

РОЛЬ НИМОДИПИНА И СУЛЬФАТА МАГНИЯ В ПРОФИЛАКТИКЕ СОСУДИСТОГО СПАЗМА И ЛЕЧЕНИИ ИШЕМИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА У БОЛЬНЫХ В ОСТРОМ ПЕРИОДЕ РАЗРЫВА ЦЕРЕБРАЛЬНЫХ АНЕВРИЗМ

А.А. Калинин¹, А.Г. Винокуров¹, О.Н. Калинин², Г.М. Юсубалиева¹, С.М. Чупаленков³

¹ Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства России, Москва, Российская Федерация

² Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова, Москва, Российская Федерация

³ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

Сосудистый спазм у больных с кровоизлиянием из разрыва церебральных аневризм является основной причиной неблагоприятных исходов заболевания. Одним из способов лечения стойкого сокращения церебральных артерий является применение нимодипина и сульфата магния. В данном обзоре литературы представлены исследования по применению нимодипина и сульфата магния в лечении сосудистого спазма, освещены основные звенья патогенеза и механизмы действия препаратов.

Ключевые слова: аневризма, субарахноидальное кровоизлияние, сосудистый спазм, ишемия головного мозга.

(Для цитирования: Калинин А.А., Винокуров А.Г., Калинин О.Н., Юсубалиева Г.М., Чупаленков С.М. Роль нимодипина и сульфата магния в профилактике сосудистого спазма и лечении ишемии головного мозга у больных в остром периоде разрыва церебральных аневризм. *Клиническая практика*. 2019;10(4):53–60. doi: 10.17816/clinpract19137)

THE ROLE OF NIMODIPINE AND MAGNESIUM SULFATE IN THE PREVENTION AND TREATMENT OF VASCULAR SPASM IN PATIENTS IN THE ACUTE RUPTURE OF CEREBRAL ANEURYSMS

A.A. Kalinkin¹, A.G. Vinokurov¹, O.N. Kalinkina², Yusubaliev G.M¹, S.M. Chupalencov³

¹ Federal Scientific and Clinical Center of Specialized Types of Medical Care and Medical Technologies of the Federal Medical and Biological Agency of Russia, Moscow, Russian Federation

² Moscow State University of Medicine and Dentistry a.n. A.I. Evdokimov, Moscow, Russian Federation

³ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

Vascular spasm in patients with hemorrhage from rupture of cerebral aneurysms is the main cause of adverse outcomes of the disease. One way to treat persistent contraction of cerebral arteries is to use nimodipine and magnesium sulfate. This literature review presents studies on the use of nimodipine and magnesium sulfate in the treatment of vascular spasm, and highlights the main links of pathogenesis and drug action mechanisms.

Keywords: aneurysm, subarachnoid hemorrhage, vascular spasm, cerebral ischemia.

(For citation: Kalinkin AA, Vinokurov AG, Kalinkina ON, Yusubaliev GM, Chupalencov SM. The Role of Nimodipine and Magnesium Sulfate in the Prevention and Treatment of Vascular Spasm in Patients in the Acute Rupture of Cerebral Aneurysms. *Journal of Clinical Practice*. 2019;10(4):53–60. doi: 10.17816/clinpract19137)

АКТУАЛЬНОСТЬ

Сосудистый спазм (СС) у больных с разрывом церебральных аневризм является ведущей причиной ишемии вещества головного мозга и летальных

исходов [1, 2]. Известно, что СС возникает у всех больных с аневризматическим субарахноидальным кровоизлиянием. На фоне СС у 70% пациентов происходит ишемическое повреждение головного

мозга, которое проявляется угнетением уровня бодрствования в 85% случаев, очаговой симптоматикой в 63% и психическими расстройствами в 35%. Летальность при СС может достигать 52% [3–7].

Наличие современных методов выявления гипоперфузии и ишемического повреждения головного мозга на ранних стадиях заболевания и создание неинвазивного способа контроля церебрального кровотока позволяют детально и более структурно изучать СС у пациентов, развившийся вследствие разрыва церебральных аневризм [8–10].

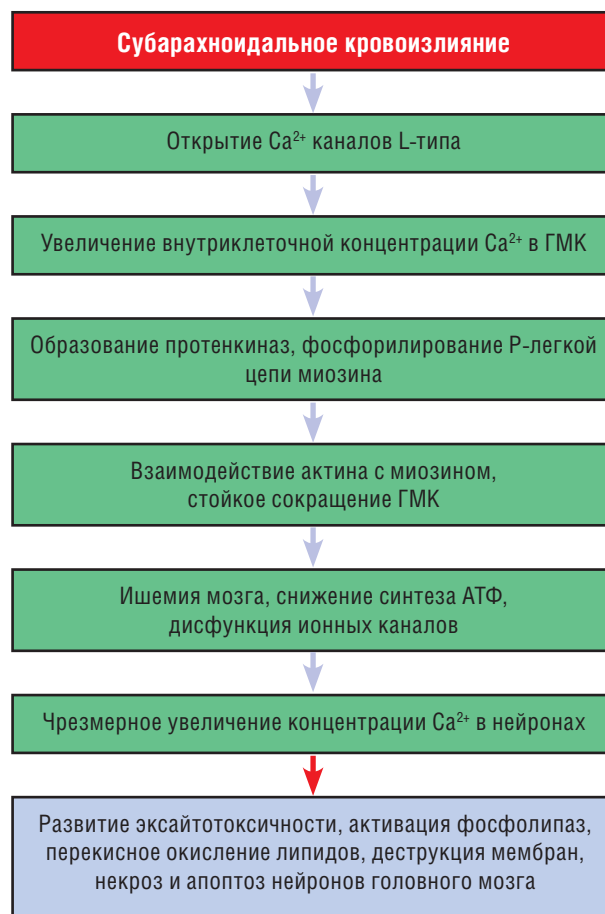
ПАТОГЕНЕЗ СОСУДИСТОГО СПАЗМА

В основе развития СС при разрывах церебральных аневризм лежит стойкое сокращение гладкомышечных клеток церебральных артерий, обусловленное несколькими причинами. Во-первых, в момент разрыва церебральных аневризм возникшее кровоизлияние приводит к резкому повышению внутричерепного давления и острой гипоперфузии вещества головного мозга [3]. Низкая концентрация кислорода и глюкозы в нейронах сопровождается снижением синтеза аденозинтрифосфата, энергия которого расходуется во время работы каналов клеточных мембран. Нарушение работы трансмембранных ионных каналов провоцирует развитие деполяризации нейронов, которая сопровождается увеличением внутриклеточной концентрации Ca^{2+} , выбросом возбуждающих нейромедиаторов в синаптическую щель, что приводит к СС преимущественно дистальных сегментов артерий головного мозга [11–14]. Во-вторых, спустя несколько дней после разрыва церебральных аневризм распад крови в субарахноидальном пространстве сопровождается массивным образованием биологически активных веществ, которые, влияя на мембраны нейронов и гладкомышечных клеток, приводят к увеличению внутриклеточной концентрации Ca^{2+} с развитием СС и ишемического повреждения тканей головного мозга [13–15].

Высокая концентрация кальция в гладкомышечных клетках способствует чрезмерному образованию комплексов Ca^{2+} –кальмодулин, Ca^{2+} –фосфолипид и протеинфосфокиназ, которые через цепь реакций приводят к развитию сосудистого спазма и ишемии головного мозга (рис. 1) [15, 16].

В связи с тем, что чрезмерное повышение внутриклеточной концентрации Ca^{2+} находится в основе патогенеза СС и ишемического повреждения головного мозга, одним из основных направлений

Рис. 1. Схема патогенеза сосудистого спазма и ишемии головного мозга после разрыва артериальных аневризм головного мозга



Примечание. ГМК — гладкомышечная клетка, АТФ — аденозинтрифосфат.

лечения пациентов с субарахноидальным кровоизлиянием является применение антагонистов кальция, среди которых наибольшее распространение в клинической практике получили нимодипин и сульфат магния.

ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ С РАЗРЫВОМ ЦЕРЕБРАЛЬНЫХ АНЕВРИЗМ

Роль нимодипина в лечении пациентов с субарахноидальным кровоизлиянием

Препарат дигидропиридинового ряда — нимодипин — является наиболее применяемым в клинической практике блокатором кальция. В первых исследованиях, посвященных изучению состояния пациентов с субарахноидальным кровоизлиянием, отмечено снижение частоты и выраженности СС, улучшение исходов заболевания у пациентов с аневризматическими кровоизлияниями, которым проводили терапию нимодипином. Основные эффекты препарата объясняли его способностью

блокировать Ca^{2+} -каналы L-типа в гладкомышечных клетках [11–16]. Так, по данным ряда авторов, применение нимодипина для лечения СС в первые три недели после разрыва церебральных аневризм сопровождается снижением частоты летальных исходов на 82% [17, 18]. По мнению N. Vadjatia и соавт., введение пероральной формы нимодипина в первые три недели после разрыва церебральных аневризм увеличивало частоту хороших результатов лечения на 41,2% [19]. Похожие результаты получил В. Toyota [20].

В ходе дальнейших исследований было выявлено, что лечение нимодипином пациентов с субарахноидальным кровоизлиянием улучшает исходы заболевания, но не влияет на частоту развития СС и ишемии головного мозга. В настоящее время улучшение исходов заболевания связывают со способностью препарата вследствие блокирования им Ca^{2+} -каналов мембран нейронов влиять на метаболизм головного мозга. Так, V. Feigin с соавт. [21] провели исследование, в котором показали, что введение нимодипина в остром периоде разрыва церебральных аневризм не влияло на развитие СС, однако снижало частоту неврологического дефицита и увеличивало количество случаев выздоровления.

E. Connolly и соавт. выявили нейропротективный эффект нимодипина. Авторы отметили необходимость терапии препаратом пациентов с аневризматическим кровоизлиянием с целью защиты клеток головного мозга от ишемического повреждения [22].

Больным в тяжелом состоянии применение таблетированной формы нимодипина не всегда представляется возможным, по этой причине некоторые исследователи провели работы, в которых также доказали эффективность парентеральной формы препарата. По мнению J. Ohman и соавт. [23], внутривенное введение нимодипина пациентам в остром периоде аневризматического кровоизлияния снижает частоту развития ишемии головного мозга и улучшает исходы заболевания на 24%. Однако, согласно данным G. Rinkel и соавт. [24], уменьшение частоты развития симптомной ишемии мозга происходило только при применении пероральной формы нимодипина.

V. Soppi и соавт. [25, 26] оценили эффекты применения таблетированной и внутривенной формы препарата у больных в остром периоде разрыва церебральных аневризм. Авторы отметили, что вне зависимости от способа введения препарата ско-

рость достижения терапевтической дозы в плазме крови одинакова. При внутривенном введении удалось добиться более стабильной концентрации нимодипина в крови на всем протяжении лечения, однако разницы в исходах заболевания у пациентов, получавших пероральную и парентеральную терапию, не было.

E. Kronvall с соавт. [27] опубликовали результаты исследования, в котором провели лечение нимодипином 106 больных в остром периоде аневризматического кровоизлияния. Пациентам первой группы ($n=49$) проводили терапию таблетированной формой нимодипина в дозе 360 мг/сут, а пациентам второй группы ($n=57$) осуществляли внутривенные инфузии (со скоростью 2 мг/ч). Лечение было начато в первые двое суток с момента разрыва церебральных аневризм, длительность составила 10 дней. Результаты терапии не зависели от метода введения препарата. Частота развития СС существенно не отличалась и составила 50% у пациентов первой группы и 45% у больных второй группы. Развитие СС, осложненного неврологическим дефицитом, отметили у 28% пациентов первой группы и у 30% больных второй группы.

Некоторые авторы выявили положительный эффект от внутриартериального введения нимодипина. Так, C. Musahl с соавт. [28], пролечив 6 пациентов с выраженным СС вследствие аневризматического субарахноидального кровоизлияния, определили, что внутриартериальное введение препарата в дозе 0,4 мг/ч сопровождалось улучшением кровоснабжения головного мозга, увеличением частоты хороших исходов заболевания. Длительность терапии составила от 70 до 147 ч. Аналогичные результаты были получены другими исследователями [29, 30].

Было показано, что внутривенное введение нимодипина сопровождалось гипотензией, которая ухудшала исходы заболевания [31]. С целью уточнения влияния терапии препарата на метаболизм головного мозга, церебральную гемодинамику и оксигенацию ряд авторов провел собственные исследования. По мнению M. Stiefel и соавт. [32], терапия внутривенной формой нимодипина пациентов в остром периоде субарахноидального кровоизлияния не влияла на артериальное давление, однако сопровождалась снижением напряжения кислорода в головном мозге (PbrO_2 с $38,4 \pm 10,9$ до $26,9 \pm 7,7$ мм рт.ст.) без повышения внутричерепного давления и снижения перфузионного давления у 64% больных. H. Choi с соавт. [33] отметили, что

на фоне лечения пациентов с аневризматическим кровоизлиянием нимодипином происходило снижение артериального, церебрального перфузионного давления, мозгового кровотока и $PbrO_2$. Таким образом, по мнению исследователей, терапия внутривенной формой нимодипина должна осуществляться с динамическим контролем показателей системной и церебральной гемодинамики.

На фоне анализа 44 рандомизированных исследований и 9 метаанализов G. Velat и соавт. [34] пришли к выводу, что, несмотря на имеющиеся недостатки, лечение пациентов в остром периоде разрыва церебральных аневризм нимодипином является наиболее эффективным в сравнении с другими методами терапии.

Однако существуют исследования, в которых не получено достоверной зависимости терапии нимодипином пациентов в остром периоде субарахноидального кровоизлияния и исходов заболевания. По мнению D. Dorrance с соавт. [35], а также E. Haley [36], введение нимодипина не улучшало исходов заболевания и не снижало частоты развития неврологического дефицита. Другие авторы утверждают, что лечение нимодипином пациентов с СС на фоне аневризматического кровоизлияния сопровождается высокой частотой развития неврологического дефицита и летальных исходов [37, 38].

Согласно отечественным исследованиям, лечение пациентов с массивным субарахноидальным кровоизлиянием нимодипином в дозе 360 мг/сут

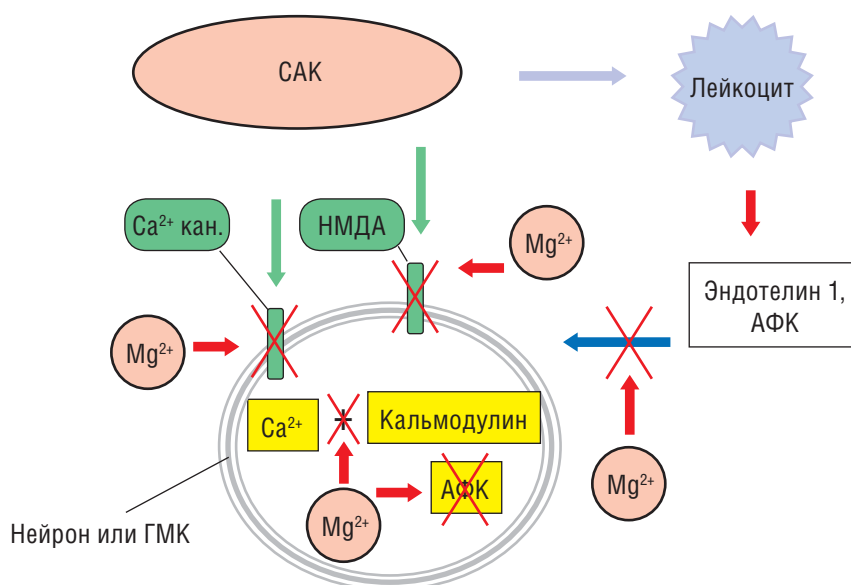
на фоне нормальной концентрации магния в сыворотке крови снижало риск неблагоприятного исхода заболевания на 12% и увеличивало частоту выздоровления на 17% [6].

Роль сульфата магния в лечении больных с разрывом церебральных аневризм

Ионам магния отводится важная роль в процессах, происходящих в тканях головного мозга и гладкомышечных клетках. Так, известно, что магний блокирует кальциевые каналы L-типа и НМДА (N-метил-D-аспартат) каналы, снижает концентрацию ионов кальция в нейронах и гладкомышечных клетках. Ионы магния, уменьшая концентрацию Ca^{2+} в гладкомышечных клетках, способствуют снижению уровня протеинфосфокиназ. Доказана роль сульфата магния в восстановлении антиоксидантной системы организма. Так, по мнению M. Üstün и соавт. [39], введение препаратов магния больным в остром периоде субарахноидального кровоизлияния на фоне разрыва церебральных аневризм приводит к увеличению количества антиоксидантов в тканях головного мозга, таких как супероксиддисмутаза и глутатионпероксидаза. Также показано, что магний блокирует действие норадреналина, ангиотензина 2, серотонина, эндотелина 1 и снижает образование свободных радикалов [40–42] (рис. 2).

R. Voet и соавт. [43] впервые отметили улучшение исходов заболевания на фоне терапии сульфатом магния пациентов в остром периоде аневриз-

Рис. 2. Схема влияния ионов магния на патогенез сосудистого спазма и ишемии при субарахноидальном кровоизлиянии



Примечание. САК — субарахноидальное кровоизлияние, НМДА — N-метил-D-аспартат, АТФ — аденозинтрифосфат, ГМК — гладкомышечная клетка.

матического кровоизлияния. В ходе дальнейших исследований авторы отметили, что у больных, которым проводили внутривенные инфузии сульфата магния, частота СС была ниже на 55%, а летальных исходов заболевания — в 2 раза [44, 45].

А. Yahia и соавт. [46] на примере лечения 19 пациентов с массивным аневризматическим кровоизлиянием отметили снижение частоты развития сосудистого спазма на 53%. Ишемических повреждений головного мозга и летальных исходов выявлено не было. На всем протяжении наблюдения осуществляли непрерывные инфузии препарата до достижения плазменной концентрации магния не менее 2,7 ммоль/л. В последующем М. Stippler с соавт. [41] на фоне введения сульфата магния больным в остром периоде нетравматического кровоизлияния вследствие разрыва церебральных аневризм выявили снижение частоты развития симптомного СС и неврологического дефицита на 32%.

Были проведены исследования, в которых определили влияние различных концентраций магния в крови на исходы заболевания у пациентов в остром периоде разрыва церебральных аневризм. Так, установлено, что поддержание физиологического уровня магния в плазме крови не влияло на частоту летальных исходов [47]. Наиболее безопасной и терапевтически эффективной концентрацией Mg^{2+} в плазме крови, по мнению С. Muroi с соавт. [48], а затем и D. Friedlich с соавт. [49], является 2 ммоль/л. Однако более низкие концентрации магния в плазме крови (в пределах 1–2 ммоль/л) также являются эффективными: по сообщениям, частота хороших исходов заболевания увеличивалась на 23%, а риск развития ишемии головного мозга снижался на 34% [50].

Т. Westermaier и соавт. [51] опубликовали результаты лечения 110 пациентов в остром периоде субарахноидального кровоизлияния. Больные были разделены на две группы. Длительность терапии составила 22 сут с момента разрыва церебральных аневризм. Авторы отметили, что поддержание постоянной концентрации Mg^{2+} в плазме крови на уровне 2–2,5 ммоль/л у больных в первой группе ($n=57$) сопровождалось не только снижением частоты развития СС, но и улучшало исходы заболевания. СС развился у 67% больных, которым проводили терапию сульфатом магния и у 85% в группе контроля ($n=53$). Вероятность ишемического повреждения вещества головного мозга снижалась на 29%, а частота хороших исходов заболевания увеличивалась на 13%.

К. Muir с соавт. [52] выявили зависимость между временем начала терапии сульфатом магния и исходами заболевания. Частота развития СС, ишемии головного мозга была достоверно ниже у пациентов, которым начинали инфузии сульфата магния в первые 12 ч от разрыва аневризмы.

В ходе дальнейшего анализа результатов лечения пациентов в остром периоде аневризматического субарахноидального кровоизлияния некоторые авторы подвергли сомнению эффективность терапии сульфатом магния. R. Veупа с соавт. [53] не выявили статистически значимого снижения частоты развития СС и улучшения результатов лечения у пациентов с субарахноидальным кровоизлиянием на фоне инфузий сульфата магния по сравнению с больными, которым вводили плацебо. В исследовании было включено 36 пациентов; длительность лечения составила 10 сут (с 3-х по 13-е сут после разрыва церебральных аневризм). Тяжесть состояния по классификации Hunt–Hess при поступлении в стационар соответствовала 2–4-й степени. На фоне терапии концентрацию Mg^{2+} в плазме крови поддерживали на уровне 1,6–2,3 ммоль/л.

По данным G. Wong и соавт. [54], несмотря на снижение частоты развития СС до 23% по сравнению с 43% в группе плацебо, терапия сульфатом магния статистически значимо не влияла на исходы заболевания. Авторы отметили, что для объективной оценки способности инфузий сульфата магния снижать частоту летальных случаев необходимо большее количество пациентов. Аналогичные результаты были опубликованы в более поздней работе G. Wong и соавт. [55]. S. Dorhout Mees и соавт. [56] представили исследование, в котором проводили лечение пациентов с разрывом церебральных аневризм постоянными внутривенными инфузиями сульфата магния. Авторы поддерживали концентрацию магния в плазме крови на уровне 1–2 ммоль/л и начинали лечение в первые 96 ч с момента кровоизлияния. Продолжительность терапии составила 20 сут. Разницы в частоте развития СС и летальных исходах заболевания у пациентов, которым вводили сульфат магния или плацебо, выявлено не было.

Л. Ма и соавт. [57] на основании метаанализа 6 исследований ($n=699$) отметили, что внутривенные инфузии сульфата магния в остром периоде разрыва церебральных аневризм не только снижали частоту развития ишемического повреждения вещества головного мозга, но и улучшали исходы заболевания. Однако эти данные были поставлены

под сомнение G. Wong и соавт. [58] после метаанализа других 6 исследований, в которые были включены 875 больных в остром периоде аневризматического кровоизлияния.

Согласно M. Odom с соавт. [59], неоднозначные результаты лечения пациентов с субарахноидальным кровоизлиянием вследствие разрыва церебральных аневризм инфузиями сульфата магния могут быть связаны с отсутствием четкого разделения пациентов по возрасту, полу, преморбидному состоянию, а также поздним началом терапии.

В 2014 г. в НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского выполнено исследование, в котором проводили лечение пациентов с массивным субарахноидальным кровоизлиянием в остром периоде разрыва церебральных аневризм. Выявлено, что поддержание концентрации магния в сыворотке венозной крови на фоне постоянных инфузий сульфата магния в пределах от 2,5 до 3 ммоль/л в первые 15 сут с момента разрыва церебральных аневризм сопровождалось снижением частоты осложненного сосудистого спазма в 2 раза, уменьшением частоты летальных исходов заболевания на 29% и увеличением частоты выздоровления на 17%. Осложнений при проведении терапии не было [6, 7].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, терапия нимодипином и сульфатом магния пациентов с разрывом церебральных аневризм остается наиболее распространенной и эффективной. Лечение блокаторами кальция в остром периоде аневризматического субарахноидального кровоизлияния является патогенетическим и направлено на профилактику кальцийобусловленного развития СС и ишемического повреждения нейронов головного мозга.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование проведено при поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант 19-29-01090).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы подтверждают отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ

Все авторы внесли равный вклад в разработку дизайна и подготовку рукописи статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Крылов В.В., Природов А.В. Факторы риска хирургического лечения аневризм средней мозговой артерии в остром периоде кровоизлияния // *Нейрохирургия*. — 2011. — №1. — С. 31–41. [Krylov VV, Prirodov AV. Risk factors for surgical treatment of middle cerebral artery aneurysms in the acute period of hemorrhage. *Neurosurgery*. 2011;(1):31–41. (In Russ).]
2. Крылов В.В., Природов А.В., Архипов И.В., и др. Моделирование гемодинамических изменений в артериях и артериальных аневризмах головного мозга при сосудистом спазме // *Нейрохирургия*. — 2013. — №4. — С. 16–25. [Krylov VV, Prirodov AV, Arkhipov IV, et al. The modeling of hemodynamic changes in cerebral arteries and cerebral aneurysms under condition of cerebral angiospasm. *Neurosurgery*. 2013;(4):16–25. (In Russ).]
3. Крылов В.В., Природов А.В., Петриков С.С. Нетравматическое субарахноидальное кровоизлияние: диагностика и лечение // *Consilium Medicum. Неврология*. — 2008. — №1. — С. 14–18. [Krylov VV, Prirodov AV, Petrikov SS. Non-traumatic subarachnoid hemorrhage: diagnosis and treatment. *Consilium Medicum. Neurology*. 2008;(1):14–18. (In Russ).]
4. Крылов В.В. *Хирургия аневризм головного мозга*. Т. 1 / Под ред. В.В. Крылова. — М.: Медицина, 2011. — С. 156–345. [Krylov VV. *Khirurgiya anevrizm golovnoy mozga*. Vol. 1. Ed by V.V. Krylov. Moscow: Meditsina; 2011. Pp. 156–345. (In Russ).]
5. Мельникова Е.А., Крылов В.В. Нейропсихологические исходы после раннего хирургического лечения аневризм сосудов // *Нейрохирургия*. — 2008. — №4. — С. 21–29. [Melnikova EA, Krylov VV. Neuropsychological outcomes after early surgical treatment of cerebral vessels. *Neurosurgery*. 2008;(4):21–29. (In Russ).]
6. Калинин А.А., Крылов В.В., Петриков С.С., и др. Влияние терапии антагонистами кальция на исходы лечения больных с разрывом церебральных аневризм и высоким риском развития сосудистого спазма // *Неврологический журнал*. — 2016. — №5. — С. 12–18. [Kalinkin AA, Krylov VV, Petrikov SS, et al. Effect of calcium antagonist therapy on outcomes of treatment of patients with rupture of cerebral aneurysms and a high risk of developing vascular spasm. *Neurological journal*. 2016;(5):12–18. (In Russ).]
7. Калинин А.А., Петриков С.С., Хамидова Л.Т., Крылов В.В. Прогностическая значимость концентрации лейкоцитов в венозной крови в остром периоде разрыва церебральных аневризм // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. — 2017. — №7. — С. 4–9. [Kalinkin AA, Petrikov SS, Khamidova LT, Krylov VV. The prognostic significance of the concentration of leukocytes in venous blood in the acute period of rupture of cerebral aneurysms. *Journal of Neurology and Psychiatry. S.S. Korsakova*. 2017;(7):4–9. (In Russ).]
8. Aaslid R, Markwalder TM, Nornes H. Noninvasive transcranial Doppler ultrasound, recording of flow velocity in basal cerebral arteries. *J Neurosurg*. 1982;57:769–774. doi: 10.3171/jns.1982.57.6.0769.
9. Петриков С.С., Крылов В.В. Нейромониторинг у больных с внутричерепными кровоизлияниями. Часть 1. Мониторинг внутричерепного давления, церебральной оксигенации и метаболизма // *Нейрохирургия*. — 2009. — № 4. — С. 10–18. [Petrikov SS, Krylov VV. Neuromonitoring in patients with intracranial hemorrhage. Part 1. Monitoring of intracranial pressure, cerebral oxygenation and metabolism. *Neurosurgery*. 2009;(4):10–18. (In Russ).]
10. Петриков С.С., Крылов В.В. Нейромониторинг у больных с внутричерепными кровоизлияниями. Часть 2. Оценка мозгового кровотока и нейрофизиологический мониторинг // *Нейрохирургия*. — 2010. — №1. — С. 5–9. [Petrikov SS, Krylov VV. Neuromonitoring in patients with intracranial hemorrhage. Part 2. Assessment of cerebral blood flow and neurophysiological monitoring. *Neurosurgery*. 2010;(1):5–9. (In Russ).]
11. Зефирова А.Л., Ситдикова Г.Ф. Ионные каналы нервного окончания // *Успехи физиологических наук*. — 2002. — Т.33. — №4. — С. 3–33. [Zefirova AL, Sitdikova GF. Ionic channels of the nerve ending. *Uspekhi fiziologicheskikh nauk*. 2002;33(4):3–33. (In Russ).]

12. Зефилов А.Л., Ситдикова Г.Ф. *Ионные каналы возбудимой клетки (структура, функция, патология)*. — Казань: Арт-кафе, 2010. — С. 164–201. [Zefirov AL, Sitdikova GF. *Ionnye kanaly vozбудимoy kletki (struktura, funktsiya, patologiya)*. Kazan': Art Cafe; 2010. Pp. 164–201. (In Russ).]
13. Dreier JP. The role of spreading depression, spreading depolarization and spreading ischemia in neurological disease. *Nat Med*. 2011;17:439–447. doi: 10.1038/nm.2333.
14. Schubert GA, Seiz M, Hegewald AA, et al. Hypoperfusion in the acute phase of subarachnoid hemorrhage. Early brain injury or cerebral vasospasm. *Pathophysiology*. 2011;(1):35–38. doi: 10.1007/978-3-7091-0353-1_6.
15. Крылов В.В., Гусев С.А., Титова Г.П., Гусев А.С. *Сосудистый спазм при субарахноидальном кровоизлиянии: клинический атлас*. — М.: Макцентр, 2000. — С. 45–82. [Krylov VV, Gusev SA, Titova GP, Gusev AS. *Vascular spasm in case of subarachnoid hemorrhage: a clinical atlas*. Moscow: Maktsentr; 2000. Pp. 45–82. (In Russ).]
16. Rizzuto R. Microdomains of intracellular Ca²⁺: molecular determinants and functional consequences. *Physiol Rev*. 2006;86:369–408. doi: 10.1152/physrev.00004.2005.
17. Alen GS, Ahn HS, Preziosi TJ. Cerebral arterial spasm — a controlled trial of nimodipine in patients with subarachnoid hemorrhage. *N Engl J Med*. 1983;308:619–624. doi: 10.1056/NEJM198303173081103.
18. Jan M, Buchheit F, Tremoulet M. Therapeutic trial of intravenous nimodipine in patients with established cerebral vasospasm after rupture of intracranial aneurysms. *Neurosurgery*. 1988;23(2):154–157. doi: 10.1227/00006123-198808000-00004.
19. Badjatia N, Topcuoglu MA, Pryor JC, Rabinov JD. Preliminary experience with intra-arterial nicardipine as a treatment for cerebral vasospasm. *Am J Neuroradiol*. 2004;25:819–826. doi: 10.3171/JNS.2008.108/3/0458.
20. Toyota BD. The effectiveness of short course of nimodipine in patients with a good grade aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg*. 1999;90(2):203–206. doi: 10.3171/jns.1999.90.2.0203.
21. Feigin VL, Rinkel GJ, Algra A, et al. Calcium antagonists in patients with subarachnoid hemorrhage, aneurysm. A systematic review. *Neurology*. 1998;50:876–883. doi: 10.1212/wnl.50.4.876.
22. Connolly ES, Rabinstein AA, Carhuapoma JR, et al. Guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2012;43:1711–1737. doi: 10.1161/STR.0b013e3182587839.
23. 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;74(1):8–13. doi: 10.3171/jns.1991.74.1.0008.
24. Rinkel GJ, Feigin VL, Algra A, et al. Calcium antagonists for aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002;(4):CD000277. doi: 10.1002/14651858.CD000277.pub3.
25. Soppi V, Kokki H, Koivisto T, et al. Early-phase pharmacokinetics of enteral and parenteral nimodipine in patients with acute subarachnoid haemorrhage — a pilot study. *Eur J Clin Pharmacol*. 2007;63(4):355–361. doi: 10.1007/s00228-007-0267-7.
26. Soppi V, Karamanakos PN, Koivisto T, et al. Randomized outcome study of enteral versus intravenous nimodipine in 171 patients after acute aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *World Neurosurg*. 2012;78:101–109. doi: 10.1016/j.wneu.2011.09.030.
27. Kronvall E, Undron P, Romner B, et al. Nimodipine in aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a randomized study of intravenous or peroral administration. *J Neurosurg*. 2009;110(1):58–63. doi: 10.3171/2008.7.JNS08178.
28. Musahl C, Henkes H, Vajda Z, et al. Continuous local intra-arterial nimodipine administration in severe symptomatic vasospasm after subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery*. 2011;68(6):1541–1547. doi: 10.1227/NEU.0b013e31820edd46.
29. Cho WS, Kang HS, Kim JE, et al. Within the arterial nimodipine infusion in patients with cerebral vasospasm aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Intervals Neuroradiol*. 2011;17(2):169–178. doi: 10.1177/159101991101700205.
30. Dehdashti AR, Binaghi S, Uske A, Regli L. Intraarterial nimodipine for the treatment of symptomatic vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a preliminary study. *Neurol India*. 2011;59(6):810–816. doi: 10.4103/0028-3886.91356.
31. Keyrouz SG, Diringner MN. Clinical review: prevention and therapy of vasospasm in subarachnoid hemorrhage. *Crit Care*. 2007;11(4):220. doi: 10.1186/cc5958.
32. Stiefel MF, Heuer GG, Abrahams JM, et al. The effect of nimodipine on cerebral oxygenation in patients with low class subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg*. 2004;101(4):594–599. doi: 10.3171/jns.2004.101.2.0241.
33. Choi HA, Ko SB, Chen H, et al. Acute effects of nimodipine on cerebral vasculature and brain metabolism in high grade subarachnoid hemorrhage patients. *Neurocrit Care*. 2012;16(3):363–367. doi: 10.1007/s12028-012-9670-8.
34. Velat GJ, Kimball MM, Mocco JD, Ho BL. Vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a review of randomized controlled trials and meta-analysis in the literature. *World Neurosurg*. 2011;76(5):446–454. doi: 10.1016/j.wneu.2011.02.030.
35. Dorrance D, Lowe D, Neil-Dwyer G. Controlled trial of nimodipine in aneurysm patients early after subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery*. 1988;22(3):484–491. doi: 10.1136/bmj.298.6674.636.
36. Haley EC, Kassell NF, Apperson-Hansen C, et al. A randomized, double-blind, vehicle-controlled trial of tirilazad mesylate in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a cooperative study in North America. *J Neurosurg*. 1997;86:467–474. doi: 10.3171/jns.1997.86.3.0467.
37. Dalbasti T, Karabiyikoglu M, Ozdamar N, et al. Efficacy of controlled-release papaverine pellets in preventing symptomatic cerebral vasospasm. *J Neurosurg*. 2001;95:44–50. doi: 10.3171/jns.2001.95.1.0044.
38. Van den Bergh WM, Albrecht KW, Berkelbach van der Sprenkel JW, Rinkel GJ. Magnesium therapy after aneurysmal subarachnoid haemorrhage: a dose-finding study for long term treatment. *Acta Neurochir*. 2003;145:195–199. doi: 10.1007/s00701-002-1064-9.
39. Üstün ME, Duman A, Ögün CÖ. Effects of nimodipine and magnesium sulfate on endogenous antioxidant levels in brain tissue after experimental head trauma. *J Neurosurg Anesthesiol*. 2001;13(3): 227–232. doi: 10.1097/00008506-200107000-00008.
40. Chen T, Carter BS. Role of magnesium sulfate in aneurysmal subarachnoid hemorrhage management: a meta-analysis of controlled clinical trials. *Asian J Neurosurg*. 2011;6(1):26–31. doi: 10.4103/1793-5482.85632.
41. Stippler M, Crago E, Levy E, et al. Magnesium infusion for the prevention of vasospasm after subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg*. 2006;105:723–729. doi: 10.3171/jns.2006.105.5.723.
42. Van den Bergh WM, Dijkulzen RM, Rinkel GJ. Potentials of magnesium treatment in subarachnoid hemorrhage. *Magnes Res*. 2004;17(4):301–313. doi: 10.4103/1793-5482.85632.
43. Boet R, Mee E. Magnesium sulfate in the management of patients with Fisher grade 3 subarachnoid hemorrhage: a pilot study. *Neurosurgery*. 2000;47:602–606. doi: 10.1097/00006123-200009000-00014.
44. Chia RY, Hughes RS, Morgan MK. Magnesium: a useful adjunct in the prevention of cerebral vasospasm following aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *J Clin Neurosci*. 2002;9:279–281. doi: 10.1054/jocn.2001.1039.
45. Нестерова О.С. *Оптимизация лечения сосудистого спазма в остром периоде субарахноидального кровоизлияния на основе клинико-инструментального мониторинга: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.* — М., 2007. — 24 с. [Nesterova OS. *Optimizatsiya lecheniya sosudistogo spazma v ostrom periode subarachnoidal'nogo krovoizliyaniya na osnovе kliniko-instrumental'nogo monitoringa*. [dissertation abstract] Moscow; 2007. 24 p. (In Russ).] Доступно по: <https://search.rsl.ru/ru/record/01003052988>. Ссылка активна на 15.09.2019.
46. Yahia AM, Kirmani JF, Qureshi AI. The safety and feasibility of continuous intravenous magnesium sulfate for prevention of cerebral vasospasm in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurocrit Care*. 2005;3:16–23. doi: 10.1385/NCC:3:1:016.

47. Калинин А.А., Петриков С.С., Крылов В.В. *Прогностическая значимость концентрации ионов кальция и магния в плазме крови в развитии сосудистого спазма в остром периоде разрыва церебральных аневризм* / Поленовские чтения: материалы XII научно-практической конференции. — М., 2013. — С. 133–134. [Kalinkin AA, Petrikov SS, Krylov VV. *Prognosticheskaya znachimost' kontsentratsii ionov kal'tsiya i magniya v plazme krovi v razvitiu sosudistogo spazma v ostrom periode razryva tserebral'nykh anevrizm*. (Conference proceeding) Polenovskie chteniya: materialy XII nauchno-prakticheskoy konferentsii. Moscow; 2013. Pp. 133–134. (In Russ).]
48. Muroi C, Terzic A, Fortunati M, et al. Magnesium sulphate in the management of patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a randomized, placebo-controlled, dose-adapted trial. *Surg Neurol*. 2008;69:33–39. doi: 10.1016/j.surneu.2007.07.07.015.
49. Friedlich D, Agner C, Boulos AS, et al. Retrospective analysis of parenteral magnesium sulfate administration in decreased incidence of clinical and neuroradiological cerebral vasospasm: a single center experience. *Neurol Res*. 2009;31(6):621–625. doi: 10.1179/174313209X38232.
50. Van den Bergh WM, Algra A, van Kooten F, et al. Magnesium sulfate in aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a randomized controlled trial. *Stroke*. 2005;36:1011–1015. doi: 10.1161/01.STR.0000160801.96998.57.
51. Westermaier T, Stetter C, Vince GH, et al. Prophylactic intravenous magnesium sulfate for treatment of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a randomized placebo-controlled, clinical study. *Crit Care Med*. 2010;38:1284–1290. doi: 10.1097/CCM.0b013e3181d9da1e.
52. Muir KW, Lees KR, Ford I, Davis S. Magnesium for acute stroke intravenous magnesium efficacy in stroke trial: randomised controlled trial. *Lancet*. 2004;363:439–445. doi: 10.1016/S0140-6736(04)15490-1.
53. Veyna RS, Seyfried D, Burke DG, et al. Magnesium sulfate therapy after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg*. 2002;96:510–514. doi: 10.3171/jns.2002.96.3.0510.
54. Wong GK, Chan MT, Boet R, et al. Intravenous magnesium sulfate after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a prospective randomized pilot study. *J Neurosurg Anesthesiol*. 2006;18:142–148. doi: 10.1097/00008506-200604000-00009.
55. Wong GK, Kwok R, Tang K, et al. Effects of magnesium sulfate infusion on cerebral perfusion in patients after aneurysmal SAH. *Acta neurochirurgica*. Supplement 2010;106:133–135. doi: 10.1097/00008506-200604000-00009.
56. Dorhout Mees SM, Algra A, Vandertop WP, et al. Magnesium for aneurysmal subarachnoid haemorrhage (MASH-2): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2012;380(9836):44–49. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60724-7.
57. Ma L, Liu WG, Zhang JM, et al. Magnesium sulfate in the treatment of patients with aneurysms of subarachnoid hemorrhage: a meta-analysis of prospective controlled trials. *Brain Injection*. 2010;24(5):730–735. doi: 10.3109/02699051003610516.
58. Wong GK, Boet R, Poon WS, et al. Intravenous magnesium sulphate for aneurysmal subarachnoid hemorrhage: an updated systemic review and meta-analysis. *Crit Care*. 2011;15:52. doi: 10.1186/cc10017.
59. Odom MJ, Zuckerman SL, Mocco J. the role of magnesium in the management of cerebral vasospasm. *Neurol Res Int*. 2013;2013:943914. doi: 10.1155/2013/943914.

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Калинкин Александр Александрович

к.м.н., врач-нейрохирург ФНКЦ ФМБА России;

e-mail: aleksandr_kalinkin27@mail.ru, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-1605-9088>

Винокуров Алексей Георгиевич

к.м.н., врач-нейрохирург, врач высшей категории, зав. нейрохирургическим отделением ФНКЦ ФМБА России;

e-mail: avinok@yandex.ru

Калинкина Ольга Николаевна

врач челюстно-лицевой хирург отделения реконструктивной и пластической хирургии Клинического медицинского центра МГМСУ имени А.И. Евдокимова

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5538-904X>

Чупаленков Сергей Михайлович

студент 6-го курса ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5994-3124>