

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К КОРРЕКЦИИ КОГНИТИВНЫХ РАССТРОЙСТВ У БОЛЬНЫХ С СОСУДИСТОЙ КОМОРБИДНОСТЬЮ

С.А. Румянцева^{1*}, В.А. Ступин¹, В.В. Афанасьев², Е.В. Силина³,
С.П. Свищева¹, Е.Н. Кабаева¹, Л.А. Цукурова¹

¹ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова Минздрава России. 117997, Москва, ул. Островитянова, 1

² Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова. 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41

³ Первый московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова. 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8 стр. 2

Отражены различные аспекты терапии пациентов с когнитивными расстройствами, возникающими на фоне сосудистой коморбидности (церебральный инсульт и хроническая ишемия мозга, развивающиеся на фоне кардиальной и эндокринной патологии). Показано влияние когнитивных и психо-эмоциональных расстройств сосудистого генеза на социально-бытовую инвалидизацию. Обсуждены клинические исследования, посвященные эффективности и безопасности применения винпоцетина при сосудистой патологии.

Ключевые слова: когнитивные расстройства, сосудистая коморбидность, инсульт, хроническая ишемия мозга, винпоцетин.

Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2013;9(2):158–162

Contemporary approach to the correction of cognitive disorders in patients with vascular comorbidity

S.A. Rumiantseva^{1*}, V.A. Stupin¹, V.V. Afanas'ev², E.V. Silina³, S.P. Svishcheva¹, E.N. Kabaeva¹, L.A. Cukurova¹

¹Pirogov Russian National Research Medical University. Ostrovitianova ul. 1, Moscow, 1117997 Russia

²Northwestern State Medical University named after I.I. Mechnikov. Keerchnaya ul. 41, St.-Petersburg, 191015 Russia

³I.M. Sechenov First Moscow State Medical University. Trubetskaya ul 8-2, Moscow, 119991 Russia

Various aspects of the therapy of patients with cognitive impairments and vascular comorbidity, including cerebral stroke and chronic brain ischemia associated with cardiac and endocrine diseases are discussed. Influence of vascular cognitive and psycho-emotional disorders on the social and everyday activity is demonstrated. Clinical studies of efficacy and safety of vinpocetine treatment in these patients are presented.

Key words: cognitive disorders, vascular comorbidity, stroke, chronic ischemia, vinpocetine.

Ration Pharmacother Cardiol 2013;9(2):158–162

*Автор, ответственный за переписку: sofirum@yandex.ru

Введение

На сегодняшний день врачами разных специальностей, включая терапевтов, кардиологов, эндокринологов, сосудистых и общих хирургов, часто не-

дооценивается роль социально-бытовой инвалидизации, обусловленной когнитивными и аффективными (психо-эмоциональными) расстройствами сосудистого генеза [1–4], что ведет к непринятию своевременных мер для активной профилактики и полноценной терапии этих нарушений. Такая недооценка связана с давно сложившимся мнением и врачебного сообщества, и пациентов, что коррекция любых расстройств, обусловленных патологическими процессами церебральной локализации, является прерогативой неврологов. Понятно, что когнитивные и психоэмоциональные расстройства возникают у пациентов на фоне церебральной гипоперфузии, провоцирующей медиаторный дисбаланс [5, 6], но в большинстве случаев к церебральной гипоперфузии приводит сочетанная (коморбидная) сосудистая патология [7, 8].

Когнитивные расстройства у больных с сосудистой коморбидностью

Увеличение заболеваемости артериальной гипертензией (АГ), ишемической болезнью сердца (ИБС), сахарным диабетом прямо коррелирует с ростом числа больных с инсультом и хронической ишемией мозга [9,

Сведения об авторах:

Румянцева Софья Алексеевна — д.м.н., профессор, профессор кафедры неврологии факультета усовершенствования врачей РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Ступин Виктор Александрович — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой госпитальной хирургии № 1 лечебного факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Афанасьев Василий Владимирович — д.м.н., профессор кафедры неотложной медицины СЗГМУ им. И.И. Мечникова

Силина Екатерина Владимировна — д.м.н., доцент кафедры патологии человека факультета последипломного профессионального обучения врачей Первого МГМУ им. И.М. Сеченова; научный консультант РЦ для инвалидов «Преодоление»

Свищева Светлана Петровна — аспирант кафедры неврологии факультета усовершенствования врачей РНИМУ им. Н.И. Пирогова; заведующая 9 неврологическим отделением милосердия пансионата для ветеранов труда № 9 г. Москвы

Кабаева Екатерина Николаевна — соискатель той же кафедры; врач-невролог городской клинической больницы № 15 им. О.М. Филатова г. Москвы

Цукурова Лариса Анатольевна — соискатель той же кафедры; заведующая Региональным сосудистым центром г. Краснодара, главный невролог Краснодарского края

10]. Так, инсульт у 70% больных возникает на фоне патологии сердца [11], а у 94% — в результате АГ и других форм сосудистой патологии [8] (табл. 1).

У пациентов, перенесших острый инсульт, среди причин ранней инвалидизации лидируют двигательные и координаторные расстройства, а у больных с хронической ишемией мозга (ХИМ) на первый план выступает снижение интеллектуально-мнестического потенциала, для ранних стадий которого характерно прогрессирование синдромов тревоги и депрессии [1, 3, 6, 12, 13]. По данным Росстата за 2011 г. в Российской Федерации уже насчитывалось 13 209 000 инвалидов,

Таблица 1. Сосудистая коморбидность у больных с инсультом [по 8]

Фоновые заболевания	% от общего числа больных с инсультом
АГ	94,5%
ИБС (стенокардия)	61,3%
ФП	26,5%
СД	22,3%
ИБС (ПИКС)	19,3%
АГ + ИБС (стенокардия)	59,8%
АГ + ФП	25,8%
АГ + ИБС (стенокардия) + ФП	24,8%
АГ + СД	21,5%
АГ + ПИКС	18,0%
АГ + ИБС (стенокардия) + ФП + СД	5,8%
АГ + ИБС (стенокардия) + ПИКС + ФП	3,3%
АГ + ИБС (стенокардия) + ПИКС + ФП + СД	1,8%
Нет сосудистой коморбидности (нет АГ, ИБС (стенокардия), ПИКС, ФП, СД)	3,0%

АГ — артериальная гипертензия; ФП — фибрилляция предсердий; СД — сахарный диабет; ПИКС — постинфарктный кардиосклероз

и впервые было признано инвалидами еще 349,7 тыс. пациентов с болезнями системы кровообращения. Анализируя эти данные, следует помнить, что значительный вклад в эту печальную статистику вносится именно когнитивными и психоэмоциональными расстройствами, достоверно снижающими качество жизни пациентов как после острых, так и на фоне хронических сердечно-сосудистых заболеваний [8]. Функциональные, а затем и морфологические расстройства, сосудистые нарушения в корково-подкорковых зонах, формирующие когнитивные и психо-эмоциональные расстройства, являются результатом прогрессирования нескольких патофизиологических механизмов. Наибольшее значение среди них имеет утрата микроциркуляторным звеном системы церебрального кровоснабжения эндотелиоцитальных ауторегуляторных ме-

ханизмов, ведущая к энергодефициту. Тканевой энергодефицит, прогрессирующий при эндотелиальной дисфункции, становится препятствием для реализации церебральными структурами энергозатратных когнитивных и психо-эмоциональных функций, суть которых заключается в интегрировании информации, поступающей от органов чувств, и ее абстрактном и чувственном анализе. Кроме того, энергозатратным является и сбор информации для регулирования функционирования соматической сферы. Таким образом, нарушение работы корково-подкорковых церебральных структур приводит с одной стороны, к формированию и последующему прогрессированию когнитивного дефицита, а с другой — к углублению органических сосудистых расстройств.

У пациентов с сосудистой коморбидностью часто обнаруживаются симптомы когнитивной дисфункции, астении, слабости, утомляемости, снижения внимания, памяти, работоспособности, интеллекта и широкий спектр других нейропсихологических нарушений, вплоть до умеренных когнитивных расстройств и деменции. Так, у 50% пациентов, перенесших острый инсульт, обнаруживаются когнитивные, и более чем у 60% — прогрессирующие аффективные (тревога, депрессия) расстройства [2, 4, 5, 13]. Похожая ситуация, только не «привязанная» к определенному сосудистому событию, а растянутая во времени, наблюдается и у большинства пациентов с сосудистой коморбидностью, ведущей к органической и церебральной гипоперфузии [8]. Наряду с когнитивными, у таких пациентов обнаруживаются и вегетативные (тахикардия, гипервентиляция, гипергидроз), и аффективные расстройства (эмоциональная нестабильность, чувство внутреннего напряжения, тревожность, лабильность настроения, страхи, тревога, депрессия). Аффективные расстройства при сосудистой патологии возникают в результате прогрессирования энергозависимого медиаторного дисбаланса холинергической, серотонинергической, адренергической и дофаминергической систем, лежащих, кроме того, в основе мотивационных и обменно-эндокринных нарушений. Таким образом, и когнитивные, и психо-эмоциональные расстройства у пациентов с сосудистой коморбидностью возникают вследствие тканевого энергодефицита, обусловленного снижением и системной гемодинамики, и кровотока по микроциркуляторному руслу. Комплексная цитонейропротекция, проводимая у пациентов с острыми и хроническими сосудистыми заболеваниями, может существенно улучшить качество их жизни только, если она включает такие компоненты, как: поддержание адекватной субстратной перфузии, коррекция реологии и гемостаза, энергокоррекция, коррекция нейротрансмиссивного дисбаланса и стимуляция эндогенной репарации [14, 15]. Поскольку эндотелиальная дисфункция (ЭД), ведущая к дисбалан-

су эндотелиальных констрикторов и дилататоров, определяет тяжесть микроциркуляторных сосудистых расстройств, применение эндотелиоокорректоров должно быть неотъемлемым компонентом комплексной терапии когнитивных и аффективных нарушений сосудистого генеза. Действие эндотелиальных продуцентов реализуется через рецепторную систему фосфодиэстераз (ФДЭ) — растворимых эндотелиальных ферментов. Нормальные фосфодиэстеразные механизмы, реализующиеся через реакции гидролиза циклических нуклеотидов, цАМФ, и цГМФ, поддерживают адекватность тканевой микроциркуляции, в то время как их гиперактивация, характерная для тканевой ишемии и энергодефицита, ведет к ее дестабилизации. Регуляторная фосфодиэстеразная цГМФ-механизмов состоит также в поддержании агрегации тромбоцитов, обеспечении сигнальной зрительной трансдукции, дофаминергической импульсации, активации синтеза NO-синтазы (NOS3), повышающей тонус и микроциркуляторного русла, и артерий среднего калибра. В настоящее время описано 11 типов ФДЭ. Открытия последних десятилетий показали возможность применения ингибиторов ФДЭ 5 типа при различных патологических процессах сосудистого генеза [16, 17, 18]. Именно поэтому на сегодняшний день одним из рациональных методов терапии астенических, когнитивных и психо-эмоциональных расстройств, возникающих у пациентов с сосудистой коморбидностью, является широкое использование блокаторов патологической активности ФДЭ.

Обзор результатов исследования эффективности и безопасности винпоцетина

К таким препаратам относится винпоцетин — селективный блокатор циклической аденозин-монофосфорной кислоты (цАМФ) и Ca^{2+} /калмодулин-зависимых фосфодиэстераз, широко использующийся у пациентов с острыми и хроническими формами сосудистой церебральной недостаточности. Препарат блокирует несколько фосфодиэстераз, в том числе, ФДЭ 1, 2, 3, 4 и 10 типов. Как известно, рецепторы к ФДЭ¹ локализованы в мозге, миоцитах сердца и церебральных сосудах. Они активируют вазоконстрикцию, усиливая снижение церебрального кровотока. ФДЭ⁴ обнаруживаются в мозге, легких, тучных клетках, миоцитах сосудов, реализуя механизмы воспаления и развития депрессии. ФДЭ² и ФДЭ³ располагаются в тромбоцитах и стимулируют их агрегацию, повышают жесткость мембран всех клеток крови, а церебральные ФДЭ¹⁰ — снижают уровень передачи сигнала в дофаминовых волокнах ЦНС, что способствует прогрессированию когнитивных расстройств. Блокирование гиперактивности сразу нескольких фосфодиэстераз, характерной для

ишемии и гипоксии, делает действие винпоцетина многокомпонентным. За счет этого препарат обеспечивает вазодилатацию, увеличивая число функционирующих капилляров на 24,3%, реопротекцию и улучшение деформируемости эритроцитов [19–23]. Селективная вазодилатация микрокапиллярного русла преимущественно в зоне ишемии, где фосфодиэстеразная активность максимальна, позволяет винпоцетину избегать «синдрома обкрадывания». Обеспечение винпоцетином активации микрокапиллярной церебральной перфузии дает мозгу возможность реализовывать свои энергозатратные функции, уменьшая симптомы астении и когнитивного дефицита.

Положительное влияние винпоцетина на различные клинические проявления сосудистой мозговой недостаточности продемонстрированы в большом числе клинических исследований [19, 24–30].

Так, эффективность винпоцетина у пациентов с цереброваскулярной недостаточностью, развившейся на фоне сосудистой коморбидности и сопровождавшейся когнитивным дефицитом, подтверждена в ходе мультицентрового исследования «Каллипсо» с включением 4865 пациентов [26]. При его проведении винпоцетин применяли парентерально, титруя дозу от 20 до 50 мг/сутки в течение 7 дней, а затем переходили на пероральный прием (10 мг × 3 р/д) кавинтона форте, продолжавшийся 3 мес. При этом пациенты основной группы получали винпоцетин в добавление к унифицированной сосудистой терапии, а пациенты группы сравнения — не получали. Результаты исследования демонстрируют достоверный ($p < 0,001$) регресс жалоб пациентов и выраженность неврологических синдромов, улучшение балльных оценок по шкале двигательной активности Тиннетти и когнитивной шкале MMSE.

В 2012 г. в РФ было закончено открытое проспективное, сравнительное рандомизированное мультицентровое исследование «Сокол», также посвященное изучению влияния длительной терапии кавинтоном на очаговые и диффузные, в том числе, когнитивные расстройства, у пациентов, перенесших инсульт. Было обследовано 657 больных из 29 городов 12 регионов России. У всех пациентов была высокая коморбидность (АГ — у 93,3% пациентов, повторный характер инсульта или транзиторной ишемической атаки — у 17,1%; сахарный диабет — у 12%; инфаркт миокарда — у 0,3%; аритмии — у 0,6%). Пациенты в период с 5 по 111 сут от момента появления клиники инсульта получали терапию винпоцетином, которая также начиналась с парентерального введения. При этом 4 дня пациенты получали препарат в дозе 25 мг внутривенно капельно, а в последующие 3 дня дозу увеличивали до 50 мг. После чего на протяжении 3,7 месяцев (111 сут) пациенты продолжали терапию винпоцетином в дозе 30 мг в сутки. В ходе исследования были получены данные о поло-

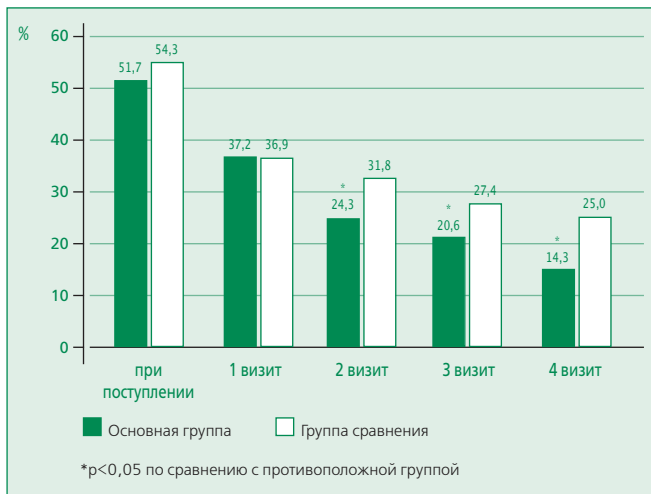


Рисунок 1. Динамика афатических расстройств на фоне длительной терапии винпоцетином (процент пациентов с речевыми нарушениями) [по 28]

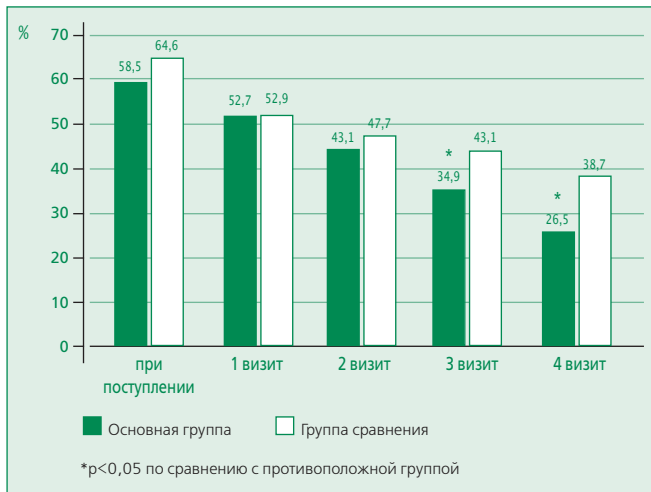


Рисунок 2. Динамика расстройств памяти на фоне длительной терапии кавинтоном (процент пациентов с нарушениями памяти) [по 28]

жительном влиянии кавинтона как на очаговые, так и на диффузные, в том числе, когнитивные расстройства (рис. 1–3) [28].

Данные исследования подтверждают положительное действие винпоцетина на когнитивный статус, мышление, интеллект и память пациентов, перенесших острый инсульт. Кроме того, была подтверждена безопасность длительного применения винпоцетина у пациентов с сосудистой коморбидностью, в том числе, при наличии патологии сердца, что было объективизировано проведением ЭКГ и функциональных нагрузочных проб в динамике.

Несмотря на эффективность и безопасность винпоцетина, существует ряд ограничений, характерных для любого «работающего» препарата. Так, винпоцетин несовместим с гепарином, в силу чего их нельзя при-



Рисунок 3. Динамика показателей функциональной независимости (когнитивные функции по шкале FIM) [по 28]

менять в одном шприце или внутривенно сразу друг за другом. Винпоцетин несовместим с растворами аминокислот. При назначении с антиаритмиками и антикоагулянтами (амиодарон/варфарин) препарат следует использовать в невысоких дозах, в среднем 10 мг в сутки внутривенно и не более 30 мг перорально. При проведении комплексной терапии следует помнить, что винпоцетин потенцирует активность антиоксидантов на основе янтарной кислоты (цитофлавин, мексидол), усиливая их энергокорректирующее действие. Винпоцетин также усиливает гипотензивный эффект ингибиторов АПФ, что дает возможность снизить их дозу при совместном применении. А совместное использование винпоцетина с холиномиметиками, например, с холином-альфасцератом, позволяет усилить ноотропный эффект обоих препаратов [7].

Заключение

Церебральный инсульт и хроническая ишемия мозга часто развиваются на фоне кардиальной и эндокринной патологии, что свидетельствует о выраженной сосудистой коморбидности. Когнитивные расстройства, возникающие на фоне сосудистой коморбидности, отличаются широким разнообразием и снижают эффективность комплексной реабилитации. Представленный обзор клинических исследований демонстрирует эффективность и безопасность применения винпоцетина в составе комплексной терапии и реабилитации когнитивных расстройств у больных с сосудистой коморбидностью.

Конфликт интересов. Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература

- Skvortsova V.I., Ivanova G.E., Kispaeva T.T. Delayed effect of early cognitive rehabilitation in the acute period of cerebral stroke. *Klinicheskaya Farmakologiya i Terapiya* 2012;(4):44–48. Russian (Скворцова В.И., Иванова Г.Е., Киспаева Т.Т. Отсроченный эффект ранней когнитивной реабилитации в остром периоде церебрального инсульта. *Клиническая Фармакология и Терапия* 2012;(4):44–48)
- Kadykov A.S., Shahparonova N.V. Conducting post-stroke patients to outpatient. *Spravochnik Poliklinicheskogo Vracha* 2011;(2):48–52. Russian (Кадыков А.С., Шапаронова Н.В. Ведение постинсультных больных на амбулаторном этапе. *Справочник Поликлинического Врача* 2011;(2):48–52)
- Skvortsova V.I., Stahovskaja L.V. Epidemiology of cerebral stroke in Russia. All-Russian scientific-practical conference "The cerebral circulation". May 18–20, 2011. Irkutsk; 2011:7–15. Russian (Скворцова В.И., Стаховская Л.В. Эпидемиология церебрального инсульта в РФ. Материалы всероссийской научно-практической конференции «Нарушения мозгового кровообращения». 18–20 мая 2011. Иркутск; 2011:7–15)
- Verbickaja S.V., Parfenov V.A. Rehabilitation of stroke patients in the clinic. *Mediko-sotsial'naya Ekspertiza i Reabilitatsiya* 2011;(4):3–6. Russian (Вербицкая С.В., Парфенов В.А. Реабилитация больных, перенесших инсульт, в поликлинике. *Медико-социальная Экспертиза и Реабилитация* 2011;(4):3–6)
- Jahno N.N., Zaharov V.V., Sosina V.B. Nedementnye cognitive impairment in patients with diabetes mellitus type 2. *Neurologicheskii Zhurnal* 2010;(4):18–24. Russian (Яхно Н.Н., Захаров В.В., Сосина В.Б. Недемментные когнитивные нарушения у больных сахарным диабетом 2-го типа. *Неврологический Журнал* 2010;(4):18–24.)
- Parfenov V.A., Cherdak M.A. Cognitive impairment in patients with ischemic stroke. *Neurologicheskii Zhurnal* 2011;(6):37–44. Russian (Парфенов В.А., Чердак М.А. Когнитивные расстройства у пациентов, перенесших ишемический инсульт. *Неврологический Журнал* 2011;(6):37–44.)
- Rumjanceva S.A., Stupin V.A., Afanas'ev V.V., Silina E.V. Algorithms and schemes for the treatment of diseases that are often encountered in clinical practice. Moscow: Meditsinskaya kniga; 2012. Russian (Румянцева С.А., Ступин В.А., Афанасьев В.В., Силина Е.В. Алгоритмы и схемы терапии заболеваний, часто встречающихся в клинической практике. М.: Медицинская книга; 2012)
- Rumjanceva S.A., Oganov R.G., Silina E.V. et al. The modern concept of treating patients with vascular comorbidity. *Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika* 2012; 11 (6):50–55. Russian (Румянцева С.А., Оганов Р.Г., Силина Е.В. и др. Современные концепции лечения пациентов с сосудистой коморбидностью. *Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика* 2012;11(6):50–55.)
- Oganov R.G. Preventive Cardiology: expectations and reality. *Zdravookhraneniye* 2012;(9):60–67. Russian (Оганов Р.Г. Профилактическая кардиология: надежды и реальность. *Здравоохранение* 2012;(9):60–67.)
- Shal'nova S.A., Konradi A.O., Bojcov S.A. et al. Analysis of mortality from cardiovascular disease in 12 Russian regions participating in the study, "Epidemiology of cardiovascular disease in different regions of Russia." *Rossiyskiy Kardiologicheskii Zhurnal* 2012;(5):6–11. Russian (Шальнова С.А., Конради А.О., Бойцов С.А. и др. Анализ смертности от сердечно-сосудистых заболеваний в 12 регионах Российской Федерации, участвующих в исследовании «Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах России». *Российский Кардиологический Журнал* 2012;(5):6–11.)
- Vereshagin N.V., Suslina Z.A., Boldyrev A.A. et al. Essays angioneurology. Moscow: Atmosfera; 2005. Russian (Верещагин Н.В., Суслина З.А., Болдырев А.А. и др. Очерки ангионеврологии. М.: Атмосфера; 2005)
- Putilina M.V. Asthenic syndrome in chronic cerebral ischemia and their correction. *Consilium medicum* 2010;(9):48–51. Russian (Путилина М.В. Астенические синдромы при хронической ишемии мозга и их коррекция. *Consilium medicum* 2010;(9):48–51)
- Suslina Z.A., Rumjanceva S.A., Skoromets A.A. et al. Integrated energokorreksiya chronic brain ischemia. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii im. S.S. Korsakova* 2011; 3 (111):25–30. Russian (Суслина З.А., Румянцева С.А., Скоромец А.А. и др. Комплексная энергокоррекция хронической ишемии мозга. *Журнал Неврологии и Психиатрии им. С.С. Корсакова* 2011;3(111):25–30)
- Rumjanceva S.A., Stupin V.A., Afanas'ev V.V. et al. Second chance (the modern conception of energokorreksii). Moscow: Meditsinskaya kniga; 2011. Russian (Румянцева С.А., Ступин В.А., Афанасьев В.В. и др. Второй шанс (современные представления об энергокоррекции). М.: Медицинская книга; 2011)
- Rumjanceva S.A., Stupin V.A., Afanas'ev V.V., Silina E.V. Critical care in clinical practice. Moscow: Meditsinskaya kniga; 2011. Russian (Румянцева С.А., Ступин В.А., Афанасьев В.В., Силина Е.В. Критические состояния в клинической практике. М.: Медицинская книга; 2011)
- Bakshiev V.I., Kolomoec N.M. Phosphodiesterase inhibitors – realities and perspectives in clinical practice (past, present and future of sildenafil). *Klinicheskaya Meditsina* 2007;(3):4–11. Russian (Бакшеев В.И., Коломеец Н.М. Ингибиторы фосфодиэстеразы – реалии и перспективы использования в клинической практике (прошлое, настоящее и будущее силденафила). *Клиническая Медицина* 2007;(3):4–11)
- Lee A.J., Chiao T.B., Tsang M.P. Sildenafil for Pulmonary Hypertension. *Ann Pharmacother* 2005;39(5):869–84.
- Rosengarten B., Schermuly R.T., Voswinckel R. et al. Sildenafil improves dynamic vascular function in the brain: studies in patients with pulmonary hypertension. *Cerebrovasc Dis* 2006;21(3):194–200.
- Gusev E.M., ed. Cavinton experiment and clinical practice. Guidelines. Moscow: RGMU; 1998. Russian (Гусев Е.И., редактор. Кавинтон в эксперименте и клинической практике. Методические рекомендации. М.: РГМУ; 1998.)
- Hayakawa M. Effect on vinpocetine on red blood cell deformability in stroke patients. *Arzneim.-Forsch* 1992;42(4):425–427.
- Kiss B., Karpati E. Mechanism of action of vinpocetine. *Acta Pharm. Hung* 1996;66(5):213–224.
- Santos M.S., Duarte A.I., Moreira P.I. et al. Synaptosomal response to oxidative stress: effect of vinpocetine. *Free Radic Res* 2000;32(1):57–66.
- Erdo S.L., Molnar P., Lakics V. et al. Vincamine and vincanol are potent blockers of voltage-gated Na⁺ channels. *Eur J Pharmacol* 1996;314(1–2):69–73.
- Suslina Z.A., Tanashjan M.M., Fedin P.A. et al. Cavinton application for the treatment of cognitive disorders in patients with chronic cerebrovascular disease. *Poliklinika* 2008;(2):8–11. Russian (Суслина З.А., Танащян М.М., Федин П.А. и др. Применение Кавинтона для лечения когнитивных нарушений у больных с хроническими цереброваскулярными заболеваниями. *Поликлиника* 2008;(2):8–11)
- Novath S. Cavinton in treatment of chronic cerebrovascular insufficiency. *Orvosi Hetilap* 2001;8:383–389.
- Chukanova E.I. Cavinton effectiveness in the treatment of patients with chronic cerebrovascular insufficiency. Russian multicenter clinical and epidemiological program "Calypso". *Zhurnal Nevrologiya i Psikiatrii im. S.S. Korsakova* 2010;(12):78–81. Russian (Чуканова Е.И. Эффективность кавинтона в терапии больных с хронической недостаточностью мозгового кровообращения. Российская многоцентровая клинико-эпидемиологическая программа «КАЛИПСО». *Журнал Неврологии и Психиатрии им. С.С. Корсакова* 2010;(12):49–52)
- Hajiyev D. Neuroprotective therapy for latent forms of cerebrovascular insufficiency as primary prevention of ischemic stroke. *Kachestvennaya Klinicheskaya Praktika* 2003;2:1–5. (Хаджиев Д. Нейропротективная терапия при латентных формах недостаточности мозгового кровообращения как первичная профилактика ишемического инсульта. *Качественная Клиническая Практика* 2003;(2):1–5.)
- Tabeeva G.R., Asimova J.E. Multimodal strategy of neuroprotection in stroke: results of the Russian multicenter clinical and epidemiological program "SOKOL" (Comparative Evaluation of Cavinton and conventional scheme of treatment, patients with acute cerebrovascular accident). *Zhurnal Nevrologiya i Psikiatrii im. S.S. Korsakova* 2012;(12):20–30. Russian (Табеева Г.Р., Азимова Ю.Э. Мультимодальная стратегия нейропротекции при инсульте: результаты российской многоцентровой клинико-эпидемиологической программы «СОКОЛ» (Сравнительная оценка эффективности Кавинтона и общепринятых схем лечения пациентов, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова* 2012;(12):20–30)
- Coleston D.M., Hindmarch I. Possible memory-enhancing properties of vinpocetine. *Drug Dev Res* 1988;14:191–193.
- Lendvai B., Zelles T., Rozsa B., Vizi E.S. A vinca alkaloid enhances morphological dynamics of dendritic spines of neocortical layer 2/3 pyramidal cells. *Brain Res Bull* 2003;15(4):257–60.

Поступила: 26.03.2013

Принята в печать: 29.03.2013