

Клинические аспекты применения антагониста кальция

С.М. Кузнецова, Т.Ю. Романюк, Л.А. Шевченко

ГУ «Институт геронтологии им. Д.Ф. Чеботарева НАМН Украины», г. Киев

Резюме. В статье рассмотрены механизмы действия Леркамена и клинические аспекты применения препарата. Представлены результаты комплексного анализа курсового приема препарата в дозе 10 мг на функциональное состояние мозга у больных дисциркуляторной энцефалопатией II ст. Леркамен у больных артериальной гипертензией (АГ) II ст. оказывает гармонизирующее действие на биоэлектрическую активность головного мозга, характеризующееся снижением мощности медленных ритмов на фоне усиления мощности в диапазоне альфа-ритма в двух полушариях, особенно в лобных областях. У больных АГ II ст. препарат увеличивает линейную скорость кровотока в двух ВСА. Леркамен у больных АГ оказывает вазоактивное и метаболическое действие на функциональное состояние мозга. Распространенность артериальной гипертензии среди взрослого и пожилого населения превосходит 45% и приобретает характер эпидемии. Чрезвычайно актуально изучение основных механизмов патогенеза и разработка эффективной фармакологической коррекции АД [40].

Ключевые слова: комплексный анализ, функциональное состояние мозга, дисциркуляторная энцефалопатия II ст., артериальная гипертензия II ст., Леркамен.

Артериальная гипертензия является основной причиной и важнейшим фактором риска развития различных форм острых (инсульт) и хронических прогрессирующих форм нарушения мозгового кровообращения (дисциркуляторной энцефалопатии — ДЭ) [22, 31, 33]. Риск развития сердечно-сосудистых осложнений увеличивается приблизительно на 30-40% на каждые 10 мм рт. ст. повышения систолического АД у пациентов всех возрастных категорий. При стойком повышении диастолического АД на 5 мм рт. ст. риск инсульта увеличивается на 34%, а инфаркта миокарда — на 21% [37]. АГ оказывает многофакторное патологическое воздействие на сосуды и мозг. Установлено, что АГ приводит как к изменениям интрацеребральных артерий — острым (плазморрагии, фибриноидный некроз, милиарные аневризмы) и хроническим (гиалиноз, склероз), так и к гибели миоцитов и разрушению эластических волокон магистральных артерий головы с септальными стенозами [38].

© С.М. Кузнецова, Т.Ю. Романюк, Л.А. Шевченко

Согласно современным представлениям, одним из основных механизмов регуляции сосудистого тонуса является сбалансированное поступление ионов Ca^{++} в гладкомышечные клетки сосудов. Установлена роль изменений ионного гомеостаза кальция в формировании патогенетических механизмов АГ, что определило перспективность применения антагонистов кальция блокаторов кальциевых каналов (БКК) в лечении артериальной гипертензии. Основные требования к БКК следующие: должно быть активное специфическое взаимодействие с кальциевыми каналами, находящимися в мембранах гладкомышечных клеток сосудов, должен быть эффект при однократном введении и действие препарата постепенное. БКК — гетерогенный класс препаратов, которые различаются по химической структуре, фармакологическим и фармакокинетическим свойствам и характеризуются широкой вариабельностью эффектов на миокард, церебральные сосуды, периферические сосуды и коронарную

циркуляцію. В соответствии с химической структурой определяют три подгруппы БКК: дигидропиридины, фенилалкиламины, бензодиазепины (рис. 1).

Среди дигидропиридиновых производных выделяют три поколения препаратов. Представителем первого поколения является нифедипин, для которого характерен быстрый и кратковременный эффект.

Второе поколение — особая форма нифедипина GITS (гастроинтестинальная терапевтическая система) и фелодипин. Вторая группа БКК представлена формами медленного высвобождения и препаратами с более высокой сосудистой специфичностью.

Третье поколение — это препараты с новой молекулярной структурой: амлодипины, лацидипин и лерканидипин.

Производные дифенилалкиламина представлены формами верапамила (обычной продолжительности действия и ретардные), производные бензодиазепина — это дилтиазем обычной и ретардной формы.

Механизм действия БКК состоит в блокировании альфа-типа кальциевых каналов мембран гладкомышечных клеток сосудов и миокардиоцитов. Проявлением влияния БКК на альфа-тип кальциевых каналов мембран гладкомышечных клеток сосудов является периферическая вазодилатация, которая определяет антигипертензивный эффект. Подгруппы БКК различаются по степени выраженности влияния на сосуды и миокард. Дигидропиридиновые производные влияют преимущественно на сосуды и оказывают незначительное влияние на миокард, недигидропиридиновые препараты (верапамил

и дилтиазем) сочетают сосудистые и кардиалгические эффекты. Дигидропиридины третьего поколения (амлодипин, лацидипин, лерканидипин) относятся к БКК длительнодействующим. Однако фармакокинетика этих препаратов не одинакова.

Лерканидипин (Леркамен, производства компании «Берлин-Хеми Менарини Групп») — антагонист кальция третьего поколения дигидропиридинового типа, который блокирует альфа-тип кальциевых каналов в липидном слое мембран гладкомышечных клеток артерий, что приводит к вазодилатации резистентных артерий, уменьшению периферического сосудистого сопротивления. Благодаря высокой липофильности препарат имеет медленное начало и очень длительный период действия по сравнению с другими препаратами этого класса. Кроме того, препарат накапливается в липидном слое клеточной мембраны, откуда диффузия его происходит постепенно.

Химически лерканидипин — метил-1,1-диметил-2[N-(3,3 дифенилпропил)-N-метиламин] этил 2,6-диметил-4-(3-нитрофенил-1,4-дигидропиридин-3,5 диасарбоксилат) в виде гидрохлорида. Препарат представляет собой рацемическую смесь R- и S-энтантиомеров (S-энтантиомер имеет больше чем в 100 раз сильнейший аффинитет к L-типу кальциевых каналов, чем R-энтантиомер) [13].

Первичный метаболизм лерканидипина осуществляется в печени с участием цитохромной системы P 4503A4, образующиеся метаболиты не активны. Более 98% препарата связывается с протеинами плазмы крови. Препарат выводится почками (44%) и печенью (50%) преимущественно в виде метаболитов. Наличие двух равноценных путей элиминации лерканидипина определяет возможность применения этого препарата у больных артериальной гипертензией (АГ), сочетающейся с умеренными нарушениями функции печени и почек, а также у больных пожилого возраста. Следует также отметить, что действие препарата обусловлено его липофильными свойствами кумулироваться и распределяться в липидном слое клеточных мембран. В результате он имеет короткий период плазменного полувыведения, но при этом значительную продолжительность действия. Период полувыведения лерканидипина составляет из плазмы крови около



Рисунок 1 Фармакологические группы блокаторов кальциевых каналов

2 часов, что уменьшает нагрузку на экскреторные органы и улучшает переносимость. В то время как у амлодипина — препарата из этой же группы БКК, период полувыведения до 30 часов. Прием препарата однократно в сутки обеспечивает его терапевтическую активность более 24 часов. У других дигидропиридиновых антагонистов кальция (АК), таких как амлодипин, продолжительность действия связана с длительностью периода плазменного полувыведения. Биодоступность лерканидипина не изменяется с возрастом, у больных с циррозом печени, и только у больных с выраженными нарушениями функции почек отмечается задержка выведения препарата. Препарат метаболически нейтрален, не изменяет концентрации глюкозы, мочевой кислоты, креатинина, основных электролитов, не оказывает негативного влияния на тонус мускулатуры бронхов, систему пищеварения, половую функцию, что дает основание применять этот препарат у больных АГ с сопутствующей патологией. Лерканидипин используется как в качестве монотерапии, так и в комбинации с другими антигипертензивными средствами [4, 7].

Клинические исследования последних лет подтвердили эффективность и безопасность длительнодействующих дигидропиридиновых АК. Следует отметить, что дигидропиридиновые АК характеризуются хорошей переносимостью и без существенных ограничений используются как антигипертензивные препараты, в том числе при лечении АГ у больных пожилого и старческого возраста.

Установлена эффективность интратекального введения нифедипина при церебральном вазоспазме, субарахноидальном кровоизлиянии. Продемонстрирована потенциальная польза и безопасность при лечении церебрального вазоспазма.

В настоящее время клиницисты располагают определенным опытом применения лерканидипина при лечении АГ. Согласно результатам клинического применения препарата у больных с мягкой и умеренной АГ в течение 3 недель достоверно снижал систолическое и диастолическое АД при дозе 5 мг на 10 мм рт. ст., при дозе 10 мг — на 15 мм рт. ст., диастолическое давление — соответственно на 8 и 10 мм рт. ст. Снижение среднего ночного давления было достоверно при

дозе 10 мг — для систолического 6 мм рт. ст., 5 мм рт. ст. — для диастолического [14].

У 32 больных с умеренной АГ прием лерканидипина в дозе 10 мг в сутки в течение 21 дня вызывал статистически достоверное снижение систолического и диастолического АД. У 66% больных наблюдалось достоверное снижение АД, и у 54% происходила нормализация АД. Эти процентные показатели увеличивались соответственно до 83 и 63% при увеличении суточной дозы до 20 мг. Аналогичные данные получены при приеме препарата в течение 12 месяцев [6]. При приеме препарата не отмечается постуральной гипотензии [12].

Имеется также опыт применения лерканидипина при тяжелой АГ с диастолическим АД выше 109 мм рт. ст. Препарат у этой категории больных назначался в виде монотерапии в дозе 40 мг в сутки в течение 2 месяцев. Он статистически достоверно снижал систолическое и диастолическое АД уже на 4-й неделе лечения. Следует отметить, что эти больные с тяжелой АГ до назначения лерканидипина уже принимали бета-блокаторы, ингибиторы АПФ или диуретики, однако без достаточного эффекта. Препарат имеет высокую эффективность и может применяться при тяжелой резистентной АГ в дозе 30-40 мг в сутки при монотерапии и в дозе 10 мг в комбинации с ингибиторами АПФ или бета-блокаторами [16].

Следует отметить также и хорошую переносимость лерканидипина, т.к. частота развития побочных реакций сопоставима с плацебо [5]. Так, частота побочных реакций у больных АГ, принимавших препарат в дозе 10-20 мг в сутки в течение 3 месяцев, отмечена в 11,8% случаев, по сравнению с плацебо — 7% [3, 8]. Наиболее частыми побочными эффектами препарата были: гиперемия лица, слабость, головные боли, головокружение, отеки голеней. Побочные реакции имели незначительную или умеренную выраженность и были проявлением вазодилататорного действия препарата.

Результаты сравнительного анализа антигипертензивного эффекта лерканидипина с другими АК (амлодипин, нифедипин, фелодипин, лацидипин, ретардные лекарственные формы) и блокаторами АПФ свидетельствуют об определенных его преимуществах. Так, в исследовании LEAD [17] было проведено

сравнение действия лерканидипина (в дозе 10-20 мг в сутки), нифедипина и фелодипина на АД и ЧСС у 250 больных с мягкой/умеренной АГ. Лерканидипин вызывал снижение АД, как и нифедипин, однако практически не влиял на ЧСС как в состоянии покоя, так и во время проведения различных психологических тестов. Следует отметить, что прием лерканидипина даже в дозе 40 мг в сутки не сопровождается повышением частоты сердечных сокращений. Прием лерканидипина в течение 48 недель не влиял на уровень норадреналина в плазме у больных АГ. Отсутствие признаков симпатoadреналовой активации является чрезвычайно важным, т.к. больные АГ требуют постоянной терапии.

Антигипертензивный эффект лерканидипина оценивался в сравнительных исследованиях с каптоприлом. Прием препарата в дозе 10-30 мг, каптоприла в дозе 50-100 мг у больных АГ в течение 12 недель вызывал нормализацию АД у 97% принимавших лерканидипин и 93% принимавших каптоприл [3].

Установлено, что толерантность к лерканидипину не развивается даже после длительного применения. Препарат хорошо переносим, не аккумулируется в плазме крови и быстро выводится. Все эти фармакокинетические свойства препарата дают основание рекомендовать его пожилым больным. Так, в исследовании ELLE определялось влияние лерканидипина (5 мг), лацидипина (2 мг) и нифедипина (30 мг) на артериальное давление и ЧСС у пожилых больных АГ в течение 24 недель. У больных наблюдалось сопоставимое снижение диастолического АД соответственно в среднем 18,3 и 17,7 мм рт. ст. и несколько меньше у больных, принимавших лацидипин, в среднем 16,6 мм рт. ст. Отмечено, что количество побочных реакций, в том числе отеков нижних конечностей, было меньше у больных, принимавших лерканидипин (2,8%), по сравнению с приемом других дигидропиридиновых АК (лацидипин — 7,5%, нифедипин — 10,1%) [9]. В других исследованиях, в которых также проводился сравнительный анализ амлодипина, лерканидипина, лацидипина, у больных пожилого возраста были получены аналогичные данные [23]. Изучение эффективности и переносимости годичного приема лерканидипина 399 пациентами пожилого возраста с мягкой/умеренной АГ показало, что

эффективность препарата (10-20 мг в сутки) несколько увеличивалась к концу годичного наблюдения [2, 6]. Таким образом, его назначение больным АГ старше 65 лет свидетельствовало о хорошей переносимости лерканидипина, т.к. побочные реакции отмечены у них в 11% случаев, в группе плацебо — 8%. При сравнении результатов терапии лерканидипином и другими дигидропиридиновыми АК (нифедипин, нитрендипин, амлодипин, фелодипин) была ниже частота побочных реакций при назначении лерканидипина.

По результатам проекта VALUE, в котором проводилось сравнение эффективности длительной антигипертензивной терапии (5 лет) дигидропиридиновыми антагонистами кальция и блокаторами рецепторов ангиотензина II (валсартан), частота развития фатальных и нефатальных инфарктов миокарда, внезапной сердечной смерти, смерти от сердечной недостаточности была абсолютно идентичной в двух группах. Уровень общей смертности при применении антагонистов кальция и блокаторов рецепторов ангиотензина тоже не отличался. Результаты этих исследований окончательно сняли все вопросы и ограничения по применению современных дигидропиридиновых антагонистов кальция для лечения АГ [11].

В результате сравнения нифедипина и лерканидипина при лечении АГ при острых церебральных заболеваниях (ишемический инсульт) среднее время достижения целевого АД составляло 65,5 мин и 65,8 мин в группах нифедипина и лерканидипина соответственно. Результаты эффективности статистически достоверно не различались. Результатами эффективности были: время достижения целевого АД, необходимость в дополнительных антигипертензивных средствах, диапазон АД, продолжительность пребывания в отделении интенсивной терапии, гипотония, брадикардия, тахикардия, фибрилляция предсердий [25].

Особого внимания заслуживают результаты клинических наблюдений в Китае (7731 больной острым ишемическим инсультом) в течение минимум трех месяцев, в ходе которых отмечали гипотензивный эффект применения нимодипина.

Одним из важных показателей результативности антигипертензивной терапии является изменение степени гипертрофии миокарда

левого желудочка. Терапия лерканидипином в суточной дозе 10-20 мг в течение года вызывала уменьшение гипертрофии миокарда [2, 13]. В клинических исследованиях показано кардиопротекторное свойство лерканидипина. Так, R. Fogari показал, что при приеме препарата в течение года наблюдался более выраженный регресс гипертрофии левого желудочка, чем при приеме лозартана, что обусловлено выраженным антигипертензивным эффектом лерканидипина [10].

Для лерканидипина характерна высокая сосудистая селективность, что определяет более благоприятное влияние на коронарный кровоток и коронарное сопротивление, чем других препаратов этой группы. Препарат имеет и антиангинальный эффект. У больных со стабильной стенокардией его назначение в дозе 10-20 мг в течение 2 недель вызывало положительные клинические изменения: уменьшалось количество приступов стенокардии и доза приема нитроглицерина, увеличивалась толерантность к физической нагрузке, уменьшились, по данным холтеровского мониторирования, проявления ишемии миокарда, не изменялась ЧСС, концентрация норадреналина, адреналина в плазме крови [21], что указывает на отсутствие активации симпатoadреналовой системы. В эксперименте был показан регресс гипертрофии левого желудочка, позитивные изменения ультраструктуры сердца под влиянием лерканидипина, а также сосудистые протекторные свойства препарата. Более того, в эксперименте установлены кардиопротекторные свойства лерканидипина, которые не связаны с гемодинамическими эффектами [7]. Полагают, что установленные антиишемические эффекты препарата связаны с его мембранопротекторными свойствами [18].

Лерканидипин не вызывает никаких негативных метаболических эффектов. Это дает основание применять его без ограничений при различных нарушениях метаболизма (дислипидемия, сахарный диабет, подагра, нарушение электролитного гомеостаза и др.).

На основании результатов клинических исследований обоснована возможность применения лерканидипина при ИБС как антиангинального средства. Препарат показан и больным с вазоспастической стенокардией, которым традиционно назначают нифедипин. Антиангинальные эффекты БКК

обусловлены увеличением доставки крови к миокарду (вследствие дилатации коронарных артерий). БКК в большей степени дилатирует коронарные артерии, пораженные атеросклерозом, что способствует перераспределению крови от ишемизированных областей миокарда к ишемизированным [1].

Лерканидипин в дозе 10 мг в течение 4 недель у больных АГ улучшает микроциркуляцию в сетчатке глаза, в vasa vasorum [8].

В последние годы появились экспериментальные исследования, констатирующие антиатеросклеротические свойства лерканидипина. Антиатеросклеротические эффекты БКК продемонстрированы в отдельных рандомизированных клинических исследованиях для дигидропиридиновых БКК третьего поколения. Установлено, что в небольших дозах (10 мг) препарат достоверно снижает интенсивность утолщения комплекса интима-медиа каротидных артерий, который является наиболее информативным для оценки степени атеросклеротического процесса. Механизм этого влияния обусловлен благоприятным воздействием на эндотелий, уменьшением темпа депонирования атерогенных липопротеидов в сосудистую стенку [15]. Однако изучение возможных механизмов этого свойства лерканидипина требует дальнейшей разработки и анализа.

В настоящее время обсуждается и вопрос об антиоксидантном эффекте лерканидипина, который реализуется за счет улучшения эндотелиальной функции [22]. Препарат у больных АГ активизирует эндотелийзависимую вазодилатацию путем восстановления биодоступности NO, предотвращения гиперполяризации. У больных АГ препарат снижает содержание липопротеидов, изопростанов и малонового диальдегида.

По данным метаанализа БКК дигидропиридинового ряда являются антигипертензивными препаратами с наиболее значительным потенциалом относительно снижения риска цереброваскулярных нарушений. Учитывая то, что лерканидипин — современный дигидропиридиновый антагонист кальция третьего поколения принадлежит к тому же фармакологическому классу, что и широко используемый в неврологической практике антагонист кальция нимодипин, представляют интерес данные влияния препарата на мозговое кровообращение [19]. Как известно,

артериальная гипертензия вызывает морфофункциональные изменения церебральных сосудов. Исходя из этого положения, в эксперименте был проведен сравнительный анализ влияния нимодипина и лерканидипина на процессы ремоделирования сосудов головного мозга (по показателям соотношения толщины стенки и просвета сосудов) у животных со спонтанной гипертензией. Согласно результатам этих исследований лерканидипин вызывал более выраженное положительное влияние на морфофункциональное восстановление сосудов мозга [20]. В данном исследовании преимущество лерканидипина перед нимодипином в отношении воздействия на сосуды обусловлено не только гипотензивными свойствами препарата, т.к. другие препараты при такой же степени выраженности гипотензивного эффекта не оказывают аналогичного вазопротекторного действия. В последние годы показана уникальная возможность лерканидипина оказывать нейропротекторное действие более выраженное, чем у нимодипина. Так, в эксперименте показано, что у животных со спонтанной гипертензией снижалась плотность нейронов в отдельных зонах коры головного мозга, введение лерканидипина предотвращало уменьшение плотности нейронов [4, 19, 29, 30]. Кроме того, лерканидипин, как и нимодипин, вызывает дозозависимое улучшение мозгового кровообращения. Максимальное улучшение параметров мозгового кровообращения (увеличение объемной скорости кровотока, уменьшение периферического сопротивления) регистрируется между 1-3-й минутами после введения нимодипина и между 10-15-й минутами после введения лерканидипина.

По данным В.А. Визира, А.Е. Березина (2007), лерканидипин в дозе 10 мг/сут способствует адекватному контролю уровня АД у больных со стенотическим поражением сонных артерий и снижению избыточной максимальной ЛССК в бассейне СМА, что является важным фактором снижения риска развития острых цереброваскулярных осложнений [26, 28].

Данные приведенных исследований, безусловно, требуют дальнейшего клинического изучения для решения вопроса о возможности самостоятельного использования лерканидипина в лечении хронической цереброваскулярной патологии. Вместе с тем уже

сегодня, выбирая препарат для лечения АГ у пациента с сопутствующей цереброваскулярной патологией, можно утверждать, что в классе БКК предпочтение должно отдаваться лерканидипину.

Итак, в арсенале лекарственных средств для терапевтов и неврологов активно применяется вазоселективный дигидропиридиновый антагонист кальция — Леркамен. Антигипертензивный эффект препарата определяет его применение для лечения пациентов при мягкой и тяжелой, резистентной артериальной гипертензии, изолированной систолической АГ, а наличие антиангинального эффекта определяет перспективное применение его при лечении ИБС. Препарат характеризуется хорошей переносимостью, не сопровождается активацией симпатоадреналовой системы. Полученные в последнее время сведения о дополнительных антиоксидантных свойствах и церебропротекторном эффекте лерканидипина позволяют предположить новые перспективы его клинического использования (рис. 2).

Цель настоящей работы: анализ центральных механизмов действия лерканидипина у больных пожилого возраста с гипертонической дисциркуляторной энцефалопатией II стадии.



Рисунок 2 Показания к назначению лерканидипина при артериальной гипертензии (в виде монотерапии и в комбинации с другими антигипертензивными препаратами)

Материалы и методы

В комплексном клинико-неврологическом исследовании приняли участие 45 больных с гипертонической ДЭ I-II стадии. Средний возраст исследуемой группы составил $63,3 \pm 3,4$ года. Критериями исключения служили: инсульт, сердечная недостаточность III-IV ФК по NYHA, инфаркт миокарда, приобретенные пороки сердца. Программа обследования включала:

- анализ биоэлектрической активности головного мозга по данным электроэнцефалографии (показатели мощности основных ритмов ЭЭГ и частоты альфа-ритма) (на 18-канальном аппарате Neurofax EEG-1100 (Nihon Kohden, Япония));
- исследование мозгового кровотока методом ультразвукового дуплексного сканирования экстра- и интракраниальных отделов магистральных артерий головы и шеи (на приборе Philips EnVisor (PHILIPS)).

Диагноз гипертонической дисциркуляторной энцефалопатии устанавливался в соответствии с общепринятыми критериями (Захаров, 2009). Все больные принимали лерканидипин в дозе 10 мг в течение 1 месяца.

Статистическую обработку данных проводили с помощью программного обеспечения Statistica 6,0. Рассчитывали среднее значение, ошибку среднего и статистическую значимость с помощью параметрического метода (t-критерий Стьюдента) и непараметрического метода (χ^2 Пирсона).

Результаты и их обсуждение

Анализ динамики АД у больных ГДЭ II стадии под влиянием лерканидипина показал, что на 7-й день терапии АД достигало

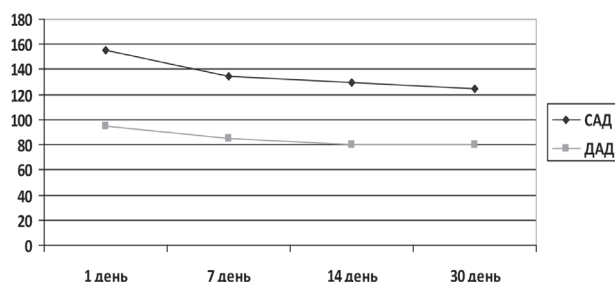


Рисунок 3 Мониторинг АД после применения лерканидипина

стабильных целевых значений в пределах 120-130/80 мм рт. ст. в течение 30 дней исследования (рис. 3). У больных улучшилось субъективное состояние: уменьшились жалобы на головные боли, головокружение, боли в области сердца.

Для определения влияния лерканидипина на функциональное состояние ЦНС анализировалась динамика мозгового кровообращения в отдельных сосудах каротидного и вертебробазилярного бассейнов. Установлено, что у больных ГДЭ II стадии препарат статистически достоверно увеличивает ЛССК в правой и левой ВСА (до лечения — $60,24 \pm 1,88$ см/с, после лечения — $70,67 \pm 2,26$ см/с; до лечения — $62,42 \pm 2,25$ см/с, после лечения — $73,67 \pm 2,12$ см/с соответственно).

Таким образом, у больных ГДЭ II стадии на фоне курсового лечения лерканидипином улучшается церебральная гемодинамика: увеличивается ЛССК в экстракраниальных сосудах каротидного бассейна.

Для больных ГДЭ II стадии характерны изменения биоэлектрической активности головного мозга: увеличение мощности в диапазоне медленных ритмов (дельта-ритм, тета-ритм) и снижение в общей структуре ЭЭГ мощности альфа-ритма и частоты [8, 9, 32].

Под влиянием курсового приема лерканидипина у больных ГДЭ II стадии отмечается в отдельных областях мозга статистически достоверное снижение мощности в диапазоне медленных ритмов на фоне увеличения мощности α -ритма и отсутствия статистически достоверных изменений мощности в диапазоне β -ритмов. Так, в правом полушарии во всех областях мозга снижается мощность в диапазоне δ -ритма (дельта), и в левом полушарии в лобной, затылочной и височной областях снижается мощность в диапазоне θ -ритма (тета). Следует отметить, что лерканидипин у больных ГДЭ увеличивает мощность в диапазоне α -ритма в двух полушариях в лобной и затылочной областях (табл. 1-3).

У больных АГ Леркамен увеличивает статистически достоверно частоту альфа-ритма (0,5-0,8 Гц) в затылочных областях двух полушарий. Отмечается тенденция к увеличению частоты альфа-ритма в других областях мозга (0,4-0,5 Гц).

Следует акцентировать внимание на влиянии лерканидипина на биоэлектрическую активность головного мозга в лобных отделах, так как у больных ГДЭ отмечается вторичная дисфункция лобных долей головного

Таблица 1 Динамика мощности в диапазоне дельта-ритма у пациентов с ДЭ до и после лечения Леркаменом

Область мозга		Показатели	
		До лечения	После лечения
Лоб	1	0,83±0,13	0,73±0,12
	2	0,68±0,09	0,58±0,1
Центр	1	0,81±0,07	0,77±0,08
	2	0,76±0,11	0,58±0,06
Затылок	1	0,79±0,15	0,70±0,17
	2	0,69±0,09	0,59±0,02
Висок	1	0,68±0,14	0,66±0,08
	2	0,67±0,09	0,50±0,05

Таблица 2 Динамика мощности в диапазоне тета-ритма у пациентов с ДЭ до и после приема Леркамена

Область мозга		Показатели	
		До лечения	После лечения
Лоб	1	1,05±0,07	0,84±0,08
	2	0,87±0,12	0,82±0,12
Центр	1	1,06±0,18	1,02±0,14
	2	0,97±0,17	1,01±0,12
Затылок	1	0,95±0,17	0,83±0,08
	2	0,92±0,17	0,81±0,04
Висок	1	0,83±0,17	0,68±0,11
	2	0,75±0,12	0,71±0,05

мозга, которые отвечают за регуляцию произвольной деятельности: формирование мотивации, выбор цели деятельности, построение программ (Лурия) [2, 28, 33]. Снижение мощности в диапазоне θ -ритма на фоне повышения мощности α -ритма в лобных областях у больных ГДЭ под влиянием препарата можно рассматривать как электроэнцефалографическое проявление коррекции функциональной активности лобных областей.

Принимая во внимание, что пейсмейкером стволовых ритмов ЭЭГ являются таламо-кортикальные структуры, тип изменений биоэлектрической активности головного мозга под влиянием лерканидипина в определенной степени свидетельствует о влиянии препарата на функциональное состояние этих структур (рис. 4). У больных ГДЭ II стадии отмечены также полушарные особенности действия препарата на мощность медленных ритмов, характеризующихся

Таблица 3 Динамика мощности в диапазоне альфа1-ритма у пациентов с ДЭ до и после приема Леркамена

Область мозга		Показатели	
		До лечения	После лечения
Лоб	1	1,49±0,16	1,71±0,16
	2	1,58±0,17	1,77±0,10
Центр	1	2,22±0,56	2,12±0,45
	2	2,34±0,45	2,15±0,45
Затылок	1	2,53±0,78	2,70±0,67
	2	2,63±0,86	2,87±1,32
Висок	1	1,45±0,26	1,29±0,32
	2	1,74±0,32	1,54±0,38

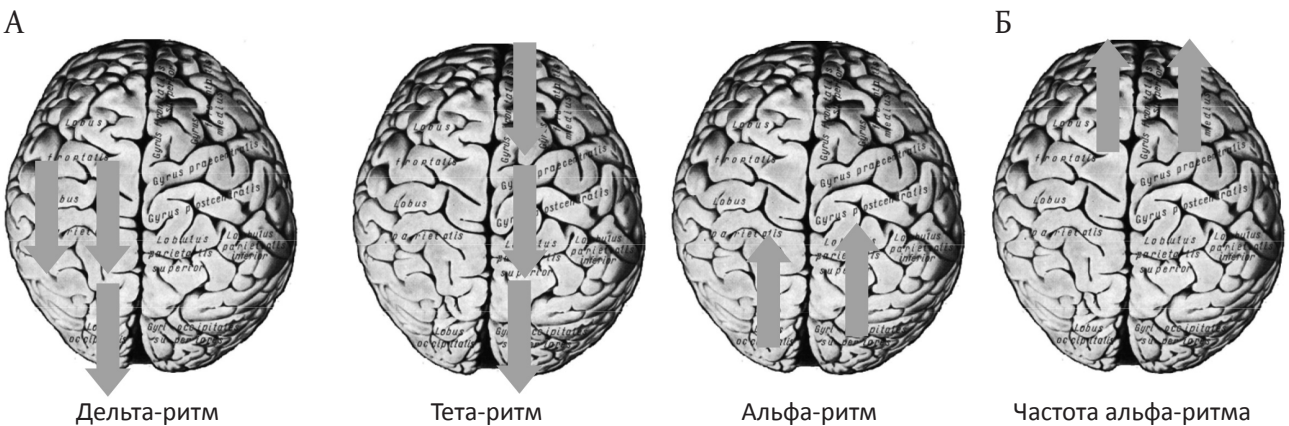


Рисунок 4 Динамика мощности основных ритмов ЭЭГ (А) и частоты альфа-ритма (В) у больных дисциркуляторной энцефалопатией под влиянием лерканидипина

статистически достоверным уменьшением в правом полушарии мощности в диапазоне Δ -ритма, а в левом полушарии — в диапазоне θ -ритма, что обусловлено функционально-биохимической асимметрией мозга [36]. Уменьшение мощности в диапазоне дельта-ритма в правом полушарии рассматривается как электроэнцефалографическое проявление снижения уровня торможения.

Заключая анализ влияния лерканидипина на электрогенез мозга у больных ГДЭ, следует подчеркнуть гармонизирующее влияние препарата на биоэлектрическую активность головного мозга, проявляющееся снижением уровня мощности в диапазоне медленной активности на фоне повышения мощности в диапазоне альфа-ритма и частоты альфа-ритма в затылочных областях двух полушарий, что свидетельствует о центральных ретикуло-диэнцефальных механизмах действия лерканидипина.

Принимая во внимание взаимосвязь электрогенеза мозга с уровнем мозгового кровотока, с одной стороны, и влияние лерканидипина на структуру биоэлектрической активности головного мозга и церебральную гемодинамику, с другой стороны, для определения механизмов влияния препарата на функциональное состояние мозга у больных ГДЭ II стадии проведен анализ динамики корреляционных связей показателей мощности основных ритмов ЭЭГ и скоростных показателей мозгового кровотока до и после курсового приема лерканидипина. Анализ структуры корреляционных связей между мощностью основных ритмов ЭЭГ и скоростными показателями церебральной гемодинамики (ЛССК) в сосудах каротидного и вертебробазилярного бассейнов свидетельствует о том, что у больных ГДЭ II стадии под влиянием курсового приема препарата усиливаются взаимосвязи между показателями церебральной гемодинамики и мощностью в диапазоне медленных ритмов и α -ритма на фоне снижения взаимосвязи с быстрыми ритмами. Так, до лечения лерканидипином количество корреляционных связей между мощностью в диапазоне Δ -ритма и ЛССК составляло 5, после — 9, θ -ритма до лечения — 4, после — 8, α_1 -ритма до лечения — 2, после — 9, α_2 -ритма до лечения — 1, после — 19, β_1 -ритма до лечения — 21, после — 0 и β_2 -ритмов до лечения — 1, после — 0.

Механизм влияния лерканидипина на структуру биоэлектрической активности головного мозга у больных ГДЭ II стадии следует рассматривать с позиций положения о том, что первичным генератором всех видов биоэлектрической активности мозга являются ядра таламуса [2]. В разных ядрах таламуса возникают электрические волны, которые через таламо-кортикальные волокна формируют ритмическую активность соответствующих зон коры [5, 24]. Установлено, что кальциевые каналы Т- и L-типа, регулирующие концентрацию кальция, тормозят или активируют передачу сигнала через таламус и тем самым стабилизируют состояние покоя и возбуждения [5, 24]. В таламусе наблюдается повышенная плотность кальциевых каналов на мембранах нейронов [16]. Эклс Джон Кэрю, лауреат Нобелевской премии, полагал, что организация ритмической активности мозга обусловлена рефрактерными свойствами возбуждения кальциевого тока, определяющего частоту ритмического разряда нейронов. В эксперименте убедительно показана роль Ca^{2+} в регуляции метаболизма глии [16]. Таким образом, частота изменения концентрации кальция в цитоплазме и активность кальциевых каналов нейрона являются ключевыми механизмами нейрофизиологии биоэлектрической активности головного мозга [16, 35].

Учитывая роль кальциевых каналов в организации биоэлектрической активности головного мозга, можно полагать, что изменение биоэлектрической активности головного мозга под влиянием лерканидипина обусловлено влиянием препарата не только на кальциевые каналы в сосудистой стенке, но и в мембранах нейронов и глии.

Таким образом, результаты комплексного анализа влияния лерканидипина на функциональное состояние мозга у больных ГДЭ свидетельствуют о полимодальном спектре действия препарата, проявляющемся в виде гармонизации биоэлектрической активности головного мозга, улучшением церебральной гемодинамики преимущественно за счет увеличения церебрального кровотока в экстракраниальных сосудах головного мозга и активизации взаимосвязи между церебральной гемодинамикой и электрогенезом мозга.

Выводы

На основании вышеизложенного можно сделать следующие выводы:

1. У больных ГДЭ II стадии под влиянием курсового приема лерканидипина в дозе 10 мг целевые уровни АД были достигнуты на 7-й день, улучшилось субъективное состояние: уменьшились жалобы на головные боли, головокружение, боли в области сердца.
2. Лерканидипин в дозе 10 мг улучшает церебральную гемодинамику за счет увеличения ЛССК в экстракраниальных сосудах каротидного бассейна (обеих ВСА).
3. У больных ГДЭ II стадии курсовой прием лерканидипина вызывает реорганизацию биоэлектрической активности головного мозга, характеризующуюся снижением уровня мощности в диапазоне медленной активности и повышением мощности основного ритма — альфа-ритма, что свидетельствует о гармонизирующем влиянии данного препарата на функциональное состояние корково-подкорковой структуры мозга. Для влияния Леркамена на биоэлектрическую активность головного мозга характерны полушарные особенности.
4. Лерканидипин в дозе 10 мг у больных ГДЭ II стадии вызывает уменьшение в правом полушарии мощности в диапазоне дельта-, а в левом — в диапазоне тета-ритмов, что обусловлено функционально-биохимической асимметрией мозга и свидетельствует о центральных механизмах действия лерканидипина.
5. У больных ГДЭ II стадии лерканидипин усиливает межсистемные взаимосвязи между мощностью в диапазоне медленных ритмов и α -ритма и показателями церебральной гемодинамики за счет сосудистого и нейрогенного механизма действия лерканидипина.

Список использованной литературы

1. ALLHAT Officers and Coordinators. 2002. Major outcomes in high risk hypertensive patients randomized to angiotensin converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid Lowering.
2. Andersen P., Andersson S.A. Physiological Basis of Alpha Rhythm. — N.-Y.: Appleton-Century-Crofts, 1968. — 384 p.
3. Anderson M.P., Mochizuki T., Xie J. et al. Thalamic Cav3.1 T-type Ca^{2+} channel plays a crucial role in stabilizing sleep // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* — 2005. — Vol. 102, № 5. — P. 1743-1748.
4. Angelico P., Guarneri L., Leonardi A., et al. 1999. Vascular selective effect of lercanidipine and other 1,4 dihydropyridines in isolated rabbit tissues // *J. Pharm. Pharmacol.* — Vol. 51. — P. 709-14.
5. Bang L.M., Chapman T.M., Goa K.L. Lercanidipine: a review of its efficacy in the management of hypertension // *Drugs.* — 2003. — Vol. 63. — P. 2449-72.
6. Barbagallo M., Barbagallo S.G. Efficacy and tolerability of lercanidipine in monotherapy in elderly patients with isolated systolic hypertension // *Aging (Milano).* — 2000. — Vol. 12. — P. 375-9.
7. Barrios V., Calderon A., Navarro A., et al. Lercanidipine is an effective and well tolerated drug in essential hypertension, independently of the cardiovascular risk. The Laura study // *J. Hypertens.* — 2004. — Vol. 22 (Suppl. 2). — S235.
8. Bazanova O.M., Jafarova O.A., Mernaya E.M., Mazhorina K.V., Stark M.B. Optimal functioning psychophysiological bases and neurofeedback training // *International J. of Psychophysiology.* — 2008. — Vol. 69 (3). — P. 164.
9. Bazanova O.M. Age related alpha activity change differs for males and females and for low and high alpha frequency EEG pattern // *Revista Espanola de Neuropsicologia.* — 2008. — Vol. 10, № 1. — P. 82-83.
10. Fogari R. et al. Differential effects of lercanidipine and nifedipine GITS on plasma norepinephrine in chronic treatment of hypertension // *Am. J. Hypertension.* — 2003. — Vol. 16 (7). — P. 596-9.
11. Borghi C., Prandin M.G., Dormi A., et al. Improved tolerability of the dihydropyridine calcium channel antagonist lercanidipine: the lercanidipine challenge trial // *Blood Press.* — 2003. — Suppl. 1. — P. 14-21.
12. Brown M.J., Palmer C.R., Castaigne A., et al. Morbidity and mortality in patients randomised to double blind treatment with a long acting calcium channel blocker or diuretic in the International Nifedipine GITS study: Intervention as a Goal in Hypertension Treatment (INSIGHT) // *Lancet.* — 2000. — Vol. 356. — P. 366-72.
13. Cesarone M.R., Incandela L., Ledda A., et al. Pressure and microcirculatory effects of treatment with lercanidipine in hypertensive patients and in vascular patients with hypertension // *Angiology.* — 2000. — Vol. 51. — S53-63.
14. Collins R., Peto R., MacMahon S., et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 2, Shortterm reductions in blood pressure: overview of randomised drug trials in their epidemiological context // *Lancet.* — 1990. — Vol. 335. — P. 827-38.
15. Digiesi V., Fiorillo C., Cosmi L., et al. Reactive oxygen species and antioxidant status in essential arterial hypertension during therapy with dihydropyridine calcium channel antagonists // *Clin. Ter.* — 2000. — Vol. 151. — P. 15-8.
16. Eccles J.C. How the Self Controls its Brain. — Berlin: Springer-Verlag, 1994. — 197 p.
17. Grassi G., Seravalle G., Turri C., et al. Short versus longterm effects of different dihydropyridines on sympathetic and baroreflex function in hypertension // *Hypertension.* — 2003. — Vol. 41. — P. 558-62.
18. Herbert L.G., Vecchiarelli M., Sartani A., et al. Lercanidipine: short plasma half-life, long duration of action and high cholesterol tolerance. Updated molecular model to rationalize its pharmacokinetic properties // *Blood Press.* — 1998. — Suppl 2. — P. 7-10.

19. Hollenberg N.K. Observations on the safety of lercanidipine: adverse event data from placebo-controlled trials // *Am. J. Hypertens.* — 2002. — Vol. 15. — P. 58A-9.
20. Incandela L., Belcaro G., Cesarone M.R., et al. Oxygen free radical decrease in hypertensive patients treated with lercanidipine // *Int. Angiol.* — 2001. — Vol. 20. — P. 136-40.
21. Jones S.R., Pinto D.J., Kaper T.J., Koppell N. Alpha-frequency rhythms desynchronize over long cortical distances: a modeling study // *Comput. Neurosci.* — 2000. — Vol. 9. — P. 271-291.
22. Kostis J.B. Treatment of hypertension in older patients: an updated look at the role of calcium antagonists // *Am. J. Geriatr. Cardiol.* — 2003. — Vol. 12. — P. 319-27.
23. Marx A., Lichtenthal A., Milbredt C., et al. Effect of antihypertensive therapy with a new third generation calcium antagonist lercanidipine on patients with concomitant diseases // *J. Hypertens.* — 2004. — Vol. 22 (Suppl. 2). — S236.
24. Sherman S.M., Guillery R.W. Exploring the thalamus and its role in cortical function. — Cambridge, MA: MIT Press, 2006. — P. 241-247.
25. Rosenfeldt Z. et al. Comparison of Nicardipine with Clevidipine in the Management of Hypertension in Acute Cerebrovascular Diseases // *J. Stroke Cerebrovasc. Diseases.* — 2018. — Vol. 27 (8). — P. 2067-2073.
26. Визир В.А., Березин А.Е. Влияние лерканидипина на мозговую гемодинамику у больных с артериальной гипертензией, ассоциированной со стенотическим поражением сонных артерий // *Кровообіг та гемостаз.* — 2007. — № 4. — С. 46-52.
27. Візір В.А., Волошина І.М. Лерканидипін: нові аспекти патогенетичного лікування у хворих на гіпертонічну хворобу // *Артеріальна гіпертензія.* — 2013. — № 3 (29). — С. 7-10.
28. Гнездицкий В.В. Обратная задача ЭЭГ и клиническая электроэнцефалография. — Т: Медиком МТД, 2000. — 185 с.
29. Долженко М.Н. Первичная профилактика инсульта: фокус на лерканидипин // *Новости медицины и фармации.* — 2012. — № 1.
30. Егорова Н.А. Новые классы антиангинальных препаратов. В кн.: *Руководство по кардиологии* под редакцией Г.И. Сторожакова и А.А. Горбаченкова. — В трех томах. — Т. 3. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. — С. 489-494.
31. Захаров В.В. Клиника, диагностика и лечение дисциркуляторной энцефалопатии // *Русский медицинский журнал.* — 2009. — Т. 17, № 2. — С. 140-144.
32. Кузнецова С.М. Атеротромботический и кардиоэмболический инсульт (восстановительный период) / С.М. Кузнецова. — Макаров: КЖТ «София», 2011. — 188 с.
33. Кузнецова С.М. Сердце и мозг: органы-мишени метаболической цитопротекции / С.М. Кузнецова, М.С. Егорова / *Материалы международной научно-практической конференции «Сердце и мозг».* — Севастополь, 2012. — С. 76-78.
34. Лурия А.Р. Высшие корковые функции человека. — М.: Изд-во МГУ, 1969. — С. 251-252.
35. Пилипонич А.А., Захаров В.В., Дамулин И.В. Лобная дисфункция при сосудистой деменции // *Клиническая геронтология.* — 2001. — Т. 5, № 6. — С. 35-41.
36. Руководство по функциональной межполушарной асимметрии / Под ред. В.Ф. Фокин, И.Н. Боголепова, Б. Гутник, В.И. Кобрин, В.В. Шульговский. — М.: Научный мир, 2009. — 836 с.
37. Сіренко Ю.М. Гіпертонічна хвороба і артеріальні гіпертензії. — Донецьк: Видавець Заславський О.Ю., 2011. — 304 с.
38. Стариков П.В., Крылова А.С., Степанова Е.Ю. Эффективность Омарона у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией // *Русский медицинский журнал.* — 2009. — № 3. — С. 574.
39. Табеева Г.Р., Азимова Ю.Э. Цереброваскулярные расстройства в пожилом возрасте. — М: Практическая медицина, 2010. — 56 с.
40. Фонякин А.В., Суслина З.А. Кардионеврология. — М: ИмпПресс, 2010. — 228 с.

Надійшла до редакції 19.04.2021