

Kaltsiumikanalite blokaatorid ja hüpertooniatõbi

Aleksander Žarkovski –
TÜ farmakoloogia instituut

Võttesõnad: kaltsiumikanalite blokaatorid, hüpertooniatõbi, antihüpertensiivsed ravimid

Kaltsiumikanalite blokaatorid (KKB) vähendavad veresoonte silelihaste ja koronaararterite kontraktiilsust. Dihüdropüridiinitüüpi KKBd on tõhusad vererõhu alandajad ning neid on soovitatud kasutada eelkõige isoleeritud süstoolse hüpertensiooni ja raseduse korral ning siis, kui kaasvalt esineb stenokardia või vasaku vatsakese hüpertroofia.

Kaltsiumikanalite blokaatorid (KKB) inhibeerivad kaltsiumi liikumist rakumembraanides, blokeerides L-tüüpi (aeglaseid) kaltsiumikanaleid. Kaltsiumikanalite blokaad vähendab veresoonte kontraktiilsust nii silelihastes kui ka südamelihases. Võõtlihased ei ole tundlikud kaltsiumikanalite blokaatorite suhtes, sest neil puuduvad L-tüüpi kalt-

siumikanalid. Lähtudes keemilisest struktuurist, jagunevad KKBd kolme rühma: bensotiasiapiinitüüpi kaltsiumiblokaatorid (diltiaseem); fenüülalküülamiinid (verapamiil) ning dihüdropüridiiniidid (amlodipiin, bepridiil, felodipiin, isradipiin, nikardipiin, nifedipiin, nisoldipiin).

Dihüdropüridiiniidid toimivad selektiivselt veresoonte silelihaste kaltsiumikanalitesse, nõrgem on nende toime südamelihase kaltsiumikanalitesse. Dihüdropüridiiniidid vähendavad süsteemset vaskulaarset resistentsust ja langetavad vererõhku. Neid kasutatakse antihüpertensiivsete ravimitena.

Fenüülalküülamiinid mõjutavad selektiivselt südamelihase kaltsiumikanaleid, vähendades müokardi hapnikutarvet ja laiendades koronaarartereid. Neil on väljendunud negatiivne inotropne – müokardi kontraktiilsust vähendav – toime. Ravimitest ordineeritakse verapamiili näiteks stenokardiahoo korral.

Bensotiasiapiinitüüpi KKBde toime on selektiivselt vahepealne võrreldes eespool kirjeldatud KKBdega. Need KKBd lange-

Tabel 1. Kaltsiumikanalite blokaatorite farmakoloogilised toimed

Farmakoloogiline toime	Bensotiasiapiiniidid (diltiaseem)	Fenüülalküülamiinid (verapamiil)	Dihüdropüridiiniidid (nifedipiin)
pärgarterite laiendumine	++	++	++
perifeersete veresoonte (prekapillaaride) laiendumine	++	++	++
negatiivne inotropne toime südames	++	+++	-
südame löögisageduse vähenemine	++	+++	-
atrio-ventrikulaarse juhtivuse aeglustumine	+	+++	-
reflektorne tahhükardia baroretseptorite aktivatsiooni tõttu	-	-	++*

*Toime on väljendunud ainult lühitoimelistel dihüdropüridiinitüüpi KKBdel.

tavad arteriaalset vererõhku ja müokardi pärssiva toime tõttu ei kujune nende toimel reflektorset tahhükardiat, nagu see võib lühitoimelistel dihidropüridiinide kasutamise korral kujuneda.

KKBde farmakoloogilised toimed kardiovaskulaarsele süsteemile on toodud tabelis 1.

FARMAKOKINEETIKA

Üldiselt imenduvad KKBd hästi suukaudsel manustamisel, kuid neil on väga varieeruv biosaadavus esmase maksapassaži tõttu. Imendunud KKBd seostuvad suurel määral verevalkudega. Enamik neist metaboliseeruvad maksas tsütokroomi CYP3A abil ning ainult umbes 5% ainet eritub muutumatul kujul neerude kaudu. Kuna mõned teised ravimid võivad inhibeerida või indutseerida CYP3A ensüümi, siis nende koosmanustamine kaltsiumikanalite blokaatoritega võib mõjutada viimaste kontsentratsiooni veres ja toime efektiivsust. Häiritud maksafunktsiooniga patsientidele on vaja annust individuaalselt kohandada. Kaltsiumikanalite blokaatorite farmakokineetilised parameetrid on toodud tabelis 2.

Nifedipiin, verapamiil, nikardipiin ja diltiaseem on olemas ka prolungeeritud ravimivormidena. Nifedipiini prolungeeritud ravimivorm Procardia XL vabastab toimeainet kindlas koguses 24 t vältel ning teine nifedipiini prolungeeritud vorm Adalar CC on kaetud tablett. Kõik prolungeeritud KKB vormid võimaldavad ordiineerida ravimit üks kord päevas.

KALTSIUMIKANALITE BLOKAATORID HÜPERTOONIA TÕVE RAVIS (1)

Arteriaalse hüpertensiooni raviskeemides kasutatakse peamiselt dihidropüridiinitüüpi pikema toimekestusega KKBsid (prologeeritud nifedipiini ravimivormid, felodipiin, amlodipiin). Nad on efektiivsed vererõhu kontrolliks, sõltumata patsiendi vanusest ning täiendavatest riskiteguritest. Prolongeeritud toimega dihidropüridiinidel on mitmeid eeliseid võrreldes teiste dihidropüridiinidega. Neid ravimeid oli võimalik kasutada ainult üks kord päevas ning nende kasutamisel ei esine tugevat reflektorset tahhükardiat. Mitmed kliinilised uuringud on näidanud, et pika-toimelised dihidropüridiinid langetavad võrreldes platseeboga hüpertooniahaigetel tõhusamalt vererõhku. Vererõhku alandav toime on sarnane tiasiiddiureetikumide ja β -blokaatorite toimega. Kõigil loetletud ravimirühmadel on sarnane mõju kardiovaskulaarsele suremusele, kardiovaskulaarsete tüsistuste ja müokardiinfarkti tekkele. KKBd vähendavad metaanalüüsi andmeil mõnevõrra enam insulti haigestumise riski võrreldes teiste ravimirühmadega, kuid nad ei vähenda südamepuudulikkuse kujunemise riski hüpertooniahaigetel. KKBde kirjeldatud toimed ilmnevad ühesuguselt nii diabeeti põdevatel kui ka normaalse veresuhkrisisaldusega patsientidel.

Võrdlevad juhuslikustatud uuringud on näidanud, et eri klassi ravimitega saavutatud sarnase vererõhuväärtuse korral ei ole eri klassi ravimite mõju südame-veresoon-

Tabel 2. Põhiliste kaltsiumikanalite antagonistide farmakokineetilised omadused (1)

Ravim	Imendumine suukaudsel manustamisel (%)	Biosaadavus (%)	Seondumine verevalkudega (%)	Eliminatsiooni T _{1/2} (t)
Verapamiil	> 90	10–35	83–92	2,8–6,3*
Diltiaseem	> 90	41–67	77–80	3,5–7
Nifedipiin	> 90	45–86	92–98	1,9–5,8
Nikardipiin	100	35	> 95	2–4
Isradipiin	> 90	15–24	> 95	8–9
Felodipiin	100	20	> 99	11–16
Amlodipiin	> 90	64–90	97–99	30–50

* T_{1/2} tõuseb kroonilisel kasutamisel.

konna tüsistuste ja suremuse kujunemisele erinev. See kinnitab seisukohta, et erinevate vererõhuravimite soodne toime sõltub eelkõige vererõhku langetavast toimest. Kõik tuntud antihüpertensiivsete ravimite klassid – tiasiiddiureetikumid, KKBd, AKE inhibiitorid, angiotensiinireseptori antagonistid ja β -blokaatorid – on ühtviisi sobivad arteriaalse hüpertensiooni ravis nii monoterapiana kui ka kombinatsioonis teistega. Ravi määramisel peab siiski silmas pidama, et erinevate kardiovaskulaarsete riskitegurite esinemise korral võivad mõne ravimiklassi preparaadid olla toimivamad ning esineda individuaalne erinevus reageerimises ravimile.

Kaltsiumikanalite blokaatorid on vererõhu kontrolliks tõhusamad isoleeritud süstoolse hüpertensiooni (sagedamini eakatel), stenokardia, vasema vatsakese hüpertroofia, ateroskleroosi ja raseduse korral.

Praktikas on vererõhu eesmärkväärtuse saavutamiseks sageli vaja ordineerida kaks ravimit või rohkem. Enam kasutatavad, hästi toimivad ja talutavad on KKBd kombinatsioonis angiotensiinireseptori antagonistiga, AKE inhibiitoriga, tiasiiddiureetikumiga ja β -blokaatoritega.

Arteriaalse hüpertensiooniga kaasnevate elundikahjustuste korral tuleb silmas pidada, et läbipõetud insuldi korral on sobivad kõik antihüpertensiivsed ravimid. KKBd ei ole vererõhu kontrolliks otstarbekas ordineerida neerukahjustuse (proteiinuuria), südamepuudulikkuse, läbipõetud

müokardiinfarkti ja mööduva kodade virvendusarütmia korral.

Soovitatakse KKBd (ka kombinatsioonis teiste ravimitega) metaboolse sündroomi, perifeersetes arterites haiguse, samuti albuminuuriata kulgeva diabeedi korral. Püsiva kodade virvendusarütmia korral on näidustatud verapamiil.

KÕRVALTOIMED

Kõige sagedasem kõrvaltoime dihidropüridiini tüüpi kaltsiumikanalite blokaatoritel on südamepekslemine, mis esineb ravi alguses. Aeg-ajalt võib tekkida sünnikoop, tahhükardia, valu rinnus, stenokardia tugevnemine (võib tekkida ravi alguses). Üksikujuhtudel on andmeid müokardiinfarkti ja arütmiate (kaasa arvatud ekstrasüstolid, ventrikulaarne tahhükardia, bradükardia ja kodade arütmia) tekke kohta ning südame isheemiatõvega patsientidel stenokardia juhtude kohta KKBdega ravitutel, kuid kindlat seost ravimiga ei ole leitud.

Üksikutel patsientidel võib esineda pahkluturse. Südamepuudulikkusega patsientidele tuleb dihidropüridiini tüüpi KKBsid manustada ettevaatusega. KKBde ohutust ja tõhusust hüpertensiivse kriisi ajal ei ole tõestatud. Raske südamepuudulikkusega (NYHA III ja IV klass) patsientide pikaaegne uuring näitas, et amlodipiiniga ravitud patsientidel tekkis kopsuturset sagedamini kui platseeborühmas. Siiski ei osutanud see südamepuudulikkuse süvenemisele.

aleksander.zarkovski@ut.ee

KIRJANDUS

1. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension. The task force for the management of arterial hypertension of the European Society

of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2007;28:1462–536.

SUMMARY

Calcium channel blockers and arterial hypertension

Calcium channel blockers (CA) are a class of drugs that disrupt the conduction of the

calcium channel of the smooth muscles of blood vessels and the cardiac muscle. The

main aim of the clinical usage of calcium channel blockers is to decrease blood pressure. Of three classes, dihydropyridine type calcium channel blockers (amlodopin, mimodipine, nifedipine, etc) reduce systemic vascular resistance and arterial pressure. Extended release tablets of nifedipine prevents a significant change in heart rate which usually accompanies therapy with dihydropyridines.

Comparative randomized trials have shown that for similar blood pressure reduc-

tion, differences in the incidence of cardiovascular morbidity and mortality are small – the benefit from antihypertensive drugs depends largely on blood pressure lowering per se.

CA have proved more effective for arterial pressure control in isolated systolic hypertension, in pregnancy and in patients with stenocardia, atherosclerosis and left ventricular hypertrophy. In combination CA may be used with all drugs of antihypertensive classes.

LUGUPEETUD KOLLEEG

Artikli lõpus esitatud küsimustele õigesti vastates on võimalik saada täienduskoolituse punkte. Selleks tuleb vastata kõigile küsimustele, märkides õige vastuse (nt 1a, 2b; esitatud näited on suvalised), ning saata vastused Eesti Arsti toimetusele

Eesti Arst, Pepleri 32, 51010 Tartu või eestiarst@eestiarst.ee. Vastuste esitamise tähtaeg on 28. veebruar 2010. Vastaja peab teatama oma nime, töökoha, ameti, eriala ja aadressi, kuhu saata tõend koolituse läbimise kohta.

KÜSIMUSED

- 1) Milline ravim sobib hüpertooniatõvega patsiendile, kellel on diagnoositud suhkurtõbi ning esineb kerge proteinuuria?
 - a. enalapriil
 - b. propranolool
 - c. hüdrokloortiasiid
 - d. nifedipiin
- 2) Milline ravim ei sobi hüpertooniatõvega patsiendile, kellel oli kaks nädalat tagasi müokardiinfarkt?
 - a. beetablokaator
 - b. dihydropüridiini tüüpi kaltsiumikanalite blokaator
 - c. ACE inhibiitor
 - d. angiotensiinireseptori blokaator
- 3) Milliste haiguste korral ei ole kaltsiumikanali blokaatorid näidustatud?
 - a. stenokardia
 - b. krooniline südamepuudulikkus
 - c. hüpertooniatõbi
 - d. südamearütmiad