

Антагонисты кальциевых каналов и их возможности в современной неврологии, терапии и нейрохирургии

С.Г. Бурчинский

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

В статье рассмотрены современные взгляды на стратегию лечения нарушений функций мозга ишемического генеза при ангионеврологической патологии. С этой точки зрения проанализированы требования к выбору оптимального фармакологического инструмента отмеченной стратегии. Особое внимание уделено механизмам действия и особенностям клинического применения препаратов – блокаторов кальциевых каналов и, в частности, нимодипина (Нитопина) – средства с уникальными клинко-фармакологическими свойствами, позволяющими реализовать стратегию патогенетически обоснованной нейропротекторной фармакотерапии при цереброваскулярной, а также нейрохирургической и терапевтической патологии. Детально рассмотрены клинко-фармакологические эффекты нимодипина (Нитопина) и возможности его применения в клинической практике.

Ключевые слова: цереброваскулярная патология, нейропротекция, нимодипин.

Сосудистые поражения головного мозга и связанные с ними неврологические и общесоматические расстройства являются сегодня одной из ведущих проблем современной медицины. Вершиной «айсберга» цереброваскулярных заболеваний являются инсульты и острые церебральные сосудистые кризы. Однако не меньшую роль в структуре неврологической заболеваемости, особенно в пожилом и старческом возрасте, играют и хронические формы сосудистой мозговой недостаточности и, в частности, дисциркуляторная энцефалопатия (ДЭ). В их основе лежат атеросклеротические изменения сосудов головного мозга [10].

При этом в клинической практике нередко упускается из виду или не в должной мере учитывается то обстоятельство, что основой, фундаментом для клинической манифестации, как ангионеврологической, так и нейродегенеративной патологии, в старости служат уже имеющиеся «физиологические» возрастные изменения нейромедиаторных и нейрометаболических процессов, биосинтеза белков и др. Таким образом, старение формирует предпосылки для развития патологического процесса, обуславливает специфику течения заболеваний в старости, определяет своеобразие действия лекарственных средств и соответственно, выбор адекватного инструмента фармакотерапии [4, 12]. Поэтому лечение неврологических и терапевтических заболеваний в старости без учета необходимости коррекции собственно возрастных изменений, лежащих в основе их развития, в значительной мере обречено на неудачу.

Если на начальной стадии развития ДЭ ведущим симптомокомплексом являются проявления церебрастении, то при прогрессировании заболевания возникают двигательные нарушения, резкое ослабление памяти, появляются преходящие сосудистые кризы, то есть симптомы, существенно ограничивающие трудоспособность и социальную адаптацию. В дальнейшем возможно развитие сосудистой деменции, экстрапирамидного синдрома, различных грубых очаговых поражений, приводящих к инвалидизации больных.

Сосудистая деменция является второй по частоте причиной слабоумия в пожилом и старческом возрасте после болезни Альцгеймера и диагностируется у 20–40% лиц после 65 лет [6]. Кроме того, и в патогенезе болезни Альцгеймера важную роль играет сосудистый компонент, усугубляющий первичные нейродегенеративные нарушения.

Существенное место занимают сосудистые нарушения и в нейрохирургической практике. Одной из наиболее распространенных форм нейрохирургической патологии является субарахноидальное кровоизлияние (САК), также возникающее преимущественно после 60 лет в результате разрыва сосудистой аневризмы или черепно-мозговой травмы [2]. При этом основной причиной инвалидизации больных или летального исхода служит рефлекторный спазм церебральных сосудов [16], могущий в ряде случаев способствовать развитию вторичного ишемического инсульта, являющегося наиболее грозным осложнением САК.

Кроме того, известна роль церебральных сосудистых нарушений в патогенезе и других форм патологии ЦНС, в частности, аффективных расстройств, алкоголизма и др.

В итоге становится понятным особое внимание исследователей и клиницистов к вопросам патогенеза и, соответственно, патогенетически обоснованной терапии острых и хронических нарушений мозгового кровообращения различного генеза.

Вазотропная терапия является гораздо более широким понятием, чем обычно подразумеваемое под ней лекарственное воздействие непосредственно на сосудистую стенку. В идеале конечной целью применения вазотропного средства является оптимизация всей системы периферической гемодинамики в целом, то есть нормализация тонуса и обменных процессов в стенке сосуда, улучшение реологических свойств крови, профилактика тромбообразования и ишемических поражений органов и систем, стимуляция обменных и белоксинтетических процессов в тканях. Именно подобный комплексный фармакологический эффект, реализующийся в рамках ЦНС и включающий в себя собственно вазотропный, нейропротекторный и ноотропный компоненты, представляется абсолютно необходимым условием успешной фармакотерапии столь сложной и многозвеньевой в патогенетическом и клиническом плане патологии, как цереброваскулярные и нейродегенеративные заболевания головного мозга. Применение лекарственного средства, обладающего описанным выше механизмом действия, позволяет:

- 1) проводить необходимую в данном случае патогенетически обоснованную терапию;
- 2) избежать возникновения проблем, связанных с полипрагмазией: увеличения частоты побочных эффектов, учащения частоты нежелательных межлекарственных взаимодействий, создания неудобств для врача и больного при реализации схемы лечения и, наконец, существенного удорожания последнего при одновременном приеме большого количества различных препаратов;

3) обеспечивать реальную фармакопрофилактику развития возможных осложнений на основе лучшей прогнозируемости результатов лечения [3].

В этой связи особого внимания заслуживают лекарственные препараты – блокаторы кальциевых каналов и, в частности, нимодипин.

В настоящее время не подлежит сомнению важнейшая роль ионов кальция как в обеспечении нормальной деятельности нервной системы, так и в развитии различных форм ее патологии. Ионы кальция обеспечивают физиологическую регуляцию проведения нервного импульса, участвуя в поддержании трансмембранного электрического потенциала, в осуществлении рецептор-эффекторных реакций (через систему протеникиназы и кальмодулина), в поддержании оптимального уровня нейропластичности нейронов (способности к адаптации путем активации роста дендритов и образования новых синапсов и т.д.). При этом основное значение принадлежит поддержанию физиологического баланса вне- и внутриклеточной концентрации ионов кальция, определяющего полноценность клеточного ответа на различные экзо- и эндогенные воздействия. Упомянутый баланс обеспечивается участием в транспорте ионов кальция через нейрональную мембрану специфических «медленных» ионных каналов, в свою очередь подразделяющихся на: а) каналы, реагирующие на изменение электрического потенциала мембраны; и б) каналы, связанные со специфическими NMDA-рецепторами, активируемыми возбуждающими нейромедиаторами, в частности глутаматом [1, 8, 13, 22]. При избыточной стимуляции NMDA-рецепторов проявляется феномен эксайтотоксичности, связанный с чрезмерным поступлением кальция в клетку, и приводящий к повреждению и гибели нейронов.

С клинической точки зрения важнейшим фактором «запуска» каскада патологических реакций в ЦНС, способствующего повышению внутриклеточной концентрации кальция, является гипоксия вследствие недостаточности мозгового кровотока. При этом необходимо подчеркнуть, что дефицит кислорода служит только первичным «толчком» к развитию целого патофизиологического комплекса в тканях мозга, включающего в себя нарушения энергообеспечения клетки, ослабление белоксинтетических процессов, образование свободных радикалов, приводящих к вторичным повреждениям клеточных структур и т.д. Также необходимо отметить, что аналогичный механизм играет важную роль и в патогенезе нейродегенеративных заболеваний мозга, в частности, болезни Альцгеймера. Поэтому направленное фармакологическое воздействие, способствующее нормализации кальциевого баланса в нейронах и, соответственно, предотвращающее развитие тяжелых осложнений – цереброваскулярной и нейродегенеративной патологии, в том числе неврологического дефекта, когнитивных нарушений и т.д., следует рассматривать как ключевой инструмент клинической фармакотерапии самых разнообразных заболеваний. Основой такого воздействия является применение блокаторов кальциевых каналов.

Лекарственные препараты – блокаторы кальциевых каналов – применяются в практической медицине еще с конца 60-х гг. XX ст. В настоящее время известно свыше 10 препаратов данной группы. Их фармакологические эффекты определяются блокадой мембранных каналов, обеспечивающих поступление ионов кальция внутрь клетки и, в итоге, нормализацией соотношения вне- и внутриклеточного кальция в условиях патологии.

Однако подавляющее большинство этих лекарственных средств не проникает через гематоэнцефалический барьер. Такие «классические» препараты данной группы, как верапамил, нифедипин, дилтиазем и ряд других, нашли свое применение в кардиологической практике. Благодаря своей способности нормализовать внутрисердечную проводимость и тонус периферических сосудов они успешно используются в качестве

антиаритмических, антиангинальных и антигипертензивных средств.

В то же время существует единственный препарат – блокатор кальциевых каналов, эффективно проникающий в ЦНС и обладающий специфической тропностью к церебральным сосудам. Этим препаратом является *нимодипин*. Благодаря своему уникальному механизму действия среди нейротропных средств и комплексному нейрофармакологическому эффекту, нимодипин занимает совершенно особое положение в современной клинической практике среди других вазотропных, ноотропных и нейропротекторных средств, заслуживающее более подробного анализа.

Нимодипин по своей химической структуре относится к производным дигидропиридина, а по своему механизму действия – к блокаторам потенциал-зависимых кальциевых каналов L-типа. Нимодипин, проникая через гематоэнцефалический барьер, избирательно связывается со специфическими дигидропиридиновыми рецепторами, являющимися составной частью кальциевых каналов L-типа [9]. Результатом этого является существенное ограничение поступления ионов кальция внутрь нейронов и соответственно снижение внутриклеточной концентрации кальция. Важно отметить, что данные рецепторы локализованы в ЦНС как на нейрональных и глиальных мембранах, так и в сосудистой стенке, что определяет наличие у нимодипина двойного эффекта – собственно нейротропного и вазотропного действия. В итоге отмеченный уникальный механизм действия нимодипина приводит к реализации следующих фармакологических эффектов:

1) *Нейропротекторное действие*, проявляющееся в снижении активации перекисного окисления липидов и образования свободных радикалов; уменьшении нейротоксического действия лактата; ослаблении проявлений феномена эксайтотоксичности, возникающего в результате активации глутаматных рецепторов.

2) *Ноотропное действие*, проявляющееся в благотворном влиянии на нарушенные в условиях гипоксии и в процессе старения когнитивные и поведенческие функции, различные типы памяти и др., за счет активации роста дендритов и образования новых межнейронных связей, то есть улучшения пластических функций нейронов, их адаптационно-компенсаторных возможностей.

3) *Вазотропное действие*, обусловленное влиянием на кальциевые каналы гладкомышечных клеток церебральных сосудов, особенно мелкого и среднего калибра, и проявляющееся предотвращением и/или ликвидацией сосудистого спазма, улучшением микроциркуляции и мозгового кровотока в целом без свойственного многим вазотропным средствам феномена «обкрадывания»; при этом специфическим феноменом является воздействие нимодипина именно на зоны мозга с нарушенным кровоснабжением, то есть направленное влияние на патологический очаг без существенного изменения перфузии в неповрежденных участках.

4) *Нейромедиаторное действие*, проявляющееся в увеличении содержания дофамина в базальных ганглиях и уменьшении степени снижения содержания ацетилхолина и серотонина в мозговых структурах при старении, то есть нейрогеропротекторный эффект.

5) *Антиатерогенное действие*, связанное со стабилизацией мембранных структур эндотелиальных клеток сосудов [2, 9, 11, 12, 17, 20, 23, 27].

Подобным спектром действия не обладает ни одно из известных сегодня нейротропных средств. Важно подчеркнуть, что отмеченное комплексное, интегральное действие нимодипина на самые различные звенья патогенеза разных форм церебральной патологии вполне соответствует сложному многозвеньевому механизму их возникновения и развития, поэтому нимодипин с полным правом может быть назван инструментом ком-

плексной, патогенетически обоснованной терапии в неврологии, психиатрии и нейрохирургии. Рассмотрим подробнее сферу применения и перспективы использования нимодипина в клинической практике.

Одним из основных показаний к применению нимодипина служат САК в результате разрыва аневризмы и/или черепно-мозговой травмы. Нимодипин при раннем применении (в первые 4 сут после САК различного генеза) эффективно предотвращает развитие вторичного рефлекторного вазоспазма и, соответственно вторичного ишемического инсульта и неврологического дефекта – одного из наиболее частых и тяжелых осложнений упомянутой формы патологии, возникающей примерно у 2/3 таких больных [5, 7]. Следует подчеркнуть, что эффективность лечения нимодипином в данном случае составляет 65–75% [5, 26, 28], что является весьма высоким показателем. Клиническая эффективность нимодипина при САК верифицирована данными томографического исследования, засвидетельствовавшими существенное уменьшение выраженности очаговых изменений в мозге после приема препарата у больных САК [7, 14]. В настоящее время применение нимодипина является «золотым стандартом» фармакотерапевтического воздействия при данной форме патологии. Обычно назначают препарат в дозе 48 мг/сут внутривенно с последующим переводом на пероральную форму препарата в дозе 360 мг/сут в течение 7 дней [6].

Особое место занимает применение нимодипина при ишемическом инсульте (ИИ). Как известно, в острой стадии ИИ важнейшая роль отводится восстановлению кровотока в ишемизированной зоне, нейропротекции ишемической «полутени» и профилактике эксайтотоксичности и образования свободных радикалов в результате развития «ишемического каскада» [5]. В восстановительный (нейрореабилитационный) период, помимо профилактики повторной ишемии, показаны препараты, улучшающие метаболизм мозга и повышающие адаптационно-компенсаторный потенциал нейронов, то есть обладающие выраженным нейропротекторным действием [6].

В нейрореабилитационный период (в сроки от 6 мес до 1 года после ИИ) применение нимодипина в дозе 180 мг/сут в течение 24 дней сопровождалось уменьшением субъективных симптомов (головная боль, головокружение), улучшением психоэмоционального статуса, а объективно – повышением линейной скорости кровотока, причем в большей степени именно в пораженных ИИ бассейнах кровоснабжения мозга, а также нормализацией ЭЭГ и активизацией речевой функции [9]. По мнению ряда авторов, терапию нимодипином у таких больных следует продолжать в течение 6 мес [1].

В последнее время весьма интенсивно проводились исследования, посвященные изучению эффективности нимодипина при различных формах деменций, в частности при сосудистой деменции и болезни Альцгеймера, то есть при формах патологии, традиционно трудно поддающихся фармакотерапевтическому воздействию. При этом важно отметить, что несмотря на известные клинические и патоморфологические различия между сосудистой деменцией и болезнью Альцгеймера считается, что цереброваскулярная недостаточность и нейродегенеративный процесс в ряде случаев могут быть взаимосвязаны между собой, причем сосудистая недостаточность может играть роль пускового фактора. Не меньшее значение имеют при этом и собственно возрастные изменения сосудов и ткани мозга, в значительной степени усугубляющие проявления кальциевого дисбаланса в результате хронической ишемии ЦНС и способствующие развитию дисциркуляторной энцефалопатии и сосудистой деменции, являющихся типичными примерами возраст-зависимой патологии.

Основой успешного применения нимодипина при различных формах слабоумия является его способность к по-

вышению мозгового кровотока, улучшению функционирования нейронов в условиях гипоксии и активации нейропластических процессов. В рамках многоцентровых клинических испытаний была установлена высокая эффективность данного препарата (в дозах 90–120 мг/сут в течение 3–6 мес) в нормализации когнитивных и поведенческих функций у больных с сосудистой деменцией [20] и болезнью Альцгеймера [18]. Результаты были верифицированы путем применения метода психометрического тестирования, а также анализа зрительных и слуховых потенциалов. В наибольшей степени положительная динамика проявилась в сферах слухоречевой памяти, внимания, способности к обучению. Параллельно у больных с сосудистой деменцией улучшались и двигательные функции. Важно подчеркнуть, что наиболее перспективно применение нимодипина на начальных стадиях заболевания, при отсутствии сформировавшегося психического дефекта, что позволяет повысить качество жизни таких больных и предотвратить дальнейшее прогрессирование патологии, то есть при возможности реализации свойственного нимодипину истинного нейрорепротекторного фармакопрофилактического эффекта. Об этом свидетельствуют результаты применения нимодипина у предметных больных с ДЭ и наличием начальных когнитивных расстройств [15].

Совершенно особое место с точки зрения применения ноотропных и вазотропных средств занимает использование нимодипина как инструмента фармакотерапии аффективной патологии и, в частности, биполярных расстройств. Хотя механизмы его клинической эффективности при данной форме патологии остаются еще недостаточно изученными, вероятно, они связаны с нейропротекторными и антиоксидантными эффектами препарата. Было установлено, что нимодипин является эффективным средством лечения неосложненных маниакальных состояний, а также резистентных форм биполярных расстройств с частыми сменами фаз и рекуррентных расстройств с краткими депрессивными эпизодами [19]. Добавление к схеме лечения карбамазепина повышает эффективность терапии нимодипином [25].

Таким образом, из приведенного краткого анализа фармакологических свойств и опыта клинического применения нимодипина можно сделать вывод об исключительно своеобразном и обширном спектре его клинических возможностей. Необходимо подчеркнуть, что эффективность нимодипина доказана при таких формах патологии, возможности фармакотерапии которых, в целом, весьма ограничены. Наличие у данного препарата нейропротекторных, ноотропных и вазотропных свойств и в то же время принципиальное отличие его от классических представителей ноотропных и вазотропных средств формируют особую «нишу» для нимодипина в неврологической, терапевтической и нейрохирургической практике.

К числу несомненных достоинств нимодипина относится отсутствие накопления в организме и формирования привыкания к нему в процессе лечения. Отсутствуют и прямые противопоказания к приему данного препарата. В то же время требуется осторожность в его применении при наличии выраженного отека головного мозга и внутричерепной гипертензии, при артериальной гипотензии, а также при беременности. При выраженной гипотензии и тяжелых поражениях печени и почек применять нимодипин не рекомендуется.

Побочные эффекты при приеме нимодипина встречаются редко и в основном проявляются в виде гипотензии, диспепсических расстройств, экстрасистолии, гиперемии лица, что, как правило, не требует отмены лечения и может быть устранено уменьшением дозы препарата.

Среди препаратов нимодипина на фармацевтическом рынке Украины следует отметить препарат Нитопин («Гранд Медикал Групп АГ»), выпускаемый в форме таблеток, содержащих 30 мг нимодипина и полностью соответствующий европейским стандартам качества. В то же время Нитопин является одним из наиболее доступных препаратов нимодипина в Украине, и благодаря этому возможности его применения в различных областях клинической медицины существенно расширяются.

Антагоністи кальцієвих каналів та їх можливості у сучасній неврології, терапії і нейрохірургії
С.Г. Бурчинський

У статті розглянуті сучасні погляди на стратегію лікування порушень функцій мозку ішемічного генезу при ангіоневрологічній патології. З цієї точки зору проаналізовані вимоги до вибору оптимального фармакологічного інструмента зазначеної стратегії. Особливу увагу приділено механізмам дії та особливостям клінічного застосування препаратів – блокаторів кальцієвих каналів, і зокрема німодипіну (Нітопіну) – засобу з унікальними клініко-фармакологічними властивостями, які дозволяють реалізувати стратегію патогенетично обґрунтованої нейропротекторної фармакотерапії при цереброваскулярній, а також нейрохірургічній і терапевтичній патології. Детально розглянуті клініко-фармакологічні ефекти німодипіну (Нітопіну) та можливості його застосування в клінічній практиці.

Ключові слова: цереброваскулярна патологія, нейропротекція, німодипін.

ВЫВОДЫ

Следует отметить, что нимодипин (Нитопин) является одним из немногих нейротропных средств, оказывающих комплексный полипатогенетический эффект при весьма обширном круге заболеваний. Сочетание высокой эффективности и безопасности препарата позволяет рассматривать его в качестве одного из наиболее действенных и перспективных средств в терапии различных заболеваний центральной нервной системы.

Calcium channels antagonists and its possibilities in modern neurology, general practitioner and neurosurgery
S.G. Burchinsky

In the present paper a modern sights to strategy of treatment of brain function's disturbances of ischemic genesis in angioneurological pathology have been looked. Based on this point of view, the requirements to choice of optimal pharmacological tool of this strategy have been analyzed. A main attention paid to mechanisms of action and peculiarities of clinical use of drugs – calcium channels blockers and in particularly to nimodipine (Nitopin) – drug with unique pharmacological and clinical properties that make possible to realize the strategy of pathogenetical pharmacotherapy in neurological, and also neurosurgical and GP pathology. A clinico-pharmacological effects of nimodipine (Nitopin) and possibilities of its use in clinical practice have been looked in detail.

Key words: cerebrovascular pathology, neuroprotection, nimodipine.

Сведения об авторе

Бурчинский Сергей Георгиевич – ГУ «Институт геронтологии имени Д.Ф. Чеботарева НАМН Украины», 04114, г. Киев, ул. Вышгородская, 67; тел.: (044) 254-15-62

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Андреев Н.А., Моисеев В.С. Антагонисты кальция в клинической медицине. – М.: РЦ «Фарммединфо», 1995. – 161 с.
2. Антагонист кальция Нимотоп в современной неврологической, нейрохирургической и психиатрической практике // Укр. Мед. Часопис. – 2001. – № 2. – С. 77–80.
3. Бурчинский С.Г. Вазотропная фармакотерапия: новые аспекты // Журн. Практ. Лікаря. – 2001. – № 6. – С. 57–60.
4. Бурчинський С.Г. Вік-залежна патологія центральної нервової системи: від фармакології – до фармакотерапії // Рац. Фармакотер. – 2010. – № 2. – С. 30–33.
5. Виничук С.М., Черенко Т.М. Ишемический инсульт: эволюция взглядов на стратегию лечения. – К., 2003. – 120 с.
6. Дамулин И.В., Захаров В.В. Нимотоп (нимодипин) в лечении сосудистых заболеваний головного мозга и деменций / Метод. рекомендації. – М., 1999. – 30 с.
7. Какаръека А. Травматическое субарахноидальное кровоизлияние // Укр. Нейрохір. Журн. – 2000. – № 1. – С. 26–30.
8. Костюк П.Г., Костюк О.П., Лук'янець О.О. Ионы кальция у функций

мозку – від фізіології до патології. – К.: Наукова думка, 2005. – 198 с.
9. Кузнецов В.В., Кузнецова С.М. Применение нимодипина в нейрореабилитации больных с последствиями ишемического инсульта // Ліки України. – 2002. – № 5. – С. 23–24.
10. Мищенко Т.С., Шестопалова Л.Ф. Дисциркуляторная энцефалопатия: современные взгляды на патогенез и диагностику // Здоров'я України. – 2006. – № 15–16. – С. 18–19.
11. Нейрометаболическая фармакотерапия. – М., 2000. – 53 с.
12. Старение мозга / Под ред. В.В. Фролькиса. – Л.: Наука, 1991. – 277 с.
13. Allborch A., Salom J.B., Torregrosa G. Calcium channels in cerebral arteries // Pharmacol. Ther. – 1995. – V. 68. – P. 1–34.
14. Barker F.G., Ogilvy C.S. Efficacy of prophylactic nimodipine for delayed ischemic deficit after subarachnoid hemorrhage. A metaanalysis // J. Neurosurg. – 1996. – V. 84. – P. 405–414.
15. Bernhardt T., Kuebler J., Erzigitte H. Impairment of cerebral function in old age: nimodipine in general practice // Eur. J. Clin. Res. – 1995. – V. 7. – P. 205–215.
16. Bracco D., Chioleri R. Vasospasm treatment in intensive care // Rev. Med. Suisse Romande. – 2000. – V. 120. – P. 355–362.
17. Campbell L.W., Hao S.Y., Thibault O. et al. Aging changes in voltage-gated calcium currents in hippocampal CA1 neurons // J. Neurosci. – 1996. – V. 16. – P. 6286–6295.
18. Eckert A. The importance of nimodipine in treatment of dementia // Pharm. Unserer Zeit. – 2005. – V. 34. – P. 392–398.
19. Goodnick P.J. The use of nimodipine in the treatment of mood disorders // Bipolar Disord. – 2000. – V. 2. – P. 165–173.
20. Inzitari D., Lamassa M., Pantoni L., Basile A.M. Therapy of vascular dementia // Arch. Gerontol. & Geriatr. – 2004. – suppl. 9. – P. 229–234.
21. Kabuto H., Yokoi I., Mori A. Neurochemical changes related to ageing in the senescence-accelerated mouse brain and the effect of chronic administration of nimodipine // Mech. Ageing Dev. – 1995. – V. 80. – P. 1–9.
22. Luiten P.G., Douma B.R., Van der Zee E.A., Nyakas C. Neuroprotection against NMDA – induced cell death in rat nucleus basalis by Ca2+ antagonist nimodipine, influence of aging and developmental drug treatment // Neurodegeneration. – 1995. – V. 4. – P. 307–314.
23. Lustig H.S., Ahern K.B., Greenberg D.A. Omega-agatoxin IVA and excitotoxicity in cortical neuronal cultures // Neurosc. Lett. – 1996. – V. 213. – P. 142–144.
24. Pantoni L., Rossi R., Inzitari D. et al. Efficacy and safety of nimodipine in subcortical vascular dementia: a subgroup analysis of the Scandinavian Multi-Infarct Dementia Trial // J. Neurol. Sci. – 2000. – V. 175. – P. 124–134.
25. Pazzaglia P.J., Post M.R., Ketter T.A. et al. Nimodipine monotherapy and carbamazepine augmentation in patients with refractory recurrent affective illness // J. Clin. Psychopharmacol. – 1998. – V. 18. – P. 404–413.
26. Popovic E.A., Danks R.A., Siu K.H. Experience with nimodipine in aneurysmal subarachnoid haemorrhage // Med. J. Aust. – 1993. – V. 158. – P. 91–94.
27. Viveros M.P., Martin S., Ormazabal M. et al. Effects of nimodipine and nifedipine upon behaviour and regional brain monoamines in the rat // Psychopharmacology. – 1996. – V. 127. – P. 123–132.
28. Zub L., Wronski J., Abraszko R., Berny W. Nimodipine treatment following severe head injury // J. Neurotrauma. – 1998. – V. 15. – Abstr. P 1–57.

Статья поступила в редакцию 30.09.2015