

## ПАТОФІЗІОЛОГІЧНА РОЛЬ ДИГІДРОПІРИДИНОВИХ АНТАГОНІСТІВ КАЛЬЦІЄВИХ КАНАЛІВ

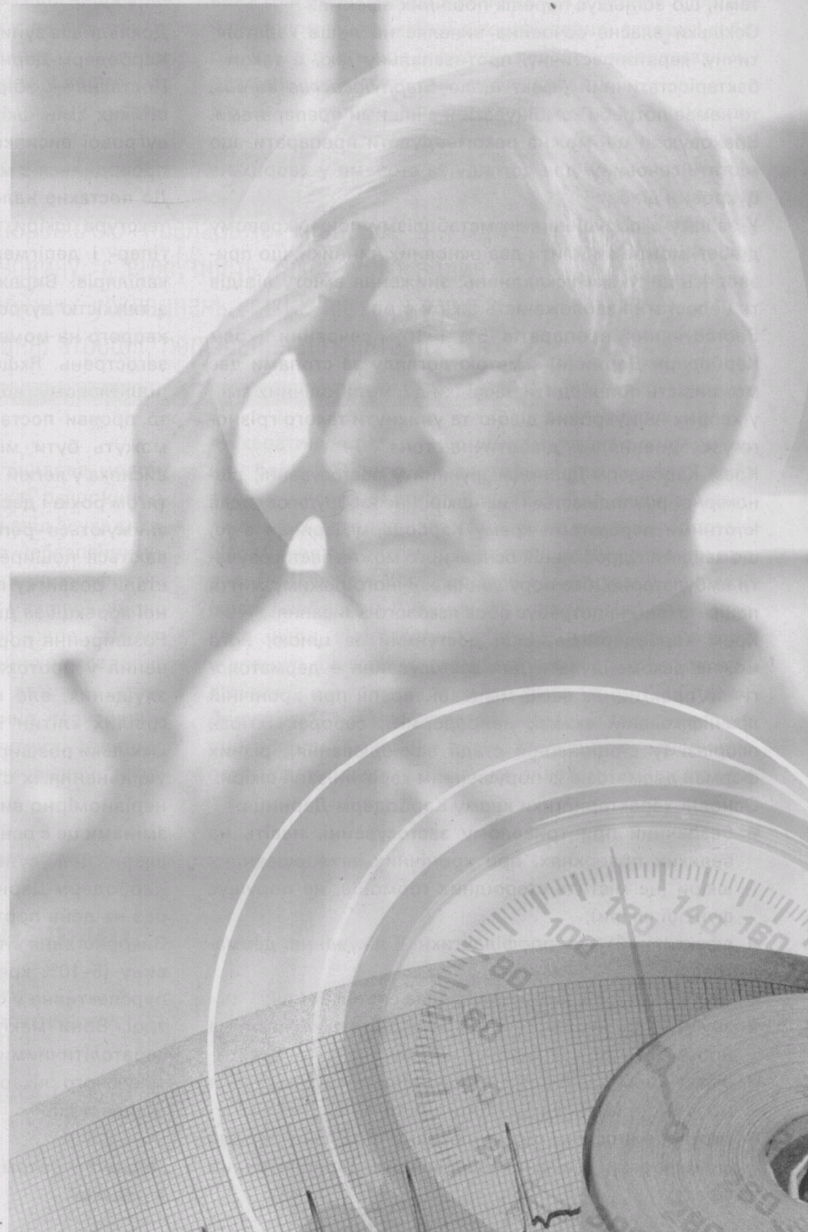
у корекції артеріальної гіпертензії у пацієнтів із хронічними обструктивними захворюваннями легень на фоні ішемічної хвороби серця

**К.В.РИХЛІЦЬКА, Л.Д.ТОДОРІКО**

/Буковинський державний медичний університет, Чернівці/

**С**учасні демографічні процеси мають стійку тенденцію до поступового старіння населення планети. Високий ступінь урбанізації та погіршення екологічної ситуації призводять до збільшення кількості захворювань органів дихання у поєднанні з серцево-судинною патологією в осіб похилого віку [1]. Часте поєднання хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ) та артеріальної гіпертензії (АГ) у похилому віці дало привід для дискусій про можливість існування особливої "пульмоногенної" форми АГ [3], що створює негативний вплив на клінічну картину, перебіг та результати лікування, спрямованого як на основну, так і супутню недугу. Активація та неконтрольований перебіг процесів перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) відіграють не останню роль у прогресуванні патології, призводять до токсичного впливу метаболітів на міокард, стінку бронхів, поглиблюючи ішемічні та метаболічні зміни. Фактор взаємного обтяження захворювань та можливі негативні ефекти внаслідок взаємодії медикаментозних засобів нерідко суттєво ускладнюють лікування пацієнтів похилого та літнього віку.

Основні вимоги до гіпотензивних засобів для лікування хворих на ХОЗЛ із супутньою АГ та ІХС такі: вони не повинні погіршувати



бронхіальну прохідність, знижувати рівень калію у крові, оскільки гіпокаліємія призводить до м'язової слабкості та сприяє прогресуванню легеневої недостатності. Препарат має поступово знижувати рівень артеріального тиску (АТ), бути засобом із пролонгованою дією, щоб попередити можливі прояви ішемії життєво важливих органів у відповідь на зниження АТ, володіти кардіо- та нефропротекторним ефектами, покращувати кровопостачання головного мозку, бути метаболічно нейтральним, тобто не посилювати атерогенний потенціал, не сприяти розвитку інсулінорезистентності. Окрім ефективності та безпечності важливим аспектом тривалої антигіпертензивної терапії є її вплив на показники якості життя, покращення яких підвищує відповідь пацієнтів на призначену терапію.

Для корекції АТ у хворих на ХОЗЛ похилого віку застосовують антагоністи кальцію, діуретики, інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту (іАПФ). Застосування блокувальних β-адренорецепторів є небажаним, оскільки вони негативно впливають на прохідність бронхів. Найбільш частим побічним ефектом іАПФ є сухий кашель, який може призвести до розвитку свистячого дихання та задишки, тому препарати цієї групи для лікування хворих на АГ із супутнім ХОЗЛ призначають обмежено. Слід зауважити, що прокашлевий ефект притаманний усім поколінням іАПФ, тому їх взаємозаміна не завжди доцільна.

Застосування великих доз інгаляційних β<sub>2</sub>-адреноміметиків для купірування бронхоспастичного синдрому у хворих на ХОЗЛ із АГ та ІХС може викликати тахікардію та підвищення АТ, так само як і терапія препаратами теофілінового ряду. Також слід зазначити, що в осіб похилого віку фармакодинаміка деяких антигіпертензивних засобів змінюється, що слід обов'язково враховувати при підборі та проведенні тривалого лікування АГ [4].

З урахуванням особливостей патофізіології АГ у пацієнтів похилого віку із ХОЗЛ на фоні хронічної ІХС однією з найбільш перспективних груп препаратів із антигіпертензивною та антиангінальною дією можна вважати антагоністи кальцію (АК). Вони є препаратами вибору при АГ на фоні ХОЗЛ, оскільки разом зі здатністю розширювати артерії великого кола кровообігу мають властивості бронходилататорів, тобто покращують вентиляційну функцію легень. На молекулярному рівні вазодилатативний ефект АК є наслідком блокади цитоплазматичних кальцієвих каналів L-типу клітинних мембран. Такі канали є у найрізноманітніших структурах: провідній системі серця, міофібрилах міокарда, гладеньких м'язах судин і бронхів. Їх блокада призводить до порушення виходу іонів кальцію в цитоплазму клітини у відповідь на деполяризацію. Під цитоплазматичною мембраною не створюється високих концентрацій кальцію, достатніх для перетворення енергії АТФ у механічну роботу. Кінцевим результатом є відсутність скорочення гладеньких м'язів судин і бронхів і як наслідок — їх розширення.

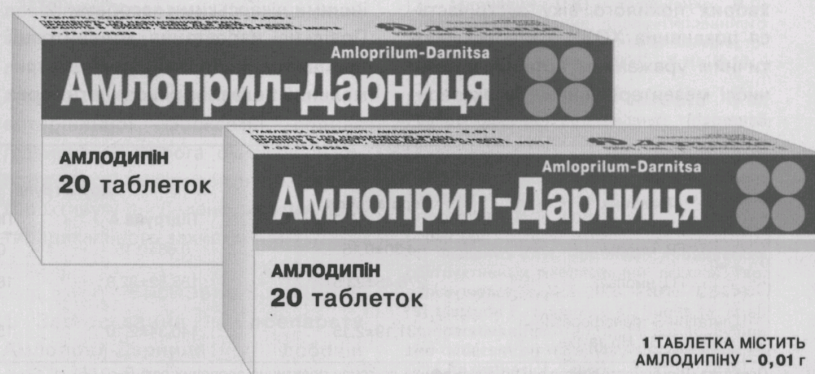
Фармакологічні ефекти АК залежать від їх хімічної структури: дигідропіридини більшою мірою впливають на гладенькі м'язи судин і практично не впливають на міокард і провідну систему серця, тому їх класифікують як "васоселективні".

Фенілакіламіни та бензодіазепіни більш виражено впливають на міокард та атріовентрикулярну провідність, ніж на гладенькі м'язи судин, тому їх об'єднали у групу "кардіоселективних". Антигіпертензивний ефект АК зумовлений головним чином їх потужною вазодилатативною дією, антиангінальний — здатністю знижувати загальний периферичний опір судин і як наслідок — постнавантаження, зменшуючи потребу міокарда у кисні.

АК II і III поколінь мають покращений фармакокінетичний профіль і більш виражену селективну дію [2]. Як препарати пролонгованої дії їх застосовують 1–2 рази на добу, що є особливо важливим у геріатричній практиці.

Окрім бронходилатуючого ефекту АК мають здатність знижувати тиск у системі легеневої артерії за рахунок дилатації судин малого кола кровообігу. Для пацієнтів із ХОЗЛ та супутньою АГ на фоні ІХС особливо важливими є такі додаткові фармакологічні властивості АК:

- кардіопротективний ефект, що проявляється зворотним розвитком гіпертрофії лівого шлуночка при тривалому застосуванні;
- нефропротективний ефект (розширення ниркових артерій, підвищення швидкості клубочкової фільтрації, помірний натрійуретичний дія та ін.);
- антиатерогенна дія;
- позитивний вплив на вуглевод-



ний обмін (підвищення толерантності до глюкози під впливом фенілалкіламінів);

■ антиоксидантна активність (оксидативний стрес — одна із ланок патогенезу ХОЗЛ);

■ здатність гальмувати агрегацію тромбоцитів, покращувати мікроциркуляцію [5].

АК є ліпофільними препаратами, тому добре всмоктуються у травному каналі та повністю метаболізуються в печінці до неактивних метаболітів, виводяться нирками.

ментальними та клінічними даними, АК окрім вазодилатаційного ефекту мають антиатерогенні властивості та здатні сповільнювати прогресування атеросклеротичного ураження судин. Вазодилатаційний та антиатерогенний ефекти АК є важливими аргументами для їх призначення пацієнтам похилого віку з атерогенним ураженням судин, у тому числі периферичних артерій [1].

**Амлоприл-Дарниця** (виробник — **Фармацевтична фірма “Дарниця”**), активною субстанцією якого є амло-

6–12 год після перорального прийому) зумовлює поступову системну вазодилатацію. Ця особливість дії амлодипіну визначає: низький ризик розвитку побічних вазодилаторних реакцій (головного болю, відчуття жару, гіперемії обличчя, запаморочення); відсутність активної симпатoadреналової системи (тахікардії, підвищення вмісту норадреналіну у плазмі крові). Показник тривалості дії амлодипіну (період напіввиведення) не має аналогів серед антагоністів кальцію і становить у середньому 35–50 год. Тривалість ефекту амлодипіну — це не тільки зручний для лікаря та пацієнта режим призначення препарату — один раз на добу, а й можливість реального терапевтичного “захисту” хворого протягом усієї доби та в період максимального ризику розвитку кардіоваскулярних ускладнень (інфаркт міокарда, інсульт) у ранні ранкові години. Фармакологічні особливості амлодипіну дозволяють запобігти “піковим” коливанням концентрації препарату у плазмі крові та забезпечити незначну різницю між її максимальними та мінімальними значеннями протягом доби [3].

**Метою дослідження** було вивчення ефективності застосування препарату **Амлоприл-Дарниця** у хворих на ХОЗЛ із супутньою АГ з позиції можливості не лише зменшення симптомів супутнього захворювання, а й контролю симптомів основної патології, що реалізується завдяки усуненню явищ бронхоспазму, зниженню АТ у малому колі кровообігу та його унікального вазодилатаційного впливу на стан оксидантного-

За результатами досліджень, спрямованих на вивчення ПОЛ та ступеня протирадикального захисту сироватки крові у хворих, які приймали препарат Амлоприл-Дарниця, виявлена тенденція до нормалізації активності глутатіонзалежних ферментів, а саме глутатіонпероксидази

Оскільки виведення АК з віком сповільнюється, у пацієнтів старше 60–65 років разову дозу або кратність їх прийому рекомендується зменшувати. Щоб запобігти значному зменшенню церебрального кровотоку внаслідок різкої периферичної вазодилатації при подовженні періоду напіввиведення, разова доза препарату має бути не більше 5 мг [3].

За різними джерелами у 12,8% хворих похилого віку зустрічається поєднання ХОЗЛ з атеросклеротичним ураженням артерій, у тому числі мезентеріальних. За експери-

дипін, представляє нову генерацію дигідропіридинової антагоністи кальцію. Препарат вдало поєднує високу ефективність та безпечність з унікальними фармакокінетичними властивостями. Основними фармакокінетичними параметрами, які визначають особливості терапевтичної дії амлодипіну, є висока стабільна біодоступність (80%), що забезпечує передбачуваність клінічного ефекту, та відсутність суттєвої взаємодії з іншими лікарськими засобами [2].

Повільне наростання концентрації препарату у плазмі крові (максимальний показник реєструють через

Показники протирадикального захисту

Показник	Перша група	Друга група		Третя група
		Підгрупа А	Підгрупа Б	
ГВ, ммоль/л	4,30±0,15	0,68±0,15	0,78±0,10	6,21±0,14
ГП, ммоль/л	276,45±23,5	183,52±22,8	183,05±20,4	189,45±20,2
Глутатіон-S-трансфераза, ммоль ГВ/г Нб за 1хв	131,19±2,15	140,34±2,10	151,19±4,21	179,04±3,6

Примітка. Відмінності достовірні по відношенню до групи практично здорових осіб ( $p \leq 0,05$ ).

протиоксидантного гомеостазу.

### Матеріали та методи

Обстежено 32 пацієнта похилого віку, що хворіють на ХОЗЛ та супутню АГ на фоні ІХС. Ці хворі були розподілені на групи:

- перша група — 15 хворих на ХОЗЛ, в яких на момент обстеження не було виявлено маніфестації супутньої патології;
- друга група — 17 хворих на ХОЗЛ із супутньою ІХС та АГ:
  - ◆ А — підгрупа базисного лікування,
  - ◆ Б — підгрупа базисного лікування із застосуванням препарату Амлоприл-Дарниця у дозі 5 мг на добу;
- третю (контрольну) групу склали 12 практично здорових осіб.

У ході дослідження використовували клініко-лабораторні (біохімічні, мікробіологічні), інструментальні (рентгенографія органів грудної клітки, комп'ютерна спірографія, електрокардіографія) та спеціальні біохімічні методи дослідження (визначення інтенсивності процесів ПОЛ та антиоксидантного статусу сироватки крові).

### Результати та їх обговорення

Ми оцінили частоту різних симптомів у обстежуваних хворих перед початком лікування та динаміку симптоматики протягом лікування. Через 7 днів лікування із застосуванням препарату Амлоприл-Дарниця ядуху відмічали 90,4% пацієнтів, а через 15 днів — 39,6%. Кашель через 7 днів лікування спостерігався у 21,2% хворих, а через 15 днів — у 5,3%. Задишка через 9 днів виявлена у 44,2% випадків, через 15 — у 25,1%. Біль у серці турбував 28,5% хворих через 7 днів, через 9 — ні одного хворого. Серцебиття відмічали 18,6% пацієнтів через 7 днів лікування, через 15 днів — 4,7%. На головний біль через 7 днів скаржилися 30% хворих, а через 15 днів лікування — ні один хворий з обстеженої вибірки не пред'являв такої скарги.

У результаті лікування спостерігалось значне покращення показників функції зовнішнього дихання, яке було достовірним у всіх групах обстежених. До початку лікування об'єм форсованого видиху (ОФВ1) у межах 80–60% встановлено у 10,6% пацієнтів, тоді як після закінчення лікування такі показники були у 35,0% хворих. ОФВ1 від 60 до 40% до лікування мав місце у 44,7% обстежених, після лікування — у 25,6%; показники ОФВ1 менше 40% на початку лікування зареєстровані у 63,8% хворих, після лікування — у 25,1%.

Спостерігалась також позитивна динаміка АТ. Зокрема, через 6 днів лікування препаратом Амлоприл-Дарниця АТ нормалізувався у 6% хворих, через 9 днів — у 16%, до 15-го дня його прийому відмічалися нормальні цифри АТ у всіх пацієнтів.

За результатами досліджень, спрямованих на вивчення ПОЛ та ступеня протирадикального захисту сироватки крові у хворих, які приймали препарат Амлоприл-Дарниця, виявлена тенденція до нормалізації активності глутатіонзалежних ферментів (таблиця), а саме глутатіонпероксидази. Покращення бронхіальної прохідності, вентиляційної здатності легень та корекція підвищеного АТ сприяють зниженню інтенсивності процесів ПОЛ, внаслідок чого зменшується токсичний вплив продуктів ПОЛ на міокард, що є суттєвою перевагою. Застосування при ліванні АГ у хворих на ХОЗЛ на фоні ІХС препарату Амлоприл-Дарниця, який володіє вазодилатуючим і вазоселективним ефектами, сприяє покращенню мікроциркуляції. Зниження артеріальної гіпоксемії сприяє підвищенню порога окислювального гемолізу, що вносить позитивну корективу у дисбаланс системи протирадикального захисту.

### Висновки

1. Застосування препарату Амлоприл-Дарниця у добовій дозі 5 мг для лікування хворих на

хронічні обструктивні захворювання легень із супутньою артеріальною гіпертензією на фоні ішемічної хвороби серця забезпечує контроль показників артеріального тиску протягом доби, що зменшує частоту та інтенсивність болю в ділянці серця, задишку, кількість нічних нападів ядухи.

2. У динаміці комбінованого лікування Амлоприлом-Дарниця зменшувалися ознаки артеріальної гіпертензії у малому колі кровообігу, що сприяло позитивній динаміці швидкісних показників функції зовнішнього дихання.

3. Покращення бронхіальної прохідності та вентиляційної здатності легень у хворих на ХОЗЛ із супутньою артеріальною гіпертензією сприяє зниженню інтенсивності перекисного окислення ліпідів, зростанню вмісту глутатіону відновленого, відновленню балансу активності глутатіонзалежних ферментів, що забезпечує ефективну діяльність основних рецепторів клітинних мембран.

4. Вазодилатативний ефект Амлоприлу-Дарниця сприяє зменшенню артеріальної гіпоксемії, що зумовлює покращення морфофункціональних властивостей еритроцитів: зростає їх здатність до деформації, покращується плинність та реологія крові.

### Література

- [1] Маколкин В.И. Антагонисты кальция в лечении артериальной гипертензии// Рус. мед. журн. – 2003. – Т.11. №9. – С.10–12.
- [2] Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П. Антагонисты кальция пролонгированного действия в лечении артериальной гипертензии// Рус. мед. журн. – 2002. – Т.10, №10. – С.14–15.
- [3] Мостовой Ю.М., Колошко О.М. Розповсюдження артеріальної гіпертензії та порушень ритму серця у хворих з бронхіальною астмою// Матеріали об'єднаного пленуму правління українського наукового товариства кардіологів та асоціації лікарів-інтерністів. Тези доповідей. – К., 2001. – С.144–145.
- [4] Фещенко Ю.И. Проблемы хронических обструктивных заболеваний легких// Укр. пульмонолог. журн. – 2002. – №1. – С.5–10.
- [5] Matsuda F., Sugahara K., Sugita M. et al. Comparative effect of amrinone, aminophylline and diltiazem on rat airway smooth muscle// Acta Anaesthesiol. Scand. – 2000. – V.44 (6).