

Journal für **Hypertonie**

Austrian Journal of Hypertension

Österreichische Zeitschrift für Hochdruckerkrankungen

**Ist das Kreuzprodukt aus
systolischem Blutdruck und
Herzfrequenz der beste Prädiktor
für Morbidität und Mortalität?**

Stoschitzky K

Journal für Hypertonie - Austrian

Journal of Hypertension 2011; 15

(4), 22-27

Homepage:

www.kup.at/hypertonie

Online-Datenbank
mit Autoren-
und Stichwortsuche

Offizielles Organ der
Österreichischen Gesellschaft für Hypertensiologie



Österreichische Gesellschaft für
Hypertensiologie
www.hochdruckliga.at

Indexed in EMBASE/Scopus

Datenschutz:

Ihre Daten unterliegen dem Datenschutzgesetz und werden nicht an Dritte weitergegeben. Die Daten werden vom Verlag ausschließlich für den Versand der PDF-Files des Journals für Hypertonie und eventueller weiterer Informationen das Journal betreffend genutzt.

Lieferung:

Die Lieferung umfasst die jeweils aktuelle Ausgabe des Journals für Hypertonie. Sie werden per E-Mail informiert, durch Klick auf den gesendeten Link erhalten Sie die komplette Ausgabe als PDF (Umfang ca. 5–10 MB). Außerhalb dieses Angebots ist keine Lieferung möglich.

Abbestellen:

Das Gratis-Online-Abonnement kann jederzeit per Mausklick wieder abbestellt werden. In jeder Benachrichtigung finden Sie die Information, wie das Abo abbestellt werden kann.

Das e-Journal

Journal für Hypertonie

- ✓ steht als PDF-Datei (ca. 5–10 MB) stets internetunabhängig zur Verfügung
- ✓ kann bei geringem Platzaufwand gespeichert werden
- ✓ ist jederzeit abrufbar
- ✓ bietet einen direkten, ortsunabhängigen Zugriff
- ✓ ist funktionsfähig auf Tablets, iPads und den meisten marktüblichen e-Book-Readern
- ✓ ist leicht im Volltext durchsuchbar
- ✓ umfasst neben Texten und Bildern ggf. auch eingebettete Videosequenzen.

Ist das Kreuzprodukt aus systolischem Blutdruck und Herzfrequenz der beste Prädiktor für Morbidität und Mortalität?

K. Stoschitzky

Kurzfassung: Die Tatsache, dass die Höhe des Blutdrucks mit (vor allem kardiovaskulärer) Morbidität und Mortalität direkt korreliert, ist seit Langem bestens bekannt. Weitgehend das Gleiche gilt jedoch auch für die Herzfrequenz – eine Tatsache, die bisher offensichtlich weniger bekannt war und daher auch wenig Berücksichtigung fand.

Alle Antihypertensiva wirken blutdrucksenkend, ihre Wirkungen auf die Herzfrequenz und damit auch auf das Kreuzprodukt aus systolischem Blutdruck und Herzfrequenz zeigen jedoch große Unterschiede. Das könnte erklären, warum vor allem bei Substanzen, die als Folge ihrer Blutdrucksenkung einen reflektorischen Anstieg der Herzfrequenz bewirken (vor allem Alpha-blocker und Kalziumantagonisten der Nifedipin-Gruppe), kaum positive Effekte auf Morbidität und Mortalität gezeigt werden konnten. Dabei kann z. B. Doxazosin die Herzfrequenz sogar stärker erhöhen als es den Blutdruck senkt, was einen Anstieg des Kreuzprodukts bewirkt. Das könnte ein wesentlicher Grund dafür sein, warum mit Alphablockern trotz ihrer exzellenten blutdrucksenkenden Wirkung keine Senkung von Morbidität und Mortalität gezeigt werden konnte.

Die Wirkung eines Antihypertensivums auf das Kreuzprodukt aus systolischem Blutdruck und Herzfrequenz, die beide mit Morbidität und Mortalität korrelieren, könnte daher seinen Einfluss auf das Outcome von Hypertonikern besser voraussagen als nur seine Wirkung auf den Blutdruck. Eine Überprüfung dieser Hypothese ist derzeit jedoch (noch) nicht möglich, da bei den meisten großen Hypertoniestudien zwar die Wirkungen von Medikamenten auf den Blutdruck, je-

doch nicht jene auf die Herzfrequenz und/oder das Kreuzprodukt veröffentlicht wurden – genau das sollte jedoch ohne großen Aufwand möglich sein, da die Originaldaten der meisten großen Hypertoniestudien Einflüsse auf die Herzfrequenz sehr wohl beinhalten. Es erscheint daher naheliegend, aus diesen (bereits existierenden) Daten auch die potenzielle Beziehung von Herzfrequenz und Kreuzprodukt auf das Outcome der Patienten zu klären. Es würde dabei nicht überraschen, wenn das Kreuzprodukt Morbidität und Mortalität sogar besser voraussagt als der Blutdruck alleine.

Schlüsselwörter: Kreuzprodukt, Doppelprodukt, Blutdruck, Herzfrequenz

Abstract: Is the Rate Pressure Product the Best Predictor of Morbidity and Mortality?

It has been well known for decades that blood pressure correlates directly with (particularly cardiovascular) morbidity and mortality. However, the same is true for heart rate although this fact appears to have been known only for a shorter period of time and, therefore, has not been so closely taken into consideration until now.

All antihypertensive drugs decrease blood pressure. However, their effects on the heart rate and the rate pressure product (RPP, ie, the product of heart rate $\times$ systolic blood pressure) show tremendous differences. This might explain why antihypertensive drugs that increase heart rate (particularly alpha-blockers and some dihydropyridines) have barely been shown to

decrease morbidity and mortality. Alpha-blockers such as doxazosine even may increase heart rate more than they decrease blood pressure, thus causing an increase of the RPP. This might be one of the main reasons why a decrease of morbidity and mortality has never been shown with doxazosine in spite of its excellent effect on blood pressure.

Therefore, the effects of antihypertensive drugs on the RPP of heart rate $\times$ systolic blood pressure – both of them well known to correlate directly with morbidity and mortality – might correlate even better with the outcomes of patients with hypertension than their effects on blood pressure alone. However, actually a further examination of this hypothesis appears not (yet) feasible since most large clinical studies on the effects of antihypertensive drugs publish results on blood pressure but not those on heart rate and the RPP although this appears quite feasible since these data must have been documented and only need to be calculated in order establish the correlation of the RPP with morbidity and mortality. Therefore, it appears both meaningful and feasible to publish the effects of antihypertensive drugs on heart rate and the RPP in large clinical trials and compare these effects with morbidity and mortality. Accordingly, the author hypothesises that the RPP might correlate with (particularly cardiovascular) morbidity and mortality even better than blood pressure or heart rate alone.

J Hypertonie 2011; 15 (4): 22–7.

Key words: rate pressure product, hypertension, blood pressure, heart rate

■ Einleitung

Im *Journal für Hypertonie* die hinlänglich bekannte Erkenntnis zu erwähnen, dass erhöhter Blutdruck mit erhöhter Morbidität und Mortalität korreliert, hieße „Eulen nach Athen tragen“, und auch die Guidelines für arterielle Hypertonie lassen daran keinen Zweifel [1–4]. Das gilt jedoch nicht nur für Blutdruck, sondern auch die Höhe der Herzfrequenz korreliert nahezu auf die gleiche Weise direkt mit Morbidität und Mor-

talität. Es sollte daher grundsätzlich bei Patienten nicht nur auf die Höhe des Blutdrucks, sondern auch auf die Herzfrequenz geachtet werden und das nicht nur bei Untersuchungen und Diagnostik, vielmehr auch bei der Auswahl von Antihypertensiva, die zwar alle den Blutdruck senken, von denen aber verschiedene Gruppen völlig unterschiedliche Wirkungen auf die Herzfrequenz haben.

■ Herzfrequenz und Blutdruck

Man kann es schon fast als „Tradition“ betrachten, dass die Höhe der Herzfrequenz im Gegensatz zu der des Blutdrucks viel weniger als Risikofaktor für Morbidität und Mortalität beachtet und dementsprechend weniger berücksichtigt wird. Paolo Palatini und Stevo Julius betonten in ihrer Übersichtsarbeit „Heart rate and the cardiovascular risk“ [5] schon vor

Eingelangt am 18. März 2011; angenommen nach Revision am 19. Juli 2011; Pre-Publishing Online am 29. September 2011

Aus der Abteilung für Kardiologie, Univ.-Klinik für Innere Medizin, Medizinische Universität Graz

Korrespondenzadresse: Univ.-Doz. Dr. med. Kurt Stoschitzky, Abteilung für Kardiologie, Universitätsklinik für Innere Medizin, Medizinische Universität Graz, A-8036 Graz, Auenbruggerplatz 15; E-Mail: kurt.stoschitzky@medunigraz.at

14 Jahren, dass einerseits Blutdruck und Herzfrequenz eng zusammenhängen, und stellten andererseits die Bedeutung der Herzfrequenz in mehrfacher Hinsicht dar, indem sie feststellten:

- Herzfrequenz und Blutdruck hängen signifikant zusammen.
- Der Zusammenhang zwischen höherer Herzfrequenz und höherer Mortalität wurde bereits 1945 erkannt.
- Viele Studien berichten einen signifikanten Zusammenhang zwischen Herzfrequenz und (allgemeinem) Tod.
- Der Zusammenhang zwischen Herzfrequenz und Tod liegt in jedem Alter und vor allem bei Männern vor.
- Die Herzfrequenz hängt mit einem erhöhten kardiovaskulären und nicht-kardiovaskulären Risiko zusammen.
- Die Höhe der Ruhe-Herzfrequenz ist ein klarer Prädiktor sowohl des kardiovaskulären als auch des nicht-kardiovaskulären Todes.
- Es wurde in mehreren Studien gezeigt, dass höhere Ruhe-Herzfrequenz und höherer Blutdruck zusammenhängen.
- Mehrere Studien haben die prädiktive Rolle der Herzfrequenz bei der Entstehung der Hypertonie bestätigt.
- Die Herzfrequenz ist häufig mit Hypertonie assoziiert und einer der wichtigsten Risikofaktoren für kardiovaskulären und nicht-kardiovaskulären Tod.
- Tachykardie bei Hypertonie ist ein klarer Hinweis auf eine vegetative Dysregulation des Herz-Kreislauf-Systems und eine vermehrte Aktivität des Sympathikus fördert auch Arteriosklerose und deren Komplikationen.
- Hämodynamische Störungen durch eine Tachykardie können eine Arteriosklerose auslösen und/oder verstärken.
- Ein Zusammenhang zwischen Herzfrequenz und KHK ist mehrfach beschrieben.
- Die Herzfrequenz hängt signifikant mit plötzlichem Herztod bei KHK zusammen.

Zusätzlich zu diesen klar dargestellten Punkten eines Reviews aus dem Jahr 1997 bestätigten seither zahlreiche neue Arbeiten die prognostische Bedeutung der Herzfrequenz:

- Bei allen Säugern besteht eine inverse semilogarithmische Relation zwischen Herzfrequenz und Lebenserwartung [6].
- Eine hohe Herzfrequenz ist ein klarer Prädiktor von kardiovaskulärem Tod bei älteren Männern [7].
- Eine erhöhte Ruhe-Herzfrequenz ist ein unabhängiger Prädiktor von nicht-kardiovaskulärer Mortalität bei beiden Geschlechtern und von kardiovaskulärer Mortalität bei Männern [8].
- Hohe Herzfrequenz ist als Prädiktor von Mortalität sehr einfach feststellbar [9].
- Eine Ruhfrequenz von $> 79/\text{Min.}$ ist ein signifikanter Prädiktor von kardiovaskulärer und nicht-kardiovaskulärer Mortalität [10].
- Eine erhöhte Herzfrequenz ist verbunden mit erhöhter Mortalität bei älteren Frauen, aber nicht bei älteren Männern [11].
- Eine hohe Herzfrequenz ist verbunden mit einem erhöhten Risiko für die Entstehung von Hypertonie und Arteriosklerose und der Sympathikus ist verantwortlich für die erhöhte kardiovaskuläre Morbidität [12].
- Das Risiko für plötzlichen Herztod bei Myokardinfarkt ist höher bei einer Ruhe-Herzfrequenz $> 75/\text{Min.}$, bei einem

Anstieg der Herzfrequenz um $< 89/\text{Min.}$ bei Belastung und bei einem Abfall der Herzfrequenz um $< 25/\text{Min.}$ pro Minute nach Belastung [13].

- Die Ruhe-Herzfrequenz ist ein einfach zu messender Wert mit prognostischer Aussagekraft. Eine hohe Herzfrequenz ist ein Prädiktor von gesamter und kardiovaskulärer Mortalität unabhängig von anderen Risikofaktoren bei Patienten mit KHK [14].
- Es besteht eine positive Beziehung zwischen Ruhe-Herzfrequenz und sowohl allgemeiner als auch kardiovaskulärer Mortalität, das gilt auch bei Hypertonie; Hypertonie und Tachykardie haben mit erhöhtem Sympathikotonus eine gemeinsame Ursache; Tod durch KHK steigt mit der Herzfrequenz nur bei Patienten mit Hypertonie; es wurde herausgefunden, dass die Herzfrequenz zusammen mit Blutdruck, Insulin, Plasmalipiden, Körpergewicht und Hämatokrit ansteigt; in vielen Studien erwies sich die prädiktive Aussagekraft der Herzfrequenz stärker als die von Cholesterin und/oder Blutdruck [15].
- Eine hohe Herzfrequenz beruht meist auf einem erhöhten Sympathikotonus und/oder erniedrigten Parasympathikotonus; dieses Ungleichgewicht des vegetativen Nervensystems könnte einen Anstieg von Ereignissen bei erhöhter Herzfrequenz erklären. Eine Senkung der Herzfrequenz bei Hypertonikern mit erhöhter Herzfrequenz könnte ein weiteres Ziel der antihypertensiven Therapie sein. Mehrere Studien mit Substanzen, die die Herzfrequenz senken (Betablocker und Nicht-Dihydropyridin-Kalziumantagonisten), zeigten günstige Wirkungen auf die Mortalität vor allem bei Patienten mit KHK. Es erscheint daher sinnvoll, für Hypertoniker mit einer Herzfrequenz $> 80\text{--}85/\text{Min.}$ Antihypertensiva zu empfehlen, die auch die Herzfrequenz senken. Da eine erhöhte Herzfrequenz *per se* kardiovaskuläre Ereignisse vermehrt, haben Substanzen, die die Herzfrequenz senken, das Potenzial einer weiteren Senkung der Häufigkeit kardiovaskulärer Ereignisse [16].
- Substanzen, die die Herzfrequenz senken, sollten bei Patienten mit Myokardinfarkt, Diabetes mellitus und/oder Herzinsuffizienz verschrieben werden [17].
- Klinische Studien weisen darauf hin, dass die Senkung der Herzfrequenz alleine ein wichtiger Mechanismus der Vorteile von Betablockern und anderen herzfrequenzsenkenden Substanzen bei Herzinsuffizienz, KHK und *Status post* Myokardinfarkt ist [18].
- Der günstige Effekt von Betablockern und Kalziumantagonisten nach Myokardinfarkt ist zumindest zum Teil auf deren herzfrequenzsenkende Wirkung zurückzuführen [19].
- Eine erhöhte Herzfrequenz im mittleren Alter könnte ein Hinweis auf ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko sein, stellt jedoch keinen unabhängigen Risikofaktor dar [20].
- Eine höhere Herzfrequenz ist bei Patienten mit essenzieller Hypertonie mit einer größeren Wahrscheinlichkeit von neu auftretendem Vorhofflimmern verbunden [21].
- Im Gegensatz zu Patienten mit Myokardinfarkt und Herzinsuffizienz kann eine Reduktion der Herzfrequenz durch Betablocker das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse und Tod bei Hypertonikern auch erhöhen [22].
- Ein großer Teil der klinischen Vorteile von Betablockern bei systolischer Herzinsuffizienz scheint deren herzfrequenzsenkende Wirkung zu sein [23].

- Tachykardie hängt mit Hypertonie zusammen, ist ein Prädiktor für kardiovaskuläre Ereignisse und trägt zum kardiovaskulären Risiko unabhängig vom Blutdruck bei. Die Autoren schließen daraus, dass eine Senkung der Herzfrequenz mit entsprechenden Medikamenten das kardiovaskuläre Risiko von Patienten mit Hypertonie und Tachykardie weiter senken kann [24].
- Jeder Anstieg der Herzfrequenz um 10/Min. im EKG bei Hypertonikern mit einer elektrokardiographischen linksventrikulären Hypertrophie war in der LIFE-Studie mit einem Anstieg der kardiovaskulären Mortalität um 25 % und der allgemeinen Mortalität um 27 % verbunden. Die Mortalität bei Hypertonikern mit einer Herzfrequenz $\geq 84/\text{Min.}$ lag dabei um 97 % höher als $< 84/\text{Min.}$ ($p < 0,001$) (Abb. 1) [25].
- Die Herzfrequenz ist ein unabhängiger Prädiktor kardiovaskulärer Mortalität. Patienten mit hoher Herzfrequenz haben meist einen höheren systolischen Blutdruck, eine höhere Plasmakonzentration von Cholesterin und Triglyceriden und einen größeren Hüftumfang, während körperliche Aktivität und HDL-Cholesterin meist niedriger sind [26].
- Die Höhe der Herzfrequenz in Ruhe ist unabhängig verbunden mit einem erhöhten allgemeinen Mortalitätsrisiko. Die prognostische Aussagekraft der Herzfrequenz in Ruhe ist höher bei Patienten mit Myokardinfarkt verglichen mit Patienten mit Herzinsuffizienz [27].
- Eine klare unabhängige Verbindung zwischen Herzfrequenz in Ruhe und kardiovaskulären Ereignissen konnte gezeigt werden, dieses Verhältnis war unabhängig vom systolischen Blutdruck [28].
- Änderungen der Herzfrequenz bei Hypertonikern sind ein besserer Prädiktor des Risikos als die Herzfrequenz zu Beginn oder am Ende [29].
- Bei Patienten mit stabiler KHK war in der TNT-Studie jeder Anstieg der Herzfrequenz um 10 % mit einem Anstieg kardiovaskulärer Ereignisse um 8 % verbunden [30].

■ Wirkung von Antihypertensiva auf die Herzfrequenz

Verschiedene Gruppen von Antihypertensiva zeigen auch verschiedene Wirkungen auf die Herzfrequenz: In einer eigenen Studie [31] konnte gezeigt werden, dass ein Betablocker (Bisoprolol) die Herzfrequenz deutlich senkt, während ein Alphablocker (Doxazosin) die Herzfrequenz signifikant erhöht, letzteres offensichtlich wegen eines auf die Blutdrucksenkung folgenden reflektorischen Anstiegs des Sympathikotonus, der über unblockierte Betarezeptoren am Herz sowohl dessen Chronotropie als auch Inotropie erhöht. Der kombinierte Alpha- und Betablocker Carvedilol zeigt offensichtlich eine etwas stärkere Wirkung auf Beta- als auf Alpha-rezeptoren und damit eine geringe, nicht-signifikante Reduktion der Herzfrequenz (Abb. 2).

Dieser reflektorische Anstieg des Sympathikotonus und damit der Herzfrequenz als Folge von Alphablockade mag auch einer der Hauptgründe dafür gewesen sein, dass Doxazosin in der großen ALLHAT-Studie [32] bei Hypertonikern folgende Risiken im Vergleich zum Diuretikum Chlorthalidon deutlich erhöhte: Angina pectoris +16 % ($p < 0,001$), Insulte +19 % ($p = 0,04$) und Herzinsuffizienz +104 % ($p < 0,001$).

Auch Kalziumantagonisten der Dihydropyridingruppe, und dabei vor allem Nifedipin in seiner nicht-retardierten Form, zeigen ähnliche Wirkungen auf die Herzfrequenz wie Alphablocker, nämlich einen reflektorischen Anstieg der Herzfrequenz als Folge eines auf die Blutdrucksenkung reflektorischen Anstiegs des Sympathikotonus [33, 34].

Die offensichtliche Bedeutung der Herzfrequenz im Hinblick auf Morbidität und Mortalität wird nicht zuletzt auch damit unterstrichen, dass mit dem I_f -Hemmer Ivabradin, der die vom Sinusknoten ausgehende Herzfrequenz reduziert [35], bereits 4 große klinische Studien durchgeführt wurden – die INITIATIVE- und die ASSOCIATE-Studie bei Patienten mit KHK [36, 37] und die BEAUTIFUL- und die SHIFT-Studie bei Patienten mit Herzinsuffizienz [38–40]: Diese Studien zeigten, dass bei KHK eine Senkung der Herzfrequenz zusätzlich zu Atenolol [36] oder verglichen mit Atenolol [37] gut wirksam und verträglich war, während bei Patienten mit Herzinsuffizienz eine Senkung einer Herzfrequenz von $> 70/\text{Min.}$ mit Ivabradin die Häufigkeit von Myokardinfarkt und Notwendigkeit von Bypassoperationen senkte [38], sowie dass eine niedrigere Herzfrequenz die Häufigkeit des primären Endpunkts von kardiovaskulärem Tod und stationärer Aufnahme wegen Herzinsuffizienz deutlich reduzierte [39, 40]. Dabei war durchwegs auffällig, dass die Höhe der Herzfrequenz praktisch mit allen kardiovaskulären Endpunkten direkt korrelierte und dass Ivabradin allein durch eine Senkung der Herzfrequenz die Häufigkeit dieser Endpunkte reduzieren konnte.

■ Kreuzprodukt

Es steht also einerseits die Bedeutung der Höhe des Blutdrucks völlig außer Zweifel, andererseits ist jedoch auch klar, dass die Höhe der Herzfrequenz das Risiko etwa in gleichem Ausmaß beschreibt. Es erscheint daher naheliegend, dass eine „Zusammenlegung“ von Blutdruck und Herzfrequenz eine

Siehe Printversion

Abbildung 1: Die Mortalität lag bei 9190 Hypertonikern bei einer Herzfrequenz („heart rate“) $\geq 84/\text{Min.}$ (rot) im Verlauf von 5 Jahren um 97 % ($p < 0,001$) höher als bei einer Herzfrequenz $< 84/\text{Min.}$ (blau). Aus [Okin PM, Kjeldsen SE, Julius S, Hille DA, Dahlöf B, Edelman JM, Devereux RB. All-cause and cardiovascular mortality in relation to changing heart rate during treatment of hypertensive patients with electrocardiographic left ventricular hypertrophy. *European Heart Journal* 2010; 31 (18): 2271–9] by permission of the European Society of Cardiology.

ganz besondere Bedeutung im Hinblick auf Morbidität und Mortalität haben könnte: Dabei ist das daraus entstehende Produkt aus Herzfrequenz $\times$ systolischer Blutdruck bereits seit Langem unter den Begriffen „Kreuzprodukt“, „Doppelprodukt“, „double product“ und „rate pressure product“ bekannt.

Für dieses Kreuzprodukt (= Produkt aus systolischem Blutdruck $\times$ Herzfrequenz) wurde erstmals vor > 30 Jahren [41] und daraufhin wiederholt [42–44] gezeigt, dass es direkt mit dem myokardialen Sauerstoffverbrauch, der ST-Senkung und dem kardiovaskulären Risiko korreliert. In den zahlreichen großen klinischen Studien der vergangenen Jahrzehnte über die Wirkungen von verschiedensten Medikamenten bei arterieller Hypertonie, Herzinsuffizienz, KHK und/oder Myokardinfarkt wurden jedoch nicht die Wirkungen dieser Substanzen auf das Kreuzprodukt publiziert und daher auch keinerlei Angaben über dessen Einflüsse auf Morbidität und Mortalität gemacht. Es liegen daher bis heute keine Informationen über die klinische Aussagekraft des Kreuzprodukts vor, obwohl die dafür notwendigen Daten in den Outcome-Studien erhoben wurden und damit in großen Datenspeichern sehr wohl vorhanden sind.

Wir verglichen selbst vor 8 Jahren an 12 gesunden Freiwilligen die Wirkungen von Bisoprolol (reiner Betablocker), Carvedilol (Alpha- und Betablocker) und Doxazosin (reiner Alphablocker) [31]. In dieser Studie erhielten die Probanden im Rahmen einer randomisierten überkreuzten Doppelblindstudie orale Einzeldosen von 5 mg Bisoprolol, 50 mg Carvedilol und 4 mg Doxazosin in Abständen von jeweils einer Woche. Herzfrequenz und Blutdruck wurden 4 Stunden nach Einnahme jeder einzelnen Substanz in Ruhe gemessen und brachten folgende Ergebnisse: Der Blutdruck wurde durch alle 3 Substanzen signifikant und in ähnlichem Ausmaß gesenkt. Das Kreuzprodukt wurde von Bisoprolol (–18 %; $p < 0,05$) und Carvedilol (–16 %; $p < 0,05$) gesenkt, von Doxazosin jedoch signifikant erhöht (+7 %; $p < 0,05$) (Abb. 3). Entsprechend diesen Ergebnissen erscheint es daher wenig überraschend, dass mit Alphablockern wie Doxazosin trotz hervorragender blutdrucksenkender Wirkung bisher kein Benefit im Hinblick auf Morbidität und Mortalität ge-

zeigt werden konnte. Dazu passt auch die Tatsache, dass die Verwendung von Doxazosin in der großen ALLHAT-Studie frühzeitig gestoppt werden musste, nachdem gezeigt wurde, dass mit Doxazosin nicht nur eine signifikant höhere Anzahl von Insulten (+19 %; $p < 0,05$), sondern vor allem > 2× häufiger Herzinsuffizienz auftrat als mit Chlorthalidon (+104 %; $p < 0,001$) [45].

Ein ähnlicher Anstieg der Herzfrequenz wie für Doxazosin wurde auch bei sublingualer, intravenöser oder intrakoronarer Applikation des Dihydropyridin-Kalziumantagonisten Nifedipin (Herzfrequenz bis zu +28 %) gefunden und weniger Nebenwirkungen bei gleichzeitiger Gabe eines Betablockers beschrieben, der vor allem diese reflektorische Tachykardie am besten verhindert [46].

Eine kürzlich erschienene Studie [47] unterstützt noch weiter die Bedeutung der Herzfrequenz bei Patienten mit Hypertonie: Sie zeigt, dass Hypertoniker mit einer nächtlichen Herzfrequenz von > 65/Min. eine um 141 % höhere ($p = 0,001$) Ereignisrate hatten als jene < 65/Min. – entsprechende Konsequenzen des Kreuzprodukts wurden in dieser Studie auf Blutdruck und Herzfrequenz leider nicht angegeben, es lässt sich jedoch erwarten, dass bei dem hinlänglich bekannten Effekt des (erhöhten) Blutdrucks und dem nachgewiesenen Einfluss der Herzfrequenz auf kardiovaskuläre Ereignisse das Produkt aus diesen beiden Größen noch signifikanter mit Komplikationen korrelieren dürfte als jede einzelne für sich allein.

Nachdem also sowohl Blutdruck als auch Herzfrequenz klare Einflüsse auf Morbidität und Mortalität haben, wäre es naheliegend, auch die klinische Bedeutung der Kombination dieser beiden Größen, also des Kreuzprodukts, genauer zu untersuchen. Es gibt jedoch bis heute (ähnlich wie mit der Herzfrequenz) keine großen internationalen Gesellschaften, keine Kongresse und auch keine Guidelines, die sich mit dem Kreuzprodukt beschäftigt haben. Es ist daher wenig überraschend, dass es auch keine Definition der Grenzwerte zwischen zu niedrigem, normalem und zu hohem Kreuzprodukt gibt. Umso mehr erscheint es naheliegend, bereits vorhandene Daten in längst abgeschlossenen, großen klinischen Studien über Hypertonie (sowie auch jener über KHK, Myokardin-

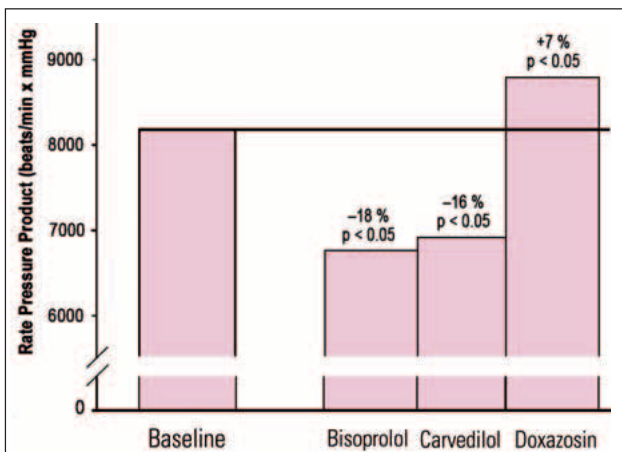


Abbildung 2: Wirkungen von oralen Einzeldosen von 5 mg Bisoprolol (–12 %; $p < 0,05$), 50 mg Carvedilol (–5 %; n. s.) und 4 mg Doxazosin (+16 %; $p < 0,05$) auf die Herzfrequenz („heart rate“) im Vergleich zum Ausgangswert (Baseline). Erstellt nach Daten aus [31].

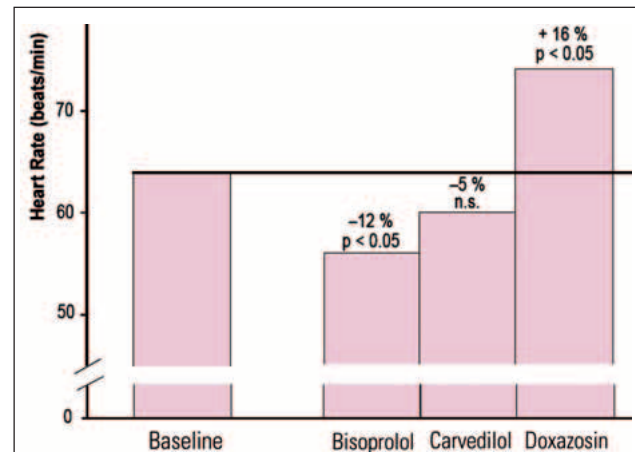


Abbildung 3: Wirkungen von oralen Einzeldosen von 5 mg Bisoprolol (–18 %; $p < 0,05$), 50 mg Carvedilol (–16 %; $p < 0,05$) und 4 mg Doxazosin (+7 %; $p < 0,05$) auf das Kreuzprodukt („rate pressure product“) im Vergleich zum Ausgangswert (Baseline). Erstellt aus Daten des Autors.

farkt und Herzinsuffizienz) noch einmal gezielt auszuwerten, um die Frage zu beantworten, ob das Kreuzprodukt aus systolischem Blutdruck und Herzfrequenz ein besserer Prädiktor für Morbidität und Mortalität als Blutdruck und/oder Herzfrequenz alleine ist – entsprechend der gegenwärtig bereits vorliegenden Informationen erwarte ich auf diese Frage ein klares „Ja!“

■ Prädiktor Kreuzprodukt

In Zukunft könnte aus dem Kreuzprodukt sogar einer der wichtigsten Prädiktoren für die Definition des kardiovaskulären Risikos werden. Andererseits würde das Anstreben eines „Normbereichs“ nur für das Kreuzprodukt die Gefahr in sich tragen, dass Patienten mit extrem hoher Herzfrequenz, aber gleichzeitig extrem niedrigem Blutdruck (oder umgekehrt), ein „normales Kreuzprodukt“ hätten und damit „gut eingestellt“ wären. Als alleiniger „Zielwert“ (anstelle von Blutdruck und Herzfrequenz) für die Einstellung von Patienten kommt das Kreuzprodukt daher kaum infrage und es ist daher auch nicht zu erwarten, dass das Kreuzprodukt dem Blutdruck und der Herzfrequenz ihre derzeit führenden Positionen als klare Zielwerte abnehmen könnte. Bei einem Nachweis, dass die Höhe des Kreuzprodukts direkt mit der Höhe von Morbidität und Mortalität korreliert, wäre das Anstreben möglichst niedriger Kreuzprodukte und damit auch der Einsatz von Antihypertensiva, die auch die Herzfrequenz senken, gerechtfertigt – das jedoch nur zusätzlich zu und niemals anstelle von Blutdruck und Herzfrequenz.

Unser Review zeigt, dass die Herzfrequenz ein Prädiktor sowohl für Hypertonie als auch für kardiovaskuläre Erkrankungen ist.

Die internationalen Gesellschaften haben sich oft mit der Messung des Blutdrucks beschäftigt, während für die Messung der Herzfrequenz keinerlei Richtlinien vorliegen. Wir empfehlen die Zusammenstellung internationaler Guidelines auch für die Messung der Herzfrequenz.

■ Relevanz für die Praxis

Nicht nur die Höhe des Blutdrucks, sondern auch die der Herzfrequenz korreliert in vielen Studien mit Morbidität und Mortalität. Es gilt daher, beide im (eher niedrigen) Normbereich zu halten. Dabei fällt auf, dass bis heute zwar klare Normbereiche für den Blutdruck, nicht jedoch für die Herzfrequenz definiert wurden: Offiziell gelten zwar 50–100/Min. als „normokard“, in Ruhe sollten jedoch möglichst 50–70/Min. angestrebt werden, sofern nicht andere Erkrankungen konkret dagegen sprechen. Es ist andererseits auch darauf zu achten, welche weiteren Erkrankungen beim Patienten vorliegen und dabei auch auf mögliche KHK, Herzinsuffizienz, bradykarde und tachykarde Rhythmusstörungen (vor allem Vorhofflimmern, AV-Blocks, Extrasystolie, supraventrikuläre und ventrikuläre Tachykardien) zu achten. Bei der Gabe von Antihypertensiva ist jedoch vor allem auch darauf zu achten, dass verschiedene Gruppen völlig verschiedene Wirkungen auf die Herzfrequenz haben, wobei einerseits vor allem Betablocker

(bei Vorhofflimmern auch Kalziumantagonisten der Verapamil-Gruppe) die Herzfrequenz senken und andererseits vor allem Alphablocker und Kalziumantagonisten der Nifedipin-Gruppe die Herzfrequenz deutlich erhöhen können. Es ist daher bei der Therapie jedes (!) Patienten nicht nur der Blutdruck, sondern auch die Herzfrequenz zu beachten! Bei der Messung dieser Werte ist wichtig, dass sie in Ruhe durchgeführt wird, weil vor allem bei Messungen in der Ordination bzw. im Krankenhaus bekannt ist, dass Aufregung aller Art sowohl Blutdruck als auch Herzfrequenz erhöhen kann. Für die Überprüfung einer guten Einstellung von Blutdruck und (!) Herzfrequenz eignet sich daher vor allem die Selbstmessung sowie auch die 24-Stunden-Messung des Blutdrucks, da von den Geräten immer auch die Herzfrequenz mitgemessen und dokumentiert wird. Es sollte daher nicht nur auf die Höhe des Blutdrucks, sondern auch auf die der Herzfrequenz ganz ausdrücklich geachtet werden!

Das Kreuzprodukt („Doppelprodukt“, „rate pressure product“) aus Herzfrequenz $\times$ systolischem Blutdruck fasst die bekannten Risikofaktoren Blutdruck und Herzfrequenz direkt zusammen und korreliert eng mit dem myokardialen Sauerstoffbedarf. Ein „Normbereich“ des Kreuzprodukts wurde jedoch bis heute nicht definiert. Es ist daher vor allem zu beachten, dass die Höhe des Kreuzprodukts wahrscheinlich ein wichtiger Prädiktor für die Höhe des kardiovaskulären Risikos ist, aber nie der „oberste Zielwert“ für die Einstellung eines Patienten sein kann – als solcher bleiben sowohl der Blutdruck als auch die Herzfrequenz aufrecht. Eine gute Einstellung dieser beiden (!) Werte ergibt automatisch auch ein „gut eingestelltes Kreuzprodukt“. Bei der Messung von Blutdruck und Herzfrequenz sollten folgende Obergrenzen konsequent angestrebt werden: Blutdruck bei Messung in Krankenhaus oder Ordination $< 140/90$ mmHg, bei Selbstmessung $< 135/85$ mmHg, bei 24-Stunden-Messung $< 125/80$ mmHg. Auf der anderen Seite ist ein Zielbereich für die Herzfrequenz bis heute noch nicht endgültig definiert, dieser sollte (bei Messung der Herzfrequenz in Ruhe!) möglichst im Bereich 50–70/Min. liegen.

■ Interessenkonflikt

Der Autor verneint im Hinblick auf Herzfrequenz, Blutdruck und das Kreuzprodukt (Doppelprodukt) einen Interessenkonflikt.

Literatur:

1. Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. Hypertension 2003; 42: 1206–52.
2. The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. J Hypertension 2007; 25: 1105–87.
3. Slany J, Magometchnigg D, Mayer G, et al. Klassifikation, Diagnostik und Therapie der Hypertonie 2007 – Empfehlungen der Österreichischen Gesellschaft für Hypertensiologie. J Hypertonie 2007; 11: 7–11.
4. Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E, et al. Reappraisal of European Guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. J Hypertension 2009; 27: 2121–58.
5. Palatini P, Julius S. Review article: Heart rate and the cardiovascular risk. J Hypertension 1997; 15: 3–17.
6. Levine HJ. Rest heart rate and life expectancy. J Am Coll Cardiol 1997; 30: 1104–6.

7. Palatini P, Casiglia E, Julius S, et al. High heart rate. Arch Intern Med 1999; 159: 585–92.
8. Benetos A, Rudnicki A, Thomas F, et al. Influence of heart rate on mortality in a French population. Hypertension 1999; 33: 44–52.
9. Reunanen A, Karjalainen J, Ristola P, et al. Heart rate and mortality. J Intern Med 2000; 247: 231–9.
10. Palatini P, Lutgarde T, Staessen JA, et al.; Syst-Eur Trial Investigators. Predictive value of clinic and ambulatory heart rate for mortality in elderly subjects with systolic hypertension. Arch Intern Med 2002; 162: 213–21.
11. Perk G, Stessman J, Ginsberg G, et al. Sex differences in the effect of heart rate on mortality in the elderly. J Am Geriatr Soc 2003; 51: 1260–4.
12. Palatini P, Julius S. Elevated heart rate: A major risk factor for cardiovascular disease. Clin Exp Hypertension 2004; 26: 637–44.
13. Jouven X, Empana JP, Schwartz PJ, et al. Heart-rate profile during exercise as a predictor of sudden death. N Engl J Med 2005; 352: 1951–8.
14. Diaz A, Bourassa MG, Guertin MC, et al. Long-term prognostic value of resting heart rate in patients with suspected or proven coronary artery disease. Eur Heart J 2005; 26: 967–74.
15. Palatini P, Benetos A, Grassi G, et al. Identification and management of the hypertensive patient with elevated heart rate: statement of a European Society of Hypertension Consensus Meeting. J Hypertension 2006; 24: 603–10.
16. Palatini P, Benetos A, Julius S. Impact of increased heart rate on clinical outcomes in hypertension: Implications for antihypertensive drug therapy. Drugs 2006; 66: 133–44.
17. Cook S, Togni M, Schaub MC, et al. High heart rate: a cardiovascular risk factor? Eur Heart J 2006; 27: 2387–93.
18. Fox K, Borer JS, Camm AJ, et al.; Heart Rate Working Group. Resting heart rate in cardiovascular disease. J Am Coll Cardiol 2007; 50: 823–30.
19. Cucherat M. Quantitative relationship between resting heart rate reduction and magnitude of clinical benefits in post-myocardial infarction: a meta-regression of randomized clinical trials. Eur Heart J 2007; 28: 3012–9.
20. Tverda A, Hjellvik V, Selmer R. Heart rate and mortality from cardio-vascular causes: a 12 year follow-up study of 379 843 men and women aged 40–45 years. Eur Heart J 2008; 29: 2772–81.
21. Okin PM, Wachtell K, Kjeldsen SE, et al. Incidence of atrial fibrillation in relation to changing heart rate over time in hypertensive patients (The LIFE Study). Clin Arrh Electrophysiol 2008; 1: 337–43.
22. Bangalore S, Sawhney S, Messerli FH. Relation of beta-blocker-induced heart rate lowering and cardioprotection in hypertension. J Am Coll Cardiol 2008; 52: 1482–9.
23. Flannery G, Gehrig-Mills R, Billah B, et al. Analysis of randomized controlled trials on the effect of magnitude of heart rate reduction on clinical outcomes in patients with systolic chronic heart failure receiving beta-blockers. Am J Cardiol 2008; 101: 865–9.
24. Julius S, Palatini P, Kjeldsen S, et al. Tachycardia predicts cardiovascular events in the VALUE trial. J Clin Hypertension 2010; 12: 529.
25. Okin P, Kjeldsen SE, Julius S, et al. All-cause and cardiovascular mortality in relation to changing heart rate during treatment of hypertensive patients with electrocardiographic left ventricular hypertrophy. Eur Heart J 2010; 31: 2271–9.
26. Cooney MT, Vartiainen E, Laatikainen T, et al. Simplifying cardiovascular risk estimation using resting heart rate. Eur Heart J 2010; 31: 2141–7.
27. Fosbol EL, Seibaek M, Brendorp B, et al.; DIAMOND study group. Long-term prognostic importance of resting heart rate in patients with left ventricular dysfunction in connection with either heart failure of myocardial infarction: The DIAMOND study. Int J Cardiol 2010; 140: 279–86.
28. Cooney MT, Vartiainen T, Laatikainen T, et al. Elevated resting heart rate is an independent risk factor for cardiovascular disease in healthy men and women. Am Heart J 2010; 159: 612–9.
29. Paul L, Hastie CE, Li WS, et al. Resting heart rate pattern during follow-up and mortality in hypertensive patients. Hypertension 2010; 55: 567–74.
30. Ho JE, Bittner V, deMicco DA, et al. Usefulness of heart rate at rest as a predictor of mortality, hospitalization for heart failure, myocardial infarction, and stroke in patients with stable coronary heart disease (data from the TNT trial). Am J Cardiol 2010; 105: 905–11.
31. Stoschitzky K, Koshucharova G, Zweiker R, et al. Different effects of propranolol, bisoprolol, carvedilol and doxazosin on heart rate, blood pressure, and plasma concentrations of epinephrine and norepinephrine. J Clin Basic Cardiol 2003; 6: 69–72.
32. The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major cardiovascular events in hypertensive patients randomized to doxazosin vs chlorthalidone. J Am Med Assoc 2000; 283: 1967–75.
33. Sorkin EM, Clissold SP, Brogden RN. Nifedipine: A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic efficacy, in ischaemic heart disease, hypertension and related cardiovascular disorders. Drugs 1985; 30: 182–274.
34. Grossman E, Messerli FH. Calcium antagonists. Prog Cardiovasc Dis 2004; 47: 34–57.
35. Fox K. Ivabradine: Advantages throughout the cardiovascular continuum. Eur Heart J 2010; 31 (Suppl C): C16–C20.
36. Tardif JC, Ford I, Tendera M, et al.; INI-TIATIVE Investigators. Efficacy of ivabradine, a new selective I₁ inhibitor, compared with atenolol in patients with chronic stable angina. Eur Heart J 2005; 26: 2529–36.
37. Tardif JC, Ponikowski P, Kahan T; ASSOCIATE Study Investigators. Efficacy of the I₁ current inhibitor ivabradine in patients with chronic stable angina receiving beta-blocker therapy: a 4-month, randomized, placebo-controlled trial. Eur Heart J 2009; 30: 540–8.
38. Fox K, Ford I, Steg PG, et al. Ivabradine for patients with stable coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet 2008; 372: 807–16.
39. Swedberg K, Komajda M, Böhm M, et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. Lancet 2010; 376: 875–85.
40. Böhm M, Swedberg K, Komajda M, et al. Heart rate as a risk factor in chronic heart failure (SHIFT): the association between heart rate and outcomes in a randomised placebo-controlled trial. Lancet 2010; 376: 886–94.
41. Nelson RR, Gobel FL, Jörgensen CR, et al. Hemodynamic predictors of myocardial oxygen consumption during static and dynamic exercise. Circulation 1974; 50: 1179–89.
42. Gobel FL, Nordstrom LA, Nelson RR, et al. The rate-pressure product as an index of myocardial oxygen consumption during exercise in patients with angina pectoris. Circulation 1978; 57: 549–56.
43. Gleim GW, Coplan NL, Scandura M, et al. Rate pressure product at equivalent oxygen consumption on four different exercise modalities. J Cardiopulm Rehab 1988; 8: 270–5.
44. Uen S, Baulmann J, Düsing R, et al. ST-segment depression in hypertensive patients is linked to elevations in blood pressure, pulse pressure and double product by 24-h Cardiotens monitoring. J Hypertension 2003; 21: 977–83.
45. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major cardiovascular events in hypertensive patients randomized to Doxazosin vs Chlorthalidone. J Am Med Assoc 2000; 283: 1967–75.
46. Sorkin EM, Clissold SP, Brogden RN. Nifedipine: a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic efficacy, in ischaemic heart disease, hypertension and related cardiovascular disorders. Drugs 1985; 30: 182–74.
47. Fácila L, Pallarés V, Peset A, et al. Twenty-four-hour ambulatory heart rate and organ damage in primary hypertension. Blood Pressure 2010; 19: 104–9.

Univ.-Doz. Dr. med. Kurt Stoschitzky

Geboren 1958. Promotion zum Dr. med. univ. an der Karl-Franzens-Universität Graz 1985. Ausbildung zum praktischen Arzt und Notarzt am LKH Hartberg, Ausbildung zum Facharzt für Innere Medizin am LKH Hartberg und an der Universitätsklinik für Innere Medizin Graz. Ausbildung zum Zusatzfacharzt für Kardiologie an der Abteilung für Kardiologie der Universitätsklinik für Innere Medizin Graz. Auslandsaufenthalt an der Abteilung für Kardiologie am Universitätsspital Zürich 1993–1994. Habilitation zum Univ.-Doz. für Innere Medizin 1997. Klinischer Prüferarzt 2002, Zusatzfacharzt für Internistische Intensivmedizin 2004.

Spezielle Interessen: Arterielle Hypertonie, Betablocker, Prophylaxe kardiovaskulärer Erkrankungen.



Mitteilungen aus der Redaktion

Abo-Aktion

Wenn Sie Arzt sind, in Ausbildung zu einem ärztlichen Beruf, oder im Gesundheitsbereich tätig, haben Sie die Möglichkeit, die elektronische Ausgabe dieser Zeitschrift kostenlos zu beziehen.

Die Lieferung umfasst 4–6 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Das e-Journal steht als PDF-Datei (ca. 5–10 MB) zur Verfügung und ist auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

☒ **Bestellung kostenloses e-Journal-Abo**

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

☒ **Bilddatenbank**

☒ **Artikeldatenbank**

☒ **Fallberichte**

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

Impressum

Disclaimers & Copyright

Datenschutzerklärung