

УДК 616.441

С. Г. БУРЧИНСКИЙ

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

Стратегия комбинированной нейро-, геро- и ангиопротекции при хронической ишемии головного мозга

Резюме

В статье рассмотрены современные взгляды на стратегию лечения нарушений функций головного 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, нимодипину (Немотану) – средству с уникальными клинико-фармакологическими свойствами, позволяющими реализовать стратегию патогенетически обоснованной нейро-, геро- и ангиопротекторной фармакотерапии при цереброваскулярной патологии. Детально рассмотрены клинико-фармакологические эффекты нимодипина (Немотана) и возможности его применения в клинической практике.

Ключевые слова: цереброваскулярная патология, нейропротекция, нимодипин

Сосудистые заболевания головного мозга, или цереброваскулярная патология (ЦВП), являются сегодня важнейшим фактором инвалидизации и смертности населения развитых стран. В Украине в 2015 г. заболеваемость ЦВП составила 7 200 на 100 тыс. населения [11], причем свыше 90 % из них приходится на хроническую ишемию головного мозга (ХИГМ) или дисциркуляторную энцефалопатию (ДЭ), пациенты с которой очень часто изначально оказываются в поле зрения не невролога, а семейного врача, и требуют постоянного медицинского контроля. Это актуально и потому, что пациенты с артериальной гипертензией (АГ) и системным атеросклерозом представляют собой одну из основных групп риска всех форм ЦВП, что делает данную проблему еще более значимой в практике как неврологии, так и терапии, а также семейной медицины.

Тем не менее, несмотря на свою значимость, проблема адекватной фармакотерапии ХИГМ еще далека от своего решения. Во многом это связано с тем, что в клинической практике нередко упускается из виду или не в должной мере учитывается то обстоятельство, что основой, фундаментом для клинической манифестации ангионеврологической патологии, связанной с возрастом, 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 психиатрических заболеваний в старости без учета необходимости коррекции собственно возрастных изменений, лежащих в основе их развития, в значительной мере обречено на неудачу.

Одним из ведущих направлений фармакотерапии в ангионеврологической практике сегодня является нейропротекция [1, 2, 5, 20]. Эффективность данной стратегии в неврологии как при острых (ОНМК), так и при хронических (ХНМК) нарушениях мозгового кровообращения, часто дискутируется и даже подвергается сомнению, что во многом связано как с недостатками или ошибками в дизайне исследований [6, 13], так и с выбором неадекватного инструмента ее реализации, то есть конкретного лекарственного средства без учета его влияния на фундаментальные механизмы старения мозга.

Под нейропротекцией в настоящее время следует понимать комплексное защитное нормализующее воздействие на нейрональные, нейромедиаторные и сосудистые механизмы, лежащие в основе развития той или иной формы цереброваскулярной либо нейродегенеративной патологии, а также на процессы старения мозга, то есть эффективная нейропротекция подразумевает непрерывное наличие и геропротекторного воздействия. Наконец, важнейшим аспектом направленной защиты ЦНС в условиях ишемии и гипоксии является непосредственное влияние на сосуды головного мозга, то есть вазотропное или ангиопротекторное действие, определяющееся профилактикой прогрессирования атеросклеротического процесса, поражения сосудистого эндотелия и дисфункции гладкомышечной мускулатуры сосудов.

Также важно отметить, что только максимально ранняя нейропротекторная фармакотерапия всех форм ХИГМ – дисциркуляторной энцефалопатии (ДЭ) и сосудистой деменции (СД) – позволяет рассчитывать на реальный клинический успех, поскольку эффективность медикаментозного лечения наиболее высока при I стадии ДЭ и СД, существенно ниже – при II стадии, а при III стадии весьма проблематична, что, к сожалению, далеко не всегда учитывается на практике.

С точки зрения клинической фармакологии, к важнейшим компонентам реализации нейропротекторного действия следует отнести:

- 1) нейрометаболический;
- 2) нейромедиаторный;
- 3) вазотропный (ангиопротекторный) [2, 5].

Выделение именно данных компонентов обусловлено тем, что нарушения строения и функции нейрональных мембран, образование продуктов свободнорадикального окисления, сдвиги нейромедиаторного баланса, а также ослабление интеллектуально-мнестических функций и кровоснабжения мозга рассматриваются как ведущие аспекты и старения мозга как такового, и развития цереброваскулярной патологии [4, 12, 21].

Учитывая уже упоминавшиеся сложности с выбором адекватного нейропротектора для лечения различных форм ХИГМ, сегодня внимание исследователей и клиницистов направлено как на разработку новых препаратов нейропротекторного типа действия, так и на переоценку возможностей ряда хорошо известных таких средств с учетом накопленного опыта их клинического применения. Одними из таких препаратов, заслуживающих внимания в силу своих особенностей и преимуществ, являются блокаторы кальциевых каналов и, в частности, **НИМОДИПИН**.

Необходимо подчеркнуть, что сформировавшееся у ряда клиницистов настороженное отношение к данному препарату вследствие потенциального риска развития тех или иных побочных эффектов не оправдывает себя, как в силу реальной оценки преимуществ нимодипина по соотношению эффективность/безопасность, так и при анализе его возможного побочного действия, о чем подробнее будет сказано ниже.

Роль кальция в обеспечении деятельности ЦНС достаточно широка и многообразна. Ионы кальция обеспечивают физиологическую регуляцию проведения нервного импульса, участвуя в поддержании трансмембранного электрического потенциала, в осуществлении рецептор-эффекторных реакций (через систему протеинкиназы и кальмодулина), в поддержании оптимального уровня нейропластичности нейронов (способности к адаптации путем активации роста дендритов и образования новых синапсов и т.д.). При этом ведущее значение принадлежит поддержанию физиологического баланса вне- и внутриклеточной концентраций 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 каналы, реагирующие на изменение электрического потенциала мембраны, и каналы, связанные со специфическими NMDA-рецепторами, активирующимися возбуждающими нейромедиаторами и, в частности, глутаматом [8, 18, 28].

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 при ХИГМ служит только первичным толчком к развитию целого патофизиологического комплекса – ишемического каскада в тканях мозга,

включающего в себя нарушения энергообеспечения клетки, ослабление белковосинтетических процессов, повреждение нейрональных мембран и т. д. [3, 9].

Особого внимания заслуживает роль кальция в возрастных изменениях ЦНС.

Одним из наиболее характерных для старения мозга феноменов является увеличение параметров кальциевого тока, связанное с повышением числа активных дигидропиридиновых кальциевых каналов в результате сдвигов в фосфолипидном составе нейрональных мембран [12, 18]. Результатом этого служит увеличение концентрации свободного цитозольного Ca^{2+} . Избыточный кальциевый ток, направленный внутрь нейронов, то есть своеобразная перегрузка нейронов кальцием, в настоящее время рассматривается как важный механизм старения мозга, в частности, дегенерации нейронов и развития возрастозависимой патологии [14].

Нарушение кальциевого гомеостаза в нервных терминалях при старении, в свою очередь, может привести к изменению транспорта нейромедиаторов, в том числе ацетилхолина, катехоламинов, нейротрансмиттерных аминокислот [24]. В итоге возникает характерный для старения мозга нейромедиаторный дисбаланс, являющийся основой нарушения регуляторных функций ЦНС и формирующий патогенетическую основу развития таких типичных для пожилого и старческого возраста заболеваний, как цереброваскулярная патология, деменция, депрессия и т. д.

Наконец, еще одним механизмом повреждающего действия избыточного кальциевого тока в результате уменьшения содержания фосфолипидов в нейрональных мембранах и действия гипоксии является активация процессов свободнорадикального окисления и повышение содержания гидроперекисей липидов. Реализация отмеченного механизма приводит к дальнейшей дестабилизации мембран и еще большему повышению ионной проницаемости. Так формируется порочный круг, усугубляющий деструктивные процессы в нейронах и способствующий последующему прогрессированию морфофункциональных нарушений в ЦНС при старении [24, 30].

Таким образом, активация кальциевого мембранного транспорта в ЦНС при старении является пусковым фактором реализации многостороннего комплекса патофизиологических и нейрорхимических сдвигов, лежащих в основе возрастных изменений мозга.

Также необходимо отметить, что при хроническом стрессе в качестве одного из наиболее негативных его последствий может рассматриваться повышение мембранного ионного транспорта (в т. ч. и ионов Ca^{2+}) и, соответственно, активация реакций свободнорадикального окисления, деструкция нейрональных мембран, развитие нейромедиаторного дисбаланса и др. [12], что свидетельствует о единстве принципиальных патогенетических путей повреждающего действия старения и стресса на мозг.

Опираясь на приведенные факты и концепции, логично предположить, что одним из наиболее перспективных путей направленной фармакологической коррекции возраст- и стрессиндуцированных изменений в ЦНС и, соответственно, возрастзависимой патологии мозга (ДЭ, СД), может стать блокада

избыточного транспорта ионов кальция через нейрональную мембрану. Данный путь позволяет воздействовать на начальный, пусковой механизм описанного порочного круга и, следовательно, именно его применение является наиболее оправданным с точки зрения целевого патогенетического воздействия. В то же время, именно данный механизм практически не затрагивается при применении подавляющего большинства известных нейропротекторов, что не позволяет реализовать с их помощью комплексный нейрогеропротекторный эффект, а значит, не дает возможности обеспечить соответствующую эффективность их применения при различных клинических формах ХИГМ.

С этих позиций особый интерес представляет группа лекарственных средств – блокаторов кальциевых каналов.

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 при его нарушениях. Однако подавляющее их число не проникает в ЦНС и применяется исключительно в кардиологической практике.

Одним из лекарственных средств из группы блокаторов кальциевых каналов, эффективно проникающих в ЦНС и обладающих специфической тропностью к церебральным сосудам, является **нимодипин**. Благодаря своему уникальному среди нейропротекторных средств механизму действия и комплексному нейрофармакологическому эффекту нимодипин занимает совершенно особое положение в современной клинической практике.

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, которые являются составной частью кальциевых каналов L-типа [10, 29]. Результатом этого является существенное ограничение поступления ионов кальция внутрь нейронов и, соответственно, снижение внутриклеточной концентрации кальция. Важно отметить, что данные рецепторы локализируются 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, ослаблении процессов нейровоспаления и развития реакций апоптоза.

2) **Ноотропное действие**, проявляющееся в благотворном влиянии на нарушенные в условиях гипоксии и в процессе старения когнитивные и поведенческие расстройства, различные типы памяти и др. за счет активации роста дендритов и образования новых межнейронных связей, то есть улучшения пластичес-

ких 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 собственного 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 [7, 10, 17, 22, 29, 31].

Таким образом, нимодипин обладает уникальным сочетанием нейро-, геро- и ангиопротекторных эффектов, не свойственным ни одному 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 с учетом возрастного фактора, поэтому нимодипин с полным правом может быть назван инструментом комплексной, патогенетически обоснованной терапии в неврологии и гериатрии.

Нимодипин имеет обширную доказательную базу применения при ДЭ и начальных стадиях СД [7, 10, 15, 19, 25]. В рамках многоцентровых клинических исследований была показана высокая эффективность данного препарата (в дозах 90–120 мг/сутки в течение 3–6 месяцев) относительно нормализации сосудистых когнитивных и поведенческих нарушений [23, 27]. Результаты были верифицированы путем применения метода психометрического тестирования, а также анализа зрительных и слуховых потенциалов. В наибольшей степени положительная динамика проявилась в сферах слухо-речевой памяти, внимания, ориентации во времени и пространстве, способности к обучению. Кроме того, терапия нимодипином способствует уменьшению эмоциональной лабильности, прекращению эпизодов ночной спутанности, нормализации ночного сна, уменьшению выраженности головокружения [23]. Также под влиянием нимодипина уменьшалась выраженность двигательных расстройств и постуральных нарушений, что сопровождалось увеличением общей оценки по шкале Тиннетти и уменьшением неустойчивости при ходьбе [7]. Наконец, было показано, что нимодипин обладает клинически значимым гипотензивным (нормализующим АД) и антиатерогенным действием [23].

В специальном европейском исследовании [16] на основе опроса практикующих неврологов и семейных врачей обобщен опыт применения нимодипина у 4 100 пациентов с разными формами деменции, которые получали курс препарата не менее 12

недель. Положительный эффект терапии был отмечен в 65 % случаев, независимо от этиологии деменции (сосудистая, нейродегенеративная, смешанная). Учитывая весьма низкую курбельность пациентов со всеми формами деменции, выявленные параметры эффективности следует признать достаточно успешными.

Важно подчеркнуть выявленный фармакопрофилактический потенциал данного средства – его способность тормозить прогрессирование когнитивных нарушений у пациентов с ДЭ без выраженного когнитивного дефицита и психотических расстройств [7, 26], что существенно расширяет рамки его возможного применения как реального нейрогеропротектора.

Особого рассмотрения заслуживают аспекты безопасности при применении нимодипина. Следует сразу же подчеркнуть, что эта проблема, наряду с эффективностью, изучалась во многих исследованиях. Конечной оценкой их результатов явились заключение о благоприятных характеристиках безопасности данного препарата [7, 10, 19, 25]. Побочные эффекты отмечались всего лишь в 2,8–5 % всех наблюдений и заключались в снижении АД (как правило, слабо либо умеренно выраженном) и диспепсических расстройствах; редко – головной боли, головокружении, тахикардии, экстрасистолии, приливах, покраснении лица. Важно отметить, что большинство случаев системных кардиоваскулярных расстройств проявляются при парентеральном введении, но не при пероральном приеме нимодипина. При последнем, по сравнению с плацебо, реально наблюдается лишь некоторое повышение частоты диспепсических расстройств (тошнота, рвота) [25], регулируемое с помощью уменьшения дозы препарата и практически не являющееся причиной отказа от лечения.

В то же время, сопутствующее назначение антигипертензивных средств совместно с нимодипином может вызвать потенцирование их фармакологических эффектов и действительно способствовать развитию клинически значимой гипотензии, поэтому следует избегать совместного приема нимодипина и препаратов гипотензивного типа действия (особенно других блокаторов кальциевых каналов, бета-блокаторов, фуросемида). Также следует воздержаться от параллельного назначения потенциально нефротоксических антибиотиков из групп аминогликозидов и цефалоспоринов.

Поскольку нимодипин, как и многие лекарственные средства, метаболизируется с участием цитохромов P450, следует помнить о возможном повышении его концентрации в плазме крови и, соответственно, необходимости коррекции дозы при совместном его приеме с антибиотиками-макролидами, блокаторами H₂-рецепторов, некоторыми антиконвульсантами (вальпроаты), антидепрессантами (флуоксетин). В то же время сопутствующее назначение фенобарбитала, а также таких антиконвульсантов, как карбамазепин и фенитоин, может снижать концентрацию нимодипина в плазме и, соответственно, существенно ослаблять его эффекты, потому применение таких комбинаций не рекомендуется.

Противопоказания к применению нимодипина весьма ограничены и включают выраженную гипотензию (САД ниже 90 мм рт. ст) и ряд тяжелых клинических состояний – нарастающий отек головного мозга, острый инфаркт миокарда, приступ нестабильной стенокардии, тяжелые нарушения функции печени и почек, а также период беременности и кормления грудью, детский и подростковый возраст (до 18 лет).

В целом, нимодипин можно охарактеризовать как достаточно безопасный при правильном применении препарат в ряду современных нейропротекторов. Риск его потенциальных побочных эффектов может быть существенно снижен путем адекватного подбора и коррекции (при необходимости) дозового режима и учета сопутствующей фармакотерапии, а также применением пероральных лекарственных форм, преимущественно используемых в терапии ХИГМ.

Среди немногочисленных препаратов нимодипина, представленных в Украине, особого упоминания заслуживает препарат **Немотан** (Medochemie, Кипр) (таблетки 30 мг). Немотан, как препарат, выпускаемый в стране ЕС, полностью соответствует европейским стандартам качества и одновременно является одним из наиболее доступных препаратов нимодипина, что существенно расширяет возможности его применения в отечественной неврологической практике.

Схема применения и дозовый режим при назначении Немотана достаточно просты и не требуют какого-либо титрования дозы. При различных формах ХИГМ Немотан применяется в дозе 90 мг/сутки (3 таблетки) в течение 3 месяцев с последующей оценкой эффективности и переносимости терапии. При необходимости возможно продолжение лечения еще в течение 3 месяцев.

Важными факторами, способствующими длительному безопасному применению Немотана, особенно в пожилом и старческом возрасте, являются отсутствие риска его кумуляции в организме и достаточно быстрое выведение (в течение 8 часов) из системной циркуляции в сочетании с линейной фармакокинетикой и почти 100 %-ным связыванием с белками плазмы, что существенно повышает прогнозируемость лечения и его безопасность.

Таким образом, Немотан (нимодипин) можно рассматривать как один из наиболее универсальных современных нейропротекторов, обладающий геро- и ангиопротекторными свойствами, что принципиально выделяет его из множества нейротропных средств, применяемых сегодня в ангионеврологии. Благодаря многолетнему опыту клинического применения в мировой практике и доказанной эффективности и безопасности при различных формах ХИГМ данный препарат остается в числе наиболее востребованных средств нейропротекторного типа действия, и занимает заметное место в арсенале современной нейрофармакологии.

Додаткова інформація. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Список использованной литературы

1. Комплексная нейроцитопротекция в аспекте фармакодинамики / В. В. Афанасьев, С. А. Румянцев, В. А. Ступин [и др.] // Журн. неврол. им. Н. Б. Маньковского. – 2017. – Т. 5, № 3–4. – С. 13–27.
2. Нейропротекция и нейропластичность / И. Ф. Беленичев, В. И. Черный, Е. А. Нагорная [и др.]. – К.: Логос, 2015. – 510 с.
3. Бурчинский С. Г. Ишемия головного мозга: возможности комплексной фармакологической коррекции / С. Г. Бурчинский // Укр. Вісн. Психоневрол. – 2006. – Т. 14, № 1. – С. 15–18.
4. Бурчинський С. Г. Вік-залежна патологія центральної нервової системи: від фармакології – до фармакотерапії / С. Г. Бурчинський // Рац. фармакотер. – 2010. – № 2. – С. 30–33.
5. Бурчинский С. Г. Возможности комплексной нейропротекции при ишемическом инсульте / С. Г. Бурчинский // Міжнар. неврол. журн. – 2015. – № 6. – С. 98–104.

6. Гуляев Д. В. Нейрозащитное лечение при инсульте: реалии и перспективы / Д. В. Гуляев // *Therapia*. – 2007. – № 2. – С. 47–51.
7. Дамулин И. В. Нимодипин (нимодипин) в лечении сосудистых заболеваний головного мозга и деменций: метод. рек. / И. В. Дамулин, В. В. Захаров – М., 1999. – 30 с.
8. Костюк П. Г. Іони кальцію у функції мозку – від фізіології до патології / П. Г. Костюк, О. П. Костюк, О. О. Лук'янець. – К.: Наукова думка, 2005. – 198 с.
9. Котова О. В. Хроническая ишемия головного мозга и деменция / О. В. Котова // *Мед. журн.* – 2011. – Т. 19, № 15. – С. 933–937.
10. Кузнецов В. В. Применение нимодипина в нейрореабилитации больных с последствиями ишемического инсульта / В. В. Кузнецов, С. М. Кузнецова // *Ліки України*. – 2002. – № 5. – С. 23–24.
11. Мищенко Т. С. Эпидемиология цереброваскулярных заболеваний и организация помощи больным с мозговым инсультом в Украине / Т. С. Мищенко // *Укр. вісн. психоневрол.* – 2017. – Т. 25, Вип. 1. – С. 22–24.
12. Старение мозга / под ред. В. В. Фролькиса. – Л.: Наука, 1991. – 277 с.
13. Яворська В. О. Специфічне лікування ішемічного інсульту: нейропротекція / В. О. Яворська, Ю. В. Фломін // *Міжнар. неврол. журн.* – 2010. – № 6. – С. 147–159.
14. Alzheimer's Association Calcium Hypothesis Workgroup. Calcium hypothesis of Alzheimer's disease and brain aging: a framework for integration new evidence into a comprehensive theory of pathogenesis // *Alzheimer's Dement.* – 2017. – Vol. 13. – P. 178–182.
15. Baskys A. Vascular dementia: pharmacological treatment approaches and perspectives / A. Baskys, A. C. Hou // *Clin. Interv. Aging.* – 2007. – Vol. 2. – P. 327–335.
16. Bernhardt T. Impairment of cerebral function in old age: nimodipine in general practice / T. Bernhardt, J. Kuebler, H. Erzigkeit // *Eur. J. Clin. Res.* – 1995. – Vol. 7. – P. 205–215.
17. Cabuto H. Neurochemical changes related to ageing in the senescence-accelerated mouse brain and the effect of chronic administration of nimodipine / H. Cabuto, I. Yokoi, A. Mori // *Mech. Ageing Dev.* – 1995. – Vol. 80. – P. 1–9.
18. Cellular calcium signaling in the aging brain / R. Chandran, M. Kumar, L. Kesavan [et al.] // *J. Chem. Neuroanat.* – 2017. – Nov. 9. – DOI 10.1016/j.jchemneu.2017.11008.
19. Eckert A. The importance of nimodipine in treatment of dementia / A. Eckert // *Pharm. Unserer Zeit.* – 2005. – Vol. 34. – P. 392–398.
20. Guo M. F. Mechanisms related to neuron injury and death in cerebral hypoxic ischemia / M. F. Guo, J. Z. Yu, C. G. Ma // *Folia Neuropathol.* – 2011. – Vol. 49. – P. 78–87.
21. Hock C. Biochemical aspects of dementia / C. Hock // *Dialogues Clin. Neurosci.* – 2003. – Vol. 5. – P. 27–34.
22. Nimodipine activates neuroprotective signaling events and inactivates autophages in the VClD rat hippocampus / M. Hu, Z. Liu, P. Ly [et al.] // *Neurol. Res.* – 2017. – Vol. 39. – P. 904–909.
23. Therapy of vascular dementia / D. Inzitari, M. Lamassa, L. Pantoni, A. M. Basile // *Arch. Gerontol. & Geriatr.* – 2004. – Suppl. 9. – P. 229–234.
24. Karry T. E. Age-related changes in calcium neuronal uptake and concentration and its correlation with neurotransmitter metabolism / T. E. Karry, F. A. Jones, O. Silverberg // *Gerontol. Exp. Clin. Res.* – 2003. – Vol. 4. – P. 296–303.
25. Lopez-Arrieta J. M. Nimodipine for primary degenerative, mixed and vascular dementia / J. M. Lopez-Arrieta, J. Birks // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2003. – Vol. 3. – CD000147.
26. O'Brien J. T. Vascular cognitive impairment / J. T. O'Brien // *Amer. J. Geriatr. Psychiat.* – 2006. – Vol. 14. – P. 724–733.
27. Efficacy and safety of nimodipine in subcortical vascular dementia: a subgroup analysis of the Scandinavian Multi-Infarct Dementia Trial / L. Pantoni, R. Rossi, D. Inzitari [et al.] // *J. Neurol. Sci.* – 2000. – Vol. 175. – P. 124–134.
28. Petersen O. H. Calcium signalling: past, present and future / O. H. Petersen, M. Michalak, A. Verhratsky // *Cell Calcium.* – 2005. – v. 38. – P. 161–169.
29. Calcium channel blockade with nimodipine reverses MRI evidence of cerebral oedema following acute hypoxia / M. J. Rowland, M. Ezra, A. Winkler [et al.] // *J. Cereb. Blood Flow. Metab.* – 2017. – Jan. 1. – DOI 10.1177/0271678x17726624.
30. Turnheim K. When drug therapy gets old: pharmacokinetics and pharmacodynamics in the elderly / K. Turnheim // *Exp. Gerontol.* – 2003. – Vol. 38. – P. 843–853.
31. Effects of nimodipine and nifedipine upon behaviour and regional brain monoamines in the rat / M. P. Viveros, S. Martin, M. Ormazabal [et al.] // *Psychopharmacology.* – 1996. – Vol. 127. – P. 123–132.

Резюме

Стратегія комбінованої нейро-, геро- і ангіопротекції при хронічній ішемії головного мозку

С. Г. Бурчинський

ДУ «Інститут геронтології імені Д. Ф. Чеботарьова НАМН України», Київ, Україна

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 інструменту зазначеної стратегії. Особливу увагу приділено механізмам дії та особливостям клінічного застосування препаратів – блокторів кальцієвих каналів, і зокрема німодипіну (Немотану) – засобу з унікальними клініко-фармакологічними властивостями, які дозволяють реалізувати стратегію патогенетично обґрунтованої нейро-, геро- і ангіопротекторної фармакотерапії при цереброваскулярній патології. Детально розглянуті клініко-фармакологічні ефекти німодипіну (Немотану) та можливості його застосування в клінічній практиці.

Ключові слова: цереброваскулярна патологія, нейропротекція, німодипін

Summary

Strategy of combined neuro-, gero- and angioprotection in the treatment of chronic brain ischemia

S. G. Burchinsky

D.F. Chebotarev Institute of Gerontology, NAMS of Ukraine, S1

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 (Nemotan) - drug with unique pharmacological and clinical properties that make possible to realize the strategy of neuro-, gero- and angioprotection's pharmacotherapy in cerebrovascular pathology. A clinico-pharmacological effects of nimodipine (Nemotan) and possibilities of its use in clinical practice have been looked in detail.

Key words: cerebrovascular pathology, neuroprotection, nimodipine