

К.м.н. Д.С. КАСАТКИН
Поликлиника №5, Ярославль
Polymorphic effects of cavinton: experimental and clinical evidence
D.S. K A S A T K I N

ПОЛИМОДАЛЬНОСТЬ ЭФФЕКТОВ ПРЕПАРАТА КАВИНТОН: ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ И КЛИНИЧЕСКИЕ ДОКАЗАТЕЛЬСТВА

Ключевые слова: Кавинтон, эффективность, безопасность, хроническая ишемия головного мозга.
Key words: vinpocetine (cavinton), efficacy, safety, chronic brain ischemia.

За последние 15 лет данные, накопленные в нейронауках, привели к полной реорганизации знаний в этой области и к иному пониманию функционирования нервной системы. Изменения в фундаментальных представлениях о базовых физиологических и патологических процессах, протекающих в нервной ткани, заставили по-новому взглянуть на клинику, патогенез и лечение многих неврологических заболеваний.

Независимо от причинного фактора, механизмы повреждения нейронов могут носить специфический и неспецифический характер. К неспецифическим механизмам альтерации относятся: нарушения энергообеспечения нейронов; расстройства синтеза белка; дисбаланс ионов и жидкости в нейронах; повреждение мембран в результате перекисного окисления липидов; апоптоз. Патогенетическую основу большинства форм специфического повреждения нейронов составляют нарушения специфических для нейрона процессов метаболизма нейромедиаторов (синтеза, аксонального транспорта, секреции, удаления и утилизации). Механизмы повреждения нейронов тесно взаимосвязаны и нередко потенцируют друг друга, образуя порочный круг, в связи с чем для лечения неврологических расстройств перспективным будет препарат, препятствующий возможно большему числу механизмов альтерации нейронов, при этом положительно влияющий на уровень мозгового кровотока и микроциркуляции. Одним из лекарственных средств, обладающих подобными эффектами, является Кавинтон [1].

Основным показанием для применения Кавинтона являются хронические расстройства мозгового кровообращения [1, 2], однако активно обсуждается вопрос об использовании препарата как при острых нарушениях мозгового кровообращения [3], так и при нейродегенеративных заболеваниях (болезнь Альцгеймера) [4, 5].

Кавинтон был синтезирован в конце 60-х годов XX века и зарегистрирован как лекарственный препарат под коммерческим названием Кавинтон (Гедеон Рихтер) в 1978 г. Препарат является полусинтетическим производным алкалоида винкамина, содержащегося в растении барвинке (*Vinca minor* L. и *Vinca erecta* Rgl. et Schmalth) семейства кугровых (*Arcynaceae*). Выделенный из барвинка алкалоид винкамин (метилловый эфир винкаминовой кислоты) – девинкан – был предложен для применения в качестве сосудорасширяющего средства. В результате клинических исследований было установлено, что девинкан особенно эффективен при нарушениях мозгового кровообращения, в дальнейшем на его основе венгерскими учеными был создан препарат Кавинтон. В настоящий момент Кавинтон широко используется в клинической практике в 47 странах мира, в том числе в Венгрии, Японии, Германии, Польше и России [6].

Основой сосудистого эффекта Кавинтона является воздействие на метаболизм циклических нуклеотидов в клетках гладкой мускулатуры сосудистой стенки путем торможения Ca^{2+} кальмодулин-зависимой фосфодиэстеразы 1-го типа [7]. Этот эффект приводит к преобладанию цАМФ над цГМФ, что способствует релаксации сосудов головного мозга, снижает агрегацию тромбоцитов [8] и патологически увеличенную вязкость крови [9], нормализует деформируемость эритроцитов [10, 11].

Важным представляется тот факт, что Кавинтон избирательно повышает мозговой кровоток [12-14], уменьшает сопротивление мозговых сосудов без воздействия на системное кровообращение (практически не влияя на артериальное давление, минутный объем, частоту сердечных сокращений, общее периферическое сопротивление) [15, 16]. Он не вызывает феномена «обкрадывания», а наоборот, улучшает кровоснабжение пораженной области, причем кровоток в интактной зоне мозга сохраняется неизменным [16-18].

При пероральном приеме Кавинтона у пациентов пожилого и старческого возраста с явлениями сенильной деменции в течение 3 нед в дозе 15-30 мг в сутки параллельно с увеличением концентрации АТФ в эритроцитах наблюдается усиление сродства гемоглобина к кислороду и его способности отдавать кислород [19]. Препарат активизирует дефицитный обмен веществ и увеличивает энергетическую емкость мозга путем улучшения утилизации глюкозы, кислорода и темпов синтеза АТФ. При помощи позитронно-эмиссионной томографии было показано увеличение доставки глюкозы (захвата и высвобождения) через гематоэнцефалический барьер [20, 21].

Нейропротективные эффекты Кавинтона, вероятнее всего, опосредованы несколькими механизмами. Ингибирование вольтажзависимых натриевых каналов на фоне приема Кавинтона в условиях эксперимента приводит к замедлению накопления натрия в клетке, снижая тем самым токсический эффект оксидантного стресса при аноксии и повреждения при реперфузии [22-24]. Антиоксидантный эффект препарата проявляется вследствие снижения активности перекисного окисления липидов в синапсоммах [25, 26]. В условиях экспериментальной ишемии Кавинтон снижал размеры очага некроза нервной ткани на 60% [22]; по антиоксидантной активности в исследованиях на животных Кавинтон достоверно превосходил пентоксифиллин и пирацетам [27, 28].

Также на фоне приема Кавинтона отмечено снижение эксайтотоксичности и апоптоза за счет блокирования NMDA-рецепторов и снижения поступления ионов Ca^{2+} в клетку [29-31].

Дополнительным важным фактором является усиление структурной динамики дендритов клеток коры в виде увеличения и удлинения шипиков, что приводит к увеличению пластичности нейронов, особенно в области гиппокампа [32, 33], и, вероятно, лежит в основе усиления когнитивных функций на фоне приема Кавинтона [34]. Эффект, повидимому, является следствием блокирования поступления ионов кальция и натрия в клетку и усиления активности элементов цитоскелета нейронов [35, 36].

Помимо сосудистого и нейропротективного эффекта Кавинтон обладает влиянием на нейромедиаторные системы мозга, усиливая внутримозговой обмен норадреналина и серотонина [37] и стимулируя восходящую норадренергическую систему, в частности голубое ядро ствола [38].

Исследования эффективности Кавинтона

На настоящий момент проведено 7 двойных слепых плацебо-контролируемых исследований, продемонстрировавших эффективность Кавинтона.

Впервые исследование Кавинтона в сравнении с плацебо было проведено G. Lipani в 1984 г. [39]. В исследование были включены 44 пациента с хронической ишемией мозга, транзиторными ишемическими атаками и умеренными когнитивными расстройствами, распределенных в 2 группы: 22 больных получали Кавинтон в дозе 30 мг в сутки в течение 1 мес, затем 15 мг в сутки в течение последующих 2 мес, другие 22 пациента в течение 3 мес получали плацебо. Оценка результатов проводилась с использованием шкалы общего клинического впечатления (Clinical Global Impression – CGI), шкалы клинической гериатрической оценки Сандоз (Sandoz Clinical Assessment Geriatric Scale – SCAG), миниопросника психического статуса.

(Mini Mental State Examination – MMSE), показателей неврологического статуса. Были получены достоверные отличия показателей в группе Кавинтона по сравнению с плацебо на 30-й и 90-й дни исследования.

В исследование M. Peruzza и M. DeJakobis [40] были включены 40 пациентов с дегенеративными заболеваниями центральной нервной системы, разделенных на 2 группы по 20 человек. Дизайн и методы оценки были аналогичны исследованию G. Lipani. По шкале CGI в конце лечения наблюдалось снижение балльной оценки у 80% больных, получавших Кавинтон, против 0 в группе плацебо ($p < 0,001$). Аналогичные различия были получены по шкалам SCAG и MMSE. При оценке неврологического статуса наблюдалось достоверное ($p < 0,001$) улучшение клинической картины в основной группе, наиболее выраженное в двигательной и речевой сферах.

Аналогичное по дизайну и числу пациентов ($n=40$) исследование было проведено E. Manconi и соавт. [41]. В конечной точке исследования у 87% больных основной группы, лечившихся Кавинтоном, наблюдалось снижение балла по шкале CGI против 11% в группе плацебо ($p < 0,001$); при оценке неврологического статуса выраженные улучшения наблюдались у 59% больных, получавших Кавинтон, против 6% в группе плацебо ($p < 0,001$). Аналогичные различия были получены по шкалам SCAG и MMSE.

В исследование E. Fenzi и соавт. [42] вошел 201 пациент с умеренным психоорганическим синдромом ишемического и нейродегенеративного характера; 105 больных основной группы получали Кавинтон в дозе 60 мг в сутки в течение 1 года, 96 больных группы сравнения получали плацебо. В оценке результатов использовались шкала CGI, короткий синдромальный тест (Syndrome short test – SST) и индекс активности (Condition-index – CI).

Показатели CGI через 6 и 12 мес лечения были достоверно ниже в группе Кавинтона, а индекс активности достоверно выше. Клиническое улучшение в неврологическом статусе через 12 мес наблюдалось у 86,7% пациентов основной группы против 54,2% в группе плацебо ($p < 0,001$).

Исследование R. Balestrieri и соавт. [43] соответствовало по дизайну ранее проведенным итальянским исследованиям [40-42], существенным отличием данного исследования явилось включение только пациентов с хронической ишемией мозга ($n=80$). Снижение балла по шкале CGI через 90 дней лечения Кавинтоном

составило 44% против 13% в группе плацебо ($p < 0,001$). Улучшение наблюдалось также по шкалам SCAG и MMSE, при этом показатели были достоверно выше в основной группе.

В исследовании Н. Fuchs и Н. Erzigkeit [44] было проведено сравнение 3 групп пациентов с умеренным психоорганическим синдромом без дифференцировки по этиологии ($n=165$): 2 основных групп, получавших Кавинтон в дозах 60 и 30 мг в сутки (55 и 56 больных соответственно), и группы плацебо ($n=54$). Длительность исследования составила 16 нед. При оценке результатов использовались шкалы CGI, SST и CI. После 16 нед. лечения показатель CGI был достоверно ниже в обеих основных группах по сравнению с группой плацебо ($p < 0,001$). Уровень CI достоверно не отличался.

L. Vláha и соавт. [45] провели исследование в 4 параллельных группах ($n=213$), в течение 12 нед получавших Кавинтон в дозах 60, 30 и 15 мг в сутки и плацебо (53, 55, 50 и 55 больных соответственно). В дополнение к шкалам CGI и SST была использована шкала депрессии (Erlangen depression scale – EDS). Через 3 мес терапии показатель CGI был достоверно ниже во всех группах, получавших Кавинтон, по сравнению с плацебо ($p < 0,001$). Показатель по шкале EDS в группах лечения был ниже, чем в группе плацебо, однако достоверность отличий имела пороговые значения.

Результаты всех 7 исследований обобщены в метаанализе, включившем данные о 731 пациенте [46].

Отдельно были проанализированы данные имевших сходный дизайн итальянских исследований ($n=204$) по показателю CGI, при этом было получено достоверное снижение на 1,22 балла (доверительный интервал, ДИ – 1,01-1,43; $p < 0,001$) в основной группе по сравнению с группой плацебо на 30-й день и на 1,1 балла (ДИ – 0,89-1,31; $p < 0,001$) на 90-й день исследования.

Вторая часть мета-анализа включила в себя результаты 3 исследований пациентов с умеренным психоорганическим синдромом на фоне хронической ишемии мозга, проводившихся в Германии ($n=527$). Учитывая различия в дизайне исследований, в анализ были включены лишь результаты первых 12 нед лечения, при этом оценивалась достоверность отличий всех групп, леченных Кавинтоном (30 и 60 мг в сутки) против групп плацебо. По шкале CGI было выявлено достоверное снижение балла по сравнению с плацебо – на 0,52 балла (ДИ – 0,35-0,7; $p < 0,001$). Аналогичные результаты продемонстрировали данные короткого SST – снижение на 0,66 балла (ДИ 0,08-1,24; $p=0,027$). Показатели CI также улучшились, однако отличались по уровню статистической значимости в ряду исследований (от $p < 0,001$ до $p=0,073$). Показатель депрессии EDS отличался в группах лечения, однако эффект находился на уровне пороговых значений.

Эффективность Кавинтон доказана также в ряде открытых и сравнительных исследований.

A. Szobor и M. Klein [47] исследовали эффективность Кавинтона в группе пациентов с церебральным атеросклерозом, гипертонической энцефалопатией, хронической недостаточностью мозгового кровообращения. В исследование были включены 100 пациентов, которые получали Кавинтон в дозе 30-45 мг в сутки перорально и в виде комбинации (перорально и инфузионно). По результатам исследования выявлено значимое улучшение клинического состояния в исследуемой группе.

В исследовании E. Burtsev и соавт [2], опубликованном в 1992 г., подведены итоги 10-летнего исследования применения Кавинтона у пациентов с различными формами цереброваскулярных заболеваний. Обзор включил в себя данные 967 пациентов. Наилучший результат получен у пациентов с ранними формами хронических заболеваний (вегетативная дисфункция, ранние стадии дисциркуляторной энцефалопатии).

Исследования безопасности Кавинтона

В открытом клиническом исследовании, проведенном T. Perényi и соавт. [48], 100 пациентов получали Кавинтон в дозе 15 мг в сутки в течение 1 года, при этом ЭКГ-мониторинг не выявил значимых изменений и случаев аритмии. Аналогичные результаты имело и исследование, проведенное в Японии в рамках III фазы клинического испытания Кавинтона, включившее около 8000 пациентов в 1420 центрах [49].

Для уточнения аритмогенного влияния Кавинтона С. Farsang и соавт. [50] было проведено 2-летнее двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование, включившее данные о 85 пациентах, страдавших различными хроническими заболеваниями сердца. По результатам исследования был сделан вывод, что ни Кавинтон, ни плацебо не влияли на частоту сердечных сокращений, длительность интервалов P-Q, Q-R-S, Q-T и S-T, не вызывали экстрасистол и не изменяли формы пика T, т.е. длительный пероральный прием Кавинтона не приводит к возникновению аритмий.

В 1998 г. по результатам метаанализа венгерской и международной литературы было установлено, что ни пероральное, ни внутривенное лечение Кавинтоном не оказывало какого-либо значимого эффекта на сердечный ритм и проводимость даже при наличии факторов риска аритмии [46].

Тем не менее, 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, применении лекарственных препаратов, являющихся блокаторами калиевых каналов (амиодарон, соталол) или ингибиторами цитохрома P450 (циметидин, кларитромицин, флуоксетин и др.), парентеральную терапию Кавинтоном следует проводить под контролем ЭКГ. Поскольку Кавинтон обычно применяют в повышающихся дозах (начиная с 20-25 мг и доходя до 60 мг в сутки), рекомендуется проведение ЭКГ после первой инфузии и после достижения максимальной дозы. В случае удлинения интервала Q-T (что в норме бывает редко) следует рассмотреть возможность снижения дозы Кавинтона или отмены препарата.

Важным аспектом применения Кавинтона является отсутствие влияния на функцию печени, в том числе на систему ферментов, метаболизирующих лекарственные вещества, а также отсутствие влияния на нормальные и патологически измененные функции почек [46]. В специально проведенных исследованиях не обнаружено взаимодействия Кавинтона с бета-блокаторами (хлоранолол, пиндолол), клопамидом, метилдопой, дигоксином и гипотиазидом. Препарат может быть использован в обычных дозах у пациентов с почечной и печеночной недостаточностью; у него отсутствует кумулятивный эффект.

Кавинтон для инфузий химически несовместим с гепарином, поэтому эти препараты нельзя вводить в одном шприце, хотя возможно последовательное введение.

Е.И. Чукановой в 2003 г. было проведено фармакоэкономическое исследование нейрометаболических препаратов [51], включившее данные о 532 пациентах с дисциркуляторной энцефалопатией I и II стадии. Показано, что применение Кавинтона способствует регрессу или стабилизации прогрессирования неврологических расстройств, при этом препарат имеет хороший профиль переносимости, стоимость курсового лечения и коэффициент «затраты/эффективность» оказались наиболее благоприятными по сравнению с другими препаратами.

Таким образом, несмотря на длительную историю применения Кавинтона в широкой клинической практике (более 30 лет), 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 числом новых лекарственных средств на фармакологическом рынке.

Литература

1. Kiss B., Karpati E. Mechanism of action of vinpocetine. 1. *Acta Pharm Hung* 1996; 66: 213–224.
2. Burtsev E., Savkov V., Shprakh V. et al. 10-year experience with using Cavinton in cerebrovascular disorders. *J Nevropatol Psihiat* 1992; 92: 56–60.
3. Bereczki D., Fekete I. A systematic review of vinpocetine therapy in acute ischaemic stroke. *Eur J Clin Pharmacol* 1999; 55: 349–352.
4. Cervenka F., Jahodřr L. Plant metabolites as nootropics and cognitives. *Ceska Slov Farm* 2006; 55: 5: 219–229.
5. Thal L.J., Salmon D.P., Lasker B. et al. The safety and lack of efficacy of vinpocetine in Alzheimer's disease. *J Am Geriatr Soc* 1989; 37: 515–520.
6. Karpati E., Biro K., Kukorelli T. Investigation of vasoactive agents with indole skeletons at Richter Ltd. *Acta Pharm Hung* 2002; 72: 25–36.
7. Kim D., Rybalkin S.D., Pi X. et al. Upregulation of phosphodiesterase 1A1 expression is associated with the development of nitrate tolerance. *Circulation* 2001; 104: 19: 2338–2343.
8. Chiu P.J., Tetzloff G., Ahn H.S. et al. Comparative effects of vinpocetine and 8-Brcyclic GMP on the contraction and ⁴⁵Ca fluxes in the rabbit aorta. *Am J Hypertens* 1988; 1: 262–268.
9. Osawa M., Maruyama S. Effects of TCV-3B (vinpocetine) on blood viscosity in ischemic cerebrovascular diseases. *Ther Hung* 1985; 33: 7–12.
10. Hayakawa M. Effect of vinpocetine on red blood cell deformability in stroke patients. *Arzneim Forschung* 1992; 42; 4: 425–427.
11. Kuzuya F. Effects of vinpocetine on platelet aggregability and erythrocyte deformability. *Geriatr Med* 1982; 20: 151–156.
12. Imamoto T., Tanabe M., Shimamoto N. et al. Cerebral circulatory and cardiac effects of vinpocetine and its metabolite, apovincaminic acid, in anaesthetized dogs. *Arzneimittelforschung* 1984; 34: 161–169.
13. Miyazaki M. The effect of cerebral vasodilator, vinpocetine, on cerebral vascular resistance evaluated by the Doppler ultrasonic technique in patients with cerebrovascular diseases. *Angiol* 1995; 46: 53–58.
14. Shibota M., Kakihana M., Nagaoka A. The effect of vinpocetine on brain glucose uptake in mice. *Nippon Yakurigaku Zasshi* 1982; 80: 221–224.
15. Solti F. Cavinton, a new cerebral vasodilator. *Ther Hung* 1979; 27: 1: 15–16.
16. Solti F., Iskum M., Czako E. Effect of ethyl apovincamate on cerebral circulation. *Studies in patients with obliterative cerebral arterial disease. Arzneim-Forschung* 1976; 26: 1945–1947.
17. Лебедева Н.В. Значение препарата кавинтон в лечении больных с острой и хронической сосудистой мозговой недостаточностью. В кн.: Кавинтон и возможности его применения в медицинской практике. М 1986; 29–35.
18. Tamaki N., Kusunoki T., Matsumoto S. The effect of vinpocetine on cerebral blood flow in patients with cerebrovascular disorders. *Ther Hung* 1985; 33: 13–21.
19. Tohgi H., Sasaki K., Chiba K. et al. Effect of vinpocetine on oxygen release of hemoglobin and erythrocyte organic polyphosphate concentrations in patients with vascular dementia of the Binswanger type. *Arzneimittelforschung* 1990; 40: 6: 640–643.
20. Szakall Sz., Boros L., Balkay L. Cerebral effects of a single dose of intravenous vinpocetine in chronic stroke patients: a PET study. *J Neuroimagine* 1998; 8: 197–204.
21. Szilagyi G., Nagy Z., Balkay L. et al. Effects of vinpocetine on the redistribution of cerebral blood flow and glucose metabolism in chronic ischemic stroke patients: a PET study. *Neurol Sci* 2005; 229–230: 1: 275–284.
22. Bonocz P., Gulyas B., Adam-Vizi V. et al. Role of sodium channel inhibition in neuroprotection: effect of vinpocetine. *Brain Res Bull* 2000; 53: 245–254.
23. Molnar P., Erdo S.L. Vinpocetine is as potent as phenytoin to block voltagegated Na⁺ channels in rat cortical neurons. *Eur J Pharmacol* 1995; 273: 303–306.
24. Urenjak J., Obrenovitch T.P. Pharmacological modulation of voltagegated Na⁺ channels: a rational and effective strategy against ischemic brain damage. *Pharmacol Rev* 1996; 48: 21–67.
25. 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.
26. Stolc S. Indole derivatives as neuroprotectants. *Life Sci* 1999; 65: 1943–1950.
27. Gabryel B., Adamek M., Pudelko A. et al. Piracetam and vinpocetine exert cytoprotective activity and prevent apoptosis of astrocytes in vitro in hypoxia and reoxygenation. *Neurotoxicology* 2002; 23: 19–31.
28. Horvath B., Marton Z., Halmosi R. et al. In vitro antioxidant properties of pentoxifylline, piracetam, and vinpocetine. *Clin Neuropharmacol* 2002; 25: 37–42.
29. Miyamoto M., Murphy T.H., Schnaar R.L. et al. Antioxidants protect against glutamate-induced cytotoxicity in a neuronal cell line. *J Pharmacol Exp Ther* 1989; 250: 1132–1140.

30. Nyakas C., Felszeghy 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 Neurosci Ther* 2009; 15: 89–99.
31. Tarnok K., Kiss E., Luiten P.G.M. et al. Effects of Vinpocetine on mitochondrial function and neuroprotection in primary cortical neurons. *Neurochemistry International* 2008; 53: 289–295.
32. Engert F., Bonhoeffer T. Dendritic spine changes associated with hippocampal long-term synaptic plasticity. *Nature* 1999; 399: 66–70.
33. Maletic-Savatic M., Malinow R., Svoboda K. Rapid dendritic morphogenesis in CA1 hippocampal dendrites induced by synaptic activity. *Science* 1999; 283: 1923–1927.
34. Hindmarch I., Fuchs H.H., Erzigkeit H. Efficacy and tolerance of vinpocetine in ambulant patients suffering from mild to moderate organic psychosyndromes. *Int Clin Psychopharmacol* 1991; 6: 31–43.
35. Fischer M., Kacch S., Knutti D. et al. Rapid actin-based plasticity in dendritic spines. *Neuron* 1998; 20: 847–854.
36. Lombillo V.A., Stewart R.J., McIntosh J.R. Minus-end-directed motion of kinesin-coated microspheres driven by microtubule depolymerization. *Nature* 1995; 373: 161–164.
37. 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: 263–279.
38. Gaal L., Molnar P. Effect of vinpocetine on noradrenergic neurons in rat locus coeruleus. *Eur J Pharmacol* 1990; 187: 3: 537–539.
39. Lipani G. A double-blind parallel group placebo controlled evaluation of the safety and efficacy of vinpocetine in the treatment of patients with chronic vascular or degenerative senile cerebral dysfunction. Garibaldi Provincial General Hospital. Catania, Italy: Protocol 1984; 84–175.
40. Peruzza M., DeJakobis M. A double-blind placebo controlled evaluation of the efficacy and safety of vinpocetine in the treatment of patients with chronic vascular or degenerative senile cerebral dysfunction. *Adv Ther* 1986; 3: 4: 201–209.
41. 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: 702–709.
42. 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. A. Bes et al. 1986; 580–585.
43. 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: 425–430.
44. Fuchs H.H., Erzigkeit H. Efficacy and tolerance of vinpocetine in dementia. *Psychopharmacology* 1988; 96: Suppl: Abstr 25: 43.08.
45. Blaha L., Erzigkeit H., Adameczyk A. et al. Clinical evidence of the effectiveness of vinpocetine in the treatment of organic psychosyndrome. *Human Psychopharmacol* 1989; 4: 103–111.
46. Nagy Z., Vargha P., Kovacs L. et al. Metaanalysis of cavinton. *Praxis* 1998; 7: 63–68.
47. Szobor A., Klein M. Ethyl apovincaminat therapy in neurovascular disease. *Arzneim-Forsch* 1976; 26: 10: 1984–1989.
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: 2875–2876.
49. Ebi O. Open-labeled phase III clinical trials with vinpocetine in Japan. *Ther Hung* 1985; 33: 1: 41–49.
50. Farsang C., Kertész G., Bónki M.C. et al. Effect of two years' Cavinton treatment on the ECG. *Ther Hung* 1987; 35: 3: 125–128.
51. Чуканова Е.И. Опыт длительного курсового применения нейрометаболических препаратов в лечении хронической церебральной сосудистой недостаточности (фармакоэкономические аспекты). *Качество клин практ* 2003; 4: 1–5.

Брошюра подготовлена по материалам статьи опубликованной в журнале «Неврология и психиатрия. Инсульт» т. 110, выпуск 2, №9, 2010 г.