

ILLYÉS LÁSZLÓ DR.¹, MÁRK LÁSZLÓ DR.², PARAGH GYÖRGY DR.³¹Szent Ferenc Kórház, Kardiológiai Rehabilitációs Osztály és Lipid Ambulancia, Miskolc²Pándy Kálmán Kórház, II. Belgyógyászat-Kardiológia, Gyula³Debreceni Egyetem OEC, I. Belgyógyászati Klinika, Anyagcsere Tanszék, Debrecen

A CARDILOPIN® (AMLODIPIN) HATÁSA A SZÉNHIDRÁT- ÉS LIPIDANYAGCSERÉRE 2-ES TÍPUSÚ DIABÉTESZES, IZOLÁLT SZISZTOLÉS HIPERTÓNIA S BETEGEKBEN

A SZERZŐK 72, 2-ES TÍPUSÚ CUKORBETEGSÉGBEN SZENVEDŐ, IZOLÁLT SZISZTOLÉS HIPERTÓNIA S BETEGET VIZSGÁLTAK A CARDILOPIN® (AMLODIPIN) HATÁSÁT A VÉRNYOMÁSRA, VALAMINT A SZÉNHIDRÁT- ÉS LIPIDANYAGCSERÉRE, 12 HETES KEZELÉS SORÁN. A VÁRAKOZÁSOKNAK MEGFELELŐEN MIND A SZISZTOLÉS, MIND A DIASZTOLÉS VÉRNYOMÁS SZIGNIFIKÁNSAN CSÖKKENT ($156,6 \pm 21,1$ Hgmm vs. $128,8 \pm 8,5$ Hgmm és $84,6 \pm 8,8$ Hgmm vs. $78,4 \pm 4,7$ Hgmm; $p < 0,0001$). A SZÉNHIDRÁT-PARAMÉTEREK KÖZÜL AZ ÉHOMI VÉRCUKOR A KEZDETI ÁTLAG $8,4 \pm 2,8$ mmol/L-RŐL $6,9 \pm 1,5$ mmol/L-RE, A HbA_{1c} PEDIG $7,2 \pm 1,2\%$ -RŐL $6,6 \pm 0,9\%$ -RA, SZIGNIFIKÁNS MÉRTÉKBEN ($p < 0,0001$) CSÖKKENT. A LIPIDÖSSZETEVŐK KÖZÜL AZ ÖSSZKOLESZTERIN ($5,4 \pm 1,4$ mmol/L vs. $5,0 \pm 0,8$ mmol/L; $p = 0,0053$) AZ LDL-KOLESZTERIN ($3,3 \pm 0,7$ mmol/L vs. $2,9 \pm 0,6$ mmol/L; $p < 0,0001$), VALAMINT A TRIGLICERID ($2,3 \pm 1,5$ mmol/L vs. $1,9 \pm 0,8$ mmol/L; $p = 0,0146$) SZINTÉN SZIGNIFIKÁNSAN MÉRSÉKLŐDÖTT. MELLÉKHATÁSKÉNT LÁBDAGADÁS 1 ESETBEN FORDULT ELŐ, AMELY AZONBAN NEM INDOKOLTA A KEZELÉS MEGSZAKÍTÁSÁT. A VÁRT VÉRNYOMÁSCSÖKKENTŐ HATÁS ÉS A VÁRTNÁL KEDVEZŐBB HATÁS AZ ANYAGCSERE-PARAMÉTEREKRE A SZER HATÉKONYSÁGA MELLETT A BETEGEK JÓ COMPLIANCE-ÉVEL MAGYARÁZHATÓ.

Kulcsszavak: amlodipin, hipertónia, diabetes mellitus, dyslipidaemia

THE EFFECT OF CARDILOPIN® (AMLODIPINE) ON CARBOHYDRATE – AND LIPOPROTEIN METABOLISM IN PATIENTS HAVING ISOLATED SYSTOLIC HYPERTENSION AND SUFFERING FROM TYPE 2 DIABETES MELLITUS. THE AUTHORS INVESTIGATED THE EFFECT OF CARDILOPIN® (AMLODIPINE) ON THE BLOOD PRESSURE AS WELL AS ON THE CARBOHYDRATE AND LIPOPROTEIN METABOLISM WITH 72 PATIENTS HAVING ISOLATED SYSTOLIC HYPERTENSION AND SUFFERING FROM TYPE 2 DIABETES MELLITUS IN A 12 WEEK TREATMENT PERIOD. ACCORDING TO THE EXPECTATIONS THE SYSTOLIC AND DIASTOLIC BLOOD PRESSURE DECREASED SIGNIFICANTLY (156.6 ± 21.1 Hgmm vs. 128.8 ± 8.5 Hgmm and 84.6 ± 8.8 Hgmm vs. 78.4 ± 4.7 Hgmm; $p < 0.0001$). OF THE CARBOHYDRATE PARAMETERS THE LEVEL OF FASTING GLUCOSE DECREASED IN A HIGH. EXTENT FROM THE INITIAL AVERAGE 8.4 ± 2.8 mmol/L TO 6.9 ± 1.5 mmol/L AND THE HbA_{1c} DECREASED FROM $7.2 \pm 1.2\%$ TO $6.6 \pm 0.9\%$ ($p < 0.0001$). OF THE LIPOPROTEINS THE TOTAL CHOLESTEROL LEVEL ALSO DECREASED SIGNIFICANTLY (5.4 ± 1.4 mmol/L vs. 5.0 ± 0.8 mmol/L; $p = 0.0053$) MOREOVER, SIGNIFICANT DECREASE OF THE LDL CHOLESTEROL (3.3 ± 0.7 mmol/L vs. 2.9 ± 0.6 mmol/L; $p < 0.0001$) AS WELL AS OF TRIGLYCERIDE (2.3 ± 1.5 mmol/L vs. 1.9 ± 0.8 mmol/L; $p = 0.0146$) COULD ALSO BE OBSERVED. ONE PATIENT HAD OEDEMA AS A SIDE EFFECT, HOWEVER IT WASN'T NECESSARY TO INTERRUPT THE TREATMENT. ON THE ONE HAND THE EFFECTED OF BLOOD PRESSURE DECREASING AND THE MORE ADVENTAGEOUS EFFECT OF THE DRUG ON THE METABOLIC PARAMETERS CAN BE EXPLAINED BY THE EFFECTIVENESS OF THE DRUG AND ON THE OTHER HAND BY THE PATIENT'S GOOD COMPLIANCE.

Keywords: amlodipine, hypertension, diabetes mellitus, dyslipidaemia

A szív és érrendszeri megbetegedések közel fél évszázada állnak az iparilag fejlett országok morbiditási – mortalitási statisztikái élén. A jelentős erőfeszítések eredményeként már számos országban, de változó mértékben fokozatos csökkenés tapasztalható, azonban az elkövetkező évtizedekben továbbra is komoly népességügyi problémával kell számolnunk (1). A mára meghatározó jelentőségű Framingham-vizsgálat eredményei egyértelművé tették a rizikó tényezők szerepét a szívkorosorúér-betegségek kialakulásában és a folyamat progressziójában (2). A számtalan megismert kockázati tényező közül továbbra is megkülönböztetett figyelem övezi az úgynevezett major rizikófaktorokat, mint a dohányzást, a hipertóniát, a diabetes mellitust és a dyslipidaemiát. Szembetűnő, hogy ezek közül kettő, a diabetes mellitus és a dyslipidaemia anyagcsere-betegség. Tudott dolog, hogy a népbetegségnek számító, a felnőtt populációban kb. 25%-os prevalenciájú hipertónia kezelésében használatos gyógyszerek különböző módon és irányba befolyásolhatják az anyagcsere-paramétereket. A korábbi vizsgálatok arra hívták fel a figyelmet, hogy a diuretikumok, elsősorban a thiazid származékok, valamint a béta-receptor-blokkolók kedvezőtlen irányba befolyásolják mind a szénhidrát-, mind a zsíranyagcserét (3, 4). Az alfa-blokkolók, a kalciumcsatorna-blokkolók, az ACE-gátlók, az ARB-k, valamint az imidazolinreceptor-agonisták viszont vagy anyagcsere-semlegesek, vagy kedvező hatást gyakorolnak a metabolikus paraméterekre (5–8). A kalciumcsatorna-blokkolók, új generációjába tartozó amlodipin hatékony és tartós vérnyomáscsökkentő hatását számtalan vizsgálat bizonyította. Ezek közül is kiemelkedő Levine és munkatársai metaanalízise, amelyet több mint 5000 monoterápiában részesült beteg adataiból állítottak össze. Meggyőző vérnyomáscsökkenés volt igazolható idősekben, izolált szisztolés hipertóniában, diabetes mellitusban és veseelégtelenségben (9). Grimm és Harano vizsgálataira hívták fel a figyelmet, hogy az amlodipin kedvezően befolyásolja a vércukorszintet, az inzulinérzékenységet, valamint a lipidparamétereket (6, 7). Jelen vizsgálatunkban arra kerestük a választ, hogy a Cardilopin® (amlodipin) hogyan be-

1. TÁBLÁZAT: A VIZSGÁLATBA BEVONT BETEGEK DEMOGRÁFIAI JELLEMZŐI

	ÖSSZ	FÉRFI	NŐ
BETEGSZÁM	72	35	37
ÁTLAGÉLETKOR (ÉV)	65,0±12,6	62,5±10,3	67,6±14,3
ÁTLAG BMI (KG/M ²)	29,5±4,2	28,5±3,9	30,5±4,3
DOHÁNYZÁS	21(29%)	18 (51%)	3 (8%)

2. TÁBLÁZAT: KARDIOVASZKULÁRIS MEGBETEGEDÉSEK ÉS VÉRNYOMÁSCSÖKKENTŐ KEZELÉS AZ ELŐZMÉNYBEN

KARDIOVASZKULÁRIS MEGBETEGEDÉSEK	ÖSSZ	FÉRFI	NŐ
ANGINA PECTORIS	26	18	8
ST. P. AMI	21	13	8
STROKE	25	10	15
VÉRNYOMÁSCSÖKKENTŐ KEZELÉS	67 (98%)	33 (94%)	34 (92%)

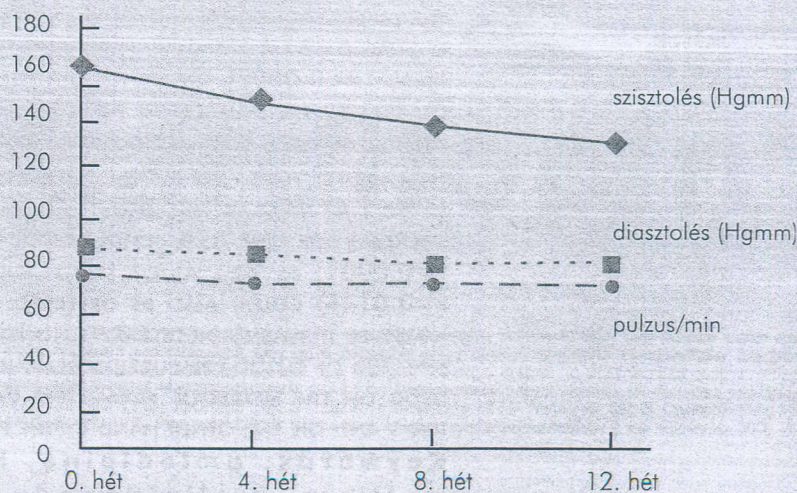
folyásolja a szénhidrát- és lipidanyagcserét, 2-es típusú cukorbetegségben szenvedő, izolált szisztolés hipertóniás betegekben.

BETEGEK ÉS MÓDSZER

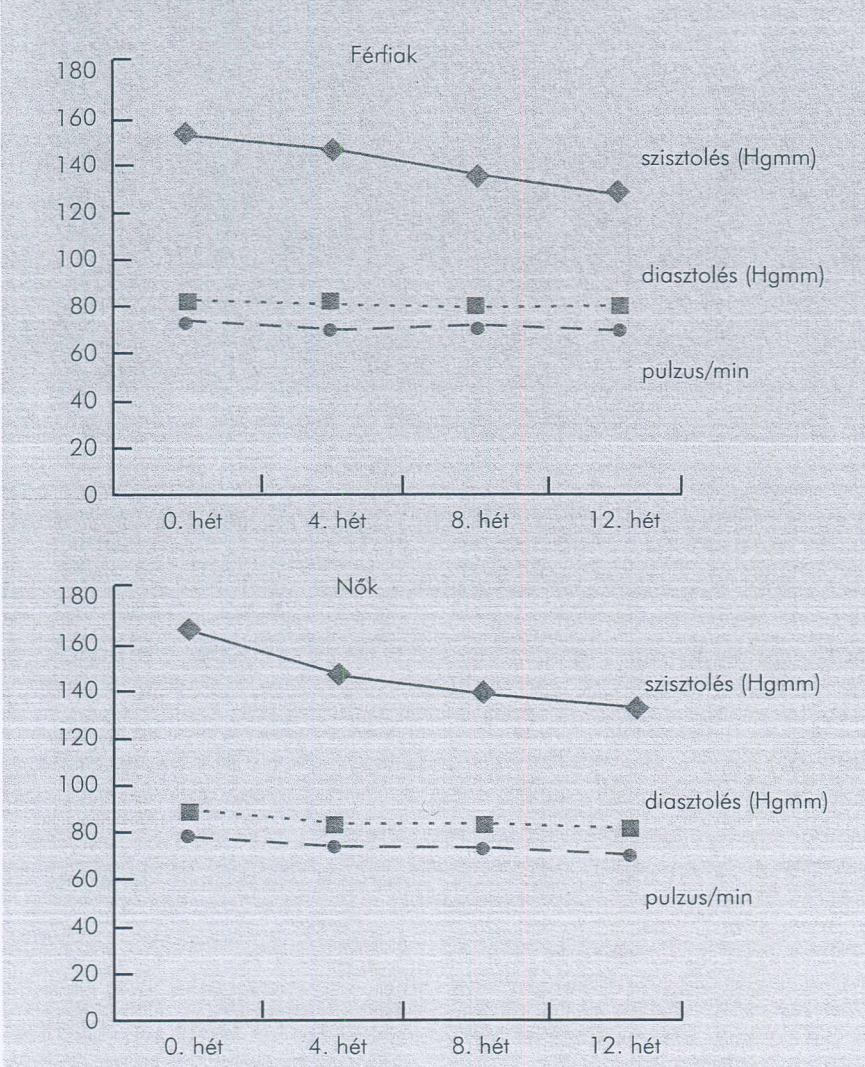
A vizsgálatba 3 központban (Miskolc, Gyula, Debrecen) 72, 2-típusú diabeteses, izolált szisztolés hipertóniás beteg került beválasztásra. Kizárásra kerültek az 1-es típusú cukorbeteg, a veseelégtelenségben szenvedők, valamint a 18 évnél fiatalabbak és a 80 évnél idősebbek. A betegek demográfiai adatai az 1. táblázatban láthatók. A betegek jelentős részénél az előzményben már szerepelt valamilyen kardiovaszkuláris megbetegedés, amelyre a jelenlegi ajánlásoknak megfelelő kombinált kezelésben részesül-

tek. Döntő többségük már ismert hipertóniás volt, azonban a korábban beállított vérnyomáscsökkentő kezelésre nem érték el a célvérnyomás-értéket és ez indokolta a medikáció Cardilopin®-nal történő kiegészítését (2. táblázat). 12 héten keresztül vizsgáltuk a 2,5 mg, 5 mg, 10 mg Cardilopin® (amlodipin) hatását a szisztolés és diasztolés vérnyomásra, a pulzusszámra, az éhomi vércukorértékre a HbA_{1c}-re, valamint a lipidparaméterekre. A betegek vérnyomását a kontrollvizsgálatok során mindig azonos időben a domináns karon 5 perc elteltével kétszer mértük és az eredményeket átlagoltuk. A szérumszintet és trigliceridszintet Roche Diagnostics kittel, a HDL-koleszterint foszfor-wolframsav magnézium precipitációs módszerrel határoztuk meg.

1. ÁBRA: A VÉRNYOMÁS ÉS PULZUS ALAKULÁSA A TELJES BETEGPOPULÁCIÓBAN



2. ÁBRA: A FÉRFIAK ÉS NŐK VÉRNYOMÁSÁNAK ÉS PULZUSÁNAK ALAKULÁSA



Az LDL-koleszterin értékét a Friedwald-formula alapján számítottuk ki (triglicerid < 4,5 mmol/l alatt). A vizsgálat során nyert adatok statisztikai analizéséhez a PC SAS-rendszert (6.12 verzió) használtuk (SAS Institute, Cary NC, USA). Leíró statisztikát alkalmaztunk a vizsgált paraméterekre (átlag ± SD), míg a paraméterek időbeli változását ANOVA-tesztel, illetve kétmintás t-próbával vizsgáltuk. A

$p < 0,05$ valószínűségi szintet tekintetük szignifikánsnak.

EREDMÉNYEK

A betegek kezdeti átlag $156,6 \pm 21,1$ Hgmm-es szisztolés és $84,6 \pm 8,8$ Hgmm-es diasztolés vérnyomása a 12. hétre $128,8 \pm 8,5$ Hgmm-re és $78,4 \pm 4,7$ Hgmm-re szignifikáns mértékben ($p < 0,0001$) csökkent. Hason-

ló mértékű, szignifikáns változás ($p < 0,0001$) következett be a pulzus-számban is ($75,7 \pm 11,8/\text{min.}$ vs. $71,7 \pm 7,2/\text{min.}$) (1. ábra). A férfiak és nők között számottevő különbség ezen három paraméter alakulásában nem volt, bár a nők magasabb szisztolés átlagértékről indultak ($160,1 \pm 23,1$ Hgmm), mint a férfiak ($153,2 \pm 18,5$ Hgmm) (2. ábra). A betegek közül 18-an (25%) nem érték el a kívánatos < 130/80 Hgmm-es célvérnyomás-értékeket. A szénhidrátanyagcsere-paraméterek közül az éhomi vércukor a kezdeti átlag $8,4 \pm 2,8$ mmol/l-ről $6,9 \pm 1,5$ mmol/l-re, a HbA_{1c} $7,2 \pm 1,2\%$ -ról $6,6 \pm 0,9\%$ -ra szignifikánsan csökkent ($p < 0,0001$). A lipid-paraméterek közül az összkoleszterin $5,4 \pm 1,4$ mmol/l-ről $5,0 \pm 0,8$ mmol/l-re ($p = 0,0053$), a triglicerid pedig $2,3 \pm 1,5$ mmol/l-ről $1,9 \pm 0,9$ mmol/l-re ($p = 0,0146$) szignifikáns mértékben csökkent (3. táblázat). A HDL-koleszterin esetében változást nem tapasztaltunk. Mellékhatásként lábdagadást 1 esetben észleltünk, de ez nem indokolta a kezelés félbeszakítását.

MEGBESZÉLÉS

A korábbi vizsgálatok bizonyítják, hogy az esszenciális hipertóniához gyakran társulnak metabolikus zavarok, mint az elhízás, inzulinrezisztencia, hiperinzulinizmus, valamint dyslipidaemia (10–15). Az elmúlt évtizedek gyógyszerkutatásai olyan új hatóanyagcsoportok bevezetését tették lehetővé, amelyek kedvező irányba befolyásolják a kedvezőtlen metabolikus eltéréseket (5–8). Az új generációs kalciumcsatorna-blokkoló amlodipin számos, már ismertett kedvező hatása mellett bizonyítottan érlelmeszesedést csökkentő tulajdonsággal is rendelkezik (16, 17). Jelen vizsgálatunkban arra kerestük a választ, hogy az amlodipin hogyan befolyásolja a vérnyomás mellett a metabolikus paramétereket egy nagy kockázatú, részben már manifest érbetegséggel rendelkező izolált szisztolés hipertóniás betegcsoportban. A vártan megfelelően hatékony vérnyomáscsökkentő hatást tapasztaltunk, amelynek mértéke megfelelt a nagy nemzetközi vizsgálatokban tapasztalt csökkenéssel, bár figyelmet érdemlő, hogy a betegek negyede nem érte el a célértéket.

3. TÁBLÁZAT: AZ ANYAGCSERE-PARAMÉTEREK VÁLTOZÁSA

	0. HÉT	4. HÉT	8. HÉT	12. HÉT	P
ÉHOMI VÉRCUKOR	$8,4 \pm 2,8$	$7,7 \pm 1,9$	$6,9 \pm 1,1$	$6,9 \pm 1,5$	$<0,0001^*$
HbA_{1c}	$7,2 \pm 1,2$	$7,0 \pm 1,7$	$6,6 \pm 1,2$	$6,6 \pm 0,9$	$<0,0001^*$
ÖSSZKOLESZTERIN	$5,4 \pm 1,4$	$5,2 \pm 1,0$	$5,2 \pm 0,7$	$5,0 \pm 0,8$	0,0053
HDL	$1,2 \pm 0,4$	$1,1 \pm 0,3$	$1,1 \pm 0,3$	$1,2 \pm 0,3$	0,3696
LDL	$3,3 \pm 0,7$	$3,2 \pm 0,9$	$3,1 \pm 0,6$	$2,9 \pm 0,6$	$<0,0001^*$
TRIGLICERID	$2,3 \pm 1,5$	$2,2 \pm 1,2$	$1,9 \pm 0,9$	$1,9 \pm 0,8$	0,0146

P: A 0. ÉS 12. HÉT PARAMÉTEREINEK ÖSSZEHASONLÍTÁSA

A vártnál kedvezőbb eredmények születtek az anyagcsere-vonatkozások tekintetében. 1,5 mmol/l-rel csökkent az éhomi vércukorérték, és 0,6%-kal csökkent a HbA_{1c}, amely a szénhidrát-anyagcsere állapotának talán legmegbízhatóbb markere.

Beer és munkatársai mindössze 0,3 mmol/l csökkenést tapasztaltak az éhomi vércukor vonatkozásában (18). Változó mértékben, de szignifikáns csökkenés volt észlelhető a lipidparaméterekben.

Legkifejezettebb változás az LDL-koleszterin esetében volt, amely 0,4 mmol/l-rel csökkent. Grimm és munkatársai a TOMHS-vizsgálatban az LDL-koleszterin esetében 0,2 mmol/l-es csökkenésről számolnak be (6).

KÖVETKEZTETÉSEK

A várakozásokhoz képest kedvezőbb eredmények az amlodipin jótékony anyagcserehatásai mellett a betegek kiváló compliance-ével magyarázha-

tók. A betegek közül többen spontán beszámoltak arról, hogy a vizsgálat ideje alatt fokozottan ügyeltek diétájukra, és a mindennapi gyógyszerbevitelre.

Mindezek figyelembevételével a Cardilopin® (amlodipin) bátran ajánlható kóros metabolikus állapotokban a hipertónia kezelésére.

Megjegyzés

A vizsgálat az EGIS NYRt. támogatásával történt.

IRODALOM

- Vargáné Hajdú P, Ádány R. A keringési rendszer betegségei okozta korai halálozás trendjei Magyarországon és az Európai Unióban, 1970–1997. *Orv Hetil* 2000; 141 (12): 601–607.
- Kannel WB, Dawber TR, Friedman GD, et al. Risk factors in coronary heart disease. An evaluation of several serum lipids as predictors of coronary heart disease: The Framingham Study. *Ann Intern Med* 1964; 61: 888–899.
- Pollare T, Lithell H, Selinus I, et al. Sensitivity to insulin during treatment with atenolol and metoprolol: a randomized, double-blind study of effects on carbohydrate and lipoprotein metabolism in hypertensive patients. *BMJ* 1989; 298: 1152–1157.
- Pollare T, Lithell H, Berne C. A comparison of the effects of hydrochlorothiazide and captopril on glucose and lipid metabolism in patients with hypertension. *N Engl J Med* 1989; 321: 868–873.
- Andersson PE, Lithell H. Metabolic effects of doxazosin and enalapril in hypertriglyceridemic hypertensive men: relationship to changes in skeletal muscle blood flow. *Am J Hypertens* 1996; 9: 323–333.
- Grimm RH, et al. Long-term effects on plasma lipids of diet and drugs to treat hypertension. *JAMA* 1996; 275: 1549–1556.
- Harano Y, et al. Improvement of insulin sensitivity for glucose metabolism with the long-acting Ca-channel blocker amlodipine in essential hypertensive subjects. *Metabolism* 1995; 44: 315–319.
- Ilyés L. Metabolikus eltérések és szerepük a hipertónia kezelésében. *Háziorvos Továbbképző Szemle* 2003; 8: 338–341.
- Levine C, Kyle R, et al. Effect of amlodipine on systolic blood pressure. *Clin Ther* 2003; 25: 35–45.
- Jarrett RJ, Keen H, McCartney M, et al. Glucose tolerance and blood pressure in two population samples: their relation to diabetes mellitus and hypertension. *J epidemiol* 1978; 7: 15–24.
- Stamier J, Rhomberg P, Schoenberger JA, et al. Multivariate analysis of the relationship of seven variables to blood pressure: findings of the Chicago Heart Association detection project in industry, 1967. 1972. *J Chron Dis* 1975; 28: 527–548.
- MacMahon SW, MacDonald GJ, et al. Plasma lipoprotein levels in treated and untreated hypertensive men and women. *Arteriosclerosis* 1985; 5: 391–396.
- Modan M, Halkin H, Almog S, et al. Hyperinsulinemia: a link between hypertension, obesity and glucose intolerance. *J Clin Invest* 1985; 75: 809–817.
- Ferrannini E, Buzzigoli G, Bonadonna R. Insulin resistance in essential hypertension. *N Engl J Med* 1987; 317: 350–357.
- Pollare T, Lithell H, Berne C. Insulin resistance is a characteristic feature of primary hypertension independently of obesity. *Metabolism* 1990; 39: 167–174.
- Pitt B, Byington R, Furberg C, et al. Effect of amlodipine on the progression of atherosclerosis and the occurrence of clinical events. *Circulation* 2000; 102: 1503–1510.
- Jorgensen B, Simonsen S, Endresen K, et al. Restenosis and clinical outcome in patients treated with amlodipine after angioplasty: Results from the coronary angioplasty amlodipine restenosis study (CAPARES). *JACC* 2000; 35: 592–599.
- Beer N, Jakubowicz D, Beer R, Nestler J. The calcium channel blocker amlodipine raises serum dehydroepiandrosterone sulfate and androstenedione, but lowers serum cortisol, in insulin-resistant obese and hypertensive men. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 76: 1464–1469.