

A magasvérnyomás-betegség kezelésére alkalmazott Olmesartan és antioxidáns vitaminok kölcsönhatásának tanulmányozása

Máthé Lehel¹, Serester Annamária¹, Máthé János²

Marosvásárhelyi Orvosi és Gyógyszertészeti Egyetem, ¹4. sz. Belgyógyászati Klinika, ²Biokémia Tanszék

Studiul efectului aditiv al Olmesartanului cu vitaminele antioxidante în tratamentul hipertensiunii arteriale

Patologia cardiovasculară este o cauză majoră de morbiditate și mortalitate. Tratamentul hipertensiunii arteriale reduce incidența complicațiilor secundare și terțiare ale bolilor cardiovasculare. Scopul acestei lucrări a fost urmărirea interacțiunii dintre medicamentul antihipertensiv Olmesartan și vitamine antioxidante. La 42 de pacienți cu hipertensiune arterială stadiul I am evaluat concentrația serică a vitaminelor E și C, precum alți factori de risc (CRP, malondialdehidă, microalbuminuria, HDL). Pacienții au fost randomizați în 3 grupe și tratați cu Olmesartan 20 mg/die, vit. E 200 U.I./die + Vit. C 1000 mg/die sau cu combinația de Olmesartan + vit.E + vit. C. Rezultate: tratamentul cu blocanți de receptori (Olmesartan), combinat cu vitamine antioxidante, s-a dovedit eficient în reducerea valorilor presiunii arteriale și nivelelor serice ale factorilor de risc evaluate.

Study about the additive effects of Olmesartan and antioxidant vitamins (E and C) in the treatment of hypertension

Cardiovascular pathology is a major cause of morbidity and mortality. Reducing the incidence and severity of major risk factors may lower the chance of further cardiovascular events. The aim of our study was to follow up the interaction between the antihypertensive drug Olmesartan and antioxidant vitamins. We studied 42 patients with Ist stage hypertension. The biochemical parameters (serum E - C vitamin levels, malondialdehyde level, CRP, microalbuminuria, HDL) were determined. Patients were randomly divided in three groups and treated with Olmesartan 20 mg/day, vitamin E (200 UI/day) + vitamin C (100 mg/day), or a combined therapy with Olmesartan + vitamins E and C, respectively. The combined therapy with Olmesartan and antioxidant vitamins proved to be significantly more efficient both in reducing blood pressure levels and lowering the serum levels of measurable risk factors.

Orvostudományi Értesítő, 2007, 80 (4): 260-262

www.emeogysz.ro

A megbetegedések és elhalálozások fő okát ma is a szív-ér rendszeri betegségek képezik, mint amilyen az atherosclerosis és a hipertónia hatékony megelőzése és kezelése jelentősen csökkenti a további cardiovascularis történések bekövetkezését. A cardiovascularis betegségek megelőzésében és korai diagnózisában fontos szerepe van egyes laboratóriumi mutatóknak, amelyek utalnak a szív-ér rendszerben kialakuló kóros folyamatokra [6, 7, 8]. A magas szérumlipidszint régen ismert kardiológiai rizikótényező, de napjainkban a mikroalbuminuria, a C-reaktív protein és a malondialdehid prediktív hatására is kezd fény derülni. A C-reaktív protein és a HDL önállóan és együttesen is elsődleges szív és érrendszeri előrejelzőnek tekinthető [1, 2, 10, 12]. Az antioxidáns vitaminok és a malondialdehid koncentrációjának követése a vérszérumban kiegészítheti és növelheti a gyógyszeres kezelés specificitását és hatékonyságát.

Anyag és módszer

Dolgozatunkban a hipertónia kezelésében alkalmazott Olmesartan és antioxidáns vitaminok (E- és C-vitamin) kölcsönhatását tanulmányoztuk. Ennek érdekében 42 esszenciális, I. st. hipertóniában (140-160/90-100) szenvedő betegnél (28 férfi és 14 nő, átlag életkor 56,4 év) követtük az egyes cardiovascularis rizikótényezőket és ezek gyógyszeres befolyásolhatóságát. A betegek korábbi vérnyomáscsökkentő kezelését a tanulmány elkezdése előtt egy héttel leállítottuk. A betegeket véletlenszerűen három terápiás csoportba soroltuk.

- I. csoport (14 beteg) Olmesartan 20 mg/nap adagban, a
- II. csoport (14 beteg) E-vitamint 200 NE/nap és C-vitamint 1000 mg/nap, míg a
- III. csoport (14 beteg) komplex kezelésben részesülve,

naponta a 20 mg Olmesartan mellett 200 NE E-vitamint és 1000 mg C-vitamint kapott.

Mindhárom csoportba sorolt betegek kezelése 12 hétig tartott. A biokémiai és klinikai paraméterek meghatározása és követése a kezelés kezdetén, 6 illetve 12 hét eltelte után történt. A vérmintát közvetlen a vérvétel után centrifugáltuk (3500 fordulatszám/15 perc), majd a szérumban a lipidperoxidációs folyamatok végtermékét, a malondialdehidet, valamint az antioxidáns hatású E- és C-vitaminok szintjét követtük. A malondialdehid meghatározása a Satoh [9] által kifejlesztett kolorimetriás módszert alkalmaztuk. az E-vitamin meghatározása spektrofotometriás eljárással, a C-vitaminé titrimetriás módszerrel történt [4,5]. A C-reaktív proteint (CRP) [12] és a mikroalbuminuriát nefelometriásan, míg a HDL meghatározását enzimatikus módszerrel végeztük [13]. A vérnyomás követése a klasszikus Riva-Rocci módszerrel történt [6].

Az eredmények statisztikai feldolgozására a Student t tesztet alkalmaztuk, $p \leq 0,05$ minősült statisztikailag szignifikánsnak.

Eredmények és megbeszélés

Eredményeinket az 1. táblázatban foglaltuk össze. Ez a táblázat a szérumban antioxidáns vitamin és malonaldehid adatait tartalmazza.

Az I. terápiás csoportba sorolt magas vérnyomásban szenvedő betegek csak Olmesartan kezelésben részesültek. Az Olmesartan prodrugként (Olmesartan medoximil, molekula képlete $C_{29}H_{30}N_6H_6$, molekulatömege 558,5) kerül forgalomba és hidrolízissel a gyomor-bél traktusban alakul át hatékony vérnyomáscsökkentő anyaggá. Mint specifikus AT4 blokkoló, széleskörűen alkalmazzák a hipertónia kezelésére az EU több országában a többi „sartan” készítmény mellett [3].



1. táblázat. Antioxidáns vitaminok és malondialdehid koncentráció alakulása a kezelés során

Paraméterek	I. csoport Olmesartan		II. csoport vitaminok		III. csoport Olmesartan +vitaminok	
	n=14	p	n=14	p	n=14	p
Kezelés előtti értékek						
E-vitamin mg%	7,67±0,21		7,67±0,19		7,89±0,18	
C-vitamin mg%	3,77±1,08		4,04±0,97		3,87±1,10	
Malondialdehid (mmol/l)	3,47±0,16		3,56±0,19		3,50±0,18	
Kezelés utáni értékek						
<i>6 hét</i>						
E-vitamin mg%	8,71±0,23	p>0,05	10,80±0,25	p<0,05	11,79±0,15	p<0,05
C-vitamin mg%	3,95±0,80	p>0,05	4,95±0,75	p>0,05	5,17±0,91	p<0,05
Malondialdehid (mmol/l)	3,14±0,18	p>0,05	2,76±0,17	p>0,05	2,51±0,20	p<0,05
<i>12 hét</i>						
E-vitamin mg%	8,67±0,21	p>0,05	11,73±0,21	p>0,05	12,56±0,28	p>0,05
C-vitamin mg%	3,99±0,87	p>0,05	5,17±0,87	p>0,05	5,33±0,78	p<0,05
Malondialdehid (mmol/l)	3,10±0,16	p>0,05	2,45±0,19	p<0,05	2,30±0,19	p<0,05

Az Olmesartannal kezelt csoportban az antioxidáns vitaminok koncentrációjának enyhe növekedését észleltük a kezelés előtti értékekhez viszonyítva, ez a növekedés statisztikailag nem szignifikáns. Az E-vitamin a kezelés előtti 7,67 mg%-ról 12 hetes kezelés után 8,67 mg%-ra, amely 13,03%-os, a C-vitaminé 3,77 mg%-ról 3,99 mg%-ra, amely 5,83% növekedést jelent. A vitaminokkal ellentétben a malondialdehid koncentrációja alacsonyabb értékeket mutatott, a kezdeti 3,47 mmol/l értékről 3,10 mmol/l-re csökkent, amely 10,66%-os csökkenést jelent. Az Olmesartan vérnyomáscsökkentő hatásán kívül az enyhe antioxidáns hatása is jelentkezik. Elképzelhető, hogy az Olmesartan szerkezetében található tetrazol és ciklikus karbonát egységek antioxidáns hatással is rendelkeznek.

A II. terápiás csoportba sorolt betegek csak E- és C-vitamin kezelésben részesültek. A vérszérum antioxidáns vitaminkoncentrációja a kezelés előtti értékekhez viszonyítva hangsúlyozottan megnövekedett. Az E-vitamin koncentrációja a 12 hetes kezelés után a kezdeti 7,83 mg%-ról 11,73 mg%-ra, amely 49,80%-os, míg a C-vitamin 4,04 mg%-ról 5,17 mg%-ra, amely 27,97%-os növekedés jelent. Mindkét antioxidáns vitamin növekedése a 12 hetes kezelés után, statisztikailag szignifikáns értéknek tekinthető. A malondialdehid-szint az antioxidáns vitaminokkal ellentétben csökkent, 3,56 mmol/l-ről 2,45 mmol/l értékre, ez 31,18 mg%-os csökkenést jelent, e változás ugyancsak szignifikáns. A védőhatás az antioxidáns vitaminoknak tulajdonítható.

Az E-vitamin megakadályozza a lipidperoxidáció iniciálását és propagálását. Az E-vitamin úgy helyezkedik el a membránon, hogy a kromán-gyűrű a vizes fázis felé orientált, a hidrofób fitil-lánc az apoláros régióba nyúlik, ezáltal elektron donor reakciója során kevésbé aktív tokoferoxil szabadgyökké alakul. Az így keletkező tokoferoxil-gyököt a C-vitamin redukálhatja a vizes fázis felől. Az E- és C-vitamin között additív hatás létezik. A C-vitamin lánctörő

antioxidáns és ugyanakkor az E-vitamin koantioxidánsa. Eredményeink az irodalmi adatokkal összhangban vannak, azaz az E- és C-vitaminok növekedése során a szérumban csökken a lipidperoxidációt jelző malondialdehid mennyisége.

A III. terápiás csoportban a betegek az Olmesartan mellett antioxidáns vitamin kezelésben is részesültek. A csoporton belül a vizsgált paraméterek a következőképpen alakultak: az E-vitamin koncentrációja az eredeti 7,89 mg%-ról a 12 hetes kezelés után 12,56 mg%-ra, amely 59,18%-os növekedést, míg a C-vitamin 3,50 mg%-ról 5,33 mg%-ra, amely 52,28%-os növekedést jelent. Az antioxidáns vitaminok növekedése statisztikailag szignifikáns, amely nemcsak a 12 hetes, hanem a 6 hetes kezelés után is jelentkezik. Az antioxidáns vitaminok koncentrációjának növekedése meghatározza a lipidperoxidációt jelző malondialdehid szignifikáns csökkenését is, az eredeti 3,50 mmol/l-ről 2,30 mmol/l értékre, amely 34,28%-os csökkenést jelent. A malondialdehid szintjének hangsúlyozott csökkenése az antioxidáns vitamin mellett az Olmesartan enyhe antioxidáns hatásának is tulajdonítható.

A C-reaktív protein, a mikroalbuminuria, HDL-koleszterin, valamint a vérnyomás alakulásában is pozitív változásokat észleltünk. A leghatékonyabbnak a kombinált terápia bizonyult (III. terápiás csoport), azaz az Olmesartan + vitamin kombináció, melynek során a vérnyomás és a laboratóriumi rizikótényezőt a normál értékek felé tendálva, jelentősen megváltoztak.

A vérnyomás a kezdeti TAS - 155 Hgmm-ről 12 hét után 130 Hgmm-ra, míg a TAD - 97 Hgmm-ről 83 Hgmm-ra, a szívfrekvencia pedig 83-ról 74-re csökkent. Az értékek statisztikailag szignifikánsak.

A cardiovascularis rizikótényezők közül a HDL-koleszterin koncentrációja az átlag 35 mg%-ról 43 mg%-ra növekedett, a mikroalbuminuria 72 mg%-ról 45 mg%-ra,

míg a C-reaktív protein 39 mg%-ról 17 mg%-ra csökkent. Mindenik paraméternél a változások a kezdeti értékekhez viszonyítva szignifikánsak voltak.

Következtetések

Az eredmények statisztikai feldolgozása és értékelése után, arra a következtetésre jutottunk, hogy a hipertónia kezelésében a leghatékonyabbnak a kombinált terápia bizonyult, azaz, az Olmesartan + vitamin kombináció, melynek során a vérnyomás és a laboratóriumi rizikótényezők jelentősen csökkentek, míg a vitaminok szérumszintje emelkedett. Az általunk használt kombinált terápia alkalmas a cardiovascularis betegségek megelőzésére és kezelésére.

Irodalom

1. Bán E. Gy., Máthé L., Máthé J. et al. - *A gyulladási markerek, a vérsírok és a mikroalbuminuria szerepe az elsődleges cardiovascularis történés előrelépésében, illetve ezek gyógyszeres befolyásolása*, EME Orv. Értesítő, 2006, 79:88-91.
2. de Beer F.C., Hind C.R.K., Fox K.M. et al. - *Measurement of serum C-reactive protein concentration in myocardial ischemia and infarction*, Br. Heart J., 1988, 47:239-243.
3. Kecskeméti Valéria - *Antihypertensiv szerek*, in: Fürst Zsuzsanna (szerk.): *Farmakológia, Medicina kiadó, Budapest, 2006, 530-531.*
4. Máthé J., Máthé L. - *Az aszkorbinsav, mint vérnyomáscsökkentő?*, EME Orv. Értesítő, 2003, 76:486-488.
5. Máthé J., Máthé L. - *Vitaminok és koenzimek*. Lyra Kiadó, Marosvásárhely, 2000, 71-81, 103, 126, 136.
6. Máthé L. - *Contribuții la studiul acțiunii antagoniștilor angiotensinei II în hipertensiune arterială și în insuficiența cardiacă*, Doktori Értekezés, Tg.Mureș, 2005, 171-180.
7. Máthé L., Bán E. Gy., Máthé J. et al. - *A szív-érrendszeri betegségek prevenciója és kezelése az antioxidáns vitaminok és az angiotenzin-receptor blokkolók hatékonyságának vizsgálata*, EME Orv. Értesítő, 2006, 79:54-57.
8. Máthé L., Máthé J., Bán E. Gy. - *E- és C-vitaminokkal kapcsolatos laboratóriumi vizsgálatok hipertóniás, valamint koszorúér betegségekben szenvedők esetén*, Proc. of The 11th Symp. on Anal. Environm. Problem Ed. SZAB, Szeged, 2004, 328-331.
9. Satoh K. - *Serum lipid peroxid in cerebrovascular disorders determined by a new colorimetric method*, Clinica Chimica Acta, 1978, 90:37-43.
10. Sheth I.I. - *Diabetes, Microalbuminuria and Hypertension*, Clin. and Exper. Hypertension, 1999, 21:61-68.
11. Spangler I.G. et al. - *Correlates of Abnormal Urinary Albumin Excretion Rates Among Primary Care Patients with Essential Hypertension*, IABPE, 1997, 10:180-184.
12. ***C-reaktív protein (CRP), Orion Diagnostica, 11/2005.
13. ***HDL-cholesterol, Diagnosticum R.Z., 7-2005.
14. ***Microalbuminuria, Orion Diagnostica, 7/2005.