

Dr. Zámolyi Károly

Calcium-csatorna blockolók

A calcium antagonistáknak (CA) vagy calcium-csatorna blockolóknak nevezett gyógyszercsoportot 1960 óta széles körben alkalmazzuk a cardiovascularis megbetegedésekben. A CA-k kémiaiilag különböznek egymástól, de a közös tulajdonságuk, hogy az L-típusú calcium csatorna blockolásával a calcium ionok transzmembrán áramlását gátolják. A három fő gyógyszercsoport a következő:

1. Phenylalkylaminok – verapamil-szerű CA -k
2. Benzothiazepinek – diltiazem-szerű CA -k
3. Dihydropyridinek – nifedipin-szerű CA -k

A különböző gyógyszercsoportok transzmembrán kötődési helye különbözik. L-típusú calcium csatornák találhatók:

1. szívizomzatban
2. érfal simaizomzatában (arteriora és véna)
3. nem vascularis simaizomzatban (bronchialis, gastrointestinalis, genitourinális és uterus)
4. nem contractilis szövetekben (pancreas, mellékvese, hypophysis, nyálmirigyek, gyomormucosa, fehérvérsejt, trombocytá és könnytermelő sejtek)

Az N-típusú (neuronalis) calcium csatornák az idegszövetben, a P-típusú csatornák a Purkinje rostokban és a T-típusú csatornák a szív nodalis struktúráiban (sinuscsomó és AV csomó), valamint az érfal simaizomzatában találhatók. Ezekre a csatornákra a CA-k nem hatnak.

Az L-típusú csatornák regulációja a különböző sejttípusokban különböző. A szívizomzatban az aktivációért a catecholaminok és minden olyan stimulus felelős, amely aktiválja az adenyl cyclaset vagy a cAMP dependens protein kinase-t. Ugyanezen stimulusok a vascularis és visceralis simaizomsejteken a kísérleti állattól függően aktiváló illetve gátló hatást fejtenek ki, vagy hatástalanok. A L-típusú csatornákat aktiválja még az apha 1-adrenerg rendszer, az angio-

tensin II és az endothelin is. A CA-k szerepet játszanak a sejtnövekedésben és proliferációban, és gátolják az extracelluláris matrix collagen proteín szintézisét.

Pharmacokitetica és pharmacodynamica

Oralis adás után a CA-k biológiai hozzáférhetősége a bélalban és a májban történő „first – pass” metabolismustól függ. A májban főleg a cytochrom P-450 enzim és ennek egyik alcsoportja, a CYP3A enzim metabolizálja a CA-kat kevésbé aktív metabolitokká.

Mindegyik CA fő hatása a vasodilatatio, ami vérnyomás csökkenést eredményez. A különböző CA-k vasodilatátor relatív potenciája eltérő, a legkifejezettebb hatással a dihydropyridin nifedipin rendelkezik, míg a verapamil és a diltiazem gyengébb hatású. Több CA (nifedipin, nisoldipin, isradipin) az érfal L-típusú calcium csatornához szelektíven kötődik, míg a verapamil balance típusú CA, mivel egyenlő arányban kötődik a cardialis és a vascularis calcium csatornához. A sinuscsomó aktivitásra, az AV csomó vezetésre, a myocardialis contractilitásra más a CA *in vitro* és *in vivo* hatása.

Calcium antagonisták cardiovascularis hatásai

Amióta Fleckenstein megfigyelte, hogy a calcium antagonisták (CA) cardioprotectiv hatást fejtenek ki az isoproterenol – indukálta myocardialis necrosissal szemben, a Ca-csatorna blockolók sok más egyéb szívhatása is igazolódott. A Ca-antagonisták szívhatásai lehetnek direktek és indirektek, ezeket fontos egymástól elkülöníteni. A legtöbb CA izolált myocytá preparátumon negatív inotrop és chronotrop hatást fejt ki, ugyanakkor hypertóniás betegeken az erős vasodilatációs, terhelést csökkentő hatás miatt akután megnövelhetik a perctérfogatot és a szívfrekvenciát. A CA szívhatásainak az elemzése egyre nehezebbé vált, mert a normális és a beteg myocardium különbözően reagál ezekre a szerek-

re. A különböző CA szerek egymástól eltérően hatnak az utóterhelésre, a bal kamra hypertrophiára, coronaria áramlásra, bal kamra töltésre, kontraktilitásra és ingerületvezetésre. A CA heterogén csoportot képeznek, minden egyes szert szeparáltan, gondos klinikai vizsgálatokban kell vizsgálni.

CA-k cardiovascularis hatásai a következők:

1. Vérnyomásra gyakorolt hatás
2. Szívfrekvenciára való hatás
3. Ingerületvezetésre gyakorolt hatás
4. Kontraktilitásra való hatás
5. Bal kamra telődésére való hatás
6. Bal kamra tömegére és a myocardialis fibrosissra való hatás
7. Coronaria áramlásra való hatás
8. Cardioprotectiv hatás
9. Antiatheromaticus hatás

Ad.1. Minden CA csökkenti az artériás vérnyomást akután és tartós adáskor. A CA csoportok között kicsi különbség van – ha adekvát dózisban adják – a vérnyomás csökkenő hatásban. A vérnyomáscsökkentő hatásuk legkifejezettebb idős és fekete betegeken, akiknél a renin-angiotensin rendszer aktivitása alacsonyabb, mint a fiatalokon és fehér embereken. A CA elsősorban az arteriolákon fejtik ki a hatásukat, és a perifériás ellenállást csökkentik, ezért főleg a diastolés vérnyomást befolyásolják kedvezően. A Systolic Hypertension in Europe Trial-ban a nitrendipin idős systolés hypertóniában szenvedő betegeken szignifikánsan csökkentette a stroke előfordulását. A rövid hatású CA-k első szerként történő alkalmazása esetén a myocardialis infarctus incidenciája megnőhet. Ezt több, főleg diabeteses hypertóniás tanulmányban igazolták. Az ok a reflexes sympathicus stimuláció lehet, ami a hosszú hatású CA-k (amlodipin, felodipin) esetében kevésbé kifejezett.

Ad 2. A CA perifériás értágító hatásuk miatt reflexes tachycardiát, perctérfogat növekedést okoznak, vagyis a sympathicus idegrendszer fokozott aktivitása révén megnövelik a plasma catecholamin és renin aktivitását. Ez a hatás elsősorban akután, egyszeri dózis adásakor a

Dr. Zámolyi Károly
Bajcsy - Zsilinszky Kórház
Kardiológiai Osztály
1106 Budapest, Maglódi út 89-91.

rövid hatású dihydropyridinek esetében jelentkeznek. Az isradipine, felodipin és amlodipin tartós adásakor a szívfrekvencia nem változik, úgy tűnik, hogy ezek a szerek a sympathicus idegrendszer és a renin-angiotensin rendszert nem aktiválják. Ennek a magyarázata az, hogy ezek a szerek direkt hatást fejtenek ki a sinuscsomóra, és ez ellensúlyozza a reflexes tachycardia jelentkezését.

Ad 3. A legtöbb CA farmakológiai dózisban csökkenti a sinuscsomó automatizációt, lassítja a vezetést az AV csomóban, és nincs hatással a myocyták spontán automatizációjára. Az ingerületvezetést rontó hatással elsősorban a verapamil és a diltiazem rendelkezik. A dihydropyridineknek nincs, vagy minimális csak a hatásuk a szív ingerületvezetésére. A felodipin ezen előnyös tulajdonságát lehet kihasználni olyan, főleg idős betegeken, akiknél az ingerületvezető rendszer érintett, vagy egyéb vezetést rontó szert szednek.

Ad 4. A CA-k negatív inotrop szerek, azonban a pumpafunkciót rontó hatásuk különböző. A legerősebb negatív inotrop hatással a verapamil és diltiazem rendelkezik, az újabb dihydropyridinek viszont erősen ér szelektívek, és nincs kontraktilitást negatívan befolyásoló hatásuk. Rövid ideig adva az isradipine, felodipine és amlodipine csökkenti a pulmonalis éknyomást és a bal kamrai végdiastolés nyomást, ami kedvező haemodinamikai hatásokat jelent. A felodipin pangásos szívelégtelenségben is adható, a V-Heft vizsgálatban nem befolyásolta a morbiditást és mortalitást.

Ad 5. A CA kedvező hatást fejtenek ki a bal kamrai telődés mindkét fázisára, azaz a korai diastolés relaxációra és a késői passzív distensibilitásra. Intravénás adáskor a korai diastolés relaxatio megjavul, ami hypertonia betegségben korán károsodik. Ez a hatás szívfrekvencia függő és legkifejezettebb verapamil adásakor, dihydropyridineknek a hatása minimális. Ugyanakkor tartós adáskor mindegyik CA szerrel kapcsolatban megfigyelték a késői diastolés distensibilitást javító hatást. Ez elsősorban a bal kamra falvastagságának a csökkentésén keresztül érvényesül.

Ad 6. A bal kamra hypertrophia – mint a hypertoniás szívbetegség

legfontosabb patofiziológiai eleme – független rizikó faktora a hirtelen halálnak, akut myocardialis infarctusnak, pangásos szívelégtelenségnek és más cardiovascularis morbiditásnak és mortalitásnak. Nem minden antihypertenzív szerrel lehet egyforma mértékű bal kamra hypertrophia regressiót elérni. A legtöbb CA tartós adáskor csökkenti a bal kamra tömeget. 39 vizsgálat metaanalízise alapján a CA-k 9%-kal csökkentik a bal kamra tömegét, míg a diureticumok 7%-kal, a béta-blockolók 6%-kal és az ACE gátlók 13%-kal. A dihydropyridinek ez irányú hatása gyógyszerenként változó, mert a nifedipin, nitrendipin és nicardipin hatása sokkal gyengébb, mint a verapamilé és a diltiazemé. Ugyanakkor a felodipin, isradipin és amlodipin csökkenti a bal kamra tömegét. Experimentális vizsgálatokban a nifedipine, nisoldipine és az amlodipin interstitialis és perivascularis myocardialis fibrosis regressios hatással is rendelkezik, ezáltal javítják a diastolés funkciót.

Ad 7. Minden CA vasodilatátor és így megnöveli a coronaria áramlást. Azonban a coronára áramlás csak egy tényező a myocardium oxigén igény – kínálat egyensúlyában. A többi tényezőre – mint szívfrekvencia, kontraktilitás, artériás nyomás – az egyes CA-k különböző módon hatnak, így előfordulhat ischémiát provokáló hatás is, pl. rövid hatású dihydropyridinek esetében. A felodipin antiischémiás hatása második, harmadik szerként történő adáskor jól kihasználható. Vasospasticus anginában a CA-k állnak az első helyen.

Ad 8. A cardioprotectiv hatás a reinfarctus csökkenésében mérhető. Verapamillal és diltiazemmel vannak ezzel kapcsolatos vizsgálatok (DAVIT és MDIPT), amelyek alapján megállapítható, hogy szívfrekvenciát csökkentő CA-k secunder prevencióban akkor alkalmazhatók, ha nincs szívelégtelenség és a betegek a béta-blockolót nem tolerálják. Újabban MI utáni pangásos szívelégtelenségben is adhatók, ha a beteg ACE gátlót és diureticumot kap.

Ad 9. Több experimentális vizsgálat igazolta, hogy a CA-k állatmodelleken antiatheromaticus hatással rendelkeznek. Nem minden CA equipotens ilyen szempontból, és ezeket

a vizsgálatokat nem lehet direkt módon a klinikumra extrapolálni, bár vannak erre vonatkozóan pozitív vizsgálatok is (pl. PREVENT Study)

A calcium antagonisták klinikai alkalmazása

A hypertonia betegségben – főleg kombinációban – a fent leírt módon hatásosan alkalmazhatók. Az ACE gátlókkal történő kombináció különösen előnyös. Időskori systolés hypertoniában az egyik választandó szer a diureticumok mellett. Ma elsősorban a hosszú hatású CA-kat használjuk. Diabetes mellitusban az első vonalbeli alkalmazásuk megkérdőjelezhető.

A CA-k effektívek a klasszikus angina pectoris és a kevésbé gyakori variants angina (Prinzmetal) kezelésében. A rövid hatású szerek adása ebben az indikációban sem ajánlott. Legtöbbször kiegészítő kezelésként, vagy a verapamilt béta-blockoló kontraindikáció esetén alkalmazzuk. A béta blockoló és verapamil vagy diltiazem kombináció esetén, főleg idős korban az ingerületvezetés jelentős romlása léphet fel, erre mindig gondolni kell. Instabil angina pectoris esetén CA egyedül nem effektív.

A ritmuszavarok kezelésében is gyakran alkalmazzuk a CA-kat. Reguláris supraventricularis tachycardiák esetén az i.v. adott 7,5 mg verapamil ugyanolyan effektív, mint a 12 mg adenosin. Kamrai tachycardiák speciális formájában (idio-pathiás tachycardiák) is használható a verapamil. Pitvarfibrillációban a kamrafrekvencia csökkentésére használjuk, óvatosság csak a WPWS-s széles QRS-ű esetekben szükséges. Sinus ritmus fenntartására nem alkalmassak, AV csomó reentry tachycardia megelőzésére viszont használható a verapamil és a diltiazem.

Nimodipint a subarachnoidalis vérzés kezelésére használjuk. Retrospektív tanulmányok szerint Ca-t szedő idős betegeken a rák előfordulás rizikója nőtt az ACE gátlót szedőkkel szemben. Ezt más vizsgálatok nem erősítették meg.

Szívelégtelenségben lehetőleg nem alkalmazzunk CA-kat, de az amlodipin és a felodipin a tanulmányok alapján szükség esetén adhatók. A CA-k számos egyéb betegségben – Raynaud kór, migraine, oesophagus spasmus, bipoláris kórkép – is kiterjedten alkalmazhatók.