

В. К. Тащук
М. В. Шилов

Буковинський державний медичний
університет, м. Чернівці

ДИГІДРОПІРИДИНОВІ АНТАГОНІСТИ КАЛЬЦІЮ: ПЛЕЙОТРОПНІ ЕФЕКТИ

Ключові слова: артеріальна
гіпертензія, плейотропні ефекти,
амлодипін.

Резюме. В огляді проаналізовані дані літератури щодо плейотропних ефектів дигідропіридинових антагоністів кальцію, які широко застосовуються в лікуванні артеріальної гіпертензії. Отримані дані вказують на наявність у препаратів цієї групи додаткових позитивних ефектів, що підвищує їхню клінічну цінність.

Артеріальна гіпертензія (АГ) була і залишається одним з найпоширеніших хронічних захворювань людини. Згідно офіційної статистики, в Україні у 2007 році зареєстровано понад 11 млн людей з АГ, що становить 29,9% дорослого населення [9]. Серед препаратів першої лінії медикаментозної терапії АГ вагоме місце займають антагоністи кальцію (АК) [9, 3, 20, 33]. З представників цієї групи лікарських засобів перевага надається похідним дигідропіридину пролонгованої дії завдяки їх високій концентрації в ліпідних мембранах, повільному початку та більшій тривалості дії [2, 6, 32, 35].

Серед сучасних АК заслуговує уваги вазоселективний препарат III покоління амлодипін, який у великих проспективних дослідженнях VALUE та ALLHAT довів не тільки високу антигіпертензивну дію, але й суттєву віддалену ефективність у вигляді зниження серцево-судинної захворюваності та смертності [16, 30], що частково можна пояснити наявністю плейотропних (множинних додаткових) ефектів.

Амлодипін володіє антиангінальною дією, яка зумовлена коронаролітичним ефектом, що дає можливість застосовувати його у хворих зі стабільними формами ішемічної хвороби серця (ІХС) при переважанні в патогенезі нападів стенокардії з вираженим вазоспастичним компонентом [25]. Також амлодипін не викликає рефлекторну тахікардію, не підвищує потребу міокарда в кисні та рідко вимагає додаткового призначення засобів, які зменшують частоту серцевих скорочень [1, 10, 22, 28, 29]. Дослідження CARE [13], що тривало 8 тижнів і включало 315 хворих на стабільну стенокардію, які отримували амлодипін у дозі 5–10 мг/д або плацебо, показало, що амлодипін значно знижував частоту епізодів ішемічної депресії сегмента ST (згідно результатів Холтерівського моніторингу електрокардіограми), а також частоту больових нападів і необхідність застосування короткодійних нітратів.

У клінічних дослідженнях INSIGHT, VHAS та ELSA [17, 27, 15, 14], експериментальному дослідженні APOE*3 [31] визначені антиатерогенні властивості АК – здатність уповільнювати прогресування атеросклеротичного ураження коронарних та сонних артерій (згідно даних ультразвукового дослідження). При проведенні рандомізованого плацебо-контрольованого дослідження PREVENT [26] вивчалась ефективність застосування амлодипину протягом трьох років у хворих з ангіографічними ознаками атеросклерозу коронарних артерій. Як результат, у групі амлодипину відмічено вірогідне зменшення швидкості прогресування атеросклеротичного ураження сонних артерій (товщина комплексу інтима-медія в групі плацебо збільшилася на 0,033 мм, у той час, як у групі амлодипину спостерігалось вірогідне ($p=0,007$) зменшення даного показника на 0,0126 мм). У цілому, серед пацієнтів, які приймали АК, відмічено зниження частоти випадків нестабільної стенокардії на 33%, потреби в оперативній реваскуляризації міокарда на 43%.

Не менш важливі клінічні докази антиатерогенного ефекту амлодипину отримані й у багаточетровому дослідженні CAMELOT [23], яке включало 1991 пацієнт і довело перевагу амлодипину (Норваску) перед інгібітором ангіотензинперетворювального ферменту еналаприлом при лікуванні пацієнтів з АГ та ІХС, що, на думку дослідників, зумовлене комбінацією антиангінального, антиішемічного та антиатеросклеротичного ефектів амлодипину [5, 35].

Позитивний вплив на функцію ендотелію судин показано і при інших дослідженнях [19, 24], зокрема трьох місячне лікування амлодипіном проявляється зменшенням активності фактора Вільлебранда на 17,46% та збільшення коефіцієнта механочутливості судинного ендотелію на 74,74% [8].

Дигідропіридини, крім того, володіють антиагрегантною активністю через пригнічення син-

тезу тромбоксану А2 та стимуляцію синтезу ендотелієм простагліцину та оксиду азоту [11, 21, 14], які мають виражені антиагрегантні властивості та викликають ендотеліязалежну вазодилатацію.

Результати ще одного дослідження [4] показали, що у хворих з термінальною стадією хронічної хвороби нирок у поєднанні з АГ та ІХС, які знаходяться на програмному гемодіалізі, монотерапія амлодипіном протягом 4 тижнів у більшості випадків сприяє стабілізації артеріального тиску, зниженню частоти ішемічних епізодів та активності системного запального синдрому. Доведена нефропротективна дія дигідропіридинів у хворих з АГ [7] за рахунок здатності розширювати не тільки афферентну, але і ефферентну клубочкову артерію.

Також виявлений вплив АК на регресію гіпертрофії лівого шлуночка (ЛШ) [12], зокрема, в дослідженні TOMHS [18], коли, при лікуванні АГ протягом більше чотирьох років, найбільше зниження індексу маси міокарда ЛШ було відмічено в групі пацієнтів, які лікувалися амлодипіном або хлорталідоном, що може зменшувати ризик розвитку серцево-судинних ускладнень.

Отже, наявність плейотропних ефектів розширює межі застосування АК, значно підвищуючи їх клінічну цінність.

Література. 1. *Аронов Д.М.* Диагностика и лечение хронической ишемической болезни сердца. Качество жизни / Д.М. Аронов, В.П. Лупанов // Медицина. – 2003. - № 2. – С. 16–24. 2. *Арсеньева К.Е.* S(-)амлодипин: новые возможности фармакотерапии артериальной гипертензии / К.Е. Арсеньева // Рус. мед. ж. – 2008. – Т. 16, № 21. – С. 1466–1496. 3. *Жарінов О.І.* Ефективність застосування амлодипіну в амбулаторному лікуванні есенціальної гіпертензії: відкрите оглядове дослідження / О.І. Жарінов, О.Б. Децик, О.М. Рогучька // Укр. кардіол. ж. – 2005. - № 3. – С. 83–89. 4. *Крутиков Е.С.* Кардиогемодинамические и противовоспалительные эффекты амлодипина у больных, находящихся на программном гемодиализе / Е.С. Крутиков // Внутрішня медицина. – 2009. - №1-2 (13-14). – С. 83–87 5. *Леонова М.В.* Антагонисты кальция и атеросклероз: фокус на амлодипин / М.В. Леонова // Фарматека. – 2005. - №20 (115). - Режим доступа до журн.: <http://www.pharmateca.ru/cgi-bin/statuy.pl?sid=1160&mid=1085056555&magid=96&full=1>. 6. *Лутай М.И.* Использование оптических изомеров известных сердечно-сосудистых средств — путь к повышению их эффективности и переносимости / М.И. Лутай, А.Ф. Лысенко, О.И. Моисеенко // Укр. кардіол. ж. – 2009. - № 4. - Режим доступа до журн.: <http://www.ukrcardio.org/journal.php/article/374>. 7. *Остроумова О.Д.* Возможности комбинированной терапии ингибиторами АПФ и дигидропиридиновыми антагонистами кальция / О.Д. Остроумова, И.И. Шапошник, Н.Л. Ролик, В.А. Поликарпов, В.А. Дудаев // Український медичний часопис. – 2006. - № 1 (51). – С. 41–48. 8. *Поливода С.Н.* Влияние амлодипина на функцию эндотелия у больных с гипертонической болезнью: клинические эффекты и патофизиологические механизмы / С.Н. Поливода, А.А. Черепок, Р.А. Сычев // Укр. кардіол. ж. - 2007. - № 4. - С. 46–49. 9. *Рекомендації Української Асоціації Кардіологів з профілактики та лікування артеріальної гіпертензії. Посібник до Національної програми профілактики і лікування артеріальної гіпертензії / [С.П. Свещенко, А.Е. Багрій, Л.М. Єна та ін.] – К.: ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска», 2008. - 55 с. 10. *Фельдшерова Н.А.* Амлодипин: обзор клинических исследований / Н.А. Фельдшерова, Е.Н. Семернин // Качественная клиническая практика. – 2002. - № 2. - С. 1–8. 11. *Batova**

S. The calcium channel blocker amlodipine promotes the unclamping of eNOS from caveolin in endothelial cells / S. Batova, J. DeWever, T. Godfraind [et al.] // Cardiovasc Res. – 2006. – Vol. 71, № 3. – P. 478–485. 12. *Dalhof B.* Reversal of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients. A metaanalysis of 109 treatment studies / B. Dalhof, K. Pennert, L. Hansson // Am. J. Hypertens. – 1992. - №5. – P. 95–110. 13. *Detry J.M.* Amlodipine and the total ischemic burden: Circadian Anti-Ischemia Program in Europe (CAPE) trial. Methodology, safety and toleration / J.M. Detry // Cardiology. – 1994. - Vol. 85, № 2. – P. 24–30. 14. *Dolidze N.* Pleiotropic effects of cardiolipin (secondary coronary prevention) / N. Dolidze, S. Kapanadze, Z. Bakhutashvili [et al.] // Georgian Med News. – 2005. - № 119. – P. 46–48. 15. *Ichihara A.* Add-on amlodipine improves arterial function and structure in hypertensive patients treated with an angiotensin receptor blocker / A. Ichihara, Y. Kaneshiro, M. Sakoda [et al.] // J. Cardiovasc Pharmacol. – 2007. – Vol. 49, № 3. – P. 161–166. 16. *Julius S.* Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomized trial / S. Julius, S.E. Kjeldsen, M. Weber // Lancet. - 2004. - № 363. - P. 2022–2031. 17. *Lichtlen P.R.* Retardation of angiographic progression of coronary artery disease by nifedipine. Results of INTACT. INTACT Group Investigators / P.R. Lichtlen, P. G. Hugenholtz, W. Rafflenbeul [et al.] // Lancet. - 1990. - №335. – P. 1109–1113. 18. *Liebson P.R.* Comparison of Five Antihypertensive Monotherapies and Placebo for Change in Left Ventricular Mass in Patients Receiving Nutritional-Hygienic Therapy in the Treatment of Mild Hypertension Study (TOMHS) / P.R. Liebson, G.A. Grandits, S. Dianzumba [et al.] // Circulation. – 1995. - Vol. 91, № 3. – P. 698–706. 19. *Lusher T.F.* Biology of the endothelium / T.F. Lusher, M. Barton // Clin. Cardiology. – 1997. – Vol. 10, № 2. – P. 3–10. 20. *Mancia G.* The task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension, The task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) / G. Mancia, G. De Backer, A. Dominiczak et al. // Eur. Heart J. – 2007. – Vol. 28, N 12. – P. 1462–1536. 21. *Mason R.P.* Novel vascular biology of third-generation L-type calcium channel antagonists: ancillary actions of amlodipine / R.P. Mason, P. Marche, T.H. Hintze // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. – 2003. – Vol. 23, № 12. – P. 2155–2163. 22. *Minami J.* Effects of amlodipine and nifedipine retard on autonomic nerve activity in hypertensive patients / J. Minami et al. // Clin. Exp. Pharmacol. Physiol. – 1998. – Vol. 25, № 7–8. – P. 572–576. 23. *Nissen S.E.* Effect of antihypertensive agents on cardiovascular events in patients with coronary disease and normal blood pressure: the CAMELOT study: a randomized controlled trial / S.E. Nissen, E.M. Tuzcu, P. Libby [et al.] // JAMA. - 2004. - № 92. – P. 2217–2226. 24. *On Y.K.* Improvement of endothelial function by amlodipine and vitamin C in essential hypertension / Y.K. On, C.H. Kim, D.W. Sohn [et al.] // Korean. J. Intern. Med. – 2002. – Vol. 17. – P. 131–137. 25. *Petkar S.* Amlodipine monotherapy in stable angina pectoris / S. Petkar et al. // Indian Heart J. – 1994. - Vol. 46, № 2. – P. 85–88. 26. *Pitt B.* Effect of amlodipine on the progression of atherosclerosis and the occurrence of clinical events. PREVENT Investigators / B. Pitt, R.P. Byington, C.D. Furberg [et al.] // Circulation. – 2000. - № 102. – P. 1503–1510. 27. *Rahn K.H.* The European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA): prevalence of baseline carotid and correlations with risk factors / K.H. Rahn // J. Hypertens. – 1998. – Vol. 16. – № 9. – P. S31–S33. 28. *Siche J.P.* Effects of amlodipine on baroreflex and sympathetic nervous system activity in mild-to-moderate hypertension / J.P. Siche [et al.] // Am. J. Hypertens. - 2001. – Vol. 14, № 5. – P. 424–428. 29. *Susaguri M.* Amlodipine lowers blood pressure without increasing sympathetic activity or activating the rennin-angiotensin system in patients with essential hypertension / M. Susaguri [et al.] // Eur. J. Clin. Pharmacol. – 1997. – Vol. 53, № 3–4. – P. 197–201. 30. *The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group.* Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized 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. - P. 2981–2997. 31. *Trion A.* Anti-atherosclerotic effect of amlodipine,

alone and in combination with atorvastatin, in APOE*3-Leiden/hCRP transgenic mice / A. Trion, M. de Maat, W. Jukema [et al.] // *J. Cardiovasc Pharmacol.* – 2006. – Vol. 47, № 1. – P. 89-95.

32. *Wang W.* Effects of amlodipine plus telmisartan or amlodipine plus amiloride regimen on blood pressure control in hypertensive patients: preliminary report of Chinese Hypertension Intervention Efficacy (CHIEF) trial / W. Wang, L.Y. Ma, M.B. Liu [et al.] // *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi.* – 2009. – Vol. 37, № 8. – P. 701-707.

33. *Wankhede S.B.* Simultaneous estimation of amlodipine besilate and olmesartan medoxomil in pharmaceutical dosage form / S.B. Wankhede, S.B. Wadkar, K.C. Raka [et al.] // *Indian J Pharm Sci.* – 2009. – Vol. 71, № 5. – P. 563-567.

34. *Watson K.* Amlodipine/Atorvastatin single-pill therapy for blood pressure and lipid goals in African Americans: influence of the metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus / K. Watson, A. Kursun, M.J. Jamieson [et al.] // *J. Clin. Hypertens.* – 2009. - Vol. 11, № 10. - P. 585-593.

35. *Zappe D.* Randomized study to compare valsartan +/- HCTZ versus amlodipine +/- HCTZ strategies to maximize blood pressure control / D. Zappe, C.C. Papst, P. Ferber // *Vasc. Health Risk Manag.* – 2009. - № 5. – P. 883-892

ДИГИДРОПИРИДИНОВЫЕ АНТАГОНИСТЫ КАЛЬЦИЯ: ПЛЕЙОТРОПНЫЕ ЭФФЕКТЫ

В. К. Тащук, М. В. Шилов

Резюме. В обзоре проанализированы данные литературы, касающиеся плеiotропных эффектов дигидропиридинов-

вых антагонистов кальция, которые широко используются в лечении артериальной гипертензии. Полученные данные указывают на наличие у препаратов данной группы дополнительных позитивных эффектов, что повышает их клиническую ценность.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, плеiotропные эффекты, амлодипин.

PLEIOTROPIC EFFECTS OF THE DYHYDROPYRIDIN CALCIUM CHANNEL BLOCKERS

V. K. Tashchuk, M. V. Shylov

Abstract. Bibliographical data pertaining to the pleiotropic effects of the dihydropyridin calcium channel blockers, which are commonly used in the arterial hypertension treatment has been analysed. The findings show that these drugs have some additional positive effects, and suppose their clinical value increase.

Key words: arterial hypertension, pleiotropic effects, amlodypin.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsy)

Clin. and experim. pathol. - 2010. - Vol.9, №3 (33). - P.149-151.

Надійшла до редакції 25.08.2010

Рецензент – проф. І. І. Заморський

© В. К. Тащук, М. В. Шилов, 2010