

Eficacia del uso de nimodipina en accidente cerebro vascular isquémico

Alex Mauricio Menendez Romero¹; Nayely Jamileth Sánchez Gaona²;
Daniela Anabel Becerra Valdez³; Víctor Euclides Briones Morales⁴

(Recibido: agosto 01, 2024; Aceptado: diciembre 30, 2024)

<https://doi.org/10.29076/issn.2602-8360vol9iss16.2025pp108-114p>

Resumen

El accidente cerebrovascular isquémico (ACV) es una de las principales causas de discapacidad a nivel mundial. El nimodipina, un bloqueador de los canales de calcio, ha sido investigado ampliamente como un potencial agente neuroprotector. Sin embargo, su eficacia en el ACV isquémico sigue siendo objeto de debate. Este estudio tuvo como objetivo evaluar la eficacia del nimodipina en la reducción del tamaño de la lesión isquémica y la mejora de los resultados funcionales en pacientes con ACV isquémico agudo. El estudio es de tipo descriptivo de corte longitudinal retrospectivo, basado en el paradigma positivista. Se realizó una revisión sistemática de artículos de las bases de datos PubMed, la Biblioteca Cochrane, Scopus y Google académico, centrándose en estudios que evaluaron la eficacia del nimodipino en el ACV isquémico. Los resultados mostraron que los resultados son controversiales debido a los efectos secundarios que tiene el medicamento, el tiempo de administración, su método de administración y su dosificación, dando en la mayoría de ensayos clínicos resultados negativos. Estos hallazgos resaltan la necesidad de una evaluación más cuidadosa en la administración de este medicamento, así como la realización de más ensayos clínicos en distintos subgrupos de pacientes. En conclusión, la administración de nimodipina en el accidente cerebrovascular isquémico ha demostrado su capacidad para mejorar la perfusión cerebral y reduciendo daño neuronal isquémico, sin embargo, no se demostró evidencia concreta, que aclare el beneficio de la utilización del fármaco bloqueante de los canales de Ca^{2+} , por lo que se recomienda, investigaciones futuras, que esclarezcan el uso de nimodipina, ya que, no existe literatura científica suficiente que aborde la eficacia de este. Se requieren estudios adicionales para confirmar estos resultados y explorar los mecanismos subyacentes a los efectos del nimodipino en el ACV isquémico.

Palabras clave: accidente cerebro vascular isquémico; nimodipino; daño neuronal

Efficacy of nimodipine use in ischemic stroke

Abstract

Ischemic stroke (IS) is one of the leading causes of disability worldwide. Nimodipine, a calcium channel blocker, has been extensively investigated as a potential neuroprotective agent. However, its efficacy in ischemic stroke remains controversial. This study aimed to evaluate the efficacy of nimodipine in reducing ischemic lesion size and improving functional outcomes in patients with acute ischemic stroke. The study follows a descriptive, longitudinal, and retrospective design based on a positivist paradigm. A systematic review of articles from PubMed, the Cochrane Library, Scopus, and Google Scholar was conducted, focusing on studies that assessed the effectiveness of nimodipine in ischemic stroke. Results revealed conflicting findings due to the drug's side effects, timing, method of administration, and dosage, with most clinical trials yielding negative outcomes. These findings underscore the need for a more thorough evaluation of nimodipine administration, as well as additional clinical trials in different patient subgroups. In conclusion, although nimodipine has shown potential in improving cerebral perfusion and reducing ischemic neuronal damage, there is insufficient concrete evidence to clearly support the benefit of using this calcium channel blocker in ischemic stroke. Further research is recommended to clarify its efficacy, as the current scientific literature on the subject is limited. Additional studies are needed to confirm these findings and explore the underlying mechanisms of nimodipine's effects in ischemic stroke.

Keywords: ischemic stroke; nimodipine; neuronal damage.

¹ Estudiante de Medicina, Universidad Técnica de Machala, Ecuador. email: amenendez2@utmachala.edu.ec. ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-3768-476X>

² Estudiante de Medicina, Universidad Técnica de Machala, Ecuador. email: nsanchez10@utmachala.edu.ec. ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-1710-0428>

³ Estudiante de Medicina, Universidad Técnica de Machala, Ecuador. email: dbecerra2@utmachala.edu.ec. ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-7772-7339>

⁴ Docente Tutor, Anestesiólogo, Intensivista MSc. Esp, PhD(c). Universidad Técnica de Machala, Ecuador. email: vbriones@utmachala.edu.ec. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2394-4624>

INTRODUCCIÓN

La nimodipina ha sido estudiado para el tratamiento de diferentes afecciones neurológicas como la hemorragia subaracnoidea aneurismática, lesión cerebral traumática y accidente cerebrovascular (ACV) isquémico. Su mecanismo de acción se basa en la inhibición de la entrada de calcio a través de los canales L en las células vasculares, lo que reduce la vasoconstricción y mejora el flujo sanguíneo cerebral.

La nimodipina fue aprobada para el tratamiento del ACV isquémico en algunos países durante la década de 1980, pero su uso disminuyó debido a preocupaciones sobre su seguridad y eficacia (1). Mientras que en Latinoamérica se ha utilizado en algunos, pero no es tan común como en el pasado, y por los resultados mixtos existen pautas diferentes en cada país de forma que no se recomienda universalmente.

En la década de 1980, se realizaron varios estudios en Ecuador para evaluar la eficacia de la nimodipina en el tratamiento del ACV isquémico. Estos estudios iniciales mostraron resultados prometedores, sugiriendo que la nimodipina podría mejorar los resultados neurológicos y reducir la mortalidad en pacientes con ACV isquémico agudo.

Basándose en estos resultados, la nimodipina fue aprobada para el tratamiento del ACV isquémico en Ecuador en la década de 1990. Sin embargo, en la década de 2000, se publicaron varios estudios más grandes y aleatorios que cuestionaron la eficacia de la nimodipina para el ACV isquémico. Estos estudios encontraron que la nimodipina no tenía un beneficio significativo en la mejora de los resultados neurológicos o la reducción de la mortalidad en comparación con el placebo.

En el contexto del ACV isquémico, este ha sido evaluado por su capacidad de prevención contra el daño neuronal secundario a la isquemia y dar un mejor pronóstico funcional de los pacientes, de modo que reduce el riesgo de isquemias cerebrales tardías o secundarias, mejorar la perfusión cerebral y potencialmente reducir la extensión del daño isquémico.

Sin embargo, los resultados de los estudios clínicos han sido controversiales y mixtos.

Mientras que algunos han demostrado sus beneficios en términos de recuperación neurológica y disminución de la mortalidad, otros estudios similares no han probado la eficacia del nimodipino en comparación con un placebo. Estos resultados no concisos sugieren que la eficacia de la nimodipina tiene diferentes consideraciones como lo son el momento de la administración, la dosis utilizada y las características personales de cada paciente.

En esta revisión sistemática tiene de objetivo analizar la eficacia de la nimodipina en el ACV isquémico y evaluar sus datos clínicos en esta afección, ya que aunque la nimodipina muestra un potencial para el tratamiento, se requiere más investigación para poder determinar de forma concluyente su eficacia y para establecer protocolos de tratamiento.

METODOLOGÍA

El estudio es de tipo descriptivo de corte longitudinal retrospectivo, basado en el paradigma positivista. Se realizó una revisión sistemática de artículos de las bases de datos PubMed, la Biblioteca Cochrane, Scopus y Google académico, centrándose en estudios que evaluaron la eficacia del nimodipino en el ACV isquémico.

Se incluyeron estudios de revisión narrativa o sistemática sobre abordaje terapéutico con nimodipina, se implementó el uso de los tesauros de la UNESCO, con palabras como "Accidente cerebro vascular", "Nimodipina", "Hipotensión", "Lesión cerebral tardía". Después se realizó un análisis sintético para identificar las conclusiones y hallazgos de los artículos seleccionados.

RESULTADOS

Un accidente cerebrovascular agudo, también conocido como ataque cerebral, se caracteriza por la aparición súbita de déficits neurológicos focales en una zona específica del cuerpo, afectando el cerebro, la retina o la médula espinal. Estos déficits se producen debido a enfermedades cerebrovasculares subyacentes, que alteran el flujo sanguíneo a estas áreas vitales (2).

El accidente cerebrovascular es ocurrenciente en

todo tipo de poblaciones y causa una importante morbilidad y mortalidad. Estos se van a clasificar en isquémicos y hemorrágicos. Para clasificar los accidentes cerebrovasculares isquémicos, se emplea la clasificación Trial Org 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST) que lo subdividen en categorías como: Cardioembólica, Oclusión de vasos pequeños, Aterosclerosis de las arterias grandes, Accidente cerebrovascular de la etiología indeterminada, Ictus de otra etiología determinada (3).

En las trombosis depende de su fisiopatología, en las trombosis se obstruye que impedirá la circulación sanguínea al cerebro, por la aterosclerosis de vasos grandes, vasculitis y la disección arterial, en los accidentes embólicos surge un coágulo de las válvulas o cámaras del corazón, como puede ocurrir en una fibrilación auricular, émbolos venosos, sépticos, grasos o aéreos y los infartos lacunares que suceden en las áreas subcorticales del cerebro irrigados por vasos de riesgo media, arteria basilar, arteria cerebral posterior y patología o patología o en vasos pequeños causados por vasos de riesgo (4).

Para su tratamiento y manejo principalmente va a ser preservar el tejido en zonas donde el tejido pierde su perfusión o esté disminuida, este se mejora restaurando el flujo sanguíneo y facilitando el flujo colateral, donde principalmente juega en papel el tiempo, para esto se hallan diferentes técnicas endovasculares, trombolíticas, antihipertensivos, agentes neuroprotectores. Para la terapia de reperfusión aguda se utiliza principalmente el Alteplase vía intravenosa donde estos deben cumplir criterios de inclusión e inicio de síntomas dentro de las 3 horas administrando 0.9 mg/kg con dosis máxima de 90 mg (5).

Otro método empleado es la trombectomía mecánica que consiste en la extracción o fragmentación mecánica de un trombo que bloquea una arteria del cerebro, lo que restablece el flujo sanguíneo al área afectada del cerebro, esta puede ser considerada en todos los pacientes donde es muy recomendada en las primeras 6 horas dependiendo de la ubicación geográfica y las características del paciente (6,7). Sin embargo, ya existen ensayos donde también

puede ser empleada hasta las 24 horas mediante los criterios DAWN y DEFUSE 3 (8).

La nimodipina, un bloqueador de canales de calcio de la familia de las dihidropiridinas, similar al amlodipino y la felodipina, se emplea para tratar el vasoespasmo cerebral, una complicación frecuente tras una hemorragia subaracnoidea. Su mecanismo de acción se basa en la inhibición del flujo de iones de calcio hacia las células musculares lisas, lo que provoca una vasodilatación. A diferencia de otros bloqueadores de canales de calcio, la nimodipina posee una alta solubilidad en lípidos, característica que la hace ideal para atravesar la barrera hematoencefálica y actuar directamente en los vasos cerebrales.

Estudios clínicos han demostrado la eficacia de la nimodipina en la reducción del tamaño del infarto y las complicaciones asociadas a la hemorragia subaracnoidea. A pesar de su aprobación en Estados Unidos en 1988, su uso no está ampliamente extendido, principalmente debido a sus indicaciones restringidas.

La nimodipina se encuentra disponible en cápsulas de 30 mg. La dosis recomendada para adultos es de 60 mg cada 4 horas durante 21 días, iniciando el tratamiento lo antes posible o dentro de las 96 horas posteriores al diagnóstico de la hemorragia subaracnoidea.

La nimodipina actúa sobre los canales de calcio dependientes de voltaje que van a estar distribuidos por todo el cuerpo y normalizan la excitabilidad y la secreción de diferentes tipos de células (9). De estos tipos de canales cada uno tiene sus respectivas propiedades biofísicas para después ser respaldadas para la clonación de diferentes subunidades α_1 que forman poros, de forma que se crearon diferentes tipos de bloqueadores selectivos para diferentes tipos de canales, la nimodipina y otros bloqueadores de dihidropiridina van a inhibir estos canales tipo L que son identificados más específicamente como la familia Ca_v1 de canales de calcio dependientes de voltaje. La nimodipina se va a unir entonces a las subunidades α_1 que van a tener poros transmembrana y actúan como modulador alostérico negativo de la función del canal (10,11).

De estos se identificaron cuatro isoformas

alfa1 dentro de las familias de canales tipo L, Cav1.1, Cav1.2, Cav1.3, Cav1.4 y estas están asociadas a diferentes células en todo el cuerpo. (12) Los tipo Cav1.2 y Cav1.3 van a estar más relacionados con las neuronas, diferentes tipos de células del sistema nervioso central y el sistema cardiovascular y la nimodipina aún no se conoce si tiene algún tipo de selectividad por alguno de estos, sino que sigue a toda la distribución de los canales tipo L y potencia a una gran gama de tipos de células, dentro de ellas las importantes para esta revisión como las células neuronales lesionadas involucradas en la unidad neurovascular, del cual diferentes datos sugieren que desempeñan un papel tanto para la progresión de la isquemia y la lesión cerebral tardía (13).

Se define como Accidente Cerebro Vascular isquémico a la aparición brusca de un daño neurológico focal o generalizado, causado por la interrupción del flujo sanguíneo, que conlleva a un déficit de oxígeno, glucosa, lípidos, causando necrosis del parénquima cerebral (1).

El daño neuronal isquémico libera glutamato, activando los receptores NMDA y un flujo masivo de Ca^{2+} hacia las células, provocando su muerte debido a excitotoxicidad. Después del proceso de isquemia-reperusión, las neuronas y astrocitos dañados producen especies reactivas de oxígeno (ROS). Además, el estrés oxidativo y el proceso inflamatorio contribuyen a la ruptura de la barrera hematoencefálica, permitiendo que las células inmunitarias transmitidas por la sangre alcancen el parénquima cerebral y se acumulen en el tejido afectado (2).

Tras la acumulación de células inmunes, la microglía en el cerebro se activa después del proceso isquémico debido al aumento de ATP extracelular a partir de la despolarización de las neuronas. La microglía activada secreta agentes proinflamatorios, como citoquinas, y desarrolla propiedades presentadoras de antígenos fagocíticas y del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) de clase II restringido (15).

A medida que las células mueren y el tejido cerebral se daña, las señales de peligro molecular aumentan aún más la flogosis al

activar más microglía e infiltrar leucocitos en una respuesta de retroalimentación que libera más citocinas con acción proinflamatoria. El aumento de la expresión de citocinas promueve aún más la expresión de moléculas de adhesión en las células endoteliales que provocan un reclutamiento adicional de leucocitos de la sangre periférica. Este proceso conduce a un aumento de la muerte de las células neuronales provocando una mayor área infartada y un peor resultado neurológico (15).

Según Tomassoni, Lanari, Silvestrelli, Traini, & Amenta. (2008) menciona que "La nimodipina puede limitar el flujo de Ca^{2+} y, por tanto, prevenir el daño neuronal irreversible". (14) Además, se ha evidenciado que la nimodipina reducen el aumento del Ca^{2+} intracelular y la despolarización de la membrana, lo que previene la muerte de las células del hipocampo inducido por la exposición al aminoácido excitador glutamato (15).

A pesar de los beneficios del nimodipino en la HSA, varios ensayos clínicos evidenciaron que, en el accidente cerebrovascular isquémico, su utilización es controversial, debido a los efectos secundarios, especialmente la hipotensión y el agravamiento de la lesión neural. (15) Sin embargo, en dos estudios controlados y aleatorizados, los pacientes que recibieron 120 mg de nimodipino al día durante 28 días además de dextrano intravenoso de bajo peso molecular tuvieron una mejora en el nivel de conciencia al inicio del tratamiento y una reducción de la discapacidad, según lo evaluado por la escala de Mathew (16).

En un estudio, se evaluó el beneficio del nimodipino en relación con el dextrano intravenoso; el tratamiento con nimodipino se inició dentro de las 24 horas siguientes a la aparición de los síntomas del accidente cerebrovascular, los pacientes con déficits moderados a graves mostraron el mayor beneficio neurológico; la mortalidad general a los seis meses fue del 29 % en pacientes tratados con nimodipino y un 17% en los pacientes tratados con dextrano intravenoso (16).

En el análisis de los datos combinados de cinco estudios controlados con placebo también

reveló la reducción del deterioro neurológico y la mortalidad en pacientes que recibieron 120 mg de nimodipino al día durante 21 o 28 días. Sin embargo, en pacientes con presión arterial alta, su uso se asocia con un mayor riesgo de muerte, con base en estos resultados, se puede especular que los riesgos de la administración de nimodipina aumentan con la gravedad del estrés metabólico cerebral (17).

En un ensayo clínico europeo, se evaluó la eficacia del nimodipino en el ACV de la arteria cerebral media, 880 pacientes fueron aleatorizados para recibir la administración oral de 120 mg de nimodipino al día o placebo durante 21 días; no se encontró una diferencia significativa en la mortalidad, sin embargo, los pacientes tratados con nimodipino en las primeras 12 h al inicio de los síntomas mostraron resultados funcionales beneficiosos, pero no estadísticamente significativo, a los 3 meses (18).

En un análisis de Cochrane de 2012 de 34 ensayos donde también incluían otros antagonistas de los canales de calcio en una población de 7731 pacientes, el análisis de este grupo de los antagonistas de calcio en el accidente cerebrovascular isquémico agudo no encontró un efecto tan efectivo en su resultado primario (RR = 1,05; IC del 95%: 0,98-1,13) o la muerte (RR = 1,07; IC del 95%: 0,98-1,17) (19).

Se debe tener en cuenta que las dosis altas de nimodipina no se asemeja a una señal de mejoría en los resultados después de un ACV isquémico, pero ésta aún sigue en discusión, pero este no concuerda con su buen mecanismo de acción fisiopatológico en el ACV isquémico y que aparte se están descubriendo nuevos métodos de administración de nimodipina por lo que se debe razonar la examinación de este objetivo terapéutico de la nimodipina.

En diferentes ensayos clínicos en gran escala se demostró que los resultados no fueron en beneficio al uso del nimodipino en el ACV isquémico ya sea de leves a moderados, uno en el cual 52 pacientes con accidente cerebrovascular isquémico no grave, 24 fueron puestos con nimodipina y 28 con placebo, donde se demostraba problemas de hipotensión, bradicardia y ALT alto pero que podían ser controlados, sin embargo, mediante la escala de

Mathew no mostraron diferencias en mejoría. (20) Sin embargo este mismo estudio nos indica que la falta de eficacia del nimodipino radica en que podría funcionar mejor en un déficit neurológico más grave o que el retraso del tratamiento fue demasiado largo (48 horas).

Un estudio de la American Nimodipine Study Group encontró igualmente que no había una mejoría visible en un grupo con 1215 pacientes que fueron tratados con 12mg de nimodipino en las primeras 18 horas con un TC inicial negativo (21).

Debido a estos diferentes estudios el beneficio del medicamento se vio enmascarado debido a los efectos secundarios que traía como lo es la hipotensión y la bradicardia un estudio para probar estas hipótesis dio un estudio de 265 personas que recibieron nimodipina en dosis bajas o altas y placebo, en donde se encontró estos mismos síntomas por el efecto de la nimodipina dando peores resultados. (22)

En un estudio estadístico de sus vías de administración, las más comunes son las vías enteral y parenteral podrían reducir en términos de letalidad, disfunción cerebral isquémica, isquemia cerebral persistente y malos resultados, sin embargo, utilizando probabilidades de clasificación acumulativa o Surface under the cumulative ranking (SUCRA), demostró que para el déficit neurológico isquémico tardío en primer lugar dio la administración intravenosa y segundo la enteral (23).

DISCUSIÓN

La eficacia del nimodipino su uso en ACV isquémico, ha mostrado pequeños beneficios en estudios específicos, sin embargo, debido a los efectos secundarios, como la hipotensión, sigue generando debate entre diversos autores. Por lo tanto, la administración de nimodipino se debe manejar con cautela, teniendo en cuenta los riesgos y beneficios en cada caso clínico (24). Por lo cual, se sugiere, estudios más extensos sobre el uso de nimodipino y otros tratamientos potenciales en el ACV isquémico, debido a la falta de evidencia clínica que reduzca la mortalidad en cada paciente o mejore en su recuperación a largo plazo.

Sin embargo, se tiene en cuenta que cada

tipo de estudio realizado tienen las mismas interrogantes sobre el tiempo en el que se debe emplear la nimodipina, como se pudo leer hay casos en los que se utiliza 48 horas después del diagnóstico mediante TAC, o en otros que se utiliza 18 sin un diagnóstico confirmado, o también acerca de la dosis recomendada y su tipo de administración, en la cual aún se hallan en investigación clínica sobre sus pros y contra del uso intravenoso, habiendo mucha mejoría pero con mayores efectos secundarios y que requieren de mejor manejo clínico.

CONCLUSIONES

La administración de nimodipino en el accidente cerebrovascular isquémico ha demostrado su capacidad para mejorar la perfusión cerebral y reduciendo daño neuronal isquémico, sin embargo, no se demostró evidencia concreta, que aclare el beneficio de la utilización del fármaco bloqueante de los canales de Ca^{2+} , por lo que se recomienda, investigaciones futuras, que esclarezcan el uso de nimodipino, ya que, no existe literatura científica suficiente que aborde la eficacia de este.

RESULTADOS

1. Clinical trial of nimodipine in acute ischemic stroke. The American Nimodipine Study Group. *Stroke*. 1992;23(1):3-8.
2. Sacco RL, Kasner SE, Broderick JP, Caplan LR, Connors JJ (Buddy), Culebras A, et al. An Updated Definition of Stroke for the 21st Century. *Stroke*. 2013;44(7):2064-89.
3. Adams HP, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke*. 1993;24(1):35-41.
4. Markus HS, de Leeuw FE. Cerebral small vessel disease: Recent advances and future directions. *International Journal of Stroke*. 2023;18(1):4-14.
5. Hoh BL, Ko NU, Amin-Hanjani S, Chou SHY, Cruz-Flores S, Dangayach NS, et al. 2023 Guideline for the Management of

Patients With Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Guideline From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2023;54(7).

6. Nogueira RG, Jadhav AP, Haussen DC, Bonafe A, Budzik RF, Bhuva P, et al. Thrombectomy 6 to 24 Hours after Stroke with a Mismatch between Deficit and Infarct. *New England Journal of Medicine*. 2018;378(1):11-21.
7. Widimsky P, Snyder K, Sulzenko J, Hopkins LN, Stetkarova I. Acute ischaemic stroke: recent advances in reperfusion treatment. *Eur Heart J*. 2023;44(14):1205-15.
8. Hoh BL, Ko NU, Amin-Hanjani S, Chou SHY, Cruz-Flores S, Dangayach NS, et al. 2023 Guideline for the Management of Patients With Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Guideline From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2023;54(7).
9. Zamponi GW, Striessnig J, Koschak A, Dolphin AC. The Physiology, Pathology, and Pharmacology of Voltage-Gated Calcium Channels and Their Future Therapeutic Potential. *Pharmacol Rev*. 2015;67(4):821-70.
10. Bean BP. Nitrendipine block of cardiac calcium channels: high-affinity binding to the inactivated state. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1984;81(20):6388-92.
11. Tang L, Gamal El-Din TM, Swanson TM, Pryde DC, Scheuer T, Zheng N, et al. Structural basis for inhibition of a voltage-gated Ca^{2+} channel by Ca^{2+} antagonist drugs. *Nature*. 2016;537(7618):117-21.
12. Zuccotti A, Clementi S, Reinbothe T, Torrente A, Vandael DH, Pirone A. Structural and functional differences between L-type calcium channels: crucial issues for future selective targeting. *Trends Pharmacol Sci*. 2011;32(6):366-75.
13. Kisler K, Nelson AR, Montagne A, Zlokovic BV. Cerebral blood flow regulation and neurovascular dysfunction in Alzheimer disease. *Nat Rev Neurosci*. 2017;18(7):419-34.
14. Murphy SJX, Werring DJ. Stroke: cau-

- ses and clinical features. *Medicine*. 2020;48(9):561–6.
15. Maida CD, Norrito RL, Daidone M, Tutto-lomondo A, Pinto A. Neuroinflammatory Mechanisms in Ischemic Stroke: Focus on Cardioembolic Stroke, Background, and Therapeutic Approaches. *Int J Mol Sci*. 2020;21(18):6454.
 16. Tomassoni D, Lanari A, Silvestrelli G, Traini E, Amenta F. Nimodipine and Its Use in Cerebrovascular Disease: Evidence from Recent Preclinical and Controlled Clinical Studies. *Clin Exp Hypertens*. 2008;30(8):744–66.
 17. Tomassoni D, Lanari A, Silvestrelli G, Traini E, Amenta F. Nimodipine and Its Use in Cerebrovascular Disease: Evidence from Recent Preclinical and Controlled Clinical Studies. *Clin Exp Hypertens*. 2008;30(8):744–66.
 18. Hennerici M, Krämer G, North PM, Schmitz H, Tettenborn D. Nimodipine in the Treatment of Acute MCA Ischemic Stroke I. *Cerebrovascular Diseases*. 1994;4(3):189–93.
 19. Zhang J, Yang J, Zhang C, Jiang X, Zhou H, Liu M. Calcium antagonists for acute ischemic stroke. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2019;2(2):CD001928. doi: 10.1002/14651858.CD001928.pub3
 20. Bogousslavsky J, Regli F, Zumstein V, Köbberling W. Double-Blind Study of Nimodipine in Non-Severe Stroke. *Eur Neurol*. 1990;30(1):23–6.
 21. Trust Study Group. Randomised, double-blind, placebo-controlled trial of nimodipine in acute stroke. *The Lancet*. 1990;336(8725):1205–9.
 22. Ahmed N, Näsman P, Wahlgren NG. Effect of Intravenous Nimodipine on Blood Pressure and Outcome After Acute Stroke. *Stroke*. 2000;31(6):1250–5.
 23. Lei G, Rao Z, Hu Y. The efficacy of different nimodipine administration route for treating subarachnoid hemorrhage: A network meta-analysis. *Medicine*. 2023;102(39):e34789.
 24. Tomassoni D, Lanari A, Silvestrelli G, Traini E, Amenta F. Nimodipine and Its Use in Cerebrovascular Disease: Evidence from Recent Preclinical and Controlled Clinical Studies. *Clin Exp Hypertens*. 2008;30(8):744–66.