

Клинические аспекты применения лерканидипина в неврологии

С.М. Кузнецова, М.С. Егорова

Резюме. В статье описаны результаты комплексного анализа влияния лерканидипина на функциональное состояние мозга у больных с ГДЭ, которые свидетельствует 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.

Ключевые слова: сосудистая патология головного мозга, инсульт, лерканидипин.

Сосудистые заболевания головного мозга – одна из ведущих причин заболеваемости, смертности и инвалидизации в Украине. Хроническая сосудистая патология головного мозга является одной из главных медико-социальных проблем. Это обусловлено широкой распространенностью, неуклонным ростом сосудистой патологии головного мозга и высокой частотой трансформаций в острое нарушение мозгового кровообращения (инсульт). В структуре хронической цереброваскулярной патологии ведущее место занимает дисциркуляторная энцефалопатия. Согласно данным Н. Яхно, И. Дамулина (2001), с позиций патофизиологии ДЭ можно определить как «синдром хронического прогрессирующего поражения головного мозга, в основе которого лежат повторные макро- и (или) микроцеребральные инсульты и (или) хроническая недостаточность кровообращения головного мозга» [37].

Артериальная гипертензия (АГ) является основной причиной и важнейшим фактором риска развития различных форм хронических прогрессирующих форм нарушения мозгового кровообращения (дисциркуляторной энцефалопатии - ДЭ) [22, 29, 31]. Риск развития сердечно-сосудистых осложнений увеличивается приблизительно на 30-40% на каждые 10 мм рт.ст. повышения систолического АД у пациентов всех возрастных категорий и обоих полов.

При стойком повышении диастолического АД на 5 мм рт.ст. риск инсульта увеличивается на 34%, а инфаркта миокарда – на 21% [35]. АГ оказывает многофакторное патологическое воздействие на сосуды и мозг. В морфологических исследованиях показано, 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 [36, 37].

Патогенез поражения церебральных структур определяется двумя основными факторами. С одной стороны, это нарастания комплекса патобиохимических расстройств вследствие снижения уровня кислорода в артериальной крови (гипоксемия), с другой – воздействие интермедиаторов недоокисленного кислорода (оксидантный стресс). Все это приводит к клиническим проявлениям хронической ишемии в виде субъективной и объективной симптоматики, возникающей из-за функционально-морфологических нарушений корково-стриаторных и корково-стволовых связей [30, 37]. Одним из важных факторов «запуска» биохимического ишемического каскада при ГДЭ является повышение внутриклеточной концентрации кальция [3, 11]. Активация кальциевого мембранного транспорта в ЦНС при ГДЭ является фактором формирования много-

сторонних патофизиологических процессов. Учитывая важную роль кальциевого тока в нарушении гомеостаза наиболее перспективным путем фармакологической коррекции является применение блокаторов кальциевых каналов.

Снижение АД у больных с АГ приводит к существенному пропорциональному уменьшению риска инсульта (от 20% до 45%). Терапевтические стратегии, позволяющие контролировать АД, а также снизить энергозатраты и уменьшить выраженность постгипоксических церебральных функционально-морфологических расстройств, являются одним из наиболее перспективных методов первичной и вторичной профилактики ишемического инсульта [27, 35].

Для АГ характерным является увеличение параметров кальциевого тока, связанного с повышением числа активных кальциевых каналов [21]. В группе гипотензивных препаратов, корригирующих АД у больных с дисциркуляторной гипертонической энцефалопатией, особое место занимают блокаторы кальциевых каналов [12, 28].

Механизм действия БКК состоит в блокировании L-типа кальциевых каналов мембран гладкомышечных клеток сосудов и миокардиоцитов. Проявлением влияния БКК на L-тип кальциевых каналов мембран гладкомышечных клеток сосудов является периферическая вазодилатация, которая определяет антигипертензивный эффект [13, 18, 23, 38].

Лерканидипин (Леркамен производства компании Берлин-Хеми Менарини Групп) – антагонист кальция III поколения дигидропиридинового типа. Он блокирует L-тип кальциевых каналов в липидном слое мембран гладкомышечных клеток артерий, что приводит к вазодилатации резистентных сосудов, уменьшению периферического сосудистого сопротивления. Благодаря высокой липофильности лерканидипин имеет медленное начало и очень длительный период действия по сравнению с другими препаратами этого класса. Кроме того, препарат накапливается в липидном слое клеточной мембраны и затем диффундирует в неактивном виде. Препарат лерканидипин представляет собой рацемическую смесь R и S-энантиомеров (S-энантиомер имеет больше чем в 100 раз более сильный аффинитет к L-типу кальциевых каналов, чем R-энантиомер) [13]. Первичный метаболизм лерканидипина осуществляется в печени с участием цитохромной системы P 4503A4, об-

разующиеся метаболиты неактивны. Более 98% лерканидипина 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 его у больных АГ, сочетающейся с умеренными нарушениями функции печени и почек, а также у пациентов пожилого возраста.

Период полувыведения лерканидипина из плазмы крови составляет около 2 часов, что уменьшает нагрузку на экскреторные органы и улучшает переносимость препарата (для сравнения: у амлодипина – препарата из этой же группы БКК – период полувыведения составляет до 30 часов). Прием лерканидипина 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.

Лерканидипин метаболически нейтрален, не изменяет концентрации глюкозы, мочевой кислоты, креатинина, основных электролитов, не оказывает негативного влияния на тонус мышц бронхов, систему пищеварения, половую функцию, что дает основание применять этот препарат у больных с АГ и сопутствующей патологией. Лерканидипин используется как в качестве монотерапии, так и в комбинации с другими антигипертензивными средствами [4, 7, 35].

В настоящее время клиницисты располагают определенным опытом применения лерканидипина при ведении больных с АГ. Согласно результатам клинического испытания лерканидипин у больных с мягкой и умеренной АГ в течение 3 недель достоверно снижал систолическое (САД) артериальное давление (АД) при дозе 5 мг на 10 мм рт.ст., при дозе 10 мг – на 15 мм рт.ст., диастолическое (ДАД) – соответственно на 8 и 10 мм рт.ст. Снижение среднего ночного АД было достоверным при дозе 10 мг: для САД – на 6 мм рт.ст., для ДАД – на 5 мм рт.ст. [14, 35]. У 32 больных с умеренной АГ прием лерканидипина в дозе 10 мг в сутки в течение 21 дня вызывал статистически достоверное снижение САД и ДАД. У 66% пациентов

наблюдалось достоверное снижение АД, у 54% больных происходила его нормализация. При увеличении суточной дозы до 20 мг эти процентные показатели увеличивались соответственно до 83% и 63%. Аналогичные данные получены при приеме препарата в течение 12 месяцев [6]. При лечении лерканидипином не отмечается постуральная гипотензия [7].

В 2004 году были проанализированы результаты проекта VALUE, в котором проводилось сравнение эффективности длительной антигипертензивной терапии (5 лет) дигидропиридиновыми антагонистами кальция и блокаторами рецепторов ангиотензина II (валсартан). Показатели частоты развития фатальных и нефатальных инфарктов миокарда, внезапной сердечной смерти, смерти от сердечной недостаточности были абсолютно идентичны 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 больных с АГ [1, 10, 17].

Экспериментальные исследования, проведенные в последние годы, свидетельствуют о наличии у Леркамена антиатеросклеротического действия. Антиатеросклеротические эффекты дигидропиридиновых БКК III поколения подтверждены и клиническими рандомизированными исследованиями. Установлено, что в небольших дозах (10 мг) лерканидипин достоверно снижает интенсивность утолщения комплекса интима-медиа каротидных артерий, который является наиболее информативным для оценки степени атеросклеротического процесса. Механизм антиатеросклеротического действия лерканидипина обусловлен активным влиянием на морфо-функциональное состояние эндотелия, снижением темпа депонирования атерогенных липопротеидов в сосудистой стенке [15]. В настоящее время обсуждается также вопрос об антиоксидантном эффекте лерканидипина, который реализуется за счет улучшения эндотелиальной функции [20]. У больных с АГ лерканидипин активизирует эндотелий-зависимую вазодилатацию путем восстановления биодоступности оксида азота, предотвращения гиперполяризации. У больных с АГ препарат снижает содержание липопротеидов, изопростанов и малонового альдегида.

По данным метаанализа БКК дигидропиридинового ряда являются антигипертензив-

ными препаратами с наиболее значительным потенциалом относительно снижения риска цереброваскулярных нарушений. Учитывая, что лерканидипин – современный дигидропиридиновый антагонист кальция III поколения – принадлежит к тому же фармакологическому классу, что и широко используемый в неврологической практике антагонист кальция нимодипин, представляют интерес данные о влиянии лерканидипина на мозговое кровообращение [19, 27, 28, 38]. Как известно, АГ вызывает морфо-функциональные изменения церебральных сосудов. Исходя из этого положения, был проведен в эксперименте 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, чем нимодипин, положительное влияние на морфо-функциональное восстановление сосудов мозга [17, 27, 28, 38]. В данном исследовании преимущество лерканидипина перед нимодипином в отношении воздействия на сосуды обусловлено не только гипотензивными свойствами препарата, поскольку другие препараты, при такой же степени выраженности гипотензивного эффекта, не оказывают аналогичного вазопротекторного влияния. В последние годы установлена уникальная способность 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, 27, 28, 38]. 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. Данные приведенных исследований, безусловно, требуют дальнейшего клинического подтверждения полученных результатов для решения вопроса о возможности самостоятельного использования лерканидипина в лечении больных с хронической цереброваску-

лярной патологией. Вместе с тем, уже сегодня, выбирая препарат для лечения больного с АГ и сопутствующей цереброваскулярной патологией, можно полагать, что в классе БКК предпочтение следует отдавать лерканидипину.

По данным В.А. Визира, А.Е. Березина (2007) лерканидипин в дозе 10 мг/сутки 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 [25, 26].

Препарат характеризуется хорошей переносимостью, не вызывает активации симпато-адреналовой системы. Полученные в последнее время сведения о дополнительных антиоксидантных свойствах и церебропротекторном эффекте лерканидипина позволяют предположить новые перспективы его клинического использования.

Цель работы – анализ центральных механизмов действия лерканидипина у больных с гипертонической дисциркуляторной энцефалопатией II стадии.

Материалы и методы

В комплексном клинико-неврологическом исследовании приняли участие 15 больных с гипертонической ДЭ 1-2 стадии. Средний возраст исследуемой группы составил $63,3 \pm 3,4$ лет. 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 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 гипертоническая дисциркуляторная энцефалопатия устанавливался в соответствии с общепринятыми критериями (Захаров, 2009). Все больные принимали лерканидипин в дозе 10 мг в течение 1 месяца.

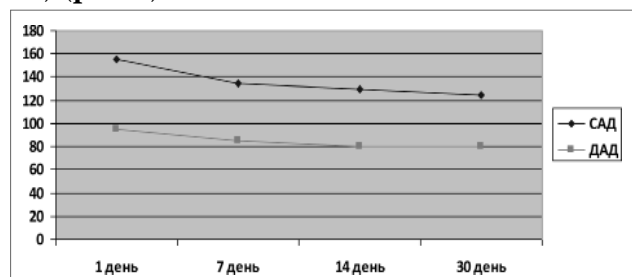
Статистическую обработку данных проводили с помощью программного обеспечения Statistica 6,0. Рассчитывали среднее значение, ошибку среднего и статистическую значи-

мость 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 день терапии АД достигало целевых значений и находилось в пределах 120-130/80 мм рт.ст. в течение 30 дней исследования. У больных улучшилось субъективное состояние больных: 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 вертебро-базиллярного бассейнов. Установлено, что у больных ГДЭ II стадии лерканидипин статистически достоверно увеличивает ЛССК в правой и левой ВСА (до лечения составляла $60,24 \pm 1,88$ см/с, после лечения - $70,67 \pm 2,26$ см/с; до лечения составляла $62,42 \pm 2,25$ см/с, после лечения - $73,67 \pm 2,12$ см/с соответственно) (рис. 1).



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

Для больных с ГДЭ II стадии характерны изменения биоэлектрической активности головного мозга: снижение мощности в диапазоне быстрых ритмов (α , β), частоты α -ритма и повышение в общей структуре ЭЭГ удельного веса медленной активности в диапазоне Δ - θ -ритмов [8, 9, 30].

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

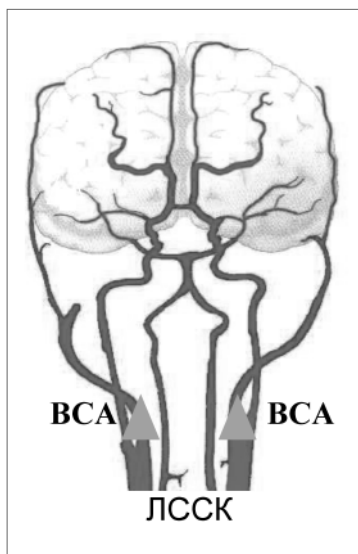


Рисунок 1 Изменение показателей церебральной гемодинамики в сосудах каротидного бассейна у больных ГДЭ II стадии под влиянием лерканидипина

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, 2, 3).

Следует акцентировать внимание на влиянии лерканидипина на биоэлектрическую активность головного мозга в лобных отделах, так как у больных с ГДЭ отмечается вторичная дисфункция лобных долей головного мозга, которые отвечают за регуляцию произвольной деятельности: формирование мотивации, выбор цели деятельности, построение программ (Лурия) [2, 32]. Снижение мощности в диапазоне θ -ритма на фоне повышения мощности α -ритма в лобных областях у больных ГДЭ под влиянием лерканидипина можно рассматривать как электроэнцефалографическое проявление коррекции функциональной активности лобных областей.

Принимая во внимание, что пейсмекером стволовых ритмов ЭЭГ являются таламо-кортикальные структуры, изменения под влиянием лерканидипина в определенной степени свидетельствуют о влиянии препарата на функциональное состояние этих структур. У больных ГДЭ II стадии отмечены также полушарные особенности действия лерканидипина на мощность медленных ритмов, характеризующихся 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 [34].

Заключая анализ влияния лерканидипина на электрогенез мозга у больных с ГДЭ, следует подчеркнуть гармонизирующее влияние лерканидипина на биоэлектрическую активность головного мозга, проявляющееся снижением уровня мощности в диапазоне медленной активности на фоне повышения мощности в диапазоне - альфа-ритма, что свидетельствует о центральных 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 лерканидипина на функциональное состояние мозга у больных ГДЭ II стадии был 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 вертебро-базиллярного бассейнов свидетельствует о том, что у больных ГДЭ II стадии под влиянием курсового приема лерканидипина усиливаются взаимосвязи между показателями церебральной гемодинамики и мощностью в диапазоне медленных и α -ритма на фоне снижения взаимосвязи с быстрыми ритмами (рис. 2). 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 -ритма до - 2, после - 9,

Таблица 1 Характеристика 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

α -2-ритма до - 1, после - 19, β 1-ритма до - 21, после - 0 и β 2-ритмов до - 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 таламокортикальные волокна формируют ритмическую активность соответствующих зон коры [5, 24]. Установлено, что кальциевые каналы T- 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, определяющим частоту ритмического разряда нейронов. Таким образом, частота изменения концентрация кальция в цитоплазме и активность кальциевых каналов нейрона является ключевым механизмом нейрофизиологии биоэлектрической активности головного мозга [16, 33].

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.

Таким образом, результаты комплексного анализа влияния лерканидипина на функциональное состояние мозга у больных с ГДЭ свидетельствует 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.

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

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	0,87±0,04
Висок	1	0,83±0,17	0,68±0,11
	2	0,75±0,12	0,71±0,05

Таблица 3 Характеристика мощности в диапазоне альфа-1-ритма у пациентов с ДЭ до и после приема Леркаменом

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

Выводы

1. У больных ГДЭ II стадии под влиянием курсового приема лерканидипина в дозе 10 мг целевые уровни АД были достигнуты на 7 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 (обоих ВСА).
3. У больных ГДЭ II стадии курсовой прием

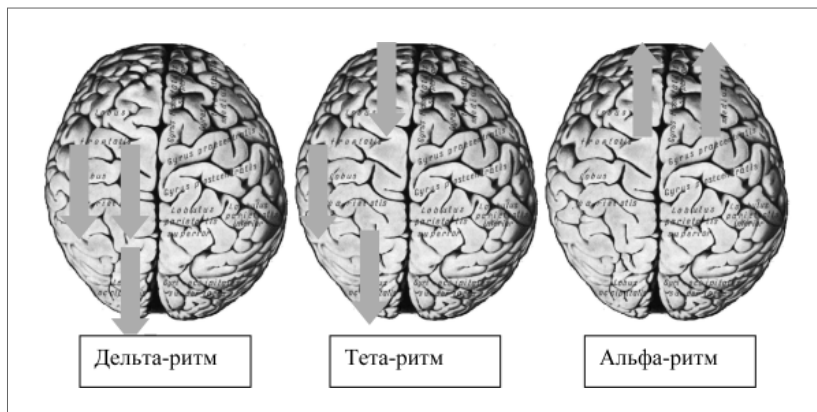


Рисунок 2 Динамика мощности основных ритмов ЭЭГ у больных дисциркуляторной энцефалопатией под влиянием лерканидипина

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 электрогенез мозга.

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 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 Ca²⁺ channel plays a crucial role in stabilizing sleep // Proc. Nat. Acad. Sci. USA. - 2005. - V. 102, № 5. - P. 1743-1748.
4. Angelico P., Guarnieri L., Leonardi A. et al. 1999. Vascular selective effect of lercanidipine and other 1,4 dihydropyridines in isolated rabbit tissues. J Pharm Pharmacol, 51:709-14.
5. Bang L.M., Chapman T.M., Goa K.L. 2003. Lercanidipine: a review of its efficacy in the management of hypertension. Drugs, 63:249-72.
6. Barbagallo M., Barbagallo S.G. 2000. Efficacy and tolerability of lercanidipine in monotherapy in elderly patients with isolated systolic hypertension. Aging (Milano), 12:375-9.
7. Barrios V., Calderon A., Navarro A. et al. 2004. Lercanidipine is an effective and well tolerated drug in essential hypertension, independently of the cardiovascular risk. The Laura study. J. Hypertens, 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. - 69 (3). - 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. - V. 10, № 1. - P. 82-83.
10. Bellosta S., Bernini F. 2000. Lipophilic calcium antagonists in antiatherosclerotic therapy. Curr Atheroscler Rep, 2:76-81.
11. Borghi C., Prandin M.G., Dormi A. et al. 2003. Improved tolerability of the dihydropyridine calcium_channel antagonist lercanidipine: the lercanidipine challenge trial. Blood Press, Suppl 1:14-21.
12. Brown M.J., Palmer C.R., Castaigne A. et al. 2000. 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, 356:366-72.
13. Cesarone M.R., Incandela L., Ledda A. et al. 2000. Pressure and microcirculatory effects of treatment with lercanidipine in hypertensive patients and in vascular patients with hypertension. Angiology, 51: S53-63.
14. Collins R., Peto R., MacMahon S. et al. 1990. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 2, Shortterm reductions in blood pressure: overview of randomised drug trials in their epidemiological context. Lancet, 335:827-38.
15. Digiesi V., Fiorillo C., Cosmi L. et al. 2000. Reactive oxygen species and antioxidant status in essential arterial hypertension during therapy with dihydropyridine calcium channel antagonists. Clin Ter, 151:15-8.
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. 2003. Short versus longterm effects of different dihydropyridines on sympathetic and baroreflex function in hypertension. Hypertension, 41:558-62.
18. Herbette L.G., Vecchiarelli M., Sartani A. et al. 1998. Lercanidipine: short plasma half-life, long duration of action and high cholesterol tolerance. Updated molecular model to rationalize its pharmacokinetic properties. Blood Press Suppl, 2:10-7.
19. Hollenberg N.K. 2002. Observations on the safety of lercanidipine: adverse event data from placebo-controlled trials. Am J Hypertens, 15: 58A-9.
20. Incandela L., Belcaro G., Cesarone M.R. et al. 2001. Oxygen-free radical decrease in hypertensive patients treated with lercanidipine. Int Angiol, 20:36-40.
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. - V. 9. - P. 271-291.
22. Kostis J.B. 2003. Treatment of hypertension in older patients: an updated look at the role of calcium antagonists. Am J Geriatr Cardiol, 12: 319-27.
23. Marx A., Lichtenthal A., Milbredt C. et al. 2004. Effect of antihypertensive therapy with a new third generation calcium antagonist lercanidipine on patients with concomitant diseases. J Hypertens, 22(Suppl 2):S 236.
24. Sherman S.M., Guillery R.W. Exploring the thalamus and its role in cortical function. - Cambridge, MA: MIT Press, 2006.
25. 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, № 4. - 2007.
26. Візір В.А., Волошина І.М. «Лерканидипін: нові аспекти патогенетичного лікування у хворих на гіпертонічну хворобу». - Артеріальна гіпертензія. - №3 (29). - 2013. - С. 7-10.
27. Долженко М.Н. «Первичная профилактика инсульта: фокус на лерканидипин». - «Новости медицины и фармации», 01-02. 2012.
28. 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. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2009. - С. 489-494.
29. Захаров В.В. Клиника, диагностика и лечение дисциркуляторной энцефалопатии // Русский медицинский журнал. 2009. - Т. 17, № 2. - С. 140-144.
30. Кузнецова С.М. «Атеротромботический и кардиоэмболический инсульт (восстановительный период)»/С.М. Кузнецова - Макаров: КЮТ «София», 2011. - 188 с.
31. 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.
32. Лурия А.Р. Высшие корковые функции человека. М.: Изд-во МГУ. - 1969.
33. Пилипонич А.А., Захаров В.В., Дамулин И.В. Лобная дисфункция при сосудистой деменции // Клиническая геронтология. 2001. - Т. 5, № 6. - С. 35-41.
34. 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.
35. Сиренко Ю.М. «Гіпертонічна хвороба і артеріальні гіпертензії». - Донецьк: Видавець Заславський О.Ю., 2011. - 304 с.
36. Стариков П.В., Крылова А.С., Степанова Е.Ю. «Эффективность Омарона у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией». Русский медицинский журнал, № 3. - 2009.
37. Суслина З.А. Очерки ангионеврологии. М: Издательство «Атмосфера». 2005. - 386 с.
38. Табеева Г.Р., Азимова Ю.Э. «Цереброваскулярные расстройства в пожилом возрасте». - М: Практическая медицина, 2010. - 56 с.

(Надійшло до редакції 10.12.2013 р.)