

УДК 616.248-055:615.225.2

В.Г. Лизогуб, Н.В. Алтуніна, О.М. Бондарчук

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ

Гендерні особливості застосування амлодипіну у хворих на бронхіальну астму

Ключові слова: амлодипін, артеріальна гіпертензія, бронхіальна астма, стать.

Протягом останніх років приділяється значна увага індивідуалізації лікувальних підходів. Це зумовлено багатьма чинниками, одним з яких є стать. Клінічний аналіз ряду соматичних хвороб, наприклад бронхіальної астми (БА), артеріальної гіпертензії (АГ) тощо, вимагає брати до уваги існуючі гендерні відмінності у питаннях етіопатогенезу, клінічного перебігу і лікування захворювань.

Серед усіх серцево-судинних захворювань одне з перших місць, за кількістю проведених досліджень, посідає АГ. Однак ефективність лікування АГ з урахуванням статі залишається маловивченою. Автори Європейського керівництва з ведення хворих на АГ зазначають, що у більшості досліджень, в яких виявлено однакове зменшення ризику при різних режимах антигіпертензивної терапії, не проводили аналізу отриманих результатів окремо для чоловіків і жінок. Лише дослідженням Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation (VALUE) виявлено ефективніший вплив амлодипіну, на противагу валсартану, на зниження рівня артеріального тиску (АТ) і зменшення ризику серцевих подій у жінок, але не у чоловіків. У дослідженні Amlodipine Cardiovascular Community Trial (ACCT) було встановлено, що антигіпертензивна ефективність амлодипіну після поправки на вік та масу тіла була більш вираженою у жінок і залежала від замісної гормональної терапії [2, 3, 7].

Мета роботи – вивчити гендерні особливості впливу амлодипіну на АТ, рівень статевих гормонів та показники функції зовнішнього дихання у хворих на АГ, поєднану з БА.

Матеріали та методи дослідження

Під час дослідження обстежено 28 хворих (15 жінок і 13 чоловіків; середній вік хворих – $51,52 \pm 1,30$ року) на неускладнену (II стадія) есенціальну АГ II ступеня,

поєднану з персистуючою БА. Діагноз АГ та ступінь підвищення АТ встановлювали відповідно до критеріїв, які рекомендовані групою експертів Європейського товариства кардіологів (ESC, 2003) та Української кардіологічної асоціації (2004). Діагноз БА встановлювали відповідно до критеріїв Глобальної ініціативи з питань діагностики та лікування БА (GINA, редакція 2006). На момент обстеження у хворих не відзначали загострення БА, вони отримували базисну терапію: інгаляційні глюкокортикостероїди у дозах, що відповідали тяжкості перебігу БА і β_2 -агоністи пролонгованої дії та короткої дії за необхідністю [1].

Пацієнти були розподілені на 2 групи за статеву ознакою: першу групу становили 15 жінок, другу – 13 чоловіків, хворих на АГ, поєднану з БА. Усі хворі отримували амлодипін у дозі 5–10 мг/добу. У 53,6% пацієнтів зі стартовою дозою 5 мг/добу через 2 тижні від початку терапії доза препарату була подвоєна. Тривалість лікування та спостереження за хворими складала 2 місяці.

Усім хворим вимірювали офісний АТ за допомогою anerоїдного сфігмоманометра відповідно до рекомендацій Американської асоціації кардіологів: дво- або трикратно з інтервалом 2 хвилини на одній і тій же руці у стані спокою і в положенні сидячи [12].

Для характеристики добового профілю АТ застосовували добуве моніторування артеріального тиску (ДМАТ) за допомогою портативної автоматичної системи «ABP-01» акціонерного товариства «Солвейг» та UA-767PC фірми «AND» (Японія, 2002) із використанням аускультативного та осцилометричного методів. За нормальний рівень середньоденних значень систолічного/діастолічного артеріального тиску (САТ/ДАТ) вважали – 135/85 мм рт. ст., середньонічних – 120/70 мм рт. ст. та середньодобових рівнів АТ – 125/80 мм рт. ст.

Визначення рівня гормонів проводили імуноферментним методом за допомогою мікропланшетного пристрою «HUMAREADER» (Німеччина, 2000). Для кількісного визначення тестостерону, естрадіолу та прогестерону в сироватці використовували тест «ELISA».

Дослідження показників функції зовнішнього дихання (ФЗД) виконували на апараті «Пульмовент 02» (Україна, 1998). Перед дослідженням у хворих відміняли бронхолітичні препарати на час, що перевищував тривалість їх дії.

Результати досліджень оброблені за допомогою методів варіаційної статистики. Достовірність відмінностей при порівнянні середніх значень визначали за допомогою *t*-критерія Стьюдента (*p*). Різницю вважали достовірною при $p < 0,05$. Значення досліджуваних показників представлені у вигляді $M \pm m$, де M – середня арифметична величина, m – стандартна помилка.

Результати та їх обговорення

Застосування амлодипіну протягом 2 місяців у хворих на АГ, поєднану з персистуючою БА, сприяло достовірному зниженню рівня офісного САТ ($p < 0,001$) і ДАТ ($p < 0,001$) як у загальній групі, так і окремо у жінок

і чоловіків. Однак у першій групі відмічалось більш значне зниження АТ, ніж у другій (відповідно на 13,4% і 9,3% за САТ і на 13,5 і 9,6% за ДАТ). При цьому цільові рівні САТ у першій групі за даними офісного АТ були досягнуті 53,3% хворих, а ДАТ – у 60%, у другій групі – відповідно у 38,5 і 46,1% пацієнтів. Показники офісного АТ представлені у таблиці.

При аналізі динаміки показників ДМАТ у хворих на АГ, поєднану з БА на фоні застосування амлодипіну відбувалося зменшення середньодобових, середньоденних і середньонічних значень САТ ($p < 0,001$) і ДАТ ($p < 0,001$), знижувалося навантаження САТ ($p < 0,001$) в усі часові проміжки та відмічалось зменшення навантаження ДАТ за добу, денний ($p < 0,001$), і у нічний період ($p < 0,01$).

Характер змін основних показників ДМАТ у хворих на АГ, поєднану з персистуючою БА на фоні антигіпертензивної терапії амлодипіном протягом 2 місяців представлений у таблиці.

Аналізуючи динаміку показників ДМАТ по групам, привертає увагу більш суттєве зниження і зменшення навантаження САТ у хворих першої групи в усі часові проміжки у порівнянні з пацієнтами другої групи.

Динаміка показників АТ на фоні лікування амлодипіном у хворих на АГ, поєднану з персистуючою БА ($M \pm m$)						Таблиця
Показник		Час визначення	Загальна група (n=28)	Перша група (n=15)	Друга група (n=13)	
Офісний САТ, мм рт. ст.		1	165,15 $\pm$ 1,76	168,41 $\pm$ 2,21	161,72 $\pm$ 2,09	
		2	146,23 $\pm$ 2,07***	146,90 $\pm$ 1,92***	145,63 $\pm$ 1,76***	
Офісний ДАТ, мм рт. ст.		1	101,04 $\pm$ 1,09	97,91 $\pm$ 1,34	103,11 $\pm$ 1,62	
		2	88,61 $\pm$ 1,36***	84,77 $\pm$ 1,21***	93,20 $\pm$ 1,53***	
Середньодобові показники	САТ, мм рт. ст.	1	138,23 $\pm$ 1,63	140,31 $\pm$ 1,97	135,44 $\pm$ 2,48	
		2	128,50 $\pm$ 1,17***	129,12 $\pm$ 1,23***	127,50 $\pm$ 2,19*	
	Індекс часу САТ, %	1	62,57 $\pm$ 4,28	68,06 $\pm$ 5,83	55,33 $\pm$ 5,46	
		2	41,87 $\pm$ 3,57***	42,49 $\pm$ 4,88***	40,9 $\pm$ 5,17*	
	ДАТ, мм рт. ст.	1	84,38 $\pm$ 1,14	83,31 $\pm$ 1,29	85,66 $\pm$ 2,06	
		2	78,88 $\pm$ 1,05***	78,12 $\pm$ 1,32**	80,1 $\pm$ 1,85*	
	Індекс часу ДАТ, %	1	42,94 $\pm$ 3,82	36,11 $\pm$ 5,18	47,84 $\pm$ 4,65	
		2	27,92 $\pm$ 3,18***	24,56 $\pm$ 2,93*	33,90 $\pm$ 5,11*	
Середньоденні показники	САТ, мм рт. ст.	1	142,69 $\pm$ 1,87	145,56 $\pm$ 2,41	138,33 $\pm$ 2,44	
		2	133,50 $\pm$ 1,11***	134,19 $\pm$ 1,27***	131,90 $\pm$ 1,99*	
	Індекс часу САТ, %	1	58,01 $\pm$ 4,47	63,85 $\pm$ 6,01	48,40 $\pm$ 5,03	
		2	35,62 $\pm$ 3,30***	36,23 $\pm$ 4,27***	33,64 $\pm$ 5,11*	
	ДАТ, мм рт. ст.	1	87,23 $\pm$ 1,21	86,00 $\pm$ 1,49	88,89 $\pm$ 2,01	
		2	82,54 $\pm$ 1,03***	81,56 $\pm$ 1,41*	84,00 $\pm$ 1,61*	
	Індекс часу ДАТ, %	1	42,95 $\pm$ 4,30	39,22 $\pm$ 6,12	46,80 $\pm$ 4,91	
		2	27,11 $\pm$ 3,05***	22,90 $\pm$ 4,28*	32,17 $\pm$ 3,89*	
Середньонічні показники	САТ, мм рт. ст.	1	131,46 $\pm$ 1,62	132,69 $\pm$ 2,14	130,11 $\pm$ 2,42	
		2	121,46 $\pm$ 1,24***	121,81 $\pm$ 1,15***	120,9 $\pm$ 2,52**	
	Індекс часу САТ, %	1	64,05 $\pm$ 4,57	66,51 $\pm$ 6,56	62,44 $\pm$ 5,78	
		2	42,14 $\pm$ 4,06***	42,64 $\pm$ 5,60**	42,56 $\pm$ 5,59*	
	ДАТ, мм рт. ст.	1	79,77 $\pm$ 1,10	78,81 $\pm$ 1,61	80,67 $\pm$ 2,11	
		2	73,84 $\pm$ 1,03***	73,44 $\pm$ 1,18**	74,2 $\pm$ 1,81*	
	Індекс часу ДАТ, %	1	40,54 $\pm$ 4,21	36,88 $\pm$ 5,03	43,62 $\pm$ 5,56	
		2	25,14 $\pm$ 3,46**	24,08 $\pm$ 4,12*	30,04 $\pm$ 3,99*	

Примітки: 1 – показники до лікування, 2 – показники після 2 місяців лікування; * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$, *** – $p < 0,001$ порівняно з даними до лікування.

Ступінь зниження і навантаження ДАТ подібні в обох групах. При цьому цільових значень АТ у першій групі було досягнуто за середньоденним САТ у 66,7% хворих, за середньонічним САТ – у 46,6%, за середньоденним ДАТ у 60% хворих, за середньонічним ДАТ – у 33,3%, у другій групі ці показники склали: за САТ – 46,1 і 38,5%, за ДАТ – 46,1 і 23%.

При оцінці динаміки статевих гормонів на фоні 2-місячної терапії амлодипіном спостерігалось достовірне підвищення рівня прогестерону у хворих на АГ у поєднанні з БА ($p < 0,05$). Концентрація естрадіолу та тестостерону під впливом лікування не змінювалася.

Аналіз динаміки прогестерону за групами виявив, що достовірне збільшення його концентрації на фоні лікування амлодипіном ($p < 0,05$) відбувалось лише у хворих першої групи, зміни ж рівня прогестерону у пацієнтів другої групи виявилися недостовірними (рис. 1).

Відомо, що дигідропіридинові антагоністи кальцію, зокрема амлодипін, впливають на гладеньком'язові клітини судин, блокуючи кальцеві канали L-типу, які регулюють вхід кальцію в гладеньком'язові волокна і безпосередньо впливають на процес їх скорочення. Досліджень із вивчення взаємодії прогестерону та судинного тону небагато, але за результатами проведених спостережень [6, 8, 9] встановлено, що прогестерон діє подібно антагоністам кальцію. Цей гормон пригнічує вхід іонів Ca^{2+} у гладеньком'язові клітини. За даними авторів [4, 5, 11] відбувається блокада саме L-кальцевих каналів, тому можна припустити існування конкурентної взаємодії між амлодипіном та прогестероном за Ca-залежний механізм вазорелаксації. Таким чином, застосування амлодипіну може зумовлювати витіснення прогестерону з місць його зв'язування на потенціалзалежних кальцевих каналах L-типу і, відповідно, підвищувати рівень вільного прогестерону в крові.

Достовірність позитивної динаміки прогестерону лише у хворих першої групи, ймовірно, пов'язана з гендероспецифічністю дії амлодипіну.

Аналіз результатів дослідження ФЗД показав, що на фоні лікування амлодипіном у хворих на АГ, поєднану з персистуючою БА, відбувалося достовірне збільшення пікової об'ємної швидкості (ПОШ) ($p < 0,05$), мак-

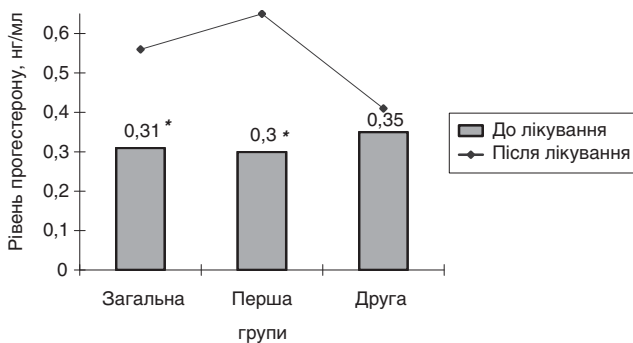


Рис. 1. Динаміка рівня прогестерону (нг/мл) у хворих на персистуючу АГ у поєднанні з БА на фоні лікування амлодипіном;
* – $p < 0,05$ порівняно з даними до лікування

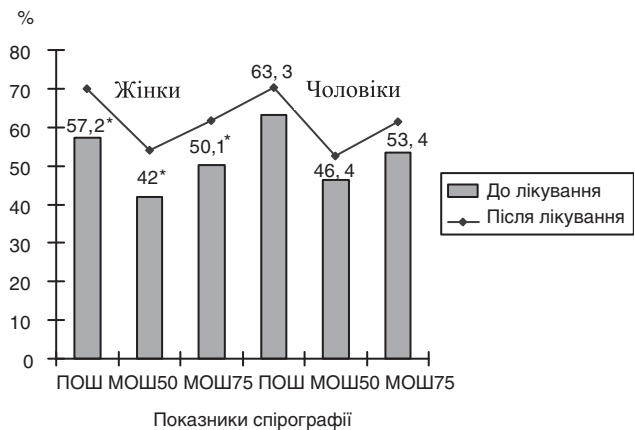


Рис. 2. Динаміка показників функції зовнішнього дихання у хворих на АГ, поєднану з БА, на фоні лікування амлодипіном;
* – $p < 0,05$ порівняно з даними до лікування

симальної об'ємної швидкості $МОШ_{50}$ ($p < 0,05$) і $МОШ_{75}$ ($p < 0,05$), що відображає покращання бронхіальної прохідності на рівні сегментарних і дрібних бронхів.

При оцінці динаміки показників ФЗД за групами з'ясувалось, що достовірні зміни були лише у пацієнтів першої групи. Отже, збільшення показників ПОШ, $МОШ_{50}$ і $МОШ_{75}$ у загальній групі хворих обумовлено їх динамікою у пацієнтів першої групи (рис. 2).

Оскільки виявлена чітка статеві диференціація в динаміці прогестерону та показників ФЗД на фоні лікування амлодипіном, для встановлення зв'язків між концентрацією прогестерону і показниками ФЗД був проведений кореляційний аналіз. Зв'язків рівня прогестерону з показниками $МОШ_{50}$ і $МОШ_{75}$, які мали динаміку при прийомі амлодипіну, у пацієнтів першої групи не було знайдено, отже, ймовірно, ці зміни зумовлені безпосереднім впливом препарату, але мав місце позитивний слабкий кореляційний зв'язок між ПОШ та рівнем прогестерону ($r = 0,47$), що може зумовлювати динаміку цього показника.

Таким чином, з вищенаведених даних прослідковується абсолютно чіткий позитивний вплив амлодипіну на стан бронхіальної прохідності у пацієнтів першої групи. Причому цей вплив настільки значущий, що проявляється в стані ремісії БА та є достовірним для загальної групи, не зважаючи на те, що у хворих другої групи цей ефект був досить незначним. Встановлено, що застосування амлодипіну досить ефективно у жінок, хворих на АГ та БА, і його вплив на бронхи середнього та дрібного калібру не залежить від рівня жіночих статевих гормонів та має свій власний механізм. Дія амлодипіну на кальцеві канали L-типу, які також знайдені у бронхах [10], а не лише в судинах, запобігає перевантаженню кальцієм гладеньком'язових клітин, що дозволяє ефективніше «відкачувати» іони Ca^{2+} в саркоплазматичний ретикулум, поліпшуючи релаксацію м'язів. Відомо, що процес скорочення та релаксації гладеньких м'язів є енергозалежним. При БА в умовах гіпоксії процес релаксації бронхів порушений, утворюється надлишок кальцію в клітинах.

Амлодипін зменшує перевантаження міоцитів бронхів іонами кальцію, відповідно, поліпшує бронходилатацію, чим і можна пояснити позитивну динаміку МОШ₅₀ і МОШ₇₅ у пацієнтів першої групи.

Висновки

1. Застосування амлодипіну протягом 2 місяців у хворих на АГ, поєднану з БА, сприяло достовірному зниженню рівня АТ, при цьому відбувалося більш суттєве зниження САТ у жінок. Досягнення цільових значень АТ за САТ і ДАТ у середньому на 14% більше відмічено у жінок, ніж у чоловіків.

2. На фоні антигіпертензивної терапії амлодипіном відбувається підвищення рівня прогестерону у хворих на АГ, поєднану з БА, за рахунок його підвищення у жінок на 44,6%, що супроводжується покращанням швидкісних показників ФЗД у цих хворих у середньому на 11%.

3. Вибір антигіпертензивної терапії потребує врахування гендерних особливостей препаратів. Амлодипін має переваги при його застосуванні у жінок, хворих на АГ, поєднану з БА.

Література

- Архипов, В. В. GINA 2006: новые рекомендации по фармакотерапии бронхиальной астмы / В. В. Архипов, А. Н. Цой // Рус. мед. журн.— 2007.— Т. 15, № 4.— С. 255-259.
- Барна, О. М. Європейське керівництво з артеріальної гіпертензії-2007. Аналіз основних позицій щодо ведення жінок у період перименопаузи / О.М. Барна // Мед. аспекти здоров'я жінки.— 2008.— № 6 (15).— С. 12-14.
- Лутай, М. І. Добова антигіпертензивна ефективність амлодипіну та фелодипіну у пацієнтів з ішемічною хворобою серця, поєднаною з артеріальною гіпертензією / М. І. Лутай, В. М. Ванджура // Укр. кардіолог. журн.— 2000.— № 5, 6.— С. 30-33.
- Чукаева, И. И. Особенности терапии артериальной гипертензии у женщин в климактерическом периоде / И. И. Чукаева, М. А. Шугая // Болезни сердца и сосудов.— 2006.— Т. 02, № 2.— С. 27-31.
- Barbagallo, M. Vascular effects of progesterone: role of cellular calcium regulation / M. Barbagallo, L. G. Dominguez, G. Licata // Hypertension.— 2001.— Vol. 37.— P. 142-147.
- Crews, J. K. Antagonistic effects of 17b-estradiol, progesterone and testosterone on Ca²⁺ entry mechanisms of coronary vasoconstriction / J. K. Crews, R. A. Khalil // Arterioscler Thromb Vasc Biol.— 1999.— Vol. 19.— P. 1034-1040.
- Jochmann, N. Female-specific aspects in the pharmacotherapy of chronic cardiovascular diseases / N. Jochmann, K. Stangl, E. Garbe et al. // Eur. Heart J.— 2005.— Vol. 26 (16).— P. 1585-1595.
- Murphy, J. G. Decreased [Ca²⁺] during inhibition of coronary smooth muscle contraction by 17b-estradiol, progesterone and testosterone / J. G. Murphy, R. A. Khalil // J Pharmacol Exp Ther.— 1999.— Vol. 291.— P. 44-52.
- Orshal, J. M. Gender, sex hormones, and vascular tone / J. M. Orshal, R. A. Khalil // Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.— 2004.— Vol. 286.— P. 233-249.
- Sanderson, M. J. Regulation of airway smooth muscle cell contractility by Ca²⁺ signaling and sensitivity / M. J. Sanderson, P. Delmotte, Y. Bai [et al.] // Proc Am Thorac Soc.— 2008.— Jan 1; Vol. 5(1).— P. 23-31.
- Zhang, M. Rapid inhibition of the contraction of tail artery by progesterone is mediated by inhibition of calcium currents / M. Zhang, C. G. Benishin, P. K. T. Pang // J. Pharm. Pharmacol.— 2002.— Vol. 54.— P. 1667-1674.
- 2003 European Society of Hypertension— European Society of Cardiology guidelines for management of arterial hypertension. Guidelines Committee // J. Hypertension.— 2003.— Vol. 21.— P. 1011-1053.

ГЕНДЕРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ АМЛОДИПИНА У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

В.Г. Лизогуб, Н.В. Алтунина, А.Н. Бондарчук

Резюме. На основании обследования 28 больных артериальной гипертензией, сочетанной с бронхиальной астмой, оценена динамика артериального давления (АД), концентрации половых гормонов и показателей функции внешнего дыхания (ФВД) на фоне антигипертензивной терапии амлодипином. Выявлен ряд гендерных особенностей амлодипина. Так, определялось более существенное снижение САД у женщин по данным суточного мониторинга АД. На фоне терапии амлодипином выявлено повышение у них концентрации прогестерона на 44,6%, что сопровождалось улучшением скоростных показателей ФВД в среднем на 11%.

Ключевые слова: амлодипин, артериальная гипертензия, бронхиальная астма, пол.

GENDER FEATURES OF AMLODIPINE IN PATIENTS WITH BRONCHIAL ASTHMA

V.G. Lyzogub, N.V. Altunina, O.M. Bondarchuk

Summary. Based on the survey of 28 patients AH, combined with BA, BP dynamics, concentration of sex hormones and indicators of function of external breath (FEB) due to antihypertensive therapy by amlodipine was estimated. A number of gender features of amlodipine was revealed. So, more SBP essential decrease in women according to daily BP monitoring was defined. 44,6% increase of concentration of a progesterone on the therapy of amlodipine in women patients with AH, combined with BA was accompanied by improvement on 11% of high-speed indicators FEB.

Key words: amlodipine, arterial hypertension, bronchial asthma, sex.