

Je li prošao zenit kalcijevih antagonista?

Did the Zenith of Calcium Antagonists over?

Aleksandar Knežević

Interni odjel

Opća bolnica Zadar

23000 Zadar, Bože Peričića 5

Sažetak Kalcijevski antagonisti jedna su od najviše primjenjivanih skupina kardiovaskularnih lijekova. Po svome farmakološkom učinku i kemijskome sastavu nisu homogeni, nego se dijele na tri podskupine. Dihidropiridinski kalcijevski antagonisti primarno djeluju vazodilatatorno, dok nedihidropiridinski imaju uz taj i učinak na provodni sustav srca. Rabe se za liječenje hipertenzije, koronarne bolesti i pojedinih aritmija. Iako već duže vrijeme postoje mišljenja o povećanome kardiovaskularnom riziku pri primjeni kalcijevskih antagonista, ova skupina lijekova i dalje je važna u terapiji bolesti srca i krvnih žila, poglavito ako u njihovoj primjeni vodimo računa o odabiru bolesnika kojima će najviše koristiti. Također kako većini kardiovaskularnih bolesnika treba kombinirana terapija, to u njoj kalcijevski antagonisti i dalje imaju važno mjesto. Stoga, do dolaska novih lijekova, kalcijevski antagonisti i dalje imaju bitnu ulogu u terapiji kardiovaskularnih bolesti.

Gljučne riječi: kalcijevski antagonisti, kardiovaskularne bolesti, terapija

Summary Calcium antagonists are one of the most utilized class of cardiovascular drugs. Currently available calcium antagonists are not homogenous group, but fall into three distinct structural classes. The primary mechanism of action of dihydropyridines is vasodilatation, but nondihydropyridines has influence on the cardiac conduction system, too. Calcium antagonists are used in the management of hypertension, coronary heart disease and certain cardiac arrhythmias. Despite long time concern about increased cardiovascular risk in patients who are treated with calcium antagonists, this class of drugs are still very important in cardiovascular therapy, especially if the appropriate selection of patients is done. For the most of cardiac patients the multidrug therapy is mandatory and in this therapy calcium antagonists have important place. Until the new classes of cardiovascular drugs will be available, the role of calcium antagonists will be further important in the management of cardiovascular diseases.

Key words: calcium antagonists, cardiovascular diseases, therapy

Kao skupina, kalcijevski su antagonisti među najviše upotrebljivanim kardiovaskularnim lijekovima. Primjenjuju se najviše u liječenju hipertenzije i koronarne bolesti te aritmija srca (poglavito supraventrikularnih). Ipak u posljednje vrijeme, posebno nakon objavljivanja Pahorove metaanalize, dovodi se u pitanje njihovo mjesto u početnoj antihipertenzivnoj terapiji, kao i njihova mogućnost da u monoterapiji reduciraju rizik od nastajanja kardiovaskularnih komplikacija (1). To, uz otprije poznate dvojbe o njihovoj ulozi u terapiji koronarne bolesti i popuštanju srca otvara pitanje o njihovom mjestu u liječenju kardiovaskularnih bolesti te da li prolazi vrijeme te skupine lijekova. Ovaj je članak pokušaj odgovora na to pitanje.

Farmakološki profil kalcijevih antagonista

Kalcijevski antagonisti koji se sada upotrebljavaju pripadaju trima različitim kemijskim skupinama: fenilalkilaminima

(verapamil - Isoptin, PLIVA), benzotiazepinima (diltiazem) i dihidropiridinima (nifedipin). Za svaku od ovih skupina određeno je specifično vezno mjesto u L-tipu (dugodjelujućih, veliko-kapacitetnih) kalcijevskih kanala. Također se zna da postoji različita tkivna specifičnost za svaku od skupina kalcijevskih antagonista (2).

U kardiovaskularnome sustavu postoje dva glavna tipa kalcijevskih kanala, T-tip i L-tip. Kanali T-tipa smješteni su uglavnom u pretkljetkama i pridonose prvoj fazi otvaranja kalcijevskih kanala sinusnog čvora tijekom električne depolarizacije. Stoga ovi kanali reguliraju brzinu rada srca te njihovom blokadom nastaje smanjenje frekvencije srca. Kanali L-tipa bitni su za kasne faze otvaranja kalcijevskih kanala pri nižim voltazama, a smješteni su uglavnom u kljetkama te pridonose kontrakciji srca. Zanimljivo je da kalcijevski antagonisti zapravo potpuno ne blokiraju, nego samo reduciraju otvaranje kalcijevskih kanala, što dovodi do negativnog inotropnog učinka koji je u stvarnosti prikriven ili prevladan aktivacijom simpatikusa.

Poznato je da se svaki kalcijevski kanal L-tipa sastoji od pet podjedinica: α_1 , α_2 , β , γ i δ . Iako se svi kalcijevski

Tablica 1. Klasifikacija kalcijских antagonista

Skupina	I. generacija	II. generacija		III. generacija
(tkivna specifičnost) Dihidropiridini (arterije > srce)	nifedipin nikardipin	nove formulacije (IIa) nifedipin SR nikardipin SR	novi spojevi (IIb) felodipin ER benidipin izradipin manidipin nilvadipin nimodipin nisoldipin nitrendipin	amlodipin lacidipin
Benzotiazepini (arterije = srce)	diltiazem	diltiazem SR		
Fenilalkilamini (arterija < srce)	verapamil	verapamil SR	galopamil	

Adaptirano prema: Luscher TF, Cosentino F. *Drugs* 1998; 55: 509-17.

antagonisti iz sve tri skupine vežu na L_1 -podjedinicu, svaka od skupina ima na toj podjedinici svoje vezno mjesto. Ni jedan od poznatih lijekova ne blokira sva vezna mjesta tako da uvijek ostaje mogućnost za prolaz određene količine kalcija kroz kanal. Time objašnjavamo njihovu nemogućnost da potpuno izazovu prestanak kontrakcije srca odnosno prestanak aktivnosti sinusnog čvora (3) (tablica 1.).

Najbolje je poznato i definirano vezno mjesto za dihidropiridine, što je rezultiralo s nekoliko lijekova iz ove skupine kalcijских antagonista s različitim snagom i specifičnošću učinka. To nije slučaj za fenilalkilamine (npr. galopamil, anipamil ili tiapamil) koji se od verapamila razlikuju po intrinzičnome modelu djelovanja, a ne po snazi i specifičnosti učinka. Osim diltiazema, nema drugih predstavnika benzotiazepina u kliničkoj uporabi zbog teškoća u promjeni molekularne strukture diltiazema, a bez gubitka sposobnosti blokade kalcijских kanala. Stoga različita molekularna struktura, kao i različita vezna mjesta na kalcijском kanalu objašnjavaju razliku u djelovanju između dihidropiridina i fenilalkilamina, premda verapamil i diltiazem imaju klinički sličan učinak iako različito djeluju na kalcijски kanal, što pokazuje da djelovanje kalcijских antagonista na molekularnom nivou nije još potpuno poznato (2).

Tkivna selektivnost smatra se jednom od najvećih prednosti kalcijских antagonista jer smanjuje mogućnost nuspojave, premda može biti i mana jer izaziva adaptivne reakcije drugih tkiva. Mišići skeleta te glatki mišići bronha, traheje i crijeva, kao i živčano tkivo relativno su neosjetljivi na kalcijске antagoniste. Posebno je značajan njihov slab učinak na poprečnoprugastu muskulaturu skeleta jer time ne izazivaju malaksalost, što je jedna od najraširenijih nuspojava beta-blokatora (4).

Verapamil i diltiazem, za razliku od dihidropiridina, imaju učinak na provodni sustav srca. To se tumači mogućim djelovanjem verapamila na kraju kalcijского kanala, ali i različitim veznim mjestima. Njihov je učinak na provodni sustav ovisan o frekvenciji srca. Što se češće otvaraju

kalcijски kanali, to je bolje prodiranje lijeka na vezno mjesto. To objašnjava njihov učinak u paroksizmalnoj supraventrikularnoj tahikardiji (4).

Postoji vidljiva razlika u omjeru djelovanja na muskulaturu krvnih žila u odnosu na muskulaturu srca između tri skupine kalcijских antagonista. Učinak nifedipina deset je puta veći na krvne žile nego na srce, dok su nisoldipin i felodipin tisuću puta vaskularno selektivniji od nifedipina. Ovo se smatralo prednošću jer dopušta perifernu vazodilataciju, a bez značajnog utjecaja na inotropiju miokarda. Ipak se ova koncepcija nije potvrdila u praksi (pogotovo u liječenju angine pectoris i infarkta miokarda te u sekundarnoj prevenciji koronarne bolesti). Naime kalcijски antagonisti koji reduciraju srčanu frekvenciju i inotropiju srca puno su učinkovitiji u gore navedenim indikacijama. Glavna je mana velike vaskularne selektivnosti da može biti kontraproduktivna jer dovodi do refleksne aktivacije simpatikusa s posljedičnom tahikardijom i pojačanom inotropijom, što povećava potrošnju kisika (5).

Većina kalcijских antagonista ima slične farmakokinetičke osobine. Svi imaju malenu i promjenjivu biovaljanost, veliki učinak prvog prolaza kroz jetru, brz nastup učinka, veliko vezanje na proteine plazme, kratak poluživot u plazmi te brojne inaktivne ili slabo aktivne metabolite. Iznimka su noviji dihidropiridini (amlodipin i lacidipin) koji imaju dugo poluvrijeme eliminacije iz plazme, sporu apsorpciju, ali veliku biovaljanost te intenzivnu biotransformaciju u jetri. Sve to pridonosi njihovu prolongiranu učinku koji je duži od 24 sata.

Smatra se da je farmakokinetički profil nifedipina i nikardipina s brzim nastupom učinka i kratkim poluživotom u plazmi odgovoran za njihove brojne nuspojave (6). Ovi su problemi većim dijelom ipak prevladani uvođenjem u uporabu preparata s prolongiranim otpuštanjem aktivne tvari koji se sve više upotrebljavaju.

Kalcijски antagonisti nemaju isti hemodinamski učinak. Redukcija sustavne vaskularne rezistencije i srednjeg arterijskog tlaka veća je nakon primjene nifedipina nego

nakon verapamila ili diltiazema, ali zato ova dva lijeka minimalno utječu na frekvenciju srca. Povećanje istisne frakcije lijeve klijetke, udarnog i minutnog volumena vidljivo je kod svih kalcijских antagonista i proporcionalno je redukciji vaskularne rezistencije (7).

Klinička uporaba kalcijских antagonista

Stabilna angina pectoris

Glavni cilj terapije u stabilnoj angini pectoris je smanjiti simptome bolesti (učestalost i jačinu anginoznih napada) te poboljšati kvalitetu života i prognozu. Teško je postići smanjenje mortaliteta jer je i inače nizak (1-2% na godinu).

Sve tri skupine kalcijских antagonista imaju dokazano djelovanje u ovoj indikaciji, što je provjereno brojnim manjim kliničkim pokusima, i u usporedbi s placebom i s drugim antianginoznim lijekovima, primarno beta-blokatorima (8). U usporedbi s beta-blokatorima nifedipin se pokazao lošijim u tri od pet studija, verapamil boljim u četiri od šest studija i diltiazem jednakim. Nifedipin (brzodjelujući) pokazao se lošijim od drugih kalcijских antagonista najvjerojatnije zbog toga što izaziva refleksnu tahikardiju i povećani kontraktilitet miokarda (2).

U TIBET studiji, u kojoj su sudjelovala 682 ispitanika u trajanju od dvije godine, uspoređeni su učinci atenolola (2x50 mg), srednjedjelujućeg nifedipina (2x20 mg) ili njihove kombinacije u liječenju bolesnika sa stabilnom anginom pectoris. Oba lijeka kao i njihova kombinacija bili su jednako učinkoviti u smanjenju svih znakova reverzibilne ishemijske miokarda za vrijeme testa opterećenja, kao i tijekom 24-satnog elektrokardiografskog praćenja (Holter). Tijekom ispitivanja nije bilo statistički značajne razlike u incidenciji kardijalne smrti, nefatalnog infarkta srca ili nestabilne angine pectoris između tri terapijske skupine. Jedino je broj nuspojava te prekidanja terapije bio značajno veći u nifedipinskoj skupini (9, 10).

U APSIS studiji je 809 bolesnika sa stabilnom anginom pectoris praćeno 3-4 godine. Liječeni su metoprololom 200 mg na dan ili verapamilom 2x240 mg na dan. Nije bilo razlike u incidenciji fatalnih ili nefatalnih kardiovaskularnih zbivanja niti u kvaliteti života (11).

Objektive studije dokazale (upotrebljavajući različite lijekove) da su kalcijски antagonisti jednaki beta-blokatorima u smanjenju simptoma stabilne angine pectoris, kao i u prevenciji kardiovaskularnih komplikacija u bolesnika s ovom bolešću. Postoji razlika u podnošljivosti, što je pokazano većim prekidanjem terapije u bolesnika koji su rabili nifedipin.

Nestabilna angina pectoris

U nekoliko malih randomiziranih dvostruko slijepih ispitivanja kalcijски su antagonisti dokazali svoju učinkovitost u

smanjenju simptoma i znakova ishemijske u nestabilnoj angini koja se može usporediti s učinkom beta-blokatora (12).

U najvećem od njih (HINT - Holland Interuniversity Trial) uspoređivani su brzodjelujući nifedipin i metoprolol. Iako nije bio statistički značajan, ipak je opažen povećan rizik nastanka infarkta i rekurentne angine za 16% u skupini liječenoj nifedipinom (u usporedbi s placebom), dok je skupina liječena metoprololom ili kombinacijom metoprolola i nifedipina imala trend redukcije ovih zbivanja za 20% (13). Dihidropiridini druge generacije nisu ispitivani u ovoj indikaciji (14).

Liječenje verapamilom i diltiazemom može u ovoj indikaciji imati prednost u odnosu na liječenje dihidropiridinima, posebno u bolesnika s normalnom sistoličkom funkcijom lijeve klijetke. Smanjenje frekvencije srca, kontraktiliteta miokarda te tlačnog opterećenja vjerojatno dovodi do povoljnog učinka nedihidropiridinskih kalcijских antagonista u ovih bolesnika (14).

U vazospastičnoj angini glavni je mehanizam nastanka spazam velikih koronarnih arterija. Kako svi kalcijски antagonisti učinkovito preveniraju i smanjuju ovaj spazam, to su vrlo učinkoviti u ovoj indikaciji, premda nema direktnih dvostruko slijepih pokusa u kojima bi se međusobno uspoređivali (2).

Prema Smjernicama Europskoga kardiološkog društva za liječenje akutnoga koronarnog sindroma, uporaba kalcijских antagonista (daje se prednost nedihidropiridinskim), treba se ograničiti na bolesnike u kojih su beta-blokatori kontraindicirani ili ih ne podnose, na bolesnike s vazospastičnom anginom te na one kod kojih ne možemo kontrolirati simptome uporabom beta-blokatora i nitrata. Dihidropiridinski kalcijски antagonisti u nestabilnoj angini pectoris ne bi se smjeli upotrebljavati bez istodobne primjene beta-blokatora (15).

Infarkt miokarda

U ovoj indikaciji najviše je ispitivan brzodjelujući nifedipin. U TRENTO studiji uspoređivan je nifedipin 4x10 mg s placebom primijenjen unutar 24 sata od nastanka stenokardije. Nakon mjesec dana nađen je statistički neznatčan porast mortaliteta od 7% (16). Nifedipin 3x20 mg u usporedbi s placebom primijenjen u prvih nekoliko dana nakon akutnog infarkta ispitivan je u SPRINT II studiji. Ispitivanje je ranije prekinuto jer je zamijećen 33%-tni porast ranog mortaliteta u nifedipinskoj skupini (17). U metaanalizi 16 pokusa s brzodjelujućim nifedipinom u koje je bilo uključeno 8350 bolesnika, za vrijeme ili nakon infarkta miokarda odnosno nestabilne angine pectoris, nađen je 16%-tni porast mortaliteta koji se mogao povezati s visinom primijenjene doze lijeka (18). Ima malo podataka u literaturi o ostalim dihidropiridinima (uključujući i dugodjelujući nifedipin) u ovoj indikaciji.

U najvećem ispitivanju s diltiazemom (MDIPT) u kojem je sudjelovalo 2466 bolesnika nađen je statistički neznatčan porast mortaliteta za 2%. U daljnjoj analizi nađeno

je kod bolesnika sa znakovima popuštanja srca povećanje kardijalne smrtnosti i nefatalnog infarkta miokarda za 41%, dok je u skupini bolesnika bez znakova srčanog popuštanja nađena 23%-tna redukcija ovih zbivanja (19). U ispitivanju u kojem je diltiazem primjenjivan u bolesnika s non-Q-infarktom srca nađeno je statistički značajno ($p < 0,05$) smanjenje incidencije reinfarkta srca u prva dva tjedna terapije. Mortalitet je ostao nepromijenjen (20).

Nedavno objavljena INTERCEPT studija, rađena na bolesnicima s akutnim infarktom miokarda nakon trombolitičke terapije, a bez znakova popuštanja srca, pokazala je smanjenje kardijalnog mortaliteta, nefatalnog reinfarkta i refraktorne ishemijske u skupini tretiranoj diltiazemom u odnosu na placebo (22,6% : 29,5%; $p = 0,07$). Uporaba diltiazema smanjila je incidenciju nefatalnog infarkta i refraktorne ishemijske za 26% ($p = 0,05$), nefatalnog infarkta i revaskularizacije miokarda za 37% ($p = 0,03$) te redukciju revaskularizacije miokarda za 42% ($p = 0,03$) (21).

U DAVIT II studiji koja je rađena s verapamilom u bolesnika nakon akutnog infarkta miokarda nađena je statistički značajna redukcija mortaliteta i reinfarkta u odnosu na placebo, i to primarno zbog redukcije reinfarkta, dok redukcija mortaliteta nije bila statistički značajna. Taj se učinak pripisuje smanjenju ishemijske miokarda jer je opaženo manje anginoznih napada u skupini liječenoj verapamilom, najvjerojatnije zbog niže frekvencije srca i nižeg tlaka kao učinka terapije verapamilom. U bolesnika bez znakova popuštanja srca redukcija rizika od nastajanja kardiovaskularnih zbivanja od 20 do 26%, usporediva je s učinkom beta-blokatora (22).

Nakon infarkta miokarda u bolesnika kod kojih je primjena beta-blokatora kontraindicirana ili ih ne podnose mogu se primjenjivati diltiazem ili verapamil ako nemaju znakove popuštanja srca ili AV bloka. Diltiazem se može primjenjivati u bolesnika s non-Q-infarktom miokarda, ali koji nema znakove popuštanja srca. Primjena brzodjelujućeg nifedipina u infarktu miokarda je kontraindicirana, dok za ostale dihidropiridine nema dovoljno podataka da bi se odredilo njihovo mjesto u terapiji akutnog infarkta srca (23).

Zatajenje srca

Iako bi antagonisti kalcija na osnovi svojih farmakodinamičkih osobina (primarno arterijska vazodilatacija) trebali imati povoljan učinak na bolesnike sa zatajenjem srca, ove teoretske pretpostavke nisu potvrđene u kontroliranim kliničkim pokusima. Njihova primjena nije dovela do smanjenja simptoma zatajenja srca niti do povećanja tolerancije opterećenja, a može izazvati teže kardiovaskularne nuspojave (edem pluća, kardiogeni šok, pogoršanje sistoličke funkcije lijeve klijetke). Stoga se općenito ne preporučuju za liječenje zatajenja srca uzrokovanog sistoličkom disfunkcijom, posebno diltiazem i verapamil zbog negativnog inotropnog učinka (24).

Iznimku čine dva dihidropiridina (amlodipin i felodipin) koji se na osnovi kliničkih pokusa mogu uzeti u obzir kao

dopunska terapija u bolesnika s arterijskom hipertenzijom ili anginom pektoris.

U PRAISE studiji su ispitivani bolesnici s jakim zatajenjem srca (NYHA klasifikacije III-IV), koji su uz standardnu terapiju dobivali amlodipin do 10 mg na dan ili placebo. Primarni cilj ispitivanja bio je smanjiti kombinirani rizik od smrtnosti te hospitalizacije zbog kardiovaskularnih indikacija, a sekundarni cilj ispitivanja bio je ispitati utjecaj terapije na preživljenje. Nije bilo razlike između amlodipina i placeba u primarnome cilju ispitivanja, dok je zapažen trend smanjenja mortaliteta u amlodipinskoj skupini (38% placebo : 33% amlodipin, $p = 0,07$), najviše zbog smanjenja mortaliteta u skupini bolesnika s neishemičnom kardiomiopatijom. Na osnovi ovog ispitivanja zaključeno je da amlodipin ima neutralan učinak na preživljenje bolesnika sa zatajenjem srca (25).

U V-HeFT III studiji ispitivan je učinak felodipina ili placeba, kao dodatka standardnoj terapiji, na toleranciju napora i preživljavanje u bolesnika s umjerenim zatajenjem srca. 450 bolesnika dobivalo je felodipin 10 mg na dan ili placebo. Felodipin nije imao učinka ni na jedan od ciljeva studije. Kako je mortalitet u studiji bio malen, nije moguće potpuno ocijeniti učinak felodipina na preživljavanje (26).

Arterijska hipertenzija

Hipertenzija je jedan od najvećih rizičnih čimbenika za kardiovaskularne bolesti, posebno jer je često povezana i s drugim faktorima rizika kao što su pušenje, dislipidemije ili dijabetes. Kalcijски antagonisti imaju važno mjesto u liječenju hipertenzije zbog njihove sposobnosti izazivanja jake vazodilatacije. Prema postojećim Smjernicama za liječenje hipertenzije Svjetske zdravstvene organizacije ova skupina lijekova ima dokazani učinak u prevenciji moždanog udara u starijih bolesnika sa sistoličkom hipertenzijom te se primarno preporučuju kao početna terapija u ovoj skupini bolesnika, kao i u crnaca. Daje se prednost dugodjelujućim pripravcima, dok bi one s kratkim djelovanjem trebalo izbjegavati (27). Prema još valjanim američkim smjernicama za liječenje hipertenzije iz 1997. g. (JNC VI) kao primarna terapija za hipertenziju preporučuju se diuretici i beta-blokatori, dok se kalcijски antagonisti mogu primijeniti kao alternativa tim lijekovima u: starijih bolesnika s izoliranom sistoličkom hipertenzijom (dugodjelujući dihidropiridini), Raynaudovim sindromom, anginom pektoris, atrijskom tahikardijom i fibrilacijom, hipertenzijom uzrokovanom ciklosporinom, dijabetesom s proteinurijom, migrenom te infarktom miokarda (diltiazem ili verapamil) (28).

Unatoč ovim preporukama, već nekoliko godina vodi se rasprava o mjestu kalcijских antagonista kao prvog lijeka u hipertenzivnih bolesnika te o povećanom kardiovaskularnom riziku u hipertoničara koji ih uzimaju u monoterapiji (29). Dvije metaanalize objavljene u Lancetu u prosincu 2000. g. imaju ponešto različit zaključak o ovome pitanju. U već spomenutoj Pahorovoj metaanalizi zaključuje se da hipertenzivni bolesnici koji se liječe kalcijским antagonistima u monoterapiji, imaju značajno povećan rizik od infarkta srca (za 26%), zatajenja srca (za 25%) te kombinirani rizik od težih kardiovaskularnih

komplikacija (10%) u usporedbi s onima koji rabe druge antihipertenzivne lijekove. Rizik od moždanog udara u tih je bolesnika manji 10%, ali nije statistički značajan. Ukupni mortalitet, kao i kardiovaskularni mortalitet nije se razlikovao u bolesnika koji su liječeni kalcijским antagonistima u usporedbi s drugim antihipertenzivima. Ovi zaključci vrijede za sve tri skupine kalcijских antagonista, a preporuka autora rada je da se kalcijски antagonisti ne bi trebali upotrebljavati kao inicijalni antihipertenzivi (1). Prema drugoj metaanalizi rađenoj od BPLT (Blood Pressure Lowering Treatment) skupine, terapija kalcijским antagonistima u usporedbi s konvencionalnim lijekovima (diuretici, beta-blokatori) ima statistički značajnu redukciju rizika od moždanog udara (14%), ali i statistički neznajno veću incidenciju koronarne srčane bolesti (12%) te srčanog zatajenja (15%). Učinkovitost ACE inhibitora u redukciji kardiovaskularnog rizika slična je onoj diuretika i beta-blokatora (30).

Prema Staessenovoj metaanalizi koja je analizirala 9 pokusa rađenih na 62605 ispitanika kalcijски antagonisti u usporedbi s beta-blokatorima i diureticima bolje štite od moždanog udara nego od infarkta miokarda, što u konačnici daje jednaku učinkovitost u prevenciji kardiovaskularnih bolesti (31).

Na kraju možemo zaključiti da u odabiru kalcijskog antagonista kao primarnog antihipertenziva trebamo procjenjivati individualni rizik svakog bolesnika, kao i moguće kontraindikacije za njihovu primjenu, ali i primjenu drugih lijekova. U kombiniranoj terapiji, koja je nužna većini bolesnika, kalcijски antagonisti mogu se rabiti bez ograničenja, naravno uzimajući u obzir moguće kontraindikacije u pojedinog bolesnika.

Zaključak

Od svog pronalaska 1967. g. kalcijски su antagonisti postali važna skupina lijekova za terapiju kardiovaskularnih bolesti. Primarno djelujući na ometanje ulaska kalcija u stanicu, a koji je bitan u vaskularnome tkivu za kontrakciju i stvaranje impulsa, kalcijски antagonisti smanjuju kontraktilnost srčanog mišića te povećavaju koronarnu i sustavnu vazodilataciju. Ovi učinci su bitni

za njihovo djelovanje u koronarnoj bolesti srca, hipertenziji te pojedinim aritmijama.

Kalcijски antagonisti nisu homogena skupina lijekova, dok dihidropiridinski imaju primarno učinak na vaskularnu rezistenciju, nedihidropiridinski uz taj učinak dodatno djeluju i na provodni sustav srca.

Iako se puno upotrebljavaju u terapiji kardiovaskularnih bolesti, primarno hipertenzije, posljednjih nekoliko godina stalno je prisutna dilema o mogućem većem kardiovaskularnom riziku u bolesnika koji ih primjenjuju. Dilema je nastala nakon metaanaliza koje su pokazale nešto veći rizik od infarkta miokarda i zatajenja srca u bolesnika koji uzimaju kalcijские antagoniste kao monoterapiju u hipertenziji (1, 29). Također odranije je poznata, na osnovi kontroliranih kliničkih ispitivanja, njihova ograničena uloga u terapiji akutnoga koronarnog sindroma i zatajivanja srca (15, 24).

Ova saznanja otvorila su pitanje je li prošao zenit kalcijских antagonista u kardiovaskularnoj terapiji. Naravno na takvo pitanje nije lako odgovoriti, ali činjenica da su sadašnje Smjernice u kojima se uloga kalcijских antagonista ne dovodi u pitanje kao primarne terapije u hipertenziji olakšava odgovor (27, 28). Uostalom u lani objavljenim kanadskim preporukama za liječenje hipertenzije, ova skupina lijekova i dalje se preporuča kao inicijalna terapija hipertenzije (dugodjelujući dihidropiridini) (32). Možda će rezultati ALLHAT studije koji bi trebali uskoro biti poznati i gdje se uspoređuje liječenje hipertenzije amlodipinom, klortalidonom i lizinoprilom, a zbog kojih je odgođeno donošenje američkih JNC VII smjernica za liječenje hipertenzije, odgovoriti na pitanje o mjestu kalcijских antagonista u terapiji hipertenzije i prevenciji kardiovaskularnih bolesti (33).

Također spoznaje da u liječenju kardiovaskularnih bolesti moramo terapiju prilagoditi pojedinomu bolesniku te da često monoterapija nije dostatna za dobru kontrolu bolesti, ostavlja dosta prostora za primjenu kalcijских antagonista. Stoga iako je možda zenit tih lijekova doista prošao, poglavito jer su na pomolu potpuno nove skupine kardiovaskularnih lijekova, kalcijские ćemo antagoniste još dugo primjenjivati u liječenju bolesti srca i krvnih žila.

Literatura

1. PAHOR M, PSATY BM, ALDERMAN MH i sur. Health outcomes associated with calcium antagonists compared with other first-line antihypertensive therapies: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet* 2000; 356:1949-54.
2. FERRARI R. Major differences among the three classes of calcium antagonists. *Eur Heart J* 1997; 18 (Suppl A): A56-70.
3. GLOSSMAN H, FERRY DR, GOLL A i sur. Calcium channels: Basic properties as revealed by radioligand binding studies. *J Cardiovasc Pharmacol* 1985; 7 (Suppl 6): S20-30.

4. OPIE LH. Calcium channel antagonists in the treatment of coronary artery disease: fundamental pharmacological properties relevant to clinical use. *Prog Cardiovasc Dis* 1996; 38: 273-90.
5. GODFRAIND T, SALOMONE S, DESSY C i sur. Selectivity scale of calcium antagonists in the human cardiovascular system based on *in vitro* studies. *J Cardiovasc Pharmacol* 1992; 20(Suppl 5): S34-41.
6. REID JL, MEREDITH PA, DONNELLY R i sur. Pharmacokinetics of calcium antagonists. *J Cardiovasc Pharmacol* 1988; 12: S22-6.
7. FERRARI R, CUCCHINI F, BOLOGNESI R i sur. How do calcium antagonists differ in clinical practice. *Cardiovasc Drugs Ther* 1994; 8: 565-75.
8. OPIE LH. Calcium channel antagonists part II: use and comparative properties of the three prototypical calcium antagonists in ischemic heart disease, including recommendations based on an analysis of 41 trials. *Cardiovasc Drugs Ther* 1988; 1: 461-91.
9. FOX KM, MULCHAHY D, FINDLAY I, FORD I, DARGIE JH on behalf of the TIBET study group. The total ischaemic burden European Trial (TIBET). Effects of atenolol, nifedipine SR and their combination on the exercise test and the total ischaemic burden in 608 patients with stable angina. *Eur Heart J* 1996; 17: 96-103.
10. DARGIE JH, FORD I, FOX KM on behalf of the TIBET study group. Total ischaemic burden European Trial (TIBET). Effects of ischemia and treatment with atenolol, nifedipine SR and their combination on outcome in patients with chronic stable angina. *Eur Heart J* 1996; 17: 104-12.
11. REHNQVIST N, HJEMDAHL H, BILLING E i sur. Effects of metoprolol vs. verapamil in patients with stable angina pectoris. The Angina Prognosis Study in Stockholm (APSIS). *Eur Heart J* 1996; 17: 76-81.
12. YUSUF S, WITTERS J, FRIEDMAN I. Overview of results of randomized clinical trials in heart disease. II. Unstable angina, heart failure, primary prevention with aspirin, and risk factor modification. *JAMA* 1988; 260: 2559-63.
13. LUBSEN J, TIJSSEN JG. Efficacy of nifedipine and metoprolol in the early treatment of unstable angina in the coronary care unit: findings from the Holland Interuniversity Nifedipine/metoprolol Trial (HINT). *Am J Cardiol* 1987; 60: 18A-25A.
14. YEGHIARIZARIANS Y, BRAUNSTEIN JB, ASKARI A, STONE PH. Unstable angina pectoris. *N Engl J Med* 2000; 342: 101-14.
15. BERTRAND ME, SIMOONS ML, FOX KAA i sur. Task force of the European society of cardiology. Management of acute coronary syndromes: acute coronary syndromes without persistent ST segment elevation. *Eur Heart J* 2000; 21: 1406-32.
16. WILCOX RG, HAMPTON JR, BANKS DC i sur. Trial of Early Nifedipine in Acute Myocardial Infarction: the TRENT study. *BMJ* 1986; 293: 1204-8.
17. GOLDBOURT U, BEHAR S, REICHER-REISS H, ZION M, MANDELZWEIG I, KAPLINSKY E. Early administration of nifedipine in suspected acute myocardial infarction: the Secondary Prevention Reinfarction Israel Nifedipine Trial 2 Study. *Arch Intern Med* 1993; 153: 345-53.
18. FURBERG CD, PSATY BM, MEYER JV. Nifedipine: dose-related increase in mortality in patients with coronary heart disease. *Circulation* 1995; 92: 1326-31.
19. Multicenter Diltiazem Postinfarction Trial Research Group. The effect of diltiazem on mortality and reinfarction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1988; 319: 385-92.
20. GIBSON RS, BODEN WE, THEROUX P i sur. Diltiazem and reinfarction in patients with non Q wave myocardial infarction. *N Engl J Med* 1988; 319: 385-92.
21. BODEN WE, Van GILST WH, SCHELDEWAERT RG i sur. Diltiazem in acute myocardial infarction treated with thrombolytic agents: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2000; 335: 1751-6.
22. Danish Study Group on Verapamil in Myocardial Infarction. Effect of verapamil on mortality and major events after acute myocardial infarction (the Danish Verapamil Infarction Trial II-DAVIT II). *Am J Cardiol* 1990; 66: 779-85.
23. Committee on Management of Acute Myocardial Infarction. ACC/AHA guidelines for the management of patients with acute myocardial infarction. Executive summary. *Circulation* 1996; 94: 2341-50.
24. REMME WJ, SWEDBERG K i sur. Task Force of the European society of cardiology. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. *Eur Heart J* 2001; 22: 1527-60.
25. PACKER M, O'CONNOR CM, GHALI JK, PRESSLER ML, CARSON PE, BELKIN RN i sur. For the Prospective Randomized Amlodipine Survival Evaluation Study Group. Effect of amlodipine on morbidity and mortality in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 1996; 335: 1107-14.
26. COHN JN, ZIESCHE S, SMITH R, ANAND I, DUNKMAN WB, LOEB H i sur. For the Vasodilator-Heart Failure Trial (V-HeFT) Study Group. Effect of the calcium antagonist felodipine as supplementary vasodilator therapy in patients with chronic heart failure treated with enalapril: V-HeFT III. *Circulation* 1997; 96:856-63.
27. Guidelines Subcommittee. 1999 World Health Organization - International Society of Hypertension. Guidelines for the management of hypertension. *J Hypertens* 1999; 17: 151-83.
28. Sixth report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. *Arch Intern Med* 1997; 157: 2413-46.
29. McMURRAY J, MURDOCH D. Calcium-antagonist controversy: the long and short of it? *Lancet* 1997; 349: 585-6.
30. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood-pressure-lowering drugs: results of prospectively designed overviews of randomised trials. *Lancet* 2000; 356: 1955-64.
31. STAESSEN JA, WANG JG, THIJLS L. Cardiovascular protection and blood pressure reduction: a meta-analysis. *Lancet* 2001; 358: 1305-15.
32. The 2001 Canadian Hypertension Recommendations. <http://www.chs.md>.
33. DAVIS BR, CUTLER JA, GORDON DJ i sur. Rationale and design for the Antihypertensive and Lipid Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *Am J Hypertens* 1996; 9: 342-60.