

6. Поликарпов Л.С., Яскевич Р.А., Деревянных Е.В. Ишемическая болезнь сердца, особенности клинического течения в условиях Крайнего Севера. – Красноярск, 2011. – 328 с.
7. Рогоза А.Н., Агальцов М.В., Сергеева М.В. Суточное мониторирование артериального давления: варианты врачебных заключений и комментарии. – Нижний Новгород : ДЕКОМ, 2005. – 64 с.
8. Тул Дж.Ф. Сосудистые заболевания головного мозга: пер. с англ. / под ред. Е.И. Гусева, А.В. Гехт / Руководство для врачей. – 6-е изд. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 608 с.
9. Хофман М. Цветная дуплексная сонография : практ. руководство. – М. : Мед. лит., 2007. – 108 с.
10. Шумилина М.В. Комплексная ультразвуковая диагностика патологии периферических сосудов : учебн.-метод. руководство. – М. : НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН, 2007. – 310 с.
11. Яблучанский Н.И., Мартыненко А.В. Вариабельность сердечного ритма в помощь практическому врачу. Для настоящих врачей. – Харьков, 2010. – 131 с.
12. Vomoja J., Glantz S.A. Cardiovascular effect of secondhand smoke nearly as smoking // Circulation – 2005. – Vol. 111. – P. 2684–2698.
13. Homa S., Nobuyoshi H., Ishida H. et al. Carotid plaque and intima-media thickness assessed by B-mode sonography in subjects ranging from young adults to centenarians // Stroke. – 2001. – Vol. 32. – P. 830–835.
14. Roman M., Pickering T., Schwartz J. et al. Is the absence of a nocturnal fall in blood pressure (non-dipping) associated with cardiovascular target organ damage? // J. Hypertension. – 1997. – Vol. 15. – P. 969–978.
15. Zhao, Chen, Liang et al. The trends in clinical management of hypercholesterolemia in China: goal attainment from 2000 to 2004-06 // Eur. Heart J. – 2007. – Vol. 28 (Abstract Suppl.). – P. 207–208.
16. Vasdev S., Gill V., Singal P.K. Beneficial effect of low ethanol intake on the cardiovascular system: possible biochemical mechanisms // Vasc. Health Risk Manag. – 2006. – Vol. 2, No. 3. – P. 263–276.

Поступила 11.12.2013

Сведения об авторах

Гапон Людмила Ивановна, докт. мед. наук, профессор, руководитель научного отдела клинической кардиологии, заведующая отделением артериальной гипертонии и коронарной недостаточности НОКК Филиала ФГБУ “НИИ кардиологии” СО РАМН “Тюменский кардиологический центр”, заслуженный деятель науки РФ.

Адрес: 625026, г. Тюмень, ул. Мельникайте, 111.

E-mail: gapon@cardio.tmn.ru

Серёда Татьяна Вячеславовна, канд. мед. наук, научный сотрудник отделения артериальной гипертонии и коронарной недостаточности НОКК Филиала ФГБУ “НИИ кардиологии” СО РАМН “Тюменский кардиологический центр”.

Адрес: 625026, г. Тюмень, ул. Мельникайте, 111.

E-mail: sereda@cardio.tmn.ru

Леонтьева Анна Владиславовна, врач отделения функциональной диагностики Салехардской окружной клинической больницы.

Адрес: 629001, Тюменская обл., ЯНАО, г. Салехард, ул. Мира, 39.

E-mail: annaleonteva@bk.ru

УДК 616.12-008.331.1:615.22

ВЛИЯНИЕ ТЕРАПИИ ВЕРАПАМИЛОМ НА СУБКЛИНИЧЕСКИЕ ПОВРЕЖДЕНИЯ ГОЛОВНОГО МОЗГА У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

А.Ю. Фальковская, В.Ф. Мордовин, В.Ю. Усов

ФГБУ “НИИ кардиологии” СО РАМН, Томск

E-mail: alla@cardio-tomsk.ru

EFFECT OF VERAPAMIL ON SUBCLINICAL BRAIN DAMAGE IN HYPERTENSIVE PATIENTS

A.Yu. Falkovskaya, V.F. Mordovin, W.Yu. Ussov

Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Cardiology” of Siberian Branch under the Russian Academy of Medical Sciences, Tomsk

С целью оценить влияние 6-месячной терапии верапамила на ранние структурные повреждения головного мозга у больных артериальной гипертензией (АГ) было проведено открытое контролируемое исследование, в котором приняли участие 26 больных АГ. Всем пациентам исходно и через 6 мес. лечения проводили суточное мониторирование артериального давления (СМАД) и магнитно-резонансную томографию (МРТ) головного мозга. Согласно результатам нашего исследования, терапия верапамилом у больных АГ имела высокую антигипертензивную активность, хороший профиль переносимости и сопровождалась обратным развитием доклинических МРТ-признаков структурных повреждений головного мозга в виде уменьшения гидроцефалических расстройств, а также отека в перивентрикулярной и субкортикальных областях, тесно зависящих от силы гипотензивного эффекта.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, суточное мониторирование артериального давления (СМАД), МРТ головного мозга, верапамил.

The aim of this study was to evaluate the effects of the antihypertensive treatment with verapamil on the development of brain damage in hypertensive patients. We studied 26 hypertensive stroke-free patients. Following parameters were estimated: 24-hours BP monitoring, plasma levels of the lipids and basal postprandial glucose, and brain MRI. All the parameters were evaluated before and after 6-month therapy with verapamil. Our data demonstrated that antihypertensive therapy with verapamil in hypertensive patients significantly decreased BP, had good tolerability profile, and was accompanied by the reversal of the preclinical MRI signs indicative of structural brain damage, in particular, our data showed subsidence of hydrocephalus and decrease in the periventricular and subcortical edema that depended on the antihypertensive efficacy.

Key words: arterial hypertension, verapamil, brain MRI, 24-hours blood pressure monitoring.

Введение

Одними из осложнений АГ являются субклинические повреждения головного мозга, ассоциирующиеся с повышенным риском мозгового инсульта и когнитивных расстройств.

Согласно данным мета-анализов [7, 12], антагонисты кальция (АК) могут иметь преимущества перед другими гипотензивными средствами в отношении профилактики мозгового инсульта, однако результаты проведенных исследований не дают четкого ответа на вопрос, чем обусловлены эти эффекты – наличием собственных защитных свойств АК или несколько более сильным снижением АД, часто достигаемым на фоне АК. Одним из обсуждаемых механизмов церебропротективных эффектов АК служит прямой сосудорасширяющий эффект мозговых сосудов, связанный с блокадой потенциалзависимых кальциевых каналов гладкомышечных клеток сосудов. Кроме того, весьма важным представляется тот факт, что вызываемая АК цереброваскулярная вазодилатация у больных АГ носит умеренный характер, не приводящий к нарушениям перфузии головного мозга, характерным для чрезмерного расширения мозговых сосудов. Подтверждением этому служат результаты исследований на гипертензивных крысах, продемонстрировавших, что терапия АК наряду со снижением АД сопровождалась увеличением мозгового кровотока [2, 13] и уменьшением церебрососудистого сопротивления [6]. Результаты экспериментальных работ показали, что АК способны вызывать обратное развитие ремоделирования мозговых сосудов за счет уменьшения толщины мышечной стенки (медии) интрацеребральных артерий среднего и малого калибра и увеличения просвета артерий, а также оказывать нейротрофическое действие, что проявляется ростом количества нейронов в коре головного мозга и гиппокампе [6]. Безусловно, будет справедливым отметить, что наибольшая доказательная база церебропротективных свойств АК накоплена для дигидропиридиновых АК, в то время как верапамил проявляет наибольшие защитные свойства в отношении сердца [11]. Однако АК группы фенилалкиламина также изучались в исследованиях на крысах со спонтанной гипертензией и смоделированной фокальной ишемией мозговой ткани, которым в дальнейшем при помощи МРТ измеряли размеры отека головного мозга, а по данным микроанатомии оценивали зону некроза. По результатам этих исследований, на фоне левемопамила, относящегося к фенилалкиламинового АК, в отличие от контрольной группы, отмечалось дозозависимое уменьшение размеров отека и зоны инфаркта, что свидетельствует о церебропротективных свойствах этой

группы [3, 5, 8]. Кроме того, благодаря наличию церебропротективных свойств верапамил нашел свое применение и в экспериментальных работах по изучению влияния на головной мозг ряда повреждающих факторов (анестетиков и др.) [10]. Тем не менее, церебропротективные эффекты наиболее часто используемого фенилалкиламинового АК – верапамила – в клинических работах остаются практически неизученными.

Цель исследования: оценить влияние верапамила на ранние структурные повреждения головного мозга у больных АГ.

Материал и методы

Влияние 6-месячной антигипертензивной терапии недигидропиридиновым антагонистом кальция верапамиллом (Изоптин SR 240-480 мг® АБВОТТ, Германия) на доклинические повреждения головного мозга по данным МРТ оценено у 26 человек с АГ I–III стадии 1–3-й степени (возраст – от 30 до 60 лет, 10 мужчин) в ходе открытого контролируемого исследования общей продолжительностью 6 мес. Из исследования исключались пациенты с уровнем диастолического АД выше 115 мм рт. ст., перенесшие острые сосудистые осложнения менее 6 мес. назад, с нестабильной стенокардией и выраженной сопутствующей патологией (табл. 1).

У 8 больных (31%) АГ соответствовала 1-й степени, у 13 (50%) – 2-й степени, у 5 (19%) – 3-й степени. Для достижения целевых уровней АД (<140/90 мм рт. ст.) через 3 мес. терапии дополнительное назначение диуретиков потребовалось у 12 пациентов (46%), из них у 6 больных (50%) использовался индапамид 2,5 мг, у 6 пациентов (50%) – гипотиазид 25 мг.

Для оценки состояния включенных в исследование

Таблица 1

Исходная характеристика групп пациентов (M±SD), Me (Q25–Q75)

Показатели	Верапамил
Пол: Мужчины	10 (38%)
Длительность АГ, лет	5 (3–15)
Возраст, лет	51 (43,5–56,0)
ИМТ, кг/м ²	29,3±4,1
Сопутствующая ИБС	2 (8%)
Сахарный диабет	2 (8%)
Оф. САД, мм рт. ст.	158,3±9,3
Оф. ДАД, мм рт. ст.	95,8±8,9
Оф. ЧСС, уд./мин	76,0±8,1

больных применялись общеклинические методы исследования. По данным СМАД, которое выполняли на компьютерной системе АВРМ-04 (Meditech, Венгрия), у всех обследованных больных измеряли среднесуточные, среднедневные и средненочные значения АД, оценивали показатель “индекс времени” АД (%), в течение которого АД превышало критический уровень (днем – 140/90 мм рт. ст., ночью – 120/80 мм рт. ст.) за соответствующий временной период.

MPT проводили на аппарате “Magnetom-OPEN” (Siemens AG, Германия), имеющем резистивный магнит с силой магнитного поля 0,2 Тесла. Исследование осуществляли в трех плоскостях: аксиальной, сагиттальной и фронтальной, в режимах T₁ и T₂. T₁ и T₂-взвешенные изображения получали при использовании импульсной последовательности “Spin-Echo”. Для T₁-взвешенных изображений, выполненных в аксиальной, параллельно орбитомеатальной линии, и сагиттальной плоскостях, применяли параметры: TR=450 ms, TE=15 ms, угол α=70°. Изображения в режиме T₂, проводимые в аксиальной плоскости, имели следующие параметры: TR=6000 ms, TE=117 ms. Толщина срезов составляла 6 мм. Анализ томограмм заключался в определении наличия MPT-признаков внутричерепной гипертензии (ВЧГ), нарушения ликвородинамики (НЛД) и участков цереброваскулярной ишемии. Признаками ВЧГ являлись: перивентрикулярный отек (ПВО), расширение борозд коры головного мозга и субкортикальный отек (СКО). НЛД определялось по линейным размерам ликворопроводящих структур, включавшим в себя измерение в аксиальной плоскости в режиме T₂ поперечных размеров тел, передних и задних рогов боковых желудочков (БЖ), тела третьего желудочка и субарахноидального пространства во фронтальных, паритетальных и окципитальных областях.

Протокол исследования был одобрен локальным комитетом по биомедицинской этике, все пациенты при включении в исследование подписывали информированные согласия для участников исследования.

Статистическую обработку материала осуществляли с помощью пакета прикладных программ STATISTICA 6.0 (“StatSoft” Inc, США). Правильность распределения выборки проверяли с помощью теста Колмогорова–Смирнова. Данные представлены в виде M±SD, где M – среднее арифметическое, SD – стандартное отклонение и Me(Q₂₅–Q₇₅), где Me – медиана, Q₂₅ – 25-й квартиль, p – достигнутый уровень значимости, n – объем выборки. Для выявления возможных взаимосвязей проводили корреляционный анализ с использованием непараметрического рангового критерия Спирмена и коэффициентов парных корреляций Пирсона. Межгрупповые различия для непараметрических переменных выявляли с помощью критерия Вилкоксона, а в случае нормального распределения – с помощью t-критерия Стьюдента. Достоверность различий качественных признаков оценивали с помощью критерия согласия χ². Достоверность различий в динамике лечения определяли с помощью t-критерия Стьюдента для параметрических переменных и непараметрического критерия Манна–Уитни (U-test). Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез в данном исследовании принимали равным 0,05.

Результаты

Лечение верапамилом сопровождалось значимым гипотензивным эффектом (p<0,001) с достижением целевых значений АД у подавляющего числа пациентов (n=25, 96% больных), среди которых 14 человек (54% из общего числа больных) оставались на монотерапии верапамилом, а 12 пациентам (46%) через 3 мес. терапии дополнительно назначались диуретики. Значимых отличий по степени гипотензивного эффекта в группах на монотерапии верапамилом и в группе комбинации верапамила с диуретиками отмечено не было, за исключением более выраженного снижения индекса времени диастолического артериального давления (ИВ ДАД) в ночной период (–34,8±27,2 vs –10,0±18,2, p=0,03). Средняя эффективная доза верапамила составила 282±147 мг.

В таблице 2 приведена динамика показателей СМАД на фоне терапии верапамилом. В среднем по группе отмечено снижение офисных значений систолического артериального давления (САД) на 17,5%, ДАД – на 13% и урежение частоты сердечных сокращений (ЧСС) на 6,6%.

Таблица 2

Динамика показателей СМАД на фоне терапии верапамилом (M±SD)

Показатели	Исход	6 мес.
24-САД, мм рт. ст.	145,6±12,9	128,0±5,7**
24-ДАД, мм рт. ст.	88,5±9,8	78,3±8,1**
24-ЧСС, уд./мин	76,2±7,5	70,1±5,0*
24 ИВ САД, %	64,3±23,9	29,0±15,4**
24 ИВ ДАД, %	49,1±31,3	22,8±20,8**

Примечание: * – статистически значимые различия с исходными показателями (p<0,05); ** – p<0,001.

Таблица 3

Корреляционные взаимосвязи изменения размеров боковых желудочков и показателей СМАД в общей группе больных через 6 мес. терапии

Динамика размеров боковых желудочков	Динамика ДАД ночью	Динамика индекса времени ДАД ночью
Рога БЖ	R=0,59; p=0,04	R=0,64; p=0,02
Тело БЖ		R=0,56; p=0,04

Таблица 4

Корреляционные взаимосвязи изменения размеров борозд и показателей СМАД в общей группе больных через 6 мес. терапии

Динамика размеров борозд	Динамика пульсового АД ночью
В лобной области	R=0,89; p=0,02
В теменной области	R=0,83; p=0,004
В затылочной области	R=0,89; p=0,02
Размеры субарахноидальных пространств	R=0,79; p=0,02

По данным МРТ было выявлено снижение выраженности явлений гидроцефалии в виде уменьшения линейных размеров рогов боковых желудочков (от $4,1 \pm 2,1$ до $3,4 \pm 1,8$ мм), глубины перивентрикулярного отека – ПВО (от $2,2 \pm 0,7$ до $1,5 \pm 0,9$, $p < 0,01$) и субкортикального отека – СКО (от $2,1 \pm 0,8$ до $1,1 \pm 0,9$ мм; $p < 0,001$).

При индивидуальном анализе уменьшение выраженности ПВО и СКО было отмечено у 12 (46%) и 18 (69%) пациентов соответственно, у 13 (50%)/8 (31%) человек динамика ПВО не наблюдалась, у 1 (4%) человека имело место прогрессирование степени ПВО.

Степень выраженности обратного развития структурных изменений головного мозга была тесно взаимосвязана с выраженностью антигипертензивного эффекта (табл. 3, 4). При этом степень уменьшения ПВО напрямую зависела от снижения ДАД в дневной период ($r=0,54$; $p=0,025$), в то время как уменьшение выраженности СКО было взаимосвязано с уменьшением продолжительности диастолической гипертензии в дневной период ($r=0,53$; $p=0,34$). Значимых различий динамики ПВО и СКО в зависимости от приема диуретиков отмечено не было. Закономерно, что обратное развитие ПВО и СКО было тесно взаимосвязано друг с другом ($R=0,51$; $p=0,03$).

Редукция размеров III желудочка имела прямую взаимосвязь со снижением ДАД в дневной период ($R=0,75$, $p=0,03$). Характерно, что более выраженная динамика уменьшения размеров и тела боковых желудочков наблюдалась на комбинированной терапии с использованием диуретиков

($-0,4 \pm 0,5$ vs $1,1 \pm 1,9$; $p=0,04$ для правого рога; $-0,4 \pm 0,5$ vs $1,0 \pm 2,0$; $p=0,03$ – для левого рога; $-1,3 \pm 1,9$ vs $0,8 \pm 2,3$; $p=0,04$ – для тела БЖ).

Терапия верапамилом имела хороший профиль переносимости. Жалобы одной из пациенток (2,6% больных) на запор были скорректированы изменением диеты и не потребовали отмены препарата.

Анализ исходных данных показал отсутствие существенных различий по возрасту, показателям АД, состоянию сосудистой реактивности и МРТ-картине головного мозга у пациентов с положительной и отрицательной динамикой ПВО, что не позволило нам выявить предикторы положительного влияния на ранние структурные повреждения головного мозга.

Обсуждение

В настоящем исследовании показано, что антагонист кальция верапамил обладает способностью существенно снижать АД, приводит к обратному развитию ранних МРТ-признаков повреждения головного мозга и имеет хороший профиль переносимости, что, безусловно, повышает приверженность пациентов к лечению.

Что касается церебропротективных свойств антигипертензивной терапии, то по некоторым данным, антагонисты кальция имеют преимущества перед другими гипотензивными средствами в предупреждении инсульта, несколько уступая в профилактике осложнений ишемической болезни сердца и сердечной недостаточности [7, 12]. И все же данные, касающиеся влияния фенилалкиламиновых АК на доклинические повреждения головно-

го мозга, предшествующие развитию мозгового инсульта, недостаточно хорошо изучены. В нашем исследовании терапия верапамилом сопровождалась уменьшением выраженности ликвородинамических расстройств и обратным развитием отека в перивентрикулярной и субкортикальной областях. Надо отметить, что в настоящее время ПВО и СКО рассматриваются как зоны нарушенного кровоснабжения, поэтому уменьшение отека в данных областях означает, прежде всего, улучшение церебральной гемодинамики. К сожалению, в доступной нам литературе мы не встретили работ по изучению церебропротективных эффектов верапамила у больных АГ. Тем не менее, интересные результаты были получены в экспериментальных исследованиях на животных. Так, на моделях церебральной ишемии было показано, что введение верапамила увеличивает мозговой кровоток в ишемизированных кортикальных и субкортикальных областях [14], и эти эффекты обусловлены наличием в клетках коры головного мозга крыс мРНК для альфа (2) дельта субъединицы Са-каналов, активация N-и P/Q-типов которых приводил к КСI-стимулируемой продукции оксида азота [14]. Другие исследователи документировали наличие у АК собственных церебропротективных свойств, заключающихся в прямом сосудорасширяющем эффекте мозговых сосудов, обратном развитии ремоделирования мозговых сосудов и нейротрофических эффектах [9].

Более того, в настоящее время показано, что препараты, в результате действия которых происходит увеличение уровня ангиотензина-II (диуретики, антагонисты кальция, сартаны), обладают доказано лучшей церебропротективной эффективностью в отличие от средств, уменьшающих уровень ангиотензина-II (ингибиторы АПФ) [4]. Полагают, что непосредственный механизм защитного действия последнего гормона связан с констрикцией более крупных церебральных артерий, что предупреждает дистальное русло от образования аневризм Шарко-Бушара и их разрывов. В свете этих данных, сартаны и АК, по-видимому, могут быть признаны “эталонными” в отношении способности предупреждать развитие мозгового инсульта.

По нашим данным, степень обратного развития МРТ-повреждений головного мозга напрямую зависела от силы антигипертензивного эффекта, что согласуется с результатами более ранних работ [1]. При этом существенное значение для обратного развития ранних церебральных повреждений имело снижение ДАД и ПАД. Обнаруженные нами взаимосвязи динамики ДАД и ПАД с обратным развитием ранних повреждений головного мозга представляются вполне закономерными, поскольку снижение ДАД на фоне терапии верапамилом является результатом вазодилатации и уменьшения общего периферического сосудистого сопротивления (ОПСС). В свою очередь, снижение ОПСС способствует уменьшению отраженной пульсовой волны, вносящей существенный вклад в повышение САД и, следовательно, приводит к уменьшению ПАД. Конечным итогом снижения ДАД и ПАД служит улучшение регионарного, в том числе и церебрального, кровотока, что и может быть одним из механизмов церебропротективных эффектов АК. При этом весьма важным представляется то, что вызываемая АК вазодилатация це-

ребральных сосудов носит умеренный характер и поэтому не приводит к синдрому “обкрадывания” и нарушениям перфузии головного мозга [2, 6].

Обращает на себя внимание тот факт, что, по нашим данным, добавление диуретиков сопровождалось более выраженным уменьшением размеров боковых желудочков, что, скорее всего, объясняется большей степенью снижения ИВ ДАД в ночной период, от динамики которого размеры боковых желудочков имели прямую зависимость.

Таким образом, согласно результатам нашего исследования, монотерапия верапамилом у больных АГ имела высокую гипотензивную активность, хороший профиль переносимости и сопровождалась обратным развитием доклинических МРТ-признаков структурных повреждений головного мозга в виде уменьшения гидроцефалических расстройств и отека в перивентрикулярной и субкортикальных областях, тесно зависящих от силы антигипертензивного эффекта.

Литература

1. Мордовин В.Ф., Фальковская А.Ю., Белокопытова Н.В. и др. Возможности бета-блокаторов в коррекции цереброваскулярной патологии у больных артериальной гипертензией, ассоциированной с сахарным диабетом 2-го типа // Сибирский медицинский журнал (Томск). – 2009. – Т. 24. № 4, вып. 1. – С. 38–44.
2. Bolt G.R., Saxena P.R. Acute systemic and regional hemodynamic effects of felodipine, a new calcium antagonist, in conscious renal hypertensive rabbits // J. Cardiovasc. Pharmacol. – 1984. – Vol. 6(4) – P. 707–712.
3. Elger B., Seega J., Raschack M. Oedema reduction by levomepamil in focal cerebral ischaemia of spontaneously hypertensive rats studied by magnetic resonance imaging // Eur. J. Pharmacol. – 1994. – Vol. 254(1–2). – P. 65–71.
4. Fournier A., Messerli F.H., Achard J.M. Cerebroprotection mediated by angiotensin II a hypothesis supported by recent randomized clinical trials // J. Am. Coll. Cardiol. – 2004. – Vol. 43. – P. 1343–1347.
5. Ginsberg M.D., Morikawa B., Lin E. Calcium antagonists in the treatment of experimental cerebral ischemia // Arzneimittelforschung. – 1991. – Vol. 41(3A). – P. 334–337.
6. Grabowski M., Johansson B.B. Nifedipine and nimodipine: effect on blood pressure and regional cerebral blood flow in conscious normotensive and hypertensive rats // J. Cardiovasc. Pharmacol. – 1985. – Vol. 7(6). – P. 1127–1133.
7. Law M.R., Morris J.K., Wald N.J. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies // Cite this as: BMJ 2009; 338: b1665 doi:10.1136/bmj.b1665
8. Morikawa E., Ginsberg M.D., Dietrich W.D. et al. Postischemic (S)-emopamil therapy ameliorates focal ischemic brain injury in rats // Stroke. – 1991. – Vol. 22(3). – P. 355–360.
9. Oka M., Itoh Y., Wada M. et al. A comparison of Ca²⁺ channel blocking mode between gabapentin and verapamil: implication for protection against hypoxic injury in rat cerebrocortical slices // Br. J. Pharmacol. – 2003. – Vol. 139(2). – P. 435–443.
10. Okaa M., Itohb Y., Fujita T. et al. Halothane attenuates the cerebroprotective action of several Na⁺ and Ca²⁺ channel blockers via reversal of their ion channel blockade // Eur. J. Pharmacol. – 2002. – Vol. 452(2). – P. 175–181.
11. Zwieten van P.A. Protective effects of calcium antagonists in different organs and tissues // American Heart Journal. – 1993. – Vol. 125, issue 2, part 2. – P. 566–571.
12. Staessen J., Li Y., Thijs L. et al. Blood pressure reduction and cardiovascular prevention: an update including the 2003–2004 secondary prevention trials // Hypertens. Res. – 2005. – Vol. 28(5). – P. 385–407.
13. Thoren P., Westling H., Skarphedinsson J.O. Effect of the calcium antagonists felodipine and nimodipine on cortical blood flow in the spontaneously hypertensive rat // J. Hypertens. Suppl. – 1989. – Vol. 7(4). – P. S153–S158.
14. Ueda T., Yamamoto Y.L., Diksic M. Transvenous perfusion of the brain with verapamil during focal cerebral ischemia in rats // Stroke. – 1989. – Vol. 20 – P. 501–506.

Поступила 10.06.2013

Сведения об авторах

Фальковская Алла Юрьевна, канд. мед. наук, научный сотрудник отделения артериальных гипертензий ФГБУ “НИИ кардиологии” СО РАМН.

Адрес: 634012, г. Томск, ул. Киевская, 111а.

E-mail: alla@cardio-tomsk.ru

Мордовин Виктор Фёдорович, докт. мед. наук, профессор, руководитель отделения артериальных гипертензий ФГБУ “НИИ кардиологии” СО РАМН.

Адрес: 634012, г. Томск, ул. Киевская, 111а.

E-mail: mordovin@cardio-tomsk.ru

Усов Владимир Юрьевич, докт. мед. наук, руководитель отделения рентгеновских и томографических методов диагностики ФГБУ “НИИ кардиологии” СО РАМН.

Адрес: 634012, г. Томск, ул. Киевская, 111а.