

nerve and muscle tissue. Ensuring optimal hydration levels in the life of an e-athlete is a very important component of training, as it supports brain function and helps avoid fatigue. Dehydration compensation is a mandatory element of nutritional support for players, and should be carried out in accordance with individual needs, the duration of the game, the intensity of body fluid loss, etc.

The diet of e-sports athletes should be in accordance with the schedule of the competition, a 4-5 meal regimen is recommended. To ensure professional activity in eSports, it is necessary to have nutrients necessary for the best possible implementation of sensorimotor, cognitive and other specific functions. Vitamins, minerals, antioxidants in the diet of e-athletes will contribute to the improvement of vision and optimization of the functions of nervous and muscle tissues, will ensure productivity and better recovery after experiencing stressful situations, etc.

Key words: eSports, nutritional support, diet.

ORCID and contributionship: / ORCID кожного автора та їх внесок до статті:

Imas Ye. V.: <https://orcid.org/0000-0003-0641-678X>^{AEF}
Svirin Ya. R.: <https://orcid.org/0009-0004-6920-0120>^{BCD}
Svirin Yu. V.: <https://orcid.org/0009-0002-7186-0190>^{BCD}
Lukyantseva H. V.: <https://orcid.org/0000-0002-8054-0108>^{ADEF}
Skorobogatov A. M.: <https://orcid.org/0009-0001-4368-0451>^{CBD}
Oliinyk T. M.: <https://orcid.org/0000-0003-4685-1479>^{BDE}
Zavalniuk V. L.: <https://orcid.org/0000-0003-1364-1168>^{BDE}

Conflict of interest / Конфлікт інтересів:

The authors report that there is no conflict of interest. / Автори повідомляють, що конфлікт інтересів відсутній.

Corresponding author / Адреса для кореспонденції

Lukyantseva Halyna Volodymyrivna / Лук'янцева Галина Володимирівна
National University of Ukraine on Physical Education and Sport / Національний університет фізичного виховання і спорту України
Ukraine, 02000, Kyiv, 1 Fizkultury str. / Адреса: Україна, 02000, м. Київ, вул. Фізкультури 1
Tel.: +380975777765 / Тел.: +380975777765
E-mail: lukjantseva@gmail.com

A – Work concept and design, B – Data collection and analysis, C – Responsibility for statistical analysis, D – Writing the article, E – Critical review, F – Final approval of the article / A – концепція роботи та дизайн, B – збір та аналіз даних, C – відповідальність за статистичний аналіз, D – написання статті, E – критичний огляд, F – остаточне затвердження статті

Received 05.10.2023 / Стаття надійшла 05.10.2023 року
Accepted 01.03.2024 / Стаття прийнята до друку 01.03.2024 року

DOI 10.29254/2077-4214-2024-1-172-44-54

UDC 615.221:616.11/.14-085

Kovtoniuk D. M.

CALCIUM ANTAGONIST AMLODIPINE AND PHARMACOTHERAPY OF CARDIOVASCULAR DISEASES (LITERATURE REVIEW)

National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya (Vinnytsya, Ukraine)

kovtosha@gmail.com

This literature review is a scientific search for the prescription of calcium antagonists (CA) in arterial hypertension (AH) and the combination of AH and various forms of coronary heart disease (CHD), which allows the practitioner to use drugs of this group in patients of different risk categories considering pharmacotherapeutic features and to pay attention to issues that require further study, considering possible complications and adverse reactions (AR) when using drugs of this group.

The publication aims to provide a practitioner with an answer to the appropriateness of using CA amlodipine in a particular clinical situation.

The results of the literature analysis from the PubMed, BioMed Central, and Free Medical Journals databases for 2016-2023 were used.

Most of the literature reviewed in the course of writing this review did not contain comparative characteristics of the potential clinical use of CA, so the review discusses possible options for using these drugs and draws conclusions about their feasibility.

A comprehensive systematic literature search was conducted to identify clinical trials relevant to the review topic. The author reviewed the search results to identify relevant studies and assessed the results to minimize bias. The author could not review individual participant data, as this data is not publicly available according to the study protocols. However, it is worth noting that analyzing the data of each individual participant is more informative for studying the results of treatment and may affect the analysis and further tactics of use.

Thus, the issue of prescribing amlodipine from the calcium antagonist group in specific clinical situations was discussed in patients with chronic heart failure and patients with coronary heart disease.

Further study of the drugs in this group will allow doctors to use them without endangering the lives of patients.

Key words: cardiovascular diseases, arterial hypertension, calcium antagonists, amlodipine.

Connection of the publication with planned research works.

This work is a fragment of the research work of the Department of Clinical Pharmacy and Clinical Pharmacology, "Efficacy and safety of chemotherapeutic agents and metabolic correctors in comorbid pathology", state registration number 0119U000069.

Introduction.

Currently, cardiovascular diseases (CVD) firmly hold the first place among all causes of mortality in economically developed countries, being one of the most common pathologies among chronic non-communicable diseases. However, since the second half of the twentieth century, there has been a steady decline in CVD mortality in Western Europe and North America. This trend has been observed in Ukraine and Eastern Europe in recent years [1-3]. In Ukraine, 400 thousand people die from CVD, i.e., approximately 200 out of 40 thousand people [4].

According to the results of epidemiological studies conducted in Ukraine, the prevalence of arterial hypertension (AH) among patients in the urban population is 29.6%, regardless of gender. Among patients living in rural areas, the prevalence of AH is higher and amounts to 36.3%, with this figure being higher among men – 37.9%, among women – 35.1%. Analyzing the structure of hypertension by the level of blood pressure (BP), every second patient was diagnosed with grade 1 hypertension; 30% of patients had grade 2 hypertension, and 20% had grade 3 hypertension. Regardless of the place of residence, according to the level of systolic and diastolic blood pressure (SBP and DBP), mixed hypertension is most common in 2/3 of patients, and isolated diastolic hypertension is less common (12% of urban and 8% of rural population). It should be noted that AH develops more often in non-disabled individuals, leading to a limitation of their social, labour, and creative activity, which exacerbates socioeconomic problems in society [5].

The aim of the study.

To help the practitioner choose an antihypertensive drug from the group of calcium antagonists (CA) in a particular clinical situation to avoid polypharmacy. This review highlights the main pharmacotherapeutic features of the use of CA in patients with combined hypertension and coronary heart disease (CHD).

Main part.

Initially, arterial hypertension (AH) is asymptomatic. In this case, the only indicator of a problem is constantly high blood pressure. With an increase in blood pressure, complaints not specific to this disease may appear. Hypertension gradually leads to the development of diastolic heart dysfunction, heart failure, and discirculatory encephalopathy. The later stages of the disease are characterized by the development of complications – strokes, angina attacks, visual impairment, development of blindness, and others.

To stratify risk, evaluating its factors, target organ damage, or associated clinical conditions is necessary.

The risk assessment is performed considering gender, age, smoking, systolic blood pressure (SBP) and cholesterol concentration.

Risk factors:

- age (men over 55 years of age, women over 65 years of age);
- bad habits: smoking, alcohol consumption;
- dyslipidemia (total cholesterol > 6.5 mmol/l, low-density lipoprotein > 4 mmol/l, high-density lipoprotein < 1 mmol/l in men and < 1.2 mmol/l in women);
- family history of early CVD (under the age of 55 years in men and 65 years in women);
- abdominal obesity (abdominal volume > 102 cm for men and > 88 cm for women);
- C-reactive protein concentration of 10 mg/L or more;
- lesions of target organs: left ventricular hypertrophy (ECG Sokolow Lyon criterion > 38 mm, Cornell criterion > 2440 ms; echocardiography left ventricular myocardial mass index > 125 g/m³ in men and > 110 g/m³ in women), ultrasound signs of carotid wall thickening (ratio between the thickness of the inner and middle membranes > 0.9) or the presence of atherosclerotic plaque;
- elevated blood creatinine concentration (115-133 µmol/L in men and 107-124 µmol/L in women); microalbuminuria (30-300 mg per day);
- concomitant associated clinical conditions: cerebrovascular disease (ischemic stroke, hemorrhagic stroke, transient ischemic attack), heart disease (MI, angina, coronary revascularization, heart failure), kidney disease (diabetic nephropathy, renal failure; creatinine level in men and > 124 µmol/L in women), proteinuria (> 300 mg/day), peripheral arterial disease, severe retinopathy (stage II-IV).

Diagnosis is based on detecting an increase in blood pressure (> 140/90 mm Hg) and excluding secondary hypertension in other diseases. Hypertension is characterized by damage to target organs. Heart damage can be diagnosed using objective methods (left heart border shift to the left, emphasis of the second tone on the aorta), ECG and echocardiography. Funduscopic examination is performed to diagnose hypertensive angiopathy or retinal angiosclerosis. An increase in creatinine concentration indicates kidney damage.

In recent years, daily blood pressure monitoring has become increasingly common. The presence of hypertension is indicated by an average daily blood pressure of 130/80 mm Hg according to daily blood pressure monitoring. Usually, the degree of blood pressure reduction at night is 10-20% (dipper type). In patients with hypertension, the "non-dipper" (slight nighttime BP decrease) and "night-peaker" (nighttime BP increase) types are more common.

Additionally, ultrasound of the kidneys and adrenal glands, brachiocephalic and renal arteries, chest radiography, determination of the ankle-brachial index, pulse wave velocity (an indicator of the main arteries' stiff-

ness), and quantitative proteinuria assessment may be performed.

In case of complicated hypertension and suspicion of its secondary nature, it is necessary to assess the condition of the brain, myocardium, kidneys, and main arteries; detection of secondary forms of hypertension – determination of blood concentration of aldosterone, corticosteroids, renin activity; levels of catecholamines and their metabolites in daily urine and blood plasma; abdominal aortography; computed tomography or magnetic resonance imaging of the adrenal glands, kidneys and brain.

The goal of hypertension treatment is to minimise the overall risk of cardiovascular complications and mortality, which involves not only correcting blood pressure levels but also eliminating reversible risk factors and reducing the degree of target organ damage. The goal should be stabilising blood pressure in optimal or normal values (< 140/90 mm Hg). In young and middle-aged patients and patients with diabetes mellitus (DM), blood pressure should not exceed 130/85 mm Hg.

At the 1st degree of arterial hypertension with low risk, therapy with non-drug methods is started. Reducing salt intake from 10 to 4.5 g daily can reduce SBP by 4-6 mm Hg. Reducing overweight by 10 kg leads to a decrease in blood pressure by 5-20 mm Hg. It is recommended to limit the intake of alcoholic beverages, increase physical activity, quit smoking, treat chronic diseases that cause secondary hypertension, and exclude exposure to occupational hazards (vibration, noise, ultrasound, mercury, lead) [6, 4].

It is generally recognized that the choice of a drug for the initial therapy of hypertension should be individualized, considering risk factors, target organ damage, and the presence of comorbidities. Currently, the primary pharmacological groups of drugs with proven antihypertensive effects are angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors, angiotensin II receptor blockers, calcium antagonists, diuretics, and β -adrenergic blockers. The choice of the drug group and drug is determined by the specific clinical situation, clinical and pharmacological characteristics of the drug, concomitant diseases and complications in hypertension.

Based on their safety profile and proven efficacy, calcium antagonists are the drugs of choice for hypertension – a group whose main property is the ability to inhibit calcium flow through the so-called slow calcium channels reversibly. These drugs have been used in cardiology since the late 1970s and have become so popular that in most developed countries, they are among the most frequently prescribed medications to treat CVD [5, 7]. It is due, on the one hand, to the high clinical efficacy of calcium antagonists (not only in the treatment of hypertension but also in the treatment of angina, heart failure, cerebrovascular disease, and peripheral atherosclerosis), and, on the other hand, to the relatively small number of contraindications to their prescription and the relatively small number of side effects caused.

The originator of calcium antagonists is iproveratrol (verapamil), synthesized in the early 1960s in Germany. In the late 1960s, Fleckenstein described the mechanism of its action, and at the same time, a new group of drugs was called “calcium antagonists.” In 1969, nifedipine

was synthesized, followed by diltiazem a little later [8, 3].

There are different classifications of calcium antagonists. According to the chemical structure, there are dihydropyridine calcium antagonists (nifedipine, nicardipine, felodipine, lacidipine, amlodipine, etc.), benzodiazepine derivatives (diltiazem) and phenylalkylamines (verapamil).

Calcium antagonists also differ in the duration of action:

- short: first-generation calcium antagonists (nifedipine, verapamil, diltiazem);
- prolonged:
 - second-generation drugs – particular dosage forms of nifedipine, verapamil, and diltiazem, which ensure a uniform release of the drug over a long period;
 - third-generation drugs – amlodipine, lacidipine.

A special place among calcium antagonists is occupied by amlodipine, a representative of the third generation of drugs, which has the longest-lasting effect, both antihypertensive and antiischemic, has been successfully studied in many clinical trials, and is characterised by an optimal cost-effectiveness ratio.

Amlodipine, a third-generation dihydropyridine calcium channel antagonist, blocks slow calcium channels (L-type channels) and prevents intracellular hypercalcaemia and smooth muscle cell contraction, providing a vasodilator effect. Amlodipine has a long-lasting effect, which allows it to be used once a day, effectively reduces blood pressure without affecting the heart rate (HR) in patients with hypertension. It is also used in treating patients with angina pectoris, particularly with a pronounced vasospastic component of ischaemia. The drug is well tolerated with few side effects. Amlodipine is used in combination with other antianginal and antihypertensive medications.

For optimal use of amlodipine, some of the drug's main pharmacodynamic and pharmacokinetic features should be considered.

When administered, amlodipine is slowly and almost completely absorbed from the gastrointestinal tract regardless of food intake. The bioavailability of amlodipine is high and ranges from 60 to 80%. The drug's distribution volume is on average 20-21 l/kg body weight, which is significantly higher than that of other dihydropyridine agents. In the blood serum, 95-98% of the drug dose is bound to plasma proteins. The maximum concentration of amlodipine in the blood is reached in 6-12 hours after administration. The duration of the drug's action is due to its slow release from the receptor binding sites.

Amlodipine is biotransformed to inactive metabolites in the liver. The drug is excreted in the urine (about 10% unchanged and about 60% in the form of inactive metabolites) and in the faeces. The half-life of amlodipine is 35-50 hours. A stable equilibrium concentration (steady-state) is reached after 7-8 days of taking the drug. In case of impaired liver function, the elimination time of amlodipine increases, which is typical for other calcium antagonists of the dihydropyridine series. When taking amlodipine, there is no impairment of glucose tolerance, so the drug can be used in patients with diabetes mellitus, as well as bronchial asthma (BA) and gout.

In order to understand the clinical use of amlodipine, especially in cases of comorbid pathology, it is nec-

essary to consider the pharmacodynamics of the drug, which is the focus of researchers in the studies analysed by the author.

The effect of amlodipine on blood pressure and heart rate (in the form of blocking slow calcium channels and reducing intracellular hypercalcaemia) is 80 times more pronounced in vascular smooth muscle cells compared to contractile myocardium. Thus, the decrease in blood pressure under the influence of amlodipine is due to peripheral vasodilation. Amlodipine has a pronounced hypotensive effect on both SBP and diastolic blood pressure (DBP).

The antihypertensive effect of all calcium antagonists is based on their ability to cause pronounced arterial vasodilation as a result of inactivation of vascular wall potential-dependent calcium channels. Amlodipine blocks the entry of calcium ions through the cell membrane into the heart and smooth muscle. The mechanism of the antihypertensive action of amlodipine is explained by its direct relaxing effect on smooth vascular muscle, which leads to a decrease in total peripheral vascular resistance. The vasodilator effect is most pronounced in calcium antagonists of the dihydropyridine series (amlodipine, isradipine, nitrendipine).

In contrast to non-dihydropyridine calcium antagonists, such as verapamil and diltiazem, dihydropyridine calcium antagonists (amlodipine) have a slight effect on myocardial contractility and do not affect sinus node function and atrioventricular conduction at all. Amlodipine leads to a gradual reduction in blood pressure without changes in heart rate, is metabolically neutral, reduces endothelial dysfunction, and has a balanced normalising effect on the NO system, further reducing the risk of cardiovascular complications.

Pharmacodynamic interactions of calcium antagonists are manifested by changes in the severity of the antihypertensive effect (increase or decrease) and increased cardio-depressant action (decreased myocardial contractility, slower conduction through the conduction pathways, etc.). No dose adjustment is required with concomitant use of thiazide diuretics, β -adrenergic blockers, and ACE inhibitors. With the simultaneous administration of amlodipine with β -adrenergic blockers, a favourable effect on blood pressure is noted. In a study by J.B. Schwartz and colleagues [9] evaluated the effect of amlodipine on the pharmacological profile of digoxin in healthy volunteers. No changes in the equilibrium concentration of digoxin (steady-state) were detected, and no significant effects on blood pressure and heart rate were observed with the combined use of the drugs.

When taking NSAIDs and antihypertensive drugs together, preference should be given to amlodipine. This dihydropyridine calcium antagonist drug does not directly participate in the antihypertensive effect of prostaglandins and, if necessary, a combination of a calcium antagonist with diuretics to prevent a decrease in antihypertensive effect. Amlodipine is compatible with nitrates and hypoglycaemic drugs. Drugs for inhalation anaesthesia (hydrocarbon derivatives), amiodarone, and quinidine may enhance the effect of amlodipine.

Amlodipine in the treatment of AH and CHD.

When compared with other calcium antagonists, amlodipine reduces blood pressure more effectively. This was the case in the study by Watts et al. [10]. Amlodipine lowered blood pressure to a greater extent than

diltiazem (controlled-release form). The ACCT study [11] examined the effectiveness of amlodipine in people of different ages, genders, and races. It was found that the drug was more effective in women and equally effective in Caucasians and Blacks.

In a study by L.D. Horwitz et al. [12] used 5-10 mg of amlodipine for ten weeks; the reduction in SBP was 13.1 mm Hg, DBP – 12.2 mm Hg, and in the study by Ajayi A.A. et al. [13] used the same dose of amlodipine for 27 months, SBP decreased by 30.5 mm Hg, DBP – by 20.7 mm Hg.

Amlodipine effectively controls early morning blood pressure rise regardless of the administration time (in the morning or the evening once a day) [13, 14, 15].

Thus, the study by A. Ferrucci et al. [14] showed that amlodipine statistically significantly reduces the magnitude of morning blood pressure rise compared with nifedipine GITS (dynamics of daily blood pressure monitoring) after 12 weeks of treatment [14, 15].

In a study by F.H. Leenen et al., during a treatment interruption, blood pressure levels remained within normal limits even on the 2nd day after drug withdrawal [16]. The maximum antihypertensive effect with 5 mg of amlodipine occurs only at week 6 of treatment, which makes early dose increases inappropriate in case of incomplete blood pressure control [17]. The drug has a dose-dependent effect on blood pressure and is characterised by a linear dose-concentration relationship in blood plasma. Thus, in a study of healthy volunteers, DBP decreased by 1.1, 4.8, and 8.0 mm Hg when measured in the standing position with 2.5, 5, and 10 mg of amlodipine, respectively [1].

A single skip of the daily dose of amlodipine does not lead to a loss of the therapeutic effect accumulated over the previous weeks of treatment. Thus, 48 hours after taking the last dose of amlodipine, only a slight increase in blood pressure was noted [7]. The absence of a sharp rise in blood pressure in case of unintentional omission of the drug indicates a low probability of developing withdrawal syndrome in the setting of amlodipine use and increases the safety of treatment.

The pronounced antihypertensive and antiischemic effects of amlodipine have been proven in such important studies as CAPE [18], TOMHS [19], ALLHAT, VALUE, PREVENT, CAMELOT, CAPARES, which allows the drug to be used to treat patients with hypertension with concomitant coronary heart disease.

For example, the TOMHS study comparing the efficacy of different classes of antihypertensive drugs in patients with mild hypertension showed that amlodipine provides the best patient adherence to treatment compared to β -adrenergic blockers, diuretics, ACE inhibitors, and β -adrenergic blockers [19].

The ALLHAT study convincingly demonstrated the efficacy and safety of amlodipine in patients with hypertension compared with a diuretic and an ACE inhibitor. The ALLHAT study showed that regardless of gender, age, race, or the presence of diabetes, there were no significant differences in the incidence of fatal CHD and non-fatal myocardial infarction (MI) and the incidence of secondary outcomes (total and cardiac mortality, stroke, cardiovascular complications) when patients used amlodipine or chlorthalidone. In addition, there was no difference between the amlodipine and chlorthalidone groups in the analysis of secondary outcomes compo-

Table – Recommendations for the use of amlodipine

Indication	Contraindications	Relative contraindications
– AH and CHD – AH in the elderly – Systolic AH – AH and peripheral arterial disease – AH and BA or COPD – AH and DM, AH in pregnant women – AH and supraventricular tachycardia» – AH and migraine»	– Atrioventricular block II-III degree – Sinus node dysfunction	– Heart failure

angioplasty, the CAPARES study (635 patients) [23] found a reduction in the number of all clinical complications: in the amlodipine group, the incidence of adverse events was 20 patients (6.9%), and in the placebo group, 40 (13.6%) patients. That is, even with short-term treatment, amlodipine showed additional antiremodelling and anti-atherogenic effects.

According to the recommendations of the European Society of Hypertension (ESH) and the European

nents in the incidence of peripheral arterial disease, coronary revascularisation and angina. The benefits of amlodipine in the treatment of patients with hypertension have been proven, except for patients at high risk of developing chronic heart failure (CHF) and signs of hyperhydration.

The results of the VALUE study, which included 15,245 patients with hypertension over 50 years of age who were at increased risk of cardiovascular complications [20], demonstrated that amlodipine has a pronounced antihypertensive effect.

The PREVENT study [21] demonstrated the benefits of amlodipine compared to placebo (other dihydropyridine calcium antagonists): a reduction in cardiovascular morbidity and a slowdown in the progression of atherosclerotic changes. This may support the positive effect of amlodipine on blood vessels beyond the blocking of slow calcium channels.

Regarding the effect of amlodipine on the progression of atherosclerotic changes compared with enalapril, convincing positive results in favour of the calcium antagonist were obtained in the CAMELOT study [22]. The results showed a significant reduction in the incidence of cardiovascular events with amlodipine and no tendency to progression of atherosclerosis during intravascular ultrasound examination ($p=0.31$). This may be a weighty argument for the use of amlodipine in patients with atherosclerotic coronary lesions.

Regarding the effect of amlodipine on the incidence of restenosis in patients with CHD undergoing coronary

Society of Cardiology (ESC) (2018) [24, 25] and the International Society of Hypertension (ISH) 2020 guidelines, calcium antagonists are especially indicated in the combination of AH with vasospastic angina, peripheral arterial vascular disease, elderly patients with AH, and systolic AH (table).

Conclusions.

1. This literature review provides new data on the efficacy and safety of CA amlodipine in patients with various forms of hypertension and different courses of coronary heart disease, with consideration of the pharmacodynamics and pharmacokinetics of the drug.

2. The peculiarities of amlodipine use in elderly patients with concomitant chronic heart failure, heart rhythm disorders, COPD, and pregnant women are discussed.

3. Further studies of drugs of this group will make it possible to use them without threatening the lives of patients.

4. In the opinion of the author of this review, calcium channel antagonists deserve attention and further study, despite the available data on their efficacy and safety in long-term use.

Prospects for further research.

Further study of drugs in this group will allow doctors to use them without endangering patients' lives by increasing patient compliance, good tolerability, and a small number of side effects in the outpatient practice of a family doctor or cardiologist.

DOI 10.29254/2077-4214-2024-1-172-44-54

УДК 615.221:616.11/.14-085

Ковтонюк Д. М.

АНТАГОНІСТ КАЛЬЦІЮ АМЛОДИПІН ТА ФАРМАКОТЕРАПІЯ СЕРЦЕВО-СУДИННИХ ЗАХВОРЮВАНЬ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

Вінницький національний медичний університет ім.М.І.Пирогова (м. Вінниця, Україна)

kovtosha@gmail.com

Даний огляд літератури – науковий пошук щодо призначення антагоністів кальція (АК) при артеріальній гіпертензії (АГ) та комбінації АГ та різних форм ішемічної хвороби серця (ІХС), що дозволяє лікарю-практику використовувати препарати даної групи у пацієнтів різних категорій ризику із врахуванням фармакотерапевтичних особливостей та звернути увагу на питання, які потребують подальшого вивчення, враховуючи можливі ускладнення та побічні реакції (ПР) при використанні лікарських засобів (ЛЗ) цієї групи.

Мета публікації – дати відповідь практичному лікарю на питання щодо доцільності використання АК амлодипіну в тій чи іншій клінічній ситуації.

Використані результати аналізу літератури з баз даних PubMed, BioMed Central, Free Medical Journals за 2016-2023 роки.

У більшості літературних джерел, які були опрацьовані під час написання огляду, не було порівняльних характеристик щодо потенційного клінічного застосування АК, тому в огляді обговорюються можливі варіанти застосування цих ЛЗ та робляться висновки щодо доцільності їхнього використання.

Був проведений комплексний систематичний пошук літературних джерел для виявлення клінічних досліджень, які відповідають тематиці огляду. Автор перевіряв результати пошуків щодо визначення відповідних досліджень, провів оцінку отриманих результатів для мінімізації упередженості. Автор не мав змоги ознайомитися із індивідуальними даними учасників, оскільки ці дані відсутні в публічному доступі згідно протоколів дослідження. Однак, варто зазначити, що аналіз даних кожного окремого учасника дослідження більш інформативний для дослідження результатів лікування і може вплинути на аналіз та подальшу тактику використання.

Таким чином, обговорено питання призначення амлодипіну із групи антагоністів кальцію в певних клінічних ситуаціях: у пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю, хворих на ішемічну хворобу серця.

Подальше вивчення препаратів даної групи дозволить лікарям використовувати їх без загрози для життя пацієнтів.

Ключові слова: серцево-судинні захворювання, артеріальна гіпертензія, антагоністи кальцію, амлодипін.

Зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами.

Дана робота є фрагментом НДР кафедри клінічної фармації та клінічної фармакології «Ефективність та безпека хіміотерапевтичних засобів і метаболічних коректорів в умовах коморбідної патології», номер державної реєстрації № 0119U000069.

Вступ.

В даний час серцево-судинні захворювання (ССЗ) міцно утримують перше місце серед усіх причин смертності в економічно-розвинених країнах, будучи однією з найпоширеніших патологій серед хронічних неінфекційних захворювань. Проте з другої половини ХХ ст. у країнах Західної Європи та Північної Америки спостерігається стійке зниження смертності від ССЗ. Ця тенденція відзначається останніми роками в Україні та у країнах Східної Європи [1-3]. В Україні від ССЗ помирають 400 тисяч осіб, тобто, приблизно 200 серед 40 тис. населення [4].

Згідно результатів проведених в Україні епідеміологічних досліджень показник поширеності артеріальної гіпертензії (АГ) серед пацієнтів міської популяції становить 29,6% незалежно від гендеру. Серед хворих, які проживають в сільській місцевості поширеність АГ вища і складає 36,3%, при цьому цей показник вищий серед чоловіків – 37,9%, серед жінок – 35,1%. Аналізуючи структуру АГ за рівнем величини артеріального тиску (АТ) у кожного другого хворого виявлено АГ 1-го ступеня, у 30% пацієнтів – АГ 2-го ступеня, у 20% – АГ 3-го ступеня. Незалежно від місця проживання за рівнем систолічного та діастолічного АТ (САТ та ДАТ) найчастіше зустрічається змішана АГ у 2/3 осіб, рідше – ізольована діастолічна АГ (12% міського і 8% сільського населення). Потрібно враховувати те, що АГ частіше розвивається у працездатних осіб, призводячи до обмеження їх соціальної, трудової та творчої активності, що посилює соціально-економічні проблеми в суспільстві [5].

Мета дослідження.

Допомогти лікарю-практику при виборі антигіпертензивного препарату із групи антагоністів кальцію (АК) в тій чи іншій клінічній ситуації з метою уникнення поліпрагмазії. В даному огляді висвітлено

основні фармакотерапевтичні особливості застосування АК у хворих при поєднанні АГ з ішемічною хворобою серця (ІХС).

Основна частина.

Спочатку артеріальна гіпертензія (АГ) має безсимптомний перебіг. В такому випадку, єдиним показником наявності проблеми є постійно підвищений артеріальний тиск. При підвищенні артеріального тиску можуть з'являтися неспецифічні для даного захворювання скарги. АГ поступово призводить до розвитку діастолічної дисфункції серця, серцевої недостатності, дисциркуляторної енцефалопатії. Для пізніх стадій хвороби характерно розвиток ускладнень – інсультів, нападів стенокардії, зниження зору, розвиток сліпоти та інших.

Для стратифікації ризику необхідно оцінити його чинники, ураження органів-мішеней чи асоційованих клінічних станів. Оцінку ризику проводять з урахуванням статі, віку, куріння, рівня систолічного АТ (САД) та концентрації холестерину.

Фактори ризику:

- вік (чоловіки віком від 55 років, жінки старші 65 років);
- шкідливі звички: куріння, вживання алкоголю;
- дисліпідемія (рівень загального холестерину > 6,5 ммоль/л, ліпопротеїнів низької щільності > 4 ммоль/л, ліпопротеїнів високої щільності < 1 ммоль/л у чоловіків та < 1,2 ммоль/л у жінок);
- наявність у сімейному анамнезі ранніх ССЗ (у віці молодше 55 років у чоловіків та 65 років у жінок);
- ожиріння за абдомінальним типом (об'єм живота > 102 см для чоловіків та > 88 см для жінок);
- концентрація С-реактивного білка 10 мг/л і більше;
- ураження органів-мішеней: гіпертрофія лівого шлуночка (при ЕКГ критерій Соколова Лайона > 38 мм, Корнельський критерій > 2440 мс; при ЕхоКГ індекс маси міокарда лівого шлуночка > 125 г/м³ у чоловіків та > 110 г/м³ у жінок), ультразвукові ознаки потовщення стінки сонної артерії (відношення між товщиною внутрішньої та середньої оболонок > 0,9) або наявність атеросклеротичної бляшки;

– підвищення концентрації креатиніну в крові (115-133 мкмоль/л у чоловіків та 107-124 мкмоль/л у жінок); мікроальбумінурія (30-300 мг на добу),

– супутні асоційовані клінічні стани: цереброваскулярні захворювання (ішемічний інсульт, геморагічний інсульт, транзиторна ішемічна атака), ураження серця (ІМ, стенокардія, коронарна ревааскуляризація, серцева недостатність), нирок (діабетична нефропатія, ниркова недостатність; рівень креатиніну у чоловіків та > 124 мкмоль/л – у жінок), протеїнурія (> 300 мг/добу), ураження периферичних артерій, тяжка ретинопатія (II-IV стадія).

Діагностика ґрунтується на виявленні підвищення АТ (> 140/90 мм рт. ст.) та виключенні вторинного характеру АГ при інших захворюваннях. Для АГ характерне враження органів-мішеней. Враження серця можна діагностувати за допомогою об'єктивних методів (зміщення лівої межі серця вліво, акцент II тону на аорті), ЕКГ та ЕхоКГ. Огляд очного дна проводять з метою діагностики гіпертонічної ангіопатії чи ангіосклерозу сітківки. Підвищення концентрації креатиніну свідчить про ураження нирок.

Останніми роками дедалі частіше здійснюють добове моніторування АТ. Про наявність АГ свідчить середньодобовий АТ 130/80 мм рт.ст. за даними добового моніторування АТ. У нормі ступінь зниження артеріального тиску в нічний час становить 10-20% (тип «dipper»). У хворих на АГ частіше виявляються типи «non-dipper» (незначне нічне зниження АТ) та «night-peaker» (нічне підвищення АТ).

Також додатково можуть проводитися УЗД нирок та надниркових залоз, брахіоцефальних та ниркових артерій; рентгенографія органів грудної клітки; визначення кістково-плечового індексу; швидкості пульсової хвилі (показник ригідності магістральних артерій); кількісна оцінка протеїнурії.

При ускладненій артеріальній гіпертензії та підозрі на її вторинний характер необхідні оцінка стану головного мозку, міокарда, нирок, магістральних артерій; виявлення вторинних форм АГ – визначення у крові концентрації альдостерону, кортикостероїдів, активності реніну; рівня катехоламінів та їх метаболітів у добовій сечі та/або у плазмі крові; черевна аортографія; комп'ютерна томографія або магнітно-резонансна томографія надниркових залоз, нирок та головного мозку.

Метою лікування АГ є максимальне зниження загального ризику серцево-судинних ускладнень та смертності, що передбачає не лише корекцію рівня АТ, а й усунення оборотних факторів ризику, а також зменшення ступеня ураження органів-мішеней. Слід прагнути стабілізації АТ у діапазоні оптимальних чи нормальних показників (< 140/90 мм рт. ст.). У пацієнтів молодого та середнього віку, а також у хворих на цукровий діабет (ЦД) рівень АТ не повинен перевищувати 130/85 мм рт. ст.

При 1-му ступені артеріальної гіпертензії з низьким ризиком починають проводити терапію немедикаментозними методами. Зменшення вживання солі з 10 до 4,5 г на добу дозволяє знизити рівень САТ на 4-6 мм рт. ст. Зменшення надлишкової маси тіла на 10 кг призводить до зниження артеріального тиску на 5-20 мм рт. ст. Рекомендується обмеження прийому алкогольних напоїв, підвищення фізичної активності, відмова від куріння, лікування хронічних

захворювань, що є причиною вторинної артеріальної гіпертензії, виключення впливу професійних шкідливостей (вібрація, шум, ультразвук, ртуть, свинець) [6, 4].

Загальновизнано, що вибір медикаментозного препарату для початкової терапії АГ має бути індивідуалізованим з урахуванням факторів ризику, ураження органів-мішеней та наявності супутніх захворювань. В даний час основними фармакологічними групами лікарських засобів з доведеним антигіпертензивним ефектом є інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ), блокатори рецепторів ангіотензину II, антагоністи кальцію, діуретики, б-адреноблокатори. При цьому вибір застосовуваної групи лікарських засобів та препарату визначається конкретною клінічною ситуацією, клініко-фармакологічною характеристикою препарату, наявністю супутніх захворювань та ускладнень при артеріальній гіпертензії.

Виходячи з профілю безпеки та доведеної ефективності, препаратами вибору при АГ є антагоністи кальцію – група лікарських засобів, основною властивістю яких є здатність оборотно інгібувати потік кальцію через так звані повільні кальцієві канали. Ці препарати використовуються в кардіології з кінця 1970-х років і до теперішнього часу набули такої популярності, що в більшості розвинених країн займають одне з перших місць за частотою призначення серед лікарських засобів, що використовуються для лікування ССЗ [5, 7]. Це зумовлено, з одного боку, високою клінічною ефективністю антагоністів кальцію (не тільки в терапії АГ, а й у лікуванні стенокардії, серцевої недостатності, цереброваскулярних захворювань та периферичного атеросклерозу), з іншого боку – відносно невеликою кількістю протипоказань до їхнього призначення та порівняно малою кількістю викликаних побічних ефектів.

Родоначальником антагоністів кальцію є іпровератрил (верапаміл), синтезований на початку 1960-х років у Німеччині. Наприкінці 1960-х років Fleckenstein описав механізм його дії, тоді ж нова група лікарських препаратів отримала назву «антагоністи кальцію». У 1969 р. був синтезований ніфедипін, трохи згодом з'явився дилтіазем [8, 3].

Існують різні класифікації антагоністів кальцію. За хімічною структурою виділяють дигідропіридинові антагоністи кальцію (ніфедипін, нікардипін, фелодипін, лацидипін, амлодипін та ін), похідні бензодіазепіну (дилтіазем) та фенілалкіламіни (верапаміл).

Антагоністи кальцію розрізняються також за тривалістю дії:

- короткої – антагоністи кальцію I покоління (ніфедипін, верапаміл, дилтіазем);

- пролонгованої:

- препарати II покоління – спеціальні лікарські форми ніфедипіну, верапамілу, дилтіазему, які забезпечують рівномірне вивільнення препарату протягом тривалого часу;

- препарати III покоління – амлодипін, лацидипін.

Особливе місце серед антагоністів кальцію займає амлодипін, представник III покоління препаратів, що має найбільш тривалу дію, як антигіпертензивну, так і антиішемічну, успішно пройшов всебічне вивчення в багатьох клінічних дослідженнях, що від-

різняється оптимальним співвідношенням вартості та ефективності.

Амлодипін – антагоніст кальцієвих каналів дигідропіридинового ряду III покоління – блокує повільні кальцієві канали (канали L-типу) і перешкоджає внутрішньоклітинній гіперкальціємії та скороченню гладком'язової клітини, надаючи судинорозширювальний ефект. Амлодипін має тривалу дію, що дозволяє застосовувати його 1 раз на добу, ефективно знижує артеріальний тиск, не впливаючи на частоту скорочень серця (ЧСС) у хворих на артеріальну гіпертензію. Застосовується також у лікуванні пацієнтів зі стенокардією напруги, зокрема, при вираженому вазоспастичному компоненті ішемії. Препарат добре переноситься, маючи невелику кількість побічних ефектів. Амлодипін використовують у комбінації з іншими антиангінальними та антигіпертензивними препаратами.

З метою оптимального використання амлодипіну слід розглянути деякі основні фармакодинамічні та фармакокінетичні особливості препарату.

При вживанні амлодипін повільно і практично повністю всмоктується із шлунково-кишкового тракту незалежно від прийому їжі. Біодоступність амлодипіну є високою і становить від 60 до 80%. Об'єм розподілу препарату дорівнює в середньому 20-21 л/кг маси тіла, що значно більше ніж у інших представників дигідропіридинового ряду. У сироватці крові 95-98% дози препарату зв'язується із білками плазми. Максимальна концентрація амлодипіну в крові досягається через 6-12 годин після прийому. Тривалість дії препарату обумовлена його повільним вивільненням із зв'язувальних ділянок рецепторів.

Біотрансформація амлодипіну до неактивних метаболітів відбувається у печінці. Виводиться препарат із сечею (близько 10% – у незміненому вигляді та близько 60% – у вигляді неактивних метаболітів) та з фекаліями. Період напіввиведення амлодипіну дорівнює 35-50 годин. Стабільна рівноважна концентрація (steady-state) досягається через 7-8 днів прийому препарату. При порушеній функції печінки час виведення амлодипіну збільшується, що характерно для інших антагоністів кальцію дигідропіридинового ряду. При прийомі амлодипіну не відбувається порушення толерантності до глюкози, тому препарат може застосовуватися у хворих на ЦД, а також бронхіальну астму (БА) та подагру.

Для розуміння клінічного застосування амлодипіну, особливо у випадках коморбідної патології, слід розглянути питання фармакодинаміки препарату, на яких акцентують увагу дослідників в проаналізованих автором роботах.

Вплив амлодипіну на АТ і ЧСС (у вигляді блокування повільних кальцієвих каналів та зниження внутрішньоклітинної гіперкальціємії) у 80 разів більш виражено щодо гладком'язових клітин судин порівняно зі скоротливим міокардом. Таким чином, зниження артеріального тиску під дією амлодипіну відбувається саме внаслідок периферичної вазодилатації. Амлодипін має виражену гіпотензивну дію щодо як САД, так і діастолічного АТ (ДАД).

В основі антигіпертензивної дії всіх антагоністів кальцію лежить їх здатність викликати виражену артеріальну вазодилатацію в результаті інактивації потенціал-залежних кальцієвих каналів судинної стін-

ки. Амлодипін блокує надходження іонів кальцію через клітинну мембрану в серцевий і гладкий м'язи. Механізм антигіпертензивної дії амлодипіну пояснюється прямим розслаблюючим впливом на гладкі м'язи судин, що призводить до зниження загального периферичного судинного опору. Судинорозширювальна дія найбільш виражена у антагоністів кальцію дигідропіридинового ряду (амлодипін, ісрадипін, нітрендипін).

На відміну від недигідропіридинових антагоністів кальцію – верапамілу та дилтіазему – дигідропіридинові антагоністи кальцію (амлодипін) незначною мірою впливають на скоротливість міокарда і взагалі не впливають на функцію синусового вузла та атріовентрикулярну провідність. Амлодипін призводить до плавного зниження АТ без зміни ЧСС, є метаболічно нейтральним, зменшує ендотеліальну дисфункцію, має збалансований нормалізуючий вплив на NO-систему, що додатково знижує ризик кардіоваскулярних ускладнень.

Фармакодинамічні взаємодії антагоністів кальцію проявляються зміною вираженості антигіпертензивного ефекту (посиленням або зниженням) та посиленням кардіодепресивної дії (зниженням скоротливості міокарда, уповільненням проведення по провідних шляхах тощо). Будь-яке коригування дози препарату не потрібне при одночасному застосуванні тіазидних діуретиків, β -адреноблокаторів, інгібіторів АПФ. При одночасному призначенні амлодипіну з β -адреноблокаторами відзначається сприятливий вплив на рівень артеріального тиску. У дослідженні J.B. Schwartz та співдослідники [9] оцінювали вплив амлодипіну на фармакологічний профіль дигоксину у здорових волонтерів. Зміни рівноважної концентрації дигоксину (steady-state) виявлено не було, а також не було зафіксовано значного впливу на АТ та ЧСС при сумісному застосуванні препаратів.

При сумісному прийомі нестероїдних протизапальних засобів та антигіпертензивних засобів перевагу слід віддавати амлодипіну – препарату антагоністів кальцію дигідропіридинового ряду, в гіпотензивній дії якого не беруть безпосередньо ефекти простагландинів, і при необхідності – комбінації антагоніста кальцію з сечогінними препаратами для запобігання зниження антигіпертензивної дії. Амлодипін сумісний з нітратами та гіпоглікемічними препаратами. Препарати для інгаляційного наркозу (похідні вуглеводнів), аміодарон, хінідин можуть посилювати дію амлодипіну.

Амлодипін у лікуванні АГ та ІХС.

Амлодипін при порівнянні його з іншими антагоністами кальцію більш ефективно знижує артеріальний тиск. Так було в дослідженні Watts та ін. [10]. Амлодипін знижував АТ більшою мірою, ніж дилтіазем (форма з контрольованим звільненням). У дослідженні ACCT [11] проводили вивчення ефективності амлодипіну в осіб різного віку, статі та раси. Було встановлено, що препарат ефективніший у жінок і однаково ефективний у осіб європеоїдної та негроїдної раси.

У дослідженні L.D. Horwitz та ін. [12] при застосуванні 5-10 мг амлодипіну протягом 10 тижнів зниження САД склало 13,1 мм рт. ст., ДАТ – 12,2 мм рт. ст., а в дослідженні Ajaay A.A et al. [13] при застосуванні такої ж дози амлодипіну протягом 27 місяців

Таблиця – Рекомендації щодо використання амлодипіну

Покази	Протипокази	Відносні протипокази
– АГ та ІХС – АГ в осіб похилого віку – Систолічна АГ – АГ та ураження периферичних артерій – АГ та БА або ХОЗЛ – АГ та ЦД АГ у вагітних – АГ та суправентрикулярна тахікардія» – АГ та мігрень»	– Атріовентрикулярна блокада II-III ступеня – Синдром слабкості синусового вузла	– Серцева недостатність

САД знизилося на 30,5 мм рт. ст., ДАТ – на 20,7 мм рт. ст.

Амлодипін ефективний щодо контролю раннього ранкового підйому АТ незалежно від часу прийому (вранці або ввечері 1 раз на добу) [13, 14, 15].

Так в дослідженні A. Ferrucci et al. [14] показано, що амлодипін статистично достовірно знижує величину ранкового підйому АТ у порівнянні з ніфедипіном GITS (динаміка показника добового моніторингування АТ) через 12 тижнів лікування [14, 15].

У дослідженні F.H. Leenen та ін. при перерві в лікуванні рівень артеріального тиску зберігався в межах нормальних значень навіть на 2-у добу після відміни препарату [16]. Максимальний гіпотензивний ефект при терапії 5 мг амлодипіну настає лише на 6-у тиждень застосування препарату, що робить недоцільним раннє підвищення дози при неповному контролі рівня АТ [17]. Препарат має дозозалежну дію на рівень артеріального тиску та характеризується лінійною залежністю «доза-концентрація» у плазмі крові. Так, при дослідженні на здорових волонтерах ДАТ знижувався при вимірі у положенні стоячи на 1,1; 4,8 та 8,0 мм рт. ст. при застосуванні 2,5; 5 та 10 мг амлодипіну відповідно [1].

Одноразовий пропуск добової дози амлодипіну не призводить до втрати терапевтичної дії, накопиченої за попередні тижні лікування. Так, через 48 годин після прийому останньої дози амлодипіну було відзначено лише незначне підвищення артеріального тиску [7]. Відсутність різкого підйому АТ при ненавмисному пропуску прийому препарату свідчить про низьку ймовірність розвитку синдрому відміни на фоні застосування амлодипіну та підвищує безпеку лікування.

Виразений антигіпертензивний та антиішемічний ефекти амлодипіну доведено у таких значущих дослідженнях, як CAPE [18], TOMHS [19], ALLHAT, VALUE, PREVENT, CAMELOT, CAPARES, що дозволяє використовувати препарат для лікування хворих на АГ з супутньою ІХС.

Так, у дослідженні TOMHS, в якому порівнювали ефективність різних класів гіпотензивних препаратів у хворих з м'якою артеріальною гіпертензією, показано, що при однаковій ефективності з б-адреноблокаторами, діуретиками, інгібіторами АПФ та б-адреноблокаторами [19] амлодипін забез-

печує найкращу прихильність пацієнтів до лікування.

У дослідженні ALLHAT було переконливо доведено ефективність та безпеку амлодипіну у хворих на АГ порівняно з діуретиком та інгібітором АПФ. Дослідження ALLHAT показало, що незалежно від статі, віку, расової приналежності, наявності ЦД не було виявлено значимих відмінностей в частоті розвитку фатальної ІХС і нефатального інфаркту міокарда (ІМ) та частоті вторинних виходів (загальна та серцева смертність, інсульт, серцево-судинні ускладнення) при використанні пацієнтами амлодипіну чи хлорталідону. Крім того, між групами амлодипіну та хлорталідону при проведенні аналізу компонентів вторинних виходів була відсутня різниця в частоті вражень периферичних артерій, коронарної реваскуляризації і випадків стенокардії. Були доведені переваги амлодипіну при лікуванні хворих з АГ, крім пацієнтів, які мали високий ризик розвитку хронічної серцевої недостатності (ХСН) та ознаки гіпергідратації.

Результати дослідження VALUE, до якого було включено 15 245 пацієнтів з АГ старше 50 років, які мали підвищений ризик серцево-судинних ускладнень [20], продемонстрували, що амлодипін має виражений гіпотензивний ефект.

Переваги амлодипіну в порівнянні із плацебо (інші дигідропіридинові антагоністи кальцію) були продемонстровані в дослідженні PREVENT [21]: зниження серцево-судинної захворюваності та сповільнення прогресування атеросклеротичних змін. Це може свідчити на користь позитивного впливу амлодипіну на судини за межами блокування повільних кальцієвих каналів.

Стосовно впливу амлодипіну на прогресування атеросклеротичних змін в порівнянні із еналаприлом переконливі позитивні результати на користь антагоніста кальція були отримані в дослідженні CAMELOT [22]. Результати зафіксували суттєве зниження частоти серцево-судинних подій на фоні використання амлодипіну та відсутність тенденції до прогресування атеросклерозу при проведенні внутрішньосудинного ультразвукового обстеження ($p=0,31$). Це може бути ваговим аргументом для застосування амлодипіну у хворих з атеросклеротичним враженням коронарних судин.

Стосовно впливу амлодипіну на частоту рестенозів у хворих з ІХС, яким проводилась коронароангіопластика, в дослідженні CAPARES (635 хворих) [23] було встановлено зниження кількості усіх клінічних ускладнень: в групі амлодипіну частота несприятливих наслідків 20 хворих (6,9%), група плацебо – 40 (13,6%) пацієнтів. Тобто, амлодипін навіть при нетривалому лікуванні проявив додатково антиремоделюючі та антиатерогенні ефекти.

Відповідно до рекомендацій Європейського товариства гіпертензії (European Society of Hypertension – ESH) та Європейського товариства кардіології (European Society of Cardiology – ESC) (2018) [24, 25],

рекомендацій Міжнародного товариства з артеріальної гіпертензії (ISH) 2020, антагоністи кальцію особливо показані при поєднанні АГ з вазоспастичною стенокардією, ураженням периферичних артеріальних судин, у хворих похилого віку з АГ та при систолічній АГ (табл.).

Висновки.

В наведеному огляді літератури приведені нові дані щодо ефективності та безпеки використання АКК амлодипіну у пацієнтів із різними формами артеріальної гіпертензії та різним перебігом ішемічної хвороби серця із урахуванням особливостей фармакодинаміки та фармакокінетики препарату.

Обговорено особливості застосування амлодипіну у пацієнтів похилого віку, при супутній хроніч-

ній серцевій недостатності, порушеннях серцевого ритму, ХОЗЛ, вагітних.

Подальші дослідження препаратів даної групи зробить можливим їх використання без загрози для життя пацієнтів.

Антагоністи кальцієвих каналів заслуговують на увагу та подальше вивчення, на думку автора даного огляду, не зважаючи на наявні дані з їх ефективності та безпеки при тривалому застосуванні.

Перспективи подальших досліджень.

Подальше вивчення препаратів даної групи дозволить лікарям використовувати їх без загрози для життя пацієнтів за рахунок підвищення комплаєнтності пацієнтів, гарної переносимості і незначної кількості побічних ефектів в амбулаторній практиці сімейного лікаря, лікаря-кардіолога.

References / Література

- Brunström M, Carlberg B. Association of Blood Pressure Lowering With Mortality and Cardiovascular Disease Across Blood Pressure Levels: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Intern Med.* 2018 Jan 1;178(1):28-36. DOI: [10.1001/jamainternmed.2017.6015](https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2017.6015).
- World health organization. World health statistics 2019: monitoring health for the SDGs, sustainable development goals. WHO; 2019. 132 p. Available from: <https://www.who.int/publications-detailredirect/9789241565707>.
- National Center for Health Statistics (US). Health, United States, 2019. Hyattsville (MD): National Center for Health Statistics (US); 2021. DOI: [10.15620/cdc.100685](https://doi.org/10.15620/cdc.100685).
- Diachuk DD, Moroz HZ, Hidzynska, TS. Poshyrenist faktoriv ryzyku sertsevo-sudynnykh zakhvoriuvan v Ukraini: suchasnyi pohliad na problemu. *Ukrainskyi kardiologichnyi zhurnal* 2018;1:91-101. Dostupno: . [in Ukrainian].
- Mensah GA, Roth GA, Fuster V. The global burden of cardiovascular diseases and risk factors: 2020 and beyond. *J Am Coll Card.* 2019;74(20):2529-2532. DOI: [10.1016/j.jacc.2019.10.009](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.10.009).
- Canoy D, Rahimi K. Blood pressure-lowering treatment lowers mortality and cardiovascular disease risk, but whether effects differ at an arbitrary threshold of 140 mm Hg systolic blood pressure requires further research. *BMJ Evid Based Med.* 2018 Oct;23(5):189-190. DOI: [10.1136/bmjebm-2018-110934](https://doi.org/10.1136/bmjebm-2018-110934).
- Choi KH, Park MS, Kim JT, Kim HS, Kim JH, Nam TS, et al. Lipoic acid use and functional outcomes after thrombolysis in patients with acute ischemic stroke and diabetes. *PLoS ONE.* 2016;(11):e0163484 DOI: [10.1371/journal.pone.0163484](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0163484).
- Toyo-Oka T, Nayler W. Third generation calcium entry blockers. *Blood Press.* 2018;5(4):2018-2019. DOI: [10.3109/08037059609079672](https://doi.org/10.3109/08037059609079672).
- Swartz RH, Bayle L, Lancôt KL, Murray BJ, Cayley ML, Lien K, et al. Post-stroke depression, obstructive sleep apnea, and cognitive impairment: Rationale for, and barriers to, routine screening. *Int J Str.* 2016;11:509-518. DOI: [10.1177/1747493016641968](https://doi.org/10.1177/1747493016641968).
- Watts RW, Wing LM. A placebo-controlled comparison of diltiazem and amlodipine monotherapy in essential hypertension using 24-h ambulatory monitoring. *Blood Press.* 2018;7(1):25-30. DOI: [10.1080/080370598437538](https://doi.org/10.1080/080370598437538).
- Kranenburg G, Spiering W, de Jong PA, Kappelle LJ, de Borst GJ, Cramer MJ, et al. Inter-arm systolic blood pressure differences, relations with future vascular events and mortality in patients with and without manifest vascular disease. *Int J Cardiol.* 2017 Oct 1;244:271-276. DOI: [10.1016/j.ijcard.2017.06.044](https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2017.06.044).
- Horwitz LD, Weinberger HD, Clegg L. Comparison of amlodipine and long-acting diltiazem in the treatment of mild or moderate hypertension. *Am J Hypertension.* 2018;10(11):1263-1269. DOI: [10.1016/s0895-7061\(97\)00264-1](https://doi.org/10.1016/s0895-7061(97)00264-1).
- Ajayi AA, Akintomide AO. The efficacy and tolerability of amlodipine and hydrochlorothiazide in Nigerians with essential hypertension. *J of N M Ass.* 2017;87(7):485-488.
- Ferrucci A, Marcheselli A, Strano S, Ciavarella G, Messa F, Calcagnini G. 24-hour blood pressure profiles in patients with hypertension treated with amlodipine or nifedipine GITS. *Cll Drug Invest.* 2017;13(1):67-72. DOI: [0000-0003-2832-2020](https://doi.org/0000-0003-2832-2020).
- Nold G, Strobel G, Lemmer B. Morning versus evening amlodipine treatment: Effect of circadian blood pressure profile in essential hypertensive patients. *Blood Pres Mon.* 2018;3(1):17-25. Available from: .
- Leenen FH, Fournay A, Notman G, Tanner J. Persistence of antihypertensive effect after missed doses of calcium antagonist with long (amlodipine) vs short (diltiazem) elimination half-life. *British J Clin Pharm.* 2018;41(2):83-88. DOI: [10.1111/j.1365-2125.1996.tb00164.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.1996.tb00164.x).
- Hayduk K, Adamczak M, Nowitzki G. Is initial dose titration of amlodipine worthwhile in patients with mild to moderate hypertension? *Cur Med R and Op.* 2015;15(1):39-45. DOI: [10.1185/03007999909115172](https://doi.org/10.1185/03007999909115172).
- Lichtlen PR, Fisher LD. Analysis of arrhythmias in the Circadian Antiischemia Program in Europe (CAPE) study. *J Card Pharm.* 2020;33(1):135-139. DOI: [10.1097/00005344-199901000-00020](https://doi.org/10.1097/00005344-199901000-00020).
- Liebson PR, Grandits GA, Dianzumba S, Prineas RJ, Grimm RHJr, Neaton JD, et al. 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). *Circul.* 2019;91:98-706. DOI: [10.1161/01.cir.91.3.698](https://doi.org/10.1161/01.cir.91.3.698).
- Julius S, Kjeldsen SE, Weber M, Brunner HR, Ekman S, Hansson L, et al. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. *Lancet.* 2016;363:2022-2031. DOI: [10.1016/S0140-6736\(04\)16451-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(04)16451-9).
- Pitt B, Byington RP, Furberg CD, Hunninghake DB, Mancini GB, Miller ME, et al. Effect of amlodipine on the progression of atherosclerosis and the occurrence of clinical events. *PREVENT Investigators. Circ.* 2000;102:1503-10. DOI: [10.1161/01.cir.102.13.1503](https://doi.org/10.1161/01.cir.102.13.1503).
- Nissen SE, Tuzcu EM, Libby P, Thompson PD, Ghali M, Garza D, et al. Effect of antihypertensive agents on cardiovascular events in patients with coronary disease and normal blood pressure: the CAMELOT study: a randomized controlled trial. *J Am Med Assoc.* 2004;292:2217-26. DOI: [10.1001/jama.292.18.2217](https://doi.org/10.1001/jama.292.18.2217).
- Jørgensen B, Simonsen S, Endresen K, Forfang K, Vatne K, Hansen J, et al. Restenosis and clinical outcome in patients treated with amlodipine after angioplasty: results from the Coronary Angioplasty Amlodipine Restenosis Study (CAPARES). *J Amer Coll of Card.* 2002;35:592-99. DOI: [10.1016/s0735-1097\(99\)00599-9](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(99)00599-9).
- Xie W, Zheng F, Evangelou E, Liu O, Yang Z, Chan Q, et al. Blood pressure-lowering drugs and secondary prevention of cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. *J Hypertens.* 2018 Jun;36(6):1256-1265. DOI: [10.1097/HJH.0000000000001720](https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000001720).
- Mancia G, Kreutz R, Brunström M, Burnier M, Grassi G, Januszewicz A, et al. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension: Endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA). *J Hypertens.* 2023;41(12):1874-2071. DOI: [10.1097/HJH.0000000000003480](https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000003480).

АНТАГОНІСТ КАЛЬЦІЮ АМЛОДИПІН ТА ФАРМАКОТЕРАПІЯ СЕРЦЕВО-СУДИННИХ ЗАХВОРЮВАНЬ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)**Ковтонюк Д. М.**

Резюме. Один із основних факторів ризику серцево-судинних захворювань (ССЗ) – артеріальна гіпертензія (АГ). Досягнення адекватного контролю артеріального тиску (АТ) при антигіпертензивному лікуванні (АГ) призводить до зниження рівня смертності, інсультів, інфаркту міокарда (ІМ). Однак антигіпертензивна терапія може бути не достатньо ефективною.

Ця оглядова стаття містить результати основних клінічних досліджень, мета-аналізів, систематичних оглядів з використання аmlодипіну як антигіпертензивного засобу першої лінії із врахуванням фармако-терапевтичних характеристик для забезпечення кращого захисту серцево-судинної системи (ССС) з метою профілактики ускладнень ССЗ.

В результатах багатьох рандомізованих клінічних дослідженнях, які були опрацьовані автором і наведені в даному огляді, аmlодипін показав чудову ефективність та безпеку профілю використання не лише як ЛЗ для лікування АГ, а і покращив результати лікування пацієнтів. Крім того, механізм дії ЛЗ знижує розвиток атеросклерозу. Аmlодипін зменшує прогресування термінальної ниркової недостатності, тому може бути використаний в якості доповнення до лікування пацієнтів з порушенням функції нирок та АГ.

Численні дослідження показали, що аmlодипін може використовуватися в складі моно – та комбінованої терапії АГ.

Даний огляд літератури має за мету зробити аналіз знакових досліджень аmlодипіну як антагоніста кальцієвих каналів (АКК) та провести порівняльний аналіз аmlодипіну та інших АГ ЛЗ, акцентуючи увагу на властивості покращити стан ССС і зменшити несприятливий прогноз ССЗ.

Завдяки здатності аmlодипіну запобігати активації контррегуляторних механізмів, сприяти регресу атеросклерозу, збільшувати синтез NO даний ЛЗ є кращим варіантом не лише для забезпечення тривалого контролю АТ, а і для зниження кількості серцево-судинних подій також у пацієнтів з коморбідною патологією.

Ключові слова: серцево-судинні захворювання, артеріальна гіпертензія, антагоністи кальцію, аmlодипін.

CALCIUM ANTAGONIST AMLODIPINE AND PHARMACOTHERAPY OF CARDIOVASCULAR DISEASES (LITERATURE REVIEW)**Kovtoniuk D. M.**

Abstract. One of the main factors in the risk of cardiovascular disease (CVD) is arterial hypertension (AH). Achieving adequate control of arterial pressure (AP) with antihypertensive treatment (AH) will lead to a reduction in mortality, stroke, and myocardial infarction (MI). However, antihypertensive therapy may not be sufficiently effective.

This study aims to combine the results of major clinical studies, meta-analyses, and systematic studies of vicristan amlodipine as a first-line antihypertensive agent to determine pharmacotherapeutic characteristics for the protection of blood pressure. What is the protection of the cardiovascular system (CVS) using the method of preventing the worsening of CVD.

In the results of a large number of randomized clinical studies, which were analyzed by the author and reviewed in this study, amlodipine showed miraculous effectiveness and safety in the health profile not only as a drug for the treatment of hypertension, but also in coloring results of patient treatment. In addition, the mechanism of LD reduces the development of atherosclerosis. Amlodipine reverses the progression of terminal nitric deficiency, so it can be used in addition to the treatment of patients with impaired nitric deficiency and hypertension.

Numerical studies have shown that amlodipine can be substituted for monotherapy in combination therapy for hypertension.

This review of the literature may include an analysis of the significant studies of amlodipine as a calcium channel antagonist (CCA) and conduct a routine analysis of amlodipine and other antigens of the disease, focusing on the power to improve the cardiovascular system. and change the unfavorable prognosis of CVD.

It is possible to use amlodipine to promote the activation of counter-regulatory mechanisms, to combat the regression of atherosclerosis, to increase the synthesis of NO data in the lungs and, in short, not only to ensure adequate control of blood pressure, but also to reduce heart rate about-judicial conditions also in patients with comorbid pathology.

Key words: cardiovascular disease, arterial hypertension, calcium antagonists, amlodipine.

ORCID and contributionship: / ORCID автора та його внесок до статті:

Kovtoniuk D. M.: <https://orcid.org/0009-0000-1653-761X> ^{ABCDEF}

Corresponding author / Адреса для кореспонденції

Kovtoniuk Demyan Mykolaiovych / Ковтонюк Дем'ян Миколайович

National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya / Вінницький національний медичний університет ім.

М. І. Пирогова

Ukraine, 21018, Vinnytsya, 56 Pirogov str. / Адреса: Україна, 21018, м. Вінниця, вул. Пирогова 56

Tel.: +380673665809 / Тел.: +380673665809

E-mail: kovtosha@gmail.com

A – Work concept and design, **B** – Data collection and analysis, **C** – Responsibility for statistical analysis, **D** – Writing the article, **E** – Critical review, **F** – Final approval of the article / **A** – концепція роботи та дизайн, **B** – збір та аналіз даних, **C** – відповідальність за статистичний аналіз, **D** – написання статті, **E** – критичний огляд, **F** – остаточне затвердження статті

Received 12.09.2023 / Стаття надійшла 12.09.2023 року
Accepted 26.02.2024 / Стаття прийнята до друку 26.02.2024 року