

NIMODIPINA, ANTAGONISTA DE CÁLCIO COM ATIVIDADE CEREBROVASCULAR PREFERENCIAL

ANDREJUS KOROLKOVAS, SIUMARA L. PANCOTTI
São Paulo, SP

A nimodipina, diidropiridínico bloqueador de cálcio de segunda geração^{1,2} foi sintetizada por Meyer, e col, em 1972, para a companhia farmacêutica Bayer. Sua farmacologia foi estudada primeiramente por Kazda³, em 1970, e, mais tarde, por Tanaka e col⁴ e Auer⁵.

Em 1982, Towart e col⁶ prepararam os isômeros da nimodipina e compararam a ação farmacológica destes com o racemato. Meyer e col⁷, em 1983, estudaram-na para uso como vasodilatador e identificaram seus metabólitos.

A nimodipina corresponde ao éster 2-metoxietil-1-metilico do ácido 1,4-diidro-2,6-dimetil-4-(3-nitrofenil)-3,5-piridinocarboxílico. Consiste de modificação molecular da nifedipina⁸ que, por sua vez, resultou de extensa variação estrutural da molécula da quelina⁹. Para se chegar à nimodipina, os grupos das posições 3 e 5 do anel diidropiridínico da nifedipina foram alongados, mediante incorporação de grupos volumosos e altamente lipofílicos, e o grupo nitro do anel fenílico foi transferido para a posição 3 (fig. 1).

Atividade farmacológica

Duas recentes revisões^{10,11} indicam que a nimodipina é potente vasodilatador cerebral¹². Em doses clínicas, não produz efeito significativo sobre a condução sinoatrial (SA) ou atrioventricular (AV). Ela causa aumento reflexo na frequência cardíaca em resposta à sua ação vasodilatadora.

Por ser altamente lipofílica, atravessa a barreira hemato-encefálica com facilidade^{13,14}. Em consequência, sem efeito se exerce com maior intensidade sobre as artérias cerebrais do que sobre as demais do organismo. Isso produz com facilidade vasodilatação arterial intracerebral com dose que, em geral, não afeta

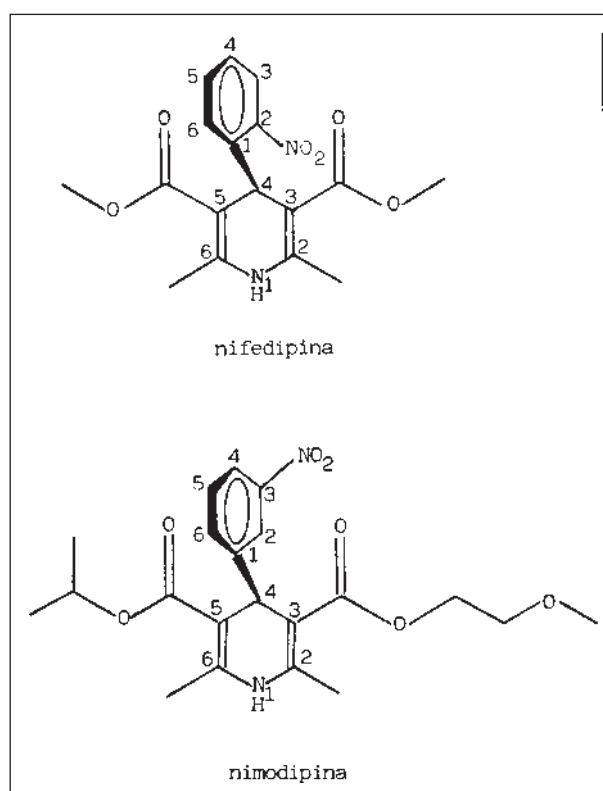


Fig. 1 - Estrutura da nifedipina e da nimodipina.

a pressão arterial sistêmica; todavia, talvez não tenha relação com sua eficácia em prevenir déficits neurológicos.

Estudos manifestaram que existem, no tecido cerebral, receptores específicos para a nimodipina^{15,16}, pelos quais este fármaco exerceria também efeito direto sobre o metabolismo cerebral¹⁷⁻¹⁹, particularmente na fase pré-isquêmica, retardando o processo de glicólise anaeróbia e mantendo o nível de síntese de ATP equivalente ao existente em condições normais²⁰.

A nimodipina induz invariavelmente relaxação forte das artérias cerebrais e temporais isoladas. É mais potente do que a flunarizina em impedir a contração induzida pelo cálcio²⁰. Ela pode controlar o espasmo vascular subsequente à hemorragia subaracnóidea²². As suas propriedades anti-isquêmicas se devem a efei-

Faculdade de Ciências Farmacêuticas da USP e Bayer do Brasil S/A.
Correspondência: Andrejus Korolkovas - Rua Edson, 1272
04618 - São Paulo, SP.
Recebido para publicação 31/1/192
Aceito em 2/3/92

to sobre o sistema nervoso central em vez de efeito sobre o fluxo sanguíneo cerebral²³.

Mecanismo de ação

O modo de agir da nimodipina tem sido muito estudado²⁴⁻³³.

Como antagonista de cálcio, a nimodipina deve sua ação ao fato de reduzir a concentração de cálcio intracelular e dilatar as artérias e arteríolas periféricas, mas, devido à sua seletividade, principalmente os vasos cerebrais^{12 34}.

Como os demais bloqueadores dos canais de cálcio, a nimodipina tem a capacidade de inibir a corrente de cálcio que atravessa um canal específico na membrana celular. Nesta, há dois tipos de canais: rápidos e lentos.

Os canais rápidos se abrem quando a despolarização atinge a -60 mV; seu tempo de ativação é de 5 milissegundos e eles são seletivos para os íons Na⁺ e K⁺.

Os canais lentos somente se abrem quando a despolarização atinge a -40 mV; seu tempo de ativação é de aproximadamente 200 milissegundos e eles são seletivos para o íon Ca²⁺, ainda que, em proporção menor, possam permitir a passagem dos íons Na⁺.

Existem, pelo menos, dois tipos diferentes de canais de cálcio^{35 36}. Um, o canal dependente de voltagem ou canal dependente de potencial, que é ativado ou inativado em função do potencial da membrana. Outro, o canal operado por receptor, é controlado por receptor específico do sarcolema; ele permite o fluxo de cálcio sem que ocorra a despolarização da membrana, ou ela se de com pequenas alterações do seu potencial.

Os canais dependentes de voltagem pertencem a uma família de proteínas homólogas que também inclui os canais para Na⁺ e K⁺. São constituídos por subunidades que contêm diversas regiões hidrofóbicas. A subunidade principal é chamada α_1 ; as outras são denominadas α_2, β, γ , e δ ³⁷ (fig. 2).

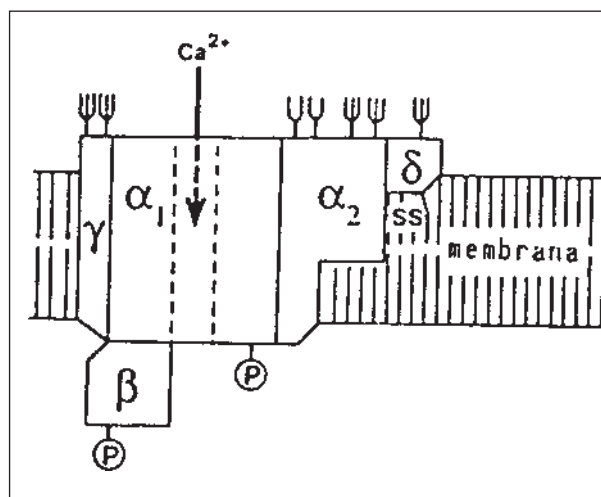


Fig. 2—Estrutura subunitária de canal de cálcio do músculo esquelético do coelho, em que se representam as ligações dissulfeto, os locais de glicosidação e os locais de fosforilação. Notem-se as cinco subunidades constituintes do receptor dos diidropiridínicos bloqueadores dos canais de cálcio: $\alpha_1, \alpha_2, \beta, \gamma$ e δ , cujas massas aparentes são, respectivamente, 175 kD, 143 kD, 54 kD, 30 kD e 37 kD. A nimodipina e demais diidropiridínicos ligam-se à subunidade α_1 ³⁷.

Com base nas condutâncias e sensibilidade à voltagem, os canais dependentes de voltagem foram divididos em três subtipos, chamados L, N e T^{35, 38, 39}

Os bloqueadores da entrada de cálcio atuam predominantemente nos canais dependentes de voltagem; para bloquear os canais operados por receptor seriam necessárias concentrações do fármaco muito maiores do que as obtidas com as doses terapêuticas. Estes fármacos agem, portanto, primariamente, mas não exclusivamente, inibindo o fluxo de cálcio extracelular para o interior das células através dos canais lentos das membranas celulares (fig. 3). Isto é, seu local de ação é o canal dependente de voltagem, do tipo lento, do subtipo L, pois só ele é sensível aos bloqueadores de cálcio (tab. 1). Eles também potenciam a secreção induzida pela protirelina através da interação com locais estereoespecíficos situados nos canais de cálcio⁴⁰.

Quanto aos derivados diidropiridínicos,

TABELA 1—Classificação de canais de Ca ²⁺ dependentes de voltagem			
	Ativado por voltagem baixa		Ativados por voltagem alta
Classe de canal	T	L	N
Despolarização requerida para ativação	Fraca	Forte	Forte
Cinética de inativação	Transitória	Sustentada	Transitória
Sensibilidade aos diidropiridínicos	não	sim	não
Sensibilidade à omega-conotoxina GVIA*	não	sim	sim
Tecido	Neuronal e não-neuronal	Neuronal e não-neuronal	Neuronal

Peptídeo constituído de resíduos de 27 aminoácidos isolado do veneno de um animal marinho, **Conus geographus**.

Fonte: Saccomano NA, Ganong AH. Diversity of neuronal calcium channels. Annu Rep Med Chem 1991; 26: 33-42.

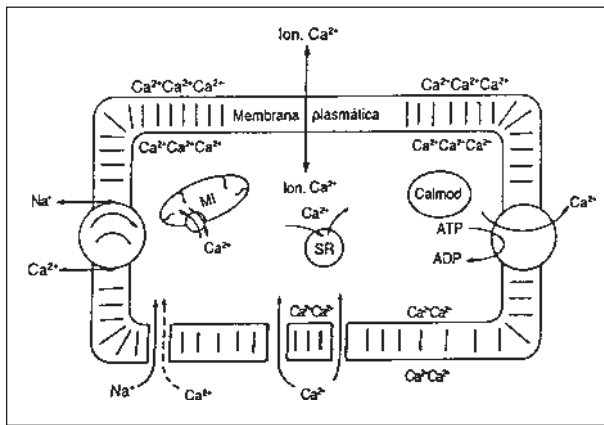


Fig. 3—Representação esquemática da regulação de Ca^{2+} no plano celular. Estão desenhados os processos de captação e soltura intracelulares na mitocôndria (MI) e no retículo sarcoplásmico (SR), ligação do cálcio nas superfícies interna e externa da membrana plasmática, permuta $\text{Na}^+:\text{Ca}^{2+}$ na membrana plasmática, expulsão do Ca^{2+} via Ca^{2+} -ATPase da membrana plasmática, entrada de Ca^{2+} via canais de íons incluindo o canal de Na^+ e os canais de íons voltagem-dependentes e os operados por receptor e a entrada de Ca^{2+} via processos de escoamento ou mediado por ionóforo (Ion. Ca^{2+})^{8,26}.

eles ligam-se apenas, e de maneira estereoespecífica, à subunidade α , (que tem massa aparente de 175 kD³⁷) que, como as demais subunidades, contém uma região (Arg-X-X)₇, em

que X é resíduo hidrofóbico^{8,41,42}. Acredita-se que esta região seja o sensor de voltagem que transforma os campos elétricos em alterações conformacionais na proteína que abre e fecha o poro do canal⁴³ (fig. 4).

Farmacocinética

Conforme indicam alguns trabalhos recentes^{10, 44-46}, após administração oral, a nimodipina é rápida e quase completamente absorvida, atingindo concentração máxima em 30 a 60 minutos. Sofre eliminação pré-sistêmica extensa e, por isso, sua biodisponibilidade é baixa, apenas cerca de 13%, nos pacientes normais. Naqueles com função hepática diminuída (como os que sofrem de cirrose), a biodisponibilidade aumenta, chegando até a dobrar a concentração sérica máxima^{47,48}.

Sua ligação a proteínas é muito alta, acima de 95%, e independe da concentração.

Sofre intensa biotransformação hepática, dando metabólitos inativos⁶, que foram identificados e quantificados^{7, 49}.

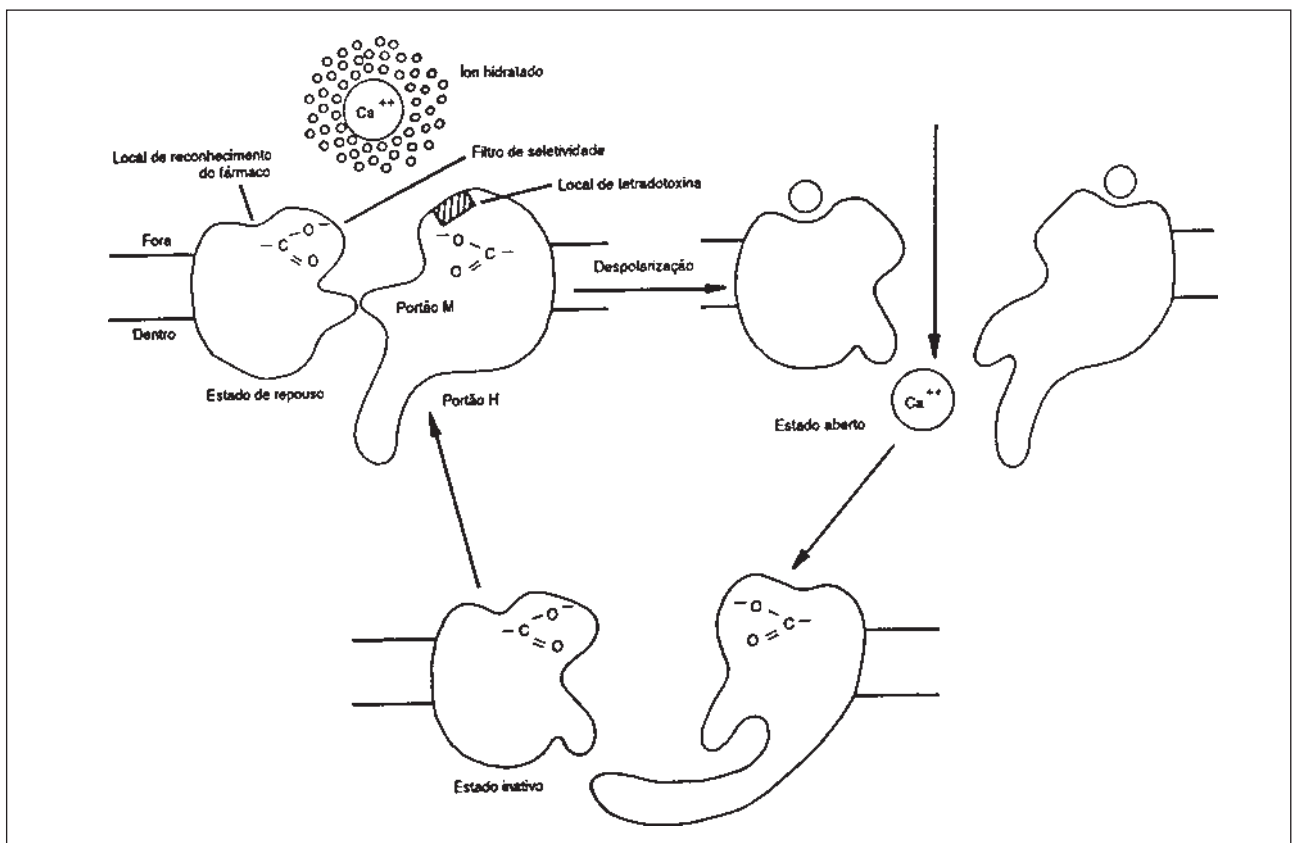


Fig. 4—Modelo de um canal de cálcio seletivo a íons. No estado de repouso, o portão M está fechado, mas o portão H (portão de inativação) está aberto. Na ativação, os dois portões (M e H) se abrem, o íon Ca^{2+} se desidrata (isto é, perde a sua água de hidratação), passa pelo filtro de seletividade e atravessa o canal. Na despolarização, o portão H se fecha e impede a passagem de íons que já se encontram no canal de íon. Esta etapa retorna então ao estado despolarizado^{8,43}.

Sua meia-vida de eliminação é de cinco horas, em média. Nos pacientes com insuficiência renal é mais prolongada⁴⁸. É também mais prolongada nos idosos em resultado da diminuição da depuração⁴⁸; nestes casos, pode aumentar o risco de hipotensão.

O volume de distribuição no estado de equilíbrio varia de 0,94 a 2,3 l/kg. A área sob a curva tempo-concentração plasmática encontra-se na faixa de 38,8 + 13,3 µg/l/h.

Quando administrada por via intravenosa, seu volume de distribuição aparente no estado de equilíbrio é de 121 l/kg e a velocidade de excreção, de 124 l/h⁴⁵.

É excretada principalmente pela urina, quase toda na forma de metabólitos; menos de 0,1% é eliminado na forma íntegra⁵⁰. Parte da excreção é biliar/fecal.

Não é significativamente removível por hemodiálise ou diálise peritoneal, porque se liga extensivamente às proteínas.

Emprego clínico

A nimodipina é indicada para melhorar os déficits neurológicos devidos ao espasmo subsequente à hemorragia subaracnóidea provocada pelos aneurismas intracranianos congênitos rompidos em pacientes que estão em boa condição neurológica pós-ictica^{34, 51-55}; por exemplo, graus I a III na escala de Hunt e Hess⁵⁶.

E também utilizada em pacientes idosos com comprometimento de memória, da capacidade de concentração, do raciocínio, da compreensão, da orientação e da afetividade, bem como alterações da personalidade que, nas formas mais graves, se enquadram nos critérios de demência, independentemente do processo degenerativo ou vascular subjacente⁵⁷⁻⁶¹.

Posologia

Para reduzir os déficits neurológicos posteriores à hemorragia subaracnóidea, a dose, por via oral, é de 60 mg cada 4 horas; o tratamento deve começar dentro de 90 horas após a hemorragia e continuar por 21 dias consecutivos^{10, 51}.

Nos pacientes com função hepática diminuída, a dose precisa ser reduzida para 30 mg cada 4 horas, devendo-se exercer estreito controle da pressão arterial e da frequência cardíaca.

Os pacientes idosos podem ser mais sensíveis aos efeitos de uma dose usual.

Não se determinou a dose para crianças.

A nimodipina é também utilizada por in-

usão intravenosa e instilação intracisternal, que exigem técnicas especiais.

No tratamento dos distúrbios cognitivos do paciente idoso a dose é de 30 mg três vezes ao dia.

Precauções

Deve-se usar de cautela ao administrar nimodipina a pacientes sensíveis ao fármaco e àqueles que têm função hepática diminuída, bem como nos casos de edema cerebral generalizado ou de pressão intracraniana aumentada⁴⁸.

Ainda não se estabeleceram a eficácia e a segurança da nimodipina durante o período de gravidez. Não se aconselha seu emprego na fase de lactação.

Efeitos adversos

Petruk e col⁵⁴ verificaram que, na sua dose habitual, de 30 mg três vezes ao dia, a nimodipina é bem tolerada. O único efeito adverso grave é a hipotensão; quando esta se manifestar, deve-se interromper o tratamento. A hipotensão excessiva causada por superdose poderá exigir suporte cardiovascular, incluindo administração de norepinefrina ou dopamina a fim de restaurar a pressão arterial.

Até que se determine a tolerância ao fármaco, deve-se medir a intervalos a pressão arterial e a frequência cardíaca.

Outros efeitos adversos, raros, são: edema periférico, erupção cutânea, taquicardia, trombocitopenia, cefaléia, náusea, rubor facial, tonturas, astenia, irritação gastrintestinal, fraqueza, sensação de calor. Às vezes, sobrevêm dores no peito.

Interações medicamentosas

Revisões recentes^{10,11} recomendam que se deve evitar o uso concomitante de nimodipina e beta-bloqueadores, sistêmicos ou oftálmicos, pois, embora bem tolerado, poderá produzir hipotensão excessiva e, ainda que raramente, poderá aumentar a possibilidade de insuficiência cardíaca congestiva.

A administração de cimetidina simultaneamente com nimodipina poderá resultar no acúmulo desta última, em consequência da inibição da eliminação pré-sistêmica.

Outros medicamentos hipotensores (álcool, anestésicos gerais, antidepressores, antihipertensivos, beta-bloqueadores, diuréticos, fe-

notiazínicos, hipnoanalgésicos, levodopa, nitratos, nitritos, tioxantênicos, por exemplo), se tomados junto com a nimodipina, podem aumentar seus efeitos hipotensores.

REFERÊNCIAS

- Freedman DD, Waters DD – 'Second generation' dihydropyridine calcium antagonists. Greater vascular selectivity and some unique applications. *Drugs*, 1987; 34: 578-98.
- Opie LH – Calcium channel antagonists. Part V: Second-generation agents. *Cardiovasc Drugs Ther*, 1988; 2: 191-203.
- Kazda S, Hoffmeister F, Garthoff B, Towart R – Prevention of the post-ischemic impaired reperfusion of the brain by nimodipine (BAY e 9736). *Acta Neurol Scand*, 1979; 60 (suppl 72): 302-3.
- Tanaka K, Gotoh F, Muramatsu F et al – Effects of nimodipine (Bay e 9736) on cerebral circulation in cats. *Arzneim-Forsch*, 1980; 30: 1494-7.
- Auer LM – Pial arterial and venous reaction to intravenous infusion of nimodipine in cats. *J Neurosurg Sci*, 1982; 26: 213-8.
- Towart R, Wehinger E, Meyer H, Kazda S – The effects of nimodipine, its optical isomers and metabolites on isolated vascular smooth muscle. *Arzneim-Forsch*, 1982; 32: 338-46.
- Meyer H, Wehinger E, Bossert F, Scherling D – Nimodipine: Synthesis and metabolic pathway. *Arzneim-Forsch*, 1983; 33: 106-12.
- Korolkovas A, Araújo MB de, Lima F – Novos diidropiridínicos bloqueadores do canal de cálcio. *Rev Bras Med*, 1991; 48: 597-611.
- Prous J, Blancafort P, Castaner J, Serradell MN, Mealy N – Biologicamente active 1,4-dihydropyridine derivatives. *Drugs Fut*, 1981; 6: 427-40.
- Langley MS, Sorkin EM – Nimodipine. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic potential in cerebrovascular disease. *Drugs*, 1989; 37: 669-99.
- Scriabine A, van den Kerckhoff W – Pharmacology of nimodipine. Review. *Ann N Y Acad Sci*, 1988; 522: 698-706.
- Kazda S – Pharmacology of nimodipine, a calcium antagonist with preferential cerebrovascular activity. *Neurochirurgia*, 1985; 28: 70-3.
- van den Kerckhoff W – Crossing the blood-brain barrier – nimodipine and nifedipine. In: *Nimodipine Report from 4th European Workshop on Clinical Neuropharmacology. Calcium Antagonists and Cerebral Ischemia: New Pharmacological Results*. Pamplona- Facultad de Medicina Universidad de Navarra, 1986: 22-3.
- van den Kerckhoff W – Transfer of the Ca-antagonists nifedipine and nimodipine across the blood brain barrier and their regional distribution in vivo. *J Cereb Blood Flow Metabol*, 1985; 5 (Suppl 1): 5459-60
- Bellemann UP – Calcium channel antagonist receptors in the brain – one key to the action of nimodipine in central nervous system disorders. In: *Nimodipine Report from 4th European Workshop on Clinical Neuropharmacology. Calcium Antagonists and Cerebral Ischemia: New Pharmacological Results*. Pamplona: Facultad de Medicina Universidad de Navarra, 1986: 12-4.
- Quirion R, Ial S, Oliver A et al – Calcium channel binding sites in human brain. In: *Abstract Book of the International Symposium on Calcium-antagonists. Pharmacology and Clinical Research*, New York, 1987: 26.
- Heffez DS, Passonneau JV – Effect of nimodipine on cerebral metabolism during ischemia and recirculation in the mongolian gerbil. *J Cereb Blood Flow Metab*, 1985; 5: 523-8.
- Mabe H, Nagai H, Takagi T, Umemura S, Ohno M – Effect of nimodipine on cerebral function and metabolic recovery following ischaemia in the rat brain. *Stroke*, 1986; 17: 501-5.
- Mohamed AA, Mendelow AD, Teasdale GM, Harper AM, McCulloch J – Effect of the calcium antagonist nimodipine on local cerebral blood flow and metabolic coupling. *J Cereb Blood Flow Metab*, 1985; 5: 26-33.
- Kriegelstein J – Calcium antagonists, brain circulation and ischaemia. In: *Nimodipine Report from 4th European Workshop on Clinical Neuropharmacology. Calcium Antagonists and Cerebral Ischemia: New Pharmacological Results*. Pamplona: Facultad de Medicina Universidad de Navarra, 1986: 19-21.
- Jansen I, Tfelt-Hansen P, Edvinsson L – Comparison of the calcium entry blockers nimodipine and flunarizine on human cerebral and temporal arteries: role in cerebrovascular disorders. *Eur J Clin Pharmacol*, 1991; 40: 7-15.
- Kim KE – Comparative clinical pharmacology of calcium channel blockers. *Am Fam Physician*, 1991; 43: 583-8.
- Kraaier V, van Huffelen AC, Wieneke GH, Hesselink JM – Nimodipine tested in a human model of cerebral ischaemia. Electroencephalographic and transcranial Doppler ultrasound investigations in normal subjects during standardized hyperventilation. *Eur J Clin Pharmacol*, 1991; 40: 17-21.
- Bar PR, Traber J, Schuurman T, Gispin WH – CNS and PNS effects of nimodipine. *J Neural Transm Suppl*, 1990; 31- 55-71.
- Batlouni M – Farmacologia dos bloqueadores do cálcio. *Rev Bras Clin Ter* 1991; 20: 83-9.
- Janis RA, Silver PJ, Triggie DJ – Drug action and cellular calcium regulation. *Adv Drug Res*, 1987; 16: 309-591.
- Lam YWF – Calcium metabolism, calcium-channel blocking agents, and hypertension management. *Drug Intell Clin Pharm*, 1988; 22: 659-71.
- Mannhold R – Molecular pharmacology of calcium antagonists. In: Melchiorre C, Giannella M, eds. *Recent Advances in Receptor Chemistry*. Amsterdam: Elsevier, 1988: 147 71.
- Naylor WG, Dillon JS – Calcium antagonists and their mode of action: Historical overview. *Br J Clin Pharmacol*, 1986; 21: 97S-107S.
- Schmidt JE, Waldemar G – Effect of nimodipine on cerebral blood flow in human volunteers. *J Cardiovasc Pharmacol*, 1990; 16: 568-71.
- Singh BN – Mechanism of action of calcium antagonists relative to their clinical application. *Br J Clin Pharmacol*, 1986; 21 109S21S.
- Triggie DJ, Fosshem R, Hawthorn M, et al – Calcium channels and calcium channel ligands: A dual perspective for structure-activity relationships. In: Melchiorre C, Giannella M, eds. *Recent Advances in Receptor Chemistry*. Amsterdam: Elsevier, 1988; 123 -45.
- Zsoter TT, Church JG – Calcium antagonists: Pharmacodynamic effects and mechanism of action. *Drugs*, 1983; 25: 93-112.
- Allen GS, Ahn HS, Preziosi TJ, Batty E – Cerebral arterial spasm-controlled trial of nimodipine in patients with subarachnoid hemorrhage. *N Eng J Med*, 1983; 308: 619-24.
- Glossmann H, Striessnig J, Knaus HG, Grassegger A, Zech C, Zernig G – Molecular pharmacology of calcium channel modulation. In: Bergener M, Reisberg B, eds. *Diagnosis and Treatment of Senile Dementia*. Berlin: Springer-Verlag, 1989: 263-75.
- Miller RJ – Multiple calcium channels and neuronal function. *Science*, 1987; 235: 46-52.
- Catterall WA – Structure and function of voltage sensitive ion channels. *Science* 1988; 242: 50-61.
- Tsien RW, Lipscombe D, Madison DV, Bley KR, Fox AP – Multiple types of neuronal calcium channels and their selective modulation. *Trends Neurosci* 1988 ; 11: 43 1-8.
- Van Amsterdam FT, Zaagsma J – Stereoisomers of calcium antagonists discriminate between coronary vascular and myocardial sites. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*, 1988; 337: 213-9.
- Pachter JA, Law GJ, Dannies PS – Ca²⁺ channel agonists enhance thyrotropin-releasing hormone-induced inositol phosphates and prolactin secretion. *Eur J Pharmacol*, 1991; 195: 373-9.
- Korolkovas A – Isradipina: novo anti-hipertensivo diidropiridínico. *Rev Bras Med*, 1992; 49: 70-6.
- Scroggs RS, Fox AP – Distribution of dihydropyridine and omega-conotoxin-sensitive calcium currents in acutely isolated rat and frog sensory neuron somata: diameter-dependent L channel expression in frog. *J Neurosci*, 1991; 11: 1334-6.
- Nogrady T – *Medicinal Chemistry: A Biochemical Approach*. 2nd ed. New York: Oxford University Press, 1988.
- Bamsch KD, Ahr G, Tettenborn D, Auer LM – Overview on pharmacokinetics of nimodipine in healthy volunteers and in patients with subarachnoid hemorrhage. *Neurochirurgia*, 1985; 28: 74-8.
- Ramsch KD, Lucker PW, Wetzelsberger N – Pharmacokinetics of intravenously and orally administered nimodipine. *Clin Pharmacol Ther*, 1987; 41: 216.
- Vinge E, Andersson KE, Brandt L, et al – Pharmacokinetics of nimodipine in patients with aneurysm al subarachnoid haemorrhage. *Eur J Clin Pharmacol*, 1986; 30: 421-5.

47. Gengo FM, Fagan SC, Krol G, Bernhard H – Nimodipine disposition and haemodynamic effects in patients with cirrhosis and age-matched controls. *Br J Clin Pharmacol*, 1987; 23: 47-53.
48. Kirch W, Ramsch KD, Dührsen U, Ohnhaus E – Clinical pharmacokinetics of nimodipine in normal and impaired renal function. *Int J Clin Pharmacol Res*, 1984; 4: 381-4.
49. Ramsch KD, Graeffe KH, Scherling D, Somer J, Ziegler R – Pharmacokinetics and metabolism of calcium-blocking agents nifedipine, nitrendipine, and nimodipine. *Am J Nephrol*, 1986; 6 (Suppl 1): 73-80.
50. Kamath B, Lettieri J, Krol G, et al – Pharmacokinetics and metabolism of radiolabeled nimodipine. *Pharmacol Res*, 1987; 4 (Suppl 2): S80.
51. Cabral ND, ScaffM – Uso da nimodipina em hemorragia meníngea espontânea por ruptura de aneurisma. *Rev Bras Neurol*, 1991; 27: 21-2.
52. Gelmers HJ, Gorter K, Weerd CJ de, Wiezer HJA – A controlled trial of nimodipine in acute ischemic stroke. *N Engl J Med*, 1988; 3 18: 203-7.
53. Nayler WG – Calcium antagonists and the ischemic myocardium. *Int J Cardiol*, 1987; 15: 267-85.
54. Petruk KC, West M, Mohr G, et al – Nimodipine treatment in poor-grade aneurysm patients. Results of a multicenter doubleblind placebo-controlled trial. *J Neurosurg*, 1988; 68: 505-17.
55. Pickard JD, Murray GD, Illingworth R, et al – Effect of oral nimodipine on cerebral infarction and outcome after subarachnoid haemorrhage. British aneurysm nimodipine trial. *Br Med J*, 1989; 298: 636-42.
56. Hunt WE, Hess RH – Surgical risk as related to time of intervention in the repair of intracranial aneurysms. *J Neurosurg*, 1968; 28: 14 20.
57. Dycka J, Aufdembrinke B, Rode CP – Efficacy and tolerance of nimodipine in comparison to placebo in 1165 patients with cerebral dysfunction (explorative analysis of a clinical data pool). in: Betz E, Deck K, Hoffmeister F, eds. *Nimodipine Pharmacological and Clinical Properties*. Stuttgart: Schattauer, 1984: 319 28.
58. Fischhof PK, Wagner G, Littschauer, et al – Therapeutic results with nimodipine in primary degenerative dementia and multiinfarct dementia. In: Bergener M, Reisberg E, eds. *Diagnosis and Treatment os Senile Dementia*. Berlin: Springer-Verlag, 1989: 350-9.
59. Kanowski S, Fischhof P, Hiersemenzel R, Rohmel J, Kern U – Therapeutic efficacy of nootropic drugs – a discussion of clinical phase III studies with nimodipine as a model. In: Bergener M, Reisberg E, eds. *Diagnosis and Treatment of Senile Dementia*. Berlin: Springer-Verlag, 1989: 339-49.
60. Kugler J, Dycka J, Schmage N, Gunther W – Results of treatment with nimodipine in cerebral performance insufficiencies in patients without seizures. In: Speckmann EJ, Schulze H, Walden J, eds. *Epilepsy and Calcium*. Munchen: Urban Scharzenberg, 1986: 447-68.
61. Schmage N, Boehme K, Dycka J, Schmitz H – Nimodipine for psychogeriatric use methods, strategies, and considerations based on experience with clinical trials. In: Bergener M, Reisberg B, eds. *Diagnosis and Treatment of Senile Dementia*. Berlin: Springer-Verlag, 1989: 374-81.