

Blokátory kalciových kanálů v léčbě arteriální hypertenze

Arteriální hypertenze je vůbec nejčastějším kardiovaskulárním onemocněním. Podle aktuálních dat ÚZIS žije v ČR asi 1,8 milionu nemocných. Bohužel, stále také platí, že je i nejčastějším rizikovým faktorem pro celkovou mortalitu. Prof. MUDr. Jiří Widimský, CSc., vedoucí Centra pro výzkum, diagnostiku a léčbu hypertenze 3. interní kliniky 1. LF UK a VFN v Praze, se zamýšlí nad současným postavením blokátorů kalciových kanálů v terapii tohoto závažného onemocnění.

Je známo, že se riziko kardiovaskulárních či cerebrovaskulárních příhod dramaticky zvyšuje se stoupajícím systolickým a diastolickým krevním tlakem. Každý nárůst o 20 mm Hg u systolického, resp. o 10 mm Hg v případě diastolického krevního tlaku například zdvojnásobuje riziko cerebrovaskulárních příhod. „Toto riziko naopak klesá ruku v ruce se snižováním hodnot krevního tlaku, a to až k číslu 115/75 mm Hg. Retrospektivně analyzovaná data z velkých epidemiologických studií říkají, že hlubší pokles už žádný další prospěch pro pacienty v tomto smyslu nepřináší. Při našich snahách o snížení rizika koronárních příhod bychom, podle posledních dat, neměli nechat poklesnout systolický krevní tlak pod 130 mm Hg. Už pouhé snížení systolického krevního tlaku o 2 mm Hg ale redukuje riziko vzniku kardiovaskulárních příhod o 7–10 %,“ vypočítává na úvod J. Widimský.

Blokátory kalciových kanálů

Blokátory kalciových kanálů jsou jednou z nejvýznamnějších tříd antihypertenziv, u nekomplikované arteriální hypertenze dnes patří mezi čtyři „elitní“ skupiny léčiv, protože postavení beta-blokátorů je v této indikaci jako lék první volby diskutabilní. Z praktického hlediska se mohou dělit různě – podle chemické struktury (dihydropyridinové a non-dihydropyridinové přípravky) či délky účinku, většina autorů už dnes podle J. Widimského druhou třídu blokátorů kalciových kanálů s prolongovaným účinkem dále nedělí: „V léčbě arteriální hypertenze obecně preferujeme takové léky, které účinkují celých 24 hodin a mohou být podávány 1× denně. Příkladem může být dihydropyridinový blokátor kalciových kanálů nitrendipin, který má dlouhý biologický poločas a při 24hodinovém monitorování krevního tlaku dokáže účinně snižovat jeho hodnoty i v nočních hodinách.“ Blokátory kalciových kanálů jsou účinné i při prevenci subklinického orgánového poškození. Podle metaanalýzy randomizovaných kontrolovaných studií, které sledovaly regresi tloušťky intima-media, tedy základního markeru hypertrofie cévních stěn, jsou blokátory kalciových kanálů v tomto kontextu dokonce účinnější než inhibitory angiotensin konvertujícího enzymu (inhibitory ACE). Obdobný výsledek přinesly výsledky metaanalýzy při hodnocení regrese hypertrofie stěny levé komory srdeční, kde jsou blokátory kalciových kanálů stejně úspěšné jako inhibitory ACE a sartany. Už od konce 90. let také převládají názory, že blokátory kalciových kanálů jsou spolu s diuretiky vůbec nejúčinnějšími přípravky ke snížení systolického a pulsního krevního tlaku. Sledována jsou i data z oblasti primární a sekundární prevence. Blokátory kalciových kanálů jsou podle současných metaanalýz ve srovnání s ostat-

ními třídami antihypertenziv účinnější při snižování rizika cerebrovaskulárních příhod, a to nad rámec vlastního poklesu krevního tlaku.

Blokátory kalciových kanálů a variabilita krevního tlaku

V posledních letech je mezi odbornou veřejností intenzivně diskutována problematika variability krevního tlaku. Ukazuje se, že zvýšená variabilita krevního tlaku je samostatným rizikovým faktorem kardiovaskulárních a především cerebrovaskulárních příhod. Ohroženi jsou například nemocní s četnými vzestupy systolického krevního tlaku v denní i noční době s vysokou standardní deviací jako markerem variability. „Z retrospektivní analýzy studie ASCOT vyplývá, že variabilita hodnot systolického krevního tlaku, měřená jako standardní deviace, je významným prediktorem první i následné cerebrovaskulární příhody. V loňském roce byla publikována metaanalýza, jejíž autoři si položili otázku, jaký je účinek jednotlivých skupin antihypertenziv na variabilitu krevního tlaku. Byly mezi nimi prokázány poměrně významné rozdíly a blokátory kalciových kanálů v tomto smyslu dopadly nejlépe. Dokázaly nejvýrazněji snižovat variabilitu krevního tlaku, ať už měřenou pomocí standardní deviace nebo jejího koeficientu, který bere v potaz aktuální hodnotu krevního tlaku. Platí, že čím vyšší je tato hodnota, tím vyšší je i standardní deviace. Blokátory kalciových kanálů jsou tedy v tomto smyslu favorizovány a jejich příznivý účinek můžeme pravděpodobně dávat i do souvislosti se snížením rizika vzniku cerebrovaskulárních příhod,“ upozorňuje J. Widimský.

Vhodné do kombinace s inhibitory ACE

Kombinační léčba je u nás v současnosti předepisována asi 60 % hypertoniků. J. Widimský míní, že je to stále nedostačující číslo a hovoří o porovnávání účinnosti některých dvojkombinací antihypertenziv. Ze studií vyplývá, že kombinací volby by v tomto případě měly být inhibitory ACE s dlouhodobě působícími blokátory kalciových kanálů, méně vhodná je potom kombinace beta-blokátoru s diuretikem či s centrálně působící látkou. Ze studie ACOMPLISH vyplývá, že dvojkombinace inhibitor ACE/blokátor kalciových kanálů ve srovnání s kombinací inhibitor ACE/thiazidové diuretikum je v prevenci rizika vzniku kardiovaskulárních příhod účinnější o 20 %. Diuretika jsou pacienti obecně hůře snášena, proto je jejich kombinace s inhibitory ACE méně vhodná, totéž platí pro kombinaci inhibitor ACE/sartan, kde byl ve studii ON-TARGET prokázán jen malý aditivní účinek blokátorů receptorů AT₁ pro angiotensin II (sar-

tanů). „Kombinace inhibitor ACE/blokátor kalciových kanálů je také velmi vhodná s ohledem na potlačení otoků dolních končetin, které se mohou objevit jako nežádoucí účinek užívání blokátorů kalciových kanálů. Při jejich izolovaném podávání totiž dochází k prekapilární vasodilataci, která bývá následována edémem kolem kotníků. Jejich dvojkombinace s inhibitory ACE vede naopak k normalizaci intrakapilárního tlaku a k edémům díky tomu obvykle nedochází,“ vysvětluje J. Widimský. Mezi jednotlivými dvojkombinacemi antihypertenziv existují i významné rozdíly v ovlivňování centrálního krevního tlaku. Ve studii ASCOT, resp. v její podstudii CAFE, se zmiňovaná kombinace inhibitor ACE /blokátor kalciových kanálů ukázala opět jako nejúčinnější.

Klinické studie s nitrendipinem

J. Widimský se dále zabývá klinickými vlastnostmi nitrendipinu, dihydropyridinového blokátoru kalciových kanálů 2. generace, jehož výhodou a „přidanou hodnotou“ je průnik hematoencefalickou bariérou a schopnost blokovat nekontrolovaný influx kalcia do neuronů, který má vliv na hromadění toxických produktů a τ -proteinů. To všechno může vést k deterioraci kognitivních funkcí a ke zvýšenému riziku vzniku Alzheimerovy demence. Existuje korelace mezi hodnotou systolického krevního tlaku i diastolického krevního tlaku a ovlivněním kognitivních funkcí; arteriální hypertenze je bezpochyby významným rizikovým faktorem pro vznik mírných kognitivních deficitů. Zde je také pravděpodobná příčina překvapivých výsledků studie SYST-EUR, kde bylo ve větvi s aktivní terapií nitrendipinem dosaženo mimořádného 55% snížení rizika vzniku Alzheimerovy demence, přičemž tento velmi pozitivní účinek byl prokázán výhradně u nitrendipinu. V rámci studie SYST-EUR byli vůči placebo randomizováni starší pacienti s izolovanou systolickou hypertenzí. Procento nemocných, kteří odpovídali na terapii nitrendipinem dostatečným snížením systolického krevního

tlaku, zde bylo enormní, zejména při pokračování studie, kdy cílových hodnot krevního tlaku dosahovalo celých 80 % sledovaných. V první fázi studie bylo podáváno placebo a nitrendipin, ve druhé fázi (SYST-EUR 2) přešli všichni pacienti na aktivní léčbu. Relativní riziko vzniku cerebrovaskulárních příhod, všech srdečních příhod a *anginy pectoris* bylo podle J. Widimského příznivě posunuto ve prospěch větve s nitrendipinem, ke kterému bylo možné event. přidávat i diuretikum či inhibitor ACE. „Pozitivní efekt ovlivnění vzniku cerebrovaskulárních příhod si nemocní, kteří užívali nitrendipin hned od začátku, přenášeli i do pokračování studie, kde už všichni dostávali aktivní terapii. Časně zahájená léčba vysokého krevního tlaku pomocí správně zvolených léků může tedy přinášet významný prospěch našim pacientům.“ V minulosti se také mělo za to, že blokáda systému renin-angiotensin-aldosteron je výlučnou metodou k pozitivnímu ovlivnění prognózy hypertoniků s diabetem 2. typu. Výsledky studie SYST-EUR ale ukázaly něco nového – nemocní s diabetem 2. typu zde rovněž výrazně profitovali z léčby nitrendipinem, došlo u nich k příznivému ovlivnění nejen kardiovaskulárního rizika, ale i celkové mortality, a ovlivnění těchto rizik zde bylo markantnější než u osob bez diabetu.

Optimální dávka nitrendipinu je 20–40 mg, za určitých okolností je možné použít i nižší dávku (10 mg). „Existuje klinická studie, která srovnávala účinnost blokátorů kalciových kanálů mezi sebou. Nemocní se systolickou a diastolickou hypertenzí nebo s izolovanou systolickou hypertenzí užívali nitrendipin v nižších či středních dávkách (10, resp. 20 mg/den) a amlodipin ve středních a vyšších dávkách (5 či 10 mg/den). Procento nemocných, kteří dobře odpovídali na terapii, bylo v obou větvích studie srovnatelné, cílových hodnot krevního tlaku bylo ve skupině s nitrendipinem dosaženo u nepatrně většího počtu pacientů, což je s ohledem na použité dávky léčiv velmi zajímavé,“ uzavírá J. Widimský.

(red)