

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ АМЛОДИПИНА В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С ДИСЦИРКУЛЯТОРНОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИЕЙ

Прихода И.В., Терещенко М.М.

Луганский национальный университет имени Тараса Шевченко

Аннотация. В статье рассматривается важная проблема клинической медицины – лечение больных с дисциркуляторной энцефалопатией, которой уделяется повышенное внимание в течение последних лет. Проанализированы результаты терапии с использованием амлодипина в лечении больных с дисциркуляторной энцефалопатией. Обследовано 60 пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией. Полученные данные свидетельствуют об эффективности и безопасности применения амлодипина у этой категории больных.

Ключевые слова: амлодипин, лечение, дисциркуляторная энцефалопатия.

Анотація. Прихода І.В., Терещенко М.М. Використання амлодипіну у лікуванні хворих з дисциркуляторною енцефалопатією. У статті розглядається важлива проблема клінічної медицини – лікування хворих з дисциркуляторною енцефалопатією, якій приділяється підвищена увага протягом останніх років. Проаналізовано результати терапії з використанням амлодипіну у лікуванні хворих з дисциркуляторною енцефалопатією. Обстежено 60 пацієнтів з дисциркуляторною енцефалопатією. Отримані дані свідчать про ефективність та безпечність використання амлодипіну у даній категорії хворих.

Ключові слова: амлодипін, лікування, дисциркуляторна енцефалопатія.

Annotation. Prikhoda I.V., Tereschenko M.M. The therapy of amlodipin on treatment in patients with dyscirculatory encephalopathy. The clear correlation between the peculiarities of the treatment in patients with dyscirculatory encephalopathy. The results of the therapy of amlodipin on treatment in patients with dyscirculatory encephalopathy has been analyzed in the article. There were examined 60 patients with dyscirculatory encephalopathy. The efficacy and security of clinical application were determined.

Key words: amlodipin, treatment, dyscirculatory encephalopathy.

Введение.

В настоящее время острые и хронические цереброваскулярные заболевания представляют важную медицинскую и социальную проблему. По данным эпидемиологических исследований, дисциркуляторная энцефалопатия (ДЭП) составляет до 67% в структуре цереброваскулярных заболеваний. Из них 15 – 20% случаев обусловлено кардиогенной патологией, 47 – 55% – атеросклеротическим поражением сосудов головного мозга в сочетании с артериальной гипертензией [2, 3, 4, 7].

В настоящее время термином ДЭП обозначается цереброваскулярная патология, развивающаяся при множественных очаговых или диффузных поражениях головного мозга. Диагноз ДЭП устанавливается при наличии основного сосудистого заболевания и рассеянных очагов неврологических симптомов в сочетании с общемозговыми симптомами: головной болью, головокружением, шумом в голове, снижением памяти, работоспособности и интеллекта [2, 3, 4].

Атеросклеротическая ДЭП возникает вследствие ишемической гипоксии, развивающейся при недостаточном кровоснабжении головного мозга из-за нарушения проходимости церебральных артерий. Это приводит к ишемической атрофии нервных клеток со вторичной реакцией глии, распадом миелиновой оболочки и осевого цилиндра. Для атеросклеротической ДЭП характерно сочетание очагов неполного некроза с малыми поверхностями (гранулярная атрофия коры) и глубинными инфарктами, а часто – и более крупные корково-подкорковые инфаркты [2, 3, 4].

Ультразвуковая диагностика состояния церебрального кровотока является новым перспективным направлением в изучении ДЭП. Ультразвуковые диагностические методы широко применяются в мире для объективной оценки состояния сосудов головы и шеи, определяя стратегию лечебно-профилактических мероприятий и дифференцированное лечение больных с цереброваскулярными заболеваниями [2, 3].

Транскраниальная ультразвуковая доплерография (УЗДГ) предоставляет надежную информацию о характере атеросклеротического поражения, наличии стеноза, окклюзии и вазоспазма основных церебральных артерий, кровотоке через виллизиев круг, цереброваскулярных мальформациях, помогает в выявлении микроэмболических сигналов, источника тромбоэмболии, позволяет оценить резерв цереброваскулярной реактивности [5, 6, 7, 10]. Актуальным является использование транскраниальной УЗДГ для оценки динамики церебрального кровотока у больных с ДЭП, что позволяет объективно оценить вазотропное действие некоторых медикаментозных препаратов.

Блокаторы кальциевых каналов (БКК) с момента своего появления на мировом фармацевтическом рынке стали незаменимыми средствами антигипертензивной и антиишемической терапии и до настоящего времени по праву остаются препаратами первого ряда. Механизм действия БКК – блокада входа ионов кальция через медленные каналы в гладкой мускулатуре сосудов что приводит к вазодилатации резистивных артериол и уменьшению периферического сосудистого сопротивления. БКК не вызывают никаких негативных метаболических эффектов. Это даёт возможность применять их без ограничений при разных нарушениях метаболизма (дислипидемиях, нарушении толерантности к глюкозе, сахарном диабете, метаболическом синдроме X, подагре, нарушениях электролитного гомеостаза и др.). Результаты многочисленных многоцентровых исследований доказали положительное влияние БКК на жёсткие конечные точки – сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность. Имеются сведения о замедлении на фоне терапии БКК

прогрессирования когнитивных расстройств, связанных с возрастом, как сосудистого генеза, так и болезни Альцгеймера. Кроме того, в отдельных исследованиях показано замедление прогрессирования атеросклеротических поражений коронарных, сонных, периферических артерий под влиянием БКК, в том числе у больных с артериальной гипертензией [12]. Этот эффект связывают с благоприятным влиянием на функцию эндотелия.

Амлодипин – относительно новый вазоселективный БКК 3-го поколения дигидропиридинового типа. Способность амлодипина накапливаться в мембране и особенности его фармакокинетики обеспечивают уникальные свойства – длительный эффект блокады кальциевых каналов при относительно недолгом периоде циркуляции препарата в крови [8].

Антигипертензивный эффект амлодипина реализуется через периферическую вазодилатацию при минимальных изменениях частоты сердечных сокращений. Вследствие вазодилатации в экспериментах на собаках показано увеличение периферического и коронарного кровотока. Так же точно в экспериментах доказано, что амлодипин имеет меньший негативный инотропный эффект в сравнении с фелодипином и нитрендипином. Это доказывает высокую вазоселективность препарата [9, 11]. Экспериментальным путём доказаны вазопротекторные способности амлодипина, а также его антиатеросклеротический эффект. Кроме этого, доказано, что применение амлодипина у собак достоверно увеличивает мозговой и почечный кровоток, уменьшая региональное сосудистое сопротивление [13]. У крыс со спонтанной гипертензией под влиянием амлодипина наблюдали положительные структурные изменения в артериях мозга, следствием чего могут быть определённые церебропротекторные эффекты [14].

Недостаточные знания причин и механизмов развития ДЭП, как и трудности в прогнозировании и лечении этого тяжёлого заболевания, обуславливают необходимость дальнейшей научной разработки этой актуальной проблемы клинической медицины.

Работа выполнена по плану НИР Луганского национального университета имени Тараса Шевченко

Цель, задачи работы

Целью данного исследования было изучение динамики церебрального кровотока у больных с ДЭП на фоне лечения современным вазоселективным 3-го поколения амлодипином по данным транскраниальной УЗДГ.

Основной задачей данного исследования было сравнение эффективности амлодипина в группе больных со смешанной ДЭП II стадии на фоне церебрального атеросклероза и/или артериальной гипертензии и фелодипина в клинически сопоставимой группе больных со смешанной ДЭП II стадии (атеросклеротической гипертензивной, венозной).

Материалы и методы исследования.

Обследовано 60 больных (40 мужчин и 20 женщин) в возрасте от 50 до 76 лет (средний возраст $62,8 \pm 2,7$ лет) с ДЭП II стадии. Клинический диагноз больным выставлен согласно классификации сосудистых заболеваний головного мозга Е.В. Шмидта [1, 4]. Верификация диагноза цереброваскулярной патологии проведена методами нейропсихического тестирования, дуплексного сканирования брахицефальных артерий, методов нейровизуализации головного мозга (магнитно-резонансная томография, компьютерная томография) [4, 5, 6, 7, 8].

Состояние цереброваскулярной гемодинамики, анатомических и функциональных источников компенсации церебрального кровообращения оценивали по данным УЗДГ магистральных сосудов головного мозга с использованием нагрузочных компрессионных, вентиляционных, ротационных тестов на ультразвуковом доплерографе „Сономед-325”.

Исходя из этиопатогенетических причин поражения церебральных сосудов были выделены 2 основные группы больных (таблица).

Таблица.

Клиническая характеристика обследованных больных

Показатель	Основная группа	Группа сравнения
Количество пациентов	40	20
Снижение анатомо-функциональных возможностей компенсации кровотока каждой из соединительных артерий виллизиева круга	10(25%)	6(30%)
Допплерографические признаки венозной дисциркуляции	22(55%)	12(60%)
Отличия фоновой церебральной гемодинамики показателей ЛСК в магистральных сосудах головы и шеи от нормальных возрастных показателей	38(95%)	18(90%)
Асимметричный магистральный тип кровообращения	12(30%)	5(25%)

1-я (основная клиническая) группа – 40 больных с ДЭП II стадии. В основе этого заболевания у 26 больных были церебральный атеросклероз и артериальная гипертензия (1-я подгруппа), у 14 – сочетание церебрального атеросклероза, артериальной гипертензии и венозной дисгемии (2-я подгруппа). Больным этой группы на фоне гиполипидемической и антиагрегантной терапии назначали препарат амлодипин в суточной дозе 10 мг.

2-я группа (группа сравнения) – 20 больных с ДЭП II стадии, сопоставимых по полу, возрасту, индексу массы тела и длительности заболевания, также разделенных на 2 подгруппы по этиопатогенетическим причинам недостаточности церебрального кровообращения. Больным этой группы на фоне гиполипидемической и антиагрегантной терапии назначали препарат фелодипин в суточной дозе 10 мг.

Комплексное обследование больных проводили трижды: до начала курса лечения, на фоне проводимой терапии (на 15-е сутки) и в конце лечения. Продолжительность курса лечения составила 30 дней.

Результаты исследования и их обсуждение.

Проведение компрессионных проб выявило снижение анатомо-функциональных возможностей компенсации кровотока каждой из соединительных артерий виллизиева круга у 10 (25%) пациентов 1-й группы и 6 (30%) 2-й группы. Допплерографические признаки венозной дисциркуляции определялись у 22 (55%) больных 1-й группы и 12 (60%) 2-й группы.

Критериями нарушения венозного кровообращения считали одностороннее повышение линейной скорости кровотока (ЛСК) до 24,5 см/с по глазничному венозному сплетению с ретроградным кровотоком и повышение ЛСК по большой вене мозга, базальным венам Розенталя и прямому синусу выше 20 см/с; наличие кровотока по позвоночному венозному сплетению в горизонтальном положении пациентов. При исследовании фоновой церебральной гемодинамики показатели ЛСК в магистральных сосудах головы и шеи отличались от нормальных возрастных величин у 38 (95%) больных 1-й группы и 18 (90%) больных 2-й группы. Асимметричный магистральный тип кровообращения наблюдался у 12 (30%) больных 1-й группы и 5 (25%) больных 2-й группы. Коэффициент асимметрии по интракраниальным артериям превышал 15%, регистрировались спектральные характеристики нарушения потока и активизации коллатерального кровообращения.

При транскраниальной УЗДГ на фоне проводимой вазоактивной терапии отмечалось статистически достоверное улучшение показателей церебральной гемодинамики у больных 1-й клинической группы, принимавших амлодипин. При этом у больных основной клинической группы с венозными дисгемиями регистрировалось статистически достоверное снижение ЛСК ($p < 0,001$) по глазничному венозному сплетению, большой вене мозга, базальным венам Розенталя, но с сохранением флбосигналов от позвоночного венозного сплетения в горизонтальном положении пациента ($p > 0,05$). У больных 2-й клинической группы, принимавших фелодипин, динамика всех вышеуказанных показателей была не достоверной ($p > 0,05$).

Наряду с позитивным изменением количественных и качественных спектральных характеристик потока церебрального кровообращения в группе больных, принимавших амлодипин, наблюдалось повышение коэффициентов реактивности на гиперкапническую и гипокапническую нагрузки, что свидетельствовало об улучшении ауторегуляторных возможностей церебрального кровообращения. Также положительная динамика церебрального кровотока при применении препарата амлодипин заключалась в статистически достоверном снижении межполушарной асимметрии по интракраниальным артериям и наблюдалось у 26 (65%) больных основной группы, в то время как в группе сравнения статистически достоверное уменьшение межполушарной асимметрии отмечалось только у 6 (30%) больных ($p < 0,001$).

Клинический эффект препарата амлодипин проявлялся в уменьшении цефалгического, астенического и синдрома вегетососудистой дистонии у больных с ДЭП II стадии. Улучшение показателей УЗДГ прямо коррелировало с улучшением клинических показателей по снижению интенсивности и частоты субъективных проявлений, выраженности неврологических синдромов и нейропсихологическому тестированию по шкалам GBS Райсберга (Reisberg Global Deterioration Scale), MMSE (Mini Mental State Examination), адаптированного теста Векслера и шкале Линдмарка [7].

Сравнительное исследование переносимости и безопасности препаратов выявило более высокий профиль переносимости и безопасности у амлодипина. Все обследованные пациенты препарат амлодипин переносили хорошо, ни в одном случае не было отмечено побочных эффектов, способствующих уменьшению суточной дозы или отмене препарата. У 1 (5%) пациента группы сравнения, принимавшего фелодипин, отмечены отёки обеих лодыжек, у 2 (10%) пациентов отмечено покраснение лица, сопровождавшееся чувством жара и тахикардией.

Таким образом, как видно из представленных результатов амлодипин эффективно показал себя в отношении положительной динамики церебрального кровотока по данным транскраниальной УЗДГ и клинического улучшения у больных с ДЭП, включая как показатели очаговых неврологических симптомов, так и нейропсихологических характеристик. Отмечено селективное действие амлодипина в отношении снижения межполушарной асимметрии кровотока, повышения возможностей цереброваскулярного резерва мозгового кровообращения и избирательного действия на венозную систему головного мозга.

Выводы.

1. Использование амлодипина улучшает церебральный кровоток у больных с ДЭП по данным транскраниальной УЗДГ.

2. Амлодипин оказывает селективное действие в отношении снижения межполушарной асимметрии кровотока, повышения возможностей цереброваскулярного резерва церебрального кровообращения и избирательного действия на венозную систему головного мозга.

3. Применение амлодипина у больных с ДЭП безопасно, хорошо переносится и не сопровождается побочными эффектами.

Дальнейшие исследования планируется посвятить изучению других вопросов использования амлодипина у больных с ДЭП.

Список литературы

1. Адаптация клинической классификации сосудистых поражений мозга к международной статистической классификации болезней X пересмотра / Гиткина Э.С., Пономарева Е.Н., Евстигнеев В.В., Шалькевич В.Б. // Мед. новости. – 2000. – №6. – С. 3 – 10.
2. Болезни нервной системы: Руководство для врачей: В 2 т. – Под ред. Н.Н.Яхно, Д.Р.Штульмана – 3-е изд., перераб. и доп. – М.: Медицина, 2003. – 744 с.
3. Гиткина Э.С., Пушкарев А.Л., Чапко И.Я. Дисциркуляторная энцефалопатия: критерии диагностики и медико-социальная экспертиза: Метод рекомендации / Бел. НИИ экспертизы трудоспособности и организации труда инвалидов, БелГИУВ. – Минск, 1998. – 21 с.
4. Дисциркуляторная энцефалопатия / Евстигнеев В.В., Юршевич Е.А., Бузуева О.А. // Медицина – 2001. – №1. – С. 26 – 29.
5. Зенков Л.Р., Ронкин М.А. Функциональная диагностика нервных болезней (руководство для врачей). – 3-е изд., перераб. и доп. – М.: МЕД-пресс-информ, 2004. – 488 с.
6. Лелюк В.Г., Лелюк С.Э. Основы клинического применения транскраниального дуплексного сканирования // Ультразвуковая диагностика. – 1996. – №4. – С. 66 – 77.
7. Юршевич Е.А., Евстигнеев В.В. Дисциркуляторная энцефалопатия (нейропсихологическое доплерографическое и нейровизуализационные характеристики) // Здоровоохранение – 2002. – №4. – С. 8 – 13.
8. Clinical pharmacokinetics of amlodipine / M. Barichelli, E. Dolfini, P. Farina et al. // J. Cardiovasc. Pharmacol. – 1995. – Vol. 23 (Suppl. 2). – P. S1 – S15.
9. Effects of amlodipine and its enantiomers on ischemia and reperfusion / A. Cargononi, M. Beningo, F. Ferrari et al. // J. Cardiovasc. Pharmacol. – 1995. – Vol. 23 (Suppl. 1). – P. S34 – S52.
10. Marcus H.S. Transcranial Doppler ultrasound // British Medical Bulletin. – 2000. – Vol. 56, №2 – P. 378 – 388.
11. McClellan K.J., Jarvis B. Amlodipine. A review of its use in hypertension // Drugs. – 2000. – Vol. 30. – P. 1143 – 1167.
12. On behalf of ELSA investigators Calcium antagonist lacidipine slows down progression of asymptomatic carotid atherosclerosis. Principal results of European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA), a randomized, double-blind, long-term trial / A. Zancetti, G. Bond, M. Henning et al. // Circulation. – 2002. – Vol. 106. – P. 2422 – 2427.
13. Regional vasodilating effects of amlodipine in dogs / G. Sironi, D. Colombo, L. Greto et al. // ISHR XVI World Congress. – 1998.
14. Sabbatini M., Tomassoni D., Amenta F. Influence of treatment with Ca²⁺ antagonist on cerebral vasculature of spontaneously hypertensive rats / Mechanisms of Ageing and Development. – 2001. – Vol. 122. – P. 795 – 809.

Поступила в редакцию 17.02.2009г.