

BLOKÁTORY KALCIOVÝCH KANÁLŮ V LÉČBĚ HYPERTENZE

MUDr. Jaroslav Šipula, CSc.

Kardiologická ambulance NZZ Ostrava

Blokátory kalciových kanálů (BKK) jsou léky, které inhibicí průniku iontů Ca^{2+} do buněk svaloviny cév vedou k vazodilataci, a tak ke snížení krevního tlaku bez ortostatické hypotenze. Jejich předností je neutrální vliv na metabolické rizikové faktory kardiovaskulárních onemocnění. Dělí se podle účinku na tři skupiny, jejichž představiteli jsou verapamil, diltiazem a dihydropyridiny (DHP). Podle délky účinku rozlišujeme tři generace. V léčbě dáváme přednost II. a zejména III. generaci BKK s postupným nástupem i odezníváním účinku, což výrazně snižuje sympatickou a renin-angiotenzinovou aktivitu, a tak výrazně redukuje vznik akutních kardiovaskulárních a cerebrovaskulárních onemocnění, která představovala vážné komplikace zejména při užívání DHP I. generace. Nevýhodou verapamilu a diltiazemu je negativně inotropní účinek a zpomalení sinoatriálního a atrioventrikulárního vedení, což brání jejich použití při chronickém srdečním selhání a asymptomatické systolické dysfunkci levé komory. Lze je však použít po infarktu myokardu a nestabilní angině pectoris bez známek selhávání levé komory při kontraindikaci beta-blokátorů. BKK jsou vhodné u hypertenzní nemoci (HTN) starších osob, diabetiků, osob s hyperlipidemií a systolickou hypertenzí, dále u pacientů s ischemickou chorobou srdeční a bronchiálním astmatem. Klíčová slova: blokátory kalciových kanálů, dihydropyridiny, verapamil, diltiazem, hypertenze, angina pectoris.

THE BLOCKERS OF CALCIUM CHANNELS IN THE TREATMENT OF HYPERTENSION

The Blockers of Calcium Channels (BCC) are drugs leading to vasodilatation by inhibition of entering ions of calcium into cells of smooth muscles of vessels. Blood pressure lowered by that occurs without orthostatic hypotension. Neutral influence on metabolic risk factors is the main priority of these medicaments, divided into three groups by their effectivity – represented by Verapamil, Diltiazem and Dihydropyridines (DHP). We know three generation of BCC (I-III) – according to the long – term effect. The second and third generation of BCC must be preferred especially for their prolonged effect at the beginning and ending, reducing sympathetic and renin – angiotensin activity and that way lowering acute attacks of cardiovascular and cerebrovascular diseases, which presented main complication of using first generation of DHP. Disadvantages of Verapamil and Diltiazem are negative inotropic effect and slowing down of sinoatrial and atrioventricular conduction, not allowing using during chronic heart failure and asymptomatic systolic dysfunction of left ventricle. On the other side they can be used after myocardial infarct and unstable angina pectoris in case of contraindication of betablockers. BCC are accordingly convenient for older people, diabetics, people with hyperlipidemia and isolated systolic hypertension, further for patients with ischemic heart disease and bronchial asthma.

Key words: the blockers of calcium channels, dihydropyridines, verapamil, diltiazem, hypertension, angina pectoris.

Příznivý vliv blokátorů kalciových kanálů (BKK) na krevní tlak byl objeven na počátku 60. let dvacátého století, ale první jejich indikací byla léčba anginy pectoris. Teprve 20 let po objevu hypotenzního účinku našly BKK uplatnění v léčbě hypertenze (HTN). Začátkem 90. let vlivem prací Psatyho a Furberga se kolem užívání BKK rozpoutala řada kontroverzních diskuzí (4). Jejich metaanalytické studie poukázaly na skutečnost, že u hypertoniků léčených krátkodobě působícími BKK z dihydropyridinové (DHP) skupiny – nifedipin – byl výskyt akutního infarktu myokardu o 60 % vyšší než u pacientů léčených beta-blokátory a diuretiky a rovněž mortalita těchto osob na ICHS byla podstatně zvýšena. Koncem 90. let práce prof. Messerliho prokázaly, že tyto nepříznivé údaje neplatí pro BKK – DHP II. a zejména III. generace s pomalým nástupem a odezníváním účinku (8).

Mechanismus účinku BKK

BKK představují nesourodou skupinu léků jak z hlediska chemického složení, tak i z pohledu jejich léčebného působení. Jejich společným rysem je inhibice průniku Ca^{2+} do buněk srdeční svaloviny i hladké svaloviny cév. Podle místa blokády kalciového kanálu vystupuje do popředí více účinek vazodilatační (DHP), nebo negativně inotrop-

ní efekt a zpomalení sinoatriálního a atrioventrikulárního převodu (verapamil a méně diltiazem). Na základě těchto farmakologických účinků, chemické struktury, místa vazby na vápníkové kanály a lipofility dělíme BKK do tří základních tříd (9, 10) (tabulka 1).

Tabulka 1.

dihydropyridiny	I. generace	nifedipin
	II. generace	felodipin
		isradipin
		nifedipin retard
		nifedipin GITS
		nilvadipin
		nimodipin
		nisoldipin
		nitrendipin
	III. generace	amlodipin
		barnidipin
		lacidipin
		lercanidipin
fenylalkylaminy	I. generace	verapamil
	II. generace	verapamil SR
benzothiazepiny	I. generace	diltiazem
	II. generace	diltiazem retard

Mezi BKK první generace patří krátkodobě působící DHP, diltiazem a verapamil. Tato skupina léků, zejména DHP s krátkou dobou účinku, reflexně zvyšuje sympatoadrenální aktivitu, a tím riziko kardiovaskulární mortality a reinfarktů myokardu. Rovněž vede k hypertrofii levé komory srdeční a rozvoji aterosklerózy (1, 9). Proto BKK první generace nejsou vhodné pro léčbu hypertenze. BKK druhé generace mají dlouhodobější účinek zakódovaný v molekule, nebo u nich dochází k postupnému uvolňování účinné látky. Nezvyšují tak riziko kardiovaskulární morbidity a mortality a jsou vhodné k léčbě hypertenze. Nejnovější skupinou jsou BKK třetí generace. Jejich výhodou proti přípravkům druhé generace je vysoká lipofilita – schopnost relativně pevné vazby na lipidové buněčné struktury, ze kterých se postupně pomalu uvolňuje. Tímto pochodem je zajištěn pomalý nástup i odeznívání účinku, minimální kolísání plazmatických hladin a prodloužená doba účinku nad 24 hodiny. Tato generace BKK je vhodná zejména pro dlouhodobou terapii hypertenze, nehodí se pro řešení akutní hypertenzní krize. Výhodou III. generace BKK je dobrá účinnost i u pacientů, kteří občas dávky vynechávají (lékové prázdny). Celá řada studií potvrzuje dobrou efektivitu a bezpečnost druhé a zejména třetí generace BKK ve srovnání s ostatními hypotenzivy (2).

Studie STOP Hypertension – 2 se účastnilo 6 614 hypertoniků nad 70 let a byli léčeni diuretikem (D) a/nebo beta-blokátorem (BB) nebo inhibítorem angiotensin konvertázy (ACEI) nebo BKK (felodipin, isradipin). Kardiovaskulární morbidita a mortalita pacientů ve všech skupinách byla stejná.

Studie ALLHAT sledovala 42 418 hypertoniků, kteří byli randomizováni do skupin léčených chlorthalidonem (D), lisinoprilem (ACEI), amlodipinem (BKK) a doxazosinem (alfa-blokátor), při nedostatečném poklesu krevního tlaku (TK) mohl být přidán atenolol, clonidin, reserpin. Větev s doxazosinem byla v roce 2000 ukončena pro vyšší výskyt srdečního selhání. Studie ALLHAT, stejně jako předchozí, prokázala srovnatelnou morbiditu i mortalitu po BKK i ACEI a diuretikem. Nejdůležitější v prevenci těchto kritérií je však pokles TK, kde amlodipin prokázal srovnatelné výsledky s diuretikem (fatální ICHS BKK vs. D 0,98, nefatální infarkt myokardu 0,99, cévní mozková příhoda 0,93, ICHS 1,0, kardiovaskulární onemocnění 1,04, celková mortalita 0,96).

Základní indikací pro BKK je hypertenze

BKK patří do skupiny hypotenziv doporučených jako léky první volby u HTN (5, 6).

BKK II. a zejména III. generace jsou výhodné v léčbě HTN pro dlouhý biologický poločas umožňující dávkování jednou denně, cévní selektivitu (hlavně lipofilní III. generace), neovlivňují výrazně aktivitu sinusového uzlu a sino-komorové vedení, neaktivují sympatoadrenální a reninovou aktivitu. Nepůsobí retenci sodíku a vody, ani nezpůsobují ortostatickou hypotenzi, nezvyšují hladinu glukózy a lipidů, nevedou k bronchokonstrikci, podílejí se na regresi hypertrofie levé komory srdeční a zlepšují průtok ledvinami a periferním řečištěm. Významný je i antiaterogenní efekt (důkazy existují pro amlodipin – studie PREVENT a pro lacidipin v studii

ELSA). Podílí se na něm stabilizace endoteliální funkce s rušením koronárních spazmů, antioxidační efekt a antiproliferativní vliv na buňky hladké svaloviny artérií (1, 7, 8).

Koncem 90. let minulého století se začíná uplatňovat „léčba šitá na míru“ a z tohoto pohledu je vhodnou **indikací pro BKK** hypertenze spojená s následujícími přidruženými chorobami:

1. Systolická HTN – podpořena studií Syst-Eur, která sledovala 4695 osob s HTN 219–160/<95 mmHg, pacienti užívali nitrendipin nebo placebo. Obě hodnoty TK významně poklesly v nitrendipinové skupině, což vedlo ke snížení výskytu CMP o 42 % proti placebové skupině.
2. HTN u starších osob.
3. HTN u osob s hyperlipidemií.
4. HTN u diabetiků – studie INSIGHT (nifedipin GITS vs. diuretikum prokázala u obou skupin stejný účinek na celkovou mortalitu, výskyt ICHS a CMP, ale významně příznivě ovlivnila hodnoty glykémie, cholesterolu, kyseliny močové, výskyt ICHDKK a DM. Studii dokončilo 6 321 hypertoniků.
5. HTN s ischemickou chorobou dolních končetin a Raynaudovým syndromem.
6. HTN s cévním onemocněním mozku.
7. HTN s chronickou obstrukční chorobou bronchopulmonální a bronchiálním astmatem.
8. HTN s renálním postižením zejména s poruchou prokrvení.
9. HTN s hypertrofií levé komory srdeční.

Naproti tomu na podkladě Furbergovy analýzy (4) s krátkodobými DHP nejsou BKK lékem první volby pro nemocné s větším koronárním rizikem než rizikem CMP. Na druhé straně ve studii PREVENT s 825 pacienty s dokumentovanou ICHS, kteří užívali 10 mg amlodipinu, došlo k výrazné redukci poměru intima-medie v karotidách i ke snížení potřeby PTCA a aortokoronárního by-passu. K podobným závěrům dospěla lacidipinová studie ELSA prováděná u 2 334 hypertoniků bez diabetu a hyperlipidémie.

Tabulka 2.

generický název	prodejný název	denní dávka v mg
amlodipin	Agen, Amlopin, Norvasc, Orcal, Zorem	1 × 5–10 mg
barnidipin	Vasexten	1 × 10–20 mg
lacidipin	Lacipil	1 × 2–6 mg
felodipin	Plendil, Pressid	1 × 5–10 mg
isradipin SRO	Lomir SRO	1 × 5–10 mg
nifedipin GITS	Cordipin XL, Nifecard XL, Adalat SR	1 × 40–80 mg
nivadipin	Escor, Escor forte	1 × 8–16 mg
nisoldipin	Syscor	1 × 5–20 mg
nitrendipin	Bypress, Lusopress, Nitrendipin, Unipress	1 × 10–20 mg
verapamil SR	Isoptin SR, Verahexal KHK, Verogalid	1 × 120–240 mg
diltiazem SR	Diacordin SR, ret., Blocalcin, Dilzem	2 × 90–180, 1 × 240

Kromě HTN lze užít BKK u *stabilní ponáhlové a hlavně vazospastické anginy pectoris*, kde se nemalou měrou uplatňuje jejich příznivý účinek na cévní endotel, zlepšují také myokardiální perfuzi, snižují metabolické nároky na myokard a mají rovněž *protidestickový a antiaterogenní efekt*. Nelze opomenout ani *antiarytmický* efekt verapamilu.

Naproti tomu krátkodobě působící nifedipin (aktivace sympatiku a reninu), verapamil a diltiazem nelze pro negativně inotropní efekt použít u chronického srdečního selhání. Poněkud odlišná je situace u dihydropyridinů II. a III. generace. Na základě studií PRAISE (amlodipin) a V-HEFT III (felodipin), kde tyto BKK měly neutrální účinek, lze tyto DHP užít i u pacientů s chronickým srdečním selháním. BKK zejména v kombinaci s ACEI nebo antagonisty angiotenzinového receptoru (AIIA) lze použít u diabetické a hypertenzní nefropatie s proteinurií, kde dochází ke zvýšení natriurézy a zlepšení krevního průtoku ledvinami (9, 10).

Kontraindikace BKK

Kontraindikací pro použití BKK je přecitlivělost na účinnou látku, kardiogenní šok, hypotenze s $TK < 100/60$ mmHg, akutní srdeční selhání, těsná stenóza aortální chlopně, hypertrofická obstrukční kardiomyopatie s významným gradientem, porfyrie, akutní infarkt myokardu a nestabilní angina pectoris mimo DHP III. generace. U verapamilu a diltiazemu

je kontraindikací navíc sick sinus syndrom, sinoatriální blokáda, síňokomorové blokády II. a III. stupně, závažná bradykardie a preexcitační komorový syndrom. Další kontraindikací BKK je laktace a gravidita, pouze verapamil lze použít ve druhém a třetím trimestru těhotenství.

Vedlejší účinky BKK

Mezi vedlejší účinky BKK patří otoky, cefalea, flush, pocity návalů, závratě, dyspepsie a někdy se objevuje zácpa – zejména po verapamilu. Nejčastějším nežádoucím účinkem DHP jsou perimaleolární otoky, nejméně se objevují u barnidipinu. Výraznější otoky diuretiky neodstraníme, jediným účinným opatřením je vysazení BKK.

Dávkování a způsob užívání BKK

BKK, zejména DHP, lze použít v monoterapii nebo jako součást kombinační léčby s jinými hypotenzivy (5, 6).

V tabulce 2 uvádím generické a nejobvyklejší firemní názvy BKK u nás včetně jejich běžných denních dávek.

Pro užití BKK ve *dvojkombinaci hypotenziv* se jeví jako nejvhodnější :

DHP + BB

DHP + ACEI

DHP + AIIA

Isoptin + ACEI.

V minulosti nebyla doporučována kombinace diuretika s BKK z obavy před nadměrnou aktivací renin-angiotenzinového systému. V současné době při užití DHP III. generace jsou tyto obavy neopodstatněné a tuto kombinaci lze doporučit – je výhodná zejména u pacientů vyššího věku nebo u osob se systolickou hypertenzí (9).

V případě nutnosti *trojkombinace* jsou nejvhodnější tyto varianty:

BKK + D + BB

BKK + D + ACEI

BKK + D + AIIA.

Pro pacienty s těžkou HTN musíme někdy volit lékovou *čtyřkombinaci* hypotenziv:

BKK + D + BB + ACEI

BKK + D + BB + AIIA

Literatura

1. Bultas J. Blokátory kalciového kanálu v léčbě ischemické choroby srdeční. Vnitř Lék 1995; 41: 167–168.
2. Dahlöf B, Lindholm LH, Hansson L, et al. Morbidity and mortality in the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension (STOP-Hypertension). Lancet 1991; 338: 1281–1285.
3. Fendrich Z. Barnidipin a jeho farmakologické a klinické vlastnosti. Prakt Lék 2003; 4: 189–193.
4. Furberg CD, Psaty BM, Meyer JV. Nifedipine. Dose-related increase in mortality in patients with coronary heart disease. Circulation 1995; 92: 1326–1331.
5. Horký K, Widimský J sen, Cífková R, Widimský J jun. Doporučení diagnostických a léčebných postupů u arteriální hypertenze – verze 1999. Vnitřní lékařství 2000; suppl. 1 (46): 5–13.

BKK + D + BB + agonista imidazolových I₁ receptorů.

V trojkombinaci se doporučuje vždy užít diuretikum a ve čtyřkombinaci by nemělo chybět diuretikum s beta-blokátorem.

Závěrem lze hodnotit BKK II. a III. generace jako účinná hypotenziva s pozvolným nástupem i odezníváním účinku, což eliminuje aktivaci sympatiku a renin – angiotenzinové aktivity. Důležitá je významná redukce kardiovaskulární mortality a morbidit ve srovnání s BKK I. generace. Předností BKK je neutrální vliv na metabolické rizikové faktory pro kardiovaskulární onemocnění. Studie z poslední doby (STEPHY II, PARIS) vyvrátily podezření na zvýšené riziko výskytu zhoubných nádorů při užívání BKK. Léčbu hypertenze BKK lze doporučit jako monoterapii nebo v léčbě kombinační bez zvýšeného rizika kardiovaskulární morbidit a mortality i celkové mortality při srovnání s ostatními hypotenzivy.

6. Jackson PR, Ramsay LE. First-line treatment for hypertension. Europ Heart J 2002; 232: 179–182.
7. Mayer O. Farmakokinetika a farmakodynamika blokátorů kalciových kanálů. Vnitř Lék 1995; 41: 162–163.
8. Messerli FH. The ABCs of Antihypertensive Therapy. New York Raven Press 1994: 280.
9. Špinar J, Vítovec J. Postavení blokátorů vápníkových kanálů v léčbě kardiovaskulárních onemocnění po studii ALLHAT. Causa Subita 2003; 5: 238–241.
10. Vítovec J, Špinar J. Blokátory vápníkových kanálů v léčbě kardiovaskulárních onemocnění. Současná klin Praxe 2002; 1: 2–3.