

# КЛІНІЧНИЙ ДОСВІД ВИКОРИСТАННЯ ТА МЕХАНІЗМ ДІЇ АНТИГІПЕРТЕНЗИВНИХ ПРЕПАРАТІВ МЕТИЛДОПИ ТА АМЛОДИПІНУ У ВАГІТНИХ

*Скорейко Р.С.<sup>1</sup>, Скорейко Н.Т.<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>КЗВО «Рівненська медична академія», Рівно, Україна

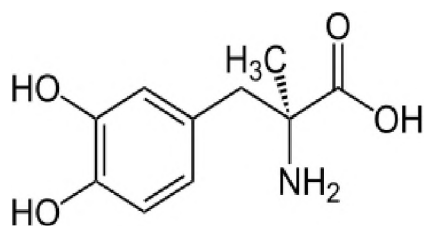
<sup>2</sup>КП Рівненська обласна клінічна лікарня, Рівно, Україна, [omast@i.ua](mailto:omast@i.ua)

Гіпертензія під час вагітності – одна із найбільш актуальних проблем перинатальної медицини. Артеріальна гіпертензія (АГ) ускладнює від 5 до 20% вагітностей і є основною причиною захворюваності та смертності серед жінок, плодів і новонароджених. Так, за даними ВООЗ [1, 2], з АГ пов'язано 20–33% випадків у структурі материнської смертності. В структурі причин артеріальної гіпертензії під час вагітності найбільша роль належить гестаційній гіпертензії.

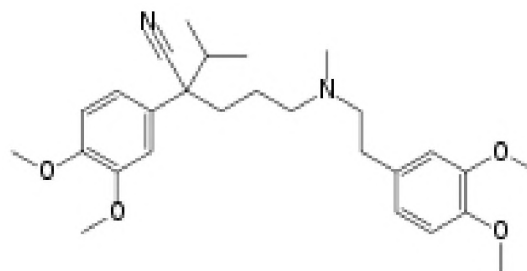
Основна мета фармакологічного лікування артеріальної гіпертензії під час вагітності – це запобігання гострим ускладненням, мінімізуючи ризик для плода. Препаратами вибору антигіпертензивної терапії під час вагітності є  $\alpha$ -метилдопа та амлодипін через доведену безпечність для плода.

В роботі досліджено антигіпертензивні ефекти і механізм дії метилдопи і амлодипіну, їх переносимість для вагітних. У дослідженнях взяли участь 30 вагітних з АГ 1-2 ступеня (з 12 тижнів вагітності віком  $21,5 \pm 2,0$  роки. Термін спостереження становив 3 місяці.

Метилдопа (рис.1) – антиадренергічний засіб з центральним механізмом дії (агоніст  $\alpha_2$ -адренорецепторів центральної дії). Препарат чинить гіпотензивну дію завдяки своїм активним метаболітам ( $\alpha$ -метил-епінефрину та  $\alpha$ -метил-норепінефрину). Це відбувається шляхом заміщення ендogenous допаміну в дофамінергічних закінченнях, пригнічення процесу допадекарбоксілювання при синтезі норадреналіну, стимуляції гальмівних  $\alpha_2$ -рецепторів ЦНС, зниженню активності реніну в плазмі крові. Саме за рахунок цього знижується тиск. Враховуючи той факт, що метилдопа не завжди забезпечує безпечний і достатній гіпотензивний ефект, виникає потреба у використанні лікувальних препаратів інших фармацевтичних груп, зокрема, антагоністів кальцію. Одним з представників цієї групи є амлодипін.



**Рис. 1** Структура елементарної ланки метилдопи



**Рис. 2** Структура елементарної ланки амлодипіну

Амлодипін (рис.2) – дигідропіридинова похідна третього покоління [4], антагоніст кальцію тривалої дії. Механізм дії даного препарату полягає у блокуванні повільних кальцієвих каналів L-типу, які розміщені в міокарді, провідній системі серця та у гладких м'язах судин.

Гемодинамічною основою антигіпертензивної дії антагоністів кальцію є зниження загального периферичного судинного опору (ЗПСО). Вони викликають більш виражений вазодилатаційний ефект у хворих з вихідно підвищеним тонусом судин, знижують АТ тим значніше, чим вищим був його рівень до лікування. Препарати не мають ефекту першої дози і рідко знижують АТ нижче норми.

Антигіпертензивний ефект антагоністів кальцію зумовлений їх прямою чи непрямую дією. Пряма дія полягає в блокаді трансмембранного надходження іонів кальцію в клітини через повільні кальцієві канали L-типу, впливі на їх функціональний стан і щільність каналів плазматичних мембран. Зменшуючи надходження іонів кальцію у гладком'язеві клітини судин, антагоністи кальцію сприяють їх релаксації і зниженню артеріального тиску. Вазодилатаційна дія препаратів не супроводжується затримкою рідини в організмі, що пояснюється їхньою здатністю чинити легкий натрійуретичний і діуретичний ефект.

До останнього часу амлодипін використовували у вигляді рацемічної суміші право- і лівообертальних ізомерів. Нині встановлено, що властивість блокувати кальцієві канали L-типу належить переважно лівообертальному S-енантіомеру. Судинорозширювальні властивості амлодипіну притаманні його S-енантіомеру, а R-енантіомер, діючи через кінінзалежні механізми, викликає надлишковий синтез оксиду азоту клітинами ендотелію. Для досягнення оптимальної терапевтичної дії S-амлодипіну потрібні дози препарату у два рази менші, що зумовлює меншу кількість побічних дій.

Проведене дослідження довело безпечність та високу ефективність застосування метилдопи та амлодипіну у лікуванні вагітних з артеріальною гіпертензією. Монотерапія із застосуванням метилдопи ефективна, якщо систолічний артеріальний тиск (САТ) не вище (150,4±2,3) мм рт. ст., діастолічний артеріальний тиск (ДАТ) – (99,4±1,2) мм рт. ст. за умов позитивної гемодинамічної дії препарату;

З'ясовано, що призначена терапія на основі амлодипіну незалежно ефективно (до цільових рівнів) та безпечно знижувала офісний, середньодобовий, денний, нічний та центральний АТ.

Встановлено, що використання амлодипіну забезпечило виражений та стійкий антигіпертензивний ефект. Так, рівень зниження АТ при використанні амлодипіну був в 1,6 рази вищим, порівняно з метилдопою. Доза метилдопи 500 мг була ефективною для досягнення цільових показників АТ в 71% пацієнтів через 12 тижнів, а при використанні амлодипіну в дозі 10 мг цей показник був вищим на 19 %.

1. Cifková R., Johnson M.R., Kahan T. et al. (2020) Peripartum management of hypertension: a position paper of the ESC Council on Hypertension and the European Society of Hypertension. *Eur. Heart J. – Cardiovascular pharmacotherapy*, pvz082 (<https://doi.org/10.1093/ehjcvp/pvz082>).

2. Regitz-Zagrosek, V., Roos-Hesselink, J. W., Bauersachs, J., Blomström-Lundqvist, C., Cifkova, R., DeBonis, M., & Warnes, C. A. (2018). 2018 ESC guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy. *Eur Heart J.*, 39(34), 3165-3241.

3. Gupta S, Neyses L. Gupta S, et al. Diuretic usage in heart failure: a continuing conundrum in 2005. *Eur Heart J.* 2005 Apr;26(7):644-9. doi: 10.1093/eurheartj/ehi176. Epub 2005 Feb 25. *Eur Heart J.* 2005. PMID: 15734765 Review.

4. Казак Л.І., Чекман І.С., Реплянчук Н.Д. Антагоністи кальцію у фармакотерапії артеріальної гіпертензії. *Раціональна фармакотерапія*, 2011, 2(19). С 56–58.