

Moderne antihypertensive Therapie im Licht der arteriellen Gefäßfunktion

Antihypertensive therapy and arterial function

Autoren

J. Nürnbergger¹ T. Philipp¹

Institut

¹ Klinik für Nieren- und Hochdruckkrankheiten, Universitätsklinikum Essen

Hypertensiologie, Angiologie

Schlüsselwörter

- ▶ arterielle Hypertonie
- ▶ Gefäßsteifigkeit
- ▶ Pulswellenanalyse
- ▶ Pulswellengeschwindigkeit

Key words

- ▶ arterial hypertension
- ▶ arterial stiffness
- ▶ pulse wave analysis
- ▶ pulse wave velocity

eingereicht 13.7.2006
akzeptiert 23.10.2006

Bibliografie

DOI 10.1055/s-2006-956258
Dtsch Med Wochenschr 2006;
131: 2610–2615 · © Georg
Thieme Verlag KG Stuttgart ·
New York · ISSN 0012-0472

Korrespondenz

Priv.-Doz. Dr. med.

Jens Nürnbergger

Klinik für Nieren- und
Hochdruckkrankheiten
Universitätsklinikum Essen
Hufelandstraße 55
45122 Essen
Tel. 0201/7233390
Fax 0201/7233393
eMail jens.nuernberger@
uni-duisburg-essen.de

Einleitung



Die arterielle Hypertonie ist die häufigste inter-nistische Krankheit mit einer Prävalenz von etwa 25% der erwachsenen Bevölkerung in den westlichen Industrieländern [14]. In Deutschland ist die Prävalenz der arteriellen Hypertonie im internationalen Vergleich besonders hoch; dabei ist gleichzeitig der Behandlungsstatus trotz einer breiten Palette an zur Verfügung stehenden Antihypertensiva oder Disease-Management-Programmen [17] vergleichsweise schlecht [41]: Von etwa 20 Millionen medikamentös zu behandelnden Hochdruckpatienten nehmen nur drei bis vier Millionen blutdrucksenkende Medikamente. Dabei ist der Beta-Blocker weiterhin die umsatzstärkste Antihypertensivaklasse [33], auch wenn in verschiedenen Richtlinien (ESH/ESC, JNC VII, Deutsche Hochdruckliga) die Gleichwertigkeit aller fünf Antihypertensiva-Klassen (Diuretikum, Beta-Blocker, Ca-Antagonist, ACE-Hemmer, AT1-Antagonist) betont wird.

Neuere Studien deuten jedoch an, dass „neue“ Antihypertensiva (Kalziumantagonisten, ACE-Hemmer, AT1-Antagonisten) klassischen Antihypertensiva (Diuretika, Beta-Blocker) im Hinblick auf die Senkung der kardiovaskulären Morbidität und Mortalität überlegen sein könnten. Erstmals zeigte die LIFE-Studie einen Vorteil von Losartan im Vergleich zu Atenolol in der Reduktion der kardiovaskulären Morbidität und Mortalität bei Patienten mit primärer arterieller Hypertonie trotz vergleichbarer Blutdrucksenkung [6]. Ein ähnliches Bild ergab die ASCOT-Studie [7], in der die Gesamtmortalität sowie die Inzidenz von Schlaganfällen unter der Kombination von Amlodipin/Perindopril signifikant niedriger war als unter Atenolol/Bendroflumethiazid.

Zunehmend wird erkannt, dass die arterielle Gefäßsteifigkeit sowohl für die Pathogenese als auch die Therapie der arteriellen Hypertonie von her-

ausragender Bedeutung ist. In dieser Übersicht wird die pathophysiologische Grundlage der arteriellen Gefäßfunktion und ihre Bedeutung für die kardiovaskuläre Mortalität dargestellt. Nicht-medikamentöse und pharmakologische Strategien zur Verbesserung der Gefäßfunktion werden aufgezeigt und der Bezug zwischen Gefäßfunktion und Differentialtherapie der Volkskrankheit „arterielle Hypertonie“ diskutiert.

kurzgefasst

Nur eine unzureichende Menge aller betroffenen Patienten mit Bluthochdruck ist ausreichend therapiert. Neue Studien deuten an, dass bestimmte Antihypertensiva-Klassen bei der Senkung der kardiovaskulären Mortalität überlegen sein könnten.

Arterielle Gefäßfunktion



Mit ihrer Eigenschaft der reversiblen Dehnbarkeit puffert die Aorta den durch die linksventrikuläre Ejektion bedingten Blutdruckanstieg und gewährleistet die Umwandlung eines zyklisch-pulsatilen Blutflusses in eine kontinuierlich-phasische Strömung (Windkesselfunktion). Die durch Auswurf des Schlagvolumens entstehende Druckwelle läuft als Puls mit der Pulswellen-Geschwindigkeit („puls-wave velocity“) über das arterielle Gefäßsystem. Prinzipiell an allen Abgängen des arteriellen Gefäßbaumes, insbesondere aber an den präkapillären Widerstandsgefäßen der unteren Extremitäten, wird die Druckwelle reflektiert; die reflektierte Puls-welle erscheint dann als „zweiter“ Gipfel in der aortalen Druckkonfiguration (▶ Abb. 1 a) [29]. Das Ausmaß der aortalen Blutdruckerhöhung durch die reflektierte Puls-welle hängt in kritischem Maße davon ab, zu welchem Zeitpunkt des Herzzyklus die reflektierte Puls-welle in der Aorta einfällt. Beim jungen Menschen (mit elastischer Aorta) erreicht die reflektierte Puls-wel-

le die thorakale Aorta während der Diastole, wo sie den (mittleren) diastolischen Blutdruck zusätzlich steigert. Dieses physiologisch „intelligente“ Phänomen geht jedoch mit zunehmender Gefäßsteifigkeit verloren, da die reflektierte Pulswelle infolge der höheren Pulswellen-Geschwindigkeit zunehmend in die Systole einfällt, wo sie den systolischen Blutdruck erhöht (▶ **Abb. 1 b**). Die Erhöhung des aortalen Blutdruckes durch die reflektierte Pulswelle wird Augmentation (lat. augmentare – erhöhen) genannt (▶ **Abb. 1 c**). Der Augmentations-Index als Verhältnis von Augmentation zu zentralem (aortalem) Pulsdruck quantifiziert die Blutdruckerhöhung durch die Pulswellen-Reflexion und ist von verschiedenen anthropometrischen und hämodynamischen Parametern abhängig (z.B. Alter, Größe, Blutdruck, Herzfrequenz). Der Augmentations-Index kann nicht-invasiv anhand tonometrisch aufgezeichneter Pulscurven ermittelt werden [29]. Eine neuere Methode erlaubt die Bestimmung von Augmentations-Index und Pulswellen-Geschwindigkeit anhand von Pulscurven, die oszillometrisch mit einer speziellen Oberarmmanschette abgeleitet werden [21].

Neben der Messung der Pulswellen-Geschwindigkeit als klassische Methode gehört die technisch einfache und gut reproduzierbare Pulswellen-Analyse inzwischen zum festen Methodenspektrum zur Untersuchung der Gefäßfunktion und wird zunehmend in klinischen Studien eingesetzt.

kurzgefasst

Die durch die Herzarbeit entstehende antegrade Pulswelle wird an den Gefäßabgängen reflektiert, und erscheint als zweiter Gipfel in der aortalen Blutdruckkurve. Der Augmentations-Index quantifiziert den Einfluss der reflektierten Pulswelle auf den aortalen Blutdruck. Verschiedene nicht-invasive Verfahren stehen inzwischen zur Verfügung, um diesen neuen Gefäßfunktionsparameter zu bestimmen.

Ursache und hämodynamische Relevanz der arteriellen Gefäßversteifung

Neben dem Alter begünstigt eine Vielzahl von Faktoren die Beeinträchtigung der Gefäßfunktion. Insbesondere die klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren, wie Diabetes mellitus, Lipidstoffwechselstörungen, Nikotinabusus sowie die arterielle Hypertonie, erhöhen die Gefäßsteifigkeit. Dabei lassen sich verschiedene morphologische und funktionelle Veränderungen an der Gefäßwand beobachten [32]. Die Fragmentation der elastischen Lamellen sowie die Zunahme kollagener Fasern gehören zu den wichtigsten strukturellen Defekten der großen Arterien (vom elastischen Typ).

Im Bereich der muskelstarken arteriellen Gefäße ist der Verlust der Endothelfunktion (endotheliale Dysfunktion) die entscheidende funktionelle Beeinträchtigung in der arteriellen Gefäßstrombahn. Das Endothel vermittelt über das L-Arginin-NO-System die Dilatation der glatten Gefäßmuskulatur und ist daher wesentlich an der Reflexion der Pulswelle beteiligt. Die endotheliale Dysfunktion beeinträchtigt daher nicht nur den Gefäßtonus mit Erhöhung des peripheren Widerstandes, sondern verstärkt ihrerseits die Reflexion der antegraden Pulswelle.

Die Verschlechterung der Gefäßfunktion hat entscheidende hämodynamische Konsequenzen: Die Zunahme der Pulswellen-Geschwindigkeit (s.o.) resultiert in einer Verlagerung der re-

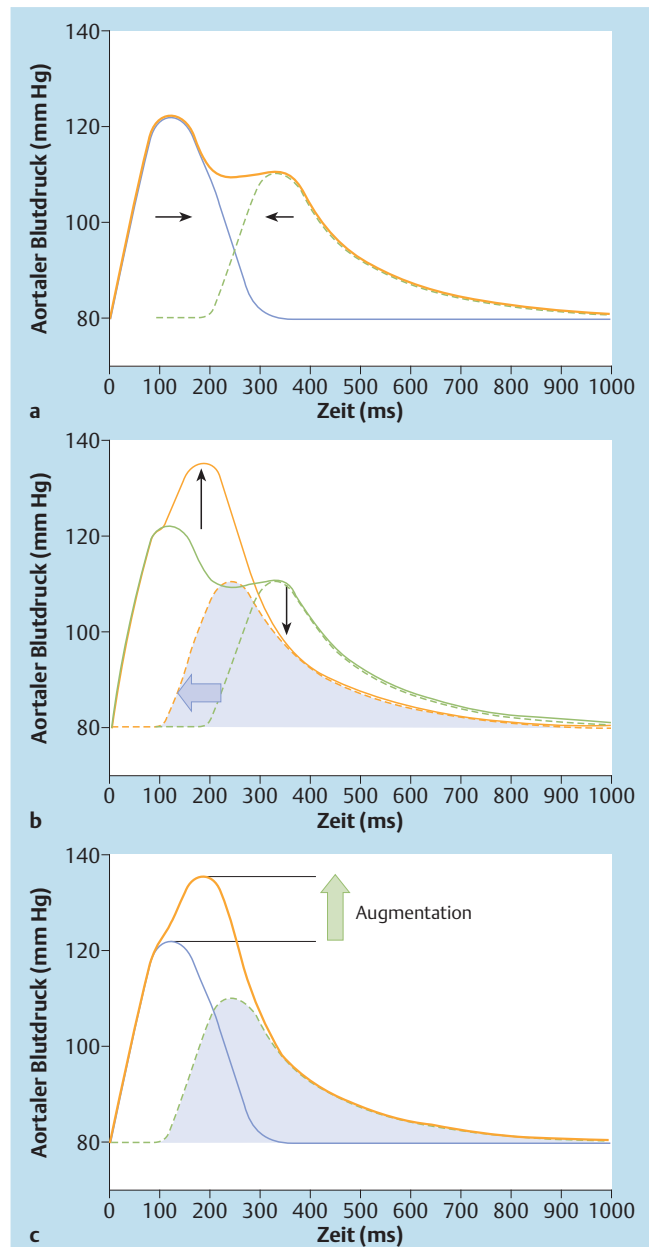


Abb. 1 Schematische Darstellung der aortalen Druckkurve. **a**) Pulswellen-Reflexion. Der Auswurf des Schlagvolumens erzeugt eine erste antegrade Pulswelle (durchgehende Linie, rechtsgerichteter Pfeil). Ein zweiter Druckgipfel durch die reflektierte Pulswelle (gepunktete Linie, linksgerichteter Pfeil). Die arterielle Blutdruckkonfiguration ergibt sich als Summation beider Druckwellen (grüne Linie). **b**) Mit zunehmender Gefäßsteifigkeit kommt es zu einem früheren Einfall (= Verschiebung nach links) der reflektierten Pulswelle (gepunktete Linien). Die dadurch veränderte aortale Druckkurve (durchgehende rote Linie) ist durch einen Anstieg des systolischen und Abfall des diastolischen Blutdruckes charakterisiert. **c**) Die Augmentation beschreibt die Druckdifferenz zwischen antegrader Pulswelle (durchgehende blaue Linie) und reflektierter Pulswelle (gepunktete grüne Linie). Der Augmentations-Index (%) errechnet sich als Verhältnis von Augmentation zu aortalem Pulsdruck und quantifiziert somit die prozentuale Erhöhung des aortalen Blutdruckes durch die reflektierte Pulswelle.

flektierten Pulswelle aus der Diastole in die Systole (vgl. ▶ **Abb. 1b**) mit Anstieg des systolischen sowie Abfall des diastolischen Blutdruckes (▶ **Abb. 2 oben**). Diese Blutdruckveränderungen werden verstärkt durch die Abnahme der Windkeselfunktion der Aorta mit verminderter Pufferkapazität und

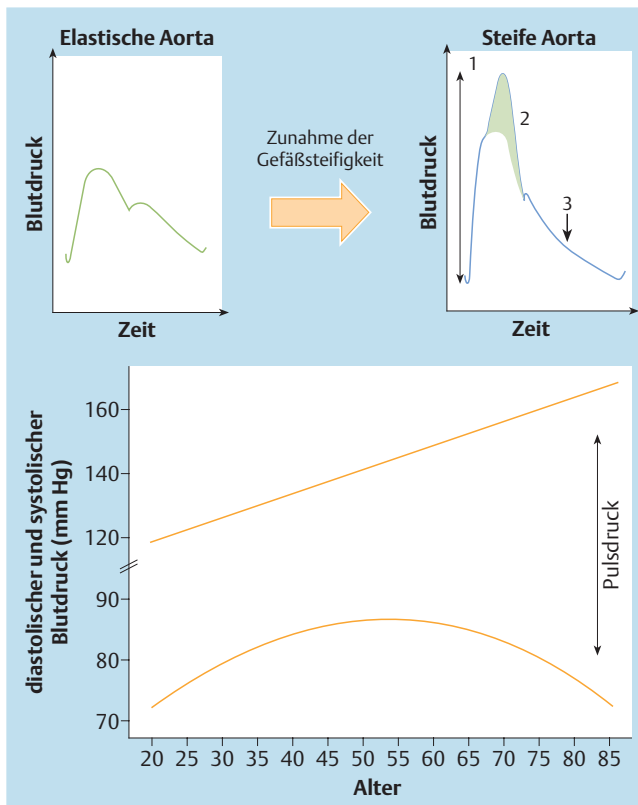


Abb. 2 Oben Mit Zunahme der Gefäßsteifigkeit (Steife Aorta, rechts) kommt es zu charakteristischen Veränderungen der aortalen Blutdruckkonfiguration: 1. Anstieg des Pulsdruckes, 2. Zunahme der myokardialen Nachlast, 3. Abnahme des (mittleren) diastolischen Blutdruckes. Unten Mit zunehmendem Alter steigt der systolische Blutdruck linear an. Der diastolische Blutdruck steigt bis zur 5. Lebensdekade an, um dann wieder abzufallen. Als Folge zeigt der Pulsdruck (pulse pressure) eine „Aufweitung“ (engl. widening) vor allem im fortgeschrittenen Lebensalter.

Rückstellkraft. Klinisch führen diese hämodynamischen Veränderungen zu 1. einer Erhöhung des Schlaganfallrisikos durch Anstieg des Pulsdruckes, 2. einer Zunahme der kardialen Nachlast mit vermehrtem myokardialen Sauerstoffverbrauch und linksventrikulärer Hypertrophie, und 3. zur Abnahme der koronaren Perfusion infolge des Senkung des diastolischen Blutdruckes (► **Abb. 2 oben**). Diese hämodynamischen Veränderungen steigern zusätzlich die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität.

Da das Altern die wichtigste Ursache der Gefäßversteifung darstellt, sind diese hämodynamischen Veränderungen physiologisch im Alterungsprozess zu beobachten (► **Abb. 2 unten**) und konnten eindrucksvoll mit den Daten aus der Framingham-Studie belegt werden [9]. Dabei kommt es mit zunehmendem Alter zu einem linearen Anstieg des systolischen Blutdruckes. Der diastolische Blutdruck steigt ebenfalls bis zur 5. Lebensdekade an. Mit Anstieg der Gefäßsteifigkeit kommt es jenseits des 50-igsten Lebensjahres zu einem Abfall des diastolischen Blutdruckes. Der Pulsdruck (= pulse pressure) als Differenz zwischen systolischen und diastolischen Blutdruck zeigt eine exponentielle Zunahme mit zunehmendem Alter, und ist eng mit der Gefäßsteifigkeit assoziiert [5]. Entsprechend besitzt der Pulsdruck einen hohen prädiktiven Wert für die kardiovaskuläre Mortalität [4].

Die Bedeutung der mit dem Alter zunehmenden Gefäßsteifigkeit wird anhand folgender Beobachtungen deutlich: Die isolierte systolische Hypertonie (SBD ≥ 140 mmHg und DBD < 90 mmHg) ist der häufigste Subtyp bei Patienten mittleren und fortgeschrittenen Alters [11]. Allein die Messung des systolischen Blutdruckes identifiziert $> 90\%$ aller Hypertoniker, wohingegen die Messung des diastolischen Blutdruckes lediglich 20% aller Hypertoniker detektiert [10, 18]. Bei einem Hypertoniegrenzwert von $140/90$ mm Hg sind etwa $50\text{--}70\%$ der 60-jährigen als hypertensiv einzuordnen. Dabei weisen zwei Drittel der 60-jährigen Hochdruckpatienten eine isolierte systolische Hypertonie auf. Im Alter von 75 Jahren haben praktisch alle Hypertoniker eine systolische und drei Viertel eine isolierte systolische Hypertonie. Diese klinischen Beobachtungen veranschaulichen die enge Beziehung zwischen arterieller Gefäßsteifigkeit und arterieller Hypertonie.

kurzgefasst

Mit zunehmendem Alter sowie unter dem Einfluss der klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren nimmt die Gefäßsteifigkeit zu. Diese Verschlechterung der Gefäßfunktion ist ihrerseits eng mit den charakteristischen Blutdruckveränderungen im Alterungsprozess sowie mit der kardiovaskulären Mortalität assoziiert.

Nicht-medikamentöse und pharmakologische Beeinflussung der Pulswellenphysiologie

Vorab ist zu bemerken, dass die enge Beziehung zwischen Blutdruck und Parametern der Gefäßfunktion deren Interpretation deutlich erschwert [28, 29]. In der Praxis bedeutet dies, dass die Senkung der Pulswellen-Geschwindigkeit oder des Augmentations-Index immer im Kontext einer gleichzeitigen Blutdrucksenkung (z.B. durch Antihypertensiva) interpretiert werden sollte. Darüber hinaus können Pulswellen-Geschwindigkeit und Pulswellen-Reflexion unterschiedlich beeinflusst werden. So führt die Dilatation der muskulären Arterien durch vasoaktive Pharmaka zu einer Abnahme der Pulswellen-Reflexion mit konsekutiver geringerer aortaler Blutdrucksteigerung durch die reflektierte Pulsquelle (Augmentation). Die Kombination beider Messverfahren (Pulswellen-Geschwindigkeit, Augmentations-Index) erlaubt die differenzierte Untersuchung der Gefäßfunktion.

Die Gefäßfunktion kann mit verschiedenen nicht-medikamentösen sowie pharmakologischen Maßnahmen verbessert werden. Zu den nicht-medikamentösen Maßnahmen gehören v. a. die Kochsalzreduktion sowie körperliches Ausdauertraining [35]. Zu den medikamentösen Maßnahmen gehören in erster Linie Herz-Kreislauf-wirksame Pharmaka, insbesondere Antihypertensiva [23]. Die Wirkmechanismen sind komplex, von unterschiedlichem zeitlichem Verlauf sowie abhängig von den strukturellen und funktionellen Eigenschaften des Gefäßbettes [30]. Dabei werden kurzfristige (Minuten bis Stunden) von langfristigen Wirkungen (Wochen – Monate) unterschieden. Die kurzwirksamen Effekte werden vor allem durch die Relaxation der glatten Gefäßmuskulatur insbesondere an den mittelgroßen Arterien vermittelt [39]. Dadurch kommt es zu einer Senkung der Pulswellen-Geschwindigkeit in diesem Gefäßbett, die reflektierte Pulsquelle erscheint später in der Aorta (siehe oben)

mit geringerer Augmentation des systolischen aortalen Druckes. Im Gegensatz dazu kann eine langfristige Therapie zu strukturellen Veränderungen der Gefäßwand führen.

Kalziumantagonisten

Für verschiedene Kalziumantagonisten (Nitrendipin [1], Lacidipin [31], Nicardipin [8], Verapamil [37]) konnte gezeigt werden, dass sie die Parameter der Gefäßfunktion günstig beeinflussen (Übersichten bei [22, 30]). Dabei ist in den meisten Studien die Pulswellengeschwindigkeit als Gefäßfunktionsparameter gemessen worden. Dass Kalziumantagonisten jedoch auch die Pulswellen-Reflexion und konsekutiv die aortale Blutdruckkonfiguration günstig beeinflussen, ist zuletzt in der CAFE Studie (siehe unten) gezeigt worden, in der Effekt von Amlodipin (\pm Perindopril) auf die zentrale Blutdruckkonfiguration mit dem von Atenolol (\pm Thiazid) bei 2199 Patienten verglichen wurde [40].

Der pharmakologische Effekt von Kalziumantagonisten tritt kurzfristig ein [27], aber auch langfristige strukturelle Umbauprozesse könnten an der Verbesserung der Gefäßfunktion beteiligt sein [8]. So besitzen Ca-Antagonisten antioxidative Eigenschaften, die eine verbesserte NO Wirkung zur Folge haben. Daneben ist für bestimmte Ca-Antagonisten gezeigt worden, dass sie die Aktivität von Enzymen (Metalloproteinasen, etc.) beeinflussen, die an dem strukturellen Umbau der Gefäßwand beteiligt sind.

ACE-Hemmer/AT₁-Antagonisten

Für ACE-Hemmer (z.B. Fosinopril, Quinapril, Ramipril) [36] sowie AT₁-Rezeptorantagonisten (z.B. Losartan, Valsartan) [24] ist inzwischen gut belegt, dass sie die Gefäßfunktion günstig beeinflussen. Dies gilt sowohl für die Pulswellen-Geschwindigkeit als auch für den Augmentations-Index [22, 30]. Dieser Effekt tritt unmittelbar ein [13]. In Langzeitstudien konnte sogar gezeigt werden, dass Verbesserung der Gefäßsteifigkeitsparameter von lang anhaltendem Effekt ist, und noch nach über 172 Stunden nach Medikamenteneinnahme nachweisbar ist [19]. Diese Beobachtungen sprechen dafür, dass ACE-Hemmer/AT₁-Antagonisten zu morphologischen Veränderungen der Gefäßwand führen können [20].

Beta-Blocker

Einige Beta-Blocker ist senken die Pulswellen-Geschwindigkeit (Propranolol, Bisoprolol, Atenolol), andere beeinflussen sie nicht (Metoprolol) [22, 30]. Vermutlich ist dieser Effekt jedoch Folge der gleichzeitigen Blutdrucksenkung [15]. Diese Annahme wird unterstützt durch die Beobachtung, dass beispielsweise weder Metoprolol [2] noch Atenolol [8] andere Gefäßsteifigkeitsparameter beeinflussen, die in geringerem Maße Blutdruck abhängig sind, wie die Dehnbarkeit der Carotis oder Durchmesser und Compliance der A. radialis.

Eine Ausnahme scheinen Beta-Blocker darzustellen, die gleichzeitig eine vasoaktive Wirkkomponente besitzen, wie z.B. Nebivolol. Für diesen gleichzeitig NO-freisetzenden Beta-Blocker konnte im Tiermodell eine Senkung der invasiv gemessenen iliakalen Pulswellen-Geschwindigkeit ohne gleichzeitige Blutdruckveränderungen demonstriert werden [26]. Atenolol besaß im gleichen Modell keinen Effekt auf die Pulswellen-Geschwindigkeit. Die Autoren folgern, dass Nebivolol die arterielle Gefäßdehnbarkeit verbessern kann und dass dieser Effekt in Zusammenhang mit der gleichzeitigen NO-Freisetzung steht [26].

Ein allen Beta-Blockern gemeinsamer Effekt ist die Senkung der Herzfrequenz, die sich auf die zentrale (= aortale) Blutdruckkonfiguration ungünstig auswirkt: Durch die Verlängerung des Herzzeitintervalls fällt die reflektierte Pulswelle relativ früher in die Systole ein, wo sie den Augmentations-Druck erhöht [29]. Es wird vermutet, dass dieser negative Effekt auf die aortale Blutdruckkonfiguration mitverantwortlich ist für die höhere kardiovaskuläre Mortalität, die im Atenolol-Arm der ASCOT Studie beobachtet wurde [6, 40].

Diuretika

Die Salzsensitivität nimmt mit dem Alter zu, ebenso wie die Prävalenz der isoliert systolischen Hypertonie. Für pathophysiologische Verbindung zwischen Salzsensitivität und Gefäßsteifigkeit sprechen ebenfalls die im Tiermodell beobachteten strukturellen Gefäßwandveränderungen bei erhöhter Kochsalzaufnahme [16] sowie der positive Effekt der Kochsalzreduktion auf die Gefäßfunktion beim Menschen [35]. Die gute Wirksamkeit der Diuretika bei älteren Patienten mit isoliert systolischer Hypertonie würde daher einen positiven Effekt dieser Substanzgruppe auf die Gefäßfunktion vermuten lassen. In der Tat reduziert der Aldosteronantagonist Spironolacton die aortale Kollagen-Akkumulation im Tiermodell [4], und auch beim Menschen beeinflusst Spironolacton günstig die Parameter der Gefäßfunktion [38].

Im Gegensatz dazu senken Hydrochlorothiazid, Furosemid und Torasemid zwar den Blutdruck, scheinen jedoch keinen Einfluss auf die Pulswellen-Geschwindigkeit oder die Pulswellen-Reflexion zu haben [23].

London et al. [20] konnten zeigen, dass bei Patienten mit arterieller Hypertonie die Kombination von Indapamid und Perindopril im Vergleich zu Atenolol stärker systolischen (zentral > peripher) Blutdruck sowie Augmentations-Index senkten. Es bleibt spekulativ, inwieweit dieser Effekt zumindest partiell dem Indapamid zugeordnet werden kann oder letztendlich ein Effekt des gleichzeitig verabreichten ACE-Hemmers ist, eine Substanzgruppe, für die diese Wirkung gut dokumentiert ist.

Weitere Antihypertensiva

Wegen ihrer relaxierenden Wirkung via NO Freisetzung auf die muskulären Arterien beeinflussen Nitrate ebenfalls günstig die Pulswellen-Reflexion und senken damit den aortalen Blutdruck. Alpha-Blocker und zentrale Sympathikolytika haben keinen direkten Einfluss auf die Gefäßsteifigkeit.

Bei vergleichbarer Senkung des peripheren Blutdruckes beeinflussen die verschiedenen Antihypertensiva die zentrale Blutdruckkonfiguration unterschiedlich. So senken ACE-Hemmer/AT₁-Antagonisten sowie Ca-Antagonisten den aortalen systolischen Blutdruck stärker als Beta-Blocker (Abb. 3) [40]. Für diesen Effekt ist das Phänomen der Pulswellen-Reflexion von besonderer Bedeutung [13]: Die medikamentöse Vasodilatation der muskulären Arterien (v.a. der unteren Extremitäten) führt zur Senkung und Verzögerung der Reflexion der Pulswelle aus der Peripherie. Konsekutiv fällt die reflektierte Pulswelle später in die Systole ein und die Augmentation des systolischen Blutdruckes fällt geringer (niedriger) aus. Diese Effekte sind nicht am peripheren Blutdruck (= Oberarm) nachweisbar.

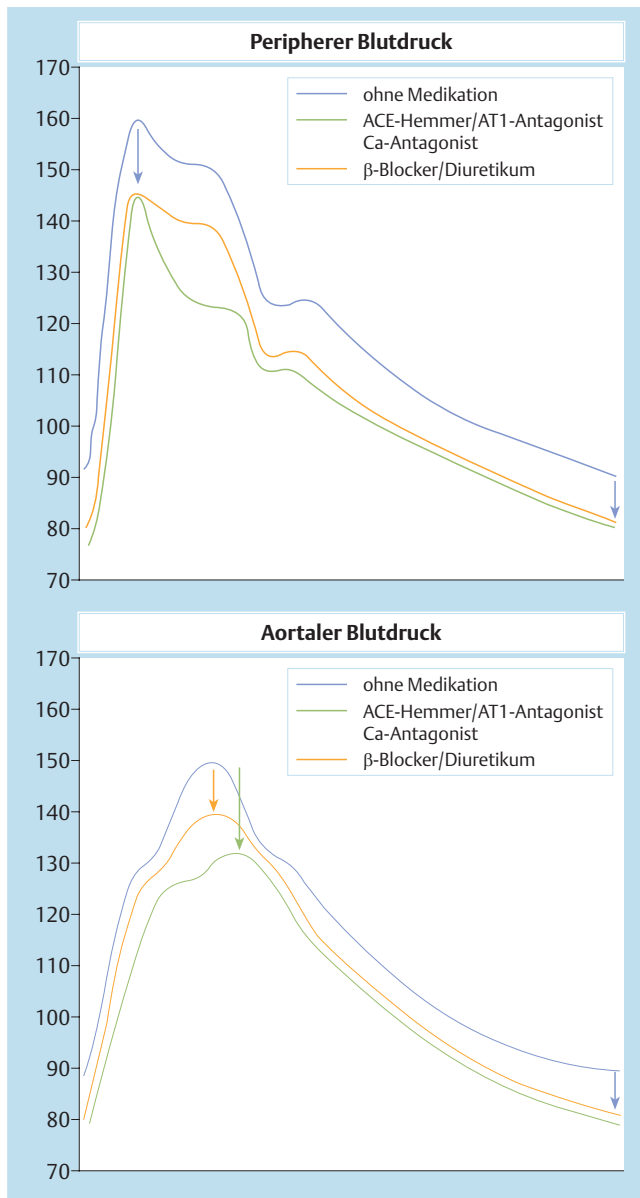


Abb. 3 Effekt verschiedener Antihypertensiva auf den peripheren und zentralen Blutdruck. **Oben** Senkung des peripheren Blutdruckes durch Antihypertensiva. Am Oberarm wird der systolische Blutdruck durch die antegrade Puls-welle (erster Druckgipfel) determiniert. Es besteht kein Unterschied in der Blutdrucksenkung (blaue Pfeile) zwischen Beta-Blocker (rote Linie) und ACE-Hemmer/AT1-Antagonisten sowie Kalzium-Antagonisten (grüne Linie). **Un-ten** Senkung des aortalen Blutdruckes durch Antihypertensiva. In der Aorta wird der systolische Blutdruck durch die reflektierte Puls-welle (zweiter Druck-gipfel) determiniert. ACE-Hemmer/AT1-Antagonist und Kalzium-Antagonisten (grüne Linie) senken den aortalen systolischen Blutdruck stärker (grüner Pfeil) als Beta-Blocker (rote Linie, roter Pfeil). Der diastolische Blutdruck wird durch beide Antihypertensiva-Klassen gleich stark gesenkt (blauer Pfeil).

Darüber hinaus gibt es verschiedene pharmakologische Ansätze zur direkten Senkung der Gefäßsteifigkeit ohne unmittelbaren Bezug zur Blutdrucksenkung. Dazu gehören Pharmaka, die die Kollagen-Glykolisierung (durch „advanced glycation endproducts“) der Gefäße reduzieren (so genannte Kollagen-Crosslinking-Breaker, z. B. ALT-711). Auch für Vasopeptidase-Inhibitoren ist ein günstiger Effekt gezeigt worden (z. B. Omapatrilat) [30]. Sevelamer als nicht-Kalzium-haltiger Phosphatbinder könnte bei Dialysepatienten die Gefäßfunktion verbessern [34]. In ers-

ten klinischen Beobachtungen zeigte auch die lipidsenkende Therapie durch CSE-Hemmer einen günstigen Einfluss auf die gemessenen Gefäßsteifigkeitsparameter [25].

kurzgefasst

Die Gefäßfunktion kann mit verschiedenen nicht-medikamentösen sowie pharmakologischen Maßnahmen verbessert werden. Der unterschiedliche Effekt der verschiedenen Antihypertensiva zeigt sich insbesondere an der aortalen Blutdruckkonfiguration, wo ACE-Hemmer, AT1-Antagonisten und Kalziumantagonisten den aortalen Blutdruck stärker senken als Beta-Blocker. Weitere medikamentöse Therapieoptionen müssen in größeren klinischen Studien bezüglich ihres positiven Effektes auf die Gefäßfunktion untersucht werden.

Klinische Relevanz

Die Beziehung zwischen Gefäßversteifung und kardiovaskulärer Morbidität und Mortalität ist allgemein akzeptiert, und eine enge Assoziation der Gefäßsteifigkeitsparameter mit kardiovaskulären Endpunkten wurde in verschiedenen Studien belegt [32]. Wegen ihrer engen Beziehung zur Blutdruckregulation findet die Messung der Gefäßfunktion zunehmend Eingang in groß angelegte Hypertonie-Studien [40]. Insbesondere die Bedeutung der zentralen (= aortalen) Blutdruckkonfiguration für Pathogenese und Therapie der arteriellen Hypertonie wird zunehmend erkannt [13,40]. Durch die stärkere Senkung des aortalen Blutdruckes besitzen ACE-Hemmer, AT1-Antagonisten sowie Kalziumantagonisten ein günstigeres hämodynamisches Wirkprofil als die Beta-Blocker [13,30]. Dieser Effekt ist wahrscheinlich Ursache für die geringere kardiovaskuläre Mortalität, die in der ASCOT-Studie unter der Kombination ACE-Hemmer/Ca-Antagonist im Vergleich zur Therapie mit Beta-Blocker/Diuretikum beobachtet wurde [7]: In der Subgruppenanalyse der ASCOT-Studie, der CAFE-Kohorte mit 2199 Patienten, konnte gezeigt werden, dass die Kombination Amlodipin/Perindopril den aortalen systolischen Blutdruck (-4.3 mmHg Unterschied), den aortalen Pulsdruck (-3.0 mmHg Unterschied) sowie den Augmentations-Index (-5.8% Unterschied) signifikant stärker senkte als die Kombination aus Atenolol und Bendroflumethiazid [40]. Die Messung der Oberarmblutdruckwerte ergab hingegen keine wesentlichen Unterschiede zwischen beiden Gruppen. Ihr hämodynamisch günstiges Profil führt derzeit zur Aufwertung von ACE-Hemmern/AT1-Antagonisten sowie Kalziumantagonisten in den Therapieempfehlungen zur arteriellen Hypertonie.

Der Stellenwert der Betablocker als First-line-Therapie für die Behandlung der arteriellen Hypertonie wird derzeit bereits überdacht. So werden bereits in den englischen Empfehlungen zur Behandlung der arteriellen Hypertonie Beta-Blocker nicht mehr zur Primärtherapie der unkomplizierten primären Hypertonie empfohlen (<http://www.bhsoc.org/>).

Angesichts der immensen Bedeutung für die kardiovaskuläre Funktion könnte die direkte pharmakologische Senkung der Gefäßsteifigkeit in Zukunft ein wichtiges therapeutisches Ziel darstellen. Tatsächlich konnte in einer prospektiven Studie an Dialysepatienten gezeigt werden, dass Patienten, bei denen eine antihypertensive Therapie zur Senkung der Pulswellen-Geschwindigkeit führte, eine geringere kardiovaskuläre Mortalität aufwiesen im Vergleich zu Patienten, bei denen es unter antihypertensiver The-

rapie zu einem Anstieg der Pulswellen-Geschwindigkeit kam [12]. Inzwischen befinden sich verschiedene Pharmaka zur Senkung der Gefäßsteifigkeit in klinischer Prüfung.

Nachdem die Messung der Gefäßfunktion inzwischen häufig in klinischen Studien eingesetzt wird, wird derzeit die Wertigkeit diese Methoden für die tägliche Praxis evaluiert. Ihr hoher prädiktiver Wert verbunden mit ihrem nicht-invasivem Charakter macht diese Methoden (Pulswellen-Geschwindigkeit, Pulswellen-Analyse) sehr attraktiv.

Konsequenz für Klinik und Praxis

- ▶ Die Gefäßsteifigkeit ist bei der Pathogenese der arteriellen Hypertonie von wesentlicher Bedeutung.
- ▶ Die Reflexion der Pulswelle beeinflusst wesentlich die kardiovaskuläre Funktion. Neue Verfahren erlauben die nicht-invasive Untersuchung des Einflusses der Pulswellenreflexion auf die aortale Druckkonfiguration.
- ▶ Die Gefäßfunktion und insbesondere die Pulswellenreflexion kann pharmakologisch günstig beeinflusst werden. Dabei senken Kalziumantagonisten und ACE-Hemmer/AT1-Antagonisten den aortalen Blutdruck stärker als (nicht vasoaktive) Beta-Blocker. Dieser Effekt sollte bei dem Einsatz der entsprechenden Substanzklassen berücksichtigt werden.

Autorenerklärung: Die Autoren erklären, dass sie keine finanziellen Verbindungen mit einer Firma haben, deren Produkt in dem Beitrag eine wichtige Rolle spielt (oder mit einer Firma, die ein Konkurrenzprodukt vertreibt).

Literatur

- 1 Asmar R *et al.* Arterial and antihypertensive effects of nitrendipine: a double-blind comparison versus placebo. *J Cardiovasc Pharmacol* 1992; 20: 858–863
- 2 Barenbrock M *et al.* Effect of lisinopril and metoprolol on arterial distensibility. *Hypertension* 1994(Suppl 123): 1161–1163
- 3 Benetos A *et al.* Pulse pressure: a predictor of long-term cardiovascular mortality in a French male population. *Hypertension* 1997; 30: 1410–1415
- 4 Benetos A, Lacombe P, Safar ME. Prevention of aortic fibrosis by spirinolactone in spontaneously hypertensive rats. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17: 1152–1156
- 5 Breithaupt-Grogler K, Belz GG. Epidemiology of the arterial stiffness. *Pathol Biol (Paris)* 1999; 47: 604–613
- 6 Dahlof B *et al.* Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359: 995–1003
- 7 Dahlof B *et al.* Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 895–906
- 8 De Cesaris R *et al.* Large artery compliance in essential hypertension: Effects of calcium antagonism and beta-blocking. *Am J Hypertens* 1992; 5: 624–628
- 9 Franklin SS *et al.* Hemodynamic patterns of age-related changes in blood pressure. The Framingham Heart Study. *Circulation* 1997; 96: 308–315
- 10 Franklin SS *et al.* Predictors of new-onset diastolic and systolic hypertension: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2005; 111: 1121–1127
- 11 Franklin SS *et al.* Predominance of isolated systolic hypertension among middle-aged and elderly US hypertensives: analysis based on National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) III. *Hypertension* 2001; 37: 869–874
- 12 Guerin AP *et al.* Impact of aortic stiffness attenuation on survival of patients in end-stage renal failure. *Circulation* 2001; 103: 987–992
- 13 Hirata K *et al.* Benefits from angiotensin-converting enzyme inhibitor „beyond blood pressure lowering“ beyond blood pressure or beyond the brachial artery? *J Hypertens* 2005; 23: 551–556
- 14 Keil U *et al.* Classical risk factors and their impact on incident non-fatal and fatal myocardial infarction and all-cause mortality in southern Germany. Results from the MONICA Augsburg cohort study 1984–1992. *Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Diseases. Eur Heart J* 1998; 19: 1197–1207
- 15 Kelly R *et al.* Arterial dilation and reduced wave reflection. Benefit of diltiazem in hypertension. *Hypertension* 1989; 14: 14–21
- 16 Levy BI *et al.* Sodium, survival, and the mechanical properties of the carotid artery in stroke-prone hypertensive rats. *J Hypertens* 1997; 15: 251–258
- 17 Lickvers K *et al.* n deutscher Titel (DKV). *Dtsch Med Wochenschr* 2005; 130: 2628–2630
- 18 Lloyd-Jones DM *et al.* Differential impact of systolic and diastolic blood pressure level on JNC-VI staging. Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension* 1999; 34: 381–385
- 19 London GM *et al.* Antihypertensive effects and arterial haemodynamic alterations during angiotensin converting enzyme inhibition. *J Hypertens* 1996; 14: 1139–1146
- 20 London GM *et al.* Mechanism(s) of selective systolic blood pressure reduction after a low-dose combination of perindopril/indapamide in hypertensive subjects: comparison with atenolol. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 92–99
- 21 Magometschnigg D. Blood pressure and arterial stiffness. A comparison of two devices for measuring augmentation index and pulse wave velocity. *Wien Med Wochenschr* 2005; 155: 404–410
- 22 Mahmud A, Feely J. Antihypertensive drugs and arterial stiffness. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2003; 1: 65–78
- 23 Mahmud A, Feely J. Effect of angiotensin II receptor blockade on arterial stiffness: beyond blood pressure reduction. *Am J Hypertens* 2002; 15: 1092–1095
- 24 Mahmud A, Feely J. Reduction in arterial stiffness with angiotensin II antagonist is comparable with and additive to ACE inhibition. *Am J Hypertens* 2002; 15: 321–325
- 25 Matsuo T *et al.* Improvement of arterial stiffness by the antioxidant and anti-inflammatory effects of short-term statin therapy in patients with hypercholesterolemia. *Heart Vessels* 2005; 20: 8–12
- 26 McEniery CM *et al.* Nebivolol increases arterial distensibility in vivo. *Hypertension* 2004; 44: 305–310
- 27 Morgan T *et al.* Effect of different antihypertensive drug classes on central aortic pressure. *Am J Hypertens* 2004; 17: 118–123
- 28 Nürnberger J *et al.* Left ventricular ejection time: a potential determinant of pulse wave velocity in young, healthy males. *J Hypertens* 2003; 21: 2125–2132
- 29 Nürnberger J *et al.* Pulswellenreflexion. *Dtsch Med Wochenschr* 2004; 129: 97–102
- 30 Opazo Saez AM *et al.* Arterial stiffness. A Potential Therapeutic Target to Reduce Cardiovascular Mortality. *Curr Hypertens Rev* 2006; 2: 97–102
- 31 Pancera P *et al.* Haemodynamic parameters in hypertensive patients: changes induced by lacidipine and nifedipine. *J Hypertens Suppl* 1989; 7: S284–S285
- 32 Safar ME, Levy BI, Struijker-Boudier H. Current perspectives on arterial stiffness and pulse pressure in hypertension and cardiovascular diseases. *Circulation* 2003; 107: 2864–2869
- 33 Schwabe U, Paffrath D. *Arzneiverordnungs-Report 2005*. Heidelberg: Springer-Verlag, 2006: 1220
- 34 Takenaka T, Suzuki H. New strategy to attenuate pulse wave velocity in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20: 811–816
- 35 Tanaka H, Safar ME. Influence of lifestyle modification on arterial stiffness and wave reflections. *Am J Hypertens* 2005; 18: 137–144
- 36 Ting CT *et al.* Short- and long-term effects of antihypertensive drugs on arterial reflections, compliance, and impedance. *Hypertension* 1995; 26: 524–530
- 37 Topouchian J *et al.* Changes in arterial structure and function undertrandolapril-verapamil combination in hypertension. *Stroke* 1999; 30: 1056–1064
- 38 White WB *et al.* Effects of the selective aldosterone blocker eplerenone versus the calcium antagonist amlodipine in systolic hypertension. *Hypertension* 2003; 41: 1021–1026
- 39 Wilkinson IB *et al.* Nitric oxide regulates local arterial distensibility in vivo. *Circulation* 2002; 105: 213–217
- 40 Williams B *et al.* Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study. *Circulation* 2006; 113: 1213–1225
- 41 Wolf-Maier K *et al.* Hypertension treatment and control in five European countries, Canada, and the United States. *Hypertension* 2004; 43: 10–17