

Dihydropirydynowi antagoniści wapnia — stare i nowe wskazania

Dihydropyridine calcium antagonists — old and new indications

Summary

Dihydropyridine calcium antagonists have been used in clinical practice for over 20 years now. The use of short-acting dihydropyridine derivatives was associated with too abrupt blood pressure lowering and adrenergic hyperactivity with all the unfavourable sequelae. They have been replaced by long-acting derivatives, free of these effects. During the last decade, safety and efficacy of these agents were proven in a number of large clinical trials, which included many thousand patients. In this review the most prominent trials are presented. Also, the indications for dihydropyridine calcium antagonists in special populations (e.g. patients with comorbid renal disease or heart failure, the elderly, and patients receiving non-steroid antiinflammatory drugs) were briefly summarized.

key words: calcium antagonists, dihydropyridines, hypertension treatment

Arterial Hypertension 2004, vol. 8, no 4, pages 273–277.

Wprowadzenie

Pochodne dihydropirydyny stosuje się w terapii nadciśnienia tętniczego od ponad 20 lat. Nifedipina zdobyła uznanie, ponieważ po jej zastosowaniu obserwowano szybki efekt hipotensyjny, jednak szybko okazało się, że zbyt gwałtowne obniżanie wartości ciśnienia może być niekorzystne [1, 2]. We wcześniejszych obserwacjach wykazywano, że stosowanie nifedipiny wywołuje reaktywną stymulację układu adre-

nergicznego i przyspieszenie akcji serca. Uznano, że efekty te zwiększają ryzyko powikłań sercowych w postaci niestabilnej dławicy piersiowej i zawału serca. Ostatecznie preparaty krótkodziałające zastąpiono związkami długodziałającymi, które nie wywoływały stymulacji adrenergicznej w tak dużym stopniu. W ostatnio opublikowanym badaniu nie wykazano istotnego wpływu różnych antagonistów wapnia (amlodipina, nifedipina, werapamil) na aktywność adrenergiczną ocenianą przy użyciu mikro-neurografii i stężenia noradrenaliny w surowicy po 8 tygodniach terapii mimo istotnego obniżenia wartości ciśnienia tętniczego [3].

Spośród stosowanych obecnie leków z grupy antagonistów wapnia na szczególną uwagę zasługują długodziałające pochodne dihydropirydynowe (tab. I). Decyduje o tym znaczny postęp, jaki dokonuje się w zakresie syntetyzowania nowych cząsteczek z tej grupy oraz duża liczba badań, które prowadzono przy ich użyciu [4]. Celem niniejszego opracowania jest podsumowanie najistotniejszych badań dotyczących nadciśnienia tętniczego z zastosowaniem dihydropirydynowych antagonistów wapnia.

Duże badania z zastosowaniem dihydropirydynowych antagonistów wapnia

W 1997 roku opublikowano wyniki badania *Systolic hypertension-Europe* (Syst-Eur), które stanowiło przełom w stosowaniu tej grupy leków [5]. U 4695 pacjentów w podeszłym wieku z izolowanym nadciśnieniem skurczowym stosowano aktywne leczenie (nitrendipina w dawce 10–40 mg/d, w dalszej terapii enalapril i hydrochlorotiazid), dzięki któremu po 2 latach zmniejszyło się ryzyko udaru mózgu o 42%, a wszystkich powikłań sercowo-naczyniowych o 31%

Adres do korespondencji: prof. dr hab. med. Tomasz Grodzicki
Katedra Chorób Wewnętrznych i Gerontologii
Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego
ul. Śniadeckich 10, 31–531 Kraków
tel.: (012) 421–11–93, faks: (012) 423–10–80



Copyright © 2004 Via Medica, ISSN 1428–5851

Tabela I. Podział dihydropirydynowych antagonistów wapnia**Table I.** Generations of dihydropyridine calcium antagonists

I generacja	II generacja (IIa)	II generacja (IIb)	III generacja
Nifedipina	Nifedipina SR/GITS	Nitrendipina	Amlodipina
Nikardipina	Nikardipina SR	Nisoldipina	Lacidipina
		Isradipina	
		Felodipina	

w porównaniu z placebo. Najlepszy efekt leczenia uzyskano u chorych na cukrzycę.

Dwa lata później zakończono badanie *Swedish Trial in Old Patients with Hypertension 2* (STOP2), którego celem było porównanie efektów terapii hipotensyjnej przy zastosowaniu nowych i starszych klas leków [6]. Obserwacją objęto 6614 pacjentów w wieku 70–84 lat (ciśnienie tętnicze > 180/105 mm Hg) przydzielonych losowo do jednej z trzech grup: leczenie konwencjonalne (β -adrenolityk: atenolol, metoprolol, pindolol lub diuretyk: hydrochlorotiazyd + amilorid), leczenie z zastosowaniem inhibitora konwertazy angiotensyny (ACE, *angiotensin-converting enzyme*) (enalapril, lisinopril, z możliwością dodania diuretyku) oraz leczenie z zastosowaniem antagonistów wapnia (felodipina, isradipina, z możliwością dodania β -adrenolityku). U osób, które obserwowano przez 2 lata, uzyskano istotne obniżenie ciśnienia, które było porównywalne we wszystkich grupach. Po trwającej około 3 lata obserwacji nie zaobserwowano różnicy w częstości powikłań między lekami konwencjonalnymi a terapią z zastosowaniem inhibitorów ACE, antagonistów wapnia lub obu tych grup w połączeniu.

Celem projektu *International Nifedipine GITS Study Intervention as a Goal in Hypertension Treatment* (INSIGHT) było porównanie skuteczności nifedipiny (GITS) i diuretyku [7]. U 6321 pacjentów w podeszłym wieku ze średnim wyjściowym ciśnieniem 176/99 mm Hg, dodatkowo obciążonych co najmniej jednym czynnikiem ryzyka, stwierdzono, że po 4 latach obserwacji ciśnienie tętnicze było w obu grupach podobne (ok. 138/82 mm Hg). Nie zaobserwowano istotnej różnicy w częstości głównego punktu końcowego (suma zachorowalności i śmiertelności sercowo-naczyniowej) (12,1% w grupie otrzymującej nifedipinę GITS i 12,5% w grupie leczonej diuretykami, $p = 0,62$), natomiast w grupie leczonej antagonistami wapnia wyższą częstość rozpoznawania niewydolności krążenia wiązano z trudnościami diagnostycznymi i skłonnością do obrzęków wokół kostek.

Największe z dotychczas zakończonych badań w nadciśnieniu — *Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial* (ALLHAT) — za-

planowano w celu porównania skuteczności diuretyku, inhibitora ACE, antagonisty wapnia i α -adrenolityku jako leków pierwszego rzutu w terapii [8]. Pacjentów w wieku 55 lat i powyżej z nadciśnieniem i przynajmniej jednym czynnikiem ryzyka zakwalifikowano do leczenia chlortalidonem ($n = 15\,255$), amlodipiną ($n = 9048$) lub lisinoprilem ($n = 9054$). Po około 5 latach częstość głównego punktu końcowego (zgon z powodu choroby wieńcowej lub zawał serca) była podobna we wszystkich grupach: chlortalidon — 11,5%, amlodipina — 11,3%, lisinopril — 11,4%. W porównaniu grup otrzymujących amlodipinę i chlortalidon wykazano podobne efekty w prewencji innych powikłań z wyjątkiem niewydolności serca (10,2% *vs.* 7,7%; RR [*relative risk*, ryzyko względne] 1,38; 95% CI [*confidence interval*, przedział ufności] 1,25–1,52).

Celem badania *Hypertension Optimal Treatment Study* (HOT) było określenie wartości optymalnego ciśnienia rozkurczowego (DBP, *diastolic blood pressure*), przy którym ryzyko powikłań ze strony układu sercowo-naczyniowego i śmiertelność są najniższe, oraz określenie, czy profilaktyczne podawanie kwasu acetylosalicylowego (ASA, *acetylsalicylic acid*) w przypadku nadciśnienia wpływa również na zmniejszenie ryzyka poważnych powikłań ze strony układu krążenia [9].

Badaniem objęto 18 790 pacjentów w wieku 50–80 lat (śr. 61,5 roku), których przydzielono do 3 grup w zależności od wartości docelowego DBP uzyskanego podczas terapii (< 90 mm Hg, < 85 mm Hg, < 80 mm Hg). Przez średnio 4 lata wszyscy pacjenci otrzymywali długodziałającego antagonistę wapnia (felodipinę), następnie, jeśli badani wymagali dalszego obniżania DBP, włączano małą dawkę inhibitora ACE lub β -adrenolityku. Ponadto, 9399 pacjentów otrzymywało 75 mg ASA. Najniższą częstość epizodów sercowo-naczyniowych obserwowano w wypadku wartości DBP wynoszącej 82,6 mm Hg, natomiast najniższą śmiertelność sercowo-naczyniową w wypadku DBP równego 86,5 mm Hg. U chorych na cukrzycę uzyskano 51-procentowe zmniejszenie częstości epizodów w grupie z DBP ≤ 80 mm Hg w porównaniu z grupą z DBP ≤ 90 mm Hg ($p = 0,005$). Dzięki stosowaniu ASA

zmniejszono ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych o 15% ($p = 0,03$) i zawałów serca o 36% ($p = 0,002$), natomiast nie zaobserwowano takiego wpływu ASA na częstość udarów. Efekty podawania ASA były znamienne u mężczyzn, lecz nie u kobiet. W grupie otrzymującej ASA liczba krwawień była wyższa ($p < 0,001$).

Szczególne grupy chorych

Pacjent z niewydolnością serca i nadciśnieniem tętniczym

Przez wiele lat problem stosowania antagonistów wapnia u chorych z niewydolnością serca wzbudzał kontrowersje. Bardzo obiecujące wyniki badania *Prospective Randomized Amlodipine Survival Evaluation* (PRAISE) z zastosowaniem amlodipiny nie zostały potwierdzone w badaniu PRAISE II [10]. W efekcie leków z tej grupy nie zaleca się w terapii niewydolności serca. Niekiedy jednak u chorych z niewydolnością serca, mimo stosowania inhibitora ACE, diuretyka i β -adrenolityku nie udaje się uzyskać normalizacji ciśnienia tętniczego. Badanie *Vasodilator-Heart Failure Trial Study* (V-HeFT III) zaplanowano w celu oceny skuteczności dołączenia felodipiny do tradycyjnego leczenia (spośród 450 badanych 97% chorych otrzymywało enalapril i 89% diuretyki). Po 1,5 roku terapii grupa leczona felodipiną wykazywała znamienny spadek ciśnienia tętniczego i niewielki wzrost frakcji wyrzutowej (ok. 2%) oraz znaczne obniżenie stężenia peptydu natriuretycznego (ANP, *atrial natriuretic peptic*) w porównaniu z grupą otrzymującą placebo [11]. Nie wykazano różnic w tolerancji wysiłku, śmiertelności i liczbie hospitalizacji. Analizując stężenie noradrenaliny, wykazano, że stosowanie felodipiny nie wpływało na nie negatywnie. Podsumowując, z pewnością nie można zalecać felodipiny jako leku uzupełniającego w terapii niewydolności serca, niemniej jednak stosowanie tego leku u chorych z niewydolnością serca i nadciśnieniem nie wywiera niekorzystnego efektu zarówno na rokowanie, jak i sprawność serca. Na podstawie doniesień dotyczących niekorzystnego wpływu działania α -adrenolityków w niewydolności serca, wyniki badania V-HeFT III stwarzają nową szansę dla pacjentów otrzymujących już inhibitor ACE, β -adrenolityk i diuretyk.

Nadciśnienie tętnicze i niewydolność nerek

Antagoniści wapnia są potencjalnie bardzo korzystnymi lekami w przypadku niewydolności nerek, jednak wyniki badań z zastosowaniem pochodnych dihydropirydynowych są nieco rozczarowujące. Chociaż

wszystkie badania wskazują na dużą skuteczność hipotensyjną, jednak część ich wskazuje na wzrost proteinurii w wyniku stosowania tych leków. Ten niekorzystny efekt wynika z hiperperfuzji w obrębie kłębuszka, do której dochodzi po pochodnych dihydropirydyny, mimo obniżenia ciśnienia tętniczego.

W niedawno opublikowanych wynikach badania *Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial* (IDNT), obejmującego 1715 chorych z nadciśnieniem tętniczym i niewydolnością nerek w przebiegu cukrzycy typu 2, porównywano efekty działania irbesartanu, amlodipiny i placebo [12]. Docelowe wartości ciśnienia wynosiły poniżej 135/85 mm Hg. Oceniano ryzyko podwojenia stężenia kreatyniny, wystąpienie krańcowej niewydolności nerek i śmiertelność. Stwierdzono, że po ponad 2 latach stosowanie irbesartanu zmniejszyło ryzyko wystąpienia wszystkich powikłań o 20% w stosunku do placebo ($p = 0,02$) i o 23% w stosunku do amlodipiny ($p = 0,006$). Ryzyko podwojenia stężenia kreatyniny w grupie leczonej lekiem blokującym receptory AT1 było niższe o 33% niż w grupie otrzymującej placebo ($p = 0,003$) i niższe o 37% w porównaniu z grupą leczoną amlodipiną ($p < 0,001$). Również ryzyko krańcowej niewydolności nerek było mniejsze w przypadku stosowania irbesartanu. Należy jednak zaznaczyć, że najczęstszą przyczyną zgonu wśród chorych z niewydolnością nerek i nadciśnieniem tętniczym jest udar mózgu i obniżanie wartości ciśnienia tętniczego stanowi bardzo istotny cel terapeutyczny. Dlatego w przypadku braku kontroli ciśnienia u chorych z niewydolnością nerek w wyniku stosowania diuretyków i inhibitorów ACE (lub leków blokujących receptory AT1) należy włączyć do terapii antagonistów wapnia. Za takim postępowaniem przemawiają wyniki badania *Nephros*, którego celem było porównanie wpływu inhibitorów ACE (ramipril) i antagonisty wapnia (felodipina) oraz ich skojarzenia na funkcję nerek u chorych z niewydolnością nerek, u których mimo stosowania diuretyka i β -adrenolityku nie uzyskano normalizacji ciśnienia tętniczego [13]. Sytuacje tego typu są bardzo częste w codziennej praktyce. Po 2 latach najlepsze efekty w postaci zwolnienia postępu niewydolności nerek uzyskano w przypadku skojarzenia inhibitora ACE i antagonisty wapnia lub inhibitora ACE stosowanego w monoterapii. Największy efekt hipotensyjny uzyskano w grupie otrzymującej kombinację leków [13].

Dihydropirydynowe pochodne antagonistów wapnia można stosować u pacjentów otrzymujących cyklosporynę. Porównując grupy osób po przeszczepie nerek — leczoną felodipiną i otrzymującą placebo — wykazano, że po 3 miesiącach od transplantacji filtracja kłębuszkowa była znamienne wyższa u chorych otrzymujących antagonistę wapnia (49 ± 18 ml/min *vs.* 40 ± 16 ml/min w grupie placebo) [14].

Pacjenci otrzymujący niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ)

Od wielu lat analizowano kwestię związków między stosowaniem leków przeciwbólowych i przeciwzapalnych a wzrostem ciśnienia. W jednej z pierwszych metaanaliz oceniających tę zależność przeanalizowano wyniki 38 badań randomizowanych z użyciem placebo i 12 badań bez placebo [15]. Stwierdzono, że stosowanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) powodowało podwyższenie ciśnienia o średnio 5,0 mm Hg (szczególnie w wypadku stosowania β -adrenolityków), a najsilniejszy niekorzystny efekt wywoływał piroksydam. W największej z dotychczasowych prospektywnych obserwacji, którą objęto 51 630 kobiet w Stanach Zjednoczonych, wykazano, że stosowanie ASA częściej niż przez 22 dni w ciągu miesiąca zwiększało ryzyko rozwoju nadciśnienia o 21%, stosowanie acetaminofenu o 20%, a przyjmowanie NLPZ o 35% [16]. Również nowe leki przeciwzapalne, takie jak inhibitory cyklooksygenazy 2 (celekoksyb i rofekoksyb), niekorzystnie wpływają na wysokość ciśnienia tętniczego [17]. W badaniu prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby oceniano wpływ obydwu leków na wartość ciśnienia tętniczego i częstość obrzęków podczas 6 tygodni terapii. Spośród 549 chorych otrzymujących rofekoksyb u 14,9% wykazano w tym czasie podwyższenie ciśnienia tętniczego o 20 mm Hg i przekroczenie wartości 140 mm Hg (celekoksyb — 6,9% chorych z grupy 543 osób). Efekt ten był szczególnie widoczny u chorych otrzymujących inhibitory ACE, natomiast u pacjentów otrzymujących antagonistę wapnia lub diuretyk nie wykazywano wzrostu ciśnienia. U 7,7% leczonych rofekoksybem i 4,7% otrzymujących celekoksyb wystąpiły obrzęki.

Niesteroidowe leki przeciwzapalne wpływają na syntezę prostaglandyn w nerkach, zmniejszając filtrację kłębuszkową i retencję sodu. Efekty te są szczególnie wyraźne u chorych z nadciśnieniem sodowrażliwym, niewydolnością nerek, u osób w starszym wieku i u pacjentów leczonych inhibitorami ACE. Na podstawie dotychczas opublikowanych badań można stwierdzić, że efekt hipotensyjny dihydropirydynowych antagonistów wapnia nie podlega niekorzystnemu działaniu NLPZ [18].

Podsumowanie

Dzięki 20 latom doświadczeń dotyczących stosowania dihydropirydynowych antagonistów wapnia w nadciśnieniu tętniczym wykazano, że preparaty o długim czasie działania można stosować:

- u pacjentów w starszym wieku z nadciśnieniem izolowanym skurczowym (Syst-Eur) lub skurczowo-rozkurczowym (STOP-2, INSIGHT);
- u chorych w średnim wieku z nadciśnieniem współistniejącym z innymi czynnikami ryzyka (ALLHAT, HOT);
- u osób długotrwale stosujących NLPZ;
- jako hipotensyjne leczenie wspomagające u chorych z przewlekłą niewydolnością nerek (uzupełnienie do terapii inhibitorem ACE i diuretykiem), niewydolnością serca (uzupełnienie do terapii inhibitorem ACE, β -adrenolitykiem i diuretykiem), chorobą niedokrwienną serca (uzupełnienie do leczenia β -adrenolitykiem i inhibitorem ACE).

Streszczenie

Pochodne dihydropirydyny wykorzystuje się w praktyce klinicznej od przeszło 20 lat. Pochodne krótko-działające, których stosowanie wiązało się ze zbyt gwałtownym obniżeniem ciśnienia i reaktywną stymulacją układu adrenergicznego z wszystkimi jej negatywnymi skutkami, zastępuje się obecnie lekami długodziałającymi, pozbawionymi takich niekorzystnych efektów. W ostatniej dekadzie skuteczność i bezpieczeństwo stosowania długodziałających pochodnych dihydropirydyny stały się przedmiotem kilku dużych badań klinicznych, które objęły łącznie wiele tysięcy chorych. W niniejszej pracy omówiono najważniejsze z nich. Podsumowano też badania uzasadniające stosowanie preparatów z tej grupy w szczególnych subpopulacjach, takich jak chorzy z nadciśnieniem i niewydolnością serca lub nerek, pacjenci w podeszłym wieku lub przyjmujący niesteroidowe leki przeciwzapalne.

słowa kluczowe: antagoniści wapnia, pochodne dihydropirydyny, terapia nadciśnienia tętniczego
Nadciśnienie Tętnicze 2004, tom 8, nr 4, strony 273–277.

Piśmienictwo

1. Grossman E., Messerli F.H., Grodzicki T., Kowey P. Should a moratorium be placed on sublingual nifedipine capsules given for hypertensive emergencies and pseudoemergencies? *JAMA* 1996; 276: 1328–1331.
2. Dubiel J.P., Kawecka-Jaszcz K., Kocemba J. i wsp. Acute and long-term treatment of hypertension with nifedipine in the elderly. *J. Hum. Hypertens.* 1990; 4: 410–414.
3. Binggeli C., Corti R., Sudano I., Luscher T.F., Noll G. Effects of Chronic Calcium Channel Blockade on Sympathetic Nerve Activity in Hypertension. *Hypertension* 2002; 39: 892.
4. Meredith P.A., Elliott H.L. Dihydropyridine calcium channel blockers: basic pharmacological similarities but fundamental therapeutic differences. *J. Hypertens.* 2004; 22: 1641–1648.

5. Staessen J.A., Fagard R., Thijs L. i wsp. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. *Lancet* 1997; 350: 757–764.
6. Hansson L., Lindholm L.H., Ekbom T. i wsp. Randomised trial of old and new antihypertensive drugs in elderly patients: cardiovascular mortality and morbidity the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2 study. *Lancet* 1999; 354: 1751–1756.
7. Brown M.J., Palmer C.R., Castaigne A. i wsp. Morbidity and mortality in patients randomised to double-blind treatment with a long-acting calcium-channel blocker or diuretic in the International Nifedipine GITS study: Intervention as a Goal in Hypertension Treatment (INSIGHT). *Lancet* 2000; 356: 366–372. *Erratum w: Lancet* 2000; 356: 514.
8. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomised to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002; 288: 2981–2997. *Erratum w: JAMA* 2003; 289: 178.
9. Hansson L., Zanchetti A., Carruthers S.G. i wsp. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. HOT Study Group. *Lancet* 1998; 351: 1755–1762.
10. O'Connor C.M., Carson P.E., Miller A.B. i wsp. Effect of amlodipine on mode of death among patients with advanced heart failure in the PRAISE trial. Prospective Randomized Amlodipine Survival Evaluation. *Am. J. Cardiol.* 1998; 82: 881–887.
11. Smith R.F., Germanson T., Judd D. i wsp. Plasma norepinephrine and atrial natriuretic peptide in heart failure: influence of felodipine in the third Vasodilator Heart Failure Trial. V-HeFT III investigators. *J. Card. Fail.* 2000; 6: 97–107.
12. Lewis E.J., Hunsicker L.G., Clarke W.R. i wsp. for the Collaborative Study Group: Renoprotective Effect of the Angiotensin-Receptor Antagonist Irbesartan in Patients with Nephropathy Due to Type 2 Diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2001; 345: 851–860.
13. Herlitz H., Harris K., Teut Rislér T. The effects of an ACE inhibitor and a calcium antagonist on the progression of renal disease: the Nephros Study. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2001; 16: 2158–2165.
14. Madsen J.K., Sorensen S.S., Hansen H.E., Pedersen E.B. The effect of felodipine on renal function and blood pressure in cyclosporin-treated renal transplant recipients during the first three months after transplantation. *Nephrol. Dial. Transplant.* 1998; 13: 2327–2334.
15. Johnson A.G., Nguyen T.V., Day R.O. Do nonsteroidal anti-inflammatory drugs affect blood pressure? A meta-analysis. *Ann. Intern. Med.* 1994; 121: 289–300.
16. Dedier J., Stampfer M.J., Hankinson S.E., Willett W.C., Speizer F.E., Curhan G.C. Nonnarcotic Analgesic Use and the Risk of Hypertension in US Women. *Hypertension* 2002; 40: 604.
17. Whelton A., White W.B., Bello A.E., Puma J.A., Fort J.G. SUCCESS-VII Investigators: Effects of celecoxib and rofecoxib on blood pressure and edema in patients $\geq$ 65 years of age with systemic hypertension and osteoarthritis. *Am. J. Cardiol.* 2002; 90: 959–963.
18. Morgan T., Anderson A. The effect of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on blood pressure in patients treated with different antihypertensive drugs. *Clin. Hypertens. (Greenwich)* 2003; 5: 53–57.