

Journal für Kardiologie

Austrian Journal of Cardiology

Österreichische Zeitschrift für Herz-Kreislauserkrankungen

Stellenwert einer effektiven
24-Stunden-RR-Senkung

Pilz H

*Journal für Kardiologie - Austrian Journal
of Cardiology 2000; 7 (Supplementum A), 6-9*

Homepage:

www.kup.at/kardiologie

Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche

Krause & Pachernegg GmbH
Verlag für Medizin und Wirtschaft
A-3003 Gablitz

www.kup.at/kardiologie

Indexed in EMBASE/Excerpta Medica

Veranstaltungskalender

Hybrid-Veranstaltungen der Herausgeber des **Journals für Kardiologie**

Finden Sie alle laufend aktualisierten Termine
auf einem Blick unter

www.kup.at/images/ads/kongress.pdf

STELLENWERT EINER EFFEKTIVEN 24-STUNDEN-RR-SENKUNG

Summary

A pathophysiological variety of vascular changes takes places starting with hypertension through to the onset of an ischaemic event. It ranges from diffuse arteriosclerosis to plaque formation, from the vulnerable plaque to the rupture of the plaque, which in turn signals the onset of thrombotic ischaemic events.

In the morning, haemodynamic changes, in particular a marked rise in the blood pressure as well as a prothrombotic situation, are observed as part of biological rhythms, for example circadian

variations in hormone secretion or cyclic changes of the coagulation status. Stress and physical exercise can also trigger both fatal and non-fatal ischaemic events in the morning.

Treatment which also protects against a massive rise in blood pressure in the early hours can only be provided by agents with a long half-life taken once a day every morning.

Telmisartan having a trough to peak ratio of more than 80 % ensures such an effect even 24 hours after the last dose was taken.

1. eine gleichmäßige, ausreichende RR-Senkung über das gesamte Dosierungsintervall, wobei
2. das physiologische RR-Profil mit einem nächtlichen Dipping nachweisbar sein soll sowie
3. die RR-Variabilität nicht gesteigert wird und
4. eine sichere Wirkung auch 24 Stunden nach der letzten Dosis gegeben sein soll.

Nur mittels ambulanter Blutdruckmessung (ABDM) sind die oben angeführten Determinanten einer optimalen RR-Therapie kontrollierbar, wobei

- ad 1. der 24-Stunden-Mittelwert einen Prädiktor von Endorganschäden darstellt,
- ad 2. das nächtliche Dipping teilweise mit der Inzidenz kardiovaskulärer Events korreliert,
- ad 3. die RR-Variabilität einen kardiovaskulären Risikofaktor darstellt und
- ad 4. die Wirkungsdauer über 24 Stunden und mehr, als T : P-Ratio ausgedrückt, vor kardiovaskulären Events in den kritischen Morgenstunden schützt.

Eine optimale RR-senkende Therapie schützt also vor Endorganschäden, zeichnet das physiologische RR-Profil nach, beeinflusst die RR-Variabilität nicht negativ und zeigt auch eine deutliche RR-senkende Wirkung nach 24 Stunden, d. h. am Ende des Dosierungsintervalls.

Im folgenden soll besonders auf das kardiovaskuläre Risiko am Morgen (Tabelle 1) und dessen Ursachen [1] eingegangen werden sowie auf die entsprechenden therapeutischen Überlegungen.

ZUSAMMENFASSUNG

Von der Hypertonie zum ischämischen Event spannt sich ein pathophysiologischer Bogen vaskulärer Veränderungen. Er reicht von der diffusen Atherosklerose zur Plaquebildung, vom vulnerablen Plaque zur Plaqueruptur, die wieder den Ausgangspunkt thrombotisch-ischämischer Events darstellt.

Im Rahmen biologischer Rhythmen, z. B. zirkadianer Schwankungen in der Hormonausschüttung oder zyklischer Veränderungen im Gerinnungsstatus, kommt es am Morgen zu Veränderungen der Hämodynamik, insbesondere zu einem deutlichen Blutdruckanstieg, sowie zu einer prothrombotischen Situation. Streß und physische Belastung triggern ebenfalls das Auftreten fataler und nichtfataler ischämischer Events am Morgen.

Eine Therapie, die auch in den Morgenstunden vor einem massiven RR-Anstieg schützt, ist bei morgendlicher 1 × 1-Dosierung nur durch Substanzen mit langer Halbwertszeit gewährleistet.

Telmisartan mit einer Trough-to-Peak-Ratio (T : P-Ratio) von über 80 % garantiert eine Wirkung auch 24 Stunden nach der letzten Dosis.

EINLEITUNG

In den westlichen Industrieländern findet man ca. 20 % Hypertoniker; bekanntlich ist nur ein geringer Anteil blutdruckmäßig gut eingestellt, wie sich sowohl mittels Arztmessung als auch im 24-Stunden-Monitoring zeigen läßt.

Eine optimale Blutdruckeinstellung verlangt

ATHEROSKLEROSE — DIE MORPHOLOGISCHE BASIS

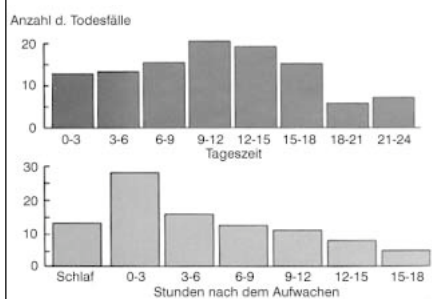
Ein ischämischer Event ist dort zu erwarten, wo die Gefäßwand bereits im Sinne einer Plaquebildung atherosklerotisch verändert ist. Diese Plaquebildung wird als Folge einer endothelialen Dysfunktion, zum Beispiel im Rahmen einer Hypertonie, eines Diabetes mellitus, pathologischer Cholesterinwerte oder Nikotinabusus, gesehen. Atherosklerotische Plaques sind in den Koronargefäßen sowie an mechanisch belasteten Gefäßabschnitten, z. B. Teilungsstellen, zu finden.

Prinzipiell sind nichtvulnerable Plaques von vulnerablen zu unterscheiden. Morphologisches Substrat dieser Einteilung ist die

Tabelle 1: Kardiovaskuläre Events, die mit dem morgendlichen Blutdruckanstieg zusammenfallen

- Myokardiale Ischämie
- Myokardinfarkt
- Plötzlicher Herztod
- Zerebrovaskuläres Ereignis
 - thrombotisch
 - hämorrhagisch

Abbildung 1: Zirkadiane Inzidenz des plötzlichen Herztods (n = 94); nach Willich et al. 1992.



Größe des lipidhaltigen Kerns (lipid core), die Stärke der Grenzlamelle Plaque-Gefäßinnenraum sowie das Ausmaß der Kalzifizierung.

Plaquesvulnerabilität ist vom funktionellen Standpunkt aus als Neigung zur plötzlichen Ruptur bei mechanischer Belastung definiert.

VOM PLAQUE ZUR ISCHÄMIE

Tritt im Bereich der bindegewebigen Grenzlamelle (fibrous cap) eine inadäquate Belastung, zum Beispiel erhöhter shear-stress im Rahmen eines RR-Anstieges, auf, kommt es zum Einreißen der Grenzlamelle; kollagenes Material der Gefäßwand wird freigelegt und dient nun als Ausgangspunkt der Thrombusbildung [2]. Abhängig von zusätzlichen Triggerfaktoren, wie Zunahme der Koagulabilität, erhöhter vasokonstriktiver Neigung und Abnahme der Spontanfibrinolyse, entwickelt sich ein kompletter Gefäßverschluss, klinisch einem MCI oder Insult entsprechend, oder ein nichtokklusiver Thrombus, klinisch z. B. als instabile AP zu erkennen.

ZIRKADIANES RISIKOPROFIL

Im Rahmen epidemiologischer Untersuchungen zeigte sich ein typisches Verteilungsmuster ischämischer Events mit einem deutlichen Schwerpunkt in den Morgenstunden, respektive in den ersten drei Stunden nach dem Aufstehen (Abb. 1) [3]. Sowohl das Erwachen selbst, aber besonders der Beginn körperlicher und

geistiger Aktivität sind Triggerfaktoren einer Ischämie. Nächtliche Ruhestunden dagegen sind diesbezüglich für KHK-Patienten und Hypertoniker als „sichere Periode“ anzusehen.

Wochentage zeigen in Relation zu Wochenenden eine größere Infarktinzidenz, Wintermonate – abhängig von der Temperatur – ebenso in Relation zu Sommermonaten [4]. Auch bei Schneefall sind vermehrt kardiovaskuläre Events nachweisbar.

In Subgruppen, wie z. B. bei Rauchern, läßt sich das erwähnte zirkadiane Ischämiepattern nicht immer nachzeichnen.

BIOLOGISCHE RHYTHMEN — MITVERURSACHER ISCHÄMISCHER EVENTS AM MORGEN

Zyklische Veränderungen biologischer Parameter sind Pflanzen, Tieren und dem Menschen inhärent.

Das Frequenzspektrum biologischer Rhythmen [5] beim Menschen reicht vom Sekunden- bis in den Jahresbereich. Genetische Codes, in diesem Fall das sog. „clock-gene“, steuern in Kombination mit externen Faktoren, wie Licht und Dunkelheit, die charakteristischen Merkmale biologischer Rhythmen.

Ausgeprägte zirkadiane Schwankungen mit morgendlichen Peak-Werten lassen sich für Angiotensin-II-Spiegel, Plasma-Cortisolspiegel, Katecholaminspiegel und Thrombozytenaggregabilität nachweisen. Die t-PA-Aktivität ist

bis zu den Mittagsstunden reduziert. Dieses zirkadiane Verhalten kreislaufaktiver Substanzen (Angiotensin II, Cortisol und Katecholamine) ist durch ihre blutdruck- und herzfrequenzsteigernde Wirkung mitverantwortlich für die Entstehung ischämischer Episoden. Ähnliche zirkadiane Konzentrationsmuster sind auch für LP(a) und Fibrinogen, bedeutende kardiovaskuläre Risikofaktoren, belegbar.

Erhöhte morgendliche Thrombozytenaggregationsbereitschaft fördert ebenso wie der erhöhte Fibrinogenspiegel die Thrombusbildung, die gleichzeitig reduzierte t-PA-Aktivität hält die Spontanfibrinolyse hintan.

Exemplarisch für biologische Rhythmen sei das zirkadiane RR-Verhalten angeführt: Der Blutdrucklevel ist ebenso wie die Amplitude der Phasen einerseits genetisch determiniert, andererseits werden durch aktives Verhalten und Streß sowohl der Blutdrucklevel als auch die Amplitude deutlich erhöht.

THERAPEUTISCHE KONSEQUENZEN ZUM SCHUTZ VOR MORGENDLICHEN VASKULÄREN EVENTS

Wenn auch das morgendliche Exzeßrisiko für kardiovaskuläre Events nachgewiesen ist, bleiben Fragen nach der Relevanz einzelner Triggerfaktoren offen.

Sicher zählt die gesteigerte morgendliche Katecholaminausschüttung mit deutlichem konsekutivem Blutdruck- und Frequenzan-

stieg zu den wichtigsten Triggerfaktoren für Myokardinfarkt, Sudden death, Angina pectoris und Insult. Gleichzeitig führt aber auch die gesteigerte physische und mentale Aktivität zu ähnlichen hämodynamischen Veränderungen.

Schutz vor Ischämie heißt sicher, ein Mißverhältnis von Sauerstoffbedarf zu Sauerstoffangebot [6], wie es insbesondere in den frühen Morgenstunden auftritt, zu verhindern. Die beiden Zugänge zu dieser Problemstellung liegen in der Senkung des Sauerstoffbedarfs durch Frequenz- und Druckreduktion bzw. Erhöhung der Sauerstoffzufuhr durch Optimierung der Gefäßsituation. Eine Blutdrucksenkung durch Einflußnahme auf das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System ist vom physiologischen Konzept her besonders wirksam, da gleichzeitig mit der fehlenden peripheren Angiotensin-II-Wirkung im Sinne einer Vasokonstriktionsverhinderung der Sympathikotonus reduziert wird. Telmisartan blockiert hochwirksam die AT1-Rezeptoren und damit die pathophysiologisch wichtigen Angiotensin-II-Wirkungen. Substanzen dieser Gruppe, die eine lange Halbwertszeit bzw. Rezeptorbindungshalbwertszeit aufweisen, sind für diese Aufgabe besonders geeignet. Ausgedrückt durch eine hohe Trough-to-Peak-Ratio ist eine lange Wirkdauer ein Garant für eine Schutzfunktion in den kritischen Morgenstunden, gleichzeitig ist aber eine sichere Blutdrucksenkung über den verbleibenden Zeitraum *Conditio sine qua non*.

Im Rahmen der APTH-Studie [7] ließ sich zeigen, daß Patienten, deren Blutdrucktherapie mittels

ABDM kontrolliert wurde, im Vergleich zu Patienten mit konventioneller RR-Messung häufiger von der Therapie abgesetzt werden konnten bzw. seltener einer Kombinationstherapie bedurften.

Substanzen, deren Wirkprofil den erwähnten Anforderungen entspricht, liegen, wie in zahlreichen Studien bewiesen, auf der sicheren Seite der antihypertensiven Therapie. Telmisartan gewährleistet sogar dann noch eine RR-Kontrolle, wenn im Sinne eines „drug holiday“ eine Dosis vergessen wurde.

Die positive Bedeutung der RR-Kontrolle mittels ABDM läßt sich auch aus der SAMPLE-Studie ableiten, die die Korrelation der RR-Senkung im ABDM zur Regression des LVMI zeigt [8].

KONKLUSION

Die Assoziation zwischen erhöhtem Blutdruck und einer erhöhten kardiovaskulären Mortalität und Morbidität ist bewiesen. Eine antihypertensive Langzeittherapie reduziert zwar das kardiovaskuläre Risiko, allerdings nicht auf das Niveau des Normotonikers. Verantwortlich dafür mag auch die kurze Wirkdauer einzelner Substanzen sein, sodaß in Zukunft eine hohe T : P-Ratio entsprechend einer langen Wirkdauer an Bedeutung gewinnen wird.

Literatur:

1. Johnston MT, Mittleman M, Muller JE. The pathophysiology of the onset of morning cardiovascular events. *Am J Hypertens* 1996; 9 (Suppl): 22S–28S.
2. Muller JE, Abela GS, Nestro RW, Tofler

GH. Triggers, acute risk factors and vulnerable plaques. The lexicon of a new frontier. J Am Coll Cardiol 1994; 23: 809–13.

3. Muller, JE, Stone PH, Zvei ZG, Rutherford JD, Parker C, Czeisler CA. Circadian variation in the frequency of onset of acute myocardial infarction. N Engl J Med 1985; 313: 1315–22.

4. Douglas AS, Russel D, Allan TH. Seasonal, regional and secular variation of cardiovascular and cerebrovascular mortality in New Zealand. Aust NZ J Med 1990; 20: 669–76.

5. Smolensky MH. Chronobiology and Chronotherapeutics. Am J Hypertens 1996; 9 (Suppl): 11S–21S.

6. Pepine CJ. Circadian variations in myocardial ischemia. JAMA 1991; 265.

7. Staessen JA, Amery A. APTH – a trial on ambulatory blood pressure monitoring and treatment of hypertension: objectives and protocol. Acta Cardiol 1993; 158: 25–42.

8. Hangia G, Zanchetti A, Agebiti-Rosei Benemio G, De Cesaris R, Fogari R et al for the SAMPLE Study Group. Ambulatory blood pressure is superior to clinic blood pressure in predicting treatment induced regression of left ventricular hypertrophy. Circulation 1997; 95: 1464–70.



Dr. med. Heidemarie Pilz

Medizinstudium an der Universität Wien. 1983 Promotion zum Doktor der gesamten Heilkunde. Zweijährige Tätigkeit am Physiologischen Institut der Universität Wien. Turnusärztin an der Allgemeinen Poliklinik Wien. Nach Erlangung des jus practicandi Tätigkeit als Praktische Ärztin. Danach Ausbildung zum Facharzt für Innere Medizin am Kaiserin-Elisabeth-Spital der Stadt Wien. Leiterin der Hypertonieambulanz an der 1. Med. Abteilung des Kaiserin-Elisabeth-Spitals der Stadt Wien.

Arbeitsschwerpunkte: intensivierte Diagnostik von Blutdruckregulationsstörungen, ambulantes Blutdruckmonitoring, kombiniertes Blutdruck-Holter-Monitoring, Pathophysiologie der essentiellen Hypertonie.

Sekretärin der Österreichischen Gesellschaft für Hypertensiologie.

Korrespondenzadresse:

*Dr. med. Heidemarie Pilz
Kaiserin-Elisabeth-Spital
1. Med. Abteilung mit Intensivstation
A-1150 Wien, Huglgasse 1–3*

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

☒ Medizintechnik-Produkte



Neues CRT-D Implantat
Intica 7 HF-T QP von Biotronik



Artis pheno
Siemens Healthcare Diagnostics GmbH



Philips Azurion:
Innovative Bildgebungslösung

Aspirator 3
Labotect GmbH



InControl 1050
Labotect GmbH

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

☒ Bestellung e-Journal-Abo

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](#)