

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

БЛОКАТОРИ КАЛЬЦІЄВИХ КАНАЛІВ: СУЧАСНІ КЛІНІКО-ФАРМАКОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ ЗАСТОСУВАННЯ В МЕДИЧНІЙ ПРАКТИЦІ

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця

Резюме. В останні роки кардіологи для лікування артеріальної гіпертензії частіше призначають блокатори кальцієвих каналів, віддаючи перевагу пролонговані дигідропіридинові похідні. З препаратів цієї групи найбільшу перевагу в клінічній практиці віддають амлодипіну, що обумовлено особливостями його фармакодинаміки. Тому даний препарат займає одне з провідних місць у світі за ефективністю серед блокаторів кальцієвих каналів.

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

В загальному об'ємі ринка аптечних продажів препарати, що впливають на серцево-судинну систему, займають одну з провідних позицій, поміж яких більше третини – антигіпертензивні лікарські засоби [1,10,11,15].

Загально прийнятними принципами раціонального медикаментозного лікування артеріальної гіпертензії вважають [6,13,14]:

- 1) Застосування в першу чергу препаратів основної групи в мінімальних дозах з метою зменшення побічних ефектів.
- 2) Застосування комбінованих лікарських засобів для посилення антигіпертензивного ефекту.
- 3) Переважне застосування препаратів тривалої дії, що забезпечує 24 годинний контроль артеріального тиску при одноразовому прийомі.
- 4) Зменшення вираженості головного прояву захворювання.
- 5) Попередження або корекція структурних пошкоджень органів-мішеней.
- 6) Метаболічна нейтральність препаратів.

Більшості цих вимог відповідають блокатори кальцієвих каналів [31,34,41].

Ще в 1883 році о важливій ролі 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 лікарем F. Dengel. В 1967 році у Німеччині отриманий ще один представник даної групи – ніфедипін, а на початку 70-х років двадцятого століття в Японії – ділтіазем.

За декілька десятиліть цей клас препаратів пройшов доволі тернистий 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 вони посідають одне з провідних місць у структурі призначень лікарями, а також за об'ємами продажу. Це обумовлено їх вазодилатуючою, антишемічною, 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].

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 2A клас (лікарські форми представників I по-

коління, 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, лерканидипін. 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, антиангінальні, 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 коливання 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 ураженнях печінки його період напівжиття підвищується [2].

Амлодипін знижує артеріальний тиск внаслідок прямої вазодилатації, в тому числі і коронарних судин. Механізм дії амлодипіну реалізується в результаті прямого зв'язування з неактивними повільними (L-типу) кальцієвими каналами та стабілізацією їх в неактивній конформації [9]. Кальцієві канали L-типу належать до високопорогових 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 – $\alpha 1$ та $\alpha 2$, β , γ , σ . Основне значення має $\alpha 1$ -субодиниця, яка виконує функцію кальцієвого каналу, інші субодиниці грають стабілізуючу роль. По цим каналам здійснюється рух іонів кальцію як у середину клітини так і назовні. Блокування повільних кальцієвих каналів призводить до зменшення надходження іонів кальцію в гладком'язеві клітини та пригнічує скорочення без суттєвого впливу на потенціал дії,

тобто збудження роз'єднується із 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 $\alpha 1$ -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. Ремодювання судин відображає структурні зміни, які виникають в серцево-судинній системі, впливає на резерв коронарного кровообігу. Підвищення жорсткості судин є наслідком змін еластичності компонентів стінки кровеносних судин, розвитку дисфункції ендотелію, що призводить до порушень периферичної, мозкової, коронарної мікро- та макроциркуляції, 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 V2-кінінові рецептори здатен активувати ендотеліальну NO-синтазу [40].

Амлодипін також зменшує гіпертрофію міокарду та гладком'язевих клітин 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 матриксних металопротеїназ [33,50].

Амлодипін єдиний з блокаторів кальцієвих каналів, що дозволений для використання 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 тромбосана, антиатерогенною дією – обмежує перекисне окиснення ліпідів (дослідження CAMELOT, ASCOT-LLA, INTACT Study, D. Waters et al.) [17,20,21,35]. В ході перекисного окислення ліпопротеїни низької щільності зазнають окислювальної модифікації, в результаті чого одержують негативний заряд та підвищується їх здатність до агрегації. Амлодипін попереджає модифікацію ліпопротеїнів низької щільності, виступаючи донатором протона (неспарений електрон стабілізується структурами дигідропіридинового 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 тону 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 перспективним гіпотензивним лікарським засобом для лікування артеріальної гіпертензії, в тому числі при наявності стенокардії, гіпертрофії лівого шлуночка, атеросклерозу сонних артерій, нефропатії, метаболічних порушень, вагітності, у людей похилого віку.

БЛОКАТОРЫ Кальциевых КАНАЛОВ: СОВРЕМЕННЫЕ КЛИНИКО-ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПРИМЕНЕНИЯ В МЕДИЦИНСКОЙ ПРАКТИКЕ

Чекман И.С., Горчакова Н.А., Пузыренко А.М.

Национальный медицинский университет имени А.А.Богомольца

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

Chekman I., Gorchakova N., Puzyrenko A.

O.O. Bohomolets National Medical University

Abstract. 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.

Key words: hypertension, calcium channel blockers, dihydropyridine derivatives, amlodipine.

Список літератури в редакції