

Влияние антагонистов кальция на функциональное состояние мозга у больных в восстановительном периоде геморрагического инсульта

С.М. Кузнецова, Н.Н. Корженевская

ГУ «Институт геронтологии им. Д.Ф. Чеботарева НАМН Украины»

Резюме. В статье описаны результаты комплексного клиничко-неврологического исследования изучения влияния препарата Нимодипин на показатели церебральной гемодинамики и биоэлектрической активности головного мозга у пациентов, перенесших геморрагический инсульт. В исследовании приняли участие 25 пациентов в восстановительном периоде геморрагического инсульта (средний возраст $59,52 \pm 1,78$ лет). У больных, перенесших геморрагический инсульт, Нимодипин положительно влияет на структурно-функциональные показатели мозгового кровотока, биоэлектрическую активность головного мозга и реорганизацию взаимосвязей между этими показателями. Это дает основания рекомендовать Нимодипин для включения в комплексную систему реабилитации пациентов, перенесших данный вид инсульта.

Ключевые слова: геморрагический инсульт, блокаторы кальциевых каналов, Нимодипин.

Геморрагический инсульт относится к наиболее тяжелым формам сосудистых поражений головного мозга. Общая летальность при геморрагическом инсульте достигает 70%, после удаления внутримозговых гематом – около 50%, а инвалидизация составляет более 70% [4, 6, 28, 40]. В последние десятилетия отмечается увеличение удельного веса геморрагического инсульта в общей структуре инсульта. В 90-х годах соотношение частоты ишемического и геморрагического инсульта составляло 5:1, с 2000 года прослеживается тенденция к увеличению доли геморрагического инсульта и это соотношение достигает 3:1 [7, 11, 40]. Геморрагический инсульт гетерогенен по своей структуре: около 75% всех эпизодов данного заболевания представлено внутримозговыми кровоизлияниями (ВМК), а 25% – субарахноидальными (САК) [6, 19]. САК преимущественно обусловлены разрывом аневризм. ВМК развиваются в результате дегенеративного поражения мелких кровеносных сосудов (липогиалиноз и микроаневризмы), вследствие хронической артериальной гипертензии и церебральной амилоидной ангиопатии [4, 16].

К факторам, чаще всего ассоциированным с ВМК, относится артериальная гипертензия (70-80% всех случаев). Риск развития ВМК у лиц с артериальной гипертензией с каждой прожитой декадой возрастает примерно вдвое [15, 27].

Важными звеньями патогенеза инсульта (рис. 1),

является нарушение и неравномерность кровотока, угнетение энергосинтеза в нейронах, это приводит к резкому снижению уровня макроэргов, что и обуславливает нарушение энергозависимого ионного транспорта, провоцирует массивный приток в нейроны ионов кальция (Ca^{2+}) через связанные с глутаматными рецепторами кальциевые каналы и вызывает к необратимые повреждения нейронов за счет активации различных ферментов, в частности, протеолитических [10, 17, 18, 21].

Избыточное накопление кальция в нейронах рассматривается как важный механизм функционально-биохимических нарушений в ЦНС при геморрагическом инсульте. Нарушение кальциевого гомеостаза в нервных терминалях, в свою очередь, приводит к нейромедиаторному дисбалансу (ацетилхолина, катехоламинов, нейротрансмиттерных аминокислот), накоплению свободных радикалов и снижению энергообмена [3, 17, 33].

Для коррекции функционально-биохимических нарушений, обусловленных геморрагическим инсультом, применяют блокаторы кальциевых каналов, в частности препарат Нимодипин с мультимодальным действием (рис. 2).

Нимодипин производное дигидропиридина [10], тропный исключительно к сосудам головного мозга [21, 22, 32, 37, 38, 41], избирательно взаимодействует с кальциевыми каналами L-типа и блокирует поступление ионов кальция внутрь клетки [10, 21, 24, 38]. Снижая внутриклеточное содержа-

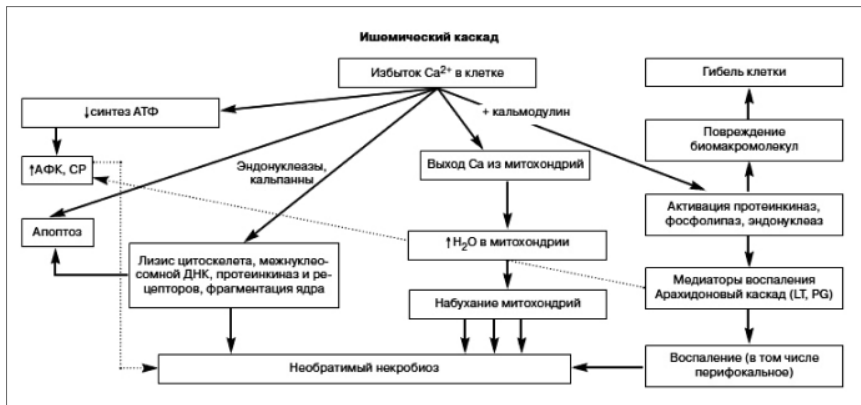


Рисунок 1 Патофизиология избытка кальция в клетке [17]



Рисунок 2 Основные механизмы действия Нимодипина [9]

ние кальция в миоцитах сосудистой стенки, увеличивает стабильность и улучшает функциональную способность нейронов за счет выраженного сосудорасширяющего эффекта [10, 16]. Препарат распределяется преимущественно в сером веществе и концентрируется в ряде структур головного мозга (гиппокамп, кора, таламус) [12, 14]. Модулируя поступление ионов кальция, Нимодипин воздействует на нейромедиаторный баланс, защищает нейроны, стабилизирует их функции, купирует церебральный вазоспазм, вызываемый различными активными веществами (серотонин, простагландины, гистамин, кровь или продукты ее распада), и повышает толерантность к ишемии, оказывая нейропротекторное действие [12, 14, 21, 22, 32, 37, 38, 41]. Препарат обладает антиоксидантной активностью, проявляющейся в снижении активации перекисного окисления липидов, являясь эффективной «ловушкой» для свободных радикалов, уменьшает нейротоксическое действие лактата [3, 12]. Нимодипин имеет и антиатерогенное действие, что связано со стабилизацией мембран эндотелия [5].

У пациентов с нарушением церебрального кровотока Нимодипин вызывает выраженную вазодилатацию и увеличивает мозговой кровоток преимущественно в зоне церебральной гипоперфузии, без развития «феномена обкрадывания» [12, 13, 14, 17].

Многочисленными исследованиями была под-

тверждена эффективность использования Нимодипина в патогенетической терапии САК [1, 26, 34, 36]. Результаты рандомизированных исследований показали, что у пациентов с САК лечение Нимодипином достоверно снижает смертность, вероятность неблагоприятных исходов (на 42%) и положительно влияет на отдаленный прогноз [1, 14, 21, 30, 32, 37, 38, 41]. Применение препарата также позволяет предупредить или уменьшить выраженность неврологического

дефицита вследствие ишемии, обусловленной церебральным вазоспазмом, и активирует процессы восстановления функций ЦНС [1, 5, 25, 29].

Нимодипин благоприятно влияет и на исходы ишемического инсульта: существенно снижается смертность и уменьшается количество больных с плохим неврологическим восстановлением [10, 21, 31, 35]. Препарат назначается в восстановительном периоде инсульта для улучшения памяти и снижения риска развития деменции [8, 23, 39]. Следует отметить, что у больных инсультом, действие препарата имеет полушарные особенности [9, 20].

Учитывая эффективность Нимодипина в острый период инсульта, и особенности реорганизации церебральной гемодинамики и биоэлектрической активности головного мозга, был проведен анализ влияния нимодипина на функциональное состояние головного мозга у больных геморрагическим инсультом с учетом полушарной локализации геморрагического очага с целью обоснования возможности применения этого препарата в системе реабилитации больных.

Материалы и методы

В исследовании приняли участие 25 больных в восстановительном периоде (от 1 месяца до 1 года) перенесенного геморрагического инсульта (из них 11 – с локализацией геморрагического очага в правом полушарии (ПП), 14 – в левом полушарии (ЛП)), средний возраст составил 59,52±1,78 лет. Геморрагический характер инсульта подтверждался данными МРТ-исследования. Пациенты принимали таб. Нимодипина (производства ПАТ НВЦ «Борщаговский химико-фармацевтический завод») в дозе 30 мг 3 раза в день в течение 30 дней. До и после приема препарата проводилось комплексное обследование: клинико-неврологический осмотр, оценка уровня повседневной активности (шкала Бартел), ультразвуковое дуплексное сканирование сосудов головы и шеи на EN VISOR (Philips), анализ электроэнцефалограммы (16-канальный электроэнцефалограф Neurofax EEG-1100 Nihon Kohden). Полученные результаты исследований были статистически обработаны на компьютере при помощи стандартного статистического

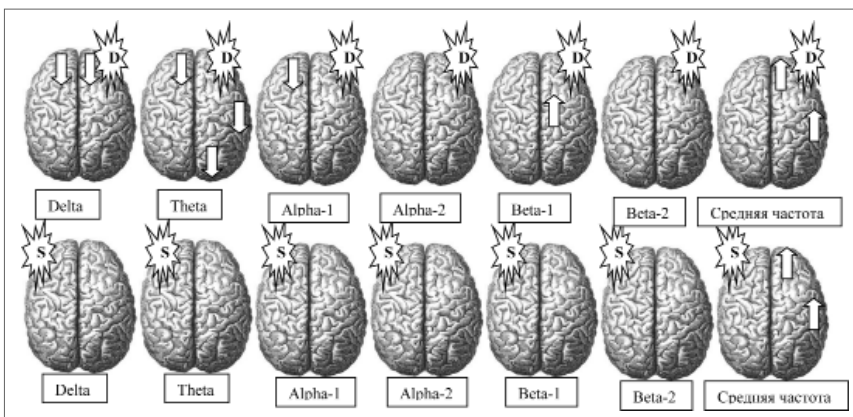


Рисунок 3 Динамика мощности основных ритмов ЭЭГ и средней частотой альфа-ритма у лиц, перенесших геморрагический инсульт в каротидном бассейне под влиянием приема Нимодипина

пакета «Statistica for Windows 6,0», включающих параметрические методы исследования, вычисление средних значений. Достоверность различий параметров определялась с помощью t-критерия Стьюдента. Статистически достоверным считалось $p < 0,05$.

Результаты исследований

Анализ влияния курсового приема Нимодипина на субъективное состояние больных в восстановительном периоде геморрагического инсульта показал, что у 56% пациентов уменьшилась выраженность головных болей, у 60% – головокружения, у 68% – улучшилась память. При оценке функциональной активности (по шкале Бартел) выявлено увеличение качества бытовой адаптации (до лечения – 79,8±5,9 баллов; после лечения – 82,6±5,2 балла).

Изучение состояния церебральной гемодинамики и биоэлектрической активности головного мозга у больных, в восстановительном периоде геморрагического инсульта, до и после приема препарата Нимодипин, показало наличие полушарных особенностей реорганизации церебральной гемодинамики и биоэлектрической активности головного мозга у этой категории больных.

Установлено, что Нимодипин более активно влияет на биоэлектрическую активность головного мозга у больных с правополушарным инсультом. Так, у больных, перенесших правополушарный геморрагический инсульт, выявлено статистически значимое снижение мощности в диапазоне дельта-ритма в двух лобных областях (ПП: до – 1,27±0,19, после – 0,96±0,06 мкВ; ЛП: до – 1,00±0,09, после – 0,83±0,07 мкВ). В пораженном полушарии снижается мощность в диапазоне тета-ритма в височной (ПП до – 1,38±0,13, после – 1,08±0,12 мкВ) и затылочной областях (ПП до – 1,63±0,14, после – 1,30±0,12 мкВ), в лобной области интактного полушария снижается мощность в диапазоне тета-ритма (ЛП до – 1,37±0,13, после – 1,12±0,10 мкВ) и альфа-1-ритма (ЛП до – 1,47±0,18, после – 1,16±0,11 мкВ) на фоне усиления мощности в диапазоне бета-1-ритма в цен-

тральной области пораженного полушария (ПП до – 0,42±0,03, после – 0,50±0,04 мкВ). У больных с левополушарным инсультом, под влиянием Нимодипина статистически достоверно не изменяется мощность основных ритмов ЭЭГ (рис. 3).

У больных, перенесших геморрагический инсульт в правом и левом полушариях, под влиянием Нимодипина, увеличивается средняя частота альфа-ритма в височной (ПП: до – 8,16±0,14, после – 8,75±0,24 Гц; ЛП: до – 9,65±0,20, после – 10,22±0,32 Гц) и лобной областях правого полушария (ПП: до – 8,24±0,17, после – 8,63±0,21 Гц; ЛП: до – 9,38±0,17, после – 9,83±0,23 Гц).

Таким образом, для больных с правополушарным геморрагическим инсультом характерно снижение мощности в диапазоне медленных ритмов в двух полушариях на фоне увеличения мощности в диапазоне бета-1-ритма и средней частоты альфа-ритма в пораженном полушарии, что свидетельствует о корригирующем влиянии Нимодипина на функциональное состояние таламуса и подкорковых структур мозга. У больных с левополушарным геморрагическим инсультом Нимодипин повышает преимущественно функциональную активность таламуса, являющегося пейсмейкером альфа-ритма, так как увеличивает только среднюю частоту альфа-ритма в интактном полушарии.

Структура гемодинамических портретов у больных, перенесших геморрагический инсульт, под влиянием Нимодипина также имеет полушарные особенности. У больных с правополушарным геморрагическим инсультом статистически достоверно увеличивается линейная систолическая скорость кровотока (ЛССК) в левой задней мозговой артерии (ЗМА) (до – 44,73±2,72, после – 49,69±2,06 см/с) и увеличивается линейная диастолическая скорость кровотока в левой передней мозговой артерии (ПМА) (до – 21,90±2,21, после – 29,95±3,69 см/с) и правой внутренней сонной артерии (ВСА) (до – 15,98±2,41, после – 20,37±1,94 см/с), а также снижается периферическое сопротивление в правой ПМА (PI: до – 1,03±0,08, после – 0,85±0,04; RI до – 0,64±0,04, после – 0,56±0,01), ВСА (PI: до – 1,42±0,12, после – 1,17±0,08) и основной артерии (ОА) (PI: до – 1,17±0,14, после – 0,92±0,08). У больных с левополушарным инсультом, статистически достоверно увеличивается ЛССК только в левой ЗМА (до – 43,04±2,50, после – 49,32±2,99 см/с) и нет статистически достоверных изменений показателей периферического сопротивления. Таким образом, у больных с правополушарным геморрагическим инсультом Нимодипин имеет более выраженное влияние на церебральную гемодинамику, чем у больных с левополушарным инсультом.

Таблица Количество корреляционных связей между ЛССК в сосудах каротидного и вертебро-базиллярного бассейнов с мощностью основных ритмов ЭЭГ и средней частотой альфа-ритма у больных, перенесших полушарный геморрагический инсульт, до и после приема Нимодипина

Ритмы	Связи	Правополушарный геморрагический инсульт		Левополушарный геморрагический инсульт	
		До	После	До	После
Дельта		1	3	5	19
Тета		6	3	10	23
Альфа-1		3	7	6	17
Альфа-2		9	0	3	12
Бета-1		7	1	2	18
Бета-2		7	1	0	15
Средняя частота альфа-ритма		0	4	10	5

Наличие полушарных особенностей действия Нимодипина на структуру биоэлектрической активности головного мозга и церебральной гемодинамики у больных, перенесших геморрагический инсульт, определило необходимость изучения влияния препарата на структуру взаимосвязи церебрального кровообращения с биоэлектрической активностью мозга.

Сравнительный анализ структуры реорганизации взаимосвязей между церебральной гемодинамикой и биоэлектрической активностью головного мозга под влиянием Нимодипина свидетельствует о полушарных особенностях количественной и качественной реорганизации этих взаимосвязей (табл.). У больных с правополушарным геморрагическим инсультом под влиянием Нимодипина общее количество взаимосвязей уменьшается почти в 2 раза (до – 33, после – 19 связей). Следует отметить, что на фоне общего уменьшения взаимосвязей ЛССК с мощностью в диапазоне тета- и альфа-2-, бета-1- и бета-2-ритмов, усиливаются взаимосвязи церебральной гемодинамики с мощностью в диапазоне альфа-1-ритма (до – 3, после – 7) и средней частотой альфа-ритма (до – 0, после – 4).

У больных с локализацией геморрагического инсульта в левом полушарии Нимодипин значительно увеличивает количество взаимосвязей между ЛССК в отдельных сосудах каротидного и вертебро-базиллярного бассейна с показателями мощности основных ритмов ЭЭГ и уменьшает со средней частотой альфа-ритма. Так, до приема Нимодипина общее количество корреляционных связей составляло 36, после – 109. Наиболее выраженное увеличение корреляционных связей отмечается между ЛССК в сосудах каротидного и вертебро-базиллярного бассейна и мощностью бета-1- (до – 2; после – 18) и бета-2-ритмов (до – 0; после – 15). Итак, у больных с правополушарным геморрагическим инсультом, Нимодипин сужает диапазон взаимосвязей ЛССК с мощностью отдельных ритмов ЭЭГ на фоне усиления взаимосвязей со средней частотой альфа-ритма. У больных с левополушарным геморрагическим

инсультом под влиянием Нимодипина расширяется диапазон взаимосвязей между ЛССК в сосудах каротидного и вертебро-базиллярного бассейнов с мощностью всех основных ритмов ЭЭГ.

Анализ влияния Нимодипина на мозговой кровоток и биоэлектрическую активность головного мозга и их взаимосвязей у больных, перенесших геморрагический инсульт, показал особенности влияния Нимодипина в зависимости от полушарной локализации очага.

У больных с локализацией геморрагического инсульта в правом полушарии Нимодипин оказывает более выраженное влияние на церебральную гемодинамику и биоэлектрическую активность головного мозга. У больных с левополушарным геморрагическим инсультом Нимодипин активизирует межсистемные взаимосвязи между мозговым кровотоком и биоэлектрической активностью головного мозга.

Таким образом, у больных, перенесших геморрагический инсульт, установлены полушарные особенности влияния Нимодипина на структуру биоэлектрической активности головного мозга, уровень церебральной гемодинамики и тип реорганизации взаимосвязей между церебральной гемодинамикой и биоэлектрической активностью головного мозга, эти изменения, возможно, обусловлены морфофункциональной и биохимической асимметрией мозга и различным типом функционально-морфологических связей подкорковых структур мозга с правым и левым полушарием [2, 20].

Выводы

У больных, перенесших геморрагический инсульт, под влиянием Нимодипина улучшается общее состояние (уменьшается выраженность головных болей, головокружения, улучшается память) и увеличивается функциональная активность.

У больных, перенесших геморрагический инсульт, курсовой прием Нимодипина вызывает реорганизацию биоэлектрической активности головного мозга, структура этой реорганизации определяется полушарной локализацией инсульта.

При курсовом приеме Нимодипина у больных с правополушарным геморрагическим инсультом в двух полушариях снижается мощность в диапазоне медленных ритмов на фоне увеличения средней частоты альфа-ритма, при локализации очага поражения в левом полушарии увеличивается только средняя частота альфа-ритма.

У больных, перенесших геморрагический инсульт в правом и левом полушариях, Нимодипин улучшает церебральную гемодинамику, увеличивает ЛССК в ЗМА и ПМА. У больных с правополушарным геморрагическим инсультом Нимодипин снижает периферическое сопротивление на стороне поражения в ПМА, ВСА и ОА.

У больных, перенесших геморрагический инсульт, под влиянием Нимодипина происходит реорганизация взаимосвязей между церебральной гемодинамикой и биоэлектрической активностью головного

мозга и тип этой реорганизации имеет полушарные особенности, что обусловлено морфо-функциональной и биохимической асимметрией мозга.

У больных с правополушарной локализацией геморрагического инсульта Нимодипин вызывает сужение диапазона взаимосвязей между скоростными показателями мозгового кровообращения с биоэлектрической активностью головного мозга, у больных с левополушарным геморрагическим инсультом эти взаимосвязи усиливаются.

Список использованной литературы

1. Боголепова А.Н. Применение нимотопа в лечении субарахноидальных кровоизлияний / А.Н. Боголепова // Журнал «Трудный пациент». - № 10. - 2009. - С. 12-16.
2. Брагина Н.Н. Функциональные асимметрии человека / Н.Н. Брагина, Т.А. Доброхотова. - М.: «Медицина», 1981. - 288 с.
3. Бурчинский С.Г. Блокаторы кальциевых каналов в лечении хронических нарушений мозгового кровообращения / С.Г. Бурчинский // Consilium medicum, - 2013. - №4. - С. 3-6.
4. Гусев Е.И. Неврология. Национальное руководство / Е.И. Гусев, А.Н. Коновалов, В.И. Скворцова, А.Б. Гехт. - М.: ГЭОТАР-Медиа. - 2009. - 1040 с.
5. Дамулин И.В. Умеренные когнитивные расстройства: некоторые патогенетические, клинические и терапевтические аспекты / И.В. Дамулин // Consilium medicum: неврология (прилож.), - 2008. - № 2. - С. 17-22
6. Дзяк Л.А. Современное состояние проблемы геморрагического инсульта / Л.А. Дзяк // Здоровье Украины. - №8 (295). - 2012. - С. 23.
7. Жданова М.П. Стан неврологічної служби в Україні в 2006 році та перспективи її розвитку / М.П. Жданова, М.В. Голубчиков, Т.С. Міщенко. - М.: Статистично-аналітичний довідник. - Харків. - 2007. - 48 с.
8. Захаров В.В. Блокаторы кальциевых каналов в лечении когнитивных нарушений и деменции / В.В. Захаров // Consilium medicum, Неврология. - №2. - 2009. - С. 60-64.
9. Кузнецов В.В., Кузнецова С.М. Применение нимодипина в нейрореабилитации больных с последствиями ишемического инсульта / В.В. Кузнецов, С.М. Кузнецова // Ліки України. - 2002. - № 5. - С. 23-24.
10. Максимова М.Ю. Нимодипин при острых нарушениях мозгового кровообращения: современное состояние проблемы / М.Ю. Максимова // Атмосфера. Нервные болезни, - 2012. - №2. - С. 31-34.
11. Манойленко Т.С. Динаміка стану здоров'я народу України та регіональні особливості / Т.С. Манойленко, А.Г. Кириченко, І.Л. Ревенько [за ред. В.М. Коваленко, В.М. Корнацького]. - К., 2012. - 212 с.
12. Мищенко Т.С. Роль блокаторов кальциевых каналов в современной неврологии / Мищенко Т.С., Грицай Н.Н., Черный В.И. // Здоровье Украины, - №21 (ш). - 2007. - С. 28-29.
13. Мищенко Т.С. Эффективность лечения мозгового инсульта в остром периоде / Мищенко Т.С. // Газета «Новости медицины и фармации». - №5 (449). - 2013.
14. Нимотоп, методические рекомендации / пер. с англ. Стаховской Л.В., Шеховцевой К.В. // РГМУ, - 2005. - 68 с.
15. Очерки ангионеврологии // Под редакцией член-корр. РАМН Суслиной З.А. - Атмосфера, 2005. - 368 с.
16. Румянцева С.А. Методы рациональной фармакокоррекции и профилактики вторичной ишемии и вазоспазма у больных с нарушениями мозгового кровообращения различного характера [Электронный ресурс] / С.А. Румянцева, В.В. Афанасьев, Е.В. Силина, Е.В. Елисеев // Трудный пациент. - 2010. - №6-7. - Режим доступа: http://www.t-pacient.ru/archive/tp6-7-10/tp6-7-10_675.html.
17. Румянцева С.А. Тактика терапии вазоспазма при сосудистых заболеваниях головного мозга / Румянцева С.А., Елисеев Е.В., Силина Е.В. // Consilium medicum. - №1. - 2009. - С. 24-26
18. Семченко В.В. Постаноксическая энцефалопатия / Семченко В.В., Степанов С.С., Алексеева Г.В. - Омск, 1999. - 448 с.
19. Суслина З.А. Сосудистые заболевания головного мозга. / Суслина З.А., Варакин Ю.Я., Верещагин Н.В. // М.: Медпресс-информ, 2006. - 254 с.
20. Фокин Ф.В. Руководство по функциональной межполушарной асимметрии / Ф.В. Фокин, И.Н. Боголепова, Б. Гутник, В.И. Кобрин, В.В. Шульговский. - М.: Научный мир, - 2009. - 836 с.
21. Черный В.И. Мозговой инсульт и нейротрофика. Нимодипин в аспекте доказательной медицины / В.И. Черный // Здоровье Украины. - № 3. - 2008. - С. 38-39.
22. Черный В.И. Патологическое обоснование применения блокаторов кальциевых каналов и нейротрофических средств при остром нарушении кровообращения различного генеза / Черный В.И. Островая Т.В., Черный Е.В., Андронova И.А. // Укр. журн. екстремальної медицини ім. Г.О. Можаєва. - 2005. - Т. 6, № 1(д). - С. 10-13.
23. Черный Е.В. Реактивные изменения ЭЭГ в условиях селективной блокады кальциевых каналов у пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения / В.И. Черный, Е.В. Черный, И.И. Зинкович, Т.В. Островая, А.С. Герасименко // Нейронауки: теоретичні та клінічні аспекти. - Донецьк. - 2007. - Т.3, № 1-2. - С. 101-105.
24. Adams H.P. Guidelines for the Early Management of Patients with Ischemic Stroke / Adams H.P. et al. // Stroke. - 2003. - Vol. 34, №4. - P. 1056-1083.
25. Allen G.S. Cerebral arterial spasm-a controlled trial of nimodipine in patients with subarachnoid hemorrhage / Allen G.S., Ahn H.S., Preziosi T.J. et al. // N Engl J Med. - 1983. - Mar 17. - V.308, №11. - P. 619-624.
26. Auer L.M. Nimodipine and early aneurysm operation in good condition SAH patients / Auer L.M., Brandt L., Ebeling U., Gilsbach J. et al. // Acta Neurochir (Wien). - 1986. - V.82. - P. 1-2: 7-13.
27. Brott N. Intracerebral hemorrhage / Brott N., Brodericr J.P. // Heart disease and stroke. - 1993. - V.2. - P. 59-63.
28. Charlotte J.J. Morbidity, mortality and functional outcome in intracerebral hemorrhage: changes in recent decades, according to age, gender and ethnicity - a systematic review and meta-analysis / Charlotte J.J. van Asch, Merel J.A. Luitse, Gabriël J.E. Rinkel, Ingeborg van der Tweel, Ale Algra, Catharina J.M. Klijn. // The lancet neurology. - 2012. - №4 (37). - С. 29-40.
29. Dorhout Mees S. Calcium antagonists for aneurysmal subarachnoid haemorrhage / Dorhout Mees S., Rinkel G., Feigin V. et al. // 2007, Cochrane Database of Systematic Reviews (3): CD000277.
30. Feigin V.L. Calcium antagonists in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a systematic review / Feigin V.L., Rinkel G.J., Algra A., Vermeulen M., van Gijn J. // Neurology. - 1998, Apr. - V.50, № 4. - P. 876-8.
31. Gelmers H.J. A controlled trial of nimodipine in acute ischemic stroke / Gelmers H.J., Gorter K. et al. // New Engl. J. Med. - 1988. - Vol. 318. - P. 203-207.
32. Hui C. Efficacy of intra-arterial nimodipine in the treatment of cerebral vasospasm complicating subarachnoid haemorrhage. / Hui C., Lau K.P. // Clin. Radiol. - 2005, Sep. - Vol. 60, №9. - P. 1030-1036.
33. Karry T.E. Age-related changes in calcium neuronal uptake and concentration and its correlation with neurotransmitter metabolism / Karry T.E., Jones F.A., Silverberg O. // Gerontol. Exp. Clin. Res. - 2003. - V.4. - P. 296-303.
34. Petruk K.C. Nimodipine treatment in poor-grade aneurysm patients. Results of a multicenter double-blind placebo-controlled trial / 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. // J Neurosurg. 1988, Apr. - V.68, №4. - P. 505-517.
35. Pickard J.D. Effect of oral nimodipine on cerebral infarction and outcome after subarachnoid haemorrhage: British aneurysm nimodipine trial / Pickard J.D., Murray G.D., Illingworth R. et al. // BMJ. - 1989 Mar. - Vol. 11 (298). - P. 636-42.
36. Popovic E.A. Experience with nimodipine in aneurysmal subarachnoid haemorrhage / Popovic E.A., Danks R.A., Siu K.H. // Med J Aust. - 1993 Jan 18. - Vol. 158, №2. - P. 91-94.
37. Raabe A. Recommendations for the management of patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage / Raabe A., Beck J., Berkefeld J., Deinsberger W., Meixensberger J. et al. // Zentralbl. Neurochir. - 2005 May. - Vol. 66, №2. - P. 79-91.
38. Rinkel G.J. Calcium antagonists for aneurysmal subarachnoid haemorrhage / Rinkel G.J., Feigin V.L., Algra A., van den Bergh W.M., Vermeulen M. // Cochrane Database Syst. Rev. - 2005 Jan. - Vol. 25, №1. - P. CD000277, 21, 26, 27, 29.
39. Sze K.N. Effect of nimodipine on memory after cerebral infarction. / Sze K.N., Sim T.S., Wong E., Cheng S. Woo J. // Acta neurol. Scand. - 1998. - Vol. 97(6). - P. 386-392.
40. Taylor A. Optimizing stroke clinical trial design: estimating the proportion of eligible patients / A. Taylor, A. Castle, J.G. Merino, A. Hsia, C.S. Kidwell, S. Warach // Stroke. - 2010. - №41 (10). - P. 2236-2238.
41. Wu C.T. Treatment of cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage - a review / Wu C.T., Wong C.S., Yeh C.C., Borel C.O. // Acta Anaesthesiol. Taiwan. 2004 Dec. - Vol. 42, №4. - P. 215-222.

Надійшла до редакції 04.04.2014