

10. Saurugg, D., Widhalm, K., Barolin, S.: Medikamentöse Therapie, in: Die zerebrale Apoplexie (Barolin, G. S., Hrsg.). Stuttgart: F. Enke. 1980.

Korrespondenz: Prof. Dr. G. S. Barolin, Neurologische Abteilung, Vorarlberger Landes-Nervenkrankenhaus Valduna, A-6832 Rankweil.

Aus der Universitätsklinik für Innere Medizin  
der Universität Innsbruck

(Vorstand: Prof. Dr. H. Braunsteiner)<sup>a</sup>  
und der Internen Abteilung

des A.ö. Krankenhauses Stockerau bei Wien  
(Vorstand: Prim. Dr. G. Brandstetter)<sup>b</sup>

### Hypertoniebehandlung mit einem Kombinationspräparat, bestehend aus Bemetizid, Triamteren, Dihydralazin und Bupranolol

Von R. W. Gasser<sup>a</sup>, G. Brandstetter<sup>b</sup> und F. Skrabal<sup>a</sup>

Mit 3 Abbildungen

*Treatment of Hypertension with a Drug Combination, Consisting of Bemetizide, Triamterene, Dihydralazine and Bupranolol*

**Summary.** The optimal daily dose and dose regimen of a new drug combination (Pertenso<sup>®</sup>), consisting of 10 mg bemetizide, 20 mg triamterene, 20 mg dihydralazine and 20 mg bupranolol were tested in 14 hypertensive outpatients (WHO I to III) in a single blind crossover trial. The mean blood pressure before treatment was  $183/107 \pm 5/2$  mm Hg ( $\pm$  SEM) and was lowered to a mean blood pressure of  $147/89 \pm 4/4$  mm Hg ( $\pm$  SEM;  $p < 0,005$ ) during a multiple dose regimen and to  $141/84 \pm 3/3$  mm Hg ( $\pm$  SEM;  $p < 0,005$ ) during a single dose regimen. The results indicate that even in hypertension which requires a combination of diuretics, vasodilators and beta-adrenergic blocking agents for treatment, a fixed combination of these substances could be given for effective blood pressure control. The data suggest the possibility of a single dose regimen of the fixed drug combination.

**Key words:** Treatment of hypertension, fixed combination of antihypertensive drugs, single dose regimen.

**Zusammenfassung.** Die optimale tägliche Dosis und Dosisverteilung eines neuen Kombinationspräparates (Pertenso<sup>®</sup>), enthaltend 10 mg Bemetizid, 20 mg Triamteren, 20 mg Dihydralazin und 20 mg Bupranolol wurden an 14 ambulanten Hypertonikern (WHO I bis III) in einer Einfachblind-Cross-over-Studie ermittelt. Der Blutdruck fiel von  $183/107 \pm 5/2$  mm Hg ( $\pm$  SEM) vor der Behandlung auf  $147/89 \pm 4/4$  mm Hg ( $\pm$  SEM;  $p < 0,005$ ) unter einer Mehrfachdosis und auf  $141/84 \pm 3/3$  mm Hg ( $\pm$  SEM;  $p < 0,005$ ) nach einer Einmalgabe des Präparates. Demnach könnten mittelschwere bis schwere Hypertonieformen, die eine Behandlung mit Diuretika, Vasodilatoren und Betablockern benötigen, mit diesem neuen Kombinationspräparat gut eingestellt werden. Die Ergebnisse lassen eine Einmaldosierung des Kombinationspräparates möglich erscheinen.

**Schlüsselwörter:** Hypertoniebehandlung, antihypertensives Kombinationspräparat, Einmaldosis.

Wenn schwere Hypertonieformen durch eine Monotherapie mit Saluretika oder Betablockern oder durch die Kombination von beiden Substanzen nicht beherrschbar sind, kann durch zusätzliche Gabe eines Vasodilatators eine Blutdrucksenkung erreicht werden. Diuretika in Verbindung mit Betablockern [9] und peripheren Vasodilatoren [8, 12] sind sinnvoll sich in ihrer Wirkung ergänzende Antihypertensiva [1, 5, 6]. Wenn von therapeutischer Seite notwendig, wird diese Dreierkombination gegen-

wärtig als Kombination erster Wahl angesehen und ist unter anderem auch in den „Empfehlungen zur Bluthochdruckbehandlung in der Praxis“ des Österreichischen Herzfonds enthalten. Aus pharmakologischer Sicht sollten die Einzelsubstanzen individuell dosiert werden, der praktische Nachteil einer Kombinationsbehandlung liegt aber darin, daß der Patient über den Tag verteilt zahlreiche Tabletten einnehmen muß. Die Patientencompliance bei einer Dauertherapie mit größeren Tablettenmengen ist bekanntermaßen schlecht [4, 13]. Eine Vereinfachung des Therapieplanes durch fixe Arzneimittelkombination könnte daher die Patientencompliance verbessern. Deshalb schien es von Interesse, ein neues Kombinationspräparat, das die zuvor erwähnten antihypertensiven Substanzen enthält, in der praktischen Anwendung zu untersuchen. Gleichzeitig wurde auch auf mögliche Nebenwirkungen geachtet. Darüber hinaus wurde versucht festzustellen, ob eine tägliche Einmalgabe der Kombination denselben antihypertensiven Effekt erzielt wie eine über den Tag verteilte Dosierung.

#### Methode

Das untersuchte Kombinationspräparat Pertenso<sup>®</sup> (Fa. Melusin Schwarz GmbH, Bundesrepublik Deutschland) enthält pro Kapsel\* 10 mg Bemetizid, 20 mg Triamteren, 20 mg Dihydralazin und 20 mg Bupranolol. Bemetizid ist ein Diuretikum aus der Benzothiadiazinreihe [7], Triamteren ein kaliumsparendes Diuretikum und Dihydralazin ein peripherer Vasodilatator. Bupranolol ist ein Betablocker ohne Kardioselektivität und ohne sympathomimetische Eigenwirkung, ähnlich dem Propranolol [2, 11].

18 Hypertoniker mit dem Schweregrad I bis III nach WHO zwischen 27 und 62 Jahren nahmen an der Studie teil, 14 Patienten haben sie beendet. Die Patienten wurden vor Behandlungsbeginn darüber aufgeklärt, daß sie mit einer neuen Kombination von bereits bewährten Hochdruckmedikamenten behandelt werden. Ein Kriterium für die Aufnahme in die Studie war, daß der Blutdruck durch eine vorangegangene antihypertensive Monotherapie oder Zweierkombination ungenügend eingestellt war. Nach einer Placebophase von mindestens einer Woche wurde in einer Einstellungsphase die individuelle Dosis von Pertenso<sup>®</sup> ermittelt. In der Folge wurden je nach Bedarf 2 oder 3 Kapseln Pertenso<sup>®</sup> täglich durch 4 Wochen verabreicht. Im Rahmen einer Cross-over-Studie unter Einfachblindbedingungen erhielt ein Teil der Patienten die Tagesdosis in den ersten 2 Wochen als Einmalgabe in der Früh, in den folgenden 2 Wochen über den Tag verteilt. Die Patienten erhielten zu diesem Zweck jeweils in Ergänzung identische Placebokapseln. Beim anderen Teil der Patienten wurde in umgekehrter Reihenfolge vorgegangen. Der Blutdruck wurde wöchentlich nach einer Minute Liegen, nach 3 Minuten Liegen, nach einer Minute Stehen und nach einer Minute Belastung gemessen. Die Belastung bestand im Absolvieren von möglichst vielen Kniebeugen durch eine Minute. Die Messungen erfolgten bei der Hälfte der Patienten am Vormittag, bei der anderen Hälfte am späten Nachmittag. Die Pulsfrequenz wurde gleichzeitig mit dem Blutdruck regelmäßig gemessen.

\* Am 1. April 1981 von Melusin Schwarz GmbH, D-4019 Monheim, Bundesrepublik Deutschland, als teilbare Filmtablette in den Handel gebracht.

## Ergebnisse

1. Die *Blutdruckwerte* des Patientenkollektivs ( $n = 14$ ), gemessen nach 3 Minuten Liegen sind in Abb. 1 dargestellt. Bei 2 von den anfangs 18 Patienten mußte die Behandlung abgebrochen werden, da keine ausreichende Blutdrucksenkung zu erzielen war. Bei einem davon wurde später eine hochgradige Nierenarterienstenose auf

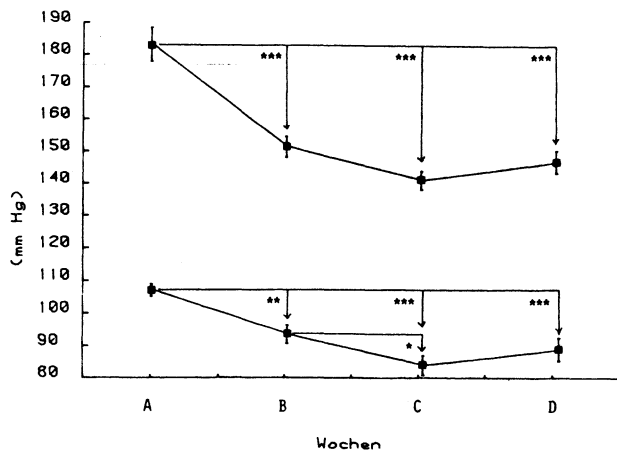


Abb. 1. Blutdruck systolisch/diastolisch (mm Hg) nach 3 Minuten Liegen. Darstellung der über alle 14 Patienten gemittelten systolischen und diastolischen Blutdruckwerte (mm Hg) mit SEM am Ende der Plazebophase (A), am Ende der Einstellphase (B), nach 2 Wochen Einmaldosis (C) und nach 2 Wochen Mehrfachdosis (D). Signifikant mit \*  $\alpha \leq 0,05$ , \*\*  $\alpha \leq 0,01$ , \*\*\*  $\alpha \leq 0,005$

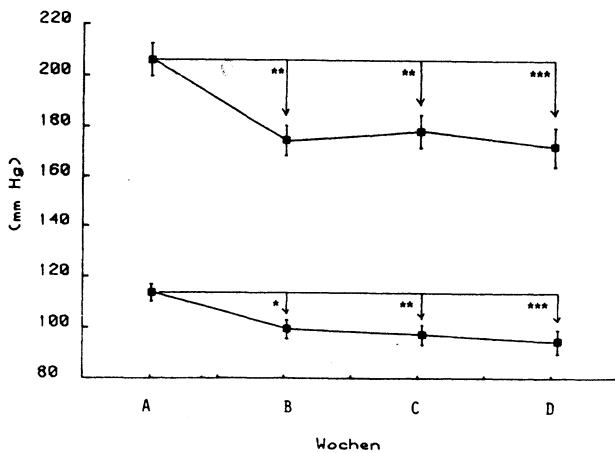


Abb. 2. Blutdruck systolisch/diastolisch (mm Hg) nach einer Minute Belastung. Darstellung der über alle 14 Patienten gemittelten systolischen und diastolischen Blutdruckwerte (mm Hg) mit SEM am Ende der Plazebophase (A), am Ende der Einstellphase (B), nach 2 Wochen Einmaldosis (C) und nach 2 Wochen Mehrfachdosis (D). Signifikant mit \*  $\alpha \leq 0,05$ , \*\*  $\alpha \leq 0,01$ , \*\*\*  $\alpha \leq 0,005$

sklerotischer Basis diagnostiziert und operiert. Diese 2 Patienten sowie 2 weitere, bei denen die Therapie wegen Nebenwirkungen abgebrochen werden mußte (siehe später), wurden nicht mit ausgewertet. Am Ende einer vorangegangenen Plazebophase (Abb. 1, A) fand sich ein Blutdruckmittelwert von  $183/107 \pm 5/2$  mm Hg ( $\pm$  SEM), am Ende der Einstellung der individuellen Wirkdosis (B) ein Mittelwert von  $152/94 \pm 3/3$  mm Hg. Nach 2 Wochen Behandlung mit der Einmaldosis (C) lag der Mittelwert bei

$141/84 \pm 3/3$  mm Hg, nach 2 Wochen Behandlung mit der Mehrfachdosis (D) bei  $147/89 \pm 4/4$  mm Hg. Ähnliche Verhältnisse zeigten sich nach einer Minute Liegen und nach einer Minute Stehen. Nach einer Minute Belastung (Abb. 2) stiegen die Blutdruckwerte am Ende der Plazebophase (A) auf im Mittel  $206/114 \pm 7/3$  mm Hg. Nach 2 Wochen Behandlung mit der Einmaldosis (C) stieg der Blutdruck nach einer Minute Belastung im Mittel auf  $177/97 \pm 7/4$  mm Hg, nach 2 Wochen Mehrfachdosis (D) im Mittel auf  $171/94 \pm 8/5$  mm Hg. Zwischen Einfach- (C) und Mehrfachgabe (D) besteht kein signifikanter Unterschied im Therapieerfolg.

2. Die *Pulsfrequenz* nach 3 Minuten Liegen war zu Beginn der Studie im Mittel  $76 \pm 2,5$  pro Minute ( $\pm$  SEM), nach der Einstellphase  $73 \pm 2,6$  pro Minute, nach 2 Wo-

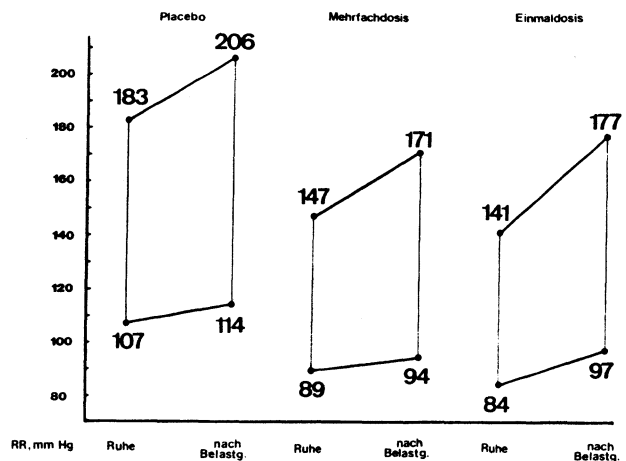


Abb. 3. Gemittelte Blutdruckwerte nach Plazebophase, Mehrfachdosis und Einmaldosis in Ruhe (nach 3 Minuten Liegen) und nach einer Minute Belastung ( $n = 14$ )

chen Einmaldosis  $75 \pm 2,5$  pro Minute und nach 2 Wochen Mehrfachdosis  $73 \pm 3,0$  pro Minute (keine signifikante Änderung). Auch nach einer Minute Stehen fand sich keine signifikante Änderung der Pulsfrequenz. Nach einer Minute Belastung lag die Pulsfrequenz vor der Behandlung bei im Mittel  $109 \pm 5,6$  pro Minute, am Ende der Einstellphase bei  $100 \pm 4,5$  pro Minute, nach 2 Wochen Einmaldosis bei  $98 \pm 3,0$  pro Minute und nach 2 Wochen Mehrfachdosis bei  $93 \pm 4,1$  pro Minute.

3. *Nebenwirkungen.* Bei einem Patienten wurde die Studie wegen neu aufgetretener Kopf- und Magenschmerzen, die wahrscheinlich auf die Medikamenteneinnahme zurückzuführen waren, abgebrochen. Bei einem weiteren Patienten wurde die Studie wegen heftiger Kopfschmerzen und Schwindels abgebrochen, die allerdings auch schon vor Studienbeginn angegeben wurden, sodaß sie nicht sicher auf das Medikament zurückzuführen sind. Von den 14 Patienten, die an der kompletten Studie teilnahmen, klagten 6 Patienten über neu aufgetretene Beschwerden: 4 gaben Kopfschmerzen an, 2 Magenschmerzen. Diese Beschwerden waren aber leichter Natur und zwangen nicht zu einem Therapieabbruch.

Bei den Laboruntersuchungen vor und nach der Studie zeigten Hb, Hkt, Gesamtleukozytenzahl, Kreatinin, Harnstoff-Stickstoff, GOT, GPT, alkalische Phosphatase, Gamma-GT, Na, Cl und Ca keine pathologischen Veränderungen durch die Behandlung. Bei 11 von 14 Patienten

wurde jedoch ein Anstieg der Harnsäure gefunden, im Mittel stiegen die Werte von 5,6 ( $\pm 1,6$ ) mg/dl ( $\bar{x} \pm SD$ ) vor auf 6,2 ( $\pm 1,9$ ) mg/dl (nicht signifikant) nach der Behandlung an. Ein Kaliumabfall von mehr als 0,5 mmol/l konnte bei 4 von 14 Patienten beobachtet werden, im Mittel sank der Kaliumspiegel von 4,33 ( $\pm 0,57$ ) mmol/l auf 4,02 ( $\pm 0,54$ ) mmol/l (nicht signifikant). Bei einem Patienten manifestierte sich eine diabetische Stoffwechsellage während der Behandlungsphase, die Glukose stieg nüchtern von 106 mg/dl vor auf 142 mg/dl nach der Behandlung an, im Mittel lagen die Blutzuckerwerte vor Behandlung bei 96,6 ( $\pm 39,8$ ) mg/dl, nach Behandlung bei 89,6 ( $\pm 22,9$ ) mg/dl (Differenz nicht signifikant).

### Diskussion

Insgesamt konnte eine zufriedenstellende Blutdrucksenkung mit dem verwendeten Kombinationspräparat erzielt werden. Dies war zu erwarten, da ja die Kombination der Einzelsubstanzen einen bekannt guten antihypertensiven Effekt besitzt [1]. Der Belastungspuls wurde durch die Behandlung gesenkt, nicht jedoch der Ruhepuls, was bei der Anwendung des Präparates bei älteren Patienten mit Bradykardieneigung von Vorteil schiene. Abb. 3 zeigt in Zusammenfassung die gemittelten Blutdruckwerte nach Plazebo, Mehrfachdosis und Einmaldosis. Die vor der Behandlung erhöhten Blutdruckwerte konnten in signifikanter Weise in Ruhe und nach Belastung gesenkt werden. Die im Rahmen der Studie gemessenen Blutdruckwerte zeigten keinen signifikanten Unterschied zwischen der Gabe des Kombinationspräparates über den Tag verteilt und der Einmaldosis. Ob durch die Einmaldosis der Blutdruck über 24 Stunden optimal gesenkt wird, kann durch die Blutdruckmessung zu nur einem Zeitpunkt des Kontrolltages nicht bewiesen werden; dazu wären weitere Untersuchungen mit zirkadianer Blutdruckmessung notwendig. Da die Studie mit Plazebo- und Einstellphase mindestens 7 Wochen dauerte und an ambulanten berufstätigen Patienten erfolgte, waren häufigere Blutdruckmessungen nicht möglich. Deshalb wurde der Blutdruck bei der Hälfte der Patienten am Vormittag (zirka 2 bis 3 Stunden nach Medikamenteneinnahme) des Kontrolltages gemessen, bei der anderen Hälfte am späten Nachmittag (17 bis 18 Uhr).

Eine über 24 Stunden anhaltende Blutdrucksenkung nach Einmalgabe des Präparates geht jedoch aus nicht veröffentlichten Untersuchungen von Werning [14] hervor. Bei einer Gruppe von Hypertonikern konnte durch 2 Tabletten Pertenso® morgens der Blutdruck von 169/101 mm Hg innerhalb von 3 Wochen auf 159/83 mm Hg gesenkt werden (Blutdruckmittelwerte, liegend morgens vor Medikamenteneinnahme gemessen). Im Blutdrucktagesprofil zeigten sich schon in der Plazebo-phase nur geringfügige Schwankungen um den mittleren Tagesblutdruck. Unter Therapie mit der Einmaldosis fanden sich keine signifikanten Erhöhungen der Schwankungen um den mittleren Tagesblutdruck [14].

Die Kombination von Diuretikum, Betablocker und Vasodilatator ist deshalb so von Vorteil, da die Substanzen über unterschiedliche Angriffspunkte den Blutdruck senken, sich deshalb in ihrer Wirkung addieren und dadurch die Dosis der Einzelsubstanzen niedrig gehalten werden kann. Darüber hinaus werden unerwünschte Nebeneffekte antagonisiert. Der unerwünschten Steigerung der Herzfrequenz durch den Vasodilatator wirkt der frequenzsen-

kende Effekt des Betablockers entgegen. Der Betablocker senkt die kardiale Auswurfraction oft in Verbindung mit einem Anstieg des peripheren Gefäßwiderstandes; der Vasodilatator senkt den peripheren Gefäßwiderstand in Verbindung mit einem reflektorischen Anstieg der kardialen Auswurfraction. Bei der Kombination der beiden Substanzen überwiegt die Senkung der kardialen Auswurfraction einerseits und die Verminderung des peripheren Gefäßwiderstandes andererseits, beides wesentliche hämodynamische Faktoren zur Blutdrucksenkung. Schließlich erhöhen sowohl Betablocker als auch Vasodilatoren das Plasmavolumen, was wiederum durch zusätzliche Gabe eines Diuretikums verhindert wird. Eine optimale Entfaltung der antihypertensiven Wirkung der 3 Substanzen ist damit durch die Kombination gegeben [5].

Die in der Studie beobachteten Nebenwirkungen waren ähnlich wie bei Verwendung der Einzelsubstanzen des Kombinationspräparates. Der Anstieg der Harnsäure und die Tendenz zum Kaliumabfall sind wohl auf das Saluretikum zurückzuführen, ebenso die Verschlechterung der Glukosetoleranz bei einem Patienten. Deshalb sind regelmäßige Kontrollen von Kalium, Harnsäure und Glukose unter der Kombinationstherapie genau indiziert, wie bei Verwendung der Einzelsubstanzen. Neu aufgetretene Kopfschmerzen sind als Nebenwirkung von Dihydralazin erklärbar. Die für die Einzelsubstanzen bekannten Kontraindikationen sind auch in der Kombinationstherapie zu beachten.

Beim Bupranolol führt der First-pass-Effekt in der Leber zur Bildung von Hydroxy- und Carboxy-Bupranolol, was die pharmakokinetische Analyse erschwert. Beim Menschen wurde durch gaschromatographische Untersuchungen eine pharmakokinetische Halbwertszeit für Bupranolol von 2 bis 3 Stunden gefunden [3], mit  $^{14}C$ -markiertem Bupranolol fand sich eine Halbwertszeit von zirka 1,5 Stunden [2]. Pharmakodynamisch wurde eine Wirkungsdauer von 12 Stunden nachgewiesen, was auf eine besonders intensive Bindung von Bupranolol an den Rezeptor zurückzuführen ist [2]. Während Diuretika und Betablocker schon bisher bei Hypertonie als Einmaldosis gegeben wurden, scheint nach den vorliegenden Ergebnissen auch die Einmalgabe des Dihydralazins in dieser Kombination möglich. Klinisch-pharmakologische Studien über Hydralazin [10] haben gezeigt, daß nach plötzlichem Absetzen des Medikaments erst nach 30 bis 140 Stunden der Blutdruck auf 50% der Differenz zwischen behandeltem niedrigerem und unbehandelt hohem Blutdruck ansteigt.

Zusammenfassend ergibt sich aus der Studie, daß mit dem Kombinationspräparat Pertenso® eine zufriedenstellende Blutdrucksenkung bei mittelschweren und schweren Hypertonien erreicht werden kann. Die Befunde sprechen darüber hinaus für die Möglichkeit einer Einmaldosierung des Präparates, was auch durch Erstellen von Blutdrucktagesprofilen von anderer Seite [14] bestätigt wurde. Unabhängig davon könnte die fixe Kombination von sich aus auch bei Mehrfachverabreichung schon eine bessere Patient compliance gewährleisten.

### Literatur

1. Aronow, W. S., Van Herick, R., Greenfield, R., Alimadadian, H., Burwell, D., Mann, W.: *Circulation* 57, 1017-1021 (1978).

2. Betadrenol, Produktinformation der Fa. Melusin Schwarz GmbH, S. 65.
3. Chasseaud, L. F.: In: Betablocker, 1. Betadrenol-Symposion, Frankfurt am Main, 1977 (Rahn, K. H., Schrey, A., Hrsg.), S. 30. München-Wien-Baltimore: Urban & Schwarzenberg. 1978.
4. Gehmacher, E.: Sandorama III, 5 (1979).
5. Gifford, R. W., jr.: Arch. Intern. Med. 133, 1053-1057 (1974).
6. Goldberg, L. I.: Amer. J. Med. 58, 489-494 (1975).
7. Jacobi, H., Fontaine, R.: Arzneim.-Forsch. (Drug Res.) 16, 1186-1197, 1332-1339 (1966).
8. Koch-Weser, J.: Arch. Intern. Med. 133, 1017-1027 (1974).
9. Lewis, P.: Amer. J. Med. 60, 837-852 (1976).
10. O'Malley, K., Segal, J. L., Israili, Z. H., Boles, M., McNay, J. L., Dayton, P. G.: Clin. Pharmacol. Ther. 18, 581-586 (1975).
11. Rahn, K. H., Schrey, A. (Hrsg.): Betablocker, 1. Betadrenol-Symposion, Frankfurt am Main, 1977. München-Wien-Baltimore: Urban & Schwarzenberg. 1978.
12. Vasodilators in Hypertension. Med. J. Aust., Special Suppl. 1, 1-19 (1975).
13. Weber, E., Gundert-Remy, U., Schrey, A. (Hrsg.): Patienten-Compliance. Baden-Baden-Köln-New York: G. Witzstrock. 1977.
14. Werning, C., St. Katharinen-Hospital, Frechen/Köln/Bundesrepublik Deutschland; persönliche Mitteilung.

Korrespondenz: Dr. R. W. Gasser, Universitätsklinik für Innere Medizin,  
Anichstraße 35, A-6020 Innsbruck.