

# A kalciumantagonisták antiatheroscleroticus hatásai az újabb klinikai vizsgálatok tükrében

Alföldi Sándor

## ANTI-ATHEROSCLEROTIC EFFECTS OF CALCIUM ANTAGONISTS IN THE LIGHT OF NEW CLINICAL DATA

Based on in vitro and animal research, it has been found that calcium antagonist drugs are capable of inhibiting directly the atherosclerotic process. In spite of their advantageous antiatherosclerotic effect, the fast-release, first-generation dihydropyridines had an unfortunate effect on the number of newly developed myocardial infarctions and on cardiovascular mortality. New, controlled clinical studies have found long acting calcium antagonists to decrease significantly the progression of the atherosclerosis in the carotid artery – verified with B-mode ultrasound scans – and the appearance of cardiovascular clinical events, when either proven coronary sclerosis (PREVENT, CAPARES studies) or hypertension (INSIGHT, ELSA, VHAS) was present. If further clinical trials (CAMELOT, NORMALISE – now under way) justify these promising clinical data, then long-acting calcium channel blockers may become new and significant tools in the prevention of the progression and clinical complications of atherosclerotic disease.

**calcium antagonists, atherosclerosis,  
media thickness,  
cardiovascular events**

Érkezett: 2001. augusztus 29.  
Elfogadva: 2001. szeptember 17.

**A**z atherosclerosis kifejlődése egyértelműen összefügg az artériás vérnyomás szintjével. Ezt jól illusztrálja az artériás és vénás rendszer eltérő mértékű atheromaképződése, az atherosclerosis kialakulása az artériás rendszerbe transzplantált vénákon, valamint az atherosclerosis fellé-

In vitro, valamint állatkísérletes adatok szerint a kalciumantagonisták képesek az atheroscleroticus folyamat közvetlen gátlására. A gyors kioldódású, első generációs dihidropiridinek kedvező antiatheroscleroticus hatásuk ellenére azonban kedvezőtlenül befolyásolták az új myocardialis infarctusok számát és a cardiovascularis mortalitást. Az újabb kontrollált klinikai vizsgálatok szerint a tartós hatású kalciumantagonisták bizonyított coronaria-sclerosis (PREVENT, CAPARES) vagy hypertonia (INSIGHT, ELSA, VHAS) esetén egyaránt szignifikánsan csökkentik a carotis atherosclerosisának B-mód ultrahangvizsgálattal követett progresszióját és a cardiovascularis klinikai események fellépését. Amennyiben a folyamatban lévő és ennek a kérdésnek a megválaszolására indított nagy, kemény végpontú vizsgálatok (CAMELOT, NORMALISE) alátámasztják e biztató adatokat, akkor a tartós hatású kalciumcsatorna-gátlókkal végzett kezelés új eszközt jelenthet az atherosclerosis progressziójának és klinikai szövődményeinek prevenciójában.

**kalciumantagonisták, atherosclerosis,  
intima-media vastagság,  
cardiovascularis események**

DR. ALFÖLDI SÁNDOR (levelező szerző/correspondent): Fővárosi Szent Imre Kórház, I. Belgyógyászat/Szent Imre Hospital, 1st Department of Internal Medicine; 1115 Budapest, Tétényi út 12–14.

pése a pulmonalis artériákban, pulmonalis hypertensio esetén.

Számos in vitro, valamint állatkísérletes adat szerint a dihidropiridin típusú kalciumantagonisták, illetve a verapamil képesek az atheroscleroticus folyamat gátlására (1–5). A kalciumantagonisták

antiatherogen hatásukat részben az érfal feszültségfüggő kalciumcsatornáinak gátlása útján, a kalciumtúlterhelés ellen védve fejtik ki.

Közülük egyeseknek a vérnyomás és az értónus csökkentése mellett erőteljes antioxidáns hatásuk is van: gátolják a lipidperoxidációt, valamint az LDL hepaticus felvételét és lebontását (2). Ezenkívül csökkentik a vascularis simaizomsejtek atherogen stimulusokra adott proliferációját és migrációját (3), valamint a nitrogén-monoxid hozzáférhetőségének növelésével javíthatják az endotheldisz-funkciót (4) és a thrombocytaktivációt.

Noha ezen hatások egy része csak magas gyógyszerkoncentrációk esetén jön létre, mások viszont a kalciumcsatorna blokkolása alatti, a terápiás értéket el nem érő gyógyszerszintek esetében is kialakulnak. A vizsgálatok nagy többsége szerint a kalciumantagonisták gátolják a legtöbb állatmodellben kialakított atherosclerost.

Több kontrollált, de kis esetszámú angiográfiás klinikai vizsgálat szerint a dihidropiridin típusú kalciumantagonisták megelőzik az új coronarialaesiók kialakulását és/vagy a minimális laesiók progresszióját (6, 7).

A kalciumantagonisták helye jelenleg vitatott a cardiovascularis betegségek kezelésében, bizonyos vizsgálatok és metaanalízisek adásukat nem találták előnyösnek, sőt, a rövid hatású dihidropiridinek károsnak bizonyultak mind szívinfarktus után, mind hipertonia esetén (8).

## Rövid hatású, dihidropiridin típusú kalciumantagonisták

A rövid hatású nifedipinnel végzett kvantitatív koronarográfián alapuló, placebokontrollos, kettős vak, randomizált INTACT tanulmányban 425, stabil angina pectorisban szenvedő beteg hároméves követése során a nifedipin hatására kevesebb új koszorúér-laesio fordult elő, de szignifikánsan fokozódott a cardiovascularis mortalitás (6). Az intermediér hatású nicardipinnel folytatott kétéves utánkövetés, ugyancsak randomizált kontrollált vizsgálat hasonló eredményt hozott: a minimális coronariabetegségben szenvedők alcsoportjában kevesebb új atheroscleroticus laesio, de szignifikánsan több myocardialis infarctus fordult elő (7).

A rövid hatású isradipinnel végrehajtott aktív kontrollos randomizált, kettős vak MIDAS tanulmányban 883, hypertoniás betegnél hasonlították össze a kalciumantagonista és a hydrochlorothiazid hatását a B-mód ultrasonográfiával vizsgált korai carotis-atherosclerosis progressziójára és a klinikai

eseményekre (9). A vizsgálatban a thiazid diuretikum vérnyomáscsökkentő hatása kismértékben (3,5/0 Hgmm-rel) meghaladta az isradipinét. A vizsgálat harmadik évének végén a carotis-atherosclerosis progressziója és a primer klinikai végpont nem különbözött a két csoportban, ugyanakkor az életveszélyes vascularis események előfordulása nem szignifikánsan ( $p < 0,07$ ), az egyéb vascularis eseményeké (tranziens ischaemiás attack, arrhythmia, femoropoplitealis bypassműtét) pedig szignifikánsan ( $p < 0,02$ ) magasabbnak mutatkozott isradipinkezelés után. A számítások szerint a vérnyomáscsökkentő hatásban jelentkező különbség csak részben indokolta a vascularis események gyakoriságában észlelhető eltérést.

A gyors kioldódású, első generációs dihidropiridinek tehát kedvező antiatheroscleroticus hatásuk ellenére kedvezőtlenül befolyásolták az új myocardialis infarctusok számát és a cardiovascularis mortalitást. Ez feltehetően proischaemiás, kifejezett hipotenzív és reflexes szimpatikus tónust fokozó, következményes proarrhythmias hatásuknak tulajdonítható. Ma már az irányelvek szerint a rövid hatású dihidropiridinek sem a hypertonia, sem az akut coronaria szindrómák kezelésére nem ajánlottak, csak a sürgősségi hypertonia terápiájában lehet helyük (10, 11).

## Tartós hatású, dihidropiridin típusú készítmények

A tartós hatású kalciumantagonistáknak az atherosclerosis progressziójára és a cardiovascularis morbiditásra és mortalitásra kifejtett hatásait ugyanakkor eddig viszonylag kevés kontrollált klinikai tanulmány vizsgálta.

### Coronariasclerosis

A dihidropiridin típusú kalciumantagonistákkal az első pozitív prognosztikai eredményt az amlodipinnel végzett PREVENT tanulmány (12) mutatta. A randomizált, placebokontrollos, kettős vak elrendezésű vizsgálatban 825 normotenzív, koronarográfiával igazolt koszorúér-betegségben szenvedő betegnél hároméves követés során tanulmányozták a korai (<30%-os) coronariascleroticus laesiók, valamint 377 esetben B-mód ultrahangvizsgálattal a carotis intima-media falvastagság (IMT) progresszióját, továbbá szekunder végpontként az előzetesen meghatározott cardiovascularis események gyakoriságát. Az eredmények szerint a két csoportban nem

különbözött a korai koronarográfiás laesiók progressziója a kvantitatív koronarográfia módszere szerint. (A tanulmány tervezésekor a szenzitívebb és specifikusabb intravasculáris ultrahangvizsgálat még nem nyert polgárjogot a coronariasclerosis progressziójának mérésében.) Az amlodipin napi 10 mg-os adagban ugyanakkor a placebohoz képest szignifikánsan csökkentette a B-mód ultrahangvizsgálattal követett carotis-atherosclerosis progresszióját. A vizsgálatban a csökkenő irányzat ellenére nem változott jelentősen a cardiovascularis mortalitás és az életet fenyegető események relatív rizikója. Ugyanakkor az amlodipin szignifikánsan, 35%-kal csökkentette az instabil angina pectoris és a pangásos szívelégtelenség előfordulását, 43%-kal pedig a koszorúérműtétek (CABG) és a percutan transluminális angioplastica (PTCA) szükségességét. A szert az egyéb koszorúér-betegség elleni gyógyszeres kezelés ( $\beta$ -receptor-blokkoló, acetilszalicilsav, ACE-gátló, lipidcsökkentő) mellett alkalmazták, ezért preventív hatása hozzáadódott és a felsoroltak védő hatásán túl, azokét meghaladva jelentkezett. Ez volt az első randomizált, kontrollált klinikai vizsgálat, amely tartós hatású kalciumantagonista szer antiatheroscleroticus hatásán túlmenően az ischaemiás klinikai események előfordulásának csökkentését is bizonyította.

Öt kisebb tanulmány metaanalízise szerint a kalciumantagonisták (13) csökkenthetik a coronaria-angioplasztikán (PTCA) átesett betegeknél az angiográfiával igazolt restenosis mértékét. A randomizált, kettős vak, placebokontrollos CAPARES tanulmány (14) 735, coronaria-angioplasztikán (PTCA) átesett betegnél négy hónapos követéssel azt tanulmányozta, hogy az amlodipin csökkenti-e a restenosis mértékét, valamint az ischaemiás klinikai események gyakoriságát. A betegek a PTCA időpontja előtt két héttel véletlenszerű beválogatással napi 10 mg amlodipint vagy placebót kaptak. Az elsődleges angiográfiás végpontnak a kvantitatív koronarográfiával mért minimális lumenátmérő csökkenését tekintették, a klinikai végpontnak pedig a halálozást, a szívinfarktust és a revascularisációs beavatkozások együttes gyakoriságát. A CAPARES vizsgálat alapján a koronarográfiás végpontban, azaz a restenosis mértékében nem mutatkozott különbség, ugyanakkor az amlodipin hatására szignifikánsan csökkent mind az összetett klinikai végpont relatív rizikója ( $RR = -65\%$ ,  $p = 0,02$ ), mind az ismételt PTCA gyakorisága ( $RR = -45\%$ ,  $p = 0,049$ ).

A jelenleg folyamatban lévő, még nagyobb betegcsoportot vizsgáló (3000, koronarográfiával igazolt koszorúér-betegségben szenvedő beteg), kétéves követési idejű, randomizált, kettős vak, párhuzamos csoportos (placebo, amlodipin, enalapril)

#### A KÖZLEMÉNYBEN EMLÍTETT TANULMÁNYOK:

International Nifedipine Trial of Antiatherosclerotic Therapy (INTACT)  
 Multicenter Isradipine Diuretic Atherosclerosis Study (MIDAS)  
 Progression of Atherosclerosis and the Occurrence of Clinical Events Norvasc Trial (PREVENT)  
 Coronary AngioPlasty Amlodipine REStenosis Study (CAPARES).  
 Comparison of Amlodipine vs Enalapril to Limit Occurrences of Thrombosis (CAMELOT)  
 Norvasc for Regression of Manifest Atherosclerotic Lesions by Intravascular Sonographic Evaluation (NORMALISE)  
 Intervention as a Goal in Hypertension Treatment (INSIGHT)  
 European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA)  
 Verapamil in Hypertension and Atherosclerosis Study (VHAS)

CAMELOT vizsgálat és ennek intravasculáris ultrahangos (IVUS) alvizsgálata a NORMALISE tanulmány (15) várhatóan további adatokat nyújt arra vonatkozóan, hogy coronariasclerosis esetén a tartós hatású dihidropiridinek milyen hatást gyakorolnak a cardiovascularis morbiditásra és mortalitásra.

#### Hypertonia

A nagy, multicentrikus, aktív kontrollos, randomizált kettős vak INSIGHT vizsgálatban (16) a tartós hatású nifedipin GITS hatékonyságát vetették össze 6321, nagy cardiovascularis kockázatú, hypertóniás betegnél a thiazid diuretikummal. A négyéves követés során a két szer azonos hatékonyságának bizonyult a cardiovascularis morbiditás és mortalitás preventiójában, miközben a nifedipincsoportban kevesebb új diabetes mellitus fordult elő és a súlyos, valamint a metabolikus mellékhatások aránya is kevesebb volt. A B-mód carotisultrahang-alvizsgálattal (17) 439, véletlenszerűen beválogatott, hypertóniás beteg közül 242-nél tudták értékelni a szonográfiás leletet a négyéves vizsgálat végén. Primer végpontnak a carotis intima-media vastagság (IMT) progressziós rátáját, míg szekunder végpontnak az IMT változása volt a kiindulási állapothoz képest. A vizsgálat végén a carotis-IMT szignifikáns progresszióját észlelték a thiazid diuretikum mellett ( $p = 0,002$ ), ugyanakkor ez a ráta a nifedipincsoportban nem változott, miközben a két kezelés vérnyomáscsökkentő hatása nem tért el egymástól.

Az ugyancsak multicentrikus, aktív kontrollos, randomizált, kettős vak ELSA tanulmány (18) az eddigi legnagyobb kontrollált, ultrasonográfiás carotis-IMT-regressziós vizsgálat. Ebben a tanulmányban hypertoniás betegeknél a kalciumantagonista lacidipin és az atenolol hatását hasonlították össze négyéves követéssel. A bevont 3407, hypertoniás beteg közül végül 2334 beteg bizonyult alkalmasnak a megfelelő szonográfiás vizsgálatra; a tanulmányt a kizárások miatt 1519 betegnél sikerült befejezni. Az eredmények szerint annak ellenére, hogy az atenolol kissé, de szignifikánsan nagyobb mértékben csökkentette a vérnyomást (4/4 Hgmm), a lacidipinkezelés hatására a carotis-IMT jelentősebben mérséklődött és az atheroscleroticus plakkok jobban regrediáltak, mint a  $\beta$ -receptor-blokkoló mellett. A klinikai események prevenciója szempontjából nem észleltek különbséget a két csoport között.

A hosszú hatású verapamillal végzett VHAS tanulmányban (19) 498, hypertoniás betegnél hasonlították össze a retard verapamil (1×240 mg) és a

chlorthalidon (1×25 mg) hatását az intima-media vastagság és a carotisok atheroscleroticus plakkjainak regressziójára, valamint a klinikai események megelőzésére. Miközben a két szer vérnyomáscsökkentő hatása nem különbözött, a verapamil a thiazid diuretikumnál hatékonyabbnak bizonyult a plakkok és az IMT regressziója szempontjából egyaránt. A kombinált cardiovascularis események száma szignifikánsan alacsonyabb volt a verapamilkezelés mellett.

Az említett vizsgálati eredmények alátámasztják a tartós hatású kalciumantagonisták antiatheroscleroticus hatását mind a coronariasclerosis, mind a hypertonia kezelésében.

Amennyiben a folyamatban lévő, célzottan ennek a kérdésnek a megválaszolására indított, nagy, kemény végpontú vizsgálatok (CAMELOT, NORMALISE) is alátámasztják e biztató adatokat, akkor a tartós hatású kalciumcsatorna-gátlókkal folytatott kezelés új eszközt jelenthet az atherosclerosis progressziójának és klinikai szövődményeinek primer prevenciójában.

## IRODALOM

- Naylor WG. Review of preclinical data of calcium channel blockers and atherosclerosis. *J Cardiovasc Pharmacol* 1999;33(Suppl2):S7-11.
- Mason RP, Walter MF, Trumbore MW, et al. Membrane antioxidant effects of the charged dihydropyridine calcium antagonist amlodipine. *J Mol Cell Cardiol* 1999;31:275-81.
- Nilson J, Sjölund M, Palmberg L, et al. The calcium antagonist nifedipine inhibits arterial smooth muscle cell proliferation. *Atherosclerosis* 1985;58:109-22.
- Taddei S, Virdis A, Ghiadoni L, et al. Restoration of nitric oxide availability after calcium antagonist treatment in essential hypertension. *Hypertension* 2001;37(3):943-8.
- Leonetti G, Sampieri L, Bragato R, Comerio G. Effect of verapamil on atherosclerosis. *Drugs* 1993;46(Suppl2):75-81.
- Lichtlen PR, Hugenholz PG, Rafflenbeul W, et al, on behalf of the INTACT Group Investigators. Retardation of angiographic progression of coronary artery disease by nifedipine: results of the International Nifedipine Trial of Antiatherosclerotic Therapy (INTACT). *Lancet* 1990;335:1109-3.
- Waters D, Lespe'rance J, Francetich M, et al. A controlled clinical trial to assess the effect of a calcium channel blocker on the progression of coronary atherosclerosis. *Circulation* 1990;82:1940-53.
- Psaty BM, Smith NL, Siscovick DS, et al. Health outcomes associated with antihypertensive therapies used as first-line agents. A systematic review and meta-analysis. *JAMA* 1997;277(9):739-45.
- Borhani NO, Mercuri M, Borhani PA, et al. Final outcome results of the Multicenter Isradipine Diuretic Atherosclerosis Study (MIDAS). A randomised controlled trial. *JAMA* 1996;276:785-91.
- Gibbons RJ, Chatterjee K, Daley J, et al. ACC/AHA/ACP-ASIM guidelines for the management of patients with chronic stable angina: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Management of Patients With Chronic Stable Angina). *J Am Coll Cardiol* 1999;33(7):2092-197.
- Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. The Sixth Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Arch Intern Med* 1997;157:2413-46.
- Pitt B, Byington RP, Furberg CD, et al, for the PREVENT Investigators. Effect of Amlodipine on the Progression of Atherosclerosis and the Occurrence of Clinical Events. *Circulation* 2000;102:1503-10.
- Hillegas WB, Ohman M, Leimberger JD, et al. A meta-analysis of randomized trials of calcium antagonists to reduce restenosis after coronary angioplasty. *Am J Cardiol* 1994;73:835-9.
- Jørgensen 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). *J Am Coll Cardiol* 2000;35:592-9.
- Comparison of Amlodipine vs Enalapril to Limit Occurrences of Thrombosis (CAMELOT) and Norvasc for Regression of Manifest Atherosclerotic Lesions by Intravascular Sonographic Evaluation (NORMALISE) in Cardiovascular Trials Review. Eds.: Kloner RA, Birnbaum Y, Le Jacq. Greenwich, USA: Communications; 2000. p. 1108-9.
- Brown MJ, Palmer CR, Castaigne A, et al. Morbidity and mortality in patients randomised to double-blind treatment with a long-acting calcium-channel blocker or diuretic in the International Nifedipine GITS Study. Intervention as a Goal in Hypertension Treatment (INSIGHT). *Lancet* 2000;356:9227,366-72.
- Simon A, Gariepy J, Moyses D, Levenson J. Differential effects of nifedipine and co-amlozide on the progression of early carotid wall changes. *Circulation* 2001;103(24):2949-54.
- Zanchetti A, Mancia G, et al, for the ELSA investigators. European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA). Abstracts of the Eleventh European Meeting on Hypertension, Milan, 2001.
- Zanchetti A, Rosei EA, Dal Palu C, Leonetti G, Magnani B, Pessina A. The Verapamil in Hypertension and Atherosclerosis Study (VHAS): results of long-term randomized treatment with either verapamil or chlorthalidone on carotid intima-media thickness. *J Hypertens* 1998;16(11):1667-76.