

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ В НЕВРОЛОГИИ

© И. В. ДАМУЛИН, 2012

УДК 615.214.2.03:616.894-053.9

ПРИМЕНЕНИЕ НИМОДИПИНА (НИМОТОПА) ПРИ СОСУДИСТЫХ КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЯХ

И. В. Дамулин

Кафедра нервных болезней Первого Московского государственного медицинского университета им. И. М. Сеченова

В статье рассматриваются механизмы действия и клинический эффект антагониста кальциевых каналов нимодипина при сосудистых когнитивных расстройствах. Этот препарат действует не только симптоматически, улучшая когнитивные и поведенческие функции у пациентов с деменцией, но и способен влиять на механизмы развития когнитивных расстройств. Побочные реакции на фоне терапии встречаются редко, что представляется особенно важным для пациентов пожилого и старческого возраста.

Ключевые слова: *сосудистые когнитивные нарушения, сосудистая деменция, лечение, нимодипин*

The article reviews the mechanism of action and clinical effect of calcium channel antagonist nimodipine in treatment of vascular cognitive disorders. This medicine acts not only symptomatically, improving cognitive and behavior functions in patients with dementia but also it can influence on pathogenesis of cognitive impairments. Adverse events develop seldom, that is especially important in case of prescribing this drug to old and senile patients.

Key words: *vascular cognitive disorders, vascular dementia, treatment, nimodipine.*

Сосудистые поражения головного мозга рассматриваются как вторая по частоте причина деменции у пожилых (примерно 20% случаев всех деменций) [35]. По некоторым данным, в зависимости от критериев, которые применялись в том или ином исследовании, частота сосудистой деменции составляет до 50% от всех случаев деменции [11]. Поскольку в основе возникновения сосудистой деменции лежит инсульт, предполагается, что продромальный период (подобно умеренным когнитивным нарушениям до развития клинической картины болезни Альцгеймера) для сосудистой деменции не характерен. Однако с внедрением в клиническую практику КТ и МРТ головного мозга представления о характере и причинах возникновения сосудистой деменции претерпели существенные изменения. В настоящее время показано, что более чем у половины больных с сосудистой деменцией до ее развития имелись умеренные когнитивные нарушения [29]. При этом примерно у 1/3–1/2 больных с патоморфологически подтвержденной сосудистой деменцией в анамнезе отсутствуют указания на перенесенный в прошлом инсульт [14].

Выраженность когнитивных нарушений при сосудистом поражении головного мозга определяется целым рядом до конца не изученных факторов, в том числе и возрастом больных. При этом когнитивные нарушения на ранних стадиях сосудистой деменции могут быть сходными с нарушениями при болезни

Альцгеймера. Сосудистая деменция проявляется нарушениями памяти по типу повышенной тормозимости следов, замедлением и быстрой истощаемостью когнитивных процессов, нарушением процессов обобщения понятий, апатией, нередко в сочетании с депрессией. Возможно наличие в клинической картине первичных расстройств высших мозговых функций (апраксии, агнозии и т. д.), что встречается гораздо реже – при локализации ишемических очагов в соответствующих отделах коры больших полушарий головного мозга (теменных, затылочных, височных, лобных).

Основными принципами терапии при сосудистых когнитивных нарушениях являются предотвращение возникновения или прогрессирования патологического процесса, улучшение когнитивных функций и общетерапевтические меры. Цель лечения – коррекция имеющихся сосудистых факторов риска и профилактика острых нарушений мозгового кровообращения, улучшение мозгового кровотока и метаболизма, а также компенсация нередко отмечающихся, особенно у пожилых больных, сопутствующих соматических заболеваний. В частности, адекватное лечение артериальной гипертензии уменьшает риск развития у лиц пожилого возраста не только деменции, но и когнитивных нарушений, не достигающих степени деменции [34]. Крайне важное значение придается коррекции расстройств, приводящих в конечном итоге к гибели нейронов, в частности воздействию на кальциевые каналы.

Ионы кальция играют важную роль в функционировании нервной и мышечной тканей. Кальций наряду с ионами натрия, калия и хлора участвует в поддержании трансмембранного электрического

Сведения об авторе:

Дамулин Игорь Владимирович – д-р мед. наук, проф. кафедры нервных болезней Первого МГМУ им. И. М. Сеченова

потенциала, что обеспечивает физиологические реакции торможения и возбуждения. Ионы кальция являются вторичным мессенджером возбуждающих нейромедиаторов, в том числе глутамата и катехоламинов. Воздействуя на протеинкиназную систему, ионы кальция способствуют повышению концентрации цАМФ. Последний активирует катаболические процессы, в том числе гликолиз и окисление липидов. Кроме того, внутриклеточные ионы кальция опосредованно – через регуляцию синтеза мембранных белков – влияют на рост дендритов и синаптогенез, что модифицирует функциональную активность нейронов в соответствии с меняющимися условиями внешней среды.

Транспорт ионов кальция через клеточную мембрану обеспечивается так называемыми медленными каналами (в отличие от быстрых каналов, через которые транспортируются ионы калия и натрия). В норме концентрация кальция выше во внеклеточной среде. Открытие медленных каналов приводит к перемещению ионов кальция внутрь клетки. Другой источник кальция – внутриклеточные резервуары (кальциосомы) и белок кальмодулин. Открытие медленных каналов на внешней мембране нейронов и увеличение концентрации внутриклеточного кальция активирует каскад биохимических реакций, в результате которых ионы кальция выходят из указанных выше внутриклеточных резервуаров в цитоплазму.

Патологическое увеличение концентрации ионов кальция во внутриклеточной среде отмечается при различных состояниях, в том числе при недостаточности мозгового кровотока, нейродегенеративных процессах, возрастных изменениях нейронов. В многочисленных экспериментальных наблюдениях показано, что повышенная концентрация ионов кальция в цитоплазме делает нейроны более уязвимыми к гипоксии и другим неблагоприятным воздействиям, приводит к преждевременной гибели нервных клеток, уменьшает пластичность нейронов. Под последним термином принято понимать готовность нейронов к функциональной модификации в процессе жизнедеятельности. Нормальная пластичность нейронов необходима, в частности, для установления нейродинамических связей при запоминании, а также при репаративных реакциях нейронов в ответ на повреждение.

Различают два типа медленных кальциевых каналов. Первый тип связан с так называемыми L-рецепторами (от англ. long-tasting large sarcosine – длительно продолжающиеся большой емкости), которые реагируют на изменение электрического потенциала клеточной мембраны. Открытие данного типа медленных каналов происходит под влиянием деполяризации мембраны в процессе формирования потенциала действия. Второй тип каналов связан с N-метил-D-аспартат (NMDA)-рецепторами, которые активируются возбуждающими нейромедиаторами, в том числе глутаматом. Активация NMDA-рецепторов под влиянием возбуждающих медиаторов (например, глутамата) может вызывать

патологический феномен эксайтотоксичности, связанный с повышенным проникновением кальция внутрь клетки с последующей гибелью нейронов. Феномен эксайтотоксичности играет роль в патогенезе ряда неврологических заболеваний, при этом собственно смерть клетки может быть следствием как некроза, так и апоптоза (программированная смерть клетки). Выход ионов кальция из клетки обеспечивается деятельностью $\text{Ca}^{2+}/\text{K}^{+}$ -АТФазы.

Антагонисты кальциевых каналов довольно широко используются в неврологической практике и рассматриваются в качестве одной из групп препаратов, потенциально способных замедлить прогрессирование когнитивных расстройств [16, 23]. Особое место среди этой группы препаратов занимает нимодипин (Нимотоп, Байер), что обусловлено его лучшей способностью проникать через гематоэнцефалический барьер – с существенно меньшим влиянием на периферические сосуды [26, 40]. Основные показания для применения нимодипина – профилактика церебрального вазоспазма при субарахноидальном кровоизлиянии, ишемический инсульт, мигрень, кластерная головная боль, хроническая сосудистая мозговая недостаточность, в том числе и сосудистая деменция, а также деменции иного генеза (включая болезнь Альцгеймера) и додементные когнитивные расстройства [5, 26, 40]. Препарат широко применяется в европейских странах [40], причем в Испании считается, что при когнитивных нарушениях наиболее целесообразно применять его на додементной стадии [26].

Действие нимодипина на центральную нервную систему обусловлено его влиянием на нейроны, мозговые сосуды и глию. Нейрональный эффект нимодипина связан с блокированием L-типа кальциевых каналов, составляющих около 30% всех кальциевых каналов нейронов, при этом не отмечается резкого снижения уровня внутриклеточного кальция. Таким образом, нимодипин скорее является модулятором, а не ингибитором кальцийзависимых нейрональных процессов. Довольно хорошо изучен нейропротективный эффект нимодипина при церебральной ишемии. Имеются данные об эффективности этого препарата при эклампсии, аноксической энцефалопатии [40].

Даже принимая во внимание прямое воздействие нимодипина на нейроны, нельзя исключить возможность и того, что положительный эффект этого препарата при церебральной ишемии и когнитивных расстройствах у пожилых может быть обусловлен сосудорасширяющим действием. Вазоактивный эффект нимодипина обусловлен воздействием на кальциевые каналы гладкомышечных клеток сосудистой стенки. В экспериментальных условиях показано свойство нимодипина предотвращать тоническое сокращение гладкой мускулатуры артерий головного мозга и расширять артерии мягкой мозговой оболочки, способствовать восстановлению ауторегуляции мозгового кровотока при субарахноидальном кровоизлиянии [19]. Увеличение мозгового кровотока под влиянием нимодипина связано с вазоактивным, а не

с метаболическим эффектом препарата, поскольку степень утилизации кислорода при этом не меняется. Увеличение мозгового кровотока отмечается при любом способе введения препарата – внутриа­ртериальном, внутривенном и пероральном [40].

Протективное действие нимодипина на сосуды головного мозга проявляется значительным уменьшением выраженности возрастных микроциркуляторных изменений, причем степень улучшения коррелирует с длительностью лечения. Длительно существующие нарушения кальциевого гомеостаза, характерные для старения, рассматриваются по своей патологической значимости как массивное значительное поступление ионов кальция в клетки, индуцированное ишемией [16]. Уменьшая проникновение ионов кальция в гладкомышечные клетки церебральных сосудов, нимодипин приводит к снижению их тонуса и увеличению мозгового кровотока. При этом преимущественный эффект препарата отмечается в пораженной зоне, а не в сохранных отделах головного мозга [26]. Это объясняет, почему на фоне назначения нимодипина не возникает феномена “обкрадывания”. Подобный эффект является желательным при состояниях, при которых мозговой кровоток снижен, например при сосудистой деменции. На фоне назначения нимодипина примерно на треть снижается выраженность процессов перекисного окисления липидов [40]. Следует заметить, что действие нимодипина на сосуды связано не только с его способностью блокировать поступление ионов кальция внутрь клетки, но и с возможным влиянием на α_2 -адренорецепторы [1]. Клиническое значение влияния нимодипина на глию остается неясным.

Нейропротективный эффект нимодипина был подтвержден в целом ряде экспериментальных исследований [13, 20]. В частности, было показано, что нимодипин способствует увеличению выживаемости нейронов при моделировании гипоксического повреждения головного мозга [13, 20, 40]. На фоне назначения нимодипина отмечено уменьшение зоны инфаркта мозга у экспериментальных животных и благоприятное влияние препарата на электроэнцефалографические показатели. Одной из удачных комбинаций препаратов в плане уменьшения зоны инфаркта рассматривается совместное назначение нимодипина с цитиколином [40]. Также в эксперименте была продемонстрирована способность нимодипина уменьшать выраженность связанных с возрастом нарушений ходьбы [16].

Поскольку ионы кальция играют роль в различных метаболических процессах, нейропротективный эффект нимодипина имеет несколько составляющих. Было показано, что препарат уменьшает связанное с деполяризацией мембраны повышение концентрации внутриклеточного кальция, блокируя таким образом один из известных путей гипоксического повреждения нейронов [28]. Также была продемонстрирована способность нимодипина уменьшать нейротоксическое действие лактата [28] и снижать концентрацию свободных радикалов в ишемизированных нейронах [31]. Последнее имеет важное значение не только для

сосудистых, но и для первично-дегенеративных поражений головного мозга, в том числе и у пациентов пожилого и старческого возраста. В экспериментальных условиях было показано, что сочетанное применение нимодипина с антагонистом глутаматных NMDA-рецепторов МК-801 позволяет на 82% уменьшить повреждение нейронов, вызванное введением N-метил-D-аспартата [37]. Сходные данные о нейропротективном эффекте нимодипина были получены P. Luiten и соавт. [27]. При этом следует учитывать большую подверженность нейронов при старении колебаниям уровня кальция [16].

Следует подчеркнуть, что активации глутаматергических NMDA-рецепторов в патогенезе деменций различного генеза придается особое значение. В нормальных условиях активация NMDA-рецепторов связана с пластичностью структур центральной нервной системы и играет определенную роль в таких процессах, как обучение и память. Однако при патологических состояниях избыточная длительная активация этих рецепторов может приводить к гибели нейронов. На супраспинальном уровне NMDA-рецепторы локализованы в гиппокампе, коре больших полушарий головного мозга (особенно в передних отделах), таламусе, полосатом теле, мозжечке и стволе головного мозга, на спинальном – в основном в области задних рогов в *substantia gelatinosa* и в небольшом количестве – в сером веществе спинного мозга.

Избыточная активация глутаматных рецепторов, например при ишемии, черепно-мозговой травме или эпилепсии, сопровождается массивным поступлением в нейроны ионов кальция и натрия, приводит к деполяризации мембраны и активации вольтажзависимых кальциевых каналов, что в свою очередь сопровождается еще большим увеличением поступления ионов кальция в клетки. Индуцированное глутаматом повышение содержания кальция в нейронах приводит к повышению активности ряда ферментов, включая протеинкиназу С, кальций/кальмодулинзависимую протеинкиназу II, фосфолипазы, протеазы, NO-синтазу, эндонуклеазы и орнитиндекарбоксилазу. Эти и другие ферменты в данной ситуации приводят к нарушению структуры белков, образованию свободных радикалов и перекисному окислению липидов. При этом важную роль играет митохондриальная дисфункция, поскольку повышение уровня кальция в митохондриях коррелирует с активностью образования свободных радикалов.

Благоприятное влияние нимодипина на нейропластичность связано со способностью данного препарата уменьшать возрастные изменения кальциевого гомеостаза в нейронах гиппокампа и ствола мозга, что подтверждается целым рядом экспериментальных работ [8, 12]. В результате снижается потенциал постспайковой гиперполяризации, что делает более эффективными процессы запоминания и обучения. Длительное введение нимодипина способствует уменьшению когнитивных и поведенческих нарушений. Показано, что терапия нимодипином способствует уменьшению возрастных изменений памяти

[25, 36]. На фоне лечения нимодипином улучшается способность к обучению, что связывают как с влиянием этого препарата на пластичность, так и с увеличением мозгового кровотока [30].

Нимодипин также влияет на нейромедиаторные процессы на церебральном уровне. Так, существуют экспериментальные данные, свидетельствующие о том, что нимодипин способствует увеличению содержания дофамина в базальных ганглиях [16], уменьшает степень связанного с возрастом снижения содержания ацетилхолина и серотонина [21]. Вероятно, с влиянием на нейромедиаторные системы связана способность нимодипина уменьшать выраженность осложнений нейролептической терапии [4]. Нимодипин обладает антиатерогенным эффектом, что связано со стабилизацией мембран эндотелия. Среди других свойств этого препарата следует упомянуть потенциальный антиконвульсивный эффект [40]. Существуют экспериментальные подтверждения того, что нимодипин обладает слабым анальгезирующим эффектом, что, вероятно, связано с влиянием препарата на нейромедиаторные процессы на спинальном уровне.

Нимодипин широко используется при когнитивных нарушениях различного генеза. Улучшение состояния отмечается более чем у 70% больных [40]. Особо подчеркивается положительное влияние этого препарата на гиппокамп, поражению которого придается особое значение при деменциях, нейроны хвостатого ядра и коры головного мозга, а также на клетки Пуркинье мозжечка [26]. Нимодипин способен препятствовать гибели нейронов вследствие как некроза, так и апоптоза [24]. Имеющиеся данные свидетельствуют об эффективности этого препарата при болезни Альцгеймера, причем, помимо положительного клинического эффекта, нимодипин, возможно, способствует замедлению прогрессирования этого заболевания [39]. Любопытно заметить, что подобный эффект носит дозозависимый характер и проявляется при использовании препарата в дозе 90 мг/сут и не наблюдается при его использовании в дозе 60 мг/сут [39]. В литературе отмечается возможность назначения и более высоких доз нимодипина – до 180 мг/сут [16].

Лечение нимодипином положительно влияет на мнестические и другие когнитивные расстройства у пациентов с деменцией [18, 22], хотя это подтверждают не все авторы [10]. В частности, у больных с выраженным когнитивным эффектом, обусловленным мультиинфарктной деменцией, препарат не показал преимуществ по сравнению с плацебо [10]. Поскольку сосудистая деменция по своим патогенетическим и клиническим особенностям является весьма гетерогенным состоянием, представляет интерес дифференцированный подход к данной категории больных. В частности, как показало Скандинавское Исследование Мультиинфарктной Деменции, использование нимодипина эффективно при субкортикальном типе сосудистой деменции и малоэффективно при мультиинфарктной деменции [32]. Проведенное в последующем многоцентровое исследование подтвердило

полученные ранее данные – у пациентов с субкортикальной сосудистой деменцией, получавших нимодипин, было отмечено улучшение когнитивных функций и уменьшение поведенческих расстройств [33].

Следует заметить, что у больных с субкортикальным типом сосудистой деменции, как правило, имеются артериальная гипертензия и признаки (клинические и инструментальные) сосудистого поражения глубоких отделов белого вещества полушарий головного мозга с сохранностью коры. Клинически субкортикальный тип характеризуется наличием двусторонней пирамидной симптоматики, чаще в ногах, могут выявляться нарушения ходьбы, недержание мочи, гемипарез, дизартрия, положительные аксиальные рефлексы, насильственный плач и смех, паркинсонизм и депрессия. При нейропсихологическом исследовании выявляются замедление психических процессов, нарушения исполнительных функций, аспонтанность и апатия [2, 3, 6, 7, 15]. Сходный когнитивный дефект может наблюдаться при других заболеваниях, приводящих к поражению фронтосубкортикальных отделов (двигательных, дорсолатеральных префронтальных, передней цингулярной), – при болезни Паркинсона, прогрессирующем надъядерном параличе, болезни Гентингтона, демиелинизирующих заболеваниях, травматических повреждениях и опухолях головного мозга. Эпизоды острых нарушений мозгового кровообращения, указанные в анамнезе, отмечаются не во всех случаях субкортикальной сосудистой деменции, ступенчатое прогрессирование когнитивных нарушений для этого типа не характерно. Развитие субкортикальной сосудистой деменции связано с гемодинамическими нарушениями, повреждением сосудистой стенки, нарушением гематоэнцефалического барьера. У пожилых к факторам риска этого типа деменции, помимо артериальной гипертензии, относят метаболические нарушения – ожирение, сахарный диабет и гиперхолестеринемия, а также курение и низкий уровень образования.

Еще более перспективно использование нимодипина при сосудистых умеренных когнитивных расстройствах. Патоморфологической основой сосудистых умеренных когнитивных расстройств являются лакуны и микроинфаркты (в белом веществе полушарий головного мозга, в области базальных ганглиев, стволе головного мозга и мозжечке), периваскулярные крибриформные изменения и выраженные атеросклеротические изменения церебральных сосудов. Ишемическая шкала Хачинского имеет небольшую ценность у этой категории больных, поскольку в большинстве случаев оценка не превышает 4 баллов [17].

В большинстве исследований нимодипин при деменциях назначался в дозе 90 мг/сут и лишь в одном исследовании – в дозе 180 мг/сут [26]. S. Kanowski и соавт. [22] применяли нимодипин в дозе 90 мг/сут в течение 3 мес в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании у пациентов с деменцией. Помимо ведущего в клинической картине заболевания дисмнестического синдрома, у вошедших в

это исследование больных отмечались аффективные расстройства, депрессия, апатия, нарушения внимания, бессонница, эпизоды ночной спутанности, тревожность. Динамика состояния больных оценивалась с помощью шкалы Sandoz Clinical Assessment Geriatric (SCAG), отражающей когнитивные, аффективные, социальные и соматические нарушения, шкалы оценки поведенческих расстройств и тестов на память и внимание. У больных, принимавших нимодипин, через 3 мес терапии показатели были достоверно выше, чем у тех, кто принимал гидергин или плацебо, причем это касалось как когнитивной, так и поведенческой сферы. О достоверном увеличении показателей психометрических и поведенческих шкал по сравнению с плацебо сообщают T. Van соавт. [9], также применявшие нимодипин в течение 3 мес у 178 больных. В качестве шкал использовались SCAG, Wechsler Memory Scale, краткая шкала оценки психического статуса и шкала депрессии Гамильтона. Различия между показателями у пациентов, получавших нимодипин, и у тех, кто получал плацебо, были статистически достоверны по всем указанным шкалам. Препарат показал свою эффективность при постинсультных когнитивных расстройствах [38]. У пациентов, которым нимодипин назначался в дозе 90 мг/сут в течение 12 нед после перенесенного ишемического инсульта, отмечен более высокий балл по тестам, оценивающим мнестические функции [38]. Помимо когнитивных функций, на фоне терапии нимодипином уменьшается выраженность депрессии, что связывают с влиянием этого препарата на уровень соматостатина [16].

Препарат характеризуется хорошей переносимостью [16, 33, 40], побочные явления отмечаются менее чем в 10% случаев и выражаются в головокружении, снижении артериального давления, головной боли, общей слабости, диспепсии и запорах [26]. Существенного влияния на частоту сердечных сокращений, лабораторные показатели, а также частоту возникновения остеопороза нимодипин не оказывает [16]. Особую значимость это имеет в гериатрической практике, у больных, для которых характерна полиморбидность. Любопытно заметить, что частота возникновения побочных эффектов у пациентов, получающих нимодипин, аналогична таковой при приеме плацебо.

Положительный эффект нимодипина при деменциях различной этиологии способствовал широкому применению этого препарата в повседневной практике. Однако в большинстве исследований, посвященных изучению эффективности нимодипина при когнитивных нарушениях, включались пациенты с деменцией. Между тем следует подчеркнуть, что более перспективным представляется использование нимодипина у больных с преддементными когнитивными нарушениями, как сосудистыми, так и несосудистыми по своему генезу. Эффективное лечение на более ранних стадиях патологического процесса, включая умеренные когнитивные расстройства, помимо улучшения качества жизни

больных, вероятно, может предотвратить дальнейшее прогрессирование когнитивных расстройств, а также имеет больше шансов на успех, нежели лечение собственно деменции.

ЛИТЕРАТУРА

1. Андреев Н. А., Моисеев В. С. Антагонисты кальция в клинической медицине. – М.: РЦ “Фармединфо”, 1995.
2. Дамулин И. В. Болезнь Альцгеймера и сосудистая деменция / Под ред. Н. Н. Яхно. – М., 2002.
3. Захаров В. В., Яхно Н. Н. Когнитивные расстройства в пожилом и старческом возрасте: Метод. пособие для врачей. – М., 2005.
4. Козловский В. Л. Влияние блокаторов кальциевых каналов на эффективность галоперидола и фенамина у мышей и крыс // Экспер. и клин. фармакол. – 1996. – Т. 59, № . – С. 12–15.
5. Стаховская Л. В., Чекнева Н. С. Нимотоп С в лечении цереброваскулярной патологии: Метод. рекомендации / Под ред. Л. Г. Ерохиной. – М.: РГМУ, 1995.
6. Яхно Н. Н. Когнитивные расстройства в неврологической клинике // Неврол. журн. – 2006. – Т. 11, прил. 1. – С. 4–12.
7. Деменции: Руководство для врачей / Яхно Н. Н., Захаров В. В., Локшина А. Б. и др. – 2-е изд. – М.: МЕДпресс-информ, 2010.
8. Avery R. B., Johnson D. Multiple channel types contribute to the low-voltage-activated calcium current in hippocampal CA3 pyramidal neurons // J. Neurosci. – 1996. – Vol. 16. – P. 5567–5582.
9. Ban T. A., Morey L., Aguglia E. et al. Nimodipine in the treatment of old age dementias // Progr. Neuro-Psychopharmacol. Biol. Psychiatry. – 1990. – Vol. 14. – P. 525–551.
10. Besson J. A. O., Palin A. N., Ebmeyer K. P. et al. Calcium antagonists and multi-infarct dementia: a trial involving sequential NMR and psychometric assessment // Intern. J. Geriatr. Psychiatry. – 1988. – Vol. 3. – P. 99–105.
11. Bowler J. V., Hachinski V. Vascular cognitive impairment – a new concept // Vascular Cognitive Impairment: Preventable Dementia / Eds J. V. Bowler, V. Hachinski. – Oxford: Oxford University Press, 2003. – P. 321–337.
12. Campbell L. W., Hao S. Y., Thibault O. et al. Aging changes in voltage-gated calcium currents in hippocampal CA1 neurons // J. Neurosci. – 1996. – Vol. 16. – P. 6286–6295.
13. De Riu P. L., Demontis M. P., Anania V. et al. Brain electrogenesis protection induced by nimodipine and MK-801 during acute hypoxia in hypertensive rats // Pharmacol. Res. – 1995. – Vol. 31. – P. 169–173.
14. Desmond D. W. Vascular dementia // Clin. Neurosci. Res. – 2004. – Vol. 3. – P. 437–448.
15. Erkinjuntti T. Subcortical vascular dementia – diagnostic problems // 7th IPA Congress: Abstracts. – Sydney, 1995. – P. 45.
16. Ferszt R., Kanowski S. Nimodipine in the treatment of dementia // Drugs Today. – 1998. – Vol. 34. – P. 767–776.
17. Frisoni G. B., Galluzzi S., Bresciani L. et al. Mild cognitive impairment with subcortical vascular features. Clinical characteristics and outcome // J. Neurol. – 2002. – Vol. 249. – P. 1423–1432.
18. Grobe-Einsler R. Clinical aspects of nimodipine // Neurobiol. Aging. – 1993. – Vol. 13. – P. S39–S45.
19. Hauerberg J., Rasmussen G., Juhler M., Gjerris F. The effect of nimodipine on autoregulation of cerebral blood flow after subarachnoid haemorrhage in rat // Acta Neurochir. (Wien). – 1995. – Vol. 132. – P. 98–103.
20. Herz R. C., De Wildt D. J., Versteeg D. H. The effects of gamma 2-melanocyte-stimulating hormone and nimodipine on cortical blood flow and infarction volume in two rat models of middle cerebral artery occlusion // Eur. J. Pharmacol. – 1996. – Vol. 306. – P. 113–121.
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. – Vol. 80. – P. 1–9.

22. *Kanowski S., Fischhov P., Hiersemenzel R.* et al. Therapeutic efficacy of nootropic drugs – a discussion of clinical phase III studies with nimodipine as a model // *Diagnosis and treatment of senile dementia* / Eds M. Bergener, B. Reisberg. – Berlin etc.: Springer-Verlag, 1989. – P. 339–349.
23. *Knopman D. S.* Treatment of mild cognitive impairment and prospects for prevention of Alzheimer's disease // *Mild Cognitive Impairment: Aging to Alzheimer's Disease* / Ed. R. C. Petersen. – Oxford: Oxford University Press, 2003. – P. 243–258.
24. *Korenkov A. I., Pahnke J., Frei K.* et al. Treatment with nimodipine or mannitol reduces programmed cell death and infarct size following focal cerebral ischemia // *Neurosurg. Rev.* – 2000. – Vol. 23. – P. 145–150.
25. *Levere T. E., Walker A.* Old age and cognition enhancement of recent memory in aged rats by the calcium channel blocker nimodipine // *Neurobiol. Aging.* – 1991. – Vol. 13. – P. 63–66.
26. *Lopez-Arrieta J.* Nimodipine // *Evidence-Based Dementia Practice* / Eds N. Qizilbash et al. – Oxford: Blackwell Science, 2002. – P. 537–540.
27. *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. – Vol. 4. – P. 307–314.
28. *Lustig H. S., Ahern K. B., Greenberg D. A.* Omega-agatoxin IVA and excitotoxicity in cortical neuronal cultures // *Neurosci. Lett.* – 1996. – Vol. 213. – P. 142–144.
29. *Meyer J. S., Xu G., Thornby J.* et al. Is mild cognitive impairment prodromal for vascular dementia like Alzheimer's disease? // *Stroke.* – 2002. – Vol. 33. – P. 1981–1985.
30. *Nomura M.* Effect of nimodipine on brightness discrimination learning test in Wistar Kyoto and spontaneously hypertensive rats // *Drugs. Res.* – 1988. – Vol. 38. – P. 1282–1286.
31. *Noskovic P., Faberova V., Fabianova M.* Effect of a combination of pentoxifylline and nimodipine on lipid peroxidation in postischemic rat brain // *Mol. Chem. Neuropathol.* – 1995. – Vol. 25. – P. 97–102.
32. *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. – Vol. 175. – P. 124–134.
33. *Pantoni L., del Ser T., Sogliani A. G.* et al. Efficacy and safety of nimodipine in subcortical vascular dementia: a randomized placebo-controlled trial // *Stroke.* – 2005. – Vol. 36. – P. 619–624.
34. *Prencipe M., Santini M., Casini A. R.* et al. Prevalence of non-dementing cognitive disturbances and their association with vascular risk factors in an elderly population // *J. Neurol.* – 2003. – Vol. 250. – P. 907–912.
35. *Rocca W. A., Knopman D. S.* Prevalence and incidence of vascular dementia // *Vascular Cognitive Impairment: Preventable Dementia* / Eds J. V. Bowler, V. Hachinski. – Oxford: Oxford University Press, 2003. – P. 21–32.
36. *Sandin M., Jasmin S., Levere T.* Aging and cognition. Facilitation of recent memory in aged nonhuman primates by nimodipine // *Neurobiol. Aging.* – 1990. – Vol. 11. – P. 573–575.
37. *Stuiver B. T., Douma B. R., Bakker R.* et al. In vivo protection against NMDA-induced neurodegeneration by MK-801 and nimodipine: combined therapy and temporal course of protection // *Neurodegeneration.* – 1996. – Vol. 5. – P. 153–159.
38. *Sze K. H., Sim T. C., Wong E.* et al. Effect of nimodipine on memory after cerebral infarction // *Acta Neurol. Scand.* – 1998. – Vol. 97. – P. 386–392.
39. *Tollefson G. D.* Short-term effects of the calcium channel blocker nimodipine (Bay-e-9736) in the management of primary degenerative dementia // *Biolo. Psychiatry.* – 1990. – Vol. 27. – P. 1133–1142.
40. *Tomassoni D., Lanari A., Silvestrelli G.* et al. Nimodipine and its use in cerebrovascular disease: evidence from recent preclinical and controlled clinical studies // *Clin. Exp. Hypert.* – 2008. – Vol. 30. – P. 744–766.