

# Кальций антагонистерінің (кальций каналының блокаторлары) биохимиялық фармакологиясы

Дәріс 9

# Сұрақтар:

- Кальций каналдарының құрылымы;
- Кальций каналдары блокаторларының маңызы;
- Дигидропиринді ККБ;
- Дигидропиринді емес ККБ;
- Жанама әсерлер

- Аритмия дегеніміз – жүрек ырғағының бұзылуы немесе жүрек соғуы жиілігінің (пульстің) бұзылуы.
- Жүрек тым тез (тахикардия), тым баяу (брадикардия) немесе ұдайы емес соғуы мүмкін.



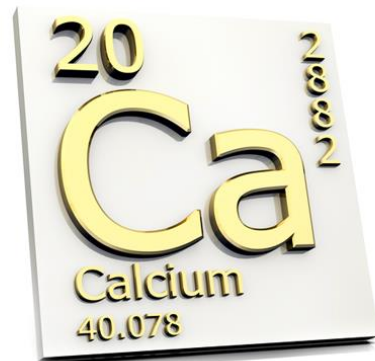
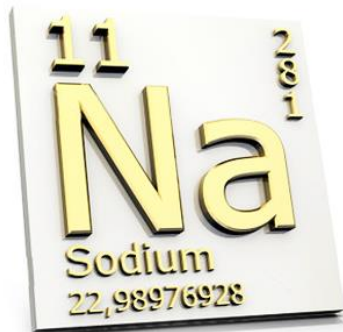
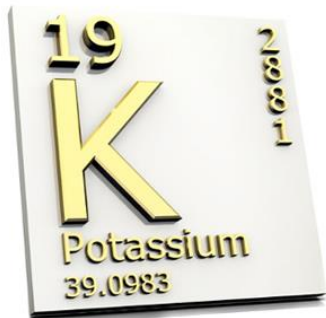
Нормальный ритм сердца



Мерцательная аритмия



- ✓ Қалыпты жағдайда жүрек өкпеге және дененің басқа бөліктеріне қан келуіне ықпал ететін насос тәрізді жұмыс істейді. Бұл механизмді іске қосу үшін жүректе оның дұрыс ырғақпен жиырылуы үшін жауапты өткізуші жүйе бар.
- ✓ Жүрекке жиырылу қажеттігіне белгі беретін электр импульсі синоатриалдық түйінде туындайды (синустық түйін немесе СА түйіні). Ол жүректің табиғи кардио-ынталандырғышы.
- ✓ Импульс синустық түйіннен шығады және көптеген өткізуші жолдардың бойымен жүрекке тарайды.
- ✓ Түрлі нерв импульстерінің әсер етуімен жүрек баяу немесе тезірек жиырылады.



- Калий – бұлшықет тонусы мен артериялық қан қысымын реттейді;
- Натрий – калиймен бірігіп, электр импульстарының өткізгіштігін, бұлшық ет (жүрек) жиырылуын бақылайды, артериялық қан қысымын реттейді;
- Кальций – қан ұю жүйесінде маңызды, ферменттер мен гормондарды белсендіреді, клетка қызметін реттейді

# Кальций каналдарының құрылымы

Эукариот клеткалары кальций тасымалдау жүйесінен тұрады:

- ✓ Плазмалық мембранада
- ✓ Митохондрияда
- ✓ Эндоплазмалық ретикулумда

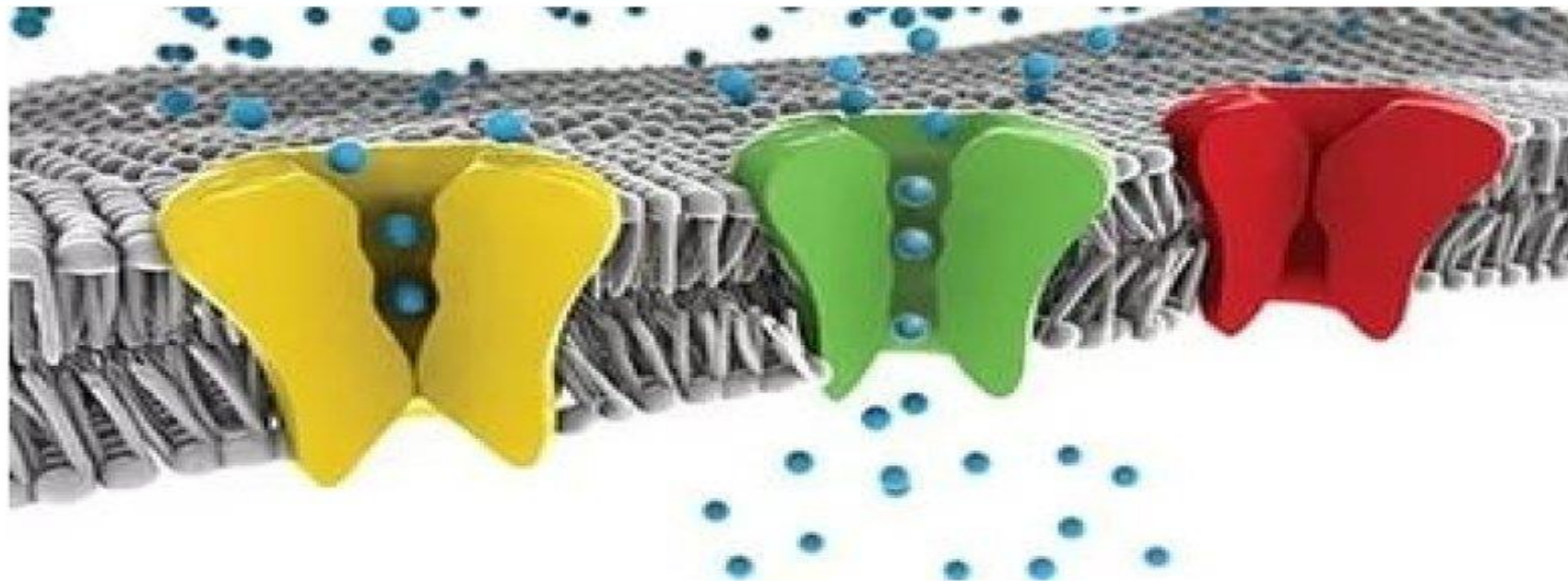
Плазмалық мембрана үш жүйеден тұрады:  $\text{Ca}^{2+}$  - каналдары, спецификалық АТФ-аза,  $\text{Na}^{+}$  -  $\text{Ca}^{2+}$  алмастырғыштары.

- Цитоплазмада кальций концентрациясының артуы кальций каналдарының ашылып, клеткаға  $\text{Ca}^{2+}$  енуімен байланысты.
- Активтену кезінде ионселективті саңылаулар ашылып, кальций клетка ішіне өтеді.
- Кальций каналдарының типтері олардың реттеушілік механизмдеріне қарай жіктелген: Потенциалды-реттеушілер, рецептор-реттеушілер, ретикулалық кальций депосының босауын реттеушілер.

- Кальций ионы жасушалық процесстерді қалпында ұстауда маңызды рөл атқарады.
- Кальций ионы – біріңғай салалы бұлшықетте, миокард жасушаларында импульстың қозуын және жиырылуын қамтамасыз етеді.



# Мембрананың иондық каналдары



- ✓ Иондық каналдар – клетканың мембранасындағы ірі ақуыздық молекулалар және молекула үстінде орналасқан липопротеидты құрылымдар.
- ✓ Олар мембрана арқылы иондардың клеткадан сыртқы ортаға және кері қарай өтуін қамтамасыз етеді.
- ✓ Каналдар арқылы иондардың тасмалдануы импульстің таралуы үшін энергия көзі болып табылады. Процестің негізінде АТФ энергия есебінде қатысатын натрий насосы болады. Ионды каналдар жоғарғы селективті болып келеді. К-каналдарын жауып, Na-каналдары арқылы басқа катиондарды тасмалдатуға болады.

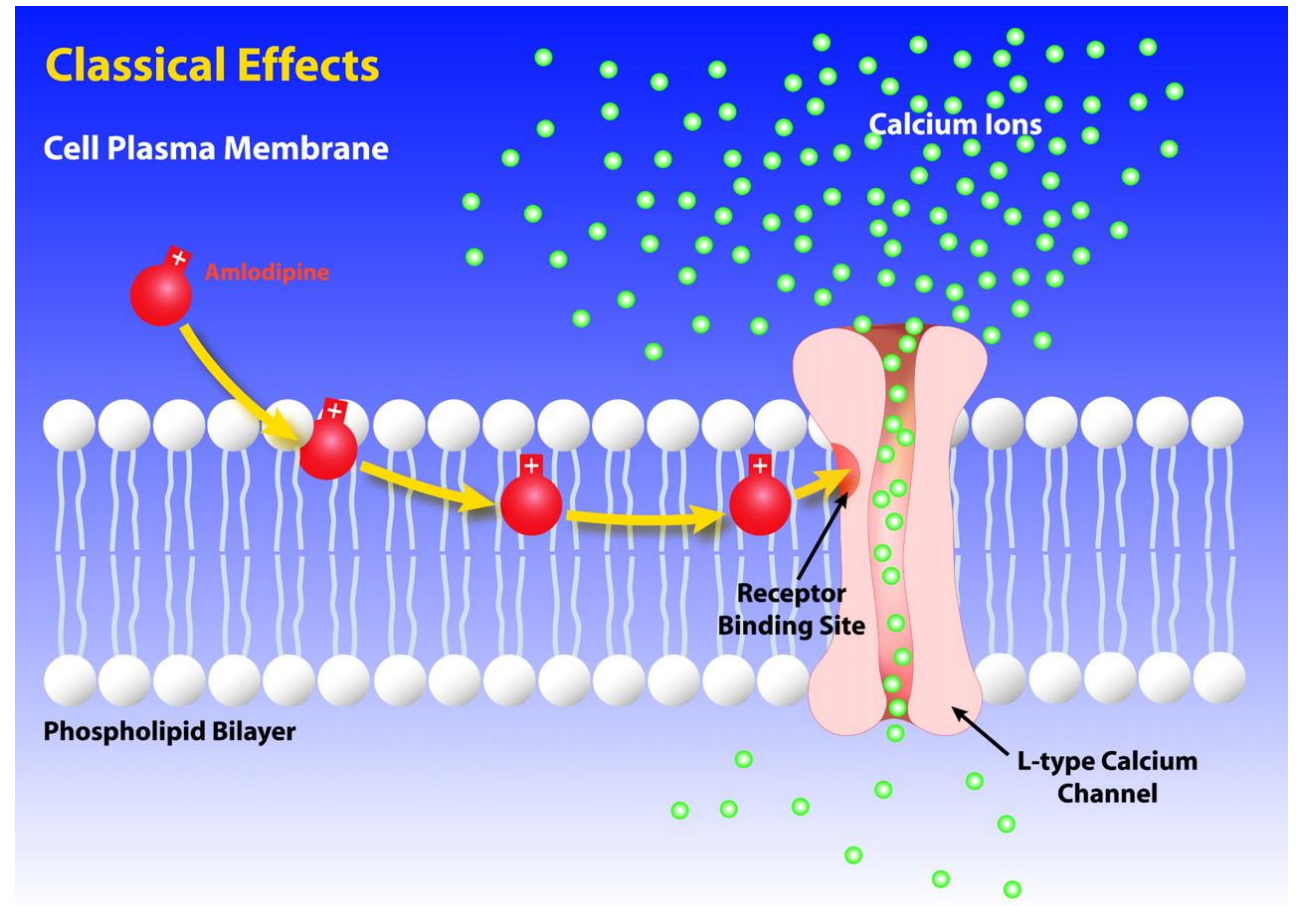
## Кальций каналарының ерекшелігі:

- Әрбір канал 1с 30 000 кальций иондарын өткізеді;
- Каналдардың селективті өткізгіштігі салыстырмалы, себебі каналдар арқылы натрий, барий, стронций, сутегі иондары енеді;
- Каналдар саңлауының диаметрі 0,3–0,5 нм;
- Клетка мембранасының деполяризациясынан кейін каналдардан кальций иондарының өту жылдамдығы төмендейді, сондықтан кальций каналдарын баяу деп аталады.

- Каналдар қызметі түрлі бейорганикалық (кобальт, марганец, никель иондары) және органикалық ингибиторлар (ДЗ— кальций каналдарының ингибиторлары) нәтижесінде өзгеріп отырады. Потенциалтәуелді кальций каналдарының бес типін ажыратады.

# Кальций каналы құрылысына және электрофизиологиялық құрылысына байланысты:

- L – типті
- T – типті
- R – типті
- N – типті
- R – типті



# L – типті кальций каналы

- Жиырылғыш кардиомиоциттерде, синус түйінінде, біріңғай салалы бұлшық еттің **цитоплазматикалық мембранасының бетінде** орналасқан.
- Бұл каналдың электрофизиологиялық ерекшелігі – активтенудің жоғары табалдырығы және баяу инактивация.
- L – типті кальций каналының миокардта, біріңғай салалы бұлшықетте негізгі қызметі – қозу және жиырылудың арақатынасын сақтау
- L-каналдары ККБ әсеріне сезімтал, T- және N-каналдарының кальций антагонистері үшін рецепторлары болмайды.

## T – типті кальций каналы

- Ол біріңғай салалы бұлшық етте, синус түйінінде, ұрықтың миокардында және Пуркинье жасушаларында орналасады.
- Ересек адамдардың T-каналының тығыздығы төмен, сондықтан бұлшық еттің қозуы мен жиырылуына айтарлықтай маңызы жоқ.
- Электрофизиологиялық ерекшелігіне қарай – төмен порогты деп аталады, себебі: мембараналық потенциал жағдайында, яғни тыныштық потенциалына жақын болған кезде активацияланады (60мВ).

## Кальций каналдарының блокаторлары маңызы?

- Кальций мөлшері мен оның цитозольға өту кинетикасы кардиомициттердің жиырылу жылдамдығы мен күшін тудырады.
- ККБ терапевтік дозасы кальций каналдарын толық тежемейді, себебі ол тіршілікке сай келмейді, тек патологиялық жаңдайдан туындаудан артқан кальцийдің трансмембраналық ағымын реттейді.
- Әрбір ККБ бекітілетін «жеке» локустарға ие.
- ККБ кальцийдің клеткаға енуін тежеп, бұлшықет талшықтарының немесе қан тамырларының механикалық жүктемесін азайтады.



- ККБ коронарлы артерия қабырғасына әсер етіп, оның кеңеюін қамтамасыз етеді, ал шеткі артерияларға әсер етіп артериялық қысымды төмендетеді.
- Кардиомицеттердің кальций иондарымен толуы ишемиялық миокардтың зақымдануын тудырады.
- Кальций мөлшерін төмендету АТФ ыдырауын төмендетеді, миокардтың өттегіге қажеттілігін және жиырылуға қажетті энергияны қысқартады.
- Жүрек ишемиясы мен гипоксиясы кезінде ККБ кальцийдің мөлшерден тыс артуын төмендетіп, миокарда қорғаныштық әсерін көрсетеді — кардиомицеттердің функционалдық және құрылымдық зақымдануын болдырмайды.

- Кальций каналдарының блокаторларына - жоғары артериалды және жүрек аритмияларын (жүрек соғысының жиілігі) емдеу үшін қолданылатын дәрі-дәрмектердің жалпы класы жатады.
- Бұл қан тамырларының босаңсуын тудырады. Қан тамырларында шектеу болмаған кезде, қан оңай ағып, қан қысымы төмендейді.
- Кальций арнасының блокаторлары жүрек соғу жылдамдығын төмендетеді және жүректің сорғышы әсерін төмендетеді. Ангина әсерінен болатын кеуде қуысында ауыруы бар адамдарға жүректің жұмысын жеңілдетеді.

# Кальций каналдары блокаторларының келесідей түрлері бар:

- Кальций арнасының блокаторларының үш *түрі* бар:
  - *L-типті, дигидропиридиндер*
  - *Дигидропиридинді емес*
- 
- Әрбір класс түрлі сипаттамаларға ие, ол оларды нақты жағдайларды емдеуге жарамды етеді. Кальций каналдары блокаторының басқа кластарына қарағанда дигидропиридиндер жоғары қысымды емдеу үшін қолданылады.

- Бұл артериалды қан қысымы мен қан тамырларының төзімділігін төмендетуге арналған. Емдеуге арналған дәрілік заттар классы әдетте «-пин» суффиксімен аяқталады.
- Басқа кальций арнасының блокаторлары, соның ішінде дильтиазем және верапамил, жылдам жүрек соғу жылдамдығын және ангина емдеу үшін қолданылады.

Кальций арнасының блокаторларының мысалдары:

- Verapamil (Calan, Verelan)
- Амлодипин (Norvasc)
- Дильтиазем (Tiazac, Cardizem, Dilacor)
- Нифедипин (Procardia)
- Никардипин (карден)
- Амлодипин және бензазеприл (Lotrel)
- Амлодипин және аторвастатин
- Амлодипин және вальсартан (Exforge)

Группа БКК	Поколение препарата и представители класса (МНН)	
	<i>I-поколение</i>	<i>II-поколение</i>
<i>Фенилалкиламины</i>	Верапамил	Анипамил Галлопамил Тиапамил Фалипамил
<i>Бензотиазепины</i>	Дилтиазем	Клентиазем
<i>Дифенилпиперазины</i>	Циннаризин	Флунаризин

Группа БКК	Поколение препарата и представители класса (МНН)		
	<i>I-поколение</i>	<i>II-поколение</i>	<i>III-поколение</i>
<i>Дигидропиридины</i>	Никардипин Нифедипин	Амлодипин Исрадипин Нимодипин Нисолдипин Нитрендипин Риодипин Фелодипин	Лацидипин Лерканидипин

# Әсер ету механизмі және фармакодинамикасы

- Кальций каналы блокаторы негізінде – цитоплазматикалық потенциалға тәуелді L-типті кальций каналы арқылы, кальций ионының жасуша ішіне енуін тежеу жатады.
- Цитоплазмалық мембранада кальцийдің концентрациясы төмен болады, соған байланысты саркоплазматикалық ретикулумда кальций ионының босатылуы жүрмейді; цитозиде тропонин С-тің кальций ионымен байланысы болмай, жиырылуы жүрмейді, нәтижесінде миокард жиырылуы бәсеңдейді.

# Фармакокинетика

- Кальций каналының блокаторы – липофильді құрылымды, АІЖ оңай сіңіріледі.
- Абсорбциясы препараттың дәрілік формасына байланысты. Мысалы: нифедепин абсорбциясы таблетка түріне қарағанда, желатинді капсула түрінде жылдам сіңіріледі.
- ДЗ қан плазмасындағы максимальды концентрациясы маңызды, себебі терапиялық эффектісінің басталуын көрсетеді. Нифедепин 20-40мин., никардипин - 60мин., амлодипин 6-12сағ.



- ДЗ ағзадан жартылай шығарылу уақыты қысқа. 4-6 сағ., сол себептен оларды тәулігіне 3-4 рет тағайындайды.
- Кальций каналының блокаторлары бауыр арқылы біріншілік өтуіне байланысты, бауыр функциясының бұзылысы бар науқастарға абайлап қолдану керек. Бауыр арқылы айқын өтетін: верапамил, фелодипин, галлопамил. Айқын емес: нифедепин, амлодипин, нитрендипин

# Кальций каналдарының блокаторлары туралы ескертулер

- Кальций арнасының блокаторларын қабылдаған кезде, дәрігер барлық дәрі-дәрмектер мен қоспалар туралы біледі, себебі кальций арнасының блокаторлары басқа қосылыстармен өзара әрекеттесе алады.
- *Грейпфрут* өнімдері, соның ішінде шырындар, осы дәрі-дәрмектердің метаболизміне және экскрециясына кедергі келтіруі мүмкін, бұл дәрілерді қауіпті жоғары деңгейіне әкелуі мүмкін. Кальций каналдарының блокаторларын пайдаланған жағдайда, грейпфрутті немесе грейпфрут шырынын тұтынуды, дәрі қабылдағаннан кейін кемінде төрт сағат күту керек.

- Белгілі бір жаңғақ, банан, шпинат, балық, қоңыр күріш және ұнтақталған бидай дәнді дақылдарының құрамында болатын қоректік заттардың магнийі табиғи кальций арнасының блокаторлық әсерлеріне ие, сондықтан диета магнийге бай тағамдарды қамтитын болса, дәрігердің кеңесін алған жөн.
- Кальций каналдарының блокаторы қабылдаған кезде темекі шегуге болмайды , себебі бұл ықтимал қауіпті жылдам жүрек соғуына әкелуі мүмкін.

# Кальций арнасының блокаторларымен байланысты жанама әсерлер

- Кальций арнасының блокаторларымен туындауы мүмкін бірнеше жанама әсері бар, бірақ олар барлық науқастарда пайда болмайды және терапияның артықшылықтары жанама әсерлерден жоғары болады.

- Жанама әсерлер: бас ауруы, іш қату, бас айналуы, жүрек соғуы, жүрек айнуы, аяғыңыздың төменгі бөлігінің ісінуі, шаршау және бөртпелер немесе қыздыруды қамтиды.
- Кальций арнасының блокаторларымен байланысты жанама әсерлер ересек науқастарда байқалады. Науқастарда қан қантының аз болуы мүмкін.
- Егер қандай да бір жанама әсерлер байқалса, дәрі-дәрмекті тоқтатпас бұрын дәрігермен кеңесу керек.
- Бірден дәрі-дәрмекті тоқтату дұрыс емес. Дәрігер баламалар туралы, соның ішінде төмендетілген доза немесе түрлі дәрі-дәрмектер туралы кеңес бере алады.

# Кальций антогонистерінің әсер ету механизмдері

**C**  **r Medicale**

перевод видео с ресурса [osmosis.org](https://osmosis.org)

# Тапсырмалар:

- Кальций каналдары блокаторларының пайда болуы жөнінде ақпарат беріңіз
- Кальций каналдары блокаторларын жіктеңіз.
- Кальций иондарының тасымалдану механизмін сипаттаңыз