

FARMAKOTERAPIE HYPERTENZE V DĚTSKÉM VĚKU

2. BLOKÁTORY KALCIOVÝCH KANÁLŮ - I.

doc. MUDr. Milan Grundmann, CSc., MUDr. Ivana Kacířová

Ústav klinické farmakologie FNŠP a ZSF Ostravské univerzity, Ostrava

Blokátory kalciových kanálů je skupina léků užívaná především k léčbě hypertenze, anginy pectoris a srdečních arytmií (1,2). Tyto léky zabírají vstup kalciových iontů přes specifické kalciové kanály do buněk myokardu, převodního srdečního systému a hladkého svalstva cév.

Fyziologie

Kalcium (Ca^{2+}) hraje důležitou úlohu v řadě biochemických intracelulárních procesů, v řadě intercelulárních přenašečových procesů. Na koncentraci volného intracelulárního Ca^{2+} (=cytosolického Ca^{2+}) je závislá biochemická reakce, která vede ke kontraktilní interakci svalových proteinů. Koncentrace Ca^{2+} v různých nitrobuněčných kompartmentech je kritická pro normální buněčné aktivity. V buněčné membráně se nacházejí tři typy proteinů, které kontrolují pohyb Ca^{2+} intra- a extracelulárně: Ca-ATPáza, Ca/Na pumpa a kalciové kanály, které umožňují volný vstup Ca^{2+} do buňky, pokud jsou otevřené.

První dva mechanismy zajišťují průchod Ca^{2+} ven z buňky, zatímco Ca^{2+} kanály umožňují vstup Ca^{2+} do buňky, poněvadž koncentrace Ca^{2+} vně buňky je mnohem vyšší než uvnitř.

Kalciové kanály se skládají z proteinových komplexů, tvořených pěti proteinovými podjednotkami (α_1 , α_2 , β , γ a δ). Otevření nebo zavření Ca^{2+} kanálů závisí na molekulárních a/nebo fyzikálních mechanismech. Kalciové kanály jsou dvojího druhu: jednak aktivované posílkem (messenger), jedná se o neexcitabilní buňky, jednak aktivované změnou transmembránového napětí. Tyto se objevují ve většině excitabilních buněk, např. v neuronech, sekrečních buňkách a svalových buňkách. Bylo popsáno šest kalciových kanálů, ovlivňovaných změnou potenciálu: L, T, N, P, Q, R, kde zejména první dva mají význam pro klinickou praxi a terapii.

L kanál se nalézá ve většině excitabilních buněk, ve svalstvu je obecně zodpovědný za dlouhodobý svalový tonus (L=long-lasting) a jeho aktivace je vyvolána velkou změnou napětí a zůstává otevřený relativně dlouho.

T kanál se vyskytuje v membránách svalových buněk v podstatně menší míře a je zodpovědný za pacemakerovou aktivitu v srdci, mozku a za sekreci, např. aldosteronu. Jeho aktivita vyžaduje malou změnu potenciálu (T=transient), zůstává otevřený kratší dobu.

L i T kanály zprostředkovávají kontrakci hladkého svalstva cév tím, že umožňují vstup Ca^{2+} do buňky s následující kontrakci kontraktibilních fibril. Výsledkem je vazokonstrikce a vzestup krevního tlaku.

Ve svalových buňkách L kanál zajišťuje kontrakční sílu (inotropní účinek), zatímco T kanály zprostředková-

vají vznik impulzů (chronotropní a batmotropní účinek). Výsledkem je zvýšený minutový objem a zvýšená tepová frekvence.

Celkovým kardiovaskulárním účinkem otevření kalciových kanálů je vzestup krevního tlaku a zvýšení srdeční práce.

Farmakologie

Klinicky významné důsledky blokady L kanálů jsou: vazodilatace, pokles kontrakce myokardu a snížení pulzové frekvence.

Blokátory kalciových kanálů můžeme rozdělit podle chemické struktury do tří skupin (tabulka 1): dihydropyridiny, benzothiazepiny a fenylalkylaminy. Tyto skupiny blokují kalciový L kanál na různých místech. Dihydropyridiny zasahují v extracelulární části podjednotky α_1 , v membránové části podjednotky α_1 a fenylalkylaminy intracelulárně v podjednotkách α_1 a β . Blokátor T kanálů, nyní nepoužívaný mibefradil, zasahoval v podjednotkách β a α_1 , tedy měl podobné místo blokady jako verapamil a diltiazem. Podle délky účinku a případně dalších farmakologických vlastností se rozděluje kalciové blokátory na skupiny generace I., II. a III. (tabulka 1). Mezi kalciové blokátory I. generace jsou zařazeny všechny tři představitelé chemických skupin, kde pak úpravou léčivé formy na preparáty s řízeným uvolňováním dochází k jejich zařazení mezi látky druhogenerační. Amlodipin a lacidipin jsou považovány vzhledem k délce účinku a minimu závažných nežádoucích reakcí za preparáty III. generace.

Z mechanismu účinků kalciových blokátorů lze odvodit i jejich hlavní nežádoucí účinky:

1. negativně inotropní účinek s příliš silným poklesem srdeční kontrakce a s následným zhoršením městnavého srdečního selhání

Tabulka 1. Rozdělení blokátorů kalciových kanálů

Skupina	I. generace	II. generace		III. generace
		Nové látky a/nebo nové léčivé formy		
dihydropyridiny	nifedipin	nifedipin	isradipin	amlodipin
(céva > srdce)	nicardipin	SR/GITS	nilvadipin	lacidipin
		felodipin ER	nimodipin	
		nicardipin SR	nisoldipin	
			nitrendipin	
benzothiazepiny	diltiazem	diltiazem SR		
(céva=srdce)				
fenylalkylaminy	verapamil	verapamil SR		
(céva < srdce)		gallopamil		

2. periferní vazodilatace může být příliš velká – vznik edémů a hypotenze
3. periferní vazodilatace může být příliš rychlá – stimulace sympatiku a osy renin-angiotensin s reflexní tachykardií

4. steal fenomen při koronární stenóze.

Všechny blokátory kalciových kanálů jsou lipofilního charakteru, dobře se vstřebávají a mají vysokou vazbu na albumin. Jejich biologická dostupnost je závislá na velikosti metabolismu při prvním průchodu játry, kde se všechny látky metabolizují. Pouze diltiazem a verapamil jsou metabolizovány na aktivní metabolity. Vylučovány jsou stolicí a ledvinami, nemetabolizovaná původní látka tvoří zanedbatelný podíl. Eliminační biologický poločas a tím i délka účinku je nejkratší u nifedipinu (< 5 hod.), nejdelší u amlodipinu (až 52 hod.). Podobně doba dosažení maximální hladiny (t_{max}) je nejkratší u nifedipinu (0,5 hod.), nejdelší u amlodipinu (6–12 hod.) – viz tabulka 2 a 3.

Dihydropyridiny mají výrazně vyšší vaskulární selektivitu než diltiazem a verapamil, což se projevuje vyšší periferní vazodilací. Verapamil a diltiazem zase zpomalují převodní časy a snižují tepovou frekvenci, která je zejména u krátkodobě působícího nifedipinu naopak zvýšena. Kontraktilitu myokardu snižují diltiazem, verapamil a nifedipin (tabulka 4).

Nežádoucí účinky jsou nejčastěji popisovány u krátkodobě působícího nifedipinu, kde se vyskytují až ve 20 %. Vedle nežádoucích účinků spíše nepříjemného charakteru, jako je bolest hlavy, závratě, zčervenání, zvyšuje nifedipin mortalitu u starších pacientů s ischemickou chorobou srdeční pravděpodobně reflexní tachykardií, aktivaci systému renin-angiotensin a zhoršení srdečního selhání. Diltiazem a verapamil vyvolávají bradykardii, zhoršení srdečního selhávání, verapamil může vyvolat zácpu (tabulka 5).

Literatura

1. Rosenberg A., Frishman W.H.: Calcium channel blockers. In: The ABCs of antihypertensive therapy. Ed.: F.H.Messerli, Raven Press, New York, 1994, s. 113–129.
2. McNeil J.J., Krum H.: Cardiovascular disorders. In: Avery's Drug Treatment. Ed.: T.M.Speight, N.H.G.Holford 4th Ed., ADIS 1997, s. 844–848.

Tabulka 2. Farmakokinetika blokátorů kalciových kanálů (1)

Látka	Absorpce (%)	Biolog. dostup. (%)	Vazba na látku (%)	Vd (l/kg)	$t_{1/2}$ (h)	Cl (ml/min./kg)	t_{max}
diltiazem	>90	35–60	78	5	4,1–5,6	15	2–3
verapamil	>90	10–20	90	4,3	8 ± 6	13	1–2
verapamil SR	>90	10–20	90	4,3	12	13	1–2
nifedipin	>90	65	90	1,3	< 5	600	0,5
nifedipin GITS	>90	85	>95	1,3	3,8–16,9	600	6
isradipin	>90	17	97	2,9	8,8	10	1,5
felodipin	>90	15–25	>99	10	15,1	12	2,5–5
amlodipin	>90	60–65	>95	21	45–52	7	6–12

Tabulka 3. Farmakokinetika blokátorů kalciových kanálů (2)

Látka	Terap. koncentrace ng/ml	Metab.	Aktivní metab.	Ekcrece %
diltiazem	50–200	játra	+	60 stolice 2–4 nezměno močí
verapamil	> 100	játra	+	15 stolice 70 ledviny 3–4 nezměno močí
verapamil SR	> 50	játra	+	15 stolice 70 ledviny
nifedipin	25–50	játra	0	20–40 stolice 50–80 ledviny
nifedipin GITS		játra	0	
isradipin		játra	0	30 stolice 70 ledviny
felodipin ER	2–20	játra	0	10 stolice 60–70 ledviny
amlodipin	6–10	játra	0	20–25 stolice 60 ledviny 10 nezměněno močí

Tabulka 4. Farmakologické účinky blokátorů kalciových kanálů

Látka	Puls akut.	chron.	Vedení SA	AV	Kontraktilita myokardu	Perif. vasodi.	Koronární průtok
diltiazem	↓	↓	↓	↓	↓	↑	↑
verapamil	↓	↓	↓	↓	↓↓	↑	↑
verapamil SR	↓↔	↓↔	↓	↓	↓↓	↑	↑
nifedipin	↑↑	↑	↔	↑↔	↓	↑↑	↑
nifedipin GITS	↑↔	↔	↑	↑	↓	↑↑	↑
isradipin	↑↔	↔	↔	↔	↔	↑↑	↑
felodipin	↑↔	↔	↔	↔	↔	↑↑	↑
amlodipin	↑↔	↔	↔	↔	↔	↑↑	↑

SA = sinoatriální, AV = atrioventrikulární, ↓ pokles, ↑ zvýšení, ↔ žádná změna

Tabulka 5. Nežádoucí účinky blokátorů kalciových kanálů

látka	celkem (max.%)	bolest hlavy	závrť	GI	zčervenání	převod. systém	srdeč. selhání	otoky kotníků
diltiazem	5	+	+	+	+ 3+	+	+	
verapamil	8	+	+	3+	+	3+	2+	+
verapamil SR	8	+	+	3+	+	3+	2+	+
nifedipin	20	3+	3+	+	3+	-	+	2+
nifedipin GITS	10	+	+	+	+	-	+	+
isradipin	10	+	+	+	+	-	+	+
felodipin	10	+	+	+	+	-	+	+
amlodipin	10	+	+	+	+	-	+	+

+ zřídka, 2+ příležitostně, 3+ často