

Long-term effects of L- and N-type channel blocker on serum uric acid levels and left atrial volume in hypertensive patients

M. Masaki¹, S. Hirotsu¹, M. Fukui¹, S. Fujiwara¹, M. Sugahara¹, K. Itoharu¹, M. Lee-Kawabata¹, T. Tsujino¹, M. Koshihara¹, T. Masuyama¹ - (1) Hyogo college of medicine, Nishinomiya, Japan

This study was designed to investigate whether the L- and N-type channel blocker, Cilnidipine, may affect LV diastolic function differently compared with the L-type channel blocker, Amlodipine in patients with essential hypertension.

We studied 49 patients with untreated hypertension, randomly assigned to Cilnidipine (Cil) or Amlodipine (Aml) for 48 weeks. LV diastolic function was assessed with the Left atrial volume index (LAVI), mitral early diastolic (E) wave, tissue Doppler early diastolic velocity (E') and the ratio (E/E'). Plasma aldosterone (PAC) and uric acid were measured as markers of myocardial fibrosis and inflammation before and after treatment.

Results: Systolic and diastolic blood pressures equally dropped in both groups. LAVI and E/E' decreased in the Cil group but not in the Aml group. There was no significant change in heart rate or PAC in both groups. Serum uric acid significantly increased in the Aml group but not in the Cil group. LAVI, E/E' and serum uric acid levels significantly decreased after 48 weeks of treatment with Cil group but not with Aml group (-9 ± 4 vs. 23 ± 14 %, $p < 0.05$, -7 ± 5 vs. 13 ± 8 %, $p < 0.05$, -2 ± 3 vs. 12 ± 5 %, $p < 0.05$ as percentage reduction from the values before treatment). Larger %-drop in serum uric acid and E/E' were associated with larger %-reduction of LAVI ($r = 0.50$, $p < 0.01$, $r = 0.40$, $p < 0.01$). Multiple regression analysis showed that the changes in the LAVI is related to the changes in the serum uric acid ($r = 0.47$, $p < 0.01$)

Conclusions: Cilnidipine but not Amlodipine may improve LV diastolic function in hypertensive patients, at least partially through the attenuation of myocardial fibrosis by regulating oxidative stress.

高血圧患者におけるL型及びN型チャンネル遮断薬の血清尿酸値と左房容量への長期効果

正木 充*#、廣谷信一*、福井美保*、藤原昌平*、菅原政貴*、糸原佳名子*、
川端正明*、辻野 健**、小柴賢洋#、増山理*

兵庫医科大学 循環器内科*、兵庫医科大学 臨床検査医学#
兵庫医療大学 薬学部 医療薬学科**

<背景>

高血圧患者における長期的なL型及びN型チャンネル遮断薬(シルニジピン)の左室拡張機能や酸化ストレス抑制効果があるかどうかは明らかではない。そこで我々は高血圧患者においてシルニジピン連用が左室拡張機能や血清尿酸値にどのように作用するか L 型チャンネル遮断薬(アムロジピン)と比較検討した。

<方法、結果>

未治療高血圧症 49 人を対象とした。全例、無作為に L-型チャンネル遮断薬群(アムロジピン):26 人と L 型及び N 型チャンネル遮断薬群(シルニジピン):23 人とに割り付けた。

治療前・治療開始 48 週後に 収縮期血圧を計測した。左室拡張能の指標は、経胸壁心エコー図検査(日立アロカメディカル株式会社 プロサウンド F75)により左房容量係数(LAVI)、左室流入波形速度(E)を拡張早期僧帽弁輪移動速度(E')で除した E/E'を計測した。心筋線維化の指標として血漿アルドステロン濃度を、酸化ストレスの指標の血清尿酸値を治療前後で計測した。

結果:治療後の収縮期血圧は両群とも低下した(アムロジピン群:132±14mmHg vs 165±20mmHg, $p<0.001$, シルニジピン群:139±13 mmHg vs 161±20mmHg, $p<0.05$.)。LAVI、E/E'はともにシルニジピン群で低下した。治療前後の心拍数や血漿アルドステロン濃度は、両群で変化を認めなかった。一方、血清尿酸値はアムロジピン群で治療後増加した。治療前後の LAVI、E/E'、血清尿酸値の変化率においてシルニジピン群では、アムロジピン群と比較して有意に減少していた(-9 ± 4 % vs 23 ± 14 %, $p<0.05$, -7 ± 5 % vs 13 ± 8 %, $p<0.05$, -2 ± 3 % vs 12 ± 5 %, $p<0.05$.)。さらに血清尿酸値や E/E'の変化率は、LAVI の変化率と正の相関を認めた($r=0.50$, $p<0.01$, $r=0.48$, $p<0.01$)。多変量解析の結果、LAVI の変化率は血清尿酸値の変化率との相関を認めた($r=0.47$, $p<0.01$)。

結語:L型及びN型チャンネル遮断薬群(シルニジピン)はL-型チャンネル遮断薬群(アムロジピン)に比し血清尿酸値の低下、いわゆる酸化ストレスの抑制に伴い高血圧症患者の左室拡張機能を改善することが示唆された。

質疑応答

質問 1:

L 型及び N 型チャンネル遮断薬が左室拡張機能改善させるメカニズムは？

応答 1:

L 型及び N 型チャンネル遮断薬(シルニジピン)は抗炎症・抗線維化作用を介して左室拡張機能障害を改善させると、L-型チャンネル遮断薬(アムロジピン)と比較した動物実験(J Hypertens. 2012; 30: 1845-55.)において報告されている。

質問 2:

どのようなメカニズムで L 型及び N 型チャンネル遮断薬が尿酸値を低下させるのか？また尿酸値と左房容量との関連はあるのか？

応答 2:

L 型及び N 型チャンネル遮断薬(シルニジピン)は高血圧患者において一酸化窒素産生亢進により、酸化ストレスに関する血清尿酸値を低下させるといわれている(Clin Exp Hypertens. 2012; 34: 470-3.)。高尿酸血症と左房容量拡大との関連は、過去の報告でもある(Int J Cardiol. 2013;168:4027-4032)。

質問 3:

尿中アルブミン排泄との関係はどうであったか？

応答 3:

今回、残念ながら尿中アルブミンの測定は行っていない。過去の報告では、高血圧患者を対象に 24 週間、L 型及び N 型チャンネル遮断薬投与群と L-型チャンネル遮断薬投与群を比較した研究がある(J Hypertens 2007;25:2178-83.)。L 型及び N 型チャンネル遮断薬群が尿中アルブミン排泄低下作用を示しており、恐らく今回でも改善しているものと考えられる。今後検討する予定である。