

Zastosowanie antagonistów kanałów wapniowych w leczeniu ostrego niedokrwienia mózgu

Application of calcium-channel blockers in the treatment of the acute ischaemic stroke

ANNA CZŁONKOWSKA

Z Kliniki Chorób Naczyniowych Układu Nerwowego IPIŃ w Warszawie

STRESZCZENIE: W czasie niedokrwienia mózgu następuje wyraźny wzrost stężenia wapnia wewnątrz komórek. Wapń dostaje się do komórki nerwowej poprzez kanały wapniowe zależne od potencjału i od receptora oraz uwalniany jest z wewnątrzkomórkowych zasobów. Wysokie stężenie wapnia inicjuje wiele nieprawidłowych procesów metabolicznych co w konsekwencji prowadzi do śmierci komórki. Szereg badań doświadczalnych sugeruje, że leki hamujące proces wzrostu stężenia wapnia w komórce przyczyniają się do jej przeżycia w okresie niedokrwienia. Wyniki badań klinicznych nie są tak optymistyczne. W pracy obecnej przedstawiono szczegółowy przegląd 7 badań klinicznych przeprowadzonych z użyciem nimodipiny, leku najczęściej stosowanego przez neurologów i neurochirurgów. Jedynie w jednym, opublikowanym w 1992 r., badaniu amerykańskim z zastosowaniem nimodipiny doustnie w dawce 120 mg/dobę w pierwszych 18 godz. od początku udaru wykazano jej pozytywny wpływ na zmniejszenie deficytu neurologicznego i niesprawności ruchowej. Stosowanie nikardipiny i flunarizyny w ostrym okresie udaru we wstępnych badaniach dało pozytywne wyniki, ale efekt tych leków musi być potwierdzony na szerszym materiale.

SUMMARY: *Ischaemia of the brain is associated with a distinct increase in the intracellular concentration of calcium ions inside nervous cells. Calcium not only enters the nervous through calcium channels dependent both on the membrane potential and on the receptor, but also is released from intracellular stores. Due to a high concentration of calcium many abnormal metabolic processes are initiated, leading eventually to death of nervous cell. A number of experimental studies suggests that drugs inhibiting the process of increase of calcium concentration within a cell aid the cell to survive during an ischaemic episode. Clinical research findings are less optimistic. The paper presents a detailed overview of 7 clinical studies using nimodipine, a drug most frequently administered by neurologists and neurosurgeons. A positive effect of nimodipine, i.e. a reduction of neurological deficits and of motor disability, was found in only one study (published in 1992 in the USA), in which the drug was administered orally in the 120 mg/ 24-hour dose within the first 18 hours since the onset of the stroke. The administration of nicardipine and flunarizine in the acute staged of cerebral stroke has found in preliminary studies to have a positive effect, but efficacy of these drugs should be confirmed on a more extensive sample.*

Słowa kluczowe: ostre niedokrwienie mózgu / leczenie / antagonisty kanałów wapniowych

Key words: acute ischaemia of the brain / treatment / calcium channels antagonists

Całkowite zamknięcie naczynia doprowadzającego krew do pewnego obszaru mózgu prowadzi do śmierci neuronów w ciągu 5-10 min. Jednakże najczęściej do obrzeża obszaru

zawałowego zaczyna dopływać krew drogą krążenia obocznego, co przyczynia się do zmniejszenia obszaru martwicy. Ta strefa zmniejszonego przepływu krwi, oddzielająca

centrum ogniska zawałowego od prawidłowo ukrwionej tkanki, określana jest mianem *ischemic penumbra*, albo strefą umiarkowanego niedokrwienia. W obszarze tym przepływ jest wystarczający, aby komórka nie obumarła, ale nie wystarcza do utrzymania pełnej elektrofizjologicznej aktywności. Zwiększenie przepływu krwi w strefie penumbry powoduje powrót utraconej funkcji. Przepływ krwi trochę poniżej progu wymaganego dla aktywności elektrofizjologicznej może być tolerowany przez wiele godzin, ale przedłużający się stan obniżonego przepływu prowadzi do nieodwracalnych zmian.

Niedokrwienie doprowadza do szeregu zaburzeń biochemicznych w komórce. U naczelnych spadek naczyniowego przepływu krwi poniżej 10-15 ml/100 g tkanki/min (norma 50-60 ml/100 g/min) pozbawia mózg podstawowego źródła energii (glukozy i tlenu) niezbędnych do prawidłowych procesów oksydacyjnych. W ciągu minut od początku niedokrwienia zapotrzebowanie na energię przekracza zdolność mózgu do syntezy ATP na drodze beztlenowej z ubogich zapasów glukozy i glikogenu. Spada gwałtownie poziom wysoko energetycznych fosforanów i "paliwa" do ich syntezy. Glukoza jest metabolizowana na drodze beztlenowej, w następstwie czego w komórce gromadzi się kwas mlekowy i niezbuforowane jony wodoru. Niezbuforowane jony wodorowe przyczyniają się do powstawania wolnych rodników (17).

Niedobór energetyczny prowadzi do zaburzeń gradientu jonowego błony komórkowej i otwarcia selektywnych i nieselektywnych kanałów jonowych. Następuje zrównoważenie stężeń większości jonów zewnątrz- i wewnątrzkomórkowych (depolaryzacja niedokrwienia). Jony potasu wydostają się na zewnątrz, a do komórki napływają jony wapnia i sodu. Wiele neuroprzekazników, w tym aminokwasy pobudzające (kwas glutaminowy i asparagina) są uwalniane w potencjalnie toksycznych ilościach (17, 22). Badania *in vitro* wykazały, że wapń uruchamia wiele mechanizmów mogących doprowadzić komórkę

do śmierci. Poprzez aktywację wewnątrzkomórkowych lipaz i proteaz dochodzi do uszkodzenia błony komórkowej i jej receptorów oraz powstawania kwasu arachidonowego i wolnych kwasów tłuszczowych. Kwas arachidonowy ulega przemianie do prostaglandynowych endoperoksydaz, które powodują uwalnianie wolnych rodników, głównie superoksydaz O₂. Wapń aktywuje też endonukleazy, co prowadzi do rozfragmentowania DNA. W następstwie tych zmian zaburzona zostaje funkcja mitochondriów i całkowicie zaburzona synteza ATP. Wapń aktywuje też syntezę NO (12, 22).

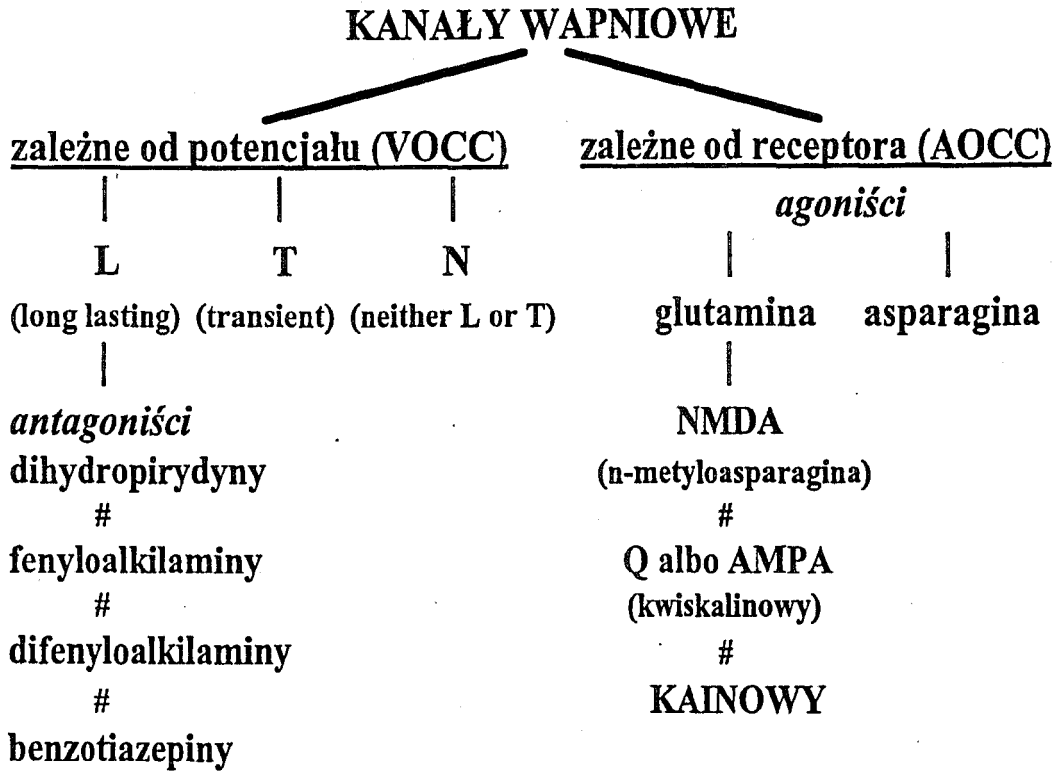
Stężenie jonów wapnia w przestrzeni zewnątrzkomórkowej jest 10.000 - 100.000 razy większe niż wewnątrz komórki. Większość mechanizmów utrzymujących ten gradient jest bezpośrednio lub pośrednio zależnych od energii.

Rozregulowanie wapniowej homeostazy jest wyraźne zarówno w ciężkim jak i umiarkowanym niedokrwieniu.

Wiele badań koncentruje się na poznaniu zaburzeń homeostazy wapniowej i na opracowaniu farmakologicznych metod mających na celu zahamowanie napływu wapnia z przestrzeni zewnątrz komórki, jak i uwalnianie się go z zasobów wewnątrzkomórkowych.

Napływ wapnia z przestrzeni zewnątrzkomórkowej odbywa się przez kanały wapniowe zależne od potencjału (VOCC - *voltage operated calcium channels*) i zależne od receptora (AOCC - *agonist operated calcium channels*).

VOCC są aktywowane przez depolaryzację błony komórkowej. Rozróżnia się 3 typy tych kanałów: L (*long lasting* albo *slow*), T (*transient*) i N (*neither L or T*). Kanał N reguluje presynaptyczny napływ wapnia, a kanał L postsynaptyczny. Białka położone w obrębie lub blisko kanału L mogą reagować z różnymi związkami antagonistycznymi. Obecnie znane są 4 grupy związków zaliczanych do antagonistów kanałów L: dihydropirydyny, fenyloalkilaminy, difenyloalkilaminy i benzotiazepiny.



Rysunek 1. Podział kanałów wapniowych.

Kanały AOCC stanowią główną drogę przechodzenia wapnia do komórki. Są dwie grupy tych receptorów: aktywowane przez kwas glutaminowy i aktywowane przez asparaginę. Rozróżnia się 3 podtypy receptorów kanałów zależnych od kwasu glutaminowego (nazwa pochodzi od najsilniejszego agonisty), NMDA (n-metylo-D-asparagina), Q (kwiskalinowy) i kainowy (rys. 1). Tylko receptor NMDA odgrywa istotną rolę w napływie wapnia do komórki.

Wzrost poziomu wapnia w komórce odbywa się również przez uwalnianie się wapnia z zasobów wewnątrzkomórkowych, nazywanych zbiorczo - *calciosomy*. Największe zasoby wapnia w komórce zgromadzone są w siateczce endoplazmatycznej (12, 22).

Nieprawidłowy przepływ wapnia przez kanały zależne od potencjału i receptora przyczynia się do znacznego wzrostu poziomu wapnia w komórce w umiarkowanym niedokrwieniu. W niedokrwieniu ciężkim wzrost poziomu wapnia jest również wynikiem szeregu innych mechanizmów, a proces uszkodzenia jest już nieodwracalny. Z tego względu wydaje się, że blokowanie farmakologiczne kanałów wapniowych, może przynieść efekt tylko w umiarkowanym niedokrwieniu (17).

Zmniejszenie stężenia wapnia w komórce może zahamować kaskadę nieprawidłowych zaburzeń metabolicznych (17). Antagoniści kanałów L, zależnych od potencjału mają silne działanie wazogenne i powodują rozszerzenie naczyń. Stosowane są szeroko w leczeniu nad-

Tablica 1. Antagoniści kanałów wapniowych o neuroprotekcijnym działaniu w niedokrwieniu mózgu

Kanały	Antagoniści	Efekt kliniczny
Zależne od potencjału	Dihydropirydyny nimodipina nikardipina	< 12 h ? ?
	Difenyloalkilaminy cinnarizyna flunarizyna	in vitro ?
Zależne od receptora - NMDA	CGS-19755	w okresie próby
	HA 966	in vitro
	Mg ++	in vitro
	MK-801	próba przerwana
	NS 1102	in vitro
	d-methorphan ilfenprofil	w okresie próby in vitro

ciśnienia tętniczego i choroby wieńcowej. Duża część tych związków nie przenika do ośrodkowego układu nerwowego. Wykazano, że tylko leki z grupy dihydropirydyn, takie jak nimodipina, nikardipina, sradiipina i nilwadipina oraz z grupy difenyloalkilamin - cinnarizyna i flunarizyna wykazują silniejsze działanie na naczynia mózgowie niż obwodowe, czy sercowe. Wiele związków należących do antagonistów receptora NMDA w badaniach laboratoryjnych wykazuje działanie neuroprotekcyjne (tab. 1).

Ze względu na blokowanie aktywności neuroprzebieżników, mają one silny wpływ na zaburzenia świadomości, co ogranicza ich zastosowanie u chorych z udarami (1, 10, 12, 22, 24).

Mimo że poznano szereg antagonistów kanałów wapniowych zarówno VOCC jak i AOCC, które mogą być potencjalnie zastosowane w niedokrwieniu, jedynie badania z użyciem nimodipiny przeprowadzone były na szerszą skalę (12).

NIMODYPINA

Nimodipina, oprócz potwierzonego w badaniach doświadczalnych działania ochronnego na niedokrwioną komórkę, również roz-

szerza silnie naczynia krwionośne (14, 22). Badania regionalnego przepływu krwi w mózgu z użyciem ^{133}Xe u ludzi z niedokrwieniem mózgu, nie wykazały, aby lek ten w dawce 30 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$. powodował efekt podkradania (4). Do tej pory przeprowadzono 7 kontrolowanych prób klinicznych, których zbiorcze zestawienie podane jest w tabeli 2.

Gelmers (1984) w pojedynczo ślepej próbie po 4 tygodniach obserwacji obserwował statystycznie znamienne poprawę kliniczną (p) oraz nieco mniejszą liczbę zgonów w grupie leczonej w porównaniu z placebo (2 v. 5) (5). W następnym badaniu przeprowadzonym w 1988 r. na większej grupie chorych również stwierdził po 4 tygodniach większą poprawę kliniczną u chorych leczonych niż w grupie placebo. Po 4 tygodniach w grupie leczonej było 8 zgonów, a w grupie placebo 19, a po 6 miesiącach odpowiednio 16 i 27. Mimo, że różnice te były statystycznie znamienne, zasadniczym punktem podważającym wiarygodność tej pracy był fakt, że w grupie leczonej chorzy przed rozpoczęciem leczenia mieli mniejszy deficyt neurologiczny niż chorzy w grupie placebo. Znaczyło to, że chorzy w grupie placebo od początku mieli gorsze rokowanie (6). Również Paci i wsp. (1989) wykazali

Tablica 2. Próby kliniczne z zastosowaniem nimodipiny doustnie w udarze niedokrwinnym

Autor	Liczba chorych	Dawka i czas leczenia mg-x dz/dni	Czas rozpoczęcia leczenia (godz.)	Okres obserwacji (tygodnie)	Ocena Skala /+	Efekt
Gelmers (1984)	60	40 - 3 x / 28	?	4	Mathew + śmiertelność	+ +
Gelmers i wsp. (1988)	186	30 - 4 x / 28	?	26	Mathew + śmiertelność	+ +
Paci i wsp. (1989)	41	40 - 3 x / 28	12	4	Mathew	+
Bogusslavsky i wsp. (1990)	60	30 - 3 x / 14	48	17	Mathew	-
Martinez-Vila i wsp. (1990)	164	30 - 3 x / 28	48	4	Mathew + śmiertelność	- -
TRUST (1990)	1215	40 - 3 x / 21	48	26	Barthel + śmiertelność	- -
American Study Group (1992)	1064 265 268 267 264	20 - 3 x / 21 40 - 3 x / 21 80 - 3 x / 21 placebo	48	26	Mathew Toronto Barthel + śmiertelność	+ -<18h - - -

pozytywny wpływ leczenia na przebieg udaru (13). Natomiast Bogusslavsky i wsp. (1990) nie potwierdził tego efektu (3). W obu tych ostatnich badaniach nie było zgonów.

Martinez-Vila (1990) również nie wykazał pozytywnego wpływu nimodipiny na przebieg kliniczny udaru. Śmiertelność w grupie leczonych wyniosła 12, a w grupie placebo 14. Poprawa stanu neurologicznego w obu grupach była podobna. Jedynie w podgrupie chorych, którzy przed leczeniem mieli punktację w skali Mathew 65 wykazywali lepszą poprawę przy leczeniu nimodipiną (11). Wszystkie wyżej przedstawione próby były przeprowadzone na małych grupach chorych, w których liczba zgonów była zbyt niska, aby można było wyciągnąć wiarygodne wnioski o pozytywnym wpływie leczenia na spadek śmiertel-

ności. Stosowana w badaniach tych jedynie skala Mathew, pozwala na ocenę poprawy neurologicznej, ale nie daje wglądu w niesprawność ruchową. Ogranicza to znacznie ocenę wyników leczenia.

Do dużego wieloośrodkowego badania TRUST (*Trial of United Kingdom for the Treatment*) włączono 1215 chorych z udarem w ciągu 48 godzin od zachorowania. Tylko 24% z nich miało diagnozę potwierdzoną badaniem CT, a ocenę wyników leczenia przeprowadzono uwzględniając wszystkich chorych zakwalifikowanych do leczenia (*intention to treat analysis*). Po 6 miesiącach obserwacji 55% w grupie leczonej i 58% chorych w grupie placebo było ruchowo niezależnych (indeks Barthela powyżej 60). Przeprowadzając analizę szybkości narastania popra-

wy klinicznej, okazało się, że była ona wolniejsza w grupie leczonej (różnice w 21 dniu), chociaż po 6 miesiącach nie było już różnic pomiędzy grupami.

Nie wykazano również wpływu leczenia na śmiertelność. W grupie leczonej było 92, a w grupie placebo 75 zgonów, z czego wynika, że względne ryzyko dla leczonych wynosi 1,22, przy przedziale ufności 95% - 0,94 do + 1,57 (23).

Wyniki wielośrodkowego badania przeprowadzonego w USA zostały opublikowane w 1992 r. Do badań włączono 1064 chorych, u wszystkich diagnoza potwierdzona była badaniem CT. Stosując 3 różne dawki leku nie obserwowano przy żadnej zmiany śmiertelności (wynosiła we wszystkich grupach ok. 15%). Stosując też różne skale oceniające poprawę neurologiczną i stan niesprawności nie wykazano różnicy pomiędzy grupami chorych leczonych a grupą kontrolną. Jedynie wyodrębniając grupę chorych leczonych przed upływem 18 godzin od zachorowania (256) stwierdzono, że ci, co otrzymali 120 mg nimodipiny dziennie wykazywali lepszą poprawę w skali Toronto w porównaniu z grupą placebo ($p < 0.005$). Jeszcze większą znamienność statyczną ($p < 0.004$) uzyskano, jeśli chorzy ci nie mieli w pierwszym badaniu (przed rozpoczęciem leczenia) zmian w CT. W żadnym z przeprowadzonych badań, nawet przy stosowaniu dawek większych, nie było poważniejszych efektów niepożądanych, zwłaszcza wyraźnego spadku ciśnienia krwi związanego z leczeniem. Liczba osób, które przerwały leczenie, była zbliżona w grupach leczonych i kontrolnych (2).

Na podstawie przeprowadzonych do tej pory badań nie można ciągle traktować nimodipiny jako leku, który powinien być stosowany w niedokrwiennym udarze mózgowym. Być może że dalsze badania przeprowadzone u chorych, którzy rozpoczęli leczenie bardzo wcześnie, nie mając jeszcze wyraźnego ogniska niedokrwiennego w CT, wykażą pozytywny wpływ leczenia (2).

Szereg badań przeprowadzonych u chorych z krwotokiem podpajęczynówkowym, wykazało, że leczenie nimodipiną poprawia rokowanie. Wiąże się to nie, jak przypuszczano, ze spadkiem częstości występowania skurczu naczyniowego, a raczej z cytoprotekcyjnym działaniem nimodipiny i wpływem jej na rozwijanie się krążenia obocznego (9, 15, 16). W przypadkach krwotoku podpajęczynówkowego nimodipina podawana jest profilaktycznie i działa już w momencie, gdy zaczynają się zmiany niedokrwienne. Jest to zgodne z wszystkimi badaniami doświadczalnymi i klinicznymi wykazującymi, że efekt leczenia niedokrwienia jest tym lepszy im lek zostanie podany wcześniej. W najbliższym czasie opublikowane będą wyniki badań INWEST (*Intravenous Nimodipine Western European Stroke Trial*). Lek w tej próbie podawany był dożylnie, co umożliwiło włączenie chorych z zaburzeniami świadomości i połykania (2). Wyniki prezentowane w czasie *International Conference on Stroke* w Genewie w maju 1993 r. nie wskazywały na pozytywny efekt leczenia. Często obserwowano spadek ciśnienia krwi. Nimodipina dożylna jest lekiem niebezpiecznym w niedokrwieniu mózgu. Podobnie w krwotokach podpajęczynówkowych lepsze wyniki uzyskiwano podając lek doustnie niż dożylnie (12).

Nimodipinę stosowano też w globalnym niedokrwieniu mózgu u chorych z migotaniem komór. Pierwsze zachęcające wyniki z 1987 r. uzyskane przez Roine i wsp. (19) nie zostały potwierdzone w następnym badaniu przeprowadzonym przez ten sam zespół w próbie kontrolowanej, podwójnie ślepej i randomizowanej z włączeniem 155 chorych (18). W grupie chorych reanimowanych z powodu migotania komór leczonych nimodipiną (0,5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$. przez 24 godziny po podaniu w bolusie 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$). Śmiertelność po roku wynosiła w grupie leczonej 40%, a placebo - 36%, chociaż w grupie leczonej obserwowano rzadziej nawrót migotania komór (20).

INNI ANTAGONIŚCI WAPNIA

Spośród innych antagonistów wapnia przeprowadzono również próby z nikardipiną i flunariziną w ostrym udarze niedokrwinnym. Korzystny wpływ *nikardipiny* (należącej do dihydropirydyn) podanej przed jak i po wystąpieniu niedokrwienia u szczurów został wykazany przez Grotta i wsp. (7). U ludzi przeprowadzono tylko niewielkie badania kliniczne z włączeniem 52 chorych, bez grupy kontrolnej. Wykazano, że lek podawany w dawce 3-7 mg/godz. przez 3 doby nie powodował znacznego spadku ciśnienia krwi, ani przyspieszenia czynności serca. Podawanie wyższych dawek leku było niebezpieczne ze względu na spadek ciśnienia krwi. U 4 chorych trzeba było przerwać leczenie ze względu na groźbę spadku ciśnienia krwi poniżej dopuszczalnego limitu (spadek średniego ciśnienia krwi powyżej 10%). W całej grupie zmarło 7 chorych. Po 3 miesiącach obserwacji 41 chorych miało indeks Barthelela powyżej 70. Najlepszą poprawę obserwowano u 11 chorych, u których leczenie rozpoczęto przed upływem 6 godzin od początku klinicznych objawów udaru (21).

W badaniach doświadczalnych wykazano, że *flunarizyna* (należąca do difenylalkilamin) zmniejsza obszar niedokrwienia powstałego na tle zakrzepu tętnicy mózgowej u szczurów z nadciśnieniem tętniczym (18). Stało się to podstawą do przeprowadzenia niewielkiej próby klinicznej przez Limberga i Hijdera (8).

Do próby włączono 36 chorych leczonych flunariziną i 14 placebo z udarem niedokrwinnym, u których objawy nie trwały dłużej niż 24 godziny. Lek podawano dożylnie w ciągu pierwszych 3 dni (0,1 mg/kg w 5% glukozie w bolusie, a po 3 godzinach ciągła infuzja 0,3 mg/kg/24 godz.), a następnie doustnie przez 11 dni (10 mg/dobę). Kliniczną poprawę oceniano wg skali Mathew i Rankin oraz oceniano stopień niesprawności wg skali Barthel. Wykazano, że w grupie leczonej o 32% częściej obserwuje się poprawę niesprawności, niż w grupie leczonej placebo (przy

przedziale ufności 95%, 4% i + 64%). Różnica ta nie była statystycznie istotna, ale grupy badane były zbyt małe do wiarygodnej oceny. Nie obserwowano też efektów niepożądanych leczenia. Wydaje się, że lek zasługuje na dalsze badania (8).

PIŚMIENNICTWO

1. Albers G.W. i wsp.: N-methyl-D-aspartate antagonists: ready for clinical trial in brain ischemia? *Ann. Neurol.* 1989, 25, 398-403.
2. The American Nimodipine Study Group: Clinical trial of nimodipine in acute ischemic stroke. *Stroke* 1992, 23, 3-8.
3. Bogusslavsky J. i wsp.: Double blind study of nimodipine in non-severe stroke. *Eur. Neurol.* 1990, 30, 23-26.
4. Gelmers H.J.: Effect of nimodipine on postischemic cerebrovascular reactivity, as revealed by measuring regional cerebral blood flow (rCBF). *Acta Neurochirurg.* 1982, 63, 283-290.
5. Gelmers H.J.: The effect of nimodipine on the clinical course of patients with acute ischemic stroke. *Acta Neurol. Scand.* 1984, 69, 232-239.
6. Gelmers H.J. i wsp.: A controlled trial of nimodipine in acute ischemic stroke. *N. Engl. J. Med.* 1988, 318, 203-207.
7. Grotta J. i wsp.: The effect of nicardipine on neuronal function following ischemia. *Stroke* 1986, 17, 2, 213-219.
8. Limburg B., Hijdra A.: Flunarizine in acute ischemic stroke: a pilot study. *Eur. Neurol.* 1990, 30, 121-122.
9. Mee E. i wsp.: Controlled study of nimodipine in aneurysm patients treated early after subarachnoid haemorrhage. *Neurosurg.* 1988, 22, 484-491.
10. Marshall R.S., Mohr J.P.: Current management of ischaemic stroke. *J. Neurol. Neurosurg.* 1993, 56, 6-16.
11. Martínez-Vila E. i wsp.: Placebo-controlled trial of nimodipine in the treatment of acute ischemic cerebral infarction. *Stroke* 1990, 21, 1023-1028.
12. Murphy J.J.: The role of calcium antagonists in the treatment of cerebrovascular disease. *Drugs and Aging* 1992, 2(1), 1-6.
13. Paci A. i wsp.: Nimodipine in acute ischaemic stroke: a double-blind controlled trial. *Acta Neurol. Scand.* 1989, 80, 282-286.
14. Paulson O.B.: Regional cerebral blood flow in apoplexy due to occlusion of the middle cerebral artery. *Neurol.* 1970, 20, 63-77.
15. Petruk K.C. i wsp.: Nimodipine treatment in poor-grade aneurysm patients. *J. Neurosurg.* 1988, 68, 505-517.
16. Pickard J.D. i wsp.: Effect of oral nimodipine on cerebral infarction and outcome after subarachnoid haemorrhage: British aneurysm nimodipine trial. *Brit. Med. J.* 1989, 298, 636-642.

17. Pulsinelli W.: Pathophysiology of acute ischaemic stroke. *Lancet* 1992, 339, 533-539.
18. Van Reempts J. i wsp.: Flunarizine reduces cerebral infarct size after photochemically induced thrombosis in spontaneously hypertensive rats. *Stroke* 1987, 18, 1113-1119.
19. Roine R.O. i wsp.: Safety and efficacy of nimodipine in resuscitation of patients outside hospital. *Brit. Med. J.* 1987, 294, 20.
20. Roine R.O. i wsp.: Nimodipine after resuscitation from out-of-hospital ventricular fibrillation. *J. Amer. Med. Ass.* 1990, 264, 3171-3177.
21. Rosenbaum D. i wsp.: Early treatment of ischemic stroke with a calcium antagonist. *Stroke* 1991, 22, 437-441.
22. Siesjo Bo. K., Bengtsson F. i wsp.: Calcium fluxes, calcium antagonists, and calcium-related pathology in brain ischemia, hypoglycemia, and spreading depression: a unifying hypothesis. *J. Cerebr. Blood Flow and Metabolism* 1989, 9, 127-140.
23. Trust Study Group: Randomized, double-blind, placebo controlled trial of oral nimodipine in acute stroke. *Lancet* 1990, 2, 1205-1209.
24. Uematsu D. i wsp.: Combined therapy with MK-801 and nimodipine for protection of ischemic brain damage. *Neurology* 1991, 41, 88-94.

*Adres: Prof. Anna Członkowska, Klinika Chorób Naczyniowych IPiN,
Al. Sobieskiego 119, 02-957 Warszawa*