

Az amlodipin vérnyomáscsökkentő hatása

Páll Dénes dr.

Debreceni Egyetem OEC,
I. Belgyógyászati Klinika, Debrecen

Az elmúlt 20 évben számos vizsgálat bizonyította az amlodipin kedvező vérnyomáscsökkentő és antianginás hatását. Jelen összefoglaló célja nem lehet ezen nagyszámú tanulmány részletes ismertetése: a szerző az amlodipin vérnyomáscsökkentő hatását bizonyító legfontosabb vizsgálatokat, azok eredményeit, illetve üzeneteit próbálta csokorba szedni. A korai vizsgálatok során az eseti mérések eredményeit sikerült ABPM-mel is alátámasztani. A TOMHS az amlodipin kedvező hatékonyságát és jó tolerálhatóságát bizonyította. A legnagyobb számú beteget felölelő ALLHAT-tanulmány igazolta, hogy a célvérnyomásérték – jellemzően kombinált kezeléssel – populációs szinten is elérhető. A VALUE-vizsgálat a nagy kardiovaszkuláris rizikójú betegeken az agresszív és relatíve gyors vérnyomáscsökkentő kezelés fontosságát hangsúlyozta. A CAMELOT-vizsgálat bizonyította, hogy a normotóniás koronáriabetegeknek adott amlodipin csökkenti a szív és érrendszeri események gyakoriságát. Fenti vizsgálatok alapján nem meglepő, hogy a kardiovaszkuláris kórképekben világviszonylatban is az amlodipin a leggyakrabban alkalmazott készítmény.

A hipertónia népbetegségnek számít, hiszen a felnőtt lakosságban az előfordulási gyakorisága 20–25%, vagyis minden 4.-5. 18 év feletti lakos magasvérnyomás-betegségben szenved. Tekintettel arra, hogy az életkor előrehaladtával a vérnyomás emelkedik, másrészt a normális és a kóros vérnyomás közötti határérték életkortól független, ezért az idősebb korosztályban magasabb a hipertónia prevalenciája. A serdülőkorban észlelt 1,5–2,5%-kal szemben a 60 év feletti lakosság több mint 50%-a hipertóniás.

A hipertónia és a kardiovaszkuláris kockázat

A magasvérnyomás-betegség az egyik legnagyobb jelentőséggel bíró kardiovaszkuláris rizikótényező, hiszen megfelelő kezelés hiányában az emelkedett vérnyomás mértékével párhuzamosan nő a célszervkárosodások, szövödmények gyakorisága. A hipertóniás betegeknél nő az életkilátásokat kedvezőtlenül befolyásoló kardio- és cerebrovaszkuláris történések száma: fokozott mértékben fordul elő iszkémiás szívbetegség, miokardiális infarktus, szívelégtelenség, illetve átmeneti vagy maradandó károsodással járó agyi keringési zavar. Mindezek ellenére a legújabb egyesült államokbeli felmérés alapján is csak a hipertóniás betegek egyharmadáról mondható el, hogy nemcsak ismert és kezelt, hanem megfelelően kontrollált a vérnyomása, vagyis mind a szisztolés, mind a diasztolés érték 140 Hgmm, illetve 90 Hgmm alatti. Szisztolo-diasztolés hipertónia esetén a vérnyomás

hatékony csökkentése révén a kardiovaszkuláris mortalitás 21%-kal, a stroke 42%-kal, míg a koronáriaesemények rizikója 14%-kal csökken. Az izolált szisztolés hipertóniában szenvedő beteg megfelelő antihipertenzív kezelése esetén a szív és érrendszeri halálozás valószínűsége 18%-kal, a cerebrovaszkuláris események 30%-kal, míg a koronáriaesemények aránya 23%-kal mérséklődik.

A hipertóniás beteg kezelése során a kardiovaszkuláris morbiditás és mortalitás kockázatának maximális csökkentése a cél, amelynek szükséges, de nem elégséges feltétele a hatékony vérnyomáscsökkentés. A rizikófaktorok elleni hatékony küzdelem, illetve a célszervkárosodások és társbetegségek gyógyítása is elengedhetetlen.

A kalciumcsatorna-blokkolók helye a hipertónia kezelésében

Az Európai Hypertonia Társaság 2003-as és a Magyar Hypertonia Társaság 2004-es ajánlása egyértelműen meghatározza azon vérnyomáscsökkentő gyógyszer-csoportok körét, amelyet a rendelkezésre álló bizonyítékok alapján elsőként választható készítménynek ajánl (1. táblázat).

A hipertónia terápiájában a kalciumcsatorna-blokkolók (CCB) heterogén csoportja minden kétséget kizáróan az elsőként választható készítmények körébe tartozik. Vérnyomáscsökkentőként elsősorban a miokardiális hatással nem bíró dihidropiridin (DHP) csoportba tartozó szereket alkalmazzuk. Az utóbbi

1. táblázat: A hipertónia kezelése az európai és a hazai irányelvek alapján

Elsőként választható gyógyszercsoportok

- Diuretikumok
- Bétareceptor-blokkolók
- Kalciumcsatorna-blokkolók
- Angiotenzin konvertáló enzim gátlók
- Angiotenzin-receptor-blokkolók

Kombinációban alkalmazható gyógyszercsoportok

- Alfa₁-adrenergreceptor-gátlók
- Imidazolin₁-receptor-agonisták
- Alfa₁-adrenerg és bétareceptor-blokkolók
- Centrális alfa₂-receptor-agonisták
- Centrális alfa₂-agonista és perifériás alfa₁-receptor-gátlók
- Direkt vazodilatátorok

évtizedben a DHP-CCB-k jelentős fejlődésen mentek keresztül. A kezdetben elérhető, rövid felezési idejű, gyors hatású, ún. első generációs készítmények kiszorultak a piacról, azok szimpatikus idegrendszeri reflexesen aktiváló hatása miatt, mely tachycardia, fokozott plazmakatekolamin és reninaktivitásban nyilvánult meg. A 2. generációs DHP-CCB készítményeket az alapján csoportosíthatjuk, hogy egy régi (első generációs) szer új formulában történő megjelenése, vagy igazi 2. generációs vegyület, amelynek kedvezőbb tulajdonságai magából a kémiai szerkezetből adódnak. Hatásuk hosszabb, naponta általában 1-2 alkalommal szükséges ezeket alkalmazni. A harmadik generációs DHP-CCB-k közé tartozó amlodipin a leghosszabb felezési idejével és az ehhez társuló legtartósabb vérnyomáscsökkentő hatásával kiemelkedik társai közül.

Az amlodipin hatásmechanizmusa és farmakokinetikai jellemzői

Az amlodipin az L-típusú, lassú, feszültségfüggő Ca²⁺-csatornák blokkolásával akadályozza az extracelluláris Ca²⁺ sejtmembránon át történő beáramlását a simaizomsejtekbe. A hatás fő helye a perifériás érrendszer, de kisebb mértékben a koronáriákra is hat. A vérnyomás csökkentése a perifériás vaszkuláris rezisztencia mérsékléséből adódik, mely elsődlegesen az artériák és az arteriolák simaizom-elemeinek relaxációjából, következményes vazodilatációból származik. Ez a mechanizmus egyéb okból is előnyös, hiszen a koszorúerek tágítása mellett csökkenti a szív utóterhelését is, így összességében antiangiás hatást fejt ki.

Az amlodipin farmakológiai jellemzői rendkívül kedvezőek: per os gyógyszerbevétele követően felszívódása teljes, a maximális plazmakoncentrációt 6-12 óra alatt éri el, 95-98%-os fehérjekötődés és 64-80%-os biológiai hasznosulás mellett. Eliminációja bifázisos, főként a májban metabolizálódik, terminális felezési ideje 35-50 óra. Állandó plazmaszintje 7-8 napos folyamatos alkalmazást követően alakul ki.

2. táblázat: A közleményben szereplő vizsgálatok és azok elnevezése

ALLHAT	Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial
CAMELOT	Comparison of Amlodipine vs. Enalapril to Limit Occurrence of Thrombosis
TOMHS	Treatment of Mild Hypertension Study
VALUE	Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation

Az amlodipin vérnyomáscsökkentő hatását bizonyító korai vizsgálatok

Frick és mtsai. enyhe-középsúlyos hipertóniában szenvedő betegek 8 hetes amlodipin kezelése során átlagosan 20/9 Hgmm-es vérnyomáscsökkenést észleltek. Az 1988-ban publikált vizsgálatban a hatás dóziszfüggő volt, és azt nem kísérte szívfrekvencia változás.

Mehta és munkatársai 1993-ban bizonyították, hogy az amlodipin által okozott vérnyomáscsökkenés egyenletes és testhelyzettől független.

Pontosan 17 éve jelent meg az amlodipin 24 órás hatékonyságát bizonyító első klinikai vizsgálat. *Mroczek és munkatársai* 24 órás ambuláns vérnyomás-monitorozás (ABPM) segítségével tanulmányozták a vérnyomáscsökkentő hatását. A rendelői mérések alapján a placebohoz képest 25/10 Hgmm-rel csökkent a betegek vérnyomása. Az amlodipin kezelés mellett készített ABPM mind a szisztolés, mind a diasztolés vérnyomás esetén tartós hatást bizonyított, amely eredmények szoros korrelációt mutattak az eseti mérésekkel. A következő gyógyszer bevétele előtt észlelt hajnali-reggeli vérnyomásértékek szignifikáns csökkenése a szer tartós, 24 órát meghaladó hatását bizonyította.

TOMHS-vizsgálat

Az 1993-ban publikált TOMHS-vizsgálatban enyhe hipertóniában szenvedő betegeken öt, különböző hatástani csoportba tartozó vérnyomáscsökkentőt hasonlítottak placebohoz. Olyan 45-69 éves betegeket vontak be a vizsgálatba, akik diasztolés vérnyomása kisebb volt 100 Hgmm-nél. A 4,5 éves követés során a nem-gyógyszeres kezelés mellett a betegek placebo vagy aktív vérnyomáscsökkentőt – többek közt amlodipint – kaptak.

A 6 csoportban a vérnyomáscsökkenés mértéke összevethető volt, az aktív kezelés esetén szignifikánsan meghaladta a placeboét. Aktív kezelés esetén csökkent a mortalitás, illetve a kardiovaszkuláris események gyakorisága (11,1% vs. 16,2%), ugyanakkor az 5 aktív vérnyomáscsökkentő között nem volt számottevő különbség. A vizsgálat eredményei az agresszív vérnyomáscsökkentés fontosságát hangsúlyozták.

A TOMHS-vizsgálatban alkalmazott vérnyomáscsökkentők közül az amlodipint tolerálták a betegek a legjobban, a 4 éves megfigyelési idő végén 82,5%-uk a randomizációkor beállított CCB-t még szedte.

ALLHAT-vizsgálat

A legnagyobb esetszámmal felölölő befejezett hipertónia tanulmányban az amlodipint és a lisinoprilt a chlorthalidonhoz hasonlították. A 2002 decemberében publikált vizsgálat fő kérdése az volt, hogy a modern szerekre (amlodipin, illetve lisinopril) alapozott vérnyomáscsökkentő kezelés nagyobb mértékben mérsékle-e a koronáriabetegséget és mérsékle-e a kardiovaszkuláris eseményeket, mint a hagyományos vérnyomáscsökkentők közé sorolt diuretikum. A primer vizsgálati végpont (fatális koronáriaesemény és nemfatális miokardiális infarktus együttese) és az összmortalitás a három vizsgálati csoportban nem különbözött. Az ALLHAT-vizsgálatban 9048 beteg részesült amlodipin terápiában. Az 55 évnél idősebb, nagy rizikójú betegek közel 5 éves követése során az amlodipin alapú terápia hatékonyan és jelentősen csökkentette a betegek vérnyomását. Fontos hangsúlyozni, hogy az amlodipin csoport betegeinek kiindulási vérnyomása ($146,2 \pm 15,7/83,9 \pm 10,2$ Hgmm) szignifikánsan csökkent és az első év végén – legalábbis a vizsgálati populáció szintjén – célértéken volt ($138,5 \pm 14,9/78,7 \pm 9,5$ Hgmm). A vérnyomáscsökkentő hatás a további követés során stabilnak bizonyult, sőt további tenziómérséklődést észleltek. Az amlodipin csoport betegeinek a vérnyomása a vizsgálat 5. évének végén $134,7 \pm 14,9/74,6 \pm 9,9$ Hgmm volt. Az amlodipin alapú terápiában részesülő betegek 55,2%-ának a vérnyomása 140/90 Hgmm alatti volt az 1. év végén, mely arány az 5. év végére 66,3%-ra nőtt. Korábbi vizsgálatokkal szemben az ALLHAT nagy előnye, hogy a célvérnyomást elérő betegek aránya egyértelműen magasabbnak bizonyult.

Az amlodipin vérnyomáscsökkentő hatását bizonyító újabb vizsgálatok

Calvo és mtsai. 60 év feletti izolált szisztolés hipertóniában szenvedő betegeken hasonlították össze 5–10 mg amlodipin, és 50–100 mg hidroklorotiazid hatékonyságát. A 2000-ben megjelent közlemény az amlodipin csoportban $32,5/8,4$ Hgmm, míg vízajtó alkalmazásakor $24,0/4,7$ Hgmm vérnyomáscsökkenést észlelt, mely különbség statisztikailag szignifikánsnak bizonyult. A vizsgálat megtervezésekor kitűzött terápiás célt az amlodipin terápiában részesültek 80%-a, míg a – jelenleg már nem alkalmazott extrém nagy adag – tiazidot kapók 54%-a érte el.

Az amlodipin és a losartan vérnyomáscsökkentő hatását 2002-ben hasonlították össze 65 év feletti hipertóniás betegeken. A 12 hetes vizsgálat 210 idős betegénél az amlodipin hatékonyabbnak bizonyult, mint a losartan ($18,7 \pm 17,3/11,7 \pm 9,4$ vs. $12,6 \pm 15,2/9,0 \pm 9,4$ Hgmm, $p=0,0002$). A gyógyszer kihagyását követően két nappal is szignifikáns vérnyomáscsökkentő hatást észleltek amlodipin esetén ($12,7 \pm 17,4/8,6 \pm 9,2$ Hgmm).

Levine és mtsai. a közelmúltban az amlodipinnel kapcsolatban megjelent humán vizsgálatok áttekintését követően 85 tanulmány több mint 13.000 betegének adatait dolgozták fel. Több mint 5000 beteg monoterápiában kapott amlodipint, akiknél az átlagos szisztolés vérnyomáscsökkenés 17,5 Hgmm volt. Az ABPM során a nappali szisztolés vérnyomás 13,3 Hgmm-rel, míg az éjszakai érték 12,1 Hgmm-rel csökkent, ami indirekt úton szintén az amlodipin 24 órás hatékonyságát jelzi. A legkifejezettebb szisztolés tenzió mérséklődését a 60 év feletti ($24,1$ Hgmm), illetve az izolált szisztolés hipertóniában szenvedő ($25,9$ Hgmm) betegeken észlelték, de kiváló volt a hatékonysága diabetes mellitusban ($19,8$ Hgmm) és beszűkült vesefunkciók ($19,1$ Hgmm) esetén is.

VALUE-vizsgálat

Több mint 15.000, 50 év feletti nagy kardiovaszkuláris rizikójú hipertóniás beteg bevonásával végzett tanulmány a VALUE-vizsgálat, amelynek eredményei 2004 nyarán váltak ismertté. A valsartan és az amlodipin alapú terápia összehasonlítása során az alapvető vizsgálati kérdés annak a tanulmányozása volt, hogy a nagy kardiovaszkuláris rizikójú betegek esetén – azonos vérnyomáscsökkentő hatás mellett – különbözik-e a két csoportban a kardiovaszkuláris mortalitás és morbiditás. A betegek 4,2 éves követése során nem sikerült megvalósítani azt az alapvető célkitűzést, hogy a két csoport vérnyomása megegyezzen, az amlodipin alapú terápiában részesülő betegek vérnyomása mindvégig szignifikánsan alacsonyabb volt. A vizsgálat első hónapjának végén az amlodipin ág betegeinek vérnyomása $4/2,1$ Hgmm-rel, majd az első év végén $1,5/1,3$ Hgmm-rel volt alacsonyabb, amely különbség mindkét esetben szignifikáns ($p<0,001$ a két csoport között). A vérnyomásértékek közötti különbség különösen a szisztolés érték esetén jelentős, a további összehasonlításokat és az azokból levonható következtetéseket megnehezíti. A primer összetett végpont (kardiovaszkuláris események száma) a két csoport között egyébként nem különbözött.

A vizsgálat kezdetén az amlodipin csoport vérnyomása $154,8 \pm 19,0/87,6 \pm 10,7$ Hgmm volt, amely az 1 éves követés során $140,3 \pm 14,4/80,2 \pm 8,5$ Hgmm-re csökkent, és a vizsgálat befejezésekor további vérnyomáscsökkenést észleltek, a tenzió $137,5 \pm 15,0/77,7 \pm 9,0$ Hgmm volt. Az amlodipin alapú kezelés során a 4,2 év alatt elért $17,3/9,9$ Hgmm-es vérnyomáscsökkenés nagyobb, mint a valsartan alapú terápia esetén észlelt változás ($15,2/8,2$ Hgmm, $p<0,0001$).

Megemlítendő, hogy a vizsgálat lezárásakor vagy a primer vizsgálati végpont elérésekor az amlodipin csoport 35,3%-a, míg a valsartan csoport 27%-a részesült monoterápiában, tehát az amlodipin a betegek nagyobb részénél volt képes önmagában a vérnyomás normalizálására. A VALUE-vizsgálatban az amlodipin alapú kezelés esetén a szisztolés vérnyomásnál 64%-ban, a diasztolés értéknél 92%-ban, míg mindkét esetben 62%-ban sikerült elérni a célértéket, szemben a valsartan alapú terápiánál észlelt 58%, 88% és 56%-kal.

A vizsgálat első 3 hónapjában, mikor a két csoport vérnyomása között a legnagyobb különbség volt, az alacsonyabb vérnyomást biztosító amlodipin esetén szignifikánsan kevesebb kardiovaszkuláris esemény fordult elő. A vizsgálat egyik legfontosabb üzenete, hogy – legalábbis nagy rizikójú betegeknél – a vérnyomás rövidebb idő alatti, és gyorsabb ütemű csökkentése, nem hónapok, hanem hetek alatt történő normalizálása szükséges, mely szempontból az amlodipin alapú kezelés hatékonyabbnak bizonyult, mint a valsartanra alapozott terápia.

CAMELOT-vizsgálat

Az amlodipinnel kapcsolatos legújabb vizsgálat, a CAMELOT eredményei 2004 novemberében jelentek meg. A vizsgálatban normotóniás koronáriabetegeken alkalmazták az amlodipint, illetve az enalapril, melyek hatását placebóval hasonlították össze, tanulmányozva a kardiovaszkuláris események gyakoriságát. Az amlodipin csoport betegeinek kiindulási vérnyomása $129,5 \pm 15,5/77,7 \pm 9,1$ Hgmm volt, amely a kétéves kezelés során $4,8/2,5$ Hgmm-rel tovább mérséklődött és a placebóhoz képest a kardiovaszkuláris események gyakorisága is 31%-kal, szignifikáns mértékben csökkent.

Több vizsgálat is megerősítette, hogy a jelenleg normálisnak tartott vérnyomásértéken belül is az alacsonyabb tenzióhoz kisebb kardiovaszkuláris kockázat társul. Így, különösen nagy rizikójú, „normotóniás” betegeken az amlodipin által okozott további vérnyomáscsökkentés nagy jelentőséggel bír.

Következtetések

A felnőtt lakosság körében a 20–25%-os prevalenciájú hipertónia hatékony gyógyszeres kezelésével a kardiovaszkuláris mortalitás és morbiditás jelentősen csökkenthető. A rendelkezésre álló bizonyítékok alapján megállapítható, hogy a DHP-CCB-k elsőként választható készítmények a hipertónia kezelésében, melyek közül kiemelt szerepet tölt be a leghosszabb felezési idejű 3. generációs amlodipin. A kezdeti vizsgálatok eseti és ABPM-mel nyert eredményei kisebb betegcsoportokon bizonyították hatékonyságát.

A mérföldkő tanulmányok (TOMHS, ALLHAT, VALUE, CAMELOT) nagy beteganyagon igazolták az amlodipin kedvező tulajdonságait és biztonságos alkalmazhatóságát, nemcsak hipertóniában, hanem már normotóniában is. Egy 2004-ben megjelent összefoglaló a szisztolés vérnyomás kiemelt fontosságának hangsúlyozása mellett meghatározta azon betegcsoportokat, akiknél a legkifejezettebb az amlodipin vérnyomáscsökkentő hatása: ők a 60 év feletiek, az izolált szisztolés hipertóniások, a 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedők, illetve a beszűkült vesefunkciójú betegek.

Az amlodipin a tartós vérnyomáscsökkentés mellett kedvező antianginás hatással is rendelkezik, és az újabb adatok alapján koronáriabetegségben normotónia esetén is kedvező.

Irodalom: 1. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs. diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). JAMA 2002; 288 (23): 2981–97. – 2. A Magyar Hypertonia Társaság állásfoglalása: A hipertónia betegség kezelésének szakmai irányelvei. Hypertonia és Nephrologia 2004; 8 (S2): 13–52. – 3. Borghi C, Dormi A, Ambrosioni E, Gaddi A. On behalf of the Brisighella Heart Study working party. Relative role of systolic, diastolic and pulse pressure as risk factors for cardiovascular events in the Brisighella Heart Study. J Hypertens 2002; 20 (9): 1737–42. – 4. Calvo C, Gude F, Abellan J, et al. A comparative evaluation of amlodipine and hydrochlorothiazide as monotherapy in the treatment of isolated systolic hypertension in the elderly. Clin Drug Invest 2000; 19 (5): 17–326. – 5. Eisenberg MJ, Brox A, Bestawros AN. Calcium channel blockers: an update. Am J Med 2004; 116 (1): 35–43. – 6. European Society of Hypertension-European Society of Cardiology Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. J Hypertens 2003; 21 (6): 1011–53. – 7. Frick MH, McGibney D, Tyler HM. Amlodipine: a double-blind evaluation of the dose-response relationship in mild to moderate hypertension. J Cardiovasc Pharmacol 1988; 12 (Suppl 7): S76–8. – 8. Julius S, Kjeldsen SE, Weber M, et al. VALUE trial group. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. Lancet 2004; 363 (9426): 2022–31. – 9. Kroon AA, deLeeuw PW, Degaite JP, et al. Amlodipine and losartan in the treatment of elderly hypertensives including persistence of effect in case of missed doses. AJH 2002; 15 (4): 115A. – 10. Levine CB, Fahrback KR, Frame D, et al. Effect of amlodipine on systolic blood pressure. Clin Ther 2003; 25 (1): 35–57. – 11. Mehta JL, Lopez LM, Vlachakis ND. Double-blind evaluation of the dose-response relationship of amlodipine in essential hypertension. Am Heart J 1993; 125 (6): 1704–10. – 12. Mroczek WJ, Burris JF, Allenby KS. A double-blind evaluation of the effect of amlodipine on ambulatory blood pressure in hypertensive patients. J Cardiovasc Pharmacol 1988; 12 (Suppl 7): S79–84. – 13. Neaton JD, Grimm RH Jr, Prineas RJ, et al. Treatment of Mild Hypertension Study. Final results. Treatment of Mild Hypertension Study Research Group. JAMA 1993; 270 (6): 713–24. – 14. Nissen SE, Tuzcu EM, Libby P, et al. CAMELOT Investigators. Effect of antihypertensive agents on cardiovascular events in patients with coronary disease and normal blood pressure: the CAMELOT study: a randomized controlled trial. JAMA 2004; 292 (18): 2217–25. – 15. Páll D, Katona É, Fülesdi B, et al. Blood pressure distribution in a Hungarian adolescent population: comparison with normal values in the USA. J Hypertens 2003; 21 (1): 41–7.