



УДК 616.12.008.331+616.15+616-003.261: 546.41

## Стан кальцієвого гомеостазу під впливом антагоністів потенціалозалежних кальцієвих каналів і дротаверину в терапії гіпертонічної хвороби у метеолабільних пацієнтів літнього та старечого віку

Е. В. Келеджиєва

Кримський державний медичний університет ім. С. І. Георгієвського, Сімферополь

**Ключові слова:** Кальцій, гіпертонічна хвороба, літній та похилий вік, антагоністи потенціалозалежних кальцієвих каналів, кальмодулін, дротаверин.

На сьогоднішній день провідне місце в структурі серцево-судинних захворювань належить артеріальній гіпертензії (АГ). Її поширеність в Україні становить майже 41% [3]. Навіть із невеликим підвищенням АТ збільшується ризик виникнення інсульту, інфаркту міокарда, серцевої недостатності, раптової смерті. Утім доведено, що проведення ефективної терапії сприяє істотному зниженню ризику виникнення цих та інших ускладнень. З огляду на це заслуговує на увагу кожне дослідження, що має на меті оптимізувати діагностику й лікування АГ, у тому числі в пацієнтів літнього та похилого віку.

Старіння організму супроводжується змінами з боку органів і систем, що зумовлює особливості перебігу АГ в літніх людей, фармакокінетики та фармакодинаміки лікарських засобів, зокрема антигіпертензивних препаратів. Для артеріальних судин загальною закономірністю є вікові зміни структури колагену й еластину, кальцифікація судинної стінки, фіброз і гіпертрофія м'язового шару артерій, дилатація та подовження аорти — усе це істотно позначається на еластичних властивостях судин.

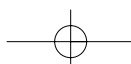
У літературі є численні відомості про аномальний розподіл Кальцію в крові за гіпертонічної хвороби — зниження його концентрації в плазмі й підвищення всередині гладеньком'язових клітин, порушення процесів його компартменталізації [2, 6, 9]. Зростання внутрішньоклітинної концентрації Кальцію стимулює клітинну проліферацію, прискорює розвиток структурно-функціональних змін резистивних судин, призводить до зменшення диференціювання клітини, що в свою чергу знижує її чутливість до медикаментозного впливу. Атеросклерозне ураження судин нерідко ускладнює кальцифікація атеросклерозної бляшки. Ос-

тання підвищує ризик судинних ускладнень (інфаркт міокарда, інсульт), погіршує наслідки судинних операцій. У зв'язку з цим почали широко застосовувати блокатори повільних кальцієвих каналів, що зменшують надходження Кальцію до клітини, як гіпотензивні засоби.

У дослідженнях Л. В. Безродної із співавт. доведено, що ефективність блокаторів кальцієвих каналів залежить від початкового вмісту  $Ca^{2+}$  у плазмі крові та еритроцитах. Встановлено пряму кореляцію між ступенем зниження АТ за тривалого лікування і початковою концентрацією  $Ca^{2+}$  в еритроцитах, зворотну — щодо концентрації  $Ca^{2+}$  у плазмі крові [1].

Антагоністи повільних кальцієвих каналів, як і інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ), застосовують у лікуванні артеріальної гіпертензії найчастіше. З наявних в арсеналі клініцистів представників цього класу препаратів найбільшу увагу останнім часом приділяють групі дигідропіридинів із тривалою гіпотензивною і антиангінальною активністю, зокрема амлодипіну бесилату, дія якого триває понад 48 год. Препарати цієї групи пригнічують трансмембранний притік позаклітинних йонів Кальцію в кардіоміоцити і клітини судин, що й визначає їхні судинорозширювальні властивості. Водночас вони знижують вміст у судинній стінці ангіотензину-II та ендотеліну-I, потужних вазоконстрикторних субстанцій.

У процесі зміни рівня внутрішньоклітинної концентрації Кальцію важливу роль відіграє цитоплазматичний білок кальмодулін — первинний внутрішньоклітинний рецептор  $Ca^{2+}$ , медіатор дії  $Ca^{2+}$  у кальцієзалежних внутрішньоклітинних процесах [10]. У разі підвищення концентрації йонів Кальцію у стимульованій клітині кальмодулін зв'язує їх, що призводить до конформаційної змі-





ни його молекули — вона набуває здатності зв'язуватися актин-міозиноювою скоротливою системою. Наявні антагоністи кальмодуліну перешкоджають утворенню активного комплексу  $Ca^{2+}$  — кальмодулін, і в такий спосіб інактивують фермент. Одним з основних антагоністів кальмодуліну є дротаверин [4].

Мета цього дослідження — вивчити терапевтичний вплив антагоністів кальцієвих каналів і дротаверину («Но-шпа»), як антагоніста кальмодуліну, на певні ланки кальцієвого гомеостазу в метеозалежних осіб літнього та похилого віку, що хворіють на гіпертонічну хворобу.

**Матеріали і методи**

Обстежили 40 хворих на гіпертонічну хворобу віком 60–85 років (18 жінок і 22 чоловіків) з наявною метеозалежністю. Дослідження проводили до лікування (після 2 тижнів скасування призначення всіх антигіпертензивних препаратів) і через 3 місяці від початку лікування. Усіх хворих сліпим методом розподілили на 2 групи. Перша група як терапію отримувала інгібітор АПФ еналаприл у дозі 5–10 мг і діуретик «Гіпотіазид» у дозі 50 мг 1 раз на добу. Друга група отримувала антагоніст Кальцію III покоління амлодипін у дозі 5–10 мг на добу і дротаверин («Но-шпа») у дозі 40 мг 3 рази на добу. До дослідження не залучали хворих,

що мали середній АТ 180/110 мм рт. ст. чи вищий за результатами дворазового вимірювання під час дослідження, клінічні вияви ішемічної хвороби серця, що вимагає специфічної терапії, вади серця, порушення функції печінки чи нирок, хвороби периферійних артерій, цукровий діабет, інші захворювання внутрішніх органів у тяжкій стадії або фазі загострення, протипоказання до призначення інгібіторів АПФ, антагоністів Кальцію.

Для того щоб виявити метеозалежність, тобто залежність дизадаптивних і патологічних розладів від хворобливої метеочутливості, ми оцінювали метео-геофізичне реагування за сумою суб'єктивних реакцій на збурювальний чинник. Останні оцінювали за відповідями обстежуваних на стандартний набір запитань.

Кров брали з кубітальної вени вранці натще-серце за мінімального веностазу й відсутності фізичного навантаження у пацієнта, що перебував у вертикальному положенні.

Показники концентрації Кальцію в крові та сечі визначали з використанням тестових наборів для визначення Кальцію з гліюксаль-біс-2 оксіанілом фірми «LACHEMA». Для визначення йонізованого Кальцію застосовували стандартну методику з використанням йоноселективного електрода.

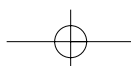
Математичне опрацювання результатів проводили за допомогою непараметричних методів

Таблиця 1

**Динаміка показників деяких ланок кальцієвого гомеостазу в процесі терапії гіпертонічної хвороби у пацієнтів літнього та похилого віку ( $M \pm m$ )**

Показник	Норма, n = 20	Група хворих			
		контрольна, n = 20		дослідна, n = 20	
		До лікування	Після лікування (інгібітор АПФ + діуретик)	До лікування	Після лікування (амлодипін + дротаверин)
Концентрація Кальцію, ммоль/л					
загальний	2,51 ± 0,03	2,53 ± 0,04 $p_1 > 0,05$	2,49 ± 0,04 $p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$	2,44 ± 0,04 $p_1 > 0,05$	2,48 ± 0,04 $p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$
йонізований	1,25 ± 0,02	1,02 ± 0,04 $p_1 < 0,01$	1,09 ± 0,05 $p_1 < 0,05$ $p_2 > 0,05$	1,06 ± 0,03 $p_1 < 0,01$	1,20 ± 0,04 $p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,05$
зв'язаний	1,26 ± 0,02	1,51 ± 0,03 $p_1 < 0,05$	1,40 ± 0,03 $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$	1,38 ± 0,04 $p_1 < 0,05$	1,28 ± 0,06 $p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$
Концентрація Кальцію в еритроцитах, $10^8$ мкмоль/кл	2,8 ± 0,05	3,15 ± 0,04 $p_1 < 0,01$	3,0 ± 0,03 $p_1 < 0,01$ $p_2 < 0,05$	3,13 ± 0,06 $p_1 < 0,01$	2,81 ± 0,04 $p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,001$
Добова екскреція Кальцію із сечею, ммоль/л	3,10 ± 0,01	4,22 ± 0,13 $p_1 < 0,05$	3,94 ± 0,06 $p_1 < 0,05$ $p_2 > 0,05$	3,95 ± 0,09 $p_1 < 0,05$	3,79 ± 0,06 $p_1 < 0,05$ $p_2 > 0,05$

Примітка. Позначено:  $p_1$  ( $p_2$ ) — рівень статистичної значущості відмінності значення показника від норми (від такого до лікування).



математичної статистики — критерію Вілкоксона — Манна — Уїтні, визначення рангового коефіцієнта кореляції Спірмена.

### Результати і обговорення

З табл. 1 видно, що концентрація загального Кальцію в крові відповідає нормі в усіх хворих, незалежно від характеру й термінів лікування.

Концентрація йонізованого Кальцію до початку лікування була істотно зниженою у хворих обох груп:  $(1,02 \pm 0,04)$  ммоль/л у пацієнтів першої групи, що на  $0,23$  ммоль/л менше за нормальне значення, і ця різниця є статистично значущою ( $p_1 < 0,01$ ),  $(1,06 \pm 0,03)$  ммоль/л — у пацієнтів другої, тобто також не досягала фізіологічного діапазону ( $p_1 < 0,01$ ).

Обстеження, проведене після закінчення лікування, виявило, що у хворих, які приймали інгібітор АПФ і діуретик, вміст йонізованого Кальцію в крові, по суті, зберігся, оскільки зареєстроване значення  $(1,09 \pm 0,05)$  ммоль/л на  $0,16$  ммоль/л менше за норму, і ця відмінність досягала статистичної значущості ( $p_1 < 0,05$ ). У хворих, яких лікували блокаторами потенціалозалежних кальцієвих каналів і дротаверином, концентрація йонізованого Кальцію зросла проти початкових значень на  $0,12$  ммоль/л і досягла  $(1,18 \pm 0,04)$  ммоль/л. Статистичний аналіз виявив, що одержаний показник не має статистично значущої відмінності від норми ( $p_1 > 0,05$ ).

Перерозподіл структури Кальцію в крові (див. табл. 1) відбувається за рахунок збільшення частки Кальцію, пов'язаного з неорганічними та білковими субстанціями.

У хворих контрольної групи до початку лікування вміст у крові зв'язаного Кальцію становив  $(1,51 \pm 0,03)$  ммоль/л, що на  $0,25$  ммоль/л перевищує норму ( $p_1 < 0,05$ ). У дослідній групі концентрація зв'язаного Кальцію до початку лікування також була підвищеною, досягала  $(1,38 \pm 0,04)$  ммоль/л і значущо виходила за межі фізіологічного діапазону ( $p_1 < 0,05$ ). Після проведеного лікування у хворих контрольної групи рівень зв'язаного Кальцію знизився до  $(1,4 \pm 0,03)$  ммоль/л, тобто на  $0,11$  ммоль/л, і ця різниця була статистично значущою ( $p_2 < 0,05$ ). Утім, він на  $0,14$  ммоль/л перевищував норму, і ця відмінність також досягала рівня статистичної значущості, вказуючи на те, що концентрація зв'язаного Кальцію і після гіпотензивної терапії залишається поза межами фізіологічного діапазону ( $p_1 < 0,05$ ). Під впливом лікування амлодипіном і дротаверином цей показник нормалізувався, оскільки одержана концентрація  $(1,3 \pm 0,0)$  ммоль/л практично відповідає значенням, зареєстрованим у групі практично здорових осіб.

Внутрішньоклітинну концентрацію Кальцію оцінили на моделі еритроцитів. Виявили, що до лікування як у контрольній, так і в дослідній групі цей показник перевищував нормальні значення, становив відповідно  $(3,15 \pm 0,04)$  і  $(3,13 \pm 0,06) \cdot 10^8$  мкмоль/кл, кожне значення статистично значущо перевищує нормальне ( $p_1 < 0,01$ ). Після проведеного лікування в контрольній групі цей показник становив  $(3,0 \pm 0,03) \cdot 10^8$  мкмоль/кл ( $p_2 < 0,05$ ), у дослідній групі відзначили більш помітне його зниження — до рівня  $(2,8 \pm 0,04) \cdot 10^8$  мкмоль/кл, ( $p_2 < 0,001$ ).

Показник добової екскреції Кальцію із сечею в контрольній групі до лікування становив  $(4,22 \pm 0,13)$  ммоль/л, після лікування —  $(3,94 \pm 0,06)$  ммоль/л, що на  $1,11$  та  $0,84$  ммоль/л відповідно перевищує норму ( $p_1 < 0,05$ ). Аналогічну картину спостерігали і в дослідній групі хворих, де значення цього показника становили  $(3,95 \pm 0,09)$  і  $(3,79 \pm 0,06)$  ммоль/л відповідно, однак статистичної значущості різниці значень до і після лікування не виявили.

Наведені зміни досліджуваних ланок кальцієвого гомеостазу в цілому не виходять із контексту концепції Ю. В. Постнова, за якою розвиток АГ первинно пов'язаний з генетично детермінованою недостатністю кальцієрегулювальної функції клітинних мембран, зниженням активності кальцієвої помпи. Останнє пояснюється зниженням кальцієзв'язувальної здатності мембрани, підвищенням швидкості входження  $\text{Ca}^{2+}$  і зниженням його елімінації з клітини. Окрім причин, пов'язаних із системною альтерацією клітинних мембран, можна виділити ще й такі, як порушення взаємозв'язку ферментного білка з пулом кальмодуліну в клітині [5] і циклічними нуклеотидами [8].

Згідно з іншою сучасною теорією, що пояснює порушення обміну Кальцію, дефіцит Кальцію та вітаміну D в осіб літнього і старечого віку спричинює розвиток низки «кальцієдефіцитних» хвороб. Серед них особливу увагу, окрім артеріальної гіпертензії, приділяють остеопорозу, артеріосклерозу, недостатності кровообігу. В умовах дефіциту Кальцію посилюється резорбція його з кістки. Тож у літніх людей складається ситуація, коли нормальний рівень Кальцію в плазмі крові підтримується тільки за рахунок його посиленої мобілізації з кісткової тканини, що забезпечується підвищенням рівня паратгормону (ПТГ). У свою чергу ПТГ є потужним гіпертензивним чинником, що підвищує вміст вільного йонізованого Кальцію в цитоплазмі гладеньких міоцитів судинної стінки за рахунок впливу на рецепторозалежні кальцієві канали плазмової мембрани. Через ці канали Кальцій починає надходити до клітини з позаклітинного середовища за градієнтом концентрації. Це зумовлює підвищення



тону судин м'язового типу та посилення їхньої реакції на вазопресорні речовини, що виявляється збільшенням загального судинного опору і реалізацією одного з механізмів підвищення АТ.

Оскільки білки, які мають здатність зв'язувати Кальцій крові, як і всі білкові сполуки, не проникають крізь мембранний бар'єр ниркових клубочків, то екскретована із сечею фракція Кальцію містить йонізований, такий, що легко фільтрується, Кальцій. В експериментальних дослідженнях деякі автори [7] встановили пряму залежність виділення Кальцію від процесів, пов'язаних із транспортом Натрію. Отже, однією з причин підвищення екскреції Кальцію із сечею у немолодих хворих на АГ може бути посилення виділення Натрію, що, ймовірно, можна пояснити віковим стоншенням кори нирок, зменшенням їхньої маси і зниженням чутливості до катехоламінів. Підвищення екскреції Кальцію із сечею також може бути пов'язане зі зниженням каналцевої реабсорбції Кальцію.

У разі лікування хворих на гіпертонічну хворобу амлодипіном і дротаверином відзначили статистично значуще підвищення концентрації йоні-

зованого Кальцію і зв'язаного з білками та неорганічними сполуками. Також спостерігали зниження внутрішньоклітинної концентрації Кальцію в еритроцитах, що можна пояснити не тільки зменшенням трансмембранного потоку внутрішньоклітинних йонів Кальцію в клітину, а й пригніченням утворення функціонально активного комплексу  $\text{Ca}^{2+}$  — кальмодулін.

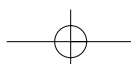
#### Висновки

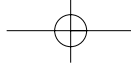
1. У метеолабільних хворих на гіпертонічну хворобу літнього та похилого віку спостерігається перерозподіл пулу Кальцію в організмі, що виявляється в зменшенні йонізованої фракції і підвищенні його внутрішньоклітинної концентрації.

2. У процесі лікування метеолабільних хворих на гіпертонічну хворобу літнього та похилого віку блокаторами потенціалозалежних кальцієвих каналів (амлодипін) і антагоністом кальмодуліну дротаверином спостерігається збільшення частки йонізованого Кальцію, водночас знижуються концентрації зв'язаного і внутрішньоклітинного Кальцію.

### Цитована література

1. *Безродная Л. В.* Зависимость эффективности антагонистов кальция при эссенциальной гипертензии от состояния обмена кальция // Л. В. Безродная, Е. П. Свищенко, Л. С. Мхитрян и др. // Укр. кардіол. журн.— 1995.— № 3.— С. 49–51.
2. *Постнов Ю. В.* Первичная гипертензия как патология клеточных мембран / Ю. В. Постнов, С. Н. Орлов.— М.: Медицина, 1987.— 189 с.
3. *Свищенко Е. П.* Гипертоническая болезнь. Вторичные гипертензии / Е. П. Свищенко, В. Н. Коваленко.— К.: Либідь, 2002.— 504 с.
4. *Фадеев Г. Д.* Дротаверин: роль и место в арсенале лекарственных средств практикующего терапевта / Г. Д. Фадеев, К. А. Просоленко // *Medicus amicus*.— 2006.— № 3.— С. 10–11.
5. *Cantaro S.* Platelet calmodulin concentration and phospholipase A2 activity in essential hypertension // S. Cantaro, L. Calo, A. Vianello // *Regulatory peptides. Supplement*.— 1985.— Vol. 4.— P. 144–147.
6. *Fleckenstein A.* Future directions in the use of calcium antagonists / A. Fleckenstein, G. Fleckenstein-Grun, M. Frey // *Am. J. Cardiol*.— 1987.— Vol. 59, N 3.— P. 177–187.
7. *Giordano G.* Compartimento dell'escrezione urinaria di cationic mono- e bi-valenti dopo carico endovenoso di calci / G. Giordano, C. E. Caraceni, M. Marugo, N. Scopinaro // *Archivio «E. Maragliano» di patologia e clinica*.— 1968.— Vol. 24, N 6.— P. 625–641.
8. *Le Quan Sang K. H.* Platelet cytosolic free calcium concentration in essential hypertension // K. H. Le Quan Sang, T. Montenay-Garestier, M. A. Devynck // *Nouvelle revue française d'hématologie*.— 1985.— Vol. 27.— P. 279–283.
9. *McCarron D. A.* Low serum concentrations of ionized calcium in patients with hypertension // *N. Engl. J. Med*.— 1982.— Vol. 307.— P. 226–228.
10. *Means A. R.* Molecular mechanisms of action of calmodulin // *Recent Prog. Horm. Res*.— 1988.— Vol. 44.— P. 223–262.





**Состояние кальциевого гомеостаза  
под влиянием антагонистов потенциалзависимых кальциевых каналов  
и дротаверина в терапии гипертонической болезни  
у метеолабильных пациентов  
пожилого и старческого возраста**

*Э. В. Келеджиева*

В статье изучено влияние антагонистов кальция в сочетании с дротаверином на отдельные звенья кальциевого гомеостаза у метеолабильных больных гипертонической болезнью пожилого и старческого возраста. Оценивались содержание в крови общего кальция и его фракций, концентрация внутриклеточного кальция и выделение его с мочой. Отмечено перераспределение пула кальция в организме за счет снижения ионизированной фракции и повышения его внутриклеточной концентрации. В процессе лечения антагонистами кальция отмечено уменьшение выявленного дисбаланса.

**The state of calcium homeostasis under the influence  
of the antagonists of potential-dependent calcium channels and drotaverin  
in the essential hypertension therapy  
of elderly and senile aged patients with meteo lability**

*E. V. Keledzhyieva*

The article presents the investigation of the effects of combination of calcium antagonists with drotaverin on the separate links of calcium homeostasis in the essential hypertension therapy of elderly and senile aged patients with meteo lability. The assessment was made for the levels of total blood calcium and its fractions as well as intracellular calcium concentration and its urine excretion. The authors marked the redistribution of calcium pool in the organism due to the decrease of its ionized fraction and increase of its intracellular concentration. In the process of calcium antagonists treatment the diminishing of the revealed imbalance was established.

