine Enzephalopathie. Andererseits kann durch eine zu rasche Blutdrucksenkung unter die zu höheren Druckwerten ebenfalls nach rechts verschobene untere Autoregulationsgrenze schon bei einem MAD von > 100 bis 120 mm Hg eine zerebrale Hypoperfusion entstehen. Durch eine langsame Blutdrucksenkung können die Autoregulationsgrenzen normalisiert werden. Zentral vasodilatierende Antihypertensiva, zum Beispiel Nitroprussidnatrium, bewirken dagegen einen Anstieg des CBF und des intrazerebralen Drucks [11].

Auch in anderen Gefäßgebieten kommt es durch die exzessive Drucker-

Hypertensiver Notfall: Emergency

- Diastolische Blutdruckerhöhung > 120 mm Hg
- Assoziiert mit Endorganschädigung

Hypertensive Dringlichkeit: Urgency

- Diastolische Blutdruckerhöhung > 120 mm Hg
- Ohne Endorganschäden

Tabelle 1. Definition der hypertensiven Krise (nach [2]).

Ursachen
Essentielle Hypertonie
Sekundäre Hypertonieformen:
• Nierenarterienstenose
• Nierenparenchymerkrankungen (akute Glomerulonephritis, Vaskulitis)
Eklampsie, HELLP-Syndrom
Katecholaminsynonyme:
• MAO-Hemmer plus Tyramin
• Phäochromozytomkrise
• Drogen mit sympathomimetischer Wirkung (Kokain, Amphetamine)
Rebound-Hypertonie nach Absetzen von Antihypertensiva (Clonidin)
Schädel-Hirn-Trauma, Hirntumor, zerebrale Blutung, Infarkt
Guillain-Barré-Syndrom
Akute intermittierende Porphyrurie

Tabelle 2. Ätiologie der hypertensiven Krise (HELLP = Hämolyse, erhöhte Leberenzymwerte [elevated liver enzymes] und Thrombozytopenie [low platelet count]; MAO = Monoaminoxidase).

höhung zu Folgeschäden mit arterieller fibrinoider Nekrose, Endothelschädigung mit Störungen der Autoregulation, der Organperfusion und der Gerinnung [10, 16].

Aufgrund der häufig vorbestehenden hypertoniebedingten Linksherzhypertrophie und koronaren Herzerkrankung entstehen oft kardiale Komplikationen der hypertensiven Krise. Die durch die periphere Widerstandserhöhung erhöhte linksventrikuläre Nachlast beeinflusst die kardiale Hämodynamik durch die Zunahme des linksventrikulären Füllungsdrucks und der systolischen Wandspannung ungünstig. Der steigende myokardiale Sauerstoffverbrauch sowie der abnehmende koronare Blutfluß führen am hypertrophierten Herzen zu einer Abnahme der linksventrikulären Funktion und Auswurfleistung. Ein Circulus vitiosus mit weiterer Abnahme des Koronarflusses, Myokardischämie und Myokardinsuffizienz entsteht [10, 13].

KLINIK

Die klinische Symptomatik (Tabelle 3) ergibt sich als Konsequenz der Hochdruckwirkung auf die Zielorgane, die wiederum nicht allein von der Blutdruckhöhe, sondern vom Ausmaß, von der Geschwindigkeit, Dauer der vorbestehenden Hypertonie und Vorschädigung der Zielorgane abhängt.

Kopfschmerzen, Epistaxis, Übelkeit, Benommenheit und Schwindel sind häufige Symptome der hypertensiven Dringlichkeit. Thoraxschmerz, Dyspnoe, Herzrhythmusstörungen, Visusverlust und neurologische Defizite mit unterschiedlicher Bewußtseinsstörung von Somnolenz bis zum Koma sind bei hypertensiven Notfällen zu beobachten. Die Endorganschäden (Tabelle 4) manifestieren sich als hypertensive Enzephalopathie (16%), Hirninfarkt (24%), seltener (5%) als intrazerebrale Hämorrhagie [20]. Nicht selten stehen kardiale Komplikationen, Linksherzversagen mit Lungenödem, Angina pectoris und Myokardinfarkt, im Vordergrund. Vaskuläre Komplikationen wie das dissezierende Aortenaneurysma, ein akutes Nierenversagen und die hypertensive Retinopathie, Fundusveränderungen Grad III und IV mit Exsudaten, Blutungen und Papillenödem können auftreten [11, 17, 20]. Oligurie,

Symptome	
Kardial	Angina pectoris, Dyspnoe, Herzrhythmusstörungen
Zerebral	Kopfschmerzen Erbrechen Sehstörungen, Visusverlust Verwirrtheit, Somnolenz, Koma
Renal	Krampfanfälle, Paresen Oligurie, Anurie Hämaturie, Proteinurie

Tabelle 3. Symptomatik des hypertensiven Notfalls.

Endorganschaden
Hypertensive Enzephalopathie
Hirninfarkt
Intrazerebrale Blutung
Akutes Linksherzversagen mit Lungenödem
Angina pectoris, Myokardinfarkt
Dissezierendes Aortenaneurysma
Hypertensive Retinopathie Grad III – IV
Akutes Nierenversagen

Tabelle 4. Manifestation der Endorganschäden beim hypertensiven Notfall.

Anurie, Azotämie, Hämaturie und Proteinurie sind renale Symptome der Nierenschädigung. Differentialdiagnostisch ist eine Glomerulonephritis auszuschließen.

THERAPIE

Vor Therapiebeginn müssen die exzessiv erhöhten Blutdruckwerte durch wiederholte Messung bestätigt werden. Eine orientierende Notfalldiagnostik soll möglichst rasch klären, inwieweit durch die Blutdrucksteigerung Organschäden drohen bzw. bereits eingetreten sind. Sie darf effektive Therapiemaßnahmen nicht verzögern [5, 18]. Anamnese und körperliche Untersuchung helfen darüber hinaus zu entscheiden, ob der Patient zum invasiven Blutdruckmonitoring auf die Intensivstation verlegt werden muß. Insbesondere müssen Apoplex, Myokardinfarkt und eine Aortendissektion umgehend erfaßt werden.

Als Basisdiagnostik sind folgende Untersuchungen erforderlich: Blutbild, Serumelektrolyte, -harnstoff, -kreatinin, Urinstatus, Röntgen-Thorax,

EKG. Bei Verdacht auf eine Nierenarterienstenose ist eine Nieren-(Doppler-)Sonographie, bei Verdacht auf ein Aortenaneurysma eine Abdomensonographie sinnvoll. Eine kraniale Computertomographie bzw. Magnetresonanztomographie ist bei neurologischer Symptomatik zum Ausschluß einer Hämorrhagie oder eines Hirninfarktes indiziert. Arterieller Blutdruck, Nierenfunktion, Flüssigkeits- und Elektrolythaushalt müssen engmaschig, jedoch nicht immer invasiv überwacht werden. Des weiteren sollte eine Urinausscheidung von mindestens 1 bis 1,5 l/die aufrechterhalten werden.

Therapieziel ist die Blutdrucksenkung zur Abwendung und Begrenzung von Endorganschäden. Bei Vorliegen eines hypertensiven Notfalls muß der Blutdruck möglichst rasch gesenkt werden, jedoch ohne sofort normotensive Blutdruckwerte zu erreichen. Grundsätzlich ist eine Übertherapie wegen des Risikos ischämischer Schäden zu vermeiden. In der hypertensiven Notfallsituation sollte der MAD um 15 bis 25% des Ausgangswertes in den erst 60 bis 90 min gesenkt werden [8, 13, 17]. Eine

Medikament	Dosis	Wirkungseintritt
Nifedipin	5- bis 10-mg-Kps. (p.o./s.l.)	5–10 min
Glyceroltrinitrat	1,2-mg-Spray/Kps.	1–2 min, Wiederholung!
Nitrendipin	5-mg-Phiole	5–10 min
Captopril	6,25–25 mg	15 min
<i>Alternativ bei ungenügender Blutdrucksenkung:</i>		
Urapidil	25 mg i.v.	10 min, Wiederholung!
Clonidin	0,075 mg i.v.	10 min, cave: Sedation!

Tabelle 5. Ambulante Therapie der hypertensiven Krise.

Medikament	Dosierung	Beachte
Urapidil	25 mg Bolus, dann 250 mg/24 h	Palpitationen, Kopfschmerz
Clonidin	75–300 µg	Sedation, Bradykardie
Glyceroltrinitrat	5–100 µg/min	Kopfschmerz, Nausea, Toleranzentwicklung
Nifedipin	0,5–1,25 mg/h	Tachykardie, Flush
Diazoxid	50–100 mg Bolus je 5–10 min bis max. 600 mg	Tachykardie, Hypotonie, kontraindiziert bei koronarer Herzkrankheit, Insult, Aortendissektion
Nitroprussidnatrium	0,25–2–6 µg/kg/min	Risiko: Thiozyanat- + Zyanatintoxikation (Spiegelbestimmung)
Enalaprilat	0,625–1,25 mg alle 6 h	Nicht bei Verdacht auf Nierenarterienstenose
Dihydralazin	6,25–25 mg, max. 100 mg/die	Bei Präeklampsie/Eklampsie
Phentolamin*	0,5–1 mg Bolus/1–5 mg/min	Phäochromozytom
Fenoldopam	0,1–0,6 µg/kg/min	Natriurese!
Esmolol	200–500 µg/kg/min für 4 min, dann 50–300 µg/kg/min	Nausea, Hypotonie
Propranolol	0,5–1 mg	Bei Aortendissektion Cave: β-Blocker-Kontraindikationen!

Tabelle 6. Stationäre parenterale Therapie der hypertensiven Krise. * In Deutschland vom Markt genommen.

Senkung des systolischen auf 160 bis 170 mm Hg und des diastolischen Blutdruck auf initial 110 mm Hg ist ausreichend [11, 12, 17]. Treten nach Therapiebeginn Symptome einer zerebralen oder myokardialen Ischämie neu auf, ist der Blutdruck weniger stark zu senken, und Werte > 110 mm Hg diastolisch müssen akzeptiert werden. Es empfiehlt sich, den Notfallpatienten unter intensivmedizinischen Bedingungen mit engmaschiger Kontrolle des Blutdrucks und der Vitalfunktionen zu überwachen. Eine weitere, maximal 25%ige

Senkung des MAD sollte erst nach 24 bis 48 h erreicht werden [2]. Innerhalb einer Woche sollte dann die Einstellung auf normotensive Blutdruckwerte erfolgen. Irreversible ischämische Komplikationen drohen bei zu aggressiver initialer Blutdrucksenkung von mehr als 50% des Ausgangswertes. Eine kritische Reduktion des retinalen Blutflusses kann zur Erblindung führen [3]. Eine stärkere Senkung des Mitteldrucks ist dagegen bei der akuten Linksherzinsuffizienz und der Aortendissektion erforderlich.

Ältere Patienten und Patienten mit Hirngefäßerkrankung, zum Beispiel Karotisstenosen, reagieren besonders empfindlich auf eine abrupte Blutdrucksenkung. Wird der Blutdruck unter antihypertensiver Medikation allmählich gesenkt, kommt es zu einer Linksverschiebung und Normalisierung der zerebralen Autoregulationsgrenzen, so daß auch niedrigere Druckwerte toleriert werden.

Bei krisenhaftem Blutdruckerhöhung ohne Organkomplikationen (hypertensive Dringlichkeit) ist keine sofortige Blutdrucksenkung erforderlich [2, 18]. Der Patient sollte zunächst einmal – möglichst in einem ruhigen und abgedunkelten Raum – in eine liegende Position gebracht und beobachtet werden. In 30% der Fälle normalisiert sich der über 120 mm Hg diastolisch erhöhte Blutdruck ohne medikamentöse Behandlung [8]. Ist dies nicht der Fall, so reicht in der Regel die orale Gabe eines Antihypertensivums aus, um den Blutdruck innerhalb von 24 bis 48 h zu senken [4, 12, 17].

BEHANDLUNG DURCH DEN HAUSARZT

Zur Anwendung kommen 5 bis 10 mg Nifedipin (Adalat®) oder Nitrendipin (Bayotensin® akut), 0,8 mg Glyceroltrinitrat (Nitrolingual®-Kapseln). Alternativ kann initial Urapidil (Ebrantil®), 25 mg, oder Clonidin (Catapresan®), 75 µg langsam intravenös, verabreicht werden (Tabelle 5). Bei nicht ausreichender Wirkung sind Wiederholungen möglich. Captopril (Lopirin®), ein schnell wirkender ACE-Hemmer, kann ebenfalls sublingual oder oral verabreicht werden. Eine First-dose-Hypotonie kann jedoch auftreten. Vorsicht ist geboten bei Volumendepletion, fortgeschrittener Niereninsuffizienz und Nierenarterienstenose [9].

BEHANDLUNG IN DER KLINIK

In der hypertensiven Notfallsituation wird eine orale Therapie nicht ausreichen. Der Patient wird nach Vorbehandlung durch den Hausarzt zur weiteren Therapie und Überwachung in eine Klinik eingewiesen werden. Die oben genannten Maßnahmen werden in gleicher Weise auch als Erstmaßnahmen in der Klinik angewandt. Da überzeugende Hinweise für die Überlegen-

heit eines bestimmten Medikaments fehlen, richtet sich die Auswahl des Antihypertensivums in erster Linie nach seinen pharmakologischen Eigenschaften, den bekannten Kontraindikationen, Begleitumständen und nach den persönlichen Erfahrungen des behandelnden Arztes [4].

Zahlreiche Medikamente stehen heute zur Verfügung, die eine wirksame und sichere Blutdrucksenkung ermöglichen (Tabelle 6).

□ **Urapidil:** Die Wirkung besteht in einem Antagonismus gegen postsynaptische α_1 -Rezeptoren sowie in einer Stimulation zentraler Serotoninrezeptoren. Mit Senkung des peripheren Widerstandes kommt es dabei nicht zum Herzfrequenzanstieg. Anders als direkte Vasodilatoren steigert Urapidil den intrakraniellen Druck nicht. Es wird bei schwangerschaftsinduzierter Hypertonie bevorzugt. Die Anwendung erfolgt in Form eines initialen intravenösen Bolus von 25 bis 50 mg und anschließender Infusion von bis zu 250 mg/24 h [16].

□ **Clonidin:** Clonidin wirkt über eine Stimulation zentraler und peripherer α_2 -Rezeptoren mit Abnahme von Herzfrequenz und Herzzeitvolumen (HZV). Wegen seiner Nebenwirkung (Sedierung!) sowie der Reduktion des CBF sollte Clonidin bei hypertensiver Enzephalopathie nicht eingesetzt werden.

□ **Nitroglycerin:** Glyceroltrinitrat ist das Mittel der Wahl im hypertensiven Notfall mit kardialen Komplikationen (Angina pectoris, Myokardinfarkt, Linksherzinsuffizienz). Es senkt den Blutdruck, die Vorlast, den linksventrikulären Füllungsdruck, den myokardialen Sauerstoffverbrauch und dilatiert die Koronararterien. Nebenwirkungen sind Tachykardie, Kopfschmerzen und Hirndrucksteigerung. Nach längerer Anwendung kann es zur Toleranzentwicklung kommen.

□ **Calciumantagonisten:** Calciumantagonisten können ebenfalls intravenös verabreicht werden und sind in der Regel gut verträglich [14]. Dihydropyridine sind potentere periphere Vasodilatoren als Verapamil und Diltiazem. Durch die rasche

Nachlastsenkung steigt das HZV. Unerwünschte Nebenwirkungen sind Flush und Tachykardie. Bei zu hoher Initialdosis und Vorbehandlung mit anderen Antihypertensiva sind eine zu starke Blutdrucksenkung und ischämische Komplikationen an Herz und Gehirn beobachtet worden [6, 7]. Daher sind Calciumantagonisten vom 1,4-Dihydropyridin-Typ bei instabiler Angina pectoris und akutem Myokardinfarkt innerhalb der ersten vier Wochen kontraindiziert [1]. Eine Alternative stellt unter Beachtung der genannten Kontraindikationen der langsam wirkende Calciumantagonist Amlodipin dar (2,5 bis 10 mg/die).

□ **Diazoxid:** Diazoxid (Hypertonium[®]) senkt den Blutdruck durch Dilatation der peripheren Widerstandsgefäße. Dies führt zum Herzfrequenz- und HZV-Anstieg. Wegen seiner hohen Plasmaproteinbindung wurden bislang Bolusgaben des Medikaments empfohlen, um eine ausreichende Konzentration der freien Substanz zu gewährleisten. Akute Hypotonie und Organischämie traten jedoch nach Bolusgabe häufiger auf. Ein geringeres Nebenwirkungsrisiko bei guter Wirksamkeit hat die langsame Infusion oder die „Minibolus“-Applikation [10, 16]. Bei akutem Myokardinfarkt und Aortendissektion ist Diazoxid kontraindiziert. Diazoxid verursacht außerdem Hyperglykämien und wird nur noch selten eingesetzt.

□ **Betablocker:** Empfohlen wird häufig noch der nichtselektive β -Blocker Propranolol (Dociton[®]), der als 0,5- bis 1-mg-Bolus intravenös gegeben wird [12]. Alternativ kann der relativ β_1 -selektive Blocker Metoprolol (Beloc-Zok[®]) gegeben werden. β -Blocker führen zu einer Abnahme der Herzfrequenz und des HZV und können die bei hypertensiver Krise oftmals reduzierte kardiale Auswurfleistung in der Folge weiter verschlechtern. Ferner ist zu beachten, daß β -Blocker bei einem nicht bekannten Phäochromozytom zu einem paradoxen Blutdruckanstieg führen können. β -Blocker, zum Beispiel Esmolol, in Kombination mit einem Vasodilatator sind vor allem bei der Aortendissektion indiziert [5]. Der zum Teil noch empfohlene kompetitive α - und β -Adrenozeptoren-Blocker Labe-

tolol ist in Deutschland nicht mehr im Handel.

□ **Enalaprilat:** Es können 0,625 bis 1,25 mg dieses parenteral applizierbaren ACE-Hemmers alle 6 h gegeben werden. Bei stimuliertem Renin-Angiotensin-System, bei Dehydratation, Vorbehandlung mit Diuretika und bei Nierenarterienstenose kann es zu schwerwiegendem Blutdruckabfall und einem akuten Nierenversagen kommen [8, 9].

□ **Nitroprussidnatrium:** Nitroprussidnatrium (Nipruss[®]) ist ein sehr effektiver Vasodilatator mit Wirkung auf Arterien und Venen. Der periphere Widerstand, der venöse Rückstrom und das HZV werden gesenkt. Die linear dosisabhängige Wirkung tritt sofort ein und hält 2 bis 5 min an. Die Substanz muß daher über einen zentralen Venenkatheter mit Infusionspumpe bzw. Perfusor lichtgeschützt infundiert werden. Ein engmaschiges Blutdruckmonitoring, möglichst mittels intraarterieller Druckmessung, ist erforderlich. Die Anfangsdosis beträgt 0,25 μ g/kg/min und kann vorsichtig gesteigert werden, bis das gewünschte Blutdruckniveau erreicht ist. Hypotonie, Tachykardie, Nausea und Erbrechen sind Nebenwirkungen.

Beim Abbau von Nitroprussidnatrium wird Zyanid freigesetzt, das in der Leber zu Thiozyanat metabolisiert und renal ausgeschieden wird. Bei eingeschränkter Leber- und Nierenfunktion können die toxischen Metaboliten, Zyanid und Thiozyanat, kumulieren, so daß eine Dosisreduktion erforderlich ist. Die Thiozyanattoxizität äußert sich in Müdigkeit, Kopfschmerzen, Übelkeit, Delir und Psychose. Die Anwendung sollte auf < 72 h begrenzt werden. Zusätzlich wird man Thiozyanat-Serumspiegelkontrollen durchführen. Bei höheren Dosen muß zusätzlich Natriumthiosulfat infundiert werden [5, 8].

□ **Dihydralazin:** Dihydralazin (Nepresol[®]) ist ein direkter arteriöler Vasodilatator mit geringer Wirkung auf die venösen Kapazitätsgefäße. Durch Aktivierung des Barorezeptorreflexes kommt es zum Anstieg der Herzfrequenz, der myokardialen Kontraktilität und des HZV. Die Wirkung setzt nach 15 bis 30 min ein. Dihydralazin wird

Symptomatik	Medikament der Wahl
Linksherzversagen Angina pectoris, Myokardinfarkt Dissezierendes Aortenaneurysma	Nitroglycerin, Furosemid Nitroglycerin, kein Nifedipin! β-Blocker (Esmolol) + Nitroprussidnatrium
Enzephalopathie Katecholaminsyndrome Eklampsie	Urapidil, kein Nitroglycerin! Phentolamin, Urapidil, Phenoxybenzamin Dihydralazin, Urapidil

Tabelle 7. Differentialtherapie.

vorwiegend bei Präeklampsie und Eklampsie eingesetzt [3].

□ **Fenoldopam:** Fenoldopam ist ein selektiver postsynaptischer Dopamin-(DA1-)Rezeptor-Antagonist mit vasodilatierenden und natriuretischen Eigenschaften [10, 16]. Die Substanz ist in Deutschland nicht erhältlich.

□ **Phentolamin:** Phentolamin (Regitin[®]) ist ein parenteraler unspezifischer α-Blocker mit raschem Wirkungseintritt. Nebenwirkungen sind Tachykardie, Nausea und Kopfschmerzen. Phentolamin ist beim Katecholaminsyndrom und bei Verdacht auf Phäochromozytom indiziert. In Deutschland ist es vom Markt genommen worden.

□ **Diuretika:** Sofern keine Kontraindikationen (Dehydratation, Hyponatriämie) vorliegen, empfiehlt sich die zusätzliche Gabe eines rasch wirksamen Schleifendiuretikums, zum Beispiel 20 bis 40 mg Furosemid intravenös. Indikationen sind insbesondere die Linksherzinsuffizienz, Überwässerung infolge Niereninsuffizienz und die hypertensive Enzephalopathie. Beachte: Oft sind bei einer hypertensiven Krise durch Drucknatriurese eine Hyponatriämie und Hypovolämie entstanden. Diuretika sind in dieser Situation kontraindiziert und eine NaCl- sowie Volumensubstitution notwendig.

Während früher hauptsächlich Diazoxid, Nitroprussidnatrium, gelegentlich auch Reserpin und Phentolamin als Mittel erster Wahl eingesetzt wurden, werden wegen der Nebenwirkungen, schlechten Steuerbarkeit und zerebralen Begleiterscheinungen der genannten Medikamente heute Calciumantagonisten (Nifedipin[®]) und Urapidil

(Ebrantil[®]) als Medikamente der ersten Wahl bevorzugt. Bei guter Steuerbarkeit und geringen Nebenwirkungen besitzen sie den Vorteil, den intrakraniellen Druck nicht zu beeinflussen. Dagegen erhöhen Diazoxid, Clonidin und Dihydralazin den intrakraniellen Druck und wirken infolge einer Verminderung des zerebralen Perfusionsdrucks ungünstig [10].

SITUATIONSGERECHTE DIFFERENTIALTHERAPIE

Einen Überblick über die Differentialtherapie in speziellen hypertensiven Notfallsituationen gibt Tabelle 7.

ANGINA PECTORIS, MYOKARDINFARKT, LINKSHERZVERSAGEN, LUNGENÖDEM

Bei instabiler Angina pectoris, Myokardinfarkt und Linksherzversagen wird zusätzlich Nitroglycerin als Mittel der Wahl, meist als Dauertropfinfusion (5 bis 100 µg/min), verabreicht. Calciumantagonisten vom Nifedipintyp sind bei instabiler Angina pectoris und akutem Myokardinfarkt kontraindiziert. Bei einem Lungenödem, insbesondere bei Niereninsuffizienz, sollte eine intensive Diurese gegebenenfalls durch hohe Dosen Furosemid erreicht werden. Bei nicht ausreichendem Therapieerfolg ist unter Umständen eine Hämodialyse- oder Hämofiltrationsbehandlung erforderlich.

DISSEZIERENDES AORTENANEURYSMA

Die Mortalität des Aortenaneurysmas ist nach wie vor hoch. Um die fortschreitende Dissektion der Aortenwand zu stoppen, muß der arterielle Blutdruck

möglichst auf normotensive Werte gesenkt werden. Es gilt den pulsatilem Blutfluß und die auf die Aortenwand einwirkenden Scherkräfte zu reduzieren. Direkte Vasodilatoren, die zu einem Herzfrequenz- und HZV-Anstieg führen und damit die Dissektion fördern, sollten vermieden werden. Medikation der Wahl ist eine Kombination aus Nitroprussidnatrium (Nipruss[®]) und Esmolol (Brevibloc[®]), einem intravenös applizierbaren β-Blocker. Der diastolische Blutdruck sollte < 100 mm Hg, die Herzfrequenz auf 60/min eingestellt werden. Bei Kontraindikationen für β-Blocker wird Urapidil eingesetzt.

KATECHOLAMININDUZIERTE HYPERTENSIVE KRISEN UND PHÄOCHROMOZYTOM

Die Plasmakatecholaminspiegel sind nach Absetzen von Clonidin, Einnahme von Sympathomimetika, Medikamenteninteraktionen von MAO-Hemmern mit tyraminhaltigen Nahrungsmitteln und beim Phäochromozytom erhöht. Kopfschmerzen, Flush, Durchfall, Blässe, abdominelle Beschwerden und ein vorwiegend durch α-Adrenozeptoren vermittelter Blutdruckanstieg sind charakteristische Symptome der katecholamininduzierten Krise. Als intravenöse Medikamente der Wahl werden Urapidil, Phentolamin sowie Nitroprussidnatrium in Kombination mit β-Blockern gegeben. Letztere sollten jedoch nur nach vorheriger α-Blockade verabreicht werden. Eine orale Therapie kann initial mit 10 mg des α-Blockers Phenoxybenzamin (Dibenzylan[®]) versucht werden.

PRÄEKLAMPSIE/EKLAMPSIE

Normalerweise sinkt der arterielle Blutdruck im Verlauf einer Schwangerschaft. Ein Blutdruckanstieg auf > 170/110 mm Hg oder um > 30/15 mm Hg zum Ausgangswert gilt als pathologisch und sollte behandelt werden, um Apoplex und Eklampsie zu vermeiden [4, 19]. Bei der Eklampsie kommt es neben Ödemen und Proteinurie zu Krampfanfällen und lebensbedrohlichen Komplikationen (intrazerebrale Blutung, akutes Nierenversagen, mikroangiopathische hämolytische Anämie). Das Medikament der Wahl ist

Dihydralazin. Es senkt effektiv den Blutdruck und beeinflusst den plazentaren Blutfluß nicht. Alternativ kann Urapidil bis zum Erreichen eines diastolischen Blutdruckwertes von 80 bis 90 mm Hg gegeben werden. Ferner werden antikonvulsiv, jedoch wenig antihypertensiv wirkendes Magnesiumsulfat und bei Tachykardie β_1 -selektive Blocker wie Atenolol oder Metoprolol eingesetzt [2, 3, 19].

AKUTER APOPLEX

Bei einem akuten ischämischen Insult kommt es häufig zu einer vorübergehenden krisenhaften Blutdruckerhöhung, die sich jedoch spontan meist innerhalb von 48 h normalisiert. Eine zu starke initiale medikamentöse Blutdrucksenkung kann zu einer Minderperfusion der Periinfarktzone und damit zu einer Vergrößerung des Ischämieareals führen. Bei der Hirnmassenblutung kann eine Senkung des systemischen Blutdrucks jedoch den intrazerebralen Druck steigern und zu weiteren neurologischen Ausfällen führen [11, 15]. Eine medikamentöse Drucksenkung, vorzugsweise mit Nitroprussidnatrium oder Urapidil, wird erst bei Blutdruckwerten $> 200/120$ mm Hg empfohlen. Dabei sollte der diastolische Zielblutdruck 100 mm Hg nicht unterschreiten. Positive Effekte beim akuten ischämischen Insult zeigt auch Nimodipin (Nimotop[®]), das bislang überwiegend bei der Subarachnoidalblutung eingesetzt wird [11].

Entscheidend ist die frühzeitige Diagnose der hypertensiven Krise und ihrer Komplikationen. Die adäquate Therapie richtet sich in erster Linie nach den vorliegenden Endorganschäden und Begleitkonstellationen. Aus der Vielzahl der Antihypertensiva wird das geeignete Medikament nach seinen pharmakologischen Eigenschaften, seiner Wirksamkeit und seinem Wirkmechanismus ausgewählt. Dabei müssen Nutzen und Risiko der antihypertensiven Therapie gegeneinander abgewogen werden. Die größte Gefahr besteht in einer Übertherapie und unkontrollierten Hypotonie. Eine langsame Blutdrucksenkung kann die Risiken der antihypertensiven Therapie bei hypertensivem Notfall und hypertensiver Dringlichkeit reduzieren.

LITERATUR

1. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. Calciumantagonisten vom 1,4-Dihydropyridin-Typ. Dtsch Arztebl 1997;94:B1207–8.
2. Calhoun DA, Oparil F. Treatment of hypertensive crisis. N Engl J Med 1990;223:1177–83.
3. Cunningham FG, Marshall D, Lindheimer MD. Hypertension in pregnancy. N Engl J Med 1992;326:927–32.
4. Deutsche Liga zur Bekämpfung des hohen Blutdruckes. Empfehlung zur Hochdruckbehandlung in der Praxis und zur Behandlung hypertensiver Notfälle, 13. Aufl. Heidelberg: Deutsche Liga zur Bekämpfung des hohen Blutdruckes, 1997:117.
5. Frishman W. Management of hypertensive urgencies and emergencies. In: Frishman WH, Sonnenblick EH, eds. Cardiovascular pharmacotherapeutics. New York: McGraw-Hill, 1997:1577–89.
6. Furberg CD, Patsy BM, Meyer JV. Nifedipine: dose-related increase in mortality in patients with coronary heart disease. Circulation 1995;92:1326–31.
7. Grossmann E, Messerli FH, Grodzicki T, et al. Should a moratorium be placed on sublingual nifedipine capsules given for hypertensive emergencies and pseudoemergencies? JAMA 1996;276:1328–31.
8. Hirschl MM. Guidelines for the drug treatment of hypertensive crises. Drugs 1995;50:991–1000.
9. Hirschl MM, Binder M, Bur A, et al. Impact of the renin-angiotensin-aldosterone system on blood pressure response to intravenous enalaprilat in patients with hypertensive crisis. J Hum Hypertens 1997;11:177–83.
10. Kaplan NM. Hypertensive crises. In: Kaplan NM, ed. Clinical hypertension, 6th edn. Baltimore: Williams & Wilkins, 1994:281–98.
11. Kaplan NM. Management of hypertensive emergencies. Lancet 1994;344:1335–8.
12. Kitiyakara C, Guzman NJ. Malignant hypertension and hypertensive emergencies. J Am Soc Nephrol 1998;9:133–42.
13. Ram CVS. Immediate management of severe hypertension. Hypertension 1995;13:579–91.
14. Rislis T, Bohm R, Wetzchewald D, et al. A comparison of the antihypertensive efficacy and safety of felodipine IV and nifedipine IV in patients with hypertensive crisis or emergency not responding to oral nifedipine. Eur J Clin Pharmacol 1998;54:295–8.
15. Strandgaard S, Paulson OB. Cerebral bloodflow and its pathophysiology in hypertension. Am J Hypertens 1989;2:486–92.
16. Tepel M, Zidek W. Hypertensive crisis: pathophysiology, treatment and handling of complications. Kidney Int 1998;53:2–5.
17. The 5th Report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure (JNCV). Arch Intern Med 1993;153:154–83.
18. Wenzel UO, Stahl RAK, Grieshaber M, et al. Diagnostisches und therapeutisches Vorgehen von Ärzten bei Patienten mit hypertensiver Krise. Dtsch Med Wochenschr 1998;123:443–7.
19. 1999 World Health Organization/International Society of Hypertension guidelines for the management of hypertension. J Hypertens 1999;17:151–83.
20. Zampaglione B, Pascale C, Marchisio M, et al. Hypertensive urgencies and emergencies. Hypertension 1996;27:144–7.

Korrespondenzanschrift:

Dr. med. Barbara Suwelack,
Medizinische Poliklinik
der Westfälischen Wilhelms-Universität,
Albert-Schweitzer-Straße 33,
D-48129 Münster,

Telefon (+49/251) 834-7858,
Fax -7545,
E-Mail: suwelac@umi-muenster.de