

УДК 616.12.008.331 + 616.15 + 616 - 003.261: 546.41

## Состояние кальциевого гомеостаза в результате применения антагонистов потенциалзависимых кальциевых каналов и но-шпы в терапии гипертонической болезни у метеолабильных пациентов пожилого и старческого возраста

Э.В. Келеджиева

*Крымский государственный медицинский университет им. С.И. Георгиевского, Симферополь*

**Ключевые слова:** кальций, гипертоническая болезнь, пожилой и старческий возраст, антагонисты потенциалзависимых кальциевых каналов, кальмодулин, но-шпа.

На сегодняшний день ведущее место среди сердечно-сосудистых заболеваний принадлежит артериальной гипертензии (АГ). Ее распространенность в Украине составляет почти 41% (1). Даже при небольшом повышении АД увеличивается риск возникновения инсульта, инфаркта миокарда, сердечной недостаточности, внезапной смерти. В то же время доказано, что проведение эффективной терапии способствует существенному снижению риска возникновения этих, а также других осложнений. В связи с этим оправданными являются любые исследования, направленные на оптимизацию диагностики и лечения АГ, в том числе и у пациентов пожилого и старческого возраста.

Старение организма сопровождается рядом изменений со стороны органов и систем, которые определяют особенности АГ у пожилых людей, а также фармакокинетики и фармакодинамики лекарственных средств, в том числе и антигипертензивных препаратов. Общей закономерностью возрастных изменений для артериальных сосудов является изменяющаяся с возрастом структура коллагена и эластина, кальцификация сосудистой стенки, фиброз и гипертрофия мышечного слоя артерий, дилатация и удлинение аорты – все это обуславливает существенные изменения эластических свойств сосудов.

В литературе имеются многочисленные сведения об аномальном распределении внутри- и внеклеточного кальция при гипертонической болезни: уменьшение его содержания в плазме крови и повышение внутригладкомышечных клеток, нарушение процессов его компартментализации (2,3,4). Накопление внутриклеточного кальция, в свою очередь, стимулирует клеточную пролиферацию, ускоряет развитие структурно-функциональных изменений резистивных сосудов, приводит к уменьшению дифференцировки клетки, что в свою очередь снижает восприимчивость ее к различным медикаментозным влияниям. Атеросклеротическое поражение сосудов нередко осложняется кальцификацией атеросклеротической бляшки. Последняя увеличивает риск сосудистых осложнений (инфаркт миокарда, инсульт), ухудшает исходы сосудистых операций. Следствием этого явилось широкое применение блокаторов медленных кальциевых каналов, уменьшающих приток кальция в клетку, в качестве гипотензивных средств.

В исследованиях Л.В.Безродной с соавторами доказано, что эффективность блокаторов кальциевых каналов зависит от исходного содержания  $Ca^{2+}$  в плазме крови и эритроцитах. Установлена прямая корреляция между выраженностью снижения АД

при длительном лечении и исходной концентрацией  $Ca^{2+}$  в эритроцитах, обратная – концентрацией  $Ca^{2+}$  в плазме крови (5).

Антагонисты медленных кальциевых каналов являются, наряду с ингибиторами АПФ, самым часто используемым в лечении артериальной гипертензии классом препаратов. Из имеющихся в арсенале клиницистов из представителей этого класса препаратов наибольшее внимание уделяется в последнее время группе дигидропиридинов с длительной гипотензивной и ангиангиальной активностью - амлодипина бесилата, действие которого продолжается более 48 часов. Препараты этой группы ингибируют трансмембранный приток внеклеточных ионов кальция в кардиомиоциты и клетки сосудов, что и определяет их вазодилататорные свойства. Наряду с этим они уменьшают содержание в сосудистой стенке ангиотензина-II и эндотелина-I, мощных вазоконстрикторных субстанций.

В процессе изменения уровня внутриклеточного кальция важную роль играет кальмодулин. Кальмодулин – кальцийсвязывающий цитоплазматический белок, является первичным внутриклеточным рецептором  $Ca^{2+}$ , медиатором действия ионов кальция в  $Ca^{2+}$ -зависимых внутриклеточных процессах [9]. При увеличении кон-

центрации ионов Ca<sup>2+</sup> в стимулированной клетке он связывает их, что приводит к конформационному изменению его молекулы, и она приобретает способность связываться с актин-миозиновой сократительной системой. Имеющиеся антагонисты кальмодулина препятствуют образованию активного комплекса Ca<sup>2+</sup>-кальмодулин, таким образом, инактивируя фермент. Одним из основных антагонистов кальмодулина является дротаверин (но-шпа). [10]

Целью данного исследования явилось изучить влияние антагонистов кальциевых каналов и но-шпы, как антагониста кальмодулина, в процессе терапии на отдельные звенья кальциевого гомеостаза у метеозависимых больных гипертонической болезнью пожилого и старческого возраста.

## Материал и методы

Обследовано 40 больных гипертонической болезнью в возрасте 60 – 85 лет (18 женщин и 22 мужчин) с наличием метеозависимости. Исследование проводили до лечения (после 2 недель отмены всех антигипертензивных препаратов) и через 3 месяца от начала лечения. Все больные слепым методом были разделены на 2 группы. 1-ая группа в качестве терапии получала ингибитор АПФ - эналаприл в дозе 5 – 10 мг и диуретик - гипотиазид в дозе 50 мг 1 раз в сутки. 2-ая группа получала антагонист кальция III поколения – амлодипин в дозе 5 – 10 мг в сутки и но-шпу в дозе 40 мг 3 раза в день. Из исследования исключались больные со средним АД 180/110 и более при 2-х двукратных измерениях, проведенных во время исследования, клинически выражен-

ной ИБС, требующей специфической терапии, пороками сердца, нарушениями функции печени и почек, наличием болезней периферических артерий, сахарного диабета, других заболеваний внутренних органов в тяжелой стадии или фазе обострения; противопоказания к назначению ингибиторов АПФ, антагонистов Ca.

Для определения метеозависимости, т.е. зависимости дизадаптивных и патологических расстройств от болезненной метеочувствительности мы использовали оценку метео-геофизического реагирования по сумме субъективных реакций на возмущающий фактор. Для оценки этих реакций обследуемым задавался стандартный набор вопросов.

Кровь брали из кубитальной вены утром натощак при минимальном венозаде и отсутствии физической нагрузки у пациента, находящегося в вертикальном положении.

Показатели концентрации кальция в крови и моче определялись с использованием тест - наборов для определения кальция с глиоксальбис-2 оксианилом фирмы "LACHEMA". Для определения ионизированного кальция применялась стандартная методика с использованием ионселективного электрода.

Математическая обработка результатов проводилась с помощью непараметрических методов статистики - критерия Вилкоксона – Манна – Уитни, рангового коэффициента корреляции Спирмена.

## Результаты и обсуждение

Из Табл. 1 видно, что концентрация общего кальция в крови соответствует норме у всех больных, независимо от характера лечения и сроков лечения.

Удельный вес фракции ионизированного кальция до начала лечения существенно снижен как у больных 1-й, так и 2-й группы. Так, у пациентов 1-й группы зарегистрированный показатель составил  $1,02 \pm 0,04$  ммоль/л, что на  $0,23$  ммоль/л меньше нормального, и эта разница статистически достоверна ( $p < 0,01$ ). Уровень ионизированного кальция во 2-й группе был практически идентичен –  $1,06$  ммоль/л, т.е. также не достигал физиологического диапазона ( $p < 0,01$ ).

Обследование, проведенное по окончании лечения, показало, что у больных, принимавших комбинацию ингибитор АПФ и диуретик содержание ионизированного кальция в крови, по сути, осталось прежним, поскольку зафиксированная величина –  $1,09 \pm 0,05$  ммоль/л на  $0,16$  ммоль меньше нормы, и это различие достигло степени достоверности ( $p_1 < 0,05$ ). У больных, лечившихся блокаторами потенциалзависимых кальциевых каналов и но-шпой, концентрация ионизированного кальция возросла относительно исходных величин на  $0,12$  ммоль/л и составила  $1,18 \pm 0,04$  ммоль/л. Статистический анализ показал, что полученный показатель достоверно не отличается от нормы ( $p > 0,05$ ).

Как видно из Табл. 1, перераспределение структуры кальция в крови происходит за счет увеличения

Табл. 1

Показатели отдельных звеньев кальциевого гомеостаза у больных гипертонической болезнью пожилого и старческого возраста ( $M \pm m$ ).

Группы больных/показатели \	норма n = 20	контрольная группа		опытная группа	
		до лечения n = 20	после лечения (ингибитор АПФ + диуретик)	до лечения n = 20	после лечения (амлодипин + но-шпа)
концентрация общего Ca, ммоль/л	$2,51 \pm 0,03$	$2,53 \pm 0,04$ $p_1 > 0,05$	$2,49 \pm 0,04$ $p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$	$2,44 \pm 0,04$ $p_1 > 0,05$	$2,48 \pm 0,04$ $p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$
концентрация ионизированного Ca, Ca <sup>2+</sup> , ммоль/л	$1,25 \pm 0,02$	$1,02 \pm 0,04$ $p_1 < 0,01$	$1,09 \pm 0,05$ $p_1 < 0,05$ $p_2 > 0,05$	$1,06 \pm 0,03$ $p_1 < 0,01$	$1,20 \pm 0,04$ $p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,05$
Ca связанный, ммоль/л	$1,26 \pm 0,02$	$1,51 \pm 0,03$ $p_1 < 0,05$	$1,40 \pm 0,03$ $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$	$1,38 \pm 0,04$ $p_1 < 0,05$	$1,28 \pm 0,06$ $p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$
концентрация Ca в эритроцитах, мкмоль/кл	$2,8 \pm 0,05^*$ -8 10	$3,15 \pm 0,04$ -8 10 $p_1 < 0,01$	$3,0 \pm 0,03$ -8 10 $p_1 < 0,01$ $p_2 < 0,05$	$3,13 \pm 0,06$ -8 10 $p_1 < 0,01$	$2,81 \pm 0,04$ -8 10 $p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,001$
суточная экскреция Ca с мочой, ммоль/л	$3,10 \pm 0,01$	$4,22 \pm 0,13$ $p_1 < 0,05$	$3,94 \pm 0,06$ $p_1 < 0,05$ $p_2 > 0,05$	$3,95 \pm 0,09$ $p_1 < 0,05$	$3,79 \pm 0,06$ $p_1 < 0,05$ $p_2 > 0,05$

удельного веса кальция, связанного с неорганическими и белковыми субстанциями. Так, у больных контрольной группы до начала лечения содержание в крови связанного кальция составило  $1,51 \pm 0,03$  ммоль/л, что на  $0,25$  ммоль/л больше нормы ( $p1 < 0,05$ ). В опытной группе концентрация связанного кальция также была повышена до начала лечения и достигала  $1,38 \pm 0,04$  ммоль/л, достоверно выходя за пределы физиологического диапазона ( $p1 < 0,05$ ). После проведенного лечения у больных контрольной группы уровень связанного кальция снизился до  $1,4 \pm 0,03$  ммоль/л, что на  $0,11$  ммоль/л меньше исходной величины и эта разница статистически достоверна ( $p2 < 0,05$ ). Вместе с тем, выявленный показатель на  $0,14$  ммоль/л превышает величину нормы, и это различие также достигает степени статистической достоверности, указывая на то, что концентрация связанного кальция и после гипотензивной терапии остается вне пределов физиологического диапазона ( $p1 < 0,05$ ). При оценке результатов исследования данного показателя под влиянием лечения амлодипином и но-шпой оказалось, что содержание связанного кальция нормализовалось, поскольку полученный показатель –  $1,3 \pm 0,06$  ммоль/л практически соответствует показателю, зарегистрированному в группе практически здоровых лиц.

Оценивая внутриклеточную концентрацию кальция на модели эритроцитов, видно, что до лечения как в контрольной, так и в опытной группах этот показатель был выше нормативных значений, и составил  $3,15 \pm 0,04 \times 10^8$  мкмоль/кл и  $3,13 \pm 0,06 \times 10^8$  мкмоль/кл, что статистически достоверно выше нормативных значений ( $p1 < 0,01$ ). После проведенного лечения в контрольной группе этот показатель существенно не изменился и составил  $3,0 \pm 0,03 \times 10^8$  мкмоль/кл ( $p2 < 0,05$ ), а в опытной группе отмечалось достоверное снижение внутриклеточной концентрации кальция ( $2,8 \pm 0,04 \times 10^8$  мкмоль/кл,  $p2 < 0,001$ ).

При оценке суточной экскреции кальция с мочой выявлено, что в контрольной группе до лечения этот показатель составил  $4,22 \pm 0,13$  ммоль/л, после лечения –  $3,94 \pm 0,06$  ммоль/л, что достоверно выше данных значений по сравнению с нормой ( $p1 < 0,05$ ) и является на  $1,11$  ммоль/л и  $0,84$  ммоль/л соответственно выше. Аналогичная картина выявлена и в опытной группе боль-

ных, где показатели кальция составили  $3,95 \pm 0,09$  ммоль/л и  $3,79 \pm 0,06$  ммоль/л соответственно. Причем статистически достоверных отличий значений этого показателя до лечения и после выявлено не было.

Вышеуказанные сдвиги отдельных звеньев кальциевого гомеостаза в целом не выходят из контекста концепции Ю.В.Постнова, согласно которой развитие АГ первично связано с генетически детерминированной недостаточностью Са-регулирующей функции клеточных мембран, снижением активности кальциевого насоса. Последнее объясняется снижением СА-связывающей способности мембраны, повышением скорости входа Са<sup>2+</sup> и снижением его элиминации из клетки. Кроме причин, связанных с системной альтерацией клеточных мембран, можно выделить еще и такие, как нарушения взаимоотношения ферментного белка с пулом кальциемодулина в клетке (6) и циклически нуклеотидами (7).

Другой теорией, объясняющей нарушения обмена кальция, по современным представлениям, является дефицит кальция и витамина Д у лиц пожилого и старческого возраста, который приводит к развитию целого ряда «кальций - дефицитных» болезней человека. Среди них помимо артериальной гипертензии особое внимание уделяется остеопорозу, артериосклерозу, недостаточности кровообращения. В условиях дефицита кальция происходит усиленная резорбция его из кости. Таким образом, у пожилых людей создается ситуация, при которой поддержание нормального уровня кальция в плазме крови возможно только за счет его усиленной мобилизации из костной ткани, что обеспечивается повышением уровня паратгормона (ПТГ). В свою очередь ПТГ является мощным гипертензивным фактором, повышающим содержание свободного ионизированного кальция в цитоплазме гладких миоцитов сосудистой стенки за счет влияния на рецепторзависимые кальциевые каналы плазматической мембраны. Через эти каналы кальций начинает входить в клетку из внеклеточной среды по градиенту концентрации. Это приводит к повышению тонуса сосудов мышечного типа и усилению их реакции на вазопрессорные вещества, что проявляется увеличением общего сосудистого сопротивления и реализации одного из механизмов повышения АД.

Учитывая, что белки, обладающие

способностью к связыванию кальция крови, как и все белковые соединения не проникают через мембранный барьер почечных клубочков, то экскретируемая фракция кальция с мочой представлена ионизированным и легкофильтрующимся кальцием. В экспериментальных данных некоторых авторов (8) показана прямая зависимость выделения кальция от процессов, связанных с транспортом натрия. Таким образом, одной из причин повышения экскреции кальция с мочой у пожилых больных АГ может быть усиление выделения натрия, что, вероятно, можно объяснить связанным с возрастом истончением коры почек, уменьшением их массы и снижением чувствительности к катехоламинам. Увеличение экскреции Са с мочой также может быть связано со снижением канальцевой реабсорбции Са.

При лечении больных гипертонической болезнью амлодипином и ношпой отмечается достоверное повышение концентрации ионизированной фракции кальция и связанной с белками и неорганическими соединениями. Также наблюдалось снижение внутриклеточной концентрации кальция в эритроцитах, что можно объяснить не только ингибированием трансмембранного потока внутриклеточных ионов кальция в клетку, но и ингибированием образования функционально активного комплекса Са<sup>2+</sup> - кальмодулин.

## Выводы

- ♦ У метеолабильных больных ГБ пожилого и старческого возраста наблюдается перераспределение пула кальция в организме, проявляющееся в снижении ионизированной фракции и повышении его внутриклеточной концентрации.
- ♦ В процессе лечения метеолабильных больных ГБ пожилого и старческого возраста блокаторами потенциалзависимых кальциевых каналов (амлодипин) и антагонистом кальциемодулина - ношпой отмечается увеличение удельного веса ионизированного кальция, снижение уровня связанного и внутриклеточного кальция.

## Литература

1. Е.П.Свищенко, В.Н.Коваленко *Гипертоническая болезнь. Вторичные гипертензии* Под ред. В.Н.Коваленко. – К.: Лыбидь, 2002. – 504 с.
2. Постнов Ю.В., Орлов С.Н. *Первичная гипертензия как патология клеточных мембран.* – М.: Медицина, 1987. – 189 с.
3. Fleckenstein A., Fleckenstein – Grun G., Frey M. et al. *Future directions in the use of calcium antagonists* //

- Amer. J. Cardiology.* – 1987. – Vol. 59. - № 3. – P. 1995. - №3. – С. 49 – 51.)  
177 – 187.
4. McCarron D.A *Low serum concentrations of ionized calcium in patients with hypertension* // *N. Engl. J. Med.* – 1982. – Vol. 307. – P. 226 – 228. )
5. А.В.Безродная, Е.П.Свищенко, А.С.Мхитарян и др. *Зависимость эффективности антагонистов кальция при эссенциальной гипертензии от состояния обмена кальция* // *Український кардіологічний журнал.* – 1995. - №3. – С. 49 – 51.)
6. Cantaro S., Calo L., Vianello A. *Et al.* // *Regul. Pept.* – 1985. - Vol. 4. – p. 144 – 147.
7. Le Quan Sang K.G., Monteny-Garestier T., Devinch M.A. // *Nouv. Rev. franc. Hemat.* – 1985. - Vol. 27. – P. 279 – 283].
8. Giordano G., Caraceni C.E., Marugo M., Scorpinaro N. *Compartimento dell'escrezio ne urinaria di cationic mono-e bivalenti dopo carico endovenoso di calci.* – *Arch. E. Maragliano patol. Clin.*, 1968, 24, 6, 625 – 641.
9. Means A.R. *Molecular mechanisms of action of calmodulin.* *Recent Prog. Horm. Res.* , 44:223-262, 1988.
10. Фадеєнко Г.А., Просоленко К.А. *Дротаверин: роль и место в арсенале лекарственных средств практикующего терапевта.* / *Medicus amicis* №3. - 2006.

### Стан кальцієвого гомеостазу в результаті застосування антагоністів потенціалзалежних кальцієвих каналів і но-шпы в терапії гіпертонічної хвороби у метеоролабільних пацієнтів літнього та похилого віку

*Е.В. Келеджиева*

У статті вивчено вплив антагоністів потенціалзалежних кальцієвих каналів в сполученні з но-шпою на окремі ланки кальцієвого гомеостазу у метеозалежних хворих з гіпертонічною хворобою літнього та похилого віку. Оцінювалися вміст кальцію в крові та його фракцій, а також вміст внутрішньоклітинного кальцію та виділення його із сечею. Відмічалось перерозподілення пула кальцію в організмі за рахунок зниження іонізованої фракції, та підвищення внутрішньоклітинного концентрації. У процесі лікування антагоністами потенціалзалежних кальцієвих каналів і но-шпы відмечено зменшення виявленого дисбалансу.

Ключові слова: кальцій, гіпертонічна хвороба, літній та похилий вік, антагоністи потенціалзалежних кальцієвих каналів, кальмодулін, но-шпа.

### The condition of calcium homeostasis in treatment hypertonic disease in group of elderly and senile patients with meteorolability by antagonists of calcium

*E. V. Keledzieva*

In the article was estimated effect of antagonists of calcium with no-spa on peculiarities of calcium homeostasis separated links in group of elderly and senile patients with meteorolability. The content of common calcium, its potions – ionized and bounded . The content of intracellular calcium on a model of RBC and also level its renal excretion was estimated. Realable decrease concentration of the ionized calcium in plasma and elevation of intracellular calcium concentration was noticed. Decrease of this disbalance in process of treatment by antagonists of calcium with no-spa was noticed.