

Применение нимотопа в лечении субарахноидальных кровоизлияний

А.Н. Боголепова

Кафедра неврологии и нейрохирургии
лечебного факультета РГМУ

Субарахноидальное кровоизлияние (САК) – это один из вариантов геморрагического инсульта, представляющий собой кровоизлияние в подпаутинное пространство. Частота случаев САК составляет от 10 до 12 на 100 000 [3]. По данным других авторов, частота его несколько ниже и составляет примерно 6 на 100 000 населения в год. Возможно, это связано с большим использованием в диагностике КТ, что позволило исключить из этой группы другие геморрагические состояния [41].

В России САК ежегодно регистрируют не менее чем у 18 тыс человек. Наиболее часто САК развивается у лиц среднего и пожилого возраста, на долю больных в возрасте от 40 до 59 лет приходится 42 %, а в возрасте старше 60 лет – 31 % [1].

САК представляется собой достаточно серьёзное заболевание в связи с возможностью развития тяжёлой инвалидизации пациента или летального исхода. Примерно в 50 % случаев заболевания наблюдается летальный исход (включая догоспитальную летальность) и треть выживших пациентов нуждается в посторонней помощи [41].

В 85 % случаев причиной САК является разрыв аневризмы, неаневризматические перимезэнцефальные кровоизлияния отмечаются в 10 % случаев и оставшиеся 5 % составляют более редкие причины [41]. САК может быть первым проявлением внутричерепной опухоли, осложнением системных заболеваний, таких как лейкоз и другие заболевания крови, ангиопатии. К ещё более редким причинам можно отнести васкулопатию, например, узелковый периартериит, болезнь мойямы, амилоидную ангиопатию и др. [3].

Для клинической картины субарахноидального кровоизлияния характерно наличие выраженной общемозговой и менингеальной симптоматики. САК, как правило, начинается внезапно, без предвестников: возникает резкая головная боль (напоминающая «удар по голове»), тошнота, повторная рвота, часто отмечается утрата сознания и психомоторное возбуждение. Нарушения сознания отмечаются примерно у 40 % больных с субарахноидальным кровоизлиянием, и большинство этих больных умирают. Наиболее серьёзными осложнениями первичного или повторного кровотечения являются формирование интракраниальной гематомы, развитие острой гидроцефалии и церебральной ишемии.

После развития кровотечения активно включаются защитные механизмы, направленные на его

остановку, в виде формирования тромбоцитарного тромба и вазоспазма [3].

В то же время у части больных развиваются отсроченные вазоспастические реакции, которые приводят к формированию стойких неврологических нарушений. Отсроченная ишемия наблюдается приблизительно у трети пациентов с САК, и в половине случаев приводит к необратимому неврологическому дефициту [13]. По данным других авторов, церебральная ишемия развивается почти в половине случаев (45,9 %), причём подавляющее большинство этих больных (89 %) страдают артериальной гипертензией [11].

В 25–50 % случаев вазоспазм развивается в период от 4-го по 15-й день после субарахноидального кровоизлияния. Патопфизиология его возникновения до конца не ясна. Считается, что вазоспазм обусловлен миогенной реакцией на разрыв сосуда или раздражающим действием крови, излившейся в субарахноидальное пространство. Отмечаются биохимические нарушения в эндотелии сосудов и гладкомышечных клетках. Кровь в субарахноидальном пространстве является своеобразным триггером этих нарушений. Кроме того, страдает церебральная перфузия вследствие гиповолемии и расстройств церебральной ауторегуляции, что особенно значимо проявляется в первые 6 дней после кровоизлияния [27, 29]. Тяжёлый вазоспазм также приводит к снижению чувствительности церебральных сосудов к CO_2 [18]. Комбинация этих процессов приводит к уменьшению мозгового кровотока, тем самым вызывая развитие ишемии.

По мере развития вазоспазма к простой вазоконстрикторной реакции мышечного слоя артерий и артериол присоединяются морфологические изменения сосудистой стенки, которые в большой степени провоцируются поступлением кальция внутрь клетки [2]. Отмечаются отёк и десквамация эндотелия, сокращение гладкомышечных клеток с последующим их некрозом и склерозом, разрушение эластических волокон наружной и внутренней эластических мембран, разрушение коллагеновых волокон адвентиции. Подобные морфологические изменения приводят к сужению просвета артерий, изменению эластичных свойств артерии, пристеночному тромбообразованию и в 20 % случаев – полному тромбозу артерий мозга [1].

Инфаркт мозга после субарахноидального кровоизлияния – одна из основных причин смерти и стойкой инвалидности. Среди факторов, определяющих исход заболевания, отсроченная ишемия в результате вазоспазма занимает первое место [36].

Ишемические нарушения возникают, как правило, в бассейне артерии, разрыв стенки которой обусловил кровоизлияние. Сосудистый спазм и ишемия мозга развиваются исключительно при разрывах аневризм и не наблюдаются при разрывах артериовенозных мальформаций и САК иной этиологии [1]. Интересно, что вазоспазм развивается почти исключительно после артериального кровотечения и не наблюдается при венозном.

Риск развития ишемии мозга определяется в большой степени уровнем исходного мозгового кровотока. При низком мозговом кровотоке (менее 30 мл на 100 г ткани в 1 мин) сразу после кровоизлияния прогноз особенно неблагоприятный [3]. Отсроченная ишемия может быть подтверждена транскраниальной доплерографией или ангиогра-

фией. В связи с этим рекомендуется проводить транскраниальную доплерографию в динамике каждые 24–48 часов; скорость кровотока, превышающая 120 см/сек, как правило, свидетельствует о развитии вазоспазма, а при повышении линейной скорости кровотока более 200 см/с у больных определяется ишемия мозга, обуславливающая развитие неврологических расстройств [39]. Быстрое увеличение скорости кровотока на 50 см/с и более в течение 24 часов является серьёзным предиктором развития в последующем вазоспазма [15].

Лечение субарахноидального кровоизлияния может быть только консервативным или комбинированным (консервативным и оперативным). В большинстве случаев показано нейрохирургическое вмешательство. В случае выявления артериальной аневризмы при ангиографии, возможны два пути предотвращения повторного кровотечения: клипирование или эндоваскулярная окклюзия. Важно, что операция должна быть выполнена в максимально ранние сроки до развития ишемии мозга. Преимущество оперативного вмешательства в остром периоде кровоизлияния было продемонстрировано при обследовании 3 521 больного с разорвавшимися аневризмами [24]. Оперативные вмешательства, направленные на окклюзию аневризмы, эффективно предотвращают развитие повторного кровоизлияния [41, 42].

Если операция по каким-то причинам невозможна, проводят только консервативное лечение, направленное на стабилизацию состояния пациента, предупреждение развития осложнений и рецидива САК.

Очень важным направлением терапии являются мероприятия по предотвращению развития вазоспазма, и, соответственно, развития ишемических повреждений [4, 30]. К основным способам профилактики развития вазоспазма относятся так называемая 3Н-терапия, включающая гипervолемию, управляемую гипертензию и гемодилюцию (hypertension, hemodilution, hypervolemia). Её использование позволяет почти в половину снизить число случаев отсроченной ишемии [14]. Систолическое артериальное давление увеличивают на 15–20 % выше рабочего артериального давления. Гиперволемию и гемодилюцию достигаются внутривенным введением коллоидных и кристаллоидных растворов. Гемодилюция с поддержанием гематокрита 30–33 % предполагает улучшение церебральной перфузии, однако достаточно часто осложняется развитием отёка лёгких [18].

Один из основных подходов к лечению вазоспазма – это использование вазодилататоров, в частности, блокаторов кальциевых каналов. Нимотоп (нимодипин, производное дигидропиридина) является блокатором потенциал-зависимых кальциевых каналов. Препарат избирательно взаимодействует с кальциевыми каналами L-типа и блокирует трансмембранное поступление ионов кальция. Это приводит к снижению внутриклеточной концентрации кальция. Благодаря тому, что нимотоп снижает внутриклеточное содержание кальция в гладкомышечных клетках сосудистой стенки, он оказывает вазодилатирующий эффект. Следует отметить, что действие препарата распространяется преимущественно на мелкие сосуды и при этом не отмечается развития «синдрома обкрадывания» [38]. Особенностью препарата является преимущественное влияние на кровоснабжение головного мозга при минимальном воздействии на другие артерии [5]. Нимотоп предотвращает или купирует спазмы сосудов головного мозга, вызываемые различными сосудосуживающими биологически активными веществами (серотонином, простагландинами, гистамином), об-

ладает нейро- и психотропной активностью. Под влиянием препарата в большей степени увеличивается перфузия в ранее поражённых участках головного мозга с недостаточным кровоснабжением по сравнению со здоровыми участками.

Системный анализ рандомизированных исследований эффективности применения различных антагонистов кальция показал, что их использование приводит к снижению относительного риска развития ишемического неврологического дефицита на 33 % и снижению относительного риска частоты церебральных инфарктов, по данным КТ, на 20 %. Анализ влияния только нимотопа продемонстрировал снижение относительного риска плохого исхода до 24 %. Были получены доказательства положительного влияния препарата на отдалённый исход (через 3 месяца) после САК [17].

Нимотоп рекомендуется назначать профилактически, до развития вазоспазма. Ограничением к назначению препарата является значительное повышение внутричерепного давления и выраженный отёк мозга, так как устранение вазоспазма и увеличение притока крови в головном мозге могут ухудшить ситуацию. Осторожность при применении антагонистов кальция необходимо соблюдать в связи с возможностью развития подпороговой артериальной гипотензии [18].

С профилактической целью терапию нимотопом следует начинать не позже чем через 4 дня после кровоизлияния и продолжать в течение всего периода максимального риска развития вазоспазма, то есть до 16–21-го дня после субарахноидального кровоизлияния.

Эффективность использования нимотопа была подтверждена многочисленными исследованиями [7, 33, 35]. Было показано, что нимотоп оказывает заметный эффект на 4–21-й день после САК. Применение лекарственной формы нимотопа в виде таблеток через 96 часов от начала заболевания позволило предупредить развитие или уменьшить тяжесть ишемического неврологического дефицита, обусловленного артериальным спазмом [6]. В двойном слепом плацебо контролируемом исследовании оценивалась эффективность применения пероральной формы нимотопа в дозе 60 мг каждые 4 часа в течение 21 дня у 554 пациентов (группа плацебо – 276 больных и группа нимотопа – 278) с субарахноидальным кровоизлиянием. Лечение начиналось не позднее, чем через 96 часов после начала кровоизлияния. Общий период наблюдения составил 3 месяца. Среди больных, получивших нимотоп, случаи церебрального инфаркта были выявлены у 22 % больных по сравнению с 33 % в группе плацебо, количество больных с плохим восстановлением также достоверно снижалось (20 % при приёме нимотопа по сравнению с 33 % – плацебо) [34]. Эффективность применения нимотопа была подтверждена данными транскраниальной доплерографии [43].

Хотя большинство рандомизированных исследований анализировали эффект перорального использования нимотопа, альтернативным способом его введения является внутривенный. Исследование внутривенного введения нимотопа 213 больным с САК, оперированных в разные сроки от начала заболевания, показало достоверное снижение случаев смерти, вызванной отсроченной ишемией, и достоверное снижение числа церебральных инфарктов по КТ, особенно у больных без ассоциированных внутримозговых геморрагий [31]. Аналогичные результаты были получены в исследованиях P. Rousseaux и соавт. [37], J.M. Gilsbach и соавт. [23]. В то же время достоверной разницы между пероральным и внутривенным введением препарата выявлено не было [28].

Кохрановский анализ 16 исследований, включавших 3 361 пациента и проводивших сравнение антагонистов кальция с плацебо, показал, что использование антагонистов кальция достоверно снижает относительный риск плохого восстановления. Особенно это ярко прослеживается при приеме пероральной формы нимотопа. При внутривенном введении нимотопа полученные результаты не были столь значимы. Авторы считают, что на сегодняшний день нет данных, демонстрирующих лучший эффект от внутривенного применения нимотопа [13].

Нимотоп продемонстрировал положительный эффект у всех групп больных, независимо от тяжести. Однако метарегрессионный анализ показал, что эффект применения нимотопа положительно коррелирует с тяжестью САК [8]. Кроме того, назначение нимотопа также целесообразно с фармакоэкономической точки зрения, при оценке соотношения стоимость – эффективность [26].

Нимотоп оказывает значимое нейропротективное действие, которое осуществляется благодаря ослаблению проявлений феномена эксайтотоксичности, возникающего в результате активации глутаматных рецепторов, снижению активации перекисного окисления липидов и образования свободных радикалов, уменьшению нейротоксического действия лактата. На фоне введения нимотопа также происходит значительная стабилизация мембран митохондрий и улучшение митохондриального дыхания [21]. Относительно недавно было проведено исследование, показавшее возможное положительное влияние препарата на процессы эпилептогенеза [40].

На фоне применения нимотопа возможно развитие незначительной гипотензии. Ретроспективный анализ протективного эффекта нимотопа у разных групп больных показал, что в группе больных, не получавших препарат (137 человек), у 17 из 31 пациента (55 %) с артериальной гипертензией отмечался неблагоприятный исход. В то же время в группе нимотопа (137 человек) неблагоприятный исход был зарегистрирован у 4 из 25 (16 %)

больных с артериальной гипертензией. Эти результаты показывают, что использование нимотопа позволяет значительно снизить прогностически неблагоприятное влияние артериальной гипертензии у больных с субарахноидальным кровоизлиянием [10].

Однако не во всех случаях удаётся предотвратить развитие церебрального вазоспазма. При отсутствии регресса симптомов отсроченной ишемии на фоне проводимой терапии вазодилататорами, возможно применение ангиографии для уточнения локализации вазоспазма и использования эндоваскулярной стратегии, такой как баллонная ангиопластика или непосредственное введение вазодилататора в артерию [9, 12, 25]. Баллонная ангиопластика является, безусловно, эффективным способом терапии, однако она ограничена возможностью использования только в проксимальном сегменте сосуда и имеет относительно высокий риск её выполнения [16].

Было показано, что интраартериальное введение нимодипина эффективно у ряда пациентов, что подтверждается редукцией вазоспазма на ангиографии и увеличением церебральной перфузии, по данным перфузионного КТ, через 24 часа. Введение данного препарата более эффективно, чем других вазодилататоров, например, папаверина [19]. Целесообразность подобного введения препарата была подтверждена в ряде исследований [9, 32]. По данным С. Hui, К.Р. Lau [22], среднее увеличение артериального диаметра составляло 66,6 % в вазоспастическом сегменте, и при этом не отмечалось значимых изменений артериального давления во время проведения эндоваскулярного лечения. Однако полученный эффект носил временный характер [19].

Относительно недавно в тяжёлых случаях стали предприниматься исследования возможности интравентрикулярного введения нимотопа, и на первом этапе была показана возможность и безопасность подобного применения препарата, поскольку никаких серьёзных побочных эффектов получено не было [20].

Информация о препарате

НИМОТОП® (Nimotop®) Нимодипин

р-р для инфузий, флакон 50 мл содержит 10 мг нимодипина;
таблетки 30 мг, покрытые плёночной оболочкой

ПОКАЗАНИЯ

Раствор для инфузии: профилактика и лечение ишемических неврологических расстройств, вызванных спазмом сосудов головного мозга на фоне субарахноидального кровоизлияния вследствие разрыва аневризмы.

Таблетки: профилактика и лечение ишемических неврологических расстройств, вызванных спазмом сосудов головного мозга на фоне субарахноидального кровоизлияния, вызванного разрывом аневризмы (после проведения внутривенной терапии инфузионным раствором Нимотоп). Выраженные нарушения мозговых функций у пациентов пожилого возраста (снижение памяти и концентрации внимания, эмоциональная неустойчивость).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Раствор для инфузии. В виду серьёзности показаний единственным абсолютным противопоказанием является индивидуальная непереносимость, возраст до 18 лет. Таблетки. Тяжёлые нарушения функции печени (в т. ч. цирроз), тяжёлая артериальная гипотензия, беременность, период лактации, а также индивидуальная непереносимость. Нимодипин противопоказан пациентам, получающим противоэпилептические препараты (фенобарбитал, фенитоин, карбамазепин).

С осторожностью (раствор для инфузий): при выраженной брадикардии, артериальной гипотензии, ишемии миокарда, выраженной сердечной недостаточности, повышении внутричерепного давления, генерализованном отёке головного мозга, печёночной и почечной недостаточ-

ности, тяжёлой сердечной недостаточности, тяжёлой печёночной недостаточности, артериальной гипотензии лёгкой и средней степени, инфаркте миокарда с левожелудочковой недостаточностью, черепно-мозговой гипертензии, генерализованном отёке тканей головного мозга.

С осторожностью (таблетки): при артериальной гипотензии, у пожилых пациентов с сочетанной патологией с тяжёлыми нарушениями функции почек.

Наиболее часто встречающиеся побочные явления: при внутривенном введении – гипотензия; при приеме внутрь – головная боль, тошнота и другие диспепсические явления.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Внутривенная инфузия: в начале терапии в течение 2 часов по 1 мг нимодипина в час, приблизительно 15 мкг/кг/час. При хорошей переносимости через 2 часа дозу увеличивают до 2 мг нимодипина в час (приблизительно 30 мкг/кг/час). Начальная доза для пациентов с массой тела значительно ниже 70 кг или лабильным артериальным давлением – 0,5 мг нимодипина в час. Таблетки: при субарахноидальном кровоизлиянии, вызванном разрывом аневризмы, после 5–14 дней внутривенной терапии инфузионным раствором Нимотоп по 2 таблетки 6 раз в сутки. При нарушениях мозговых функций у пациентов пожилого возраста – по 1 таблетке 3 раза в сутки.

Разделы: Побочные действия, Взаимодействие, Особые указания – см. в инструкции по применению препарата.



Bayer HealthCare
Bayer Schering Pharma



Нимотоп®

И впереди целая жизнь!

- Уникальное сочетание нейропротекторных и вазоактивных свойств
- Благоприятное воздействие при расстройствах памяти и концентрации внимания
- Достоверное улучшение когнитивных функций по результатам клинических исследований у 2492 пациентов*

Краткая инструкция по медицинскому применению препарата НИМОТОП®. Состав: 1 таблетка Нимотоп содержит в качестве активного вещества 30 мг нимодипина. **ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА** Нимодипин обладает высокоселективным спазмолитическим действием в отношении сосудов головного мозга. Нимодипин предотвращает или устраняет спазмы сосудов, спровоцированные различными сосудосуживающими веществами (например, стрептомином, кристаллидами). У пациентов с острыми нарушениями мозгового кровообращения нимодипин расширяет мозговые сосуды и способствует улучшению мозгового кровотока. Увеличение перфузии, как правило, более выражено в областях мозга, которые получили недостаточное кровоснабжение, чем в гипоперфузиранных тканях. Нимодипин значительно снижает частоту микроцистичных инфарктов головного мозга и уровень смертности у пациентов с субарахноидальным кровоизлиянием. Нимодипин, действуя на связанные с кальцием каналы рецепторы кровеносных сосудов головного мозга, оказывает значительное действие на нормальные клетки, стабилизирует их функцию, улучшает кровоснабжение головного мозга, улучшает переносимость ишемии нервными клетками, при этом не развивается «синдром обкрадывания». Нимодипин оказывает благоприятное воздействие при расстройствах памяти и концентрации внимания у пациентов с нарушением мозговых функций. При этом улучшается личностное, повседневное поведение и результаты психометрических функциональных тестов. **Показания к применению:** 1. Профилактика и лечение ишемических инволюционных расстройств, вызванных спазмом сосудов головного мозга на фоне субарахноидального кровоизлияния, вызванного разрывом аневризмы. Применяется после предшествующего проведения интравенной терапии инфузионным раствором Нимотоп. 2. Выявленные нарушения функций мозга у пациентов пожилого возраста (снижение памяти и концентрации внимания, эмоциональная неустойчивость). **Вспомогательные ингредиенты:** гипосульфит натрия в любом из компонентов препарата, тяжелые нарушения функций печени (например, цирроз печени), одновременное назначение с рифампицином или пролонгированными препаратами (фенитоином, карбамазепином), беременность, период лактации, возраст до 18 лет. **Способ применения и дозы:** Внутрь. Таблетку следует проглатывать целиком, запивая небольшим количеством жидкости, независимо от приема пищи. Интервалы между приемами должны составлять не менее 4 часов. Рекомендуется соблюдать следующий режим дозирования: 1. **Субарахноидальное кровоизлияние, вызванное разрывом аневризмы.** Прием таблеток следует начинать после 5-14 дней интравенной терапии инфузионным раствором Нимотоп. Рекомендуемая доза: 2 таблетки 6 раз в сутки (60 мг нимодипина 6 раз в сутки) в течение 7 дней. 2. **Горизонтальная мигрень, функциональные нарушения внимания.** Рекомендуемая доза: 1 таблетка 3 раза в сутки (30 мг нимодипина 3 раза в сутки). Подробную информацию см. в инструкции по применению препарата. *Lopez-Arrieta, Birks J - Nimodipine for primary degenerative, mixed and vascular dementia. (COCHRANE REVIEW) in the Cochrane Library, issue 3, 2002; Lopez-Arrieta, Birks J - Nimodipine for primary degenerative, mixed and vascular dementia. (COCHRANE REVIEW) in the Cochrane Library, issue 3, 2002

Нимотоп®
Легко запомнить

Таким образом, препарат нимотоп, обладающий выраженным вазодилатирующим и нейротекторным действием, является эффективным средством терапии вазоспазма у больных с САК, имеющим широкие перспективы применения.

Литература

1. Крылов В.В., Природов А.В., Петриков С.С. Нетравматическое субарахноидальное кровоизлияние: диагностика и лечение // *Болезни сердца и сосудов*. 2008; 1.
2. Румянцева С.А., Елисеев Е.В., Сирина Е.В. Тактика терапии вазоспазма при сосудистых заболеваниях головного мозга // *Consilium Medicum, Неврология*. 2009; 1.
3. Тул Д.Ф. Сосудистые заболевания головного мозга. Руководство для врачей. Перевод с англ. / Под ред. Гусева Е.И., Гехт А.Б., М.: 2007; 590.
4. Adams H.P. Jr. Prevention of brain ischemia after aneurysmal subarachnoid hemorrhage // *Neurol Clin*. 1992 Feb; 10: 1: 251–68.
5. Allen G.S. Role of calcium antagonists in cerebral arterial spasm // *Am J Cardiol*. 1985 Jan; 25: 55: 3: 149B–153B.
6. Allen G.S., Ahn H.S., Preziosi T.J. et al. Cerebral arterial spasm—a controlled trial of nimodipine in patients with subarachnoid hemorrhage // *N Engl J Med*. 1983 Mar 17; 308: 11: 619–24.
7. Auer L.M., Brandt L., Ebeling U., Gilsbach J. et al. Nimodipine and early aneurysm operation in good condition SAH patients // *Acta Neurochir (Wien)*. 1986; 82: 1–2: 7–13.
8. Barker F.G., Ogilvy C.S. Efficacy of prophylactic nimodipine for delayed ischemic deficit after subarachnoid hemorrhage: a metaanalysis // *J Neurosurg*. 1996 Mar; 84: 3: 405–14.
9. Biondi A., Ricciardi G.K., Puybasset L. et al. Intra-arterial nimodipine for the treatment of symptomatic cerebral vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: preliminary results // *Am J Neuroradiol*. 2004; 25: 1067–76.
10. Brandt L., SKveland H., Romner B., Ryman T. Does nimodipine eliminate arterial hypertension as a prognostic risk factor in subarachnoid haemorrhage? // *Br J Neurosurg*. 1991; 5: 5: 485–9.
11. Dennis G.C., Welch B., Cole A.N. et al. Subarachnoid hemorrhage in the african-american population: a cooperative study // *J Natl Med Assoc*. 1997; 89: 101–108.
12. Dion J.E., Duckwiler G.R., Vinuela F. et al. Pre-operative micro-angioplasty of refractory vasospasm secondary to subarachnoid hemorrhage // *Neuroradiology*. 1990; 32: 232–36.
13. Dorhout Mees S., Rinkel G., Feigin V. et al. Calcium antagonists for aneurysmal subarachnoid haemorrhage, 2007, *Cochrane Database of Systematic Reviews* (3): CD000277.
14. Dorsch N.W. The effect and management of delayed vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage // *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 1998; 38: Suppl: 156–60.
15. Ekelund A., SKveland H., Romner B., Brandt L. Is transcranial Doppler sonography useful in detecting late cerebral ischaemia after aneurysmal subarachnoid haemorrhage? // *Br J Neurosurg*. 1996 Feb; 10: 1: 19–25.
16. Elliott J.P., Newell D.W., Lam D.J. et al. Comparison of balloon angioplasty and papaverine infusion for the treatment of vasospasm following aneurysmal subarachnoid hemorrhage // *J Neurosurg*. 1998; 88: 277–84.
17. Feigin V.L., Rinkel G.J., Algra A., Vermeulen M., van Gijn J. Calcium antagonists in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a systematic review // *Neurology*. 1998 Apr; 50: 4: 876–83.
18. Hansen D., Hannemann L., Specht M., Schaffartzik W. Cerebral vasospasm following aneurysmal subarachnoid hemorrhage. Therapeutic value of treatment with calcium antagonists, hypervolemic hemodilution and induced arterial hypertension // *Anaesthesist*. 1995 Apr; 44: 4: 219–29.
19. Hänggi D., Turowski B., Beseoglu K., Yongc M. and Steigera H.J. Intra-Arterial Nimodipine for Severe Cerebral Vasospasm after Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: Influence on Clinical Course and Cerebral Perfusion // *American Journal of Neuroradiology* 2008, 29: 1053–1060.
20. Hänggi D., Beseoglu K., Turowski B., Steiger H.J. Feasibility and safety of intrathecal nimodipine on posthaemorrhagic cerebral vasospasm refractory to medical and endovascular therapy // *Clin Neurol Neurosurg*. 2008 Sep; 110: 8: 784–90. Epub 2008 Jun 12.
21. Heining K. Neuroprotective potential of nimodipine, a cerebral calcium antagonist. Calcium ion modulators // *The new wave of psychotropic drugs*. 1998; 41–56.
22. Hui C., Lau K.P. Efficacy of intra-arterial nimodipine in the treatment of cerebral vasospasm complicating subarachnoid haemorrhage // *Clin Radiol*. 2005 Sep; 60: 9: 1030–6.
23. Gilsbach J.M., Reulen H.J., Ljunggren B. et al. Early aneurysm surgery and preventive therapy with intravenously administered nimodipine: a multicenter, double-blind, dose-comparison study // *Neurosurgery*. 1990; 26: 3: 458–464.
24. Kassell N.F., Torner J.C., Jane J.M. et al. The International Cooperative Study on the Timing of Aneurysm Surgery. Part 2: Surgical results // *J Neurosurg*. 1990; 73: 37–47.
25. Kassell N.F., Helm G., Simmons N. et al. Treatment of cerebral vasospasm with intra-arterial papaverine // *J Neurosurg*. 1992; 77: 848–52.
26. Karinen P., Koivukangas P., Ohinmaa A., Koivukangas J., Ohman J. Cost-effectiveness analysis of nimodipine treatment after aneurysmal subarachnoid hemorrhage and surgery // *Neurosurgery*. 1999 Oct; 45: 4: 780–4.
27. Keyrouz S.G., Diring M.N. Clinical review: Prevention and therapy of vasospasm in subarachnoid hemorrhage // *Crit Care*. 2007; 11: 4: 220.
28. Kronvall E., UndrOn P., Romner B., SKveland H., Cronqvist M., Nilsson O.G. Nimodipine in aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a randomized study of intravenous or peroral administration // *J Neurosurg*. 2009 Jan; 110: 1: 58–63.
29. Lang E.W., Diehl R.R., Mehdorn H.M. Cerebral autoregulation testing after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: the phase relationship between arterial blood pressure and cerebral blood flow velocity // *Crit Care Med*. 2001 Jan; 29: 1: 158–63.
30. Levati A., Solaini C., Boselli L. Prevention and treatment of vasospasm // *J Neurosurg Sci*. 1998 Mar; 42: 1: Suppl 1: 27–31.
31. Ohman J., Servo A., Heiskanen O. Long-term effects of nimodipine on cerebral infarcts and outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage and surgery // *J Neurosurg*. 1991 Jan; 74: 1: 8–13.
32. Oran I., Cinar C. Continuous Intra-Arterial Infusion of Nimodipine During Embolization of Cerebral Aneurysms Associated With Vasospasm // *Am J Neuroradiol*. 2008; 29: 291–295.
33. Petruk K.C., West M., Mohr G., Weir B.K., Benoit B.G., Gentili F., Disney L.B., Khan M.I., Grace M., Holness R.O. et al. Nimodipine treatment in poor-grade aneurysm patients. Results of a multicenter double-blind placebo-controlled trial // *J Neurosurg*. 1988 Apr; 68: 4: 505–17.
34. Pickard J.D., Murray G.D., Illingworth R. et al. Effect of oral nimodipine on cerebral infarction and outcome after subarachnoid haemorrhage: British aneurysm nimodipine trial // *BMJ*. 1989 Mar 11; 298: 6674: 636–42.
35. Popovic E.A., Danks R.A., Siu K.H. Experience with nimodipine in aneurysmal subarachnoid haemorrhage // *Med J Aust*. 1993 Jan 18; 158: 2: 91–4.
36. Rosengart A.J., Schultheiss K.E., Tolentino J., Macdonald R.L. Prognostic factors for outcome in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage // *Stroke*. 2007; 38: 8: 2315–21.
37. Rousseaux P., Gomis P., Bazin A., Peruzzi P., Scherpereel B., Bernard M.H., Bertault R., Graftieaux J.P. Comparison of 2 consecutive series of aneurysmal subarachnoid hemorrhage with or without nimodipine and study of the temperature curve // *Neurochirurgie*. 1993; 39: 3: 157–65.
38. Scriabine A., van den Kerckhoff W. Pharmacology of nimodipine. A review // *Ann NY Acad Sci*. 1988; 522: 698–706.
39. Suarez J.I., Tarr R.W., Selman W.R. Aneurysmal subarachnoid hemorrhage // *New England Journal of Medicine*. 2006; 354: 4: 387–96.
40. Tomassoni D., Lanari A., Silvestrelli G., Traini E., Amenta F. Nimodipine and its use in cerebrovascular disease: evidence from recent preclinical and controlled clinical studies // *Clin Exp Hypertens*. 2008 Nov; 30: 8: 744–66.
41. van Gijn J., Rinkel G.J. Subarachnoid haemorrhage: diagnosis, causes and management // *Brain*. 2001 Feb; 124: Pt 2: 249–78.
42. Vermeij F.H., Hasan D., Bijvoet H.W.C., Avezaat C.J.J. Impact of Medical Treatment on the Outcome of Patients After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage *Stroke*. 1998; 29: 924–930.
43. Zygmunt S.C., Delgado-Zygmunt T.J. The haemodynamic effect of transcranial Doppler-guided high-dose nimodipine treatment in established vasospasm after subarachnoid haemorrhage // *Acta Neurochir (Wien)*. 1995; 135: (3–4): 179–85.