

СУЧАСНІ КЛІНІКО-ФАРМАКОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ ЗАСТОСУВАННЯ БЛОКАТОРІВ КАЛЬЦІЄВИХ КАНАЛІВ В МЕДИЧНІЙ ПРАКТИЦІ

Пузиренко А. М., Горчакова Н. О., Чекман І. С., Довгань Р. С.

Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ, Україна

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, блокатори кальцієвих каналів, похідні дигідропіридину, амлодипін.

Ще в 1883 році про важливу роль іонів кальцію у скороченні серця повідомляв фізіолог S. Ringer, а у 1964 році німецький вчений Albrecht Fleckenstein вперше запропонував термін “антагоністи кальцію”. Проте, враховуючи блокуючу дію цих речовин на повільні кальцієві канали, більш точною назвою цієї групи лікарських засобів вважають “блокатори кальцієвих каналів”. Першим представником блокаторів кальцієвих каналів є верапаміл, який синтезований 21 травня 1959 року F. Dengel. В 1967 році у Німеччині отриманий ще один представник даної групи – ніфедипін, а на початку 70-х років двадцятого століття в Японії – дилтіазем [1, 6, 10, 11, 13, 14, 15].

За декілька десятиліть цей клас препаратів пройшов доволі складний шлях до свого визнання та певні етапи еволюції. Починаючи з 1988 року, коли Об'єднаний національний комітет США з виявлення, оцінки та лікуванню підвищеного артеріального тиску (JNC IV), рекомендував розглядати блокатори кальцієвих каналів в якості засобів першої лінії для лікування артеріальної гіпертензії. Застосування даної групи препаратів у клінічній практиці різко зросло за останні роки і вже тривалий час ці медикаменти посідають одне з провідних місць у структурі призначень лікарями, а також за об'ємами продажу. Це обумовлено їх вазодилатуючою, антиішемічною, антиангіальною, антиаритмічною, нефрон- та ангіопротекторною активністю, антиатерогенною та антиагрегантною дією, а також доброю переносимістю, що сприяє широкому застосуванню даних препаратів в клінічній практиці для лікування артеріальної гіпертензії, ішемічної хвороби серця, атеросклероза, аритмій [8, 18, 2, 29, 31, 34, 41].

Дана група антигіпертензивних препаратів неоднорідна за хімічною структурою, фармакокінетикою і в певній мірі – фармакодинамікою. Враховуючи хімічну структуру, блокатори кальцієвих каналів поділяють на три групи: дигідропіридини, фенілалкіламіни та бензотіазепіни, а в залежності від особливостей фармакокінетики – на I, II та III покоління. I покоління – це препарати короткотривалої дії. II покоління поділяється на 2А клас (лікарські форми представників I покоління, що мають сповільнене вивільнення з лікарської форми) та 2Б клас (нові хімічні речовини з більш тривалою циркуляцією в крові). До III покоління належать препарати ультратривалої дії оригінальної будови [8, 46].

В останні роки кардіологи для лікування артеріальної гіпертензії надають перевагу пролонгованим блокаторам

кальцієвих каналів дигідропіридинового ряду згідно результатів багатьох міжнародних досліджень (HOT, INSIGHT, ALLHAT, INVEST, Syst-Eur, Syst-China, STOP-2, NORDIL, STONE) [30, 29, 51]. В цих клінічних випробуваннях доведена безпечність цих лікарських засобів, а також, що дані препарати не поступаються за ефективністю іншим класам антигіпертензивних засобів першої лінії. До дигідропіридинових похідних III покоління належать амлодипін, фелодипін, лацидипін, леркандипін. Дигідропіридинові блокатори кальцієвих каналів III покоління, антигіпертензивна дія яких не зменшується протягом доби, викликають менше побічних ефектів, ніж препарати I та II поколінь, таких як варіабельність артеріального тиску та його добової динаміки, що є незалежними факторами ризику прогресування ускладнень артеріальної гіпертензії. Ця властивість обумовлює їх більшу безпечність при тривалому застосуванні. Крім того, лікування вищезазначеними блокаторами кальцієвих каналів зменшує серцево-судинну захворюваність та смертність пацієнтів з артеріальною гіпертензією [28, 47].

Серед дигідропіридинових блокаторів кальцієвих каналів III покоління найбільш часто в клінічній практиці призначають амлодипін, що обумовлено його фармакодинамікою, і тому він займає одне з провідних місць у світі за ефективністю в даній групі. Амлодипін досліджували у багатьох клінічних рандомізованих дослідженнях (TOMHS, CAPE, CAPARES, ASCOT, RENAAL, SCOPE, CASE-J, IDNT, DETAIL, LIFE, ALLHAT, MOSES, VALUE, ASCOT-BPLA, PREVENT, NORMALISE, CAMELOT, PRAISE I, PRAISE II, ЭТНА, ЭТНА плюс) [19, 23, 27]. В ході проведених клінічних випробувань переконливо продемонстровано ефективні гіпотензивні, антиангіальні, антиатерогенні властивості препарату, здатність проявляти органопротекторну, антиоксидантну дію та поліпшувати серцево-судинний прогноз.

Препарат відповідає всім вимогам найбільш сучасних антигіпертензивних лікарських засобів. Даний лікарський препарат не впливає на атріовентрикулярну провідність, має переважний вплив на судини (коефіцієнт селективності судини/серце складає 80). Амлодипін володіє поступовим початком дії, рівномірно вираженим (включаючи нічний час та ранкові години) гіпотензивним ефектом, який триває понад 24 години, що дає можливість надійно контролювати рівень артеріального тиску та його коли-

вання протягом доби при одноразовому прийомі препарату, запобігати розвитку нічних та ранкових піків підйому артеріального тиску. Тривала дія препарату є наслідком наявності у амлодипіна окрім ліпофільних властивостей, ще й гідрофільних. Гідрофільність молекули зумовлена позитивно зарядженою аміногрупою, за допомогою якої амлодипін зв'язується з негативно зарядженими головками фосфоліпідів клітинних мембран. При цьому утворюється своєрідне депо, з якого амлодипін поступово вивільнюється [3, 28].

Після перорального прийому амлодипін добре всмоктується в травному каналі, його біодоступність складає 64-80%, максимальна терапевтична концентрація амлодипіну в плазмі досягається через 6-12 годин, об'єм розподілу – 21 л/кг. Даний препарат метаболізується в печінці та виводиться переважно із сечею (період напіввиведення складає 35-50 годин). При захворюванні нирок фармакокінетика амлодипіна змінюється мало, тоді як при ураженні печінки його період напівжиття підвищується [2].

Амлодипін понижує артеріальний тиску внаслідок прямої вазодилатації, в тому числі і коронарних судин. Механізм дії амлодипіну реалізується в результаті прямого зв'язування з компонентами неактивних повільних (L-типу) кальцієвих каналів та стабілізацією їх в неактивній конформації [9]. Кальцієві канали L-типу належать до високотривалих потенціалкерованих кальцієвих каналів (VGCC – voltage gated calcium channels). Існує чотири ізоформи каналів L-типу VGCC: Cav1.1, Cav1.2, Cav1.3 та Cav1.4. Вони відрізняються від інших типів VGCC високою чутливістю до різноманітних біологічно активних сполук, що в переважній більшості діють як блокатори цих каналів [26]. Кальцієві канали L-типу складаються з 5 субодиниць – α_1 та α_2 , β , γ , σ . Основне значення має α_1 -субодиниця, яка виконує функцію кальцієвого каналу, інші субодиниці відіграють стабілізуючу роль. По цим каналам здійснюється рух іонів кальцію як у середину клітини, так і на зовні. Блокування повільних кальцієвих каналів призводить до зменшення надходження іонів кальцію в клітини гладеньких м'язів та пригнічує скорочення без суттєвого впливу на потенціал дії, тобто збудження роз'єднується зі скороченням. Крім того, відбувається зменшення впливу вазоконстрикторів ангіотензину II, норадреналіну та ендотеліну-1 на судини [4, 38]. Амлодипін проявляє виражений гіпотензивний ефект як щодо систолічного, так і щодо діастолічного артеріального тиску (дослідження ALLHAT, VALUE, ASCOT, PRAISE, PREVENT) [19, 23, 27].

Вазоселективність амлодипіну обумовлено тим, що деполяризація гладком'язевих клітин артерій триває довше, ніж деполяризація кардіоміоцитів, а це зумовлює наявність більшої кількості неактивних потенціалзалежних кальцієвих каналів L-типу саме у гладком'язевих клітинах. Також велике значення для селективної дії амлодипіну відіграє той факт, що у судинах та серці знаходяться різні підтипи даних каналів, які мають відмінності в будові α_1 -субодиниці (формує канал для проходження іонів кальцію та є місцем зв'язування для блокаторів кальцієвих каналів) [28].

Підвищення ризику серцево-судинних захворювань та смерті при артеріальній гіпертензії асоційовано з ремоделюванням судин та гіпертрофією лівого шлуночка. ремо-

делювання судин відображує структурні зміни, які виникають в серцево-судинній системі, впливає на резерв коронарного кровообігу. Підвищення жорсткості судин є наслідком змін еластичності компонентів стінки кровоносних судин, розвитку дисфункції ендотелію, що призводить до порушень периферичної, мозкової, коронарної мікроциркуляції, ниркового кровообігу [7, 24, 46]. Розвитку ендотеліальної дисфункції сприяє зменшення утворення NO та підвищення синтезу вазоконстрикторів, зростання активності ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, тривале гемодинамічне перевантаження артерій та, як наслідок, неадекватна дилатуюча реакція ендотелію на звичайні стимули [16]. Амлодипін володіє ангіопротекторною активністю (дослідження PREVENT, THOM, VHAS, ELSA, INSIGHT) – здатен підвищувати рівень NO, синтез простагландинів та нормалізувати функцію ендотелію, на відміну від інших блокаторів кальцієвих каналів, що має значення для стабілізації тону судин і зменшення потреби міокарду в кисні, сповільнення прогресування атеросклеротичного ураження вінцевих, сонних та периферичних артерій [39]. Зв'язуючись з ангіотензиновими рецепторами II типу, амлодипін призводить до синтезу брадикініну, який впливаючи на B2-кінінові рецептори здатен активувати ендотеліальну NO-синтазу [40].

Амлодипін також зменшує гіпертрофію міокарду та клітин гладеньких м'язів судинної стінки (дослідження THOM, THONS), що пояснюється інгібуванням генів c-myc, c-fos, c-jun, які відповідають за ріст і проліферацію клітин [32]. Даний пригнічуючий ефект на гени обумовлений блокадою надходження іонів кальцію в клітину, активацією синтезу NO, зменшенням активності матричних металопротеїназ [33,50].

Амлодипін – єдиний з блокаторів кальцієвих каналів, що дозволений для застосування у пацієнтів із серцевою недостатністю. При з СН II-III ФК визначено, що амлодипін не погіршує стан хворих за такими показниками як толерантність до фізичного навантаження, фракція викиду лівого шлуночка, клінічна симптоматика. При призначенні амлодипіну у складі комбінованої терапії з дигоксином, діуретиками та інгібіторами АПФ хворим з СН III-IV ФК встановлено, що даний препарат не підвищував рівень летальності і добре сполучався з вищезазначеними лікарськими засобами [5, 36, 42, 48].

Амлодипін також володіє антиагрегантними ефектами, зменшує утворення тромбозів, антиатерогенною дією – обмежує переокислення ліпідів (дослідження CAMELOT, ASCOT-LLA, INTACT Study, D. Waters et al.) [17, 20, 21, 35]. В ході переокислення ліпопротеїни низької щільності зазнають окислювальної модифікації, в результаті чого одержують негативний заряд та підсилюється їх здатність до агрегації. Амлодипін попереджає модифікацію ліпопротеїнів низької щільності, виступаючи донатором протона (неспарений електрон стабілізується структурами дигідроіридинового кільця, тому молекула препарату не стає активним радикалом). Також позитивно заряджений амлодипін здатний взаємодіяти з негативно зарядженими модифікованими ліпопротеїнами низької щільності, що перешкоджає їх агрегації, а відповідно й розвитку атеросклерозу [49].

Амлодипін проявляє нефропротекторну дію та має позитивний вплив на функцію нирок, що особливо важливо, тому що артеріальна гіпертензія є ведучим фактором прогресування хронічної ниркової недостатності будь-якої етіології (дослідження DIAL, ASCOT-BPLA) [25]. Даний препарат безпосередньо знижує тонус аферентних судин нефрона, а також блокує вазоконстрикторні ефекти ендотеліну-1. Це призводить до зменшення ниркового перфузійного тиску, екскреції альбуміна, ниркової гіпертрофії та проліферації мезангіальних клітин, підвищення клубочкового фільтраційного тиску, попереджує розвиток нефрокальцинозу та гломерулосклерозу [37, 44].

Амлодипін безпечний при застосуванні у пацієнтів з метаболічними порушеннями (дослідження CORONARIA, ASCOT-BPLA, INSIGHT), тому його можна призначати пацієнтам з цукровим діабетом, бронхіальною астмою, подагрою [20]. Даний препарат не погіршує ліпідний обмін та глікемічний профіль, які здатні впливати на прогноз серцево-судинних ускладнень [20, 45].

Внаслідок перегляду Європейських рекомендацій ведення артеріальної гіпертензії встановлено, що блокатори кальцієвих каналів III покоління, можуть в достатній мірі знижувати артеріальний тиск і поліпшувати прогноз серцево-судинних захворювань, бути призначеними як на початку антигіпертензивного лікування так і для його підтримки, у вигляді моно- та комбінованої терапії [12, 43]. З блокаторів кальцієвих каналів зняті підозри в тому, що вони можуть збільшувати частоту коронарних ускладнень. В дослідженні ACTION спостерігали вірогідне зниження ризиків розвитку нових випадків СН в порівнянні з групою плацебо. Деякі з останніх метааналізів показують, що дані препарати мають переваги в попередженні інсультів [41].

Таким чином, численні експериментальні та клінічні дослідження стверджують, що амлодипін залишається одним з найбільш перспективних гіпотензивних лікарських засобів для лікування артеріальної гіпертензії, в тому числі при наявності стенокардії, гіпертрофії лівого шлуночка, атеросклерозу сонних артерій, нефропатії, метаболічних порушень, вагітності, у людей похилого віку.

Рецензент: чл.-кор. НАМН України, д.мед.н.,
професор Нетяженко В.З.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Амосова Е.Н. Лечение артериальной гипертензии – 2010: комментарии к основным положениям последних (2009) рекомендаций Европейского общества кардиологов и Европейского общества гипертензии. Часть I. Консерватизм цели лечения и клиническая эффективность основных классов антигипертензивных препаратов // Серце і судини. – 2010. – № 3. – С. 5-16.
- Арсеньева К.Е. Применение амлодипина в кардиологической практике // РМЖ. – 2009. – № 17(8). – С. 610-613.
- Беловол А.Н., Князькова И.И. Клиническая эффективность антагониста кальция амлодипина // Мистецтво лікування. – 2010. – № 4(70). – С. 91-96.
- Гарганеева А.А. Антагонисты кальция у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2009. – № 8(4). – С. 113-119.
- Дзяк Г.В. Актуальная беседа // Сердечная недостаточность. – 2009. – № 2. – С. 8-9.
- Дзяк Г.В., Ханюков А.А. Современные подходы к лечению пациентов с артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца // Здоров'я України. – 2009. – № 20(225). – С. 33-35.
- Ельський В.Н., Ватутин Н.Т., Калинкина Н.В. и др. Роль дисфункции эндотелия в генезе сердечно-сосудистых заболеваний // Журнал АМН України. – 2008. – Т. 14, № 1. – С. 51-62.
- Казак Л.І., Чекман І.С., Репляничук Н.Д. Антагоністи кальцію у фармакоterapiї артеріальної гіпертензії // Рациональная фармакология. – 2011. – № 2(19). – С. 56-58.
- Красницкий В.Б., Кузнецова И.В., Бубнова М.Г. Современные антагонисты кальция: органопротективные и сердечно-сосудистые профилактические эффекты // Кардиология и ангиология. – 2011. – № 1. – С. 52-59.
- Коваленко В.М., Карнацький В.М. Медико-соціальні аспекти хвороб системи кровообігу. – К., 2009. – 146 с.
- Коваленко В.М., Карнацький В.М. Демографія і стан здоров'я народу України. – К., 2010. – 144 с.
- Леонова М.В. Клиническая фармакология комбинации ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента и антагонистов кальция: преимущества комбинации периндоприла аргинина и амлодипина // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2010. – № 8. – С. 55-62.
- Москаленко В.Ф. Концептуальні підходи до формування нової профілактичної стратегії у сфері охорони здоров'я // Здоров'я України. – 2009. – № 21(226). – С. 58-59.
- Москаленко В.Ф. Концептуальні підходи до формування нової профілактичної стратегії у сфері охорони здоров'я // Здоров'я України. – 2009. – № 22(227). – С. 26.
- Москаленко В.Ф. Инвестирование в человеческий капитал // Медик столиці. – 2010. – № 1(82). – С. 4-6.
- Марков Х.М. Оксид азота и атеросклероз. Оксид азота, дисфункция сосудистого эндотелия и патогенез атеросклероза // Кардиология. – 2009. – № 11. – С. 64-74.
- Мхитарян Л.С., Орлова Н.Н., Евстратова И.Н. и др. Состояние свободнорадикальных ислительных процессов в условиях длительного течения гипертонической болезни // Український кардіологічний журнал Артеріальна гипертензия. – 2009. – № 2. – С. 34-38.
- Мостбауер Г.В. Дигидропиридиновые антагонисты кальция – антигипертензивные препараты первой линии // Therapia. – 2010. – № 3(45). – С. 21-26.
- Несукай Е.Г. “Левовращающий переворот” в кардиологии? // Артериальная гипертензия. – 2011. – № 1(15). – С. 16-20.
- Петринич О.А., Білецький С.В., Мельничук Л.В. та ін. Особливості метаболічних порушень у хворих на гіпертонічну хворобу та в поєднанні з цукровим діабетом 2-го типу: зв'язок з інсулінорезистентністю // Буковинський медичний вісник. – 2009. – Т. 13, № 3. – С. 61-65.
- Петринич О.А. Пероксидне окислення ліпідів й антиоксидантний захист у хворих на гіпертонічну хворобу

- робу та в поєднанні з цукровим діабетом 2-го типу // *Клінічна та експериментальна патологія*. – 2009. – Т. VIII, № 3. – С. 74-78.
22. Петринич О.А., Білецький С.В. Стан систем гемостазу й протеолізу у хворих на гіпертонічну хворобу та із супутнім цукровим діабетом 2-го типу: зв'язок з метаболічних порушень // *Галицький лікарський вісник*. – 2009. – Т. 16, № 4. – С. 66-69.
23. Петринич О.А. Органопротекторні властивості комбінації лівообертаючого ізомеру амлодипіну з лізинприлом // *Наукові дослідження – 2010: всеукр. наук.-практ. конф., 17 грудня 2010 р.: зб. матеріалів*. – Миколаїв, 2010. – С. 87-88.
24. Поливода С.Н. Эндотелиальная дисфункция при гипертонической болезни: патофизиологические механизмы формирования // *Артериальная гипертензия*. – 2009. – № 5. – С. 29-33.
25. Рунихина Н.К., Ткачева О.Н. Амлодипин: возможности снижения риска осложненной артериальной гипертензии // *Системные гипертензии*. – 2009. – № 4. – С. 15-18.
26. Романенко С.В., Костюк П.Г., Костюк Е.П. Трансмембранна кальцієва сигналізація: роль у ноцицепції // *Журнал АМН України*. – 2008. – Т. 14, № 1. – С. 3-25.
27. Рудык Ю.С. Антагонисты кальция в свете доказательной медицины // *Рациональная фармакотерапия*. – 2008. – № 2. – С. 1-8.
28. Савустьяненко А.В. Фармакологические и терапевтические аспекты применения амлодипина // *Артериальная гипертензия*. – 2010. – № 3. – С. 45-49.
29. Сиренко Ю.Н. Дигидропиридиновые антагонисты кальция – новый резерв снижения риска осложнений при артериальной гипертензии // *Артериальная гипертензия*. – 2010. – № 1. – С. 47-52.
30. Сиренко Ю.Н. Дигидропиридиновые антагонисты кальция – новый резерв снижения риска осложнений при артериальной гипертензии // *Новости медицины и фармации*. – 2009. – № 18(292). – С. 3-4.
31. Сиренко Ю.М. Артеріальна гіпертензія та супутня патологія. – Донецьк: Видавець Заславський О.Ю., 2010. – 384 с.
32. Сидорова Л.Л. Эффективная органопротекция – современная стратегия лечения сердечно-сосудистых заболеваний // *Therapia*. – 2009. – № 10(40). – С. 37-43.
33. Хребтій Г.І. Структурно-геометричне ремоделювання лівого шлуночка, внутрішньо серцевої гемодинаміки та ендотеліальної функції судин у хворих на артеріальну гіпертензію та ожиріння // *Буковинський медичний вісник*. – 2009. – Т. 13, № 1. – С. 79-82.
34. Чазова И.Е., Ратова Л.Г. Три антагониста кальция: место каждого в лечении артериальной гипертензии (исследование АЛБТЕРНАТИВА) // *Системные гипертензии*. – 2009. – № 4. – С. 26-28.
35. Barylski M., Kowalczyk E., Banach M. et al. Plasma total antioxidant activity in comparison with plasma NO and VEGF levels in patients with metabolic syndrome // *Angiology*. – 2009. – Vol. 60, № 1. – P. 87-92.
36. Bertrand M.E., Ferrari R., Remme W.J. et al. Clinical synergy of perindopril and calcium-channel blocker in prevention of cardiac events and mortality in patients with coronary artery disease. Post hoc analysis of the EUROPA study // *Am. Heart J.* – 2010. – Vol. 159. – P. 795-802.
37. Farsang C., Abraham G., Kovacs P. et al. Эффективность и безопасность фиксированной комбинации амлодипина и лизинприла у пациентов с эссенциальной гипертензией (исследование ALFESS) // *Ліки України*. – 2010. – № 2. – С. 29-34.
38. Fukuda M., Masuda T., Ogura M.N. et al. Influence of nifedipine coat-core and amlodipine on systemic arterial stiffness modulated by sympathetic and parasympathetic activity in hypertensive patients // *Hypertens. Res.* – 2009. – Vol. 32, № 5. – P. 392-398.
39. Kim B.H., Kim J.R., Kim M.G. et al. Pharmacodynamic (hemodynamic) and pharmacokinetic comparisons of S-amlodipine gentisate and racemate amlodipine besylate in healthy Korean male volunteers: two double-blind, randomized, two-period, two-treatment, two-sequence, double-dummy, single-dose crossover studies // *Clin. Ther.* – 2010. – Vol. 32, № 1. – P. 193-205.
40. Koh K.K., Han S.H., Ahn J.Y. et al. Amlodipine improves endothelial function and metabolic parameters in patients with hypertension // *Int. J. Cardiol.* – 2009. – Vol. 133, № 1. – P. 23-31.
41. Law M.R., Morris J.R., Wad N.J. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: metaanalysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies // *BMJ*. – 2009. – Vol. 338. – P. 1665.
42. Littlejohn T.W., Majul C.R., Olvera R. et al. Telmisartan plus amlodipine in patients with moderate or severe hypertension: results from a subgroup analysis of randomized, placebo-controlled, parallel-group, 4x4 factorial study // *Postgrad. Med.* – 2009. – Vol. 121, № 2. – P. 5-14.
43. Mancia G., Laurent S., Agabiti-Rosei E. et al. Reappraisal of Europe guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document // *J. Hypertens.* – 2009. – Vol. 27, № 11. – P. 2121-2158.
44. Makani H., Bangalore S., Romero J. et al. Effect of rennin-angiotensin system blockade on calcium channel blocker-associated peripheral edema // *The American journal of medicine*. – 2011. – Vol. 124. – P. 128-135.
45. Martinez F.J. Manidipine in hypertensive patients with metabolic syndrome: the MARIMBA study // *The American journal of medicine*. – 2009. – Vol. 7, № 7. – P. 863-869.
46. Ortiz M., Calcino G. Inferred mortality differences between dihydropyridine antihypertensives // *Hypertension*. – 2009. – Vol. 53. – P. 1116.
47. Philipp T., Glazer R.D., Zhao Y. et al. Long-term tolerability and efficacy of the combination of amlodipine/valsartan in hypertensive patients: a 54-week, open-label extension study // *Curr. Med. Res. Opin.* – 2009. – Vol. 25, № 1. – P. 187-193.
48. Siragy H.M. Improving vascular function in hypertension: potential benefits of combination therapy with amlodipine and renin-angiotensin-aldosterone system blockers // *J. Hypertens.* – 2010. – Vol. 28, № 1. – P. 2-8.

49. Stintzing S., Ocker M., Hartner A. et al. Differentiation patterning of vascular smooth muscle cells (VSMC) in atherosclerosis // *Virchows Arch.* – 2009. – Vol. 455, № 2. – P. 171-185.

50. Tsutsui M., Shimokawa H., Otsuji Y. et al. Nitric oxide synthases and cardiovascular diseases: insight from genetically modified mice // *Circ. J.* – 2009. – Vol. 73, № 6. – P. 986-993.

51. Wald D.S., Law M., Morris J.K. et al. Combination therapy versus monotherapy in reducing blood pressure: metaanalysis on 11000 participants from 42 trials // *Am. J. Med.* – 2009. – Vol. 122, № 3. – P. 290-300.

52. Zhang H., Park Y., Wu J. et al. Role of TNF-alpha in vascular dysfunction // *Clin. Sci.* – 2009. – Vol. 116, № 3. – P. 219-230.

СОВРЕМЕННЫЕ КЛИНИКО-ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПРИМЕНЕНИЯ БЛОКАТОРОВ КАЛЬЦИЕВЫХ КАНАЛОВ В МЕДИЦИНСКОЙ ПРАКТИКЕ

Пузыренко А.Н., Горчакова Н.А.,
Чекман И.С., Довгань Р.С.

Национальный медицинский университет
имени А.А. Богомольца, г. Киев, Украина

Резюме. В последние годы кардиологи для лечения артериальной гипертензии чаще назначают блокаторы кальциевых каналов, предпочитая пролонгированные дигидропиридиновые производные. Из препаратов этой группы наибольшее предпочтение в клинической практике отдают амлодипину, что обусловлено особенностями его фармакодинамики. Поэтому данный препарат занимает одно из ведущих мест в мире по эффективности среди блокаторов кальциевых каналов.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, блокаторы кальциевых каналов, производные дигидропиридина, амлодипин.

CALCIUM CHANNEL BLOCKERS: CURRENT ASPECTS OF APPLICATION IN MEDICAL PRACTICE

A. Puzyrenko, N. Gorchakova,
I. Chekman, R. Dovgan'

National O.O. Bohomolets Medical University,
Kyiv, Ukraine

Summary. In recent years cardiologists for the treatment of hypertension most often prescribe calcium channel blockers prefer prolonged dihydropyridine derivatives. Amlodipine is most frequently prescribed in clinical practice among calcium channel blockers. That is connecting with its pharmacodynamics.

Keywords: hypertension, amlodipine.