

日本人の冠動脈イベント予防をターゲットとした降圧療法 —長時間作用型カルシウム拮抗薬の見直し—

加藤 徹[†]

IRYO Vol. 70 No. 12 (487–493) 2016

要旨

大規模ランダム化臨床試験やメタ解析結果の集積にともない、冠動脈疾患患者やハイリスク患者に対する降圧療法における長時間作用型 Ca 拮抗薬の安全性が確認され、他の降圧薬と同等以上の降圧効果によって冠動脈疾患発症や冠動脈死亡を抑制する効果が明らかになった。糖や脂質の代謝に悪影響を与えず、しかも服薬アドヒアランスが高い（飲み忘れや副作用のための休薬が少ない）。長時間作用型 Ca 拮抗薬単独でも、あるいはスタチンのような冠動脈リスクを減らす他の薬剤と併用でも、降圧にとどまらない多面的効果を発揮する。冠動脈疾患をターゲットとする降圧療法において長時間作用型 Ca 拮抗薬は日本人本態性高血圧患者に対する理想的降圧薬であり、β遮断薬とともに第1選択薬たりうる。

キーワード 冠動脈疾患, 長時間作用型 Ca 拮抗薬

はじめに

本態性高血圧の治療薬としてここ数年、レニンアルドステロン (RA) 系阻害薬、中でもアンジオテンシン II 受容体阻害薬 (ARB) が主軸になりつつある印象をもつ。糖代謝や脂質代謝への好ましい効果など ARB がもつ降圧効果以外の多面的効果 (pleiotropic effect) が期待されているようである。しかし冠動脈疾患患者やハイリスク患者を対象とした多くの臨床研究の結果から、「ARB がもつ優れた冠動脈疾患初発予防効果や再発予防効果は、実は長時間作用型 Ca 拮抗薬と同等の十分な降圧が達成されて初めて得られるメリットである」ことも明らか

になってきた。

短時間作用型ジヒドロピリジン (DHP) 系 Ca 拮抗薬は心筋梗塞リスクを上げるが¹⁾、長時間作用型 Ca 拮抗薬は冠動脈疾患の発症を減らす²⁾³⁾。長時間作用型 Ca 拮抗薬で十分に降圧すれば冠動脈疾患患者の心血管イベントを予防できる⁴⁾⁵⁾。A Coronary disease Trial Investigation Outcome with Nifedipine GITS (ACTION) など、長時間作用型 Ca 拮抗薬を用いた臨床研究の結果、冠動脈疾患患者に対する長時間作用型 Ca 拮抗薬の安全性は確認されており⁶⁾、長時間作用型 Ca 拮抗薬は冠動脈疾患患者やハイリスク患者の心血管イベント予防効果を有する⁷⁾。本稿では、降圧療法における長時間作用型 Ca

国立病院機構栃木医療センター 臨床研究部 [†]医師

著者連絡先：加藤 徹 国立病院機構栃木医療センター 臨床研究部 〒320-0057 栃木県宇都宮市中戸祭 1-10-37

e-mail: torumed3@gmail.com

(平成28年5月24日受付, 平成28年9月9日受理)

Long-acting Calcium Channel Blockers Revisited as Anti-hypertensive Agents to Prevent Coronary Conditions in Japanese

Toru Kato, NHO Tochigi Medical Center

(Received May. 24, 2016, Accepted Sep. 9, 2016)

Key Words: coronary artery disease, long acting calcium channel blockers

拮抗薬のエビデンスを冠動脈疾患予防という観点からまとめながら、ARBに比べ開発の歴史が古く決して新しい薬ではないものの、ここで再度、長時間作用型Ca拮抗薬に焦点を当てて見直しをしたい。

「狭心症予防薬」としての 長時間作用型Ca拮抗薬

Ca拮抗薬はジヒドロピリジン(DHP)系と非DHP系の2群に分けられる。DHP系Ca拮抗薬は急速かつ強力な降圧作用を有し心抑制作用はほとんどない。一方、非DHP系Ca拮抗薬は降圧作用は緩徐で弱い心抑制作用を有する。DHP系Ca拮抗薬は血管拡張作用が強く、現在用いられる降圧薬の中で最も降圧効果が強い。臓器血流保持効果にも優れるので、臓器障害合併例や高齢者に使いやすい。長時間作用型DHP系Ca拮抗薬であるアムロジピンやニフェジピン徐放薬は、血中半減期が長く交感神経緊張による反射性頻脈をおこさない。糖質や脂質、電解質に悪影響を与えない。非DHP系Ca拮抗薬には心抑制作用があるため、心不全や高度徐脈例には禁忌であり、潜在性心疾患を有する高齢者への投与や、ジギタリス、 β 遮断薬との併用には注意が必要である。

DHP系か非DHP系かを問わず、心筋が必要としている酸素需要に見合った酸素を供給をするというのが、狭心症予防薬としてのCa拮抗薬の作用メカニズムである。Ca拮抗薬は全身の血管を拡張したり、心筋に対する陰性変力作用(収縮を抑えることで酸素需要を抑える)や陰性変時作用(心拍数を抑えることで酸素需要を抑える)を発揮して抗狭心症作用を発揮する。Ca拮抗薬はまた冠動脈の平滑筋を弛緩して冠動脈を拡張させ、心筋への酸素の供給を増やすことで抗狭心症作用を発揮する。こうしたCa拮抗薬の血管平滑筋への作用は冠攣縮を抑えて冠攣縮狭心症いわゆるPrinzmetal型狭心症の予防にも有効である。心拍数を減らしたり心筋収縮を抑制することで心筋の酸素需要を抑える作用は、DHP系よりも非DHP系Ca拮抗薬でより優れている。

冠動脈疾患合併高血圧患者に対する 降圧薬の選択基準

冠動脈疾患合併高血圧患者では、長時間作用型Ca

拮抗薬が第1選択となりうる。狭心症の原因には、冠動脈高度狭窄と冠攣縮があり、両者とも関与している場合もある。冠攣縮による狭心症にはCa拮抗薬が著効するため、安静時狭心症や安静時にも労作時にも狭心症を有する高血圧患者では、長時間作用型Ca拮抗薬が第1選択になる⁸⁾。器質的な冠動脈狭窄による労作性狭心症では β 遮断薬とCa拮抗薬いずれも有効であるが、わが国は冠攣縮が関与する割合が多いため、冠攣縮を増悪する可能性のある β 遮断薬単独投与は慎重に行うべきである。狭心症のメカニズムが不明な場合は、長時間作用型Ca拮抗薬を併用した上で β 遮断薬を投与するのが安全である。狭心症合併高血圧患者には、降圧にともなう反射性頻脈が少ない理由から長時間作用型DHP系Ca拮抗薬であるニフェジピン徐放剤やアムロジピンや非DHP系Ca拮抗薬ジルチアゼム徐放剤が薦められる。短時間作用型DHP系Ca拮抗薬は、高度の冠動脈狭窄患者に投与されると、急激な降圧や反射性頻脈によって心筋虚血が誘発されて急性心筋梗塞など心血管イベント発症につながる可能性があるため選択すべきでない¹⁾。先に述べたように、高度の冠動脈狭窄を有する患者では、経皮的冠動脈インターベンションや冠動脈バイパス手術などの冠血行再建術による冠血流改善が症状改善に有効であり、拡張期血圧の過度の(エビデンスはないが拡張期血圧70 mmHg未満)低下による心血管イベント発症を予防できる⁹⁾。

しかし、冠動脈疾患の中でも、心筋梗塞の既往を有する高血圧患者に対する降圧薬は、選択基準が異なる。心筋梗塞二次予防に関するガイドラインによれば¹⁰⁾

- ①左室駆出率40%未満の左心収縮機能低下や心不全を有するリスクの高い急性心筋梗塞発症24時間以内の患者
- ②心筋梗塞既往を有する左室駆出率40%未満の左心収縮機能低下を有する患者
- ③左室駆出率40%以上で左心収縮機能低下はないが高血圧や糖尿病の合併など心血管事故発生リスクが中等度以上の心筋梗塞患者

には、ACE阻害薬を投与すべきである。これは、ACE阻害薬が有するRA系阻害作用が左室リモデリングを抑制し、心不全や心臓突然死を予防するためである。ACE阻害薬には、ARBにないブラジキン活性化、左室リモデリング抑制、心筋虚血耐性獲得、血管内皮機能安定化、プラーク破綻抑制など

ARB にない降圧を超えた冠動脈疾患抑制効果がある。冠動脈疾患予防を目的とした大規模臨床研究において、ARB が ACE 阻害薬より優れているというエビデンスはなく、高血圧患者を対象とした大規模臨床研究メタ解析の結果、ACE 阻害薬でのみ死亡率の有意な低下が認められた¹¹⁾。したがって筆者は、咳の副作用などにより投薬困難な場合を除き、ARB でなく ACE 阻害薬を選択すべきと考える。

ACE 阻害薬または ARB は用量依存性に左室リモデリング抑制効果、心不全増悪抑制効果、心臓突然死予防効果を有するが、ACE 阻害薬または ARB 単剤の増量では、十分な降圧効果が得られない可能性があるとともに、腎機能悪化や高 K 血症を引き起こす可能性が上がる。したがって ACE 阻害薬または ARB 単剤で降圧効果が不十分な場合は、増量よりむしろ長時間作用型 Ca 拮抗薬を併用する。

以上まとめると、

- ①狭心症では長時間作用型 Ca 拮抗薬と β 遮断薬の併用にはじまり降圧不十分ならば ACE 阻害薬または ARB を追加
- ②心筋梗塞発症後では ACE 阻害薬または ARB と β 遮断薬の併用にはじまり降圧不十分ならば長時間作用型 Ca 拮抗薬を追加

というのが、わが国の高血圧治療ガイドライン (JSH 2014) が推奨する高血圧治療である¹²⁾。

降圧薬の併用療法または配合薬

降圧目標値が達成できないときは、同一降圧薬の倍量投与でなく、異なる作用を有する降圧薬を組み合わせ投薬の方が降圧効果が大きい。高用量の ARB に比べ、通常量の ARB と通常量の長時間作用型 Ca 拮抗薬を併用した方が、心血管病既往を有する日本人高齢者ハイリスク高血圧患者のイベント再発が有意に抑えられた¹³⁾。長時間作用型 Ca 拮抗薬をベースとした併用療法では、ARB 併用群で、ARB を併用しなかった群に比べ有意に心血管イベントが抑制された¹⁴⁾。これらの結果をふまえ、わが国の高血圧治療における配合薬としては、ARB と長時間作用型 Ca 拮抗薬の組み合わせが圧倒的多数に処方されている。残念ながら ACE 阻害薬と長時間作用型 Ca 拮抗薬の配合薬はわが国では処方できない。

配合薬を用いて服薬錠剤数を減少させることは医師の処方どおりに患者がきちんと服薬する遵守率

(アドヒアランス) の改善につながる。このことにより降圧目標の達成率向上が期待できる。配合薬はあらかじめ用量が決まっているため、まず併用療法からはじめてそれぞれの用量が決まったところで配合薬に切り替える。配合薬の薬価は単剤を併用した場合の合計薬価に比べ安価に設定されており、医療費削減のメリットもある。こうしたことから、降圧薬市場に占める配合薬の割合は年々増え続けている。配合薬のなかでは、ARB と長時間作用型 Ca 拮抗薬の配合薬が大半を占め、2013年度4-9月期売上高は35%も伸びている。長時間作用型 Ca 拮抗薬配合 ARB の売上高は、すべての ARB の売上高の19%を占めるという。

冠動脈狭窄を有する 高血圧患者の「降圧目標値」

冠動脈疾患合併高血圧患者の降圧目標についてエビデンスはまだ十分ではない。冠動脈狭窄を有する高血圧患者に過度の降圧をすることで拡張期血圧が下がりすぎると、主に拡張期にみられる冠動脈灌流の圧が低下するため心筋虚血を誘発して生命予後が悪化する (「J 型現象」)。しかしこれはあくまでも後付け解析であり⁹⁾¹⁵⁾、いまだ明らかにはされていない。わが国で行われた冠血行再建術後患者が対象の大規模登録研究 Coronary Revascularization Demonstrating Outcome Study in Kyoto (CREDO Kyoto) サブ解析によると、拡張期血圧を70 mmHg 未満まで下げると心血管死亡率が増加したものの、死亡率増加は血圧を下げたことそのものよりも、冠動脈に高度狭窄を残したままであることや心機能が低下していることなどが大きく関与しているためと考えられた¹⁶⁾。冠動脈疾患患者を対象とした Comparison of Amlodipine vs. Enalapril to Limit Occurrences of Thrombosis (CAMELOT)、ACTION などプラセボ対照比較試験の結果、収縮期血圧が140 mmHg 台よりも130 mmHg 台、さらに120 mmHg 台まで降圧すると冠動脈疾患発症リスクは軽減した³⁾⁴⁾。冠動脈疾患では収縮期圧は低いほど心血管リスクが軽減できる可能性が示唆される。一方、拡張期血圧に関してはエビデンスはないもののあえて70 mmHg 以下にはしない方がよいかもしれない。ACTION や the Japan Multicenter Investigation for Cardiovascular Diseases B (JMIBC) の結果、冠動脈疾患における降圧目標は140/90 mmHg 未満とされる⁵⁾⁶⁾。心筋梗塞

既往例、糖尿病、慢性腎臓病、脂質異常症、喫煙、家族歴など冠動脈疾患ハイリスク患者では、心血管イベント発症リスクが高いため、冠動脈形成術や冠動脈バイパス術などを施行して冠動脈に有意狭窄を残存させないことや、降圧にともなう心筋虚血が出現しないことを確認しながら130/80 mmHg未満を目指したい。

心筋梗塞急性期や肺水腫、左室収縮機能高度低下患者（左室駆出率EF40%以下）では、心筋に対する陰性変力作用を有する非DHP系Ca拮抗薬は投与しない方がよい¹⁷⁾。2004年にわが国から報告されたJapanese Beta-blockers and Calcium antagonists Myocardial Infarction (JBCMI) 研究の結果、長時間作用型DHP系Ca拮抗薬は、心筋梗塞患者における心筋梗塞再発を β 遮断薬と同等に抑制したばかりでなく、心血管死亡も β 遮断薬と同等に抑制した¹⁸⁾。したがって、日本人の心筋梗塞既往患者においては、長時間作用型Ca拮抗薬は β 遮断薬と同等の再発予防効果を有すると思われる。これは日本人の狭心症や心筋梗塞には、冠攣縮の関与が少なくないことを物語っている。

長時間作用型Ca拮抗薬の多面的作用

高血圧、食後高血糖、糖尿病を含む糖代謝異常、脂質代謝異常、受動喫煙を含む喫煙¹⁸⁾、肥満など多くの冠動脈疾患リスクファクターが重積するほど、血管内皮機能が低下して動脈粥状効果が進展したり、冠攣縮をおこしやすく、冠動脈プラークが破綻して心筋梗塞や不安定狭心症や心臓突然死といった急性冠症候群を発症しやすい²⁰⁾。したがって高血圧のみならず他の冠動脈疾患リスクファクターに対しても、生活習慣の改善や必要性に応じた薬物治療が必要になる。糖尿病や高インスリン血症は心血管死亡のリスクをあげるが²¹⁾²²⁾、長時間作用型Ca拮抗薬は糖代謝に悪影響を及ぼさず、 β 遮断薬やサイアザイド系降圧利尿薬にみられる糖尿病新規発症は明らかに少ない²³⁾。日本人は膵臓 β 細胞機能が低下しやすく2型糖尿病を発症しやすいとされるため、長年にわたって降圧薬を服薬継続する必要のある日本人の本態性高血圧患者に対しては、糖尿病を発症しやすい β 遮断薬やサイアザイド系降圧利尿薬を避けて、長時間作用型Ca拮抗薬を選択するのは理にかなっている。長時間作用型Ca拮抗薬は糖代謝と並んで冠動脈疾患リスクファクターである脂質代謝にも悪影

響を与えない²⁴⁾。このように、長時間作用型Ca拮抗薬は、降圧作用や抗狭心症作用のほかにも多面的作用を有しており、このことが冠動脈疾患患者の高血圧治療における長時間作用型Ca拮抗薬に有用性をプラスしている²⁵⁾。

最近、心血管イベントのサロゲートマーカーとして注目されている血管内皮機能の低下²⁰⁾には酸化ストレスが大きく関与している¹⁹⁾²⁶⁾。長時間作用型Ca拮抗薬ニフェジピン徐放薬とアムロジピンはともに、血管内皮細胞における抗酸化作用を高めるほか²⁷⁾、長時間作用型Ca拮抗薬ニフェジピン徐放薬は冠動脈疾患患者の血管内皮機能を改善する²⁸⁾。心筋梗塞患者の再発予防や、心筋梗塞発症ハイリスク患者で投薬されるスタチンと長時間作用型Ca拮抗薬を併用すると相乗効果で血管内皮機能の改善が期待される²⁹⁾。スタチンと長時間作用型Ca拮抗薬を併用すると、血管内皮細胞膜の抗酸化活性を高め、Nitric Oxide (NO) 産生を増やして血管内皮機能を改善する²⁴⁾。Renin Aldosterone (RA) 系阻害薬と長時間作用型Ca拮抗薬の併用も、NO産生を増やして心保護効果を発揮する³⁰⁾。

おわりに

長時間作用型Ca拮抗薬は、降圧効果の確実性と安全性とから、冠動脈疾患を有するものの β 遮断薬が服薬できない高血圧患者や、長時間作用型Ca拮抗薬なしには十分な降圧が得られない高血圧患者に限らず、冠動脈イベント予防をターゲットとした日本人本態性高血圧患者への第1選択薬となりうる。長時間作用型Ca拮抗薬は、糖代謝や脂質代謝に悪影響を与えないという点は、冠動脈疾患リスクファクターの重責を回避しようという意味からも、大きなメリットである。安定狭心症高血圧患者では β 遮断薬単独で投薬すると冠攣縮を誘発する可能性があるため、長時間作用型Ca拮抗薬を併用した方が安全である。日本人では冠攣縮が関与する割合が高く、 β 遮断薬のみでは冠攣縮が増悪する可能性が高いため、長時間作用型Ca拮抗薬で降圧治療を開始するか、または長時間作用型Ca拮抗薬と β 遮断薬を併用投薬するのが安全である。

長時間作用型Ca拮抗薬は、降圧薬としての作用に加え、糖代謝や脂質代謝に影響しないこと、 β 遮断薬など他の降圧薬に比べて認容性（服薬コンプライアンス）が高いこと、血管内皮機能改善効果など

新たに知られることになった多面的作用を有することから、単独でもまたスタチンなど冠動脈疾患リスクファクター改善薬と併用でも、冠動脈疾患発症予防に効果を発揮する。いま一度、長時間 Ca 拮抗薬の見直しをする時期ではないかと思う。

著者の利益相反：本論文発表内容に関連して申告なし。

[文献]

- 1) Furberg CD, Psaty BM, Meyer JV. Nifedipine. Dose-related increase in mortality in patients with coronary heart disease. *Circulation* 1995 ; 92 : 1326-31.
- 2) Lubsen J, Wagener G, Kirwan BA et al. : Effect of long-acting nifedipine on mortality and cardiovascular morbidity in patients with symptomatic stable angina and hypertension : the ACTION trial. *J Hypertens* 2005 ; 23 : 641-8.
- 3) Nissen SE, Tuzcu EM, Libby P 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. *JAMA* 2004 10 ; 292 : 2217-25.
- 4) Ogihara T, Nakao K, Fukui T et al. Effects of candesartan compared with amlodipine in hypertensive patients with high cardiovascular risks : candesartan antihypertensive survival evaluation in Japan trial. *Hypertension* 2008 ; 51 : 393-8.
- 5) Yui Y, Sumiyoshi T, Kodama K et al. Comparison of nifedipine retard with angiotensin converting enzyme inhibitors in Japanese hypertensive patients with coronary artery disease : the Japan Multicenter Investigation for Cardiovascular Diseases-B (JMIB-B) randomized trial. *Hypertens Res* 2004 ; 27 : 181-91.
- 6) Poole-Wilson PA, Lubsen J, Kirwan BA et al. Effect of long-acting nifedipine on mortality and cardiovascular morbidity in patients with stable angina requiring treatment (ACTION trial) : randomised controlled trial. *Lancet* 2004 ; 364 : 849-57.
- 7) Pepine CJ, Handberg EM, Cooper-DeHoff RM et al. A calcium antagonist vs a non-calcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease. The International Verapamil-Trandolapril Study (INVEST) : a randomized controlled trial. *JAMA* 2003 ; 290 : 2805-16.
- 8) Chahine RA, Feldman RL, Giles TD et al. Randomized placebo-controlled trial of amlodipine in vasospastic angina. Amlodipine Study160Group. *J Am Coll Cardiol* 1993 ; 21 : 1365-70.
- 9) Messerli FH, Mancia G, Conti CR et al. Dogma disputed : can aggressively lowering blood pressure in hypertensive patients with coronary artery disease be dangerous? *Ann Intern Med* 2006 ; 144 : 884-93.
- 10) 循環器病の診断と治療に関するガイドライン (2010年度合同研究班報告) 心筋梗塞二次予防に関するガイドライン (2011年改訂版), 東京 ; 日本循環器学会. 2011.
- 11) van Vark LC, Bertrand M, Akkerhuis KM et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors reduce mortality in hypertension : a meta-analysis of randomized clinical trials of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors involving 158,998 patients. *Eur Heart J* 2012 ; 33 : 2088-97.
- 12) 高血圧治療ガイドライン (JSH2014), 東京 ; 日本高血圧学会. 2014.
- 13) Kim-Mitsuyama S, Ogawa H, Matsui K et al. : Differential effectiveness of ARB plus CCB therapy and high-dose ARB therapy in high-risk elderly hypertensive patients : subanalysis of the OSCAR study. *Hypertens Res* 2015 ; 38 : 199-207.
- 14) Yamaguchi J, Hagiwara N, Ogawa H et al. Effect of amlodipine + candesartan on cardiovascular events in hypertensive patients with coronary artery disease (from The Heart Institute of Japan Candesartan Randomized Trial for Evaluation in Coronary Artery Disease [HIJ-CREATE] Study). *Am J Cardiol* 2010 ; 106 : 819-24.
- 15) Bangalore S, Qin J, Sloan S et al. What is the optimal blood pressure in patients after acute coronary syndromes? : Relationship of blood pressure and cardiovascular events in the PRavastatin OR atorVastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis In Myocardial Infarction (PROVE IT-TIMI) 22trial. *Circulation* 2010 ; 122 : 2142-51.
- 16) Kai H, Ueno T, Kimura T et al. Low DBP may not be an independent risk for cardiovascular death in revascularized coronary artery disease patients. *J Hypertens* 2011 ; 29 : 1889-96.
- 17) Anderson JL, Adams CD, Antman EM et al. ACC/

- AHA2007 guidelines for the management of patients with unstable angina / nonST-elevation myocardial infarction : a report of the American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina / Non ST-Elevation Myocardial Infarction) : developed in collaboration with the American College of Emergency Physicians, the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and the Society of Thoracic Surgeons: endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation and the Society for Academic Emergency Medicine. *Circulation* 2007 ; 116 : e148-304.
- 18) Japanese beta-Blockers and Calcium Antagonists Myocardial Infarction (JBCMI) Investigators. Comparison of the effects of beta blockers and calcium antagonists on cardiovascular events after acute myocardial infarction in Japanese subjects. *Am J Cardiol* 2004 ; 93 : 969-73.
 - 19) Kato T, Inoue T, Morooka T et al. Short-term passive smoking causes endothelial dysfunction via oxidative stress in nonsmokers. *Can J Physiol Pharmacol* 2006 ; 84 : 523-9.
 - 20) Inoue T, Node K. Vascular failure : A new clinical entity for vascular disease. *J Hypertens* 2006 ; 24 : 2121-30.
 - 21) Pyörälä M, Miettinen H, Laakso M et al. Plasma insulin and all-cause, cardiovascular, and noncardiovascular mortality : the 22-year follow-up results of the Helsinki Policemen Study. *Diabetes Care* 2000 ; 23 : 1097-102.
 - 22) Kato T, Inoue T, Node K. Postprandial endothelial dysfunction in subjects with new-onset type 2 diabetes : an acarbose and nateglinide comparative study. *Cardiovasc Diabetol* 2010 ; 9 : 12-6.
 - 23) Gupta AK, Dahlöf B, Dobson J et al. Determinants of new-onset diabetes among 19,257 hypertensive patients randomized in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial--Blood Pressure Lowering Arm and the relative influence of antihypertensive medication. *Diabetes Care* 2008 ; 31 : 982-8.
 - 24) Kasiske BL, Ma JZ, Kalil RS et al. Effects of antihypertensive therapy on serum lipids. *Ann Intern Med* 1995 ; 122 : 133-41.
 - 25) Preston Mason R. Pleiotropic effects of calcium channel blockers. *Curr Hypertens Rep* 2012 ; 14 : 293-303.
 - 26) Kato T, Umeda A, Miyagawa K et al. Varenicline-assisted smoking cessation decreases oxidative stress and restores endothelial function. *Hypertens Res* 2014 ; 37 : 655-8.
 - 27) Brovkovich V, Kalinowski L, Muller-Peddinghaus R et al. Synergistic Antihypertensive Effects of Nifedipine on Endothelium ; Concurrent Release of NO and Scavenging of Superoxide. *Hypertension* 2001 ; 37 : 34-9.
 - 28) Lüscher TF, Pieper M, Tendera M et al. A randomized placebo-controlled study on the effect of nifedipine on coronary endothelial function and plaque formation in patients with coronary artery disease : the ENCORE II study. *Eur Heart J* 2009 ; 30 : 1590-7.
 - 29) ENCORE Investigators. Effect of nifedipine and cerivastatin on coronary endothelial function in patients with coronary artery disease : The ENCORE I Study (Evaluation of Nifedipine and Cerivastatin On Recovery of coronary Endothelial function). *Circulation* 2003 ; 107 : 422-8.
 - 30) Jamerson K, Weber MA, Bakris GL et al. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med* 2008 ; 359 : 2417-28.

Long-acting Calcium Channel Blockers Revisited as Anti-hypertensive Agents to Prevent Coronary Conditions in Japanese

Toru Kato

Abstract

According to the accumulation of evidence by many large-scale randomized clinical trials as well as meta-analyses, the safety of long-acting calcium antagonists (CAs) in patients with or at risk for coronary artery disease (CAD) have been confirmed. Benefit or equivalence of long-acting CAs have been clarified regarding CAD outcomes comparing to the other anti-hypertensive agents. Fortunately, long-acting CAs are not only metabolically neutral but also well tolerated. Furthermore, long-acting CAs have reported to possess pleiotropic effects alone and in combination with other agents modifying CAD risk factors such as statins. Thus, long-acting CAs may be ideal antihypertensive agents for managing CAD, and may be considered as a first line pharmacotherapy targeting prevention for CAD together with beta-blockers.