

Вертебробазилярные синдромы

Е.И.Чуканова, Б.Э.Ходжамжаров, А.С.Чуканова, Н.Д.Даниялова
ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова Минздрава России, Москва

Широкое распространение нарушений мозгового кровообращения (НМК), их постоянный рост, высокий процент летальности и инвалидизации среди заболевших ставят проблему изучения сосудистых мозговых катастроф в группу социально значимых [3, 5, 17, 49].

Вертебробазилярные синдромы – состояние, развивающееся вследствие недостаточности кровоснабжения области мозга, питаемой позвоночными и основной артериями, и обуславливающее появление временных и/или постоянных симптомов. В зарубежной литературе наряду с термином «вертебробазилярная недостаточность» (vertebrobasilar insufficiency) в настоящее время используют термин «недостаточность кровообращения в задней черепной ямке» (posterior circulation ischemia) [27]. В Международной классификации болезней 10-го пересмотра сосудистая вертебробазилярная недостаточность классифицируется как «синдром вертебробазилярной артериальной системы» в разделе «сосудистые заболевания нервной системы».

Установлено, что среди всех ишемических инсультов только 20% инсультов развиваются в вертебробазилярном бассейне, при этом численность развившихся транзиторных ишемических атак (ТИА), регистрируемых в вертебробазилярном бассейне, составляет около 70% от общей численности ТИА [4, 9, 49].

К развитию вертебробазилярных синдромов приводят разнообразные этиологические факторы. Их условно можно разделить на 2 группы:

- собственно сосудистые;
- внесосудистые [26, 29].

Как правило, развитие сосудистых вертебробазилярных синдромов является следствием суммирования нескольких причин. Органическое поражение позвоночных артерий (стеноз, экстравазальная компрессия, извитость) может сочетаться с другими этиологическими причинами (шейный остеохондроз и другие вертеброгенные поражения, наличие микроангиопатии на фоне АГ и/или сахарного диабета, внутричерепная гипертензия), поэтому далеко не всегда существует возможность получить четкое представление о ведущей этиопатогенетической причине вертебробазилярной сосудистой недостаточности [4, 28]. Помимо этих известных факторов, приводящих к развитию сосудистой вертебробазилярной недостаточности, в последние годы все чаще встречаются патологические состояния, которые ранее считались редкой патологией. К ним относятся фибромышечная дисплазия; диссекции подключичной и/или позвоночной артерий, возникающие при травмах шеи, грубых манипуляциях во время проведения мануальной терапии; наличие васкулопатий; антифосфолипидного синдрома; гематологических заболеваний и радиационных поражений [37, 52].

Клинические проявления вертебробазилярных синдромов зависят от множества факторов, и их диагностика нередко затруднительна в связи с атипичной клинической картиной, редкостью и неоднозначностью классических симптомов [30]. Данные литературы свидетельствуют о полисимптомности клинических проявлений нарушений кровообращения в вертебробазилярном бассейне, степень выраженности которых определяется местом и степенью поражения артерий вертебробазилярного бассейна, общим состоянием гемодинамики, уровнем артериального давления,

состоянием коллатерального кровообращения, и, как правило, проявляются преходящими очаговыми неврологическими расстройствами в разных отделах мозга, питаемых вертебробазилярной системой [35, 37]. Эти симптомы можно объединить по группам в зависимости от локализации ишемии:

- 1) обще мозговые (головная боль, нарушение памяти, забывчивость, снижение интеллекта, внимания и работоспособности) у 30–55%;
- 2) заднеполушарные и корковые (фотопсии, гемианопсии, преходящий амавроз, пелена, сетка перед глазами, скотомы, преходящая амнезия) у 14%;
- 3) кохлеовестибулярные (системные головокружения, преходящая глухота, шум в ушах) у 56–66%;
- 4) стволотомозжечковые (нарушение походки, шатание, неустойчивость) у 34–55%;
- 5) стволотомозжечковые (диплопия, слабость конвергенции, птозы, дроп-атаки, парезы черепно-мозговых нервов, дизартрия, дисфония, дисфагия) у 20–33% [52].

Патогенетические основы развития острых и хронических ишемических НМК как в каротидной, так и вертебробазилярной системах идентичны и возникают в результате несоответствия между потребностью мозга в кислороде и количеством энергетических субстратов, доставляемых кровью, с одной стороны; резким снижением церебральной перфузии, сочетающейся с недостаточными компенсаторными возможностями коллатерального кровообращения – с другой. Степень повреждающего действия ишемии прежде всего определяется глубиной и длительностью снижения мозгового кровотока (МК). Среднее значение полушарного МК приблизительно 50 мл/100 г в минуту, но в кровоснабжении отдельных структур мозга имеются существенные различия [1, 15]. Величина МК в сером веществе в 3–4 раза выше, чем в белом. При этом в передних отделах полушарий кровоток выше, чем в остальных областях мозга. Известно, что области мозга, кровоснабжаемые системой вертебробазилярных артерий, филогенетически более древние и более устойчивые к гипоксии, что определяет преобладание в них развития ТИА и малых инсультов по сравнению с каротидной системой. Исключением являются медиобазальные поверхности височных долей, гипоталамус и другие отделы надсегментарного отдела вегетативной нервной системы, кровоснабжаемые пенетрирующими артериями [24].

Развитие цереброваскулярной недостаточности определяется формированием диффузных атеросклеротических изменений, а также микроангиопатий. Основным этиологическим фактором церебральной микроангиопатии является артериальная гипертензия (АГ), вызывающая артериолосклероз (липогиалиноз) мелких пенетрирующих артерий и артериол (гипертоническую артериопатию). У больных, не страдающих АГ, поражение мелких артерий может быть связано с сенильным артериосклерозом, амилоидной ангиопатией, наследственными и воспалительными васкулопатиями или другими причинами [1, 7, 12, 50].

Диффузное поражение мелких артерий у пациентов с хроническими формами недостаточности мозгового кровообращения сопровождается широким спектром изменений в головном мозге. Поражение головного мозга характеризуется постепенным накоплением (кумуляцией) ишемических и вторичных дегенеративных изменений в мозге, обусловленных повторяющимися

ишемическими эпизодами в разных сосудистых бассейнах, прежде всего в зонах кровоснабжения мелких пенетрирующих мозговых артерий и артериол, кровоснабжающих глубинные отделы мозга [13, 20, 24].

Успешное развитие и внедрение в медицинскую науку новейших технологий дополнили наши представления о патогенезе ишемии мозга и заложили основу формирования принципиально новых концепций патогенеза НМК.

Одним из важнейших факторов формирования ишемических и вторичных дегенеративных изменений в мозге могут служить развитие эндотелиальной дисфункции, вызывающей снижение реактивности сосудов, и, соответственно, дефицит перфузии в активных участках мозга [33]. В настоящее время доказано, что АГ, являющаяся одним из основных факторов развития хронической ишемии мозга, не только изменяет структуру церебральных сосудов, вызывая гипертрофию и ремоделирование сосудистой стенки, но и также способствует быстрому прогрессированию атеросклероза крупных сосудов и липоглиалиноза мелких сосудов, на прямую связанного с развитием эндотелиальной дисфункции [25, 35].

Важными факторами повреждения мозга и, в частности, течения сосудистой вертебробазиллярной недостаточности также являются изменения реологии и свертываемости крови, возникающие вследствие нарушений в системе регуляции свертывающих и реологических свойств крови – полицитемии, тромбофилии, гиперфибриногенемии, гиперлипидемии, антифосфолипидного синдрома и гипергомоцистеинемии и т.д. [18]. В последние десятилетия был достигнут значительный прогресс в изучении врожденных и приобретенных тромбофилий. В частности, изучены роль мутации фактора V (лейденского), гена протромбина (20210 G>A), а также недостаточности ингибиторных белков свертываемости: антитромбина III, протеинов C и S. В патогенезе вертебробазиллярных синдромов обсуждается роль нарушений венозного оттока при стенозе, или окклюзии глубоких мозговых вен, или правожелудочковой недостаточности, апноэ во сне, вызывающей гипоксемию, нарушения сердечного ритма, а также оценивается роль сахарного диабета и метаболического синдрома [14, 50].

Особенностью функционирования мелких церебральных сосудов является их тесное взаимодействие с нейронами, которое во многом опосредовано глиальными клетками – прежде всего астроцитами. Нейроны, астроциты и сосудистые клетки (эндотелиоциты, гладкомышечные клетки, перicyты) функционально тесно связаны между собой и формируют особые «нейроваскулярные единицы» [22]. Аденозин – эндогенный пуриновый нуклеозид, модулирующий многие физиологические процессы, – является важным связующим звеном между нейроном и астроцитом. Повышение уровня аденозина приводит к активации аденозиновых рецепторов (A₁ и A₂), связанных с аденозинтрифосфатзависимыми калиевыми каналами перicyта, помимо этого аденозин снижает синтез 20-гидроксиэйкозатетраеновой кислоты (20-НЕТЕ), что играет существенную роль в возникновении феномена функциональной гиперемии [11]. Нарушения взаимодействия внутри нейроваскулярной единицы приводят к нарушениям функционирования мозга и в первую очередь коры, подкорковых структур, а также связей между ними.

Деятельность нейроваскулярных единиц может нарушаться уже на ранних стадиях формирования недостаточности мозгового кровообращения, что сопровождается функциональным разобщением их основных элементов. В результате хронической ишемии или при развитии повторных преходящих эпизодов умеренной ишемии развиваются так называемые «неполные инфаркты», характеризующиеся демиелинизаци-

ей, гибелью олигодендроцитов и аксональной дисфункцией. Кроме того, в зонах диффузного поражения белого вещества обнаруживаются множественные мелкие инфаркты и кисты, расширение периваскулярных пространств, периваскулярный отек, глиоз и другие изменения. В развитии этих изменений важную роль может играть нарушение гематоэнцефалического барьера на уровне мелких сосудов (под влиянием повторяющихся эпизодов гипертонических кризов или иных факторов), что приводит к вазогенному отеку мозга, транссудации плазменных белков и периваскулярному энцефалоллизису, активации микроглии и развитию воспалительных процессов [1, 33]. Поражение мелких мозговых сосудов может быть также сопряжено с нарушением клиренса амилоидного белка, ведущим к его накоплению в мозге [46].

Лечение пациентов с церебральной сосудистой недостаточностью представляется сложной медико-социальной проблемой. Патология состояния сосудистой стенки, изменения реологических и свертывающих свойств крови, гемодинамики, а также запускаемый хронической ишемией каскад биохимических изменений, приводящий к апоптозу и некрозу мозговой ткани, диктуют проведение комплексного, индивидуально подобранного лечения, включающего прием лекарственных средств, способствующих предупреждению дальнейшего повреждения мозга, улучшению и стабилизации когнитивных функций, уменьшению двигательных и аффективных расстройств, а также коррекции других клинических проявлений заболевания. Помимо полной коррекции факторов риска, формирующих церебральную сосудистую недостаточность, целесообразно назначать препараты, обладающие комплексным механизмом влияния на основные патогенетические моменты развития хронической и острой недостаточности мозгового кровообращения и, в частности, в системе кровоснабжения вертебробазиллярных артерий [2].

Винпоцетин (Кавинтон®) – этиловый эфир аповинаминовой кислоты, синтетическое производное винкамина, естественного алкалоида барвинка малого, – является селективным блокатором фосфодиэстеразы типа 1. Несмотря на длительную историю применения Кавинтона в широкой клинической практике, интерес к изучению механизмов его действия среди биохимиков, молекулярных биологов, клиницистов не угасает, при этом с каждым годом выявляются ранее неизвестные свойства препарата, открывающие новые перспективы его применения. Именно множественность точек приложения Кавинтона в сочетании с высокой клинической эффективностью и безопасностью применения позволяют ему длительно и успешно конкурировать с постоянно возрастающим количеством новых лекарственных средств на фармакологическом рынке.

Вазотропный эффект Кавинтона связан с ингибированием захвата аденозина, а также с тем, что Кавинтон® повышает внутриклеточный уровень циклического гуанозинмонофосфата в гладкой мускулатуре сосудистой стенки. Его ноотропный эффект реализуется через блокаду Ca²⁺- и Na⁺-каналов, усиление захвата глутамата и торможение NMDA- и АМФА-рецепторов [39]. Кавинтон® оказывает положительное воздействие на состояние гемостаза, что проявляется в снижении агрегационных свойств тромбоцитов и нормализации деформируемости эритроцитов. Антиоксидантный эффект Кавинтона заключается в угнетении образования свободных радикалов и уменьшении синтеза эндогенного пероксида [38, 40, 51].

Новыми выявленными аспектами фармакологического действия Кавинтона являются:

- мембраностабилизирующий эффект;
- стимуляция норадренергической системы восходящей ретикулярной формации;

- участие в модуляции пластичности (рост дендритных шипиков) [32, 38, 41].

Также на фоне приема винпоцетина отмечено снижение эксайтотоксичности и апоптоза за счет блокирования NMDA-рецепторов и уменьшения поступления ионов Ca^{2+} в клетку [45].

Достоинства препарата заключаются в сочетании высокой эффективности, хорошей переносимости и отсутствии взаимодействия с другими лекарственными средствами; отсутствии синдрома обкрадывания, избирательности действия на центральную нервную систему при отсутствии влияния на функции других органов, на уровень артериального давления и частоту сердечных сокращений; безопасности лечения пациентов пожилого возраста даже при длительном применении; отсутствии токсического действия и кумуляции.

Проведенные в Италии и Германии клинические исследования доказали эффективность влияния Кавинтона на снижение клинических проявлений недостаточности мозгового кровообращения и благоприятный профиль безопасности препарата. Результаты исследований G.Lipani в 1984 г. [42], M.Peruzza и M.DeJakobis [47], E.Manconi и соавт. [43], E.Fenzl и соавт. [34], R.Balestregi и соавт. [21], H.Fuchs и H.Erzigkeit [36], L.Blaha и соавт. [23] были обобщены в метаанализе (731 пациент) [44] и показали эффективность применения Кавинтона у пациентов с ранними стадиями цереброваскулярной недостаточности.

A.Szobor и M.Klein [53] исследовали эффективность винпоцетина в группе пациентов с церебральным атеросклерозом, гипертонической энцефалопатией и хронической недостаточностью мозгового кровообращения. По результатам исследования выявлено значимое улучшение неврологической картины и когнитивных функций в исследуемой группе.

В многочисленных статьях отражены результаты исследований по оценке безопасности винпоцетина (Кавинтона). В открытом клиническом исследовании, проведенном T.Pegényi и соавт. [48] на 100 пациентах, получавших винпоцетин в дозе 15 мг/сут в течение 1 года, показано, что при проведении электрокардиографического (ЭКГ) мониторинга не было выявлено значимых изменений и случаев возникновения аритмии. Аналогичные результаты получены в исследовании, проведенном в Японии в рамках III фазы клинического испытания винпоцетина, включившем около 8000 пациентов в 1420 центрах [31]. По результатам исследований был сделан вывод, что ни винпоцетин, ни плацебо не влияли на частоту сердечных сокращений, не вызывали появления экстрасистол и не изменяли форму пика T. Однако в случаях наличия хронических заболеваний сердца (особенно при гипертрофии левого желудочка, ишемии или малой фракции выброса левого желудочка), при электролитных нарушениях (гипокалиемия, гипомагниемия), удлинении интервала Q-T, при совместном применении Кавинтона и лекарственных препаратов, являющихся блокаторами калиевых каналов (амиодарон, соталол) или ингибиторами цитохрома P-450 (циметидин, кларитромицин, флуоксетин и др.), парентеральную терапию винпоцетином следует проводить под контролем ЭКГ. Важный аспект применения винпоцетина (Кавинтона) – отсутствие влияния на функцию печени, в том числе на систему ферментов, метаболизирующих лекарственные вещества, а также отсутствие воздействия на нормальные и патологически измененные функции почек [44]. Также весьма важным аспектом его действия является отсутствие у него кумулятивного эффекта.

В исследовании эффективности и безопасности препарата Кавинтон®, проведенном в ФГБУ «Научный центр неврологии» РАМН у пациентов с разными видами НМК [8], доказан максимальный эффект монотерапии Кавинтоном, отмечен у пациентов с ТИА, у боль-

ных с локализацией очага поражения мозга в зонах смежного кровоснабжения и в вертебрально-базиллярной системе, а также у больных с преимущественным поражением мелких артерий и/или артериол. В этом исследовании получены новые сведения о гемокорректорных и вазоактивных свойствах Кавинтона. Парентеральное применение Кавинтона в течение 10 дней приводило к улучшению микроциркуляторных характеристик крови и возрастанию атромбогенного потенциала сосудистого эндотелия в результате модификации уровня простагноидного контроля над ними. В исследовании подтверждена эффективность Кавинтона при лечении пациентов с хронической ишемией мозга. Наиболее отчетливый терапевтический эффект препарата выявлен у больных с длительностью основного сосудистого процесса менее 10 лет. Установлено, что нейропротективный модулирующий цереброваскулярный эффект при приеме Кавинтона был более выражен на ранних стадиях заболевания, что вновь подтверждает целесообразность максимально раннего применения Кавинтона у этой категории больных.

Проведенная открытая многоцентровая клинико-эпидемиологическая программа КАЛИПСО (Кавинтон в Лечении Пациентов с хроническим нарушением мозгового кровообращения: дисциркуляторной энцефалопатией на фоне артериальной гипертензии) [19], проходившая в 42 городах Российской Федерации и включившая обследование и лечение 4865 пациентов с хронической цереброваскулярной недостаточностью, выявила, что терапия Кавинтоном и Кавинтоном форте достоверно влияла на уменьшение выраженности головной боли, несистемного головокружения, шума в ушах и на улучшение походки. Значимая положительная динамика была выявлена по регрессу двигательных нарушений, вестибулоатактического и амиостатического синдромов, прослеживалась также в улучшении когнитивных функций.

В недавно опубликованных результатах проведенного клинического исследования эффективности и безопасности применения препарата Кавинтон® у пациентов «с хронической недостаточностью кровообращения в вертебрально-базиллярной системе у пожилых» [16], проведенного в клинике ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П.Павлова» Минздрава России, доказано, что применение Кавинтона и Кавинтона форте улучшает когнитивные функции у выбранной категории больных. Клинический эффект Кавинтона (25 мг внутривенно) наблюдался уже со 2-й недели терапии, что отражало выраженность его нейропротекторного действия. Терапевтический эффект после курсового лечения Кавинтоном в дозах 25 мг внутривенно и 30 мг перорально в течение 3 мес сохраняется более 3 мес, при этом не увеличивается частота нежелательных явлений.

Таким образом, сосудистая вертебробазиллярная недостаточность, развивающаяся вследствие недостаточности кровоснабжения области мозга, питаемой позвоночными и основной артериями, является полиэтиологичным синдромом и характеризуется полисимптомностью клинических проявлений. Ведение пациентов с вертебробазиллярными синдромами должно основываться на тщательном проведенном диагностическом поиске с выявлением всех имеющихся факторов риска с последующим проведением индивидуально подобранного лечения, включающего прием лекарственных средств, корригирующих факторы риска, а также препаратов, способствующих предупреждению дальнейшего повреждения мозга, улучшению и стабилизации когнитивных функций, уменьшению аффективных расстройств и коррекции других клинических проявлений заболевания. Множественность точек приложения препарата Кавинтон® в сочетании с

его высокой клинической эффективностью, особенно в лечении пациентов с вертебробазиллярными синдромами, и безопасностью применения, позволяют рекомендовать данный препарат.

Литература

1. Верещагин Н.В., Моргунов В.А., Гулевская Т.С. Патология головного мозга при атеросклерозе и артериальной гипертензии. М.: Медицина, 1997; с. 287.
2. Верещагин Н.В., Пирадов М.А., Суслина З.А. Инсульт. Принципы диагностики, лечения и профилактики. М., 2002.
3. Верещагин Н.В. Недостаточность кровообращения в вертебробазиллярной системе. Неврология. 2003; 5 (2).
4. Гусев Е.И., Гехт А.Б. Вертебробазиллярные синдромы: клиническая картина. Сосудистые заболевания головного мозга. Руководство для врачей. Пер. с англ. Дж.Ф.Тул. 6-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007: 189–225.
5. Гусев Е.И., Скворцова В.И., Стаховская Л.В. Эпидемиология инсульта в России. Журн. неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. 2003; 8: 4–9.
6. Гусев Е.И., Скворцова В.И. Ишемия головного мозга. М.: Медицина, 2001.
7. Дамулин И.В. Сосудистая деменция. Неврол. журн. 1999; 4: 4–11.
8. Ионова В.Г., Кистенев Б.А., Максимова М.Ю. и др. Кавинтон в лечении больных с ишемическими нарушениями мозгового кровообращения. М.: НИИ неврологии РАМН; РМЖ. 2002; 10 (25).
9. Кадьков А.С., Шахпаронова Н.В. Вертебробазиллярная недостаточность: алгоритмы диагностики и лечения. Неврология. 2003; 5 (8).
10. Камчатнов П.Р., Чукунов А.В., Умарова Х.Я. Вертебробазиллярная недостаточность – вопросы диагностики и лечения. Неврология. 2005; 7: 2.
11. Касаткин Д.С. Полиmodalность эффектов препарата кавинтон: экспериментальные и клинические доказательства. Журн. неврологии и психиатрии. 2010; 9 (2): 2–8.
12. Левин О.С., Дамулин И.В. Диффузные изменения белого вещества и проблема сосудистой деменции. Достижения в нейрогерiatrics. Под ред. Н.Н. Яхно, И.В. Дамулина. М.: ММА, 1995: 189–228.
13. Левин О.С. Клинико-магнитнорезонансно-томографическое исследование дисциркуляторной энцефалопатии с когнитивными нарушениями. Дис. ... канд. мед. наук. М., 1996.
14. Левин О.С. Дисциркуляторная энцефалопатия: современные представления о механизмах развития и лечении. Cons. med. 2007; 8: 72–9.
15. Скворцова В.И., Стаховская Л.В. Современные подходы к профилактике инсульта. Медицина качества жизни. 2004; 4 (7): 20–4.
16. Скоромец А.А., Алиев К.Т., Лалаян Т.В. Когнитивные функции и лечение их нарушений при хронической недостаточности кровообращения в вертебрально-базиллярной системе у пожилых. Журн. неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. 2013; 113 (4): 18–24.
17. Здравоохранение в России. Статистический сборник Федеральной службы государственной статистики (Росстат). 2007.
18. Чуканова Е.И. Дисциркуляторная энцефалопатия (клиника, диагностика и лечение). Дис. ... д-ра мед. наук. М., 2004.
19. Чуканова Е.И. Эффективность кавинтона в лечении пациентов с хронической недостаточностью мозгового кровообращения. Российская многоцентровая клинико-эпидемиологическая программа «КАЛИПСО». Журн. неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. 2010; 110 (12): 49–52.
20. Штульман Д.Р., Левин О.С. Неврология. Справочник практического врача. 6-е изд. М.: Медпресс-информ, 2008.
21. Balestreri R, Fontana L, Astengo E. A double-blind placebo controlled evaluation of the safety and efficacy of vinpocetine in the treatment of patients with chronic vascular senile cerebral dysfunction. J Am Geriatr Soc 1987; 35: 425–30.
22. Benarroch E. Neurovascular unit dysfunction. Neurology 2007; 68: 1730–2.
23. Blaba L, Erzigkeit H, Adamczyk A et al. Clinical evidence of the effectiveness of vinpocetine in the treatment of organic psychosyndrome. Hum Psychopharmacol 1989; 4: 103–11.
24. Bowler JV, Hachinski V. The concept of vascular cognitive impairment. In Terkinjuntti, S.Gauthier (eds). Vascular cognitive impairment. Martin Dunitz 2002; p. 9–26.
25. Birns J, Jarosz J, Markus HS et al. Cerebrovascular reactivity and dynamic autoregulation in ischaemic subcortical white matter disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry. doi: 10.1136/jnnp.2009.174607.
26. Bruneau M, Cornelius JF, Marnette V et al. Anatomical variations of the V2 segment of the vertebral artery. Neurosurgery 2006; 59 (Suppl. 1). ONS20-4; discussion ONS20-4.
27. Caplan L. Posterior Circulation Ischemia: Then, Now, and Tomorrow. Stroke 2000; 31: 2011–23.
28. Caplan LR. Hypoplastic vertebral artery; Frequency and associations with ischemic stroke territory. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2007.
29. Cloud GC, Marcus HS. Diagnosis and management of vertebral artery stenosis. QJM 2003; 96: 27–34.

30. Cordonnier C, Van der Flier WM, Sluiter JD et al. Prevalence and severity of microbleeds in a memory clinic setting. *Neurology* 2006; 66: 1356–60.
31. Ebi O. Open-labeled phase III clinical trials with vinpocetine in Japan. *Ther Hung* 1985; 33: 1: 41–9.
32. Gaal L, Molnar P. Effect of vinpocetine on noradrenergic neurons in rat locus coeruleus. *Eur J Pharmacol* 1990; 187 (3): 537–9.
33. Farrall AJ, Wardlaw JM. Blood-brain barrier: Ageing and microvascular disease – systematic review and meta-analysis. *Neurobiol Aging* 2009; 30: 337–52.
34. Fenzl E, Apechea M, Schaltenbrand R et al. Long-term study concerning tolerance and efficacy of vinpocetine in elderly patients suffering from a mild to moderate organic psychosyndrome. In: *Senile demetias: early detection*. Ed. ABes et al. 1986; p. 580–5.
35. Filosa J, Blanco V. Neurovascular coupling in the mammalian brain. *Exp Physiol* 2007; 92: 641–6.
36. Fuchs HH, Erzigkeit H. Efficacy and tolerance of vinpocetine in dementia. *Psychopharmacology* 1988; 96 (Suppl). Abstr. 25: 43.08.
37. Jong-Ho P, Jeong-Min K. Hypoplastic vertebral artery; Frequency and associations with ischemic Stroke territory. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006.
38. Kiss B, Szporny L. On the Possible Role of Central Monoaminergic Systems in the Central Nervous System Actions of Vinpocetine. *Drug Devel Res* 1988; 14: 263–79.
39. Kiss B, Karpati E. Mechanism of action of vinpocetine. *Acta Pharm Hung* 1996; 66 (5): 213–24.
40. Kubota S, Ohmori S, Nagasbima C. Experimental and clinical studies of cerebral blood flow in cerebrovascular disorders. In FNagao et al (eds). *Amsterdam: Cytoprotection&Cytobiology; Excerpta Medica* 1987; 4: 164–72
41. Ley Beth M. Vinpocetine: revitalize your brain with periwinkle extract. *BL Publications; Detroit Lakes, MN* 2000; p. 17.
42. Lipani G. A double-blind parallel group placebo controlled evaluation of the patients with vascular dementia of the Binswanger type. *Cerebral effects of a single dose of General Hospital. Catania, Italy. Protocol* 1984; 84–175.
43. Manconi E, Binaghi E, Pitzus F. A double-blind clinical trial of vinpocetine in the treatment of cerebral insufficiency of vascular and degenerative origin. *Cur Ther Res* 1986; 40 (4): 702–9.
44. Nagy Z, Vargha P, Kovacs L et al. Metaanalysis of cavinton. *Praxis* 1998; 7: 63–8.
45. Nyakas C, Felszegby K, Szabor R et al. Neuroprotective Effects of Vinpocetine and its Major Metabolite Cis-apovincaminic Acid on NMDA-Induced Neurotoxicity in a Rat Entorhinal Cortex Lesion Model. *CNS treatment on the ECG. Ther Hung* 1987; 35: 3: 125–8.
46. Pantoni L, Poggesi A, Inzitari D. The relation between white matter lesions and cognition. *Curr Opin Neurol* 2007; 20: 390–7.
47. Peruzza M, DeJakobis M. A double-blind placebo controlled evaluation of the efficacy and safety of vinpocetine in the treatment of patients with ischemic stroke patients: a PET study. *Neurol Sci* 2005; 229–30, 275–84.
48. Perényi T, Buday G, Kerkovits G et al. The effect of Cavinton on patients susceptible to arrhythmia studied by ECG monitoring. *Orv Hetil* 1983; 124 (47): 2875–6.
49. Rosamond W, Flegal K, Friday G et al. Heart disease and stroke statistics – 2007 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation* 2007; 115 (5): 69–171.
50. Roman GC, Erkinjuntti T, Wallin A et al. Subcortical ischemic vascular dementia. *Lancet Neurology* 2002; 1: 426–36.
51. Shibota M, Kakibana M, Nagaoka A. The effect of vinpocetine on brain glucose uptake in mice. *Nippon Yakurigaku Zasshi* 1982; 80: 221–24.
52. Schoneville WJ, Wijman CAC, Michel P et al. The Basilar Artery International Cooperation Study (BASICS) the BASICS study group. *Int J Stroke* 2007; 2: 220–3.
53. Szobor A, Klein M. Ethyl apovincaminic therapy in neurovascular disease. *Arzneim-Forsch* 1976; 26 (10): 1984–9.