

Journal für Kardiologie

Austrian Journal of Cardiology

Österreichische Zeitschrift für Herz-Kreislauserkrankungen

**Amlodipin - Standortbestimmung für
einen langwirksamen
Kalziumantagonisten vom
Dihydropyridintyp**

Steffen H-M

Journal für Kardiologie - Austrian

Journal of Cardiology 1999; 6 (7)

369-376

Homepage:

www.kup.at/kardiologie

Online-Datenbank
mit Autoren-
und Stichwortsuche



Offizielles
Partnerjournal der ÖKG



Member of the ESC-Editor's Club



Offizielles Organ des
Österreichischen Herzfonds



ACVC
Association for
Acute CardioVascular Care

In Kooperation
mit der ACVC

Indexed in ESCI
part of Web of Science

Indexed in EMBASE

Krause & Pachernegg GmbH • Verlag für Medizin und Wirtschaft • A-3003 Gablitz

P.b.b. 02Z031105M,

Verlagsort: 3003 Gablitz, Linzerstraße 177A/21

Preis: EUR 10,-

Veranstungskalender

Hybrid-Veranstaltungen der Herausgeber des **Journals für Kardiologie**

Finden Sie alle laufend aktualisierten Termine
auf einem Blick unter

www.kup.at/images/ads/kongress.pdf

AMLODIPIN – STANDORTBESTIMMUNG FÜR EINEN LANGWIRKSAMEN KALZIUMANTAGONISTEN VOM DIHYDROPYRIDINTYP

HERZ-MEDIKAMENTE

ZUSAMMENFASSUNG

Amlodipin ist gekennzeichnet durch eine höhere vaskuläre Selektivität und geringere negativ-inotrope Effekte im Vergleich zu Nifedipin, dem Prototyp der Dihydropyridine. Wegen seiner langen Eliminations-Halbwertszeit und geringen Variabilität zwischen Plasma-Spitzen- und Talspiegeln ist die einmal tägliche Gabe möglich mit einer therapeutischen Effizienz über 24 Stunden. Placebokontrollierte und vergleichende Untersuchungen mit verschiedenen antianginösen und antihypertensiven Medikamenten haben die Wirksamkeit bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit und/oder arterieller Hypertonie gezeigt. Amlodipin wird gut vertragen und gewährleistet bei einmal täglicher Gabe eine sichere und zuverlässige 24-Stunden-Therapie für Patienten mit koronarer Herzkrankheit und/oder arterieller Hypertonie ohne die nachteilige gegenregulatorische Stimulation neurohumoraler Systeme oder negative Auswirkungen auf metabolische Parameter.

EINLEITUNG

Kalziumantagonisten wurden vor mehr als 25 Jahren zunächst in die Pharmakotherapie der koronaren Herzkrankheit eingeführt und haben sehr schnell große Bedeutung auch zur Behandlung der arteriellen Hypertonie erreicht [1]. Die grundsätzliche Wirkung dieser sehr heterogenen Substanzklasse kann auf die von Albrecht Fleckenstein [2] erkannte spezifische Hemmung des langsamen transmembranösen Kalziumein-

stroms zurückgeführt werden. Nach ihrer chemischen Struktur können die Kalziumantagonisten in vier Gruppen eingeteilt werden [3, 4], von denen nur die ersten drei für die kardiovaskuläre Therapie von Bedeutung sind: Phenylalkylamine (Prototyp: Verapamil), Dihydropyridine (Prototyp: Nifedipin), Benzothiazepine (Prototyp: Diltiazem) und Diphenylalkylamine (Prototyp: Cinnarizin).

Vier Typen spannungsabhängiger, kalzium-selektiver Membrankanäle können unterschieden werden: L- (langdauernde Aktivierung), T- (temporäre Öffnung), N- (neuronal) und P-Typ (Purkinje Zellen). Konventionelle Kalziumantagonisten wirken dabei als spezifische Blocker des Kalziumkanals vom L-Typ, der über spezifische Bindungsstellen für Phenylalkylamine, Dihydropyridine (DHP) und Benzothiazepine verfügt [5]. Mibefradil war der erste zugelassene Vertreter der T-Typ Kalziumkanal-Blocker, wurde

aber im vergangenen Jahr wegen unvorhergesehener Medikamenteninteraktionen am Cytochrom P-450 System weltweit vom Markt genommen.

Die Suche nach Substanzen mit höherer Gefäßselektivität, längerer Wirkdauer und geringer negativer Inotropie hat zur Entwicklung zahlreicher DHPs geführt (siehe Tabelle 1). Publikationen der letzten 5 Jahre haben eine Debatte über die Sicherheit der Kalziumantagonisten, insbesondere der DHPs [6–8] ausgelöst, die auch nach der belegten Sicherheit und Effizienz von Nitrendipin in der Hochrisikogruppe älterer Patienten mit systolischer Hypertonie [9] weiter anhält. Eine ebenfalls kürzlich publizierte Fall-Kontroll-Studie hat gezeigt, daß Patienten unter einer Medikation mit langwirksamen Kalziumantagonisten im Vergleich zu einer Therapie mit Betablockern kein erhöhtes Risiko kardiovaskulärer Ereignisse aufwiesen [10]. Eine retrospektive Kohorten-Studie mit mehr als 1400 neu diagnostizierten Hypertonikern ohne begleitende koro-

Tabelle 1: Selektivität und pharmakologische Eigenschaften verschiedener Kalziumantagonisten (modifiziert nach [5, 83, 84])

	Gefäß-selektivität	Reizleitungs-system	Zeitdauer bis zum max. Plasmaspiegel	Eliminations-Halbwertszeit
Nifedipin	++	–	20–40 min	2–4 h
Amlodipin	++++	–	6–12 h	35–50 h
Felodipin	++++	–	2–8 h	10–15 h
Isradipin	++++	–	1–2 h	7–8 h
Lacidipin	++++	–	3 h	7–18 h
Manidipin	++++	–	1–2 h	4–8 h
Nicardipin	++++	–	1 h	4–5 h
Nilvadipin	++++	–	2 h	7–18 h
Nimodipin*	++++	–	1–2 h	5 h
Nisoldipin**	++++	–	1–2 h	8–12 h
Nitrendipin	+++	–	2 h	8–14 h
Diltiazem	+	+	1–2 h	3–11 h
Verapamil	+	+	1–2 h	3–7 h

* Hirngefäße > periphere Gefäße; ** Herzkranzgefäße > periphere Gefäße

nare Herzkrankheit erbrachte gegenüber Betablockern oder Diuretika auch kein erhöhtes Risiko für Patienten, die überwiegend mit langwirksamen Kalziumantagonisten behandelt wurden [11]. Auf die Besonderheiten, die die Substanz Amlodipin unter den neueren DHPs hervorheben, soll nachfolgend näher eingegangen werden.

PHARMAKOLOGIE

Amlodipin hemmt konzentrationsabhängig die Kontraktionen der glatten Gefäßmuskulatur im Modell der depolarisierten Rattenaorta etwa doppelt so stark wie Nifedipin, die maximale Wirkung wird erst nach 3 Stunden erreicht, gegenüber 30 Minuten nach Nifedipin [12]. In einer Konzentration von 100 nMol schwächt Amlodipin die maximale Spannungsentwicklung des humanen Papillarmuskels um 17% ab, während es bei einer Konzentration von 14 nMol bereits zu einer 50%igen Hemmung der Kontraktion isolierter humaner Koronararterien kommt [13]. Studien an Membranpräparaten haben gezeigt, daß Amlodipin sehr langsam am Dihydropyridin-Rezeptor des Kalziumkanals bindet bzw. dissoziiert, so wird die Bindungssättigung erst nach etwa fünf Stunden erreicht im Vergleich zu etwa einer Stunde nach Isradipin [5]. Eine weitere Besonderheit besteht darin, daß die Substanz in einem gewissen Umfang auch mit den Bindungsstellen für Phenylalkylamine und Benzothiazepine interagiert, im klinisch relevanten Dosissbereich wurde ein Einfluß auf die Aktivität des Sinusknotens oder die atrioventrikuläre Überleitung beim

Menschen jedoch nicht nachgewiesen [14].

Amlodipin wird nach oraler Gabe nahezu vollständig aus dem Darmtrakt resorbiert, bei vergleichsweise hoher Bioverfügbarkeit von 60–80% stellen sich maximale Plasmaspiegel erst nach 6–12 Stunden ein, die Eliminationshalbwertszeit beträgt 35–50 Stunden [5, 15]. Bei gesunden Freiwilligen werden nach der 7. Dosis steady state-Plasmakonzentrationen erreicht, die dann nicht weiter ansteigen, da die Substanz einer linearen Kinetik folgt [12, 16]. Amlodipin wird in der Leber nur langsam metabolisiert; während bei niereninsuffizienten Patienten eine Akkumulation nicht nachgewiesen werden konnte, fand sich bei Leberzirrhose eine verzögerte Elimination [17], so daß für diese Patienten eine sorgfältige Indikationsstellung und Therapieüberwachung empfohlen wird.

BEHANDLUNGSERGEBNISSE BEI KORONARER HERZKRANKHEIT

Bernink et al. [18] verglichen mit Hilfe fahrradergometrischer Belastungsprüfungen 24 Stunden nach Amlodipin bzw. 12 Stunden nach Diltiazem die antianginöse Wirkung bei 80 Patienten mit stabiler Belastungsangina in einer doppelblinden Studie über 8 Wochen: Die Zeitdauer bis zum Auftreten einer Angina pectoris verlängerte sich unter Amlodipin (mittlere Tagesdosis 7 mg) um 25% und unter Diltiazem (mittlere Tagesdosis 235 mg) um 3% gegenüber dem Ausgangswert, Anfallshäufigkeit und Nitroverbrauch gingen in beiden Behand-

lungsgruppen vergleichbar zurück. Der Effekt einer zusätzlichen Therapie mit Amlodipin wurde bei 134 Patienten mit stabiler Angina pectoris placebokontrolliert, doppelblind untersucht, die unter einer Betablockertherapie nicht beschwerdefrei waren. Es zeigte sich, daß die Verabreichung von Amlodipin zu einer Verringerung der Anfallshäufigkeit um 52–67% führte, die Gesamtbelaustungsdauer bei ergometrischer Belastungsprüfung 24 Stunden nach der oralen Gabe war nach vierwöchiger Behandlung signifikant länger [19]. Amlodipin führte bei Patienten mit Mehrgefäßerkrankung unter Therapie mit Langzeitnitraten und Betarezeptorenblockern zu einer Steigerung der Ejektionsfraktion und Abnahme der regionalen Wandbewegungsstörungen in der Stressechokardiographie [20].

In die CAPE- (Circadian Antischemia Program in Europe) Studie, eine 10 Wochen dauernde, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie, wurden 250 Männer mit stabiler Angina pectoris aufgenommen, bei denen unter antianginöser Therapie mindestens vier ischämische Episoden pro Tag (≥ 1 mm ST-Strecken-Senkung für ≥ 1 Minute) im Langzeit-EKG über 48 Stunden aufgetreten waren und/oder eine Gesamtschämiezeit von ≥ 20 Minuten [21]. In der Kontrollgruppe reduzierte die Placebogabe zusätzlich zur konventionellen Therapie mit Betarezeptorenblockern und Langzeitnitraten die Zahl ischämischer Ereignisse um etwa 44% sowie das Integral aller ST-Senkungen (als Maß für die ischämische Gesamtbelastung) um etwa 50% im Vergleich zu

einer Abnahme von 60 % bzw. 62 % unter zusätzlicher Amlodipintherapie (jeweils $p < 0,05$); akute Nitroanwendungen sowie Anfälle von Angina pectoris waren in der Amlodipingruppe signifikant seltener.

Die PREVENT- (**P**rospective **R**andomized **E**valuation of the **V**ascular **E**ffects of **N**orvasc **T**rial) Untersuchung war als multi-zentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, klinische Studie initiiert worden, um die antiatherogenen Effekte von Amlodipin bei Patienten mit angiographisch gesicherter koronarer Herzkrankheit zu testen. Erste Ergebnisse wurden im November 1998 während der Tagung der American Heart Association vorgestellt. Nach Randomisation wurden 825 Patienten (43 % mit früher durchgemachtem Myokardinfarkt, 65 % unter einer laufenden Betablocker-Medikation) über drei Jahre beobachtet: Die Gabe von Amlodipin führte gegenüber Placebo zu einer Reduktion der Krankenhausaufenthalte wegen Angina pectoris um 35 % sowie der Revaskularisationen (Angioplastie oder Bypass-Op) um 46 %. Für eine detaillierte Beurteilung muß allerdings die endgültige Publikation abgewartet werden.

BEHANDLUNGSERGEBNISSE BEI ARTERIELLER HYPERTONIE

Nach oraler Gabe findet sich in Übereinstimmung mit den pharmakokinetischen Daten die maximale blutdrucksenkende Wirkung nach etwa 6–12 Stunden ohne signifikante Veränderungen der Herzfrequenz, nach Absetzen

der Therapie waren auch 6 Tage nach Beendigung der Medikation die Ausgangswerte noch nicht wieder erreicht [15]. Eine über 24 Stunden anhaltende, auch unter fahrradergometrischer Belastung effektive Blutdrucksenkung mit erhaltenem Tag-Nacht-Rhythmus und ohne signifikante Änderung der Herzfrequenz konnte bei ambulantem Blutdruckmonitoring unter Dauertherapie gezeigt werden [22–26]. Hamada et al. analysierten ambulante simultane 24-h-Langzeitregistrierungen von Blutdruck und EKG vor und nach einer vierwöchigen Therapie mit Amlodipin, unretardiertem oder retardiertem Nifedipin [27]. Während die Stundenmittelwerte des Blutdrucks jeweils signifikant und in vergleichbarem Ausmaß gesenkt wurden, induzierte Nifedipin einen Anstieg der Herzfrequenz, insbesondere tagsüber. Die unter kurzwirksamen Substanzen fehlende Abdeckung der frühen Morgenstunden ist in Hinsicht auf die beschriebene Häufung kardiovaskulärer Zwischenfälle während dieser Phase des Tages [28] für die antihypertensive Langzeittherapie von Bedeutung. Während kurzwirksame DHPs wegen potentiell schwerwiegender Nebenwirkungen vermieden werden sollten, werden langwirksame DHPs sowohl vom JNC VI Report [29] als auch den WHO/ISH-Empfehlungen 1999 [30] alternativ zu Diuretika als Therapie der 1. Wahl bei der Behandlung der isoliert systolischen Altershypertonie vorgeschlagen.

In der TOMHS- (**T**reatment **O**f **M**ild **H**ypertension **S**tudy) Studie mit mehr als 900 Patienten mit milder Hypertonie erwiesen sich Acebutolol (400 mg/die), Amlodipin (5 mg/die), Chlorthalidon

(15 mg/die), Doxazosin (2 mg/die) und Enalapril (5 mg/die) bei einmal täglicher Gabe zur Senkung des systolischen und diastolischen Blutdrucks gegenüber Placebo als gleich effektiv [31]. Die Gabe von Amlodipin führte sowohl bei Kombination mit Captopril [32] als auch Enalapril [33] gegenüber Placebo zu einer weiteren Blutdrucksenkung um 18/12 mmHg bzw. 19/10 mmHg. Die Blutdrucksenkung unter Amlodipin (5 mg/die) oder Candesartan-cilexetil (8 mg/die oder 16 mg/die) war vergleichbar, die kombinierte Gabe der jeweiligen Monotherapie signifikant überlegen [34].

Aus zahlreichen Untersuchungen geht hervor, daß die linksventrikuläre Hypertrophie als unabhängiger Risikofaktor für plötzlichen Herztod, ventrikuläre Herzrhythmusstörungen, koronare Herzkrankheit und Herzinsuffizienz anzusehen ist [35, 36]. Die koronare Reserve des Hochdruckherzens ist um 30–50 % vermindert und prädisponiert das Hypertonieherz auch bei unauffälligen Koronararterien zur myokardialen Ischämie [37]. Motz et al. konnten nach 9–12-monatiger Behandlung mit verschiedenen Antihypertensiva einen Anstieg der Koronarreserve um etwa 30 % zeigen [38]. Einige Untersuchungen weisen tatsächlich auf eine Verbesserung der Prognose hypertensiver Patienten nach linksventrikulärer Muskelmassenreduktion hin [39–41]. Ältere Meta-Analysen zum Thema der Hypertrophie-regression, denen klinische Studien mit überwiegend kurzwirksamen DHPs zugrunde lagen, haben zu dem Schluß geführt, daß die ACE-Hemmer in dieser Hinsicht wirksamer als alle ande-

ren Antihypertensiva zu sein schienen [42–44]. Neuere Veröffentlichungen, die auch die zwischen 1990 und 1995 [45] bzw. 1995 und Ende 1996 [46] publizierten Daten mit langwirksamen Kalziumantagonisten eingeschlossen haben, kommen dagegen zu dem Ergebnis, daß ACE-Hemmer und Kalziumantagonisten im gleichen Ausmaß zu einer Abnahme der linksventrikulären Muskelmasse führen und der Therapie mit Diuretika oder Betablockern insoweit überlegen sind. Verschiedene Studien haben eine Verminderung der LV-Muskelmasse unter Behandlung mit Amlodipin 5–20 mg/die über 3–12 Monate dokumentiert [47–49]. In einer eigenen Untersuchung war nach 6-monatiger Therapie die linksventrikuläre Muskelmasse um etwa 9 % geringer, verbunden mit einer Zunahme der frühdiastolischen Füllung [26], unseren Beobachtungen unter Dauertherapie mit Nitrendipin oder Captopril vergleichbar [50]. Picca et al. konnten im Verlauf einer 18-monatigen Beobachtungszeit bei initial deutlicher linksventrikulärer Hypertrophie eine Abnahme der Muskelmasse um etwa 14 % zusammen mit einem Anstieg der frühdiastolischen Flußgeschwindigkeit sowohl für Enalapril als auch für Amlodipin nachweisen [51]. Die nach 6–12 Monaten erreichte Hypertrophie-regression unter Amlodipin unterschied sich nicht im Vergleich zu Enalapril [52], Fosinopril [53] oder Lisinopril [54], dessen Wirkung bei bisher unbehandelten Hypertonikern auf die Abnahme der mittleren Intima-Media-Dicke, einem Surrogat-Marker der frühen Atherosklerose, dem Amlodipin unterlegen war [55].

WEITERE SUBSTANZEFFEKTE

In vitro Untersuchungen haben gezeigt, daß Amlodipin die ADP- oder Kollagen-induzierte Thrombozytenaggregation verringert [56], das Wachstum humaner Mesangialzellen der Niere wird gehemmt [57], wie dies auch für andere Kalziumantagonisten der Dihydropyridingruppe gezeigt werden konnte [5, 58]. Der vasodilatierende Effekt der Kalziumantagonisten betrifft an der Niere vorwiegend die afferenten Gefäße, experimentell kann durch die Gabe von Amlodipin der Abfall der glomerulären Filtrationsrate nach Angiotensin II komplett aufgehoben werden [59]. Unter Amlodipindauertherapie waren Plasmapreninaktivität und Aldosteronkonzentrationen bei jüngeren und älteren Hochdruckpatienten ebenso unverändert wie die Plasmaspiegel des atrialen natriuretischen Peptids [17, 26, 60–62].

Im Gegensatz zu Befunden mit den DHPs Nifedipin [27], Felodipin [63] oder Nitrendipin [64] führt Amlodipin nicht zu einer Stimulation der Noradrenalin- und Adrenalinsekretion in Ruhe und unter Belastung [17, 26, 27, 61, 62, 65, 66]. Das Fehlen einer gegenregulatorischen neurohumoralen Stimulation ist insbesondere bei der Behandlung von Patienten mit begleitender Herzinsuffizienz wünschenswert. Neben der größeren negativen Inotropie der älteren Kalziumantagonisten wird insbesondere die rezidivierende Stimulation des sympathischen Nervensystems für die ungünstigen Ergebnisse der Postinfarktstudien mit Nifedipin verantwortlich gemacht [67].

Eine Pilotstudie bei mehr als 100 herzinsuffizienten Patienten hatte gezeigt, daß die zusätzliche Gabe von Amlodipin bei laufender Behandlung mit Digoxin, Diuretika und/oder ACE-Hemmern nach 8 Wochen die Belastbarkeit und Symptome verbesserte [65]. In die PRAISE-(Prospective Randomized Amlodipine Survival Evaluation) Studie wurden mehr als 1100 Patienten mit fortgeschrittener Herzinsuffizienz im Stadium III und IV nach NYHA und einer Ejektionsfraktion < 30 % aufgenommen, nach ischämischer oder nicht-ischämischer Ätiologie stratifiziert und randomisiert einer doppelblinden Behandlung mit Placebo oder Amlodipin in Ergänzung zur Basistherapie mit Diuretika, ACE-Hemmern und Digitalis zugeteilt. Für die Patienten mit ischämischer Herzerkrankung konnte bezüglich der kardiovaskulären Morbidität und Mortalität ein Unterschied zwischen der Placebo- und Amlodipingruppe nicht festgestellt werden, jedoch reduzierte Amlodipin bei nicht-ischämischer Kardiomyopathie die Todesfälle um 46 % [68]. Dieser bemerkenswerte Befund soll in der noch nicht abgeschlossenen PRAISE-II-Studie wiederholt und damit gesichert werden. Zytoprotektive Eigenschaften von Amlodipin, die offenbar unabhängig von der kalziumantagonistischen Wirkung sind, könnten in diesem Zusammenhang eine wichtige Rolle bei der Begrenzung zytokininduzierter Schäden im Rahmen der Entwicklung einer dilatativen Kardiomyopathie spielen [69].

Während de Courten et al. bei übergewichtigen, insulinresistenten Hypertonikern nach 6-monatiger Therapie unter Amlodipin

unveränderte Glukose-, Insulin-, und Lipoproteinplasmakonzentrationen dokumentierten [70], beobachteten Beer et al. in einer placebokontrollierten Untersuchung eine Abnahme der Nüchtern- und glukosestimulierten Plasmainsulinspiegel bei sieben-tägiger Therapie [71]. Die Verbesserung einer initial verminderten Insulinsensitivität wurde bei nicht-adipösen Hypertoniepatienten nach zwei- bis viermonatiger Amlodipin-Therapie berichtet [72]. Ungünstige Stoffwechsel-effekte wurden auch im Rahmen der TOMHS-Studie für Amlodipin weder in Hinsicht auf die Plasmalipide noch auf die Kalium- oder Harnsäurespiegel beschrieben [73].

VERTRÄGLICHKEIT UND SICHERHEIT

Bei der Auswertung von etwa 40 placebokontrollierten Studien mit nahezu 3000 Teilnehmern fand sich unter Amlodipin das für eine periphere Vasodilatation typische Nebenwirkungsspektrum (siehe Tabelle 2). In einer Untersuchung an mehr als 100 Patienten wurde unter Praxisbedingungen über drei Monate eine Nebenwirkungsrate von 27,5 % ermittelt, wiederum stellten Unterschenkel-ödeme (13,8 %) die häufigste unerwünschte Wirkung dar [74]. Während in der CAPE-Studie unter Amlodipin Nebenwirkungen bei 17,3 % der Patienten im Vergleich zu 13,3 % unter Placebo [21] auftraten, war in der TOMHS-Studie die Rate unerwünschter Effekte in der placebobehandelten Gruppe höher als bei den Patienten der einzelnen Therapiegruppen; Amlodipin wurde subjektiv offenbar am besten toleriert, denn

82,5 % der ursprünglich randomisierten Patienten standen auch noch am Ende der vierjährigen Beobachtungsphase unter einer Medikation mit dieser Substanz, die damit die niedrigste Abbruchrate aufwies [31].

Im vergangenen Jahr erregten zwei Studien im Zusammenhang mit der laufenden Sicherheitsdebatte über die Kalziumantagonisten großes Aufsehen, da sie für eine Häufung kardiovaskulärer Ereignisse bei hypertensiven Diabetikern zu sprechen schienen. Die ABCD- (**A**ppropriate **B**lood Pressure **C**ontrol in **D**iabetes) Studie [75] war ein prospektiver, randomisierter doppelblinder Vergleich der Auswirkung einer moderaten (diastolischer Zielblutdruck 80–89 mmHg) mit einer intensivierten (diastolischer Zielblutdruck 75 mmHg) Blutdruckkontrolle auf die Inzidenz und Progression von Komplikationen bei Typ 2 Diabetikern unter Einnahme von Nisoldipin (10–60 mg/die) oder Enalapril (5–40 mg/die). Nach einer Laufzeit von 67 Monaten wurde der vorzeitige Abbruch in der Subgruppe der hypertensiven Patienten beschlossen, da eine Zwischenauswertung eine signifikant höhere kardiovaskuläre Ereignisrate in der Nisol-

dipingruppe ergab. Die Daten der Teilnehmer des hypertensiven Studienarms (n = 470) wurden bezüglich der Infarktinzidenz, einem sekundären Endpunkt der Studie, analysiert und publiziert, während der normotensive Studienarm (n = 480) unverändert weiter behandelt und bislang nicht veröffentlicht wurde. Die Qualität der Blutdruckkontrolle, die Höhe der Blutzuckerwerte und die Lipidplasmakonzentrationen waren in beiden Behandlungsgruppen vergleichbar, aber unter Nisoldipin wurden mehr tödliche und nicht-tödliche Myokardinfarkte beobachtet (25/235 gegenüber 5/235). Die Häufigkeit der bereits bei Eintritt in die Studie manifesten diabetischen Komplikationen unterschied sich zwischen den beiden Gruppen nicht, jedoch stand ein signifikant höherer Anteil der Patienten in der Enalaprilgruppe unter einer zusätzlichen Therapie mit Beta-blockern oder Diuretika.

Ziel der FACET- (**F**osinopril versus **A**mlodipine **C**ardiovascular **E**vents randomized **T**rial) Studie war – anders als der Titel glauben machen möchte – ein Vergleich der Effekte einer offenen Therapie mit Fosinopril (20 mg/die) und Amlodipin (10 mg/die) auf

Tabelle 2: Nebenwirkungen von Amlodipin im Vergleich zu Placebo [85]

	Amlodipin (n = 1.775)	Placebo (n = 1.213)	Signifikanzniveau
Allg. Nebenwirkung	29,8 %	22,1 %	p < 0,001
Knöchelödem	9,8 %	2,3 %	p < 0,001
Kopfschmerzen	8,1 %	8,1 %	ns.
Müdigkeit	4,6 %	2,9 %	p < 0,05
Schwindel	3,0 %	3,4 %	ns.
Übelkeit	2,8 %	1,9 %	ns.
Hitzewallungen	2,4 %	0,5 %	p < 0,001
Therapieabbruch wegen Nebenwirkungen	1,1 %	0,7 %	ns.

Plasmalipide und Blutzuckerkontrolle bei 380 hypertensiven Typ 2 Diabetikern, die über einen mittleren Zeitraum von 3,5 Jahren beobachtet wurden [76]. Bei unzureichender Blutdrucksenkung konnte jeweils das alternative Präparat zusätzlich gegeben werden. Während beide Antihypertensiva in der Monotherapie gleichermaßen blutdrucksenkend wirksam waren und sich nicht in Hinsicht auf die metabolischen Effekte, dem primären Endpunkt der Studie, unterschieden, wurden bei den Patienten unter Amlodipintherapie häufiger Myokardinfarkte, Krankenhausaufenthalte wegen Angina pectoris und apoplektische Insulte beobachtet. Bemerkenswert und schwer zu interpretieren ist jedoch der Umstand, daß das niedrigste Risiko unerwünschter kardiovaskulärer Ereignisse bei den Patienten beobachtet wurde ($n = 108$ entsprechend 28 % aller Studienteilnehmer), die unter einer Kombinationstherapie mit Amlodipin und Fosinopril standen.

Ein Vergleich der 5-Jahres-Inzidenzen für den Myokardinfarkt in den oben genannten Studien (Amlodipin: 12 %, Nisoldipin: 11 %, Fosinopril: 9 %) mit historischen Kontrollen (Helsinki Heart Study: 7,5 % [77], Schwabing Studie: 12,5 % [78]) oder den Ergebnissen der britischen Diabetesstudie (Captopril: 10 %, Atenolol: 8 % [79]) zeigt keine großen Unterschiede; es entsteht vielmehr die Frage, wie eigentlich die ungewöhnlich niedrige und aus dem Rahmen fallende Inzidenz (2 %) der mit Enalapril behandelten Patienten in der ABCD-Studie zu erklären sein soll. Darüberhinaus hat eine kürzlich publizierte Subgruppen-

analyse aus der Syst-Eur- (**S**ystolic **H**ypertension in **E**urope) Studie [80] gezeigt, daß das Risikokollektiv der älteren Diabetiker mit isolierter systolischer Hypertonie besonders von einer DHP-basierten Therapie (Nitrendipin) profitiert (Abnahme aller kardiovaskulären Endpunkte bei Diabetikern um -63 % gegenüber -21 % bei den Nicht-Diabetikern). Schließlich konnte in der HOT- (**H**ypertension **O**ptimal **T**reatment) Studie [81] die Rate an schwerwiegenden kardiovaskulären Ereignissen bei den 1501 teilnehmenden Diabetikern halbiert werden, wenn statt der bislang üblichen (diastolischer Zielblutdruck ≤ 90 mmHg) eine aggressive (diastolischer Zielblutdruck ≤ 80 mmHg) Strategie verfolgt wurde, die in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle eine Kombination aus Felodipin plus ACE-Hemmer und/oder Betablocker erforderlich machte.

Die PRAISE-Studie [68] hat die Sicherheit von Amlodipin im Rahmen einer antihypertensiven oder antianginösen Behandlung bei Patienten auch mit schwer eingeschränkter linksventrikulärer Funktion etabliert. In die noch laufende ALLHAT- (**A**ntihypertensive and **L**ipid **L**owering **T**reatment to prevent **H**eart **A**ttack **T**rial) Studie wurden 40.000 Patienten eingeschleust und randomisiert, um Amlodipin, Lisinopril, Doxazosin und Chlorthalidon hinsichtlich ihrer jeweiligen Auswirkungen auf tödliche und nicht-tödliche Manifestationen der koronaren Herzkrankheit bei Risikopatienten mit arterieller Hypertonie zu vergleichen. Nach einer separaten Interimsanalyse der primären Studienendpunkte in der Subgruppe der Diabetiker

(etwa 1/3 der Studienteilnehmer), die zu diesem Zeitpunkt mehr als 7000 Patientenjahre repräsentierte, sah das unabhängige Komitee für die Daten- und Sicherheitskontrolle keine Gründe zum vorzeitigen Abbruch und empfahl die Fortführung der Studie gemäß Protokoll [82].

Literatur

1. Lang R, Steffen HM, Kaufmann W. Traditions of antihypertensive therapy in different countries – continental Europe. In: Ganten D, Mulrow PJ (eds.): Handbook of Experimental Pharmacology, Vol 93. Springer Berlin-Heidelberg-New York 1990; 811–9.
2. Fleckenstein A. Specific inhibitors and promoters of calcium action in the excitation-contraction coupling of heart muscle and their role in the prevention or production of myocardial lesions. In: Harris P, Opie L (eds.). Calcium and the heart. Academic Press New York-London 1971; 135–88.
3. Nayler WG. Classification and tissue selectivity of calcium antagonists. Z Kardiologie 1990; 79 (Suppl. 3): 107–11.
4. van Zwieten PA, Pfaffendorf M. Similarities and differences between calcium antagonists: pharmacological aspects. J Hypertens 1993; 11 (Suppl. 1): S3–11.
5. Nayler WG. Amlodipine. Springer, Berlin-Heidelberg-New York; 1993.
6. Furberg CD, Psaty BM, Meyer JV. Nifedipine dose-related increase in mortality in patients with coronary heart disease. Circulation 1995; 92: 1326–31.
7. Pahor M, Guralnik JM, Corti MC, Foley DJ, Carboni P, Havlik RJ. Long-term survival and use of antihypertensive medications in older persons. J Am Geriatr Soc 1995; 43: 1191–7.
8. Psaty BM, Heckbert SR, Koepsell TD, Siscovick DS, Raghunathan TE, Weiss NS, Rosendaal FR, Lemaitre RN, Smith NL, Wahl PW, Wagner EH, Furberg CD. The risk of myocardial infarction associated with antihypertensive drug therapies. JAMA 1995; 274: 620–5.
9. Staessen JA, Fagard R, Thijs L, Celis H, Arabadzisz GG, Birkenhäger WH, Bulpitt CJ, de Leeuw PW, Dollery CT, Fletcher AE, Forette F, Leonetti G, Nachev C, O'Brien ET, Rosenfeld J, Rodicio JL, Tuomilehto J, Zanchetti A. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. Lancet 1997; 350: 757–64.
10. Alderman MH, Cohen H, Roqué R, Madhavan S. Effect of long-acting and short-acting calcium antagonists on cardiovascular outcomes in hypertensive patients. Lancet 1997; 349: 594–8.
11. Leader SG, Mallick R, Briggs NC. Myocardial infarction in newly diagnosed hypertensive patients free of coronary artery

- disease and treated with calcium channel blockers. *Am J Med* 1997; 102: 150–7.
12. Burges RA, Dodd MG. Amlodipine. *Cardiovasc Drug Rev* 1990; 8: 25–44.
13. Godfraind T, Mennig D, Bravo G, Chalant C, Jaumin P. Inhibition by amlodipine of activity evoked in isolated human coronary arteries by endothelin, prostaglandin F_{2a} and depolarization. *Am J Cardiol* 1989; 64: 581–641.
14. Vetovec GW, Plumb V, Epstein AE, Kay GN. Evaluation of the acute hemodynamic and electrophysiologic effects of intravenous amlodipine alone and in combination with a beta-blocker in patients with angina pectoris. *J Cardiovasc Pharmacol* 1993; 22 (Suppl. A): S29–S33.
15. Abernethy DR. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of amlodipine. *Cardiology* 1992; 80 (Suppl. 1): 31–6.
16. Faulkner JK, McGibney D, Chasseaud LF, Perry JL, Taylor IW. The pharmacokinetics of amlodipine in healthy volunteers after single intravenous and oral doses and after 14 repeated oral doses given once daily. *Br J Clin Pharmacol* 1986; 22: 21–5.
17. Abernethy DR, Gutkowska J, Winterbottom LM. Effects of amlodipine, a long-acting dihydropyridine calcium antagonist in aging hypertension: pharmacodynamics in relation to disposition. *Clin Pharmacol Ther* 1990; 48: 76–86.
18. Bernink PJLM, de Weerd P, ten Cate FJ, Remme WJ, Barth J, Enthoven R, Haagen FDM, Holwerda NJ, Klomps HC. An 8-week double-blind study of amlodipine and diltiazem in patients with stable exertional angina pectoris. *J Cardiovasc Pharmacol* 1991; 17 (Suppl. 1): S53–S56.
19. DiBianco R, Schoomaker FW, Singh JB, Awan NA, Bennett T, Canosa FL, Kawanishi DT, Bamrah VS, Glasser SP, Barry W. Amlodipine combined with beta blockade for chronic angina: results of a multicenter, placebo-controlled, randomized double-blind study. *Clin Cardiol* 1992; 15: 519–24.
20. Meluzin J, Stejfa M, Novak M, Zeman K, Spinarova L, Julinek J, Toman J, Simek P. Amlodipine in patients with stable angina pectoris treated with nitrates and beta-blockers. The influence on exercise tolerance, systolic and diastolic functions of the left ventricle. *Int J Cardiol* 1992; 37: 101–9.
21. Deanfield JE, Detry JMRG, Lichtlen PR, Magnani B, Sellier P, Thaulow E. Amlodipine reduces transient myocardial ischemia in patients with coronary artery disease: double-blind circadian anti-ischemia program in Europe (CAPE trial). *J Am Coll Cardiol* 1994; 24: 1460–7.
22. Heber ME, Brigden G, Al-Khawaja I, Raftery EB. Twenty-four hour blood pressure control with once daily calcium antagonist amlodipine. *Br J Clin Pharmacol* 1989; 27: 359–65.
23. Gotzen R, Schulte KL, Görne RC. Effekt von Amlodipin auf das 24-h-Blutdruckprofil bei Patienten mit essentieller Hypertonie. *Herz/Kreis* 1993; 25: 326–9.
24. Lund-Johansen P, Omvik P, White W, Digraanes O, Helland B, Jordal O, Stray T. Long-term haemodynamic effects of amlodipine at rest and during exercise in essential hypertension. *J Hypertens* 1990; 8: 1129–36.
25. 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–S84.
26. Steffen HM, Müller R, Bias R, Mettenbörger D, Wambach G, Griebenow R. Linksventrikuläre Muskelmasse und ambulantes Blutdruckmonitoring unter Dauertherapie mit Amlodipin. *Nieren-Hochdruckkr* 1994; 23: 170–3.
27. Hamada T, Watanabe M, Kaneda T, Ohtahara A, Kinugawa T, Hisatome I, Fujimoto Y, Yoshida A, Shigemasa C. Evaluation of changes in sympathetic nerve activity and heart rate in essential hypertensive patients induced by amlodipine and nifedipine. *J Hypertens* 1998; 16: 111–8.
28. Muller JE, Tofler GH, Stone PH. Circadian variation and triggers of onset of acute cardiovascular disease. *Circulation* 1989; 79: 733–43.
29. The 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 (JNC VI). *Arch Intern Med* 1997; 157: 2413–46.
30. Guidelines Subcommittee. 1999 World Health Organization – International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension. *J Hypertens* 1999; 17: 151–83.
31. Neaton JD, Grimm RH, Prineas RH, Stamler J, Grandits GA, Elmer PJ, Cutler JA, Flack JM, Schoenberger JA, McDonald R, Lewis CE, Liebson PR. Treatment of mild hypertension study. Final results. *JAMA* 1993; 270: 713–24.
32. Maclean D, Mitchell ET, Wilcox RG, Walker P, Tyler HM. Amlodipine and captopril in moderate-severe essential hypertension. *J Hum Hypertens* 1989; 2: 127–32.
33. Jensen H, Garsdal P, Davies J. Amlodipine with enalapril therapy in moderate-severe essential hypertension. *J Hum Hypertens* 1990; 4: 541–5.
34. Farsang C, Kawecka-Jaszcs K, Langan J, Maritz F, Zannad F. Antihypertensive effects and tolerability of candesartancilexetil, amlodipine and their combination. *Am J Hypertens* 1997; 10: 80A (abstract).
35. Kannel WB. Left ventricular hypertrophy as a risk factor in arterial hypertension. *Eur Heart J* 1992; 13 (Suppl. D): 82–8.
36. Levy D, Garrison RJ, Savage DD, Kannel WB, Castelli WP. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study. *N Engl J Med* 1990; 322: 1561–6.
37. Strauer BE. Das Hochdruckherz. 2. Aufl., Springer Berlin-Heidelberg-New York 1983.
38. Motz W, Vogt M, Scheler S, Strauer BE. Pharmacotherapeutic effects of antihypertensive agents on myocardium and coronary arteries in hypertension. *Eur Heart J* 1992; 13 (Suppl. D): 100–6.
39. Koren MJ, Ulin RJ, Laragh JH, Devereux RB. Reduction in left ventricular mass during treatment of essential hypertension is associated with improved prognosis. *Am J Hypertens* 1991; 4: 1a (abstract).
40. Levy D, Salomon M, D'Agostino RB, Belanger AJ, Kannel WB. Prognostic implications of baseline electrocardiographic features and their serial changes in subjects with left ventricular hypertrophy. *Circulation* 1994; 90: 1786–93.
41. Muiesan ML, Salvetti M, Rizzoni D, Castellano M, Donato F, Agabiti-Rosei E. Association of change in left ventricular mass with prognosis during long-term antihypertensive treatment. *J Hypertens* 1995; 13: 1091–5.
42. Cruickshank JM, Lewis J, Moore V, Dodd C. Reversibility of left ventricular hypertrophy by differing types of antihypertensive therapy. *J Hum Hypertens* 1992; 6: 85–90.
43. Dahlöf B, Pennert K, Hansson L. Reversal of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients. A metaanalysis of 109 treatment studies. *Am J Hypertens* 1992; 5: 95–110.
44. Schmieder RE, Martus P, Klingbeil A. Reversal of left ventricular hypertrophy in essential hypertension. A meta-analysis of randomized double-blind studies. *JAMA* 1996; 275: 1507–13.
45. Jennings GL, Wong J. Reversibility of left ventricular hypertrophy and malfunction by antihypertensive treatment. In: Hansson L, Birkenhäger W (eds.). *Handbook of hypertension*, Vol. 18: Assessment of hypertensive organ damage. Elsevier New York, 1997; 184–223.
46. Schmieder RE, Schlaich MP, Klingbeil AU, Martus P. Update on reversal of left ventricular hypertrophy in essential hypertension (a meta-analysis of all randomized double-blind studies until December 1996). *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 564–9.
47. Bignotti M, Grandi AM, Gaudio G, Guasti L, Venco A. One-year antihypertensive treatment with amlodipine: effects on 24-hour blood pressure and left ventricular anatomy and function. *Acta Cardiol* 1995; 50: 135–42.
48. Kloner RA, Sowers JR, DiBona GF, Gaffney M, Wein M. Effect of amlodipine on left ventricular mass in the amlodipine cardiovascular community trial. *J Cardiovasc Pharmacol* 1995; 26: 471–6.
49. Skoularigis J, Strugo V, Weinberg J, Chopamba A, Chautsane Z, Lee A, Reddy K, Sarelli P. Effects of amlodipine on 24-hour ambulatory blood pressure profiles, electrocardiographic monitoring, and left ventricular mass and function in black patients with very severe hypertension. *J Clin Pharmacol* 1995; 35: 1052–9.
50. Vogelsberg H, Curtius JM, Welslau R, Steffen HM. Antihypertensive Therapie mit Captopril oder Nitrendipin: Einfluß auf die linksventrikuläre Muskelmasse und die diastolische Funktion. *Herz/Kreis* 1991; 23: 256–63.
51. Picca M, Bisceglia J, Zocca A, Pelosi, GC. Effects of enalapril and amlodipine on left ventricular hypertrophy and function in hypertension. *Clin Drug Invest* 1996; 11 (Suppl): 29–35.

52. Agabiti-Rosei E, Muiesan ML, Rizzoni D, Zulli R, Calebich S, Castellano M, Cavaliere G, Nordio G, Pasini F, Zuccato F. Cardiovascular structural changes and calcium antagonist therapy in patients with hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 1994; 24 (Suppl. A): S37–S43.
53. Lombardo M, Alli C, Broccolino M, Ferrari S, Montemurro L, Zaini G, Zanni D. Long-term effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors and calcium antagonists on the right and left ventricles in essential hypertension. *Am Heart J* 1997; 134: 557–64.
54. Beltman FW, Heesen WF, Smit AJ, May JF, de Graeff PA, Havinga TK, Schuurman FH, van der Veer E, Lie KI, Meyboom-deJong B. Effects of amlodipine and lisinopril on left ventricular mass and diastolic function in previously untreated patients with mild to moderate diastolic hypertension. *Blood Pressure* 1998; 7: 109–17.
55. Stanton AV, Chapman JN, Sever PS, Poulter NR, Hughes AD, Thom SA. Greater regression of early atherosclerosis by calcium channel blockade than by angiotensin converting enzyme inhibition. *J Hypertens* 1998; 16 (Suppl. 2): S25 (abstract).
56. Hernandez R, Carvajal AR, Armas-de Hernandez MJ, Guerrero-Pajuelo J, Armas-Padilla MC, Barragan O, Machado-de Alvarado I. Effects of amlodipine on platelet aggregation and blood pressure in patients with essential hypertension. *Clin Ther* 1993; 15: 304–13.
57. Shultz P, Raji L. Effect of amlodipine on mesangial cell proliferation and protein synthesis. *Am J Hypertens* 1992; 5: 912–4.
58. Latta G, Schrör K. Kalziumantagonisten und Thrombozytenfunktion. *Haemostaseologie* 1988; 8: 1–9.
59. Loutzenhiser R, Epstein M, Fischetti F, Horton C. Effects of amlodipine on renal hemodynamics. *Am J Cardiol* 1989; 64: 1221–1281.
60. Cappuccio FP, Markandu ND, Singer DRJ, MacGregor GA. Amlodipine and lisinopril in combination for the treatment of essential hypertension: efficacy and predictors of response. *J Hypertens* 1993; 11: 839–47.
61. Donati L, Bühler FR, Beretta-Piccoli C, Kusch F, Heinen G. Antihypertensive mechanism of amlodipine in essential hypertension: role of pressor reactivity to norepinephrine and angiotensin II. *Clin Pharmacol Ther* 1992; 52: 50–9.
62. Sasaguri M, Matsumoto N, Noda K, Koga M, Kinoshita A, Ideishi M, Arakawa K. Amlodipine lowers blood pressure without increasing sympathetic activity or activating the renin-angiotensin system in patients with essential hypertension. *Eur J Clin Pharmacol* 1997; 53: 197–201.
63. Leenen FHH, Holliwell DL. Antihypertensive effect of felodipine associated with persistent sympathetic activation and minimal regression of left ventricular hypertrophy. *Am J Cardiol* 1992; 69: 639–45.
64. Müller R, Steffen HM, Weller P, Kugel C, Freiheit T, Krone W. Changes in plasma norepinephrine concentration and thrombocyte α_2 -adrenoceptor density during long-term antihypertensive therapy with nitrendipine and captopril. *J Cardiovasc Pharmacol* 1994; 24: 429–33.
65. Packer M, Nicod P, Khandheria BR, Costello DL, Wasserman AG, Konstam MA, Weiss RJ, Moyer RR, Pinsky DJ, Abittan MH, Souhrada JF. Randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled evaluation of amlodipine in patients with mild-to-moderate heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1991; 17: 274 A (abstract).
66. Leenen FHH, Fournay A. Comparison of the effects of amlodipine and diltiazem on 24-hour blood pressure, plasma catecholamines, and left ventricular mass. *Am J Cardiol* 1996; 78: 203–7.
67. Elkayam U, Shotan A, Mehra A, Ostrzega E. Calcium channel blockers in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22 (Suppl. A): 139A–144A.
68. Packer M, O'Connor CM, Ghali JK, Pressler ML, Carson PE, Belkin RN, Miller AB, Neuberg GW, Frid D, Wertheimer JH, Cropp AB, DeMets DL. Effect of amlodipine on morbidity and mortality in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 1996; 335: 1107–14.
69. Mason RP, Trumbore MW. Differential membrane interactions of calcium channel blockers: implications for antioxidant activity. *Biochem Pharmacol* 1996; 51: 653–60.
70. de Courten M, Ferrari P, Schneider M, Böhlen L, Shaw S, Riesen W, Heynen G, Weidmann P. Lack of effect of long-term amlodipine on insulin sensitivity and plasma insulin in obese patients with essential hypertension. *Eur J Clin Pharmacol* 1993; 44: 457–62.
71. Beer NA, Jakubowicz DJ, Beer RM, Nestler JE. 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: 1464–9.
72. Harano Y, Kageyama A, Hirose J, Asakura Y, Yokota T, Ikebuchi M, Suzuki M, Omae T. Improvement of insulin sensitivity for glucose metabolism with the long-acting Ca-channel blocker amlodipine in essential hypertensive subjects. *Metabolism* 1995; 44: 315–9.
73. Grimm RH, Flack JM, Grandtis GA, Elmer PJ, Neaton JD, Cutler JA, Lewis C, McDonald R, Schoenberger J, Stamler J. Long-term effects on plasma lipids of diet and drugs to treat hypertension. *JAMA* 1996; 275: 1549–56.
74. Varrone J. A study of the efficacy and safety of amlodipine for the treatment of hypertension in general practice. *Postgrad Med J* 1991; 67 (Suppl. 5): S28–S31.
75. Estacio RO, Jeffers BW, Hiatt WR, Biggstaff SL, Gifford N, Schrier RW. The effect of nisoldipine as compared with enalapril on cardiovascular outcomes in patients with non-insulin-dependent diabetes and hypertension. *N Engl J Med* 1998; 338: 645–52.
76. Tatti P, Pahor M, Byington RP, di Mauro P, Guarisco R, Strollo G, Strollo F. Outcome results of the fosinopril versus amlodipine cardiovascular events randomized trial (FACET) in patients with hypertension and NIDDM. *Diabetes Care* 1998; 21: 597–603.
77. Koskinen P, Manttari M, Manninen V, Huttunen JK, Heinonen OP, Frick MH. Coronary heart disease incidence in NIDDM patients in the Helsinki Heart study. *Diabetes Care* 1992; 15: 820–5.
78. Janka HU, Dirschedl P. Systolic blood pressure as a predictor for cardiovascular disease in diabetes. A 5-year longitudinal study. *Hypertension* 1985; 7 (Suppl. II): II90–II94.
79. UK Prospective Diabetes Study Group. Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 39. *Br Med J* 1998; 317: 713–20.
80. Tuomilehto J, Rastenyte D, Birkenhäger WH, Thijis L, Antikainen R, Bulpitt CJ, Fletcher AE, Forette F, Goldhaber A, Palatini P, Sarti C, Fagard R. Effects of calcium-channel blockade in older patients with diabetes and systolic hypertension. *N Engl J Med* 1999; 340: 677–84.
81. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlöf B, Elmfeldt D, Julius S, Ménard J, Rahn KH, Wedel H, Westerling S. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the hypertension optimal treatment (HOT) randomised trial. *Lancet* 1998; 351: 1755–62.
82. Cutler JA. Calcium channel blockers for hypertension – uncertainty continues. *N Engl J Med* 1998; 338: 679–80.
83. Borchard U. Calcium antagonists in comparison: view of the pharmacologist. *J Cardiovasc Pharmacol* 1994; 24 (Suppl. 2): S85–S91.
84. Deroubaix X, Lins RL, Lens S, Allemon A, Jeanbaptiste B, Poli G, Acerbi D, Stockis A, Ventura P. Single dose pharmacokinetics of manidipine in hepatic impaired patients and healthy controls. *Int J Clin Pharmacol Ther* 1998; 36: 386–91.
85. Osterloh I. The safety of amlodipine. *Am Heart J* 1989; 118: 1114–20.

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. med. Hans-Michael Steffen
Med. Klinik IV der Universität Köln
D-50924 Köln,
Joseph-Stelzmann-Straße 9
e-mail: Hans-Michael.Steffen@Uni-Koeln.de

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

☒ Medizintechnik-Produkte



Neues CRT-D Implantat
Intica 7 HF-T QP von Biotronik



Artis pheno
Siemens Healthcare Diagnostics GmbH



Philips Azurion:
Innovative Bildgebungslösung

Aspirator 3
Labotect GmbH



InControl 1050
Labotect GmbH

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

☒ Bestellung e-Journal-Abo

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

Impressum

Disclaimers & Copyright

Datenschutzerklärung