

KALCIUMANTAGONISTER

Stor vävnadsselektivitet grunden för den terapeutiska användningen

Kalciumantagonister är kliniskt etablerade läkemedel vid behandling av flera kardiovaskulära sjukdomar. En specifik subtyp av späningskänsliga kalciumkanaler (L-kanalen) är målet för samtliga dessa läkemedel. De tre huvudgrupperna av kalciumantagonister (fenylalkylaminer, bensotiazepiner och dihydropyridiner) har olika bindningsställen på L-kanalen och uppvisar olika selektivitet för vaskulär glatt muskulatur och retledningssystemet i hjärtat. Den molekylära verkningsmekanismen är unik för varje enskild huvudgrupp, men skillnader förekommer också mellan enskilda preparat inom gruppen dihydropyridiner.

Kalciumjonen har genom evolutionen förblivit en av de viktigaste budbärarna för reglering av olika cellulära funktioner. Särskilda kanaler i cellmembranet för kalcium har påvisats hos i stort sett alla djurarter och på varje cell i kroppen [1]. Det kan därför tyckas märkligt att läkemedel som påverkar dessa kanaler är kliniskt användbara vid flera kardiovaskulära sjukdomar, alltifrån hypertoni, angina pectoris och supraventrikulär takyarytmi till Raynauds sjukdom och cerebral vasospasm efter subaraknoidalblödning. Kalciumantagonisterna har emellertid en oänd selektivitet för vaskulär glatt muskulatur och retledningssystemet i hjärtat, vilket utgör grunden för deras kliniska användbarhet. Vävnadsselektivitet är

Författare

EDWARD D HÖGESTÄTT

docent, universitetslektor, biträdande överläkare

KARL-ERIK ANDERSSON

professor, överläkare, båda vid avdelningen för klinisk farmakologi, Universitetssjukhuset i Lund.

också den gemensamma nämnaren för deras terapeutiska effekter [2]. Här redogörs för L-kanalens uppbyggnad, funktion och distribution samt för den molekylära bakgrunden till kalciumantagonisternas unika vävnadsselektivitet. Den aktuella frågan om allvarliga biverkningar blir också belyst.

Klassifikation av kalciumantagonister

Namnet kalciumantagonist används för läkemedel som minskar kalciumflödet i cellen genom att hämma en speciell subtyp av späningskänsliga kalciumkanaler. Kalciumantagonister kan indelas i tre huvudgrupper [3] med utgångspunkt i deras kemiska struktur (av Läkemedelsverket godkända substanser inom parentes): fenylalkylaminer (verapamil), bensotiazepiner (diltiazem) och dihydropyridiner (amlodipin, felodipin, isradipin, nifedipin, nikardipin, nimodipin, nisoldipin). Verapamil, som är ett papaverinderivat, beskrevs redan i början av 1960-talet men lanserades först felaktigt som en β -receptorblockerare. Benämningen kalciumantagonist infördes av Albert Fleckenstein 1969 på basen av studier av verapamils effekter på hjärtmuskulatur. Han visade bl a att den negativa inotropa effekten av verapamil på isolerad papillarmuskel kunde motverkas om kalciumkoncentrationen i den omgivande lösningen höjdes [4].

Subtyper av kalciumkanaler

Kalciumkanaler kan grovt indelas i späningskänsliga och ligandstyrda kanaler. Späningskänsliga kalciumkanaler finns på de flesta celltyper med några få undantag. Deras betydelse för cellens funktion varierar mellan olika vävnader, och i vissa fall har man inte säkert kunnat fastställa deras funktion. De brukar indelas i låg- och högtröskelkanaler beroende på vilken grad av membranpolarisation som krävs för att de skall aktiveras [5, 6]. Endast en typ av lågtröskelkanaler har identifierats (T). Däremot har fem typer av högtröskelkanaler (L, N, P, Q, R) avgränsats med utgångspunkt i deras elektrofysiologiska och farmakologiska egenskaper (Tabell



SERIE

Läkemedelsmekanismer

Tidigare artiklar i serien »Läkemedelsmekanismer» har publicerats i Läkartidningen 19/97 och 26-27/97.

D). De kliniskt använda kalciumantagonisterna hämmar selektivt L-kanalen.

L-kanalens struktur

Den intakta L-kanalen är, i likhet med många andra jonkanaler, en heterooligomultimer; den är alltså uppbyggd av flera olika subenheter (Figur 1). Fem subenheter av L-kanalen har identifierats (α_1 , β , α_2 , δ , γ), men en av dessa (γ) förekommer enbart i skelettmuskulatur [6, 7]. Gener för samtliga subenheter har isolerats och strukturbestämts.

Subenheterna α_2 och δ är sammanlänkade med disulfidbryggor och härrör båda från samma gen. Varje α_1 -subenhet är uppbyggd av fyra domäner eller regioner. Varje domän består i sin tur av sex hydrofoba segment (S1-S6), som genomlöper cellmembranet (Figur 1). Slingan mellan S5 och S6 i varje domän (P-slingan) utgör väggen i själva kalciumporen. Det fjärde transmembranösa segmentet (S4) i varje domän innehåller rikligt med positivt laddade aminosyror och fungerar troligen som sensor av membranpotentialen. Det är oklart vad de övriga subenheterna har för funktion, men β -subenheten tycks kunna påverka kanalens elektrofysiologiska och farmakologiska egenskaper om den uttrycks tillsammans med α_1 -subenheten i expressionssystem [8-11].

Kalciumantagonisterna binder sig med hög affinitet till α_1 -subenheten, men bindningsställena är olika för de tre kemiska grupperna av kalciumantagonister [3]. Bindningsstället för fenylalkylaminer har lokaliserats till de inre delarna av kalciumkanalen [6]. Detta innebär att verapamil måste ta sig in i cellen för att utöva sin effekt. Bind-

Tabell I. Subtyper av spänningskänsliga kalciumkanaler.

Fenotyp	Genotyp	Aktiverings-tröskel	Selektiva hämmare	Lokalisation
L	α_{1S}	Hög	Dihydropyridiner, verapamil, diltiazem	Skelettmuskulatur
L	α_{1C}	Hög	Dihydropyridiner, verapamil, diltiazem	Glatt muskulatur, hjärta, nervvävnad
L	α_{1D}	Hög	Dihydropyridiner, verapamil, diltiazem	Endokrin vävnad, nervvävnad
N	α_{1B}	Hög	ω -Conotoxin GVIA ¹	Endokrin vävnad, nervvävnad
P	α_{1A} ?	Hög	ω -Agatoxin IVA ²	Nervvävnad
Q	α_{1A} ?	Hög	ω -Conotoxin MVIIC ³	Nervvävnad
R	α_{1E}	Intermediär	?	Nervvävnad
T	?	Låg	?	Glatt muskulatur, hjärta, nervvävnad, skelettmuskulatur

¹Toxin från *Conus geographus* (havssnigelart) [82]

²Toxin från *Agelenopsis aperta* (spindelart) [82]

ningsställena för dihydropyridiner och bensotiazepiner däremot är belägna i de yttre delarna av kanalproteinet, och sannolikt kan flera dihydropyridinmolekyler binda sig till varje α_1 -subenhet [6, 12, 13].

Var finns L-kanalerna?

Spänningskänsliga kalciumkanaler av L-typ har påvisats i flera olika celltyper, t ex glatta muskelceller, nervceller, endokrina celler samt celler i myokardiet, sinus- och atrioventrikular(AV)-knutan etc (Tabell I). L-kanaler har dock inte övertygande påvisats i vaskulära endotelceller, trombocyter och vissa celler tillhörande immunsystemet [14-16]. Kärllendotelet och trombocyterna kan emellertid påverkas indirekt av kalciumantagonister via en blodtryckssänkning och/eller förbättrade lokala flödesförhållanden.

Riktigt med L-kanaler förekommer i centrala nervsystemet där de framför allt är lokaliserade till nervcellskroppar och proximala dendriter [17-19]. Däremot saknas L-kanaler på nervterminallerna, vilket troligen är bakgrunden till att både central och perifer neurotransmission är relativt intakt i närvaro av kalciumantagonister. Det är oklart vad L-kanalerna har för funktion i centrala nervsystemet, men de kan möjligen vara av betydelse för reglering av gentranskription och långsiktig adaptation av nervcellen. L-kanaler förekommer också på endokrina celler och ofta tillsammans med andra typer av kalciumkanaler (t ex N-kanaler). Denna samexistens av flera olika kanal typer kan delvis förklara varför kalciumberoende sekretion av hormoner ofta är okänslig för kalciumantagonister.

L-kanaler har också påvisats i skelettmuskulatur, men de deltar inte i aktivering av muskelkontraktionen där-

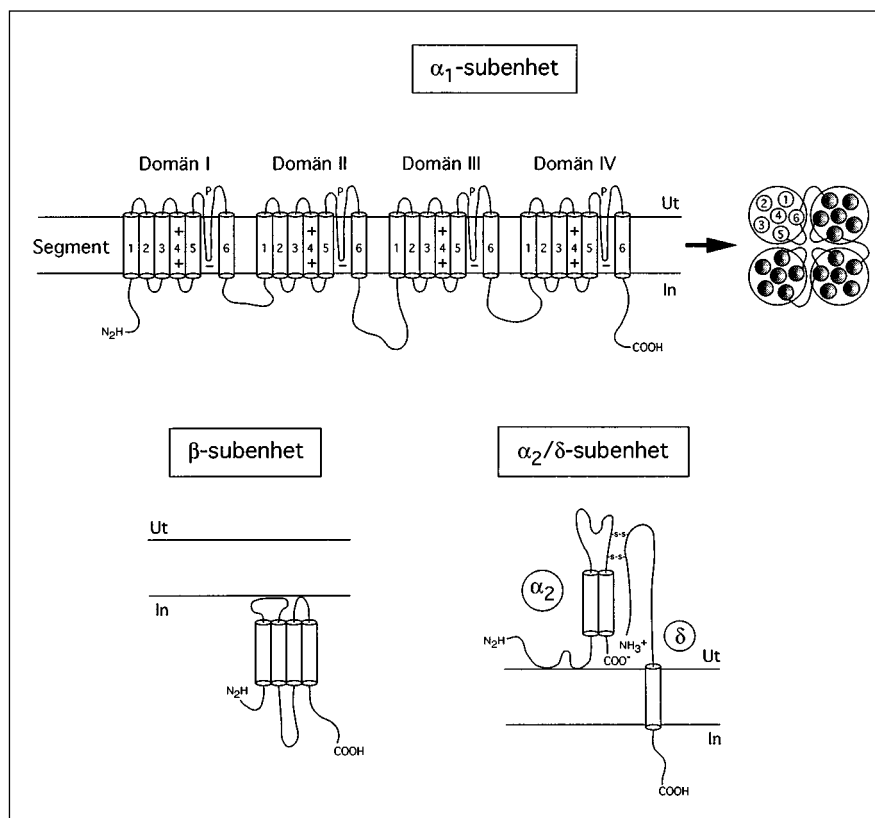
för att de är få i relation till muskelcellens volym och därför att huvuddelen av de kalciumjoner som aktiverar de kontraktile proteinerna frisätts från intracellulära depåer i det sarkoplasmatiska retiklet. Trots relativt få fungerande L-kanaler i skelettmuskulatur finns det rikligt med bindningsställen för kalciumantagonister. Förklaringen till detta är att L-kanalproteinet i skelettmuskulaturen utnyttjas som spänningssensor i T-tubuli för att vid en aktionspotential signalera till det sarkoplasmatiska retiklet att frisätta upplagrat kalcium [20].

L-kanalens funktion i blodkärl och hjärta

Kalciumjonen intar en central plats i regleringen av vaskulär tonus och av kontraktilitet i hjärtat. Inflöde av kalcium genom L-kanaler är en betydelsefull mekanism för att initiera kontraktion av muskelcellerna i såväl hjärta som blodkärl. Under aktionspotentialen i myokardcellen aktiveras L-kanalerna, och kalcium strömmar in i cellen. Dessa kalciumjoner frisätter sedan kalcium från intracellulära depåer (kalciuminducerad kalciumfrisättning). Härigenom erhålls en momentan och kraftig ökning av kalciumjonkoncentrationen i muskelcellen. Detta är en förutsättning för den snabba kontraktionen av hjärtmuskeln under systole. Inflödet av positiva kalciumjoner bidrar även till aktionspotentialens karaktäristiska plåtfas.

Till skillnad från aktionspotentialen i myokardiet och purkinjesystemet är aktionspotentialen i sinusknutan och AV-knutan medierad av enbart L-kanaler. Även den senare delen av pacemakerpotentialen (fas 4) i sinusknutan är L-kanalberoende [21, 22]. En hämning av L-kanalerna i hjärtat kommer därför att leda till dels en negativ inotrop effekt

Figur 1. Uppbyggnad av L-kanalen med tillhörande subenheter. De fyra P-slingorna (P) mellan segment 5 och 6 i varje domän av α_1 -subenheten utgör väggen i själva kanalporen. Segment 4 innehåller rikligt med positivt laddade aminosyror och fungerar troligen som sensor av membranpotentialen.



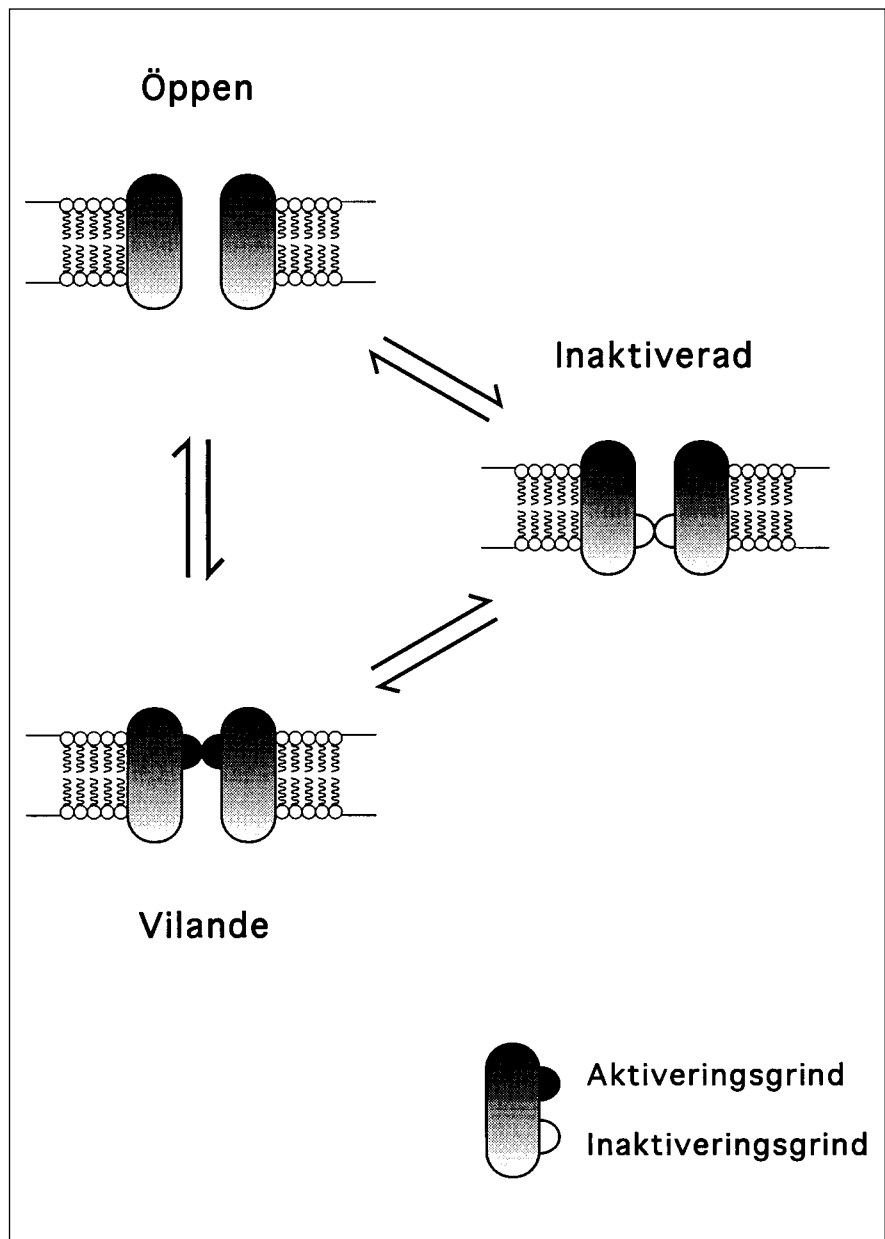
på grund av ett minskat kalciuminflöde i myokardcellen, dels en negativ kronotrop effekt på grund av en minskad excitabilitet och diastolisk depolarisation i sinusknutans celler, dels en negativ dromotrop effekt på grund av en minskad excitabilitet och ledningshastighet i AV-knutan. Dessa effekter har visats för flertalet kalciumantagonister i experimentella studier.

Den elektriska aktiviteten i vaskulär glatt muskel skiljer sig från den i hjärtat i flera viktiga avseenden. Blodkärl uppvisar ingen rytmisk elektrisk aktivitet, och förändringar av membranpotentialen sker vanligen betydligt långsammare än i hjärtat, även om kalciumberoende aktionspotentialer också förekommer. Härigenom kan en graderad aktivering av L-kanalerna erhållas.

Hemodynamiska effekter

Om den cellulära verkningsmekanismen för olika kalciumantagonister är densamma, dvs hämning av kalciuminflödet via L-kanaler, skulle man förvänta sig kvalitativt samma effekter på sinusknutan, AV-knutan, myokardiet, koronarkärl och perifera kärl under in vivo-förhållande. Så är emellertid inte fallet. Vid jämförelse av kronotropa och inotropa effekter av nifedipin, verapamil och diltiazem på hundar vid doser som ger samma grad av blodtrycks-sänkning ökade hjärtfrekvensen markant av nifedipin, mindre med verapamil och nästan inte alls med diltiazem [23]. Verapamil hade en negativ inotrop effekt, nifedipin en positiv, medan kontraktiliteten efter tillförsel av diltiazem var oförändrad.

I en annan studie på hundar jämfördes de hemodynamiska effekterna av dihydropyridinerna lacidipin, nitrendipin och amlodipin med effekterna av verapamil och diltiazem [24]. Man gav medlen intravenöst i minst tre olika doser. Samtliga kalciumantagonister sänkte blodtrycket, men denna effekt var kortvarig efter verapamil och diltiazem. Lacidipin och nitrendipin framkallade en reflexmässig ökning av kontraktilitetsindex, medan amlodipin och mest markant verapamil hade en negativ inotrop effekt. Diltiazem saknade praktiskt taget negativ inotrop effekt. En reflexmässig ökning av hjärtfrekvensen framkallades av lacidipin, nitrendipin och amlodipin, medan verapamil och diltiazem orsakade bradykardi. Verapamil och diltiazem orsakade andra och tredje gradens AV-blockad i de högsta doserna, och något överraskande fann man detta även efter amlodipintillförsel. Det har föreslagits att både bradykardi och den blodtryckssänkande effekten av verapamil och diltiazem i viss utsträckning skulle vara resultat av effekter på centrala nervsystem-



Figur 2. Schematisk bild av L-kanalens tre funktionella tillstånd. Vid membrandepolarisation öppnar sig aktiveringsgrinden och kalciumjoner kan strömma in i cellen. Efter en viss tid stänger sig inaktiveringsgrinden och kanalen övergår i inaktiverat tillstånd. Inaktiveringen är både spännings- och kalciumberoende. Vid varje membranpotential inställer sig en jämvikt mellan dessa kanaltillstånd. Eftersom tröskelvärdet för inaktivering (cirka -40 mV) är lägre än tröskelvärdet för aktivering (cirka -30 mV) kan kanalen sannolikt övergå direkt från vilande till inaktiverat tillstånd utan att först behöva öppnas.

met [25]. Båda verapamil och diltiazem är lipofila och kan därför utan svårighet passera blod-hjärnbarriären [26].

Hos människa ökas hjärtfrekvensen av intravenöst nifedipin, men minskar av diltiazem, medan verapamil oftast inte ger några förändringar [27]. Verapamil och diltiazem har mer uttalade effekter på AV-knutan än nifedipin. Effekten av verapamil på hjärtfrekvensen uppträder tidigare än effekten på kontraktiliteten [28, 29]. En negativ inotrop effekt av nifedipin, verapamil och möjligtvis diltiazem kan ses när medlen injiceras direkt i koronarcirkulationen, men när medlen ges intravenöst framkallar nifedipin en ökning eller ingen ändring i kontraktiliteten, medan verapamil och diltiazem ger en minskning eller ingen ändring av densamma [27]. Det finns således viktiga hemodynamiska skillnader mellan olika kalcium-

antagonister, inte bara mellan dihydropyridiner, verapamil och diltiazem, utan också mellan olika dihydropyridiner.

Vävnadsselektivitet

Funktionella skillnader. Bakgrunden till kalciumantagonisternas väv-

ANNONS

ANNONS

Tabell II. Vilomembranpotential och känslighet för kalciumantagonister i olika vävnader.

Vävnad	Vilomembranpotential, mV	Känslighet för kalciumantagonister
Vaskulär glatt muskulatur	-50 (40-60)	Stor (varierar mellan blodkärl)
Övrig glatt muskulatur	-60 (40-70)	Intermediär (stor variation mellan organsystem)
Hjärtmuskel	-80	Intermediär (verapamil, diltiazem) Liten (dihydropyridiner)
Sinusknutan	-55 (40-60)	Stor (verapamil, diltiazem) Liten (dihydropyridiner)
AV-knutan	-60	Stor (verapamil, diltiazem) Liten (dihydropyridiner)
Nervvävnad	-80	Liten

nadsselektivitet är ofullständigt känd, men sannolikt bidrar flera faktorer. En förutsättning för att över huvud taget få effekt av dessa läkemedel är naturligtvis att L-kanalen finns i den aktuella vävnaden och att dessa kanaler är av väsentlig betydelse för cellernas funktion. Frånvaron av effekt av kalciumantagonister (i relevanta koncentrationer) på kärlendotel och skelettmuskulatur illustrerar detta väl (se ovan). Det kan vara värt att påpeka att även om två vävnader är beroende av L-kanaler för sin funktion kan de uppvisa olika känslighet för kalciumantagonister på grund av att andelen kanaler som måste hämmas för att uppnå en viss grad av funktionshämmning är olika stor i de två vävnaderna.

Man skulle också kunna säga att vävnaderna har olika kalciumkanalreserv (jämför med receptorläran). Även om detta är en tilltalande hypotes för att förklara kalciumantagonisternas vävnadsselektivitet finns det egentligen inget experimentellt stöd för detta.

Strukturella skillnader. Däremot finns det stöd i litteraturen för strukturella skillnader mellan L-kanaler i olika vävnader. Sex isoformer av α_1 -subenheten med varierande vävnadsdistribution har identifierats (Tabell I). Tre av dessa (α_{1S} , α_{1C} , α_{1D}) svarar för uppbyggnaden av L-kanalen och uppvisar känslighet för kalciumantagonister i expressionssystem [6, 30]. α_{1S} -formen finns i skelettmuskulatur och α_{1D} -formen har lokaliserats till hjärna och neuroendokrin vävnad. Endast α_{1C} -formen uttrycks i hjärta och blodkärl, men den förekommer också i centrala nervsystemet.

Olika splitsningsvarianter av mRNA för α_1 -subenheten har också påvisats i olika vävnader [31-33]. Även om dessa varianter inte skiljer sig åt beträffande de aminosyrasekvenser som anses svara för inbindningen av de olika kal-

ciumantagonisterna kan det inte uteslutas att förändringar i avlägsna delar av molekylen skulle kunna påverka bindningsställena via en allosterisk mekanism [34, 35]. β -subenheten förekommer också i olika isoformer (β_{1-4}) och det finns splitsningsvarianter med olika vävnadsdistribution.

Som nämnts ovan kan β -subenheten påverka L-kanalens farmakologiska egenskaper [8, 11]. Sammansättningen av α_1 - och β -subenheter i en viss vävnad skulle härigenom kunna ge L-kanalen unika farmakologiska egenskaper. Dessutom innehåller α_1 - och β -subenheten flera tänkbara fosforyleringsställen, vilket är ytterligare en faktor som skulle kunna ge L-kanalen vävnadsspecifika egenskaper [36, 37]. I vad mån detta bidrar till kalciumantagonisternas vävnadsselektivitet är dock oklart.

Spänningsberoende skillnader. En viktig egenskap hos kalciumantagonister är att effekten och inbindningen till L-kanalen ökar med minskande membranpotential [38-42]. Detta fenomen, som brukar kallas för spänningsberoende (»voltage dependence»), har påvisats för samtliga huvudgrupper av kalciumantagonister i så kallade patch clamp-försök. I dylika försök kan membranpotentialen låsas eller »klamras» vid olika spänningsnivåer varefter L-kanalerna aktiveras med depolarisationspulser. Spänningsberoendet är mer uttalat för dihydropyridiner än för andra grupper av kalciumantagonister.

En teoretisk förklaring till detta spänningsberoende har framförts med utgångspunkt i den så kallade modulerad receptor-hypotesen, som ursprungligen utvecklades för att förklara effekten av lokalanesetika på natriumkanaler [43]. Kalciumkanalen kan, i likhet med natriumkanalen, befinna sig i åtminstone tre olika tillstånd (Figur 2): vilande (tillgänglig för aktivering), öppen

eller inaktiverad (ej tillgänglig för aktivering). Högröskelkanaler av L-typ aktiveras vid en membranpotential på cirka -30 mV. På liknande sätt som för natriumkanalen sker en inaktivering av L-kanalen redan vid en membranpotential (cirka -40 mV) som ligger under röskelvärdet för aktivering [17, 44-46]. Fördelningen av kanalerna mellan de tre tillstånden kommer härigenom att bestämmas av membranpotentialen och den elektriska aktiviteten i vävnaden. Enligt modulerad receptor-hypotesen är affiniteten eller tillgängligheten till bindningsställena för de olika kalciumantagonisterna beroende av vilket tillstånd kanalen befinner sig i.

Kalciumkanalen kan således betraktas som en dynamisk receptor vars bindningsställe för antagonisten mycket snabbt kan förändras över tiden. Från denna modell kan spänningsberoende förutsägas för kalciumantagonister som binder sig bättre till inaktiverade än till vilande kanaler [44]. Konsekvensen blir att effekten av en kalciumantagonist kommer att vara relaterad till membranpotentialen i vävnaden. Eftersom vilomembranpotentialen skiljer sig avsevärt mellan olika vävnader kommer också den L-kanalblockerande effekten av kalciumantagonisterna att uppvisa vävnadsskillnader (Tabell II). Detta kan förklara varför samtliga kalciumantagonister har en uttalad kärldilaterande effekt, men det kan inte förklara varför det föreligger stora skillnader mellan olika kalciumantagonister beträffande förmågan att skilja på hjärta och blodkärl, dvs graden av kärlselektivitet.

Frekvensberoende skillnader. Det visades tidigt i experimentella djurstudier att den L-kanalblockerande effekten av verapamil på hjärtat ökar med stigande stimuleringsfrekvens [4, 38, 47]. Detta fenomen, som brukar kallas för frekvensberoende (»frequency dependence» eller »use dependence»), är betydligt mindre uttalat för nifedipin och andra dihydropyridiner, medan diltiazem intar en mellanställning. Dessa skillnader anses bero på att verapamil och i viss mån även diltiazem lättare kan nå sina bindningsställen på L-kanalerna när aktiveringsgrinden är öppen [48]. Eftersom andelen kanaler som befinner sig i öppet tillstånd ökar med stigande hjärtfrekvens kommer också effekten av verapamil och diltiazem att öka. Andelen kanaler som befinner sig i inaktiverat tillstånd kommer däremot inte att öka i samma omfattning med stigande hjärtfrekvens när inaktiveringen är en relativt långsam process, som endast delvis hinner utvecklas under aktionspotentialen. Detta frekvensberoende är förklaringen till att verapamil och i viss mån även diltiazem är effek-

tiva antiarytmika vid snabba supraventrikulära arytmier, framför allt sådana som har sitt ursprung i atrioventrikulärknutan eftersom denna vävnad är särskilt beroende av L-kanaler för sin funktion (se ovan).

Skillnader mellan olika dihydropyridiner

Även om kalciumantagonister av dihydropyridintyp är kemiskt närbesläktade föreligger stora skillnader i deras fysikaliska, kemiska och farmakokinetiska egenskaper. Flera experimentella djurstudier har jämfört effekterna av olika dihydropyridiner på hjärta och vaskulär glatt muskel. Dessa studier visar övertygande att graden av kärlektivitet kan variera mellan olika dihydropyridiner [49-59]. De framtagna selektivitetskvoterna och den inbördes relationen mellan de olika dihydropyridinerna varierar dock påtagligt mellan olika studier. En stor del av dessa skillnader kan förklaras av att studierna utförts på olika djurslag, blodkärl och hjärtmuskelpreparationer, och av att de experimentella betingelserna varit olika. Eftersom motsvarande systematiska studier på vävnad från människa saknas är det omöjligt att inbördes rangordna de olika preparaten med avseende på kärlektivitet. De studier som genomförts på människa är samtliga parvisa jämförelser mot nifedipin, och de ger alla stöd för hypotesen att graden av kärlektivitet kan variera inom gruppen dihydropyridiner [60-63]. Det är emellertid mera osäkert om dessa skillnader är av klinisk betydelse.

Samtliga dihydropyridiner binder sig till samma bindningsställen på α_1 -subenheten av L-kanalen. Som nämnts ovan är graden av kärlektivitet beroende av hur läkemedlet interagerar med den fungerande kanalen. En selektiv inbindning till inaktiverade kanaler skulle enligt resonemanget ovan vara kopplad till en hög kärlektivitet. Det är emellertid troligt att dihydropyridiner kan binda också till vilande och öppna kanaler, om än med lägre affinitet. Skillnader i förmågan att selektivt binda till inaktiverade kanaler skulle härigenom kunna förklara skillnader i kärlektivitet mellan olika dihydropyridiner, men detta återstår att visa i experimentella studier. Skillnader i vävnadsdistribution eller benägenhet att ackumuleras i cellmembranet i olika vävnader skulle också kunna vara av betydelse för graden av vävnadsselektivitet [3, 64].

Kärlektivitet bra eller dåligt?

Kärlektivitet har ofta framförts som en god egenskap vid behandling av hypertoni och kärllkramp, framför allt

vid samtidig vänsterkammardysfunktion. Detta påstående har emellertid ingen generell giltighet. En negativ såväl kronotrop som inotrop effekt av icke kärlektiva kalciumantagonister skulle kunna minska syrgaskonsumtionen och därmed bidra till behandlingseffekten vid kärllkramp (jämför med β -receptorblockerare).

I en uppmärksammet metaanalys av Furberg och medarbetare [65] hävdas att snabbverkande nifedipin ökar mortaliteten vid ischemisk hjärtsjukdom, en slutsats som dock ifrågasatts av bl a Rafflenbeul [66]. En arteriell baroreflexmedierad sympatikusaktivering (och minskning av vagustonus) med efterföljande hjärtfrekvensökning (och ökning av katekolaminer i plasma) är en välkänd biverkning av kärlektiva kalciumantagonister [67]. Problemet är speciellt uttalat för kortverkande beredningsformer, men det kan också uppkomma vid behandling med långverkande dihydropyridiner, framför allt i anslutning till dosintag [68]. Huruvida en sådan intermittent eller låggradig sympatikusaktivering är skadlig på lång sikt är dock oklart. Jämförande långtidsstudier med olika typer av kalciumantagonister och beredningsformer av dessa torde vara det enda sättet att få svar på denna fråga.

Det bör också nämnas att många kalciumantagonister har effekter som inte kan hänföras till hämning av kalciumkanaler [69], men dessa effekter uppträder vanligen vid koncentrationer som är betydligt högre än de som krävs för att påverka L-kanaler. Det återstår att visa om de har någon betydelse för kalciumantagonisternas terapeutiska effekter eller biverkningar.

Risk för hjärtinfarkt, blödning eller cancer?

Värdet av kalciumantagonister vid behandling av hypertoni har nyligen ifrågasatts med anledning av ett antal epidemiologiska studier som visat en association mellan dessa läkemedel och en ökad risk att insjukna i hjärtinfarkt [70], gastrointestinal blödning [71] och cancer [72, 73]. Det bör dock framhållas att risken för snedvridet urval (»selection bias»), och därmed för inverkan av störfaktorer (»confounding»), är påtaglig vid denna typ av undersökningar, som inte heller ger underlag för en utvärdering av kausalsamband [74-76]. Dessa fynd måste också vägas mot den samlade säkerhetsdokumentationen från andra kliniska och djurtoxikologiska studier, som inte kunnat visa på några dylika samband [se 76, 77-80].

Beträffande de två studier som funnit ett samband mellan cancer och kalciumantagonister är dessutom den bakomliggande hypotesen dåligt under-

byggd och grundar sig på ett antal spekulativa antaganden. Bristen på troliga biologiska förklaringar stärker misstanken att det observerade sambandet är ett resultat av snedvridet urval (eller möjligen en slumpsignifikans). Ett viktigt antagande i studierna har varit att apoptos (programmerad celledöd), som är en delvis kalciumberoende process, är av betydelse för uppkomst av tumörer och/eller tumörtillväxt, vilket är ett i högsta grad kontroversiellt antagande. Även om så skulle vara fallet finns det mycket lite som talar för att denna process är känslig för kalciumantagonister. L-kanalen är bara en av många subtyper av spänningkänsliga kalciumkanaler, som i sin tur utgör en undergrupp till hela familjen kalciumkanaler. Inflöde av kalcium genom kalciumkanaler är dessutom bara en bland många tillgängliga mekanismer för att öka den intracellulära kalciumjonkoncentrationen. Även om kalcium är en viktig intracellulär budbärare finns det flera andra konkurrerande budbärarsystem (t ex cAMP, cGMP, inositoltrifosfat, diacylglycerol etc), vars relativa betydelse kan variera från vävnad till vävnad. Till detta skall adderas inflytandet av membranpotentialen och av cellernas elektriska aktivitetsmönster på känsligheten för kalciumantagonister (se ovan). De flesta av dessa faktorer torde inte vara kända i det aktuella fallet.

De epidemiologiska studierna pekar emellertid på svagheter i den kliniska dokumentationen för kalciumantagonister, och det kanske viktigaste argumentet i debatten har varit bristen på prospektiva interventionsstudier med kliniskt relevanta effektmått som morbiditet och mortalitet [77, 81]. Sådana studier är nödvändiga för att man korrekt skall kunna bedöma den medicinska ändamålsenligheten av kalciumantagonister vid behandling av hypertoni. Turbulensen kring kalciumantagonisterna har dock fört med sig en vitaliserande diskussion om användningen av surrogatvariabler i kliniska studier och om myndighetens bedömningsgrunder vid godkännande av läkemedel. Debatten om kalciumantagonisternas vara eller icke vara lär fortsätta tills endera sida kan prestera övertygande bevis om deras nytta eller skadlighet.

Referenser

2. Uski T, Högestätt ED, Andersson KE. Clinical pharmacology of calcium channels. In: Walsh PPFM, ed. Ion channel and ion pumps metabolic and endocrine relationships in biology and clinical medicine. New York: Springer-Verlag, 1994: 190-226. Endocrinology and Metabolism series, volume 6.
3. Spedding M, Paoletti R. Classification of calcium channels and the sites of action of

- drugs modifying channel function. *Pharmacol Rev* 1992; 44: 363-76.
6. Varadi G, Mori Y, Mikala G, Schwartz A. Molecular determinants of Ca²⁺ channel function and drug action. *Trends in Pharmacological Sciences* 1995; 16: 43-9.
 30. Hofmann F, Biel M, Flockerzi V. Molecular basis for Ca²⁺ channel diversity. *Annu Rev Neuroscience* 1994; 17: 399-418.
 42. Zheng W, Stoltefuss J, Goldmann S, Triggie DJ. Pharmacologic and radioligand binding studies of 1,4-dihydropyridines in rat cardiac and vascular preparations: Stereoselectivity and voltage dependence of antagonist and activator interactions. *Mol Pharmacol* 1992; 41: 535-41.
 44. Bean BP, Sturek M, Puga A, Hermsmeyer K. Calcium channels in muscle cells isolated from rat mesenteric arteries: Modulation by dihydropyridine drugs. *Circ Res* 1986; 59: 229-35.
 48. Lee KS, Tsien RW. Mechanism of calcium channel blockade by verapamil, D600, diltiazem and nitrendipine in single dialysed heart cells. *Nature* 1983; 302: 790-4.
 65. Furberg CD, Psaty BM, Meyer JV. Nifedipine. Dose-related increase in mortality in patients with coronary heart disease. *Circulation* 1995; 92: 1326-31.
 66. Rafflenbeul W. Nifedipine in acute coronary syndromes: Furberg's refrain revisited. *Eur Heart J* 1996; 17: 1147-52.
 67. Ruzicka M, Leenen FHH. Relevance of intermittent increase in sympathetic activity for adverse outcome on short-acting calcium antagonists. In: Brenner JHLBM, ed. *Hypertension: Pathophysiology, diagnosis, and management*. 2nd ed. New York: Raven Press, 1995: 2815-25.
 68. Lindqvist M, Kahan T, Melcher A, Hjemedahl P. Acute and chronic calcium antagonist treatment elevates sympathetic activity in primary hypertension. *Hypertension* 1994; 24: 287-96.
 70. Psaty BM, Heckbert SR, Koepsell TD, Siscovick DS, Raghunathan TE, Weiss NS et al. The risk of myocardial infarction associated with antihypertensive drug therapies. *JAMA* 1995; 274: 620-55.
 71. Pahor M, Guralnik JM, Furberg CD, Carbonin P, Havlik RJ. Risk of gastrointestinal haemorrhage with calcium antagonists in hypertensive persons over 67 years old. *Lancet* 1996; 347: 1061-5.
 72. Pahor M, Guralnik JM, Salive ME, Corti MC, Carbonin P, Havlik RJ. Do calcium channel blockers increase the risk of cancer? *Am J Hypertens* 1996; 9: 695-9.
 73. Pahor M, Guralnik JM, Ferrucci L, Corti MC, Salive ME, Cerhan JR et al. Calcium-channel blockade and incidence of cancer in aged populations. *Lancet* 1996; 348: 493-7.
 74. Ekblom A, Adami HO. Kalciumantagonister och cancer – en översikt. *Information från Läkemedelsverket* 1996; 7(5): 3-5.
 75. Jick H, Jick S, Derby LE, Vasilakis C, Wald Myers M, Meier CR. Calcium-channel blockers and risk of cancer. *Lancet* 1997; 349: 525-8.
 76. Ad Hoc Subcommittee of the Liaison Committee of the World Health Organisation and the International Society of Hypertension. Effects of calcium antagonists on the risks of coronary heart disease and bleeding. *J Hypertension* 1997; 15: 105-15.
 77. Gong L, Zhang W, Zhu Y, Zhu J, Kong D, Page V et al. Shanghai trial of nifedipine in the elderly (Stone). *J Hypertens* 1996; 14: 1237-45.
 82. Olivera BM, Miljanich GP, Ramachandran J, Adams ME. Calcium channel diversity and neurotransmitter release: The ω-Conotoxins and ω-Agatoxins. *Annu Rev Biochem* 1994; 63: 823-67.

En fullständig referenslista kan rekvideras från Docent Edward Högestätt, Avdelningen för klinisk farmakologi, Universitetssjukhuset i Lund, 221 85 Lund; fax 046- 211 19 87; e-post: edward.hogestatt@klinfarm.lu.se

Summary

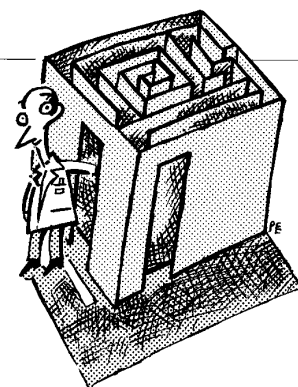
Calcium antagonists; Manifest tissue selectivity the basis of their range of therapeutic usage

Edward D Högestätt, Karl-Erik Andersson

Läkertidningen 1997; 94: 3024-31.

Calcium antagonists are established drugs for the treatment of a number of cardiovascular disorders. A specific subtype of voltage-sensitive calcium channel (the L-channel) is the target of all these drugs. The main subgroups of calcium antagonists (phenylalkylamines, benzothiazepines and dihydropyridines) differ in their binding sites on the L-channel, and are characterised by differences in their selectivity of action *vis-à-vis* vascular smooth muscle and the cardiac conduction system. At a molecular level, each subgroup of calcium antagonists is unique in its mechanism of action, though individual dihydropyridines also differ from each other in this respect. The structure, function and distribution of L-channels, as well as the molecular basis of the unique tissue selectivity of calcium antagonists are described in the article, and the question of serious side-effects is also discussed.

Correspondence: Associate Professor Edward D Högestätt, Dept of Clinical Pharmacology, Universitetssjukhuset i Lund, S-221 85 Lund; E-mail: edward.hogestatt@klinfarm.lu.se



**enligt
min
erfarenhet**

Läkertidningens serie 1990–1992 i särtryck

När konsensus saknas om hur läkaren bör behandla, spelar den beprövade erfarenheten stor roll. Det 48-sidiga häftet innehåller 32 korta, praktiskt inriktade artiklar med anknytning till vårdens vardag och vänder sig till alla kliniskt verksamma läkare. Förutom diagnostik med terapi speglas goda exempel på prevention, ledningsfrågor och administration.

Pris 55 kr. Vid 11–50 ex 50 kr, vid högre upplagor 47 kr/ex.

Beställ här:

..... exemplar av
Enligt min erfarenhet

Namn

Adress.....

Sändes till Läkertidningen,
Box 5603, 114 86 Stockholm

Märk gärna kuvertet med
»Enligt min erfarenhet»

Beställning per fax:
08-20 76 19