

Болезнь мелких сосудов: патогенетические подтипы, возможные лечебные стратегии

Р.Г.Есин^{1,2}, О.Р.Есин², И.Х.Хайруллин²

¹ГБОУ ДПО Казанская государственная медицинская академия Минздрава России. 420012, Россия, Казань, ул. Муштары, д. 11;
²ФГАОУ ВО Казанский (Приволжский) федеральный университет. 420008, Россия, Казань, ул. Кремлевская, д. 18

В обзоре рассмотрены клинические и нейровизуализационные критерии состояний, объединяемых в группу болезней мелких сосудов головного мозга, и отличия терапевтических возможностей их лечения для профилактики прогрессирования неврологических симптомов, когнитивного снижения от иных причин острой и хронической ишемии головного мозга. Авторы рассматривают потенциал новой формы выпуска – диспергируемые таблетки винпоцетина (Кавинтон Комфорте) как препарата, способного оказать воздействие на разные патогенетические факторы, действующие прогрессированию болезни мелких сосудов.

Ключевые слова: болезнь мелких сосудов, магнитно-резонансная томография, винпоцетин, Кавинтон, нейропротекция.

✉ kisma@mi.ru

Для цитирования: Есин Р.Г., Есин О.Р., Хайруллин И.Х. Болезнь мелких сосудов: патогенетические подтипы, возможные лечебные стратегии. Consilium Medicum. 2016; 18 (2): 104–108.

Small vessel disease: pathogenic subtypes and possible therapeutic strategies

R.G.Esin^{1,2}, O.R.Esin², I.Kh.Khairullin²

¹Kazan State Medical Academy of the Ministry of Health of the Russian Federation. 420012, Russian Federation, Kazan, ul. Mushtari, d. 11;
²Kazan (Volga region) Federal University. 420008, Russian Federation, Kazan, ul. Kremlevskaia, d. 18

In this review the clinical and neuroimaging criteria states are united in a group of diseases of small vessels of the brain, and unlike the therapeutic possibilities of their treatment for the prevention of progression of neurological symptoms, cognitive impairment from other causes of acute and chronic brain ischemia. The authors examine the potential of a new form of release - dispersible tablets vinpocetine (Cavintonum comfort) as a drug that can have an impact on different pathogenetic factors contributing to the progression of small vessel disease.

Key words: small vessel disease, magnetic resonance imaging, vinpocetine, Cavintonum, neuroprotection.

✉ kisma@mi.ru

For citation: Esin R.G., Esin O.R., Khairullin I.Kh. Small vessel disease: pathogenic subtypes and possible therapeutic strategies. Consilium Medicum. 2016; 18 (2): 104–108.

В настоящее время накопленные знания о цереброваскулярных болезнях (ЦВБ), в частности, острой и хронической церебральной ишемии, позволяют выделить отдельную группу патологических состояний, патогенез которых еще недостаточно изучен, но подразумевает зачастую иные, отличные от традиционных, подходы к их лечению. Эта группа патологических состояний получила название «болезнь мелких сосудов» (БМС). В группу БМС включают лакунарный инсульт (ЛИ), гиперинтенсивность белого вещества – ГИБВ (у 17% лиц старше 70 лет), лакуны, микрокровоизлияния и расширение периваскулярных пространств Вирхова–Робена [1]. БМС обнаруживаются посредством магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга (ГМ), и многие из них развиваются без явных клинических симптомов. БМС ассоциированы с когнитивным снижением, удвоением риска деменции и трехкратным увеличением риска инсульта.

Свежий мелкий субкортикальный инфаркт определяется на основании нейровизуализационных признаков недавнего инфаркта в бассейне одной перфорантной артерии с МРТ-признаками или клиническими симптомами повреждения в течение последних нескольких недель [2].

Лакуна, предположительно сосудистой этиологии, определяется как субкортикальная круглая или овальная полость, заполненная жидкостью (сигнал, идентичный спинномозговой жидкости, – СМЖ), диаметром 3–15 мм, соответствующая области предыдущего острого мелкого субкортикального инфаркта или кровоизлияния в бассейне одной перфорантной артерии [2].

ГИБВ диагностируется на основании аномальных сигналов разных размеров в белом веществе мозга со следующими характеристиками: гиперинтенсивность на T2-взвешенных изображениях без образования полости (сигнал, отличный от СМЖ). Повреждения субкортикального серого вещества или ствола мозга не включаются в данное определение до получения однозначного подтверждения сосудистой этиологии. Если присутствует и гиперинтен-

сивность глубоких отделов серого вещества и ствола мозга, следует использовать собирательный термин – «*субкортикальная гиперинтенсивность*» [2].

Расширение периваскулярных пространств – пространств заполненных жидкостью, расположенных вдоль сосудов серого и белого вещества. Пространства имеют сигнал, аналогичный СМЖ во всех последовательностях. Поскольку они следуют параллельно пенетрирующим сосудам, то на изображениях могут выглядеть линейными, округлыми или овальными, диаметром обычно не более 3 мм, когда изображение перпендикулярно сосуду [2].

Церебральные микрокровоизлияния (ЦМК) – мелкие гипointенсивные повреждения, которые видны на T2-взвешенных градиент эхо- (GRE) или чувствительно-взвешенных последовательностях (SWI). Чаще всего ЦМК локализируются в кортико-субкортикальном переходе, глубоких отделах серого или белого вещества полушарий, ствола мозга и мозжечка. Предполагают, что ЦМК соответствуют макрофагам, нагруженным гемосидерином в периваскулярной ткани вследствие диапедеза крови из сосуда [3–5].

Атрофия ГМ в контексте БМС – уменьшение объема вещества мозга, не связанное с макроскопическими фокальными повреждениями, такими как травма или инфаркты. Потеря ткани замещается увеличением периферических (борозды) и центральных (желудочки) пространств СМЖ. Потери ткани в результате изолированного фокального повреждения, такого как кортикальные инфаркты, легче визуализировать в перекрестных проекциях и не следует путать с генерализованной глобальной или региональной атрофией, которая в свою очередь является вторичной по отношению к диффузному процессу [2].

БМС обуславливают 1/4 всех ишемических инсультов, являются наиболее частой причиной сосудистой деменции (45% всех возрастзависимых деменций), а их причина не до конца установлена [6–8]. Четверть ишемических инсультов является лакунарными или мелкими субкортикальными [6]. Они обычно обуславливают мягкий или уме-

ренный неврологический дефицит с низкой ранней летальностью, но могут вызывать и инвалидизирующие симптомы, обуславливать в дальнейшем повышенный риск инсульта или когнитивное снижение [9, 10]. ЛИ с субкортикальными изменениями вызывает повреждение мозга со скрытыми физикальными и когнитивными нарушениями и сосудистой деменцией [11], снижение социального функционирования, необъяснимого малым размером инфаркта [2].

Сосудистая профилактика, одобренная для заболеваний крупных артерий и кардиоэмболий, включающая антитромбоцитарные препараты, гипотензивные и статины, может быть неэффективной для БМС и препятствовать детальным исследованиям. Интенсивная антитромбоцитарная терапия может быть опасна при БМС из-за увеличения риска кровоизлияний. Потенциальные методы профилактики могут включать воздействие на эндотелий мелких сосудов, гематоэнцефалический барьер (ГЭБ), микроциркуляцию и нейровоспаление. Медленное прогрессирование БМС, их хроническое течение требуют длительного мероприятий (вмешательств) для их лечения. Популяция лиц с БМС включает много пожилых пациентов, принимающих несколько лекарств по иным показаниям (сосудистые, суставные, желудочно-кишечные заболевания), что может вызывать нежелательные лекарственные взаимодействия и делает предпочтительным одно- или двукратное назначение препаратов. Клинические задачи включают снижение риска первого или повторного инсульта, профилактику когнитивного снижения или физической инвалидизации (нарушение равновесия или ходьбы) и нейropsychиатрических симптомов. МРТ-критерии эффективности включают предупреждение появления новых лакун, микрокровоизлияний и атрофии мозга, задержку прогрессирования БМС.

Потенциальные терапевтические стратегии лечения БМС

Ингибиторы ацетилхолинэстеразы (такрин, ривастигмин, галантамин и донепезил) и неконкурентный антагонист N-метил-D-аспартат-рецепторов (NMDA-рецепторов) мемантин в краткосрочных исследованиях сосудистой деменции дали неоднозначные результаты с наличием незначительного эффекта у донепезила, мемантина и галантамина. Хотя пациенты с БМС неизбежно участвовали в этих исследованиях, их число неизвестно. По галантамину не получено значимых результатов. Эти препараты оказывают положительное влияние на когнитивные функции, но значимых данных по профилактике и лечению БМС не получено, не имеют модифицирующего действия при болезни Альцгеймера [12].

Антикоагулянты (варфарин, дабигатран, апикабан и ривароксабан) снижают риск инсульта у пациентов с фибрилляцией предсердий. Хотя кардиоэмболии являются нечастой причиной ишемических ЛИ, больные, имеющие источник кардиоэмболий, перенесшие ЛИ, должны получать профилактическое лечение, как и пациенты с иными кардиоэмболическими инсультами. К сожалению, проведенные исследования не дали ответа на результаты исходов в подгруппах пациентов с БМС, а также динамику когнитивных функций и исходы у больных с иными ЦВБ. В исследовании SPIRIT высокие дозы варфарина (международное нормализованное отношение 3,0–4,5) ассоциировались с высоким риском внутричерепных геморрагий, особенно у пациентов с обширной ГИБВ [12].

Считается, что в патогенезе БМС может играть роль и воспаление в ткани ГМ. Рассмотрение противовоспалительных стероидных и нестероидных препаратов (НПВП) показывает, что дискуссия о стероидах нецелесообразна ввиду того, что при длительном применении их побочные эффекты (гипертензия, гипергликемия, остеопороз) пере-

вешивают возможное улучшение церебральных функций. Неселективные НПВП (ацетилсалициловая кислота – АСК, ибупрофен, напроксен) действуют, ингибируя циклооксигеназу и снижая синтез провоспалительных простагландинов (ПГ). Их осложнениями являются гастроинтестинальные кровотечения. Селективные ингибиторы циклооксигеназы-2 (коксибы) повышают риск сосудистых событий. Многие другие препараты обладают противовоспалительным эффектом, подавляя клеточный компонент воспаления (активация лейкоцитов, обычно нейтрофилов и моноцитов) и/или растворимых биомаркеров (С-реактивный протеин, цитокины и интерлейкины). К ним можно отнести донаторы, оксид азота, простаглицлин (ПГ₂), ингибиторы фосфодиэстеразы (ИФДЭ), статины [12]. В аспекте эффективности противовоспалительных препаратов для профилактики некоторых БМС интересен факт обнаружения такого эффекта у много лет используемого для лечения ЦВБ винпоцетина (Кавинтон®) [13], что делает его весьма перспективным препаратом в купе с иными эффектами, изложенными ниже.

Обычно используемые для профилактики повторного инсульта антиагреганты включают АСК, цилостазол, клопидогрел, дипиридамол, трифлузал. АСК и клопидогрел рассматриваются как препараты с умеренным антиагрегантным эффектом, а цилостазол, дипиридамол и трифлузал – с мягким. Сильные пероральные антитромбоцитарные препараты (лотрафибан и антагонисты рецепторов гликопротеина IIb/IIIa) не используются из-за высокого риска смерти и кровотечений [14]. Клопидогрел имеет только антитромбоцитарный эффект, а другие антиагреганты – экстратромбоцитарные эффекты, в частности – влияние на эндотелиальную дисфункцию и активность лейкоцитов и гладкомышечных клеток артерий. Данные всех рандомизированных исследований подтверждают эффективность антиагрегантов в профилактике повторного инсульта и транзиторных ишемических атак (ТИА). В большинстве проведенных исследований не указаны различия между пациентами с ЛИ и другими подтипами инсульта или результаты не представлены отдельно. Рандомизированное исследование «Вторичная профилактика малого субкортикального инсульта» (SPS3) имело цель изучить эффект антиагрегантов у пациентов с ЛИ: сравнивался длительный прием комбинации АСК и клопидогрела с монотерапией АСК у 3020 больных с МРТ-подтвержденным ЛИ. Двойная терапия вызывала больше геморрагий и летальных исходов, и исследование было досрочно остановлено. Недостаточное количество положительных данных по антитромбоцитарной профилактике ЛИ сочетается с результатами лабораторных исследований, определявших тромбоцитарный гемостаз, который не нарушался при БМС [15, 16]. Эффект антиагрегантов при иных БМС (ГИБВ, лакуны, микрокровоизлияния, атрофия белого вещества) не был детально изучен. Функция ГЭБ нарушается при метаболических расстройствах, таких как гипергликемия и гипоксия, что показано в экспериментальных исследованиях [17–19]. Повышение проницаемости ГЭБ отмечается уже в среднем возрасте [20] и увеличивается при ГИБВ и ЛИ [2].

Статины снижают риск первичного и повторного инсульта. Хотя не было широкомасштабных исследований статинов при ЛИ, аторвастатин (по результатам исследования SPARCL) снижает риск повторного инсульта как при БМС, так и заболеваниях крупных артерий. Отсутствие эффекта на когнитивное снижение показано у симвастатина в мегаисследовании HPS, правастатина – на прогрессирование ГИБВ у 535 пациентов в исследовании PROSPER, симвастатина (20 мг в день в течение 24 мес) – на прогрессирование ГИБВ у 208 больных в исследовании ROCAS, аторвастатина (80 мг в день в течение 3 мес) – на церебральную вазореактивность и эндотелиальную функцию у 94 пациентов с ЛИ.

Артериальная гипертензия – наиболее важный модифицируемый фактор риска инсульта и васкулярного фактора БМС. Исследование SHEP показало эффективность снижения артериального давления – АД (хлорталидон с/без ателолола или резерпина) на уменьшение риска ишемического инсульта, включая лакунарный подтип. В отличие от антиагрегантной терапии (достаточно 2 лет лечения для демонстрации влияния терапии на исходы) гипотензивные препараты могут потребовать более длительного назначения и наблюдения для установления влияния на снижение риска инсульта при БМС. Кроме самой величины АД, контролируемого гипотензивными препаратами, иные параметры также связаны с риском инсульта, когнитивного снижения и инвалидизации: частота сердечных сокращений, пиковое АД и его вариабельность, произведение частоты сердечных сокращений на АД. Гипотензивные препараты разных классов, вероятно, будут оказывать различный эффект на предупреждение инсульта и кардиоваскулярных событий, но эта информация пока отсутствует [21, 22].

ИФДЭ рассматриваются как важная группа препаратов для лечения сосудистых заболеваний и терапии пациентов с инсультом. Одним из наиболее известных ИФДЭ является винпоцетин, впервые синтезированный в конце 1960-х годов, представляющий собой этиловый эфир аповинкамина (оригинатор – компания «Гедеон Рихтер», оригинальное название – Кавинтон®) [23]. С момента появления на фармацевтическом рынке Кавинтон® широко используется для лечения ЦВБ, так как увеличивает мозговой кровоток и обладает нейропротективным эффектом [24]. Первые же экспериментальные исследования показали 5 механизмов действия винпоцетина (Кавинтона):

- 1) селективное увеличение мозгового кровотока и утилизация кислорода без значимого негативного влияния на параметры системной циркуляции;
- 2) повышение толерантности мозговой паренхимы к гипоксии и ишемии;
- 3) антиконвульсантная активность;
- 4) ингибирование фосфодиэстеразы;
- 5) улучшение реологических свойств крови и угнетение агрегации тромбоцитов [25]. Последующие исследования, подтвержденные разными лабораторными тестами, подтвердили предположение о значимом прямом нейропротективном эффекте винпоцетина (Кавинтона), обусловленном подавлением активности потенциалзависимых Na^+ -каналов, непрямым угнетением некоторых молекулярных механизмов, вызывающих увеличение внутриклеточной концентрации Ca^{2+} и угнетение обратного захвата аденозина. Установлено, что винпоцетин (Кавинтон®), снижая концентрацию внутриклеточного гуанидинмонофосфата, вызывает релаксацию гладкомышечных клеток артериальной стенки, которая обуславливает снижение сосудистого сопротивления и увеличение мозгового кровотока. Этот эффект может делать вклад в нейропротекцию [26, 27].

Позитронно-эмиссионная томография показала, что винпоцетин (Кавинтон®) хорошо проникает через ГЭБ и накапливается преимущественно в таламусе, базальных ганглиях, затылочной, теменной и височной коре (зонах, отвечающих когнитивные функции) [28].

Отмечено положительное влияние Кавинтона на метаболизм перинфарктной зоны при инсульте с наибольшими изменениями в базальных ганглиях, таламусе и затылочной коре [29]. Более того, доказанный нейропротективный эффект Кавинтона позволяет рекомендовать его для длительного лечения с профилактической целью на ранних стадиях ЦВБ, которые не проявляются значимой симптоматикой [30]. Более масштабное 10-летнее наблюдательное исследование 967 пациентов с разными ЦВБ показало, что Кавинтон® наиболее эффективен при раннем назначении, на стадии первых проявлений ЦВБ [31].

В исследовании, включавшем 87 пациентов с хронической церебральной ишемией, показано, что Кавинтон® способен восстанавливать эндотелийзависимую вазодилатацию и угнетать активность фактора фон Виллебранда, что улучшает перфузию ГМ. Восстановление неврологического дефицита коррелировало со степенью восстановления эндотелийзависимой вазодилатации [32]. На 100 больных показана способность Кавинтона ускорять восстановление церебральных функций при таких ЦВБ, как гипертоническая энцефалопатия, ТИА и ранние стадии церебрального атеросклероза [33].

Клиническое плацебо-контролируемое исследование 40 пациентов с разными ЦВБ показало, что как парентеральное, так и последующее энтеральное назначение Кавинтона (30 мг/сут) в течение 3 мес значительно снижает вязкость крови и агрегационную способность эритроцитов [34]. Похожее исследование 30 больных с хроническими ЦВБ показало, что высокие дозы парентерального Кавинтона (70 мг/сут) значительно уменьшают вязкость крови, гематокрит и агрегацию эритроцитов, а низкие дозы Кавинтона (30 мг/сут) влияют на агрегацию эритроцитов. Результаты исследования позволили авторам рекомендовать высокие дозы парентерального Кавинтона для инициации лечения [35], что подтвердилось способностью Кавинтона при 3-месячном приеме улучшать способность эритроцитов к деформации (для обеспечения микроциркуляторного кровотока) без побочных эффектов [36].

Усилия клиницистов при терапии острой церебральной патологии (инсульт, травма) направлены на ограничение активности нейронов для предотвращения их преждевременной гибели (гипотермия, медикаментозная кома). Экспериментальными и клиническими исследованиями показано, что Кавинтон®, обладая способностью инактивировать Na^+ -каналы нейрональной мембраны, снижает электрическую активность нейронов, что имеет несомненное отношение к нейропротекции, особенно в острой и хронической стадии ЦВБ [37]. Перечисленные полиаспектные нейропротективные свойства Кавинтона позволили включить его в Клинические рекомендации Российской Федерации для лечения пациентов с ишемическим инсультом и транзиторными ишемическими атаками [38].

Винпоцетин широко используется более чем в 40 странах мира, в том числе в Японии, Венгрии, Германии, Польше и России, для лечения пациентов с цереброваскулярной патологией [39]. Проведенные многочисленные исследования подтверждают эффективность винпоцетина (Кавинтона) как нейропротектора, ноотропа и антиконвульсанта [40, 41]. Препарат прошел свыше 100 экспериментальных и клинических испытаний в Японии, России (СССР), США, Великобритании, Германии, Франции, Италии, Португалии с участием более 50 тыс. пациентов.

Говоря об удобстве приема препарата, следует особенно выделить инновационную форму Кавинтона – Кавинтон® Комфорте, которая представляет собой диспергируемые таблетки, быстро растворяющиеся при проглатывании либо во рту, если пациент испытывает трудности с проглатыванием таблеток.

Разумеется, в одной публикации невозможно перечислить результаты всех проведенных исследований как за рубежом, так и в РФ [42], которые подтверждают целесообразность назначения мультимодалного нейропротектора Кавинтон® (Кавинтон® Комфорте) при БМС.

Механизм действия винпоцетина: улучшает мозговой кровоток и обмен веществ, оказывает благоприятное воздействие на реологические свойства крови. Нейропротективное действие реализуется за счет снижения неблагоприятного влияния возбуждающих аминокислот. Блокирует Na^+ - и Ca^{2+} -каналы и NMDA- и AMPA-рецепторы. Винпоцетин стимулирует метаболизм в ГМ: увеличивает захват и потребление глюкозы и кислорода, повышает обмен серо-

тонина и норадреналина в ГМ, стимулирует норадренергическую нейромедиаторную систему и оказывает антиоксидантное действие, улучшает микроциркуляцию в ГМ за счет ингибирования агрегации тромбоцитов, снижения патологически повышенной вязкости крови, увеличения деформируемости эритроцитов и ингибирования обратного захвата аденозина, избирательно увеличивает мозговой кровоток за счет снижения церебрального сосудистого сопротивления без существенного влияния на системные показатели кровообращения, не вызывает эффект «обкрадывания» [43].

Заключение

1. В настоящее время термины «хроническая ишемия мозга», «дисциркуляторная энцефалопатия» нуждаются в пересмотре и/или уточнении, так как в формировании этих состояний могут участвовать разные патогенетические механизмы. В настоящее время предложено объединить эти патогенетические варианты собирательным термином БМС.
2. Лечение и профилактика БМС могут весьма отличаться от терапии повреждений ГМ при иных васкулярных и кардиальных заболеваниях.
3. Кавинтон® имеет установленные механизмы действия, в том числе с установлением структур-мишеней ГМ, имеет подтверждение своего нейропротективного действия в эксперименте на культурах клеток, в клинике на пациентах с разными формами ЦВБ и в длительных наблюдательных исследованиях, показавших эффективность препарата в повседневной практике. Вкупе с высокой эффективностью Кавинтон® имеет благоприятный профиль переносимости и может быть рекомендован для лечения пациентов с разными вариантами БМС.
4. В соответствии с современной теорией БМС лечение больных должно быть не курсовым (1–3 мес), а более длительным, как терапия любого хронического сосудистого заболевания.

Литература/References

1. Pantoni L. Cerebral small vessel disease: from pathogenesis and clinical characteristics to therapeutic challenges. *Lancet Neurol* 2010; 9: 689–701.
2. Wardlaw J, Smith E, Biessels G et al. Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration. *Lancet Neurol* 2013; 12 (8): 822–38. Doi: 10.1016/s1474-4422(13)70124-8.
3. Gouw A, Seewann A, Van der Flier W et al. Heterogeneity of small vessel disease: a systematic review of MRI and histopathology correlations. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010; 82 (2): 126–35. Doi: 10.1136/jnnp.2009.204685.
4. Shoamanesh A, Kwok C, Benavente O. Cerebral Microbleeds: Histopathological Correlation of Neuroimaging. *Cerebrovasc Dis*. 2011; 32 (6): 528–34. Doi: 10.1159/000331466.
5. De Reuck J, Auger F, Cordonnier C et al. Comparison of 7.0-T T2*-Magnetic Resonance Imaging of Cerebral Bleeds in Post-Mortem Brain Sections of Alzheimer Patients with Their Neuropathological Correlates. *Cerebrovasc Dis* 2011; 31 (5): 511–7. Doi: 10.1159/000324391.
6. Warlow C, Sudlow C, Dennis M et al. Stroke. *Lancet* 2003; 362: 1211–24.
7. DeBette S, Markus HS. The clinical importance of white matter hyperintensities on brain magnetic resonance imaging: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2010; 341: c3666.
8. Morris Z, Whiteley WN, Jr. Longstreth WT et al. Incidental findings on brain magnetic resonance imaging: systematic review and metaanalysis. *BMJ* 2009; 339: b3016.
9. Jackson CA, Hutchison A, Dennis MS et al. Differences between ischemic stroke subtypes in vascular outcomes support a distinct lacunar ischemic stroke arteriopathy: a prospective, hospital-based study. *Stroke* 2009; 40: 3679–84.
10. Makin SD, Turpin S, Dennis MS, Wardlaw JM. Cognitive impairment after lacunar stroke: systematic review and meta-analysis of incidence, prevalence and comparison with other stroke subtypes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013; 84: 893–900.
11. Windham BG, Griswold ME, Shibata D et al. Covert neurological symptoms associated with silent infarcts from midlife to older age: the Atherosclerosis Risk in Communities study. *Stroke* 2012; 43: 1218–23.

12. Bath PM, Wardlaw JM. Pharmacological treatment and prevention of cerebral small vessel disease: a review of potential interventions. *Int J Stroke* 2015; 10 (4): 469–78.
13. Фисенко В.П. Кавинтон (винпоцетин): новые возможности клинического применения. *Эксперим. и клин. фармакология*. 2015; 78 (10): 31–9. / Fisenko V.P. Kavinton (vinpocetine): novye vozmozhnosti klinicheskogo primeneniia. *Ekspirim. i klin. farmakologiya*. 2015; 78 (10): 31–9. [in Russian]
14. Topol E, Easton D, Harrington R et al. Randomised, double-blind, placebo-controlled, international trial of the oral IIb/IIIa antagonist lotrafiban in coronary and cerebrovascular disease. *Am Heart Assoc* 2003; 108: 399–406.
15. Bath PMW, Blann A, Smith N, Butterworth RJ. Von Willebrand factor, p-selectin and fibrinogen levels in patients with acute ischaemic and haemorrhagic stroke, and their relationship with stroke sub-type and functional outcome. *Platelets* 1998; 9: 155–9.
16. Lavallee PC, Labreuche J, Faille D et al. Circulating markers of endothelial dysfunction and platelet activation in patients with severe symptomatic cerebral small vessel disease. *Cerebrovasc Dis* 2013; 36: 131–8.
17. Allen CL, Bayraktutan U. Antioxidants attenuate hyperglycaemia-mediated brain endothelial cell dysfunction and blood-brain barrier hyperpermeability. *Diabetes Obes Metab* 2009; 11: 480–90.
18. Allen C, Srivastava K, Bayraktutan U. Small GTPase RhoA and its effector rho kinase mediate oxygen glucose deprivation-evoked in vitro cerebral barrier dysfunction. *Stroke* 2010; 41: 2056–63.
19. Shao B, Bayraktutan U. Hyperglycaemia promotes cerebral barrier dysfunction through activation of protein kinase C-beta. *Diabetes Obes Metab* 2013; 15: 993–9.
20. Farrall AJ, Wardlaw JM. Blood-brain barrier: ageing and microvascular disease—systematic review and meta-analysis. *Neurobiol Aging* 2009; 30: 337–52.
21. ВЪhm M, Cotton D, Foster L et al. Impact of resting heart rate on mortality, disability and cognitive decline in patients after ischaemic stroke. *Eur Heart J* 2012; 33: 2804–12.
22. Rothwell PM, Howard SC, Dolan E et al. Prognostic significance of visit-to-visit variability, maximum systolic blood pressure, and episodic hypertension. *Lancet* 2010; 375: 895–905.
23. Козловский В.И., Фисенко В.П. Кавинтон (Винпоцетин): фармакологические эффекты, принципы действия и применение в клинической практике. М.: Коти-Принт, 2014. / Kozlovskii V.I., Fisenko V.P. Kavinton (Vinpocetine): farmakologicheskie efekty, printsipy deistviia i primeneniye v klinicheskoi praktike. M.: Koti-Print, 2014. [in Russian]
24. Bereczki D, Fekete I. A systematic review of vinpocetine therapy in acute ischaemic stroke. *Eur J Clin Pharmacol* 1999; 55: 349–52.
25. Kiss B, Kárpáti E. Mechanism of action of vinpocetine. *Acta Pharm Hung* 1996; 66 (5): 213–24.
26. Milusheva E, Sperlagh B, Kiss B et al. Inhibitory effect of hypoxic condition on acetylcholine release is partly due to the effect of adenosine released from the tissue. *Brain Res Bull* 1990; 24: 369–73.
27. Yan C. Cyclic nucleotide phosphodiesterase 1 and vascular aging. *Clin Sci (Lond)* 2015; 129 (12): 1077–81. Doi: 10.1042/CS20150605.
28. Vas A, Christer H, Sóvágó J et al. Human positron emission tomography with oral 11C-vinpocetine. *Orv Hetil* 2003; 144 (46): 2271–6.
29. Szakáll S, Boros I, Balkay L et al. Cerebral effects of a single dose of intravenous vinpocetine in chronic stroke patients: A PET study. *J Neuroimaging* 1998; 8: 197–204.
30. Hadjiev D. Asymptomatic ischemic cerebrovascular disorders and neuroprotection with vinpocetine. *Ideggyogy Sz* 2003; 56: 166–72.
31. Бурцев Е.М., Савков В.С., Ширах В.В., Бурцев М.Е. 10-летний опыт применения кавинтона при цереброваскулярных нарушениях. *Журн. невропатологии и психиатрии им. С.С.Корсакова*. 1992; 92 (1): 56–60. / Burcev E.M., Savkov V.S., Shira
- rah V.V., Burcev M.E. 10-letnij opyt primeneniya kavintona pri cerebrovaskuljarnyh narushenijah. *Zhurn. nevropatologii i psichiatrii im. S.S.Korsakova*. 1992; 92 (1): 56–60. [in Russian]
32. Ваизова О.Е., Венгеровский А.И., Алифирова В.М. Влияние винпоцетина (Кавинтона) на эндотелиальную функцию у больных с хронической недостаточностью мозгового кровообращения. *Журн. неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова*. 2006; 16: 46–50. / Vaizova O.E., Vengerovskij A.I., Alifirova V.M. Vlijaniye vinpocetina (Kavintona) na jendotelial'nuju funkciju u bol'nyh s hronicheskoj nedostatochnost'ju mozgovogo krovoobrashhenija. *Zhurn. neurologii i psichiatrii im. S.S.Korsakova*. 2006; 16: 46–50. [in Russian]
33. Szobor A, Klein M. Ethyl apovincamate therapy in neurovascular diseases. *Arzneimittelforschung* 1976; 26: 1984–9.
34. Feher G, Koltai K, Kesmarky G et al. Effect of parenteral or oral vinpocetine on the hemorheological parameters of patients with chronic cerebrovascular diseases. *Phytomedicine* 2009; 16: 111–7.
35. Szapary L, Horvath B, Marton Zs et al. Hemorheological disturbances in patients with chronic cerebrovascular diseases. *Clin Hemorheol Microcirc* 2004; 31: 1–9.
36. Hayakawa M. Effect of vinpocetine on red blood cell deformability in stroke patients. *Arzneimittelforschung* 1992; 42: 425–7.
37. Sitges M, Aldana BI, Reed RC. Effect of the Anti-depressant Sertraline, the Novel Anti-seizur Drug Vinpocetine and Several Conventional Antiepileptic Drugs on the Epileptiform EEG Activity Induced by 4-Aminopyridine. *Neurochem Res* 2016. [Epub ahead of print].
38. Клинические рекомендации по ведению больных с ишемическим инсультом и транзиторными ишемическими атаками. Утверждены решением Президиума Всероссийского общества неврологов. 17.02.2015. (Под ред. Л.В.Стаховской). М., 2015. / Klinicheskie rekomendatsii po vedeniu bol'nykh s ishemicheskim insultom i tranzitornymi ishemicheskimi atakami. Uтверzhdeny resheniem Prezidiuma Vserossiiskogo obshchestva nevrologov. 17.02.2015. (Pod red. L.V.Stakhovskoi). M., 2015. [in Russian]
39. Карпов А.В. Применение препарата кавинтон Форте у больных с дисциркуляторной энцефалопатией. http://www.rmj.ru/articles/nevrologiya/Primenenie_preparata_kavinton_Forte_u_bolnyh_s_discirkulyatornoj_encefalopatiey/07 / Karpov A.V. Primeneniye preparata kavinton Forte u bol'nykh s distirkulyatornoi entsefalopatiei. http://www.rmj.ru/articles/nevrologiya/Primenenie_preparata_kavinton_Forte_u_bolnyh_s_discirkulyatornoj_encefalopatiey/07 [in Russian]
40. Танашиян М.М., Домашенко М.А. Опыт применения винпоцетина (Кавинтона) в клинической ангионеврологии. *Атмосфера. Нервные болезни*. 2011; 2: 12–4. / Tanashian M.M., Domashenko M.A. Opyt primeneniia vinpocetina (Kavintona) v klinicheskoi angionevrologii. *Atmosfera. Nervnye bolezni*. 2011; 2: 12–4. [in Russian]
41. Patyar S, Prakash A, Modi M, Medhi B. Role of vinpocetine in cerebrovascular diseases. *Pharmacol Rep* 2011; 63 (3): 618–28.
42. Табеева Г.Р. Клиническая феноменология, механизмы формирования и патогенетическая терапия ранних проявлений хронической ишемии мозга. *Клин. фармакология и терапия*. 2015; 24 (4): 11–7. / Tabeeva G.R. Klinicheskaia fenomenologiya, mekhanizmy formirovaniia i patogeneticheskaja terapiia rannikh proiavlennii khronicheskoi ishemii mozga. *Klin. farmakologiya i terapiia*. 2015; 24 (4): 11–7. [in Russian]
43. Государственный реестр лекарственных средств. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Кавинтон® Комфорте. http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?idReg=143680&t= / Gosudarstvennyi reestr lekarstvennykh sredstv. Instruksiia po primeneniui lekarstvennogo preparata dlia meditsinskogo primeneniia Kavinton® Komforte. http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?idReg=143680&t=

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Есин Радий Германович – д-р мед. наук, проф. каф. неврологии и мануальной терапии ГБОУ ДПО КГМА, проф. каф. русского языка и прикладной лингвистики Института филологии и межкультурной коммуникации ФГАУ ВО КФУ. E-mail: ksm@mi.ru

Есин Олег Радиевич – канд. мед. наук, врач-невролог МСЧ ФГАУ ВО КФУ, доц. каф. русского языка и прикладной лингвистики Института филологии и межкультурной коммуникации, ассистент каф. фундаментальной медицины ФГАУ ВО КФУ. E-mail: Unclinic@kpfu.ru

Хайруллин Ильшат Хамзевич – врач-невролог МСЧ ФГАУ ВО КФУ. E-mail: Unclinic@kpfu.ru