

И. Л. Кечин

## Сравнительная фармакодинамика амлодипина при ректальном и энтеральном путях введения у больных с синдромом легочной гипертензии на фоне кардиальных гипертензивных кризов

*Запорожский государственный медицинский университет*

*Ключевые слова: ректальные суппозитории с амлодипином, легочная артериальная гипертензия, фибрилляция предсердий, кардиальный гипертензивный криз*

Легочная артериальная гипертензия (ЛАГ) характеризуется повышением легочного сосудистого сопротивления, прогрессирующей дисфункцией правых отделов сердца и ассоциируется с высокой инвалидизацией и смертностью [1]. Несмотря на научный прогресс, достигнутый за последние 30 лет в диагностике ЛАГ, в фармакотерапии синдрома остается множество нерешенных проблем. В частности, практически все препараты, одобренные FDA для нормализации давления в бассейне легочной артерии, или не представлены на украинском фармацевтическом рынке, или остаются в недоступном ценовом сегменте для отечественных потребителей [2].

Артериальная гипертензия (АГ) является одним из независимых факторов риска развития фибрилляции предсердий. Расширение и фиброз устьев полых вен считается главной триггерной зоной развития пароксизма фибрилляции предсердий при патологии левых отделов сердца [3]. В физиологических условиях 15–20 % конечного диастолического объема левого желудочка (ЛЖ) поступает в его полость в результате систолы левого предсердия. При ригидности стенок ЛЖ диастолический вклад левого предсердия увеличивается до 45–50 % конечного диастолического объема. У больных с патологической ригидностью стенок ЛЖ фибрилляция предсердий нарушает согласованность сокращений саркомеров миокарда лево-

го предсердия и в результате этого нивелируется предсердная фаза диастолического наполнения ЛЖ. Рост среднего давления в левом предсердии вызывает ретроградную легочную венозную, а позднее – и легочную артериальную гипертензии [4].

В настоящее время с точки зрения доказательной медицины неопределена приоритетная терапия ЛАГ у больных с неклапанной патологией ЛЖ. Целью терапии таких пациентов является максимальное сохранение сократительной функции правых отделов сердца и предупреждение прогрессирования ЛАГ, которая ведет к правожелудочковой сердечной недостаточности. Согласно рекомендациям Американского торакального общества, блокаторы медленных L-кальциевых каналов (амлодипин, дилтиазем, нифедипин) являются препаратами выбора для недорогого лечения пациентов с ЛАГ с явлениями правожелудочковой сердечной недостаточности. В ряде клинических исследований установлено, что назначение амлодипина оказывает значительное влияние на 5-летнюю выживаемость больных с ЛАГ [5]. Перед принятием решения о целесообразности назначения амлодипина рекомендовано проведение острого фармакологического теста при помощи катетеризации правых отделов сердца для отбора пациентов перспективных для длительного лечения. Анализ базы данных интернет ресурса (PubMed, USA) дает основания считать, что фармакологическая проба считается позитивной при уменьшении среднего давления в легочной артерии не менее чем на 20 % от исходного уровня, или снижении легочного сосу-

дистого сопротивления более чем на 30 % без уменьшения сердечного выброса на фоне давления в правом предсердии не более 10 мм рт. ст. [4]. В клинической практике инвазивный вазореактивный тест с блокаторами кальциевых каналов проводится редко и только с научными целями не более, чем у 10 % пациентов с ЛАГ из-за недостаточности проведения инвазивного вмешательства в большинстве лечебных учреждений Украины. Ранее нами разработан и апробирован неинвазивный метод для скрининга пациентов с ЛАГ и адекватным гемодинамическим ответом сосудов малого круга кровообращения на введение блокаторов медленных кальциевых каналов L типа, позволяющий с высокой точностью отобрать больных для дальнейшей фармакотерапии [6].

Известно, что всасывание ксенобиотиков из ампулы прямой кишки через нижние и средние геморроидальные вены осуществляется непосредственно в нижнюю полую вену, что дает возможность доставить субстанцию препарата непосредственно в малый круг кровообращения, минуя портальную систему и печеночную биотрансформацию ксенобиотиков при «первом печеночном прохождении». Ранее нами установлено преимущество трансмукозного аппликационного введения антигипертензивных препаратов для купирования неосложненных гипертензивных кризов [7].

Учитывая вышеизложенное, в Запорожском государственном медицинском университете были разработаны и разрешены к медицинскому применению ректальные суппозитории с контролируемым высвобождением субстанции амлодипина в дозе 10 мг на полимерной основе [8, 9]. Можно предположить, что ректальное введение амлодипина позволит получить адекватный гипотензивный ответ в бассейне легочной артерии при введении меньших доз действующей субстанции амлодипина по сравнению с энтеральным путем введения.

*Цель исследования* – изучить антигипертензивный эффект в отношении легочной артериальной гипертензии амлодипина при ректальном введении у больных АГ с гипертензивным серд-

цем на фоне развития кардиального гипертензивного криза (персистирующая фибрилляция предсердий) по сравнению с референтным препаратом – амлодипином в таблетках.

**Материалы и методы.** В исследование включено 54 пациента с кардиальными гипертензивными кризами, манифестировавшими персистенцией фибрилляции предсердий, длящейся более 48 ч на фоне АГ II стадии 4 категории риска с гипертензивным сердцем и сохраненной систолической функцией ЛЖ (фракция выброса ЛЖ > 50 %) и ЛАГ II функционального класса (51–75 мм рт. ст.), поступивших в Запорожский областной центр сердечно-сосудистых заболеваний с диагнозом АГ II стадии с персистирующей фибрилляцией предсердий на фоне гипертензивной ремодуляции ЛЖ сердца (индекс массы миокарда ( $154,6 \pm 12,1$ ) г/м<sup>2</sup>) и позитивно ответивших на острый фармакологический тест с амлодипином при проведении эхокардиодоплерографии.

После скрининга случайным «слепым» методом были сформированы 2 группы пациентов по 27 человек, принимавших амлодипин в таблетках (10 мг) или ректальные суппозитории с контролируемым высвобождением субстанции (10 мг) 2 раза в сутки утром до завтрака и через 12 ч в течение 10 дней. Уровень давления в легочной артерии определяли стандартным эходоплерографическим методом на аппарате Vivid-3 Expert, USA дважды: до и после 10-дневного лечения, включавшего ректальные суппозитории с контролируемым высвобождением амлодипина или таблетки амлодипина. Все пациенты получали стандартную терапию (дигоксин, варфарин, торасемид, верошпирон, рамирил в среднесуточных дозировках) [10].

Конечными точками для оценки эффективности терапии амлодипином при обоих путях введения выбраны изменение переносимости физических нагрузок с помощью теста 6-минутной ходьбы (6MWD) и среднего давления в легочной артерии (ДЛАДср.) на 10 день терапии по сравнению с исходными данными. Суррогатные точки наблюдения: динамика системного артериального

давления (АД), градиент давления на трикуспидальном клапане (TRPG max), суммарное сопротивление резистентных легочных сосудов, а также индекс одышки по шкале Борга [11.].

Статистические исследования проведены на кафедре высшей математики Запорожского национального университета доцентом Е. П. Волковой. Статистическую обработку результатов проводили с использованием пакетов программ: Microsoft Office Excel 2007, (Microsoft, США), Statistica 6,0 (StatSoft, Inc., США), BioStat2008 Professional 5.1.3.1. В зависимости от характера данных использовали: ранговый однофакторный дисперсионный анализ Краскела-Уоллиса в сочетании с апостериорными критериями Ньюмена-Кейлса (множественные сравнения для выборок одинакового объема); непараметрический U-критерий Манна-Уитни. Для проверки типа распределения

использовали критерий Шапиро-Уилка. Статистически значимыми расценивались эффекты при  $p < 0,05$ .

Критерии исключения из исследования: пациенты с синусовым ритмом, инфарктом миокарда, клапанными пороками сердца, тиреотоксикозом, алкоголизмом, тромбозами (проба с D-димером отрицательная), сахарным диабетом, хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), острым коронарным синдромом, с индексом массы тела более 30 кг/м<sup>2</sup>. Перед исследованием получено разрешение Этического комитета Запорожского государственного медицинского университета. Больные были информированы о проведении экспериментальной терапии и дали добровольное согласие на участие в исследовании.

**Результаты и их обсуждение.** Результаты исследования представлены в таблице.

Таблица

*Показатели легочной гемодинамики под влиянием лечения амлодипином в таблетках и ректальных суппозиториях*

Показатель/группа	1 группа (суппозитории) n = 27		2 группа (таблетки) n = 27	
	исходный уровень	через 10 дней лечения	исходный уровень	через 10 дней лечения
Тест 6-минутной ходьбы, дистанция в метрах	304,21 ± 21,20	448,0 ± 17,4 $p < 0,001$	308,45 ± 22,03	384,24 ± 15,32 $p < 0,001$
Среднее давление в легочной артерии, мм рт. ст.	53,59 ± 9,27	32,63 ± 2,32 $p < 0,001$	54,88 ± 8,99	35,86 ± 5,60 $p < 0,001$
Градиент давления на трикуспидальном клапане, мм рт. ст.	31,85 ± 1,80	16,45 ± 2,20 $p < 0,001$	28,40 ± 3,33	18,60 ± 2,31 $p < 0,001$
Васкулярная резистентность, дин/с/см <sup>5</sup>	1008 ± 347	584 ± 73 $p < 0,001$	1018 ± 422	651 ± 56 $p < 0,001$
Артериальное давление систолическое, мм рт. ст.	164,50 ± 12,54	124,50 ± 11,05 $p < 0,001$	167,50 ± 12,30	132,87 ± 10,10 $p < 0,001$
Артериальное давление диастолическое, мм рт. ст.	100,52 ± 8,43	68,33 ± 5,43 $p < 0,001$	104,44 ± 12,40	74,3 ± 8,1 $p < 0,001$
Частота сердечных сокращений, уд/мин	81,6 ± 8,7	64,50 ± 7,25 $p < 0,05$	79,1 ± 9,3	74,8 ± 8,2
Одышка по Боргу, балл	5,51 ± 1,70	2,35 ± 0,40 $p < 0,05$	5,40 ± 1,80	3,26 ± 0,80 $p < 0,05$

Примечание. p – по сравнению с исходным уровнем.

Как видно из представленных в таблице данных, у пациентов с кардиальными гипертензивными кризами, развившимися на фоне рецидива фибрилляции предсердия, отмечалось повышение системного систолического и диастолического АД, повышение среднего АД в легочной артерии, что сопровождалось выраженным снижением сопротивления в резистивных легочных сосудах. Гемодинамические нарушения клинически манифестировали усилением одышки на фоне уменьшения толерантности к физической нагрузке, дискомфортом в грудной клетке и неангинозными болями.

В результате 10-дневной базисной терапии (дигоксин, варфарин, торасемид, верошпирон, рамиприл в среднесуточных дозировках), дополнительно включающей амлодипин в виде ректальных суппозиториях (1 группа) и таблеток (2 клиническая группа) в эквивалентных дозах, достигнуто существенное улучшение общего состояния пациентов обеих групп. У пациентов, получавших ректальные суппозитории с амлодипином индекс одышки по шкале Борга уменьшился на 47,7 %, при лечении таблетированным амлодипином – на 39,6 %; ( $p < 0,05$  между группами). Систолическое и диастолическое АД достоверно снизились в обеих группах ( $p < 0,001$ ), что, по-видимому, способствовало уменьшению растяжения левого предсердия и рефлекторному снижению легочного сопротивления. У больных, получавших амлодипин в виде ректальных суппозиториях, давление в легочной артерии снизилось более значительно, чем в группе пациентов, принимавших амлодипин в виде таблеток: на 39,1 % ( $p < 0,001$ ) и на 34,6 % ( $p < 0,001$ ) соответственно. Известно, что амлодипин обладает выраженным прямым вазодилатирующим эффектом, что и наблюдалось при анализе динамики общего сопротивления резистивных легочных артерий под влиянием обеих лекарственных форм амлодипина. Легочное сосудистое сопротивление снизилось под влиянием обеих лекарственных форм амлодипина, однако, более выраженное снижение продемонстрировал амлоди-

пин при ректальном введении. При лечении суппозиториями общее сопротивление легочных сосудов снизилось на 42 %, под влиянием таблетированного амлодипина – на 36 % ( $p < 0,05$  между группами). С высокой степенью достоверности ( $p < 0,001$ ) под влиянием обоих препаратов снизился градиент давления на трикуспидальном клапане у пациентов обеих групп, что является прямым подтверждением снижения легочного АД [10]. На фоне лечения амлодипином в обеих лекарственных формах отмечали положительную динамику в тесте 6-минутной ходьбы. Если перед назначением амлодипина средняя дистанция при 6-минутной ходьбе у пациентов обеих групп существенно не различалась ( $304,21 \pm 21,50$ ) и ( $308,45 \pm 22,03$ ) метров в 1 и 2 группах соответственно, то в группе лечения суппозиториями амлодипина через 10 дней терапии дистанция 6-минутной ходьбы увеличилась на 143 м, тогда как в группе, получавшей амлодипин в таблетках – на 76 м ( $p < 0,05$ ).

Выраженных побочных действий и нежелательных эффектов не выявлено.

Таким образом, на основании анализа полученных результатов можно заключить, что у больных АГ с кардиальными гипертензивными кризами, спровоцированными фибрилляцией предсердий и осложнившимися дополнительным повышением давления в бассейне легочной артерии, назначение амлодипина в виде ректальных суппозиториях с контролируемым высвобождением субстанции позволяет достичь клинически значимого снижения системного и легочного давления на фоне выраженной редукции сосудистого сопротивления в русле легочной артерии, что проявляется значительным клиническим улучшением, особенно заметным при проведении теста 6-минутной ходьбы. Благоприятные клинические и прогностические эффекты антагонистов кальция, применяемых в высоких дозах у больных легочной гипертензией с положительной острой пробой, были показаны ранее в одноцентровых нерандомизированных исследованиях [8].

Перспективно дальнейшее проведение исследований фармакодинамики и

фармакокинетики суппозитория с контролируемым высвобождением действующей субстанции амлодипина в клинических условиях у больных с синдромом ЛАГ, ассоциированной с систолической дисфункцией и другими неклапанными заболеваниями левых отделов сердца.

## Выводы

Трансмукозный путь введения действующей субстанции амлодипина в виде ректальных суппозитория с контролируемым высвобождением субстанции у больных с синдромом ЛАГ, ассоциированным с персистирующей фибрилляцией предсердий на фоне АГ, является

эффективным способом доставки действующей субстанции амлодипина в малый круг кровообращения. Ректальный путь введения не требует значительных финансовых затрат и позволяет получить адекватный гипотензивный ответ в малом круге кровообращения.

*В заключение, выражаю благодарность заведующему кафедре технологии лекарств Запорожского государственного медицинского университета профессору В. В. Гладишеву за изготовленные и предоставленные для исследования суппозитории с амлодипином 10 мг. Конфликта интересов при проведении исследования нет.*

1. *Quezada L.* Trends in Pulmonary Hypertension over a period of 30 years: Experience from a Single Referral Centre / L. Quezada, M. Velazquez, L. Jiménez // *Rev. Esp. Cardio. (Engl. Ed.)*. – 2017. – V. 30, № 17. – P. 175–185.
2. *Backley M. S.* Combination therapy in the management of pulmonary arterial hypertension / M. S. Backley, R. L. Staib, L. M. Wicks // *Int. J. Pract. Suppl.* – 2013. – V. 179, № 5. – P. 13–23.
3. Left atrial remodeling and function in advanced heart failure with preserved or reduced ejection fraction / V. Malenovsky [et al.] // *Circ. Heart Fail.* – 2015. – V. 8, № 2. – P. 295–303.
4. *Dupius J.* Pathophysiology and Clinical Relevance of Pulmonary Remodeling in Pulmonary Hypertension due to Left Heart Diseases / J. Dupius, V. Guazzi [Электронный режим] // *Canadian Journal of Cardiology. Pub. Online* October 13, 2014, DDI. [Режим доступа до журналу] <http://dx.doi.org/10.1016/j.cjca.10.012>
5. Рекомендации Европейского общества кардиологов и Европейского респираторного общества по диагностике и лечению легочной гипертензии 2015 г. // *Артериальная гипертензия*. – 2016. – Т. 1. – 45 с.
6. Noninvasive pharmacological test designed to establish vasoreactivity during pulmonary arterial hypertension at patients with Q-postinfarctional remodeling Heart Failure via rectal administration of Amlodipine / S. Kechyn, I. L. Kechyn, N. Gorchakova // 6<sup>th</sup> European Congress of Pharmacology – EPHAR Congress 2012 – Granada (Spain), July 17–20, 2012. – Poster № 272.
7. The experience of treatment of uncomplicated hypertensive crises with drug for transmucosal application / I. L. Kechyn // X Congress European Federation Internal Medicine – Athens, Greece, 2011. – Poster № PP103.
8. *Гладишев В. В.* Розробка й біофармацевтичні дослідження супозиторіїв з амлодипіном / В. В. Гладишев, І. Л. Кечин, Фаді Ал Зедан // *Медична хімія*. – 2011. – № 2. – С. 72–75.
9. Виготовлення супозиторіїв ректальних з амлодипіном. Інформ. лист Укрмедпатентінформ МОЗ України [Состав. Кечин І. Л., Гладишев В. В., Фаді Ал Зедан]. – Київ, 2012. – № 187.
10. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography / L. G. Rudski [ et al.] // *J. Am. Soc. Echocardiogr.* – 2010. – V. 23, № 3. – P. 685–713; quiz 786–688.
11. Exercise testing in the clinical management of patients affected by pulmonary arterial hypertension / S. Paolillo [et al.] // *Eur. J. Prev. Cardiol.* – 2012. – V. 5, № 4. – P. 960–971.

## И. Л. Кечин

### Сравнительная фармакодинамика амлодипина при ректальном и энтеральном путях введения у больных с синдромом легочной гипертензии на фоне кардиальных гипертензивных кризов

Изучена легочная гемодинамика под влиянием 10-дневного лечения амлодипином (20 мг в сутки) в таблетках и ректальных суппозиториях у 54 пациентов с кардиальными гипертензивными кризами, легочной артериальной гипертензией II ФК на фоне персистирующей фибрилляции предсердий. Уровень давления в легочной артерии определялся эходоплерографически до и после лечения.

В результате 10-дневной терапии достигнуто значительное улучшение общего состояния пациентов обеих групп. Под влиянием амлодипина в ректальных суппозиториях давление в легочной артерии снизилось более значительно, чем в группе пациентов, принимавших амлодипин в таблетках: на 39,1 % ( $p < 0,001$ ) и на 34,6 % ( $p < 0,001$ ) соответственно. Показатель одышки на шкале Борга также более существенно снизился у пациентов, получавших ректальные суппозитории с амлодипином ( $p < 0,001$ ). Более выраженное снижение легочного сосудистого сопротивления было продемонстрировано в группе амлодипина в суппозиториях. Существенно увеличилась дистанция в тесте 6-минутной ходьбы у пациентов опытной группы.

Основываясь на результатах исследования, можно сделать вывод, что трансмукозный путь введения амлодипина в виде ректальных суппозиториях с контролируемым высвобождением, вещества у пациентов с кардиальным типом гипертензивных кризов, ассоциированных с синдромом легочной артериальной гипертензии, на фоне персистирующей фибрилляции предсердий является эффективным способом доставки активного вещества амлодипина в малый круг кровообращения, не требующим значительных финансовых затрат.

*Ключевые слова: ректальные суппозитории с амлодипином, легочная артериальная гипертензия, фибрилляция предсердий, кардиальный гипертензивный криз*

### **I. Л. Кечин**

#### **Порівняльна фармакодинаміка амлодипіну за ректального й ентерального шляхів уведення в пацієнтів з синдромом легеневої гіпертензії на тлі серцевих гіпертонічних кризів**

Вивчено легеневу гемодинаміку під впливом 10-денного лікування амлодипіном (20 мг на добу) у таблетках і ректальних супозиторіях у 54 пацієнтів з кардіальними гіпертензивними кризами, легеневою артеріальною гіпертензією II ФК на тлі персистуючої фібриляції передсердь. Рівень тиску в легеневій артерії визначали еходоплерографічно до і після лікування.

У результаті 10-денної терапії досягнуто значне поліпшення загального стану пацієнтів обох груп. Під впливом амлодипіну в ректальних супозиторіях тиск у легеневій артерії знизився більше, ніж в групі пацієнтів, що приймали амлодипін у таблетках ( $p < 0,001$ ). Показник задишки за шкалою Борга також більш суттєво знизився в пацієнтів, які отримували ректальні супозиторії з амлодипіном ( $p < 0,001$ ). Більш виражене зниження легеневого судинного опору було продемонстровано в групі амлодипіну в супозиторіях.

Виходячи з результатів дослідження, можна зробити висновок, що трансмукозний шлях введення амлодипіну у вигляді ректальних супозиторіїв з контрольованим вивільненням речовини в пацієнтів з кардіальним типом гіпертензивних кризів, асоційованих з синдромом легеневої артеріальної гіпертензії на тлі персистуючої фібриляції передсердь, є ефективним способом доставки активної речовини амлодипіну в мале коло кровообігу, що не вимагає значних фінансових витрат.

*Ключові слова: ректальні супозиторії з амлодипіном, легенева артеріальна гіпертензія, фібриляція передсердь, кардіальний гіпертензивний криз*

### **I. L. Kechyn**

#### **Comparative pharmacodynamics of amlodipine in rectal and enteral routes of administration in patients with pulmonary hypertension syndrome in the presence of cardiac hypertensive crises**

Taking into account the significant positive effect of amlodipine on the 5-year survival rate of patients with pulmonary arterial hypertension of various etiologies, as well as data on the benefits of the rectal route of administration of drugs: the ability to deliver the substance directly into the pulmonary circulation, bypassing the hepatic biotransformation xenobiotics with the «first hepatic passage», an innovative trans-mucosal rectal dosage form – amlodipine suppositories with controlled release of a substance was developed.

*The aim of the study was to compare the antihypertensive effect on pulmonary arterial hypertension of amlodipine at rectal and enteral administration in patients with hypertension during the development of a cardiac hypertensive crisis (persistence of atrial fibrillation).*

Pulmonary pressure dynamics was studied in 54 patients with cardiac hypertensive crises that manifested the persistence of atrial fibrillation on the background of hypertension II stage. with a hypertensive heart (myocardial mass index is  $(154,6 \pm 12,1) \text{ g/m}^2$ ) and pulmonary hypertension (51–75 mm Hg) and responding positively to an acute pharmacological test with amlodipine during echocardiography (reduction of average arterial pressure in the pulmonary artery  $> 20\%$  of the crisis level). The patients were distributed by the «blind» method into 2 groups of 27 patients who took amlodipine tablets (10 mg) and suppositories (10 mg) 2 times a day in the morning before breakfast and after 12 hours for 10 days. Average arterial pressure in the pulmonary artery was determined by the echo-Doppler method using Vivid-3 Expert, USA twice: before and after 10 days of treatment. Endpoints assessing of the therapy effectiveness: the dynamics of tolerance to physical activity (test 6-minute walk (6MWD) and the average pressure in the pulmonary artery on day 10 of therapy compared with baseline data. Surrogate observation points:

---

---

the dynamics of systemic arterial pressure, the pressure gradient on the tricuspid valve (TRPG max), the total resistance of resistant pulmonary vessels, and the Borg scale dyspnea index. Statistics: Kruskal-Wallis analysis of variance combined with the Newman-Keuls a posteriori criterion (multiple comparisons for samples of the same volume); non-parametric Mann-Whitney U-test. To check the type of distribution used criterion Shapiro-Wilk. The effects were statistically significant at  $p < 0,05$ .

It was shown that in the experimental group (suppositories) the dyspnea index decreased by 47,7 %, the the comparison group (tablets) – by 39,6 %; ( $p < 0,05$ ). Systolic and diastolic blood pressure decreased significantly in both groups ( $p < 0,001$ ), while pulmonary artery pressure decreased respectively by 39,1 % ( $p < 0,001$ ) and by 34,6 % ( $p < 0,001$ ); resistance of pulmonary vessels decreased by 42 % in the experimental group of patients, under the influence of amlodipine tablets – by 36 % ( $p < 0,05$  between groups). Under the influence of both drug's forms the pressure gradient on the tricuspid valve decreased in patients of both groups ( $p < 0,001$ ). After 10 days treatment with amlodipine patients in both groups showed a positive trend in the 6-minute walk test: in the group with rectal amlodipine walking distance increased by 143 m; in the group with amlodipine tablets – by 76 m ( $p < 0,05$ ). No adverse effects were identified.

Thus, the rectal route of amlodipine administration to patients with pulmonary arterial hypertension associated with persistent atrial fibrillation in the presence of a cardiac hypertensive crisis is an inexpensive, effective and safe method of amlodipine delivering to the pulmonary circulation, allowing an adequate hypotensive response in the pulmonary circulation.

*Key words: rectal suppositories, pulmonary arterial hypertension, atrial fibrillation, cardiac hypertensive crisis*

---

*Надійшла: 13 червня 2018 р.*

**Контактна особа:** Кечин Ігор Леонідович, доктор медичних наук, кафедра внутрішніх хвороб №1, Запорізький державний медичний університет, буд. 26, просп. Маяковського, м. Запоріжжя, 69035. Тел.: + 38 0 67 611 00 33. Електронна пошта: kkkigor1@icloud.com