

Нейропротективная терапия при латентных формах недостаточности мозгового кровообращения как первичная профилактика ишемического инсульта

Димитер Хаджиев

Введение

Клиническим проявлениям недостаточности мозгового кровообращения (НМК) часто предшествует фаза латентной ишемии мозга. Ее развитие сильно увеличивает риск инсульта - выявлено, что заболеваемость инсультом при этом в 3 раза выше, чем в контрольной группе. Скрининг больных позволяет выявить патологию, для проведения первичной профилактики ишемического инсульта в наиболее благоприятных условиях - показано, что предварительное применение нейрометаболически активных веществ более эффективно, чем после развития ишемического повреждения. Поэтому профилактическая фармакологическая защита нервной ткани привлекает к себе все больший интерес. Из-за разнообразия механизмов, приводящих к повреждению нейронов при ишемии мозга, следует рассмотреть эффективность препаратов комплексного нейропротективного действия - влияющих одновременно на разные элементы каскада ишемических реакций. Таким является этилаповинкамнат, известный в практике как кавинтон.

Методы

Наиболее важными диагностически явились нейрографические, в т.ч. компьютерная (КТ), магниторезонансная (МРТ) и позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ), а также нейропсихологические методы.

Результаты

Зафиксировано проявление латентной НМК рядом проходящих неспецифических жалоб на

ДИМИТЕР ХАДЖИЕВ - профессор, доктор медицинских наук Президент Ассоциации профилактики и лечения инсульта, главный редактор журнала "Цереброваскулярные заболевания", Председатель консультативного Комитета по цереброваскулярным заболеваниям Министерства здравоохранения Республики Болгария.

Автор либо соавтор 49 монографий и более чем 400 статей, посвященных диагностике и лечению цереброваскулярных заболеваний.

фоне интеллектуальных и психоэмоциональных нагрузок, что подтверждает диагностическую важность указанных выше методов. Показано, что кавинтон улучшает церебральный кровоток и гемореологические параметры и влияет на основные элементы каскада ишемических реакций, обеспечивая прямую защиту нервной ткани. Данные ПЭТ подтвердили, что введение кавинтона улучшает метаболизм мозга не только в области ишемии, но и в здоровом полушарии. Отмечено ослабление субъективных жалоб, улучшение памяти и оптимизация биоэлектрической активности мозга. Полученные результаты соотносятся с данными метаанализа итальянских и немецких рандомизированных исследований эффективности кавинтона с двойным слепым плацебо-контролем.

Заключение

Кавинтон, комплексно обеспечивающий прямую и опосредованную нейропротекцию, следует рассматривать в ряду базовых средств патогенетического лечения латентной НМК. Специфика распределения ЭА в мозге позволяет рекомендовать его применение в случаях ухудшения памяти, связываемого с НМК. Показано, что долгосрочное применение препарата улучшает функцию памяти.

Клиническим проявлениям ишемии мозга часто предшествует фаза латентных нарушений, к которым относятся асимптоматические ишемические нарушения мозгового кровообращения (АИНМК), известные как начальные формы сосудистых заболеваний нервной ткани [50], и преклиническая недостаточность мозгового кровообращения [14]. По классификации нарушений мозгового кровообращения (НМК), разработанной под руководством Дж. Виснанта [4], к асимптоматическим нарушениям относят состояния, при которых отсутствуют церебральные или офтальмологические симптомы сосудистых заболеваний. Недавно Американская ассоциация кардиологии (АНА) предложила термин "субклиническое заболевание", обознача-

ющий состояние, при котором отсутствуют клинические симптомы и признаки заболевания. Это состояние, выявляемое неинвазивными методами, связано как с распространенностью, так и с заболеваемостью инсультом [46].

Субклинические стадии НМК включают атеросклероз сонных артерий с наличием бляшек и асимптоматического стеноза сонных артерий (АССА), "немой" инфаркт мозговой ткани (МИМ), ишемию белого вещества мозга и атрофию мозговой ткани.

Скрининг больных неинвазивными методами - путем анализа церебрального кровотока и метаболизма - позволяет выявить больных с АИНМК для проведения первичной профилактики с помощью медицинских, хирургических и немедицинских средств.

АИНМК чаще всего вызывается атеросклерозом и артериальной гипертонией (АГ). Важную роль в их этиологии также играют сердечные заболевания.

Атеросклероз приводит к стенозу или блокаде интра- и экстракраниальных артерий. В нескольких популяционных эпидемиологических исследованиях разными методами ультразвуковой диагностики показано, что сужение просвета сосудов на 50% и более наблюдаются у 2-8% взрослых людей, а общая распространенность атеросклероза среди населения в целом составляет 2-7% [9]. В Болгарии АССА имеется у 6,4% людей в возрасте 50-79 лет [33].

АССА часто сопровождается МИМ. Методом компьютерной томографии (КТ) МИМ выявляется у 13-19% людей с АССА. У больных с АССА МИМ чаще затрагивает кору, но в 40% случаев поражает и глубокие структуры мозга [38].

МИМ часто наблюдается у больных с АГ из-за констрикции артериол, снабжающих кровью белое вещество мозга; в этих случаях МИМ может не сопровождаться стенозом сонных или вертебральных артерий.

Методом магниторезонансной томографии (МРТ) показано, что МИМ чаще встречается у больных с измененным - как повышенным, так и пониженным- артериальным давлением. Частота МИМ увеличивается с возрастом и при недостаточном лечении артериальной гипертонии [22], когда она может достигать 75%. У больных с АГ МИМ обычно затрагивает глубокие структуры мозга, которые кровоснабжаются через артерии, имеющие мало анастомозов. При эффективном лечении АГ частота МИМ снижается [52], но МИМ также наблюдается у больных с артериальной гипотонией, в том числе "ночной" [56].

МИМ часто обнаруживается у больных с ишемической болезнью сердца. Методом МРТ МИМ выявляется у 77% больных, имеющих

поражение 2 или 3 коронарных артерий, но в половине случаев при этом также имеется сужение просвета сонных или вертебральных артерий на 50% и более [23].

Другой причиной МИМ является фибрилляция предсердий. Методом КТ МИМ обнаруживается у 36,7% таких больных [42].

Недавно было высказано предположение о том, что развитие МИМ связано с действием определенных генетических факторов; общепризнано, что фактором риска развития МИМ является уровень аполипротеина А [39].

Другой субклинической формой АИНМК является ишемия белого вещества паражелудочковых и глубоких структур мозга. Эту форму АИНМК выявляют по повышенной яркости этих структур на МРТ - томограмме, что связано с их хронически ослабленным кровоснабжением [55]. Ишемия белого вещества повышает риск инсульта независимо от действия других сосудистых факторов риска.

АИНМК также связано с атрофией мозговой ткани, которую выявляют путем КТ или МРТ. Атрофия проявляется расширением и/или увеличением желудочков мозга и имеет четкую тенденцию к прогрессированию. Скорость прогрессирования атрофии в значительной степени зависит от наличия МИМ и ишемического поражения околожелудочкового белого вещества [40].

Гемодинамические и метаболические нарушения при АИНМК характеризуются ослаблением регионального церебрального кровотока (РЦК) и повышением коэффициента экстракции кислорода из крови (КЭК), т.е. состоянием, называемым "бедное кровоснабжение", или "синдром критической перфузии". В условиях уменьшения гемодинамических и метаболических резервов мозговой ткани избыточная нагрузка и стресс приводят к временному несоответствию церебрального кровотока и потребности мозга в кислороде [14]. В результате сниженного поступления в мозг кислорода и глюкозы, в зависимости от степени и длительности этого снижения, может развиваться клинически бессимптомное повреждение нейронов.

В недавно проведенных исследованиях церебральной гемодинамики и метаболизма у больных с МИМ методом позитронной эмиссионной томографии (ПЭТ) выявлено ослабление кровотока и повышение индекса экстракции кислорода в коре мозга, т.е. "бедное кровоснабжение". Также было показано, что МИМ в субкортикальных структурах может ослаблять не только кровоток, но и метаболизм в коре мозга [57].

Помимо гемодинамических и метаболических нарушений, вызываемых стенозом внутри-

и внемозговых артерий, в патогенезе АИНМК важную роль играет локальное увеличение вязкости крови. Оно определяется главным образом сниженной эластичностью и усиленной агрегацией эритроцитов, адгезией тромбоцитов и агрегацией и повышенной концентрацией фибриногена в плазме крови. Нарушение реологических свойств крови приводит к дополнительному ухудшению церебральной микроциркуляции [18].

Другой механизм патогенеза АИНМК заключается в блокаде некоторых артериол мозга. В результате формируются лакунарные инфаркты, которые могут оставаться асимптоматическими [54]. МИМ также вызываются эмболией мелких артерий мозга; тромбы могут иметь внутрисердечное или артериальное происхождение.

АИНМК проявляется рядом преходящих неспецифических жалоб, которые обычно возникают после умственной нагрузки и стресса. Чаще всего больные жалуются на головную боль, головокружение и некоторое ухудшение памяти. Также обнаруживаются эмоциональная нестабильность, депрессия или тревога. Часто имеются нарушения сна [14].

Клинические проявления АИНМК обычно бывают слабыми и неспецифическими. Они также наблюдаются и при других неврологических и психических заболеваниях. Поэтому диагноз основывается на результатах обследования внутри- или внемозговых артерий, анализа церебральной гемодинамики и метаболизма, а также морфологических изменений, выявляемых методами нейровизуализации [18].

Самыми важными диагностическими средствами являются ультразвуковое исследование, КТ, МРТ, измерение РЦК и ПЭТ.

Нарушения памяти можно выявить с помощью соответствующих нейропсихологических тестов и шкал.

Исследования прогноза для больных с АССА, МИМ и атрофией мозговой ткани крайне немногочисленны. Известно, что заболеваемость инсультом среди людей с симптомом изолированного шума над сонной артерией в 3 раза выше, чем в контроле. Прогноз для больных с АССА зависит главным образом от тяжести заболевания; при сужении просвета сосуда более чем на 75% риск инсульта составляет 5-6% в год [45]. Также подчеркивается, что прогрессирование АССА сильно увеличивает риск инсульта [45]. Риск ишемического инсульта у больных с АССА также увеличивается при некоторых хирургических вмешательствах. Так, при сужении просвета сонной артерии более чем на 80% ишемический инсульт в месте стеноза может развиваться через пару дней после

сердечно-сосудистых операций, резекции предстательной или молочной железы [19].

Данные относительно прогноза при МИМ также немногочисленны. Можно предположить, что МИМ связан с более выраженным стенозом сонной артерии и может повышать риск инсульта. Это предположение подтверждается результатами некоторых популяционных исследований, в которых обнаружена достоверная связь между риском инсульта и наличием МИМ, выявляемого методами КТ и МРТ [32]. Кроме того, МИМ может приводить к ухудшению памяти [57].

Ишемия белого вещества глубоких структур мозга и атрофия мозговой ткани тоже связаны с повышенным риском инсульта [46].

Выяснению роли АССА и МИМ как факторов риска развития инсульта и ухудшения памяти могут способствовать долгосрочные популяционные исследования, в том числе с лечением больных.

АИНМК является наиболее благоприятной стадией НМК, когда комплексная профилактика инсульта может быть особенно эффективна. Первичная профилактика ишемического инсульта нацелена на лечение сосудистых факторов риска и АИНМК. Большое значение в профилактике ишемического инсульта имеет защита нервной ткани. Эта защита направлена на максимальное предотвращение ишемического повреждения нейронов, связанного с нарушением энергетического метаболизма в мозге, выбросом возбуждающих аминокислот, воспалительных цитокинов, оксида азота и свободных перекисных радикалов, а также с действием кальция и других медиаторов ишемического повреждения клеток.

Защита нервной ткани усиливает переносимость ишемии нейронами и глиальными клетками и вносит вклад в постишемическое восстановление функций [8].

Для предотвращения или ослабления ишемического повреждения мозга применяются различные нейропротекторы: антагонисты свободных радикалов, блокаторы возбуждающих аминокислот, барбитураты, блокаторы кальциевых каналов, а также гипотермия и другие средства и методы. Хотя в экспериментальных моделях острой ишемии некоторые нейропротекторы оказывали благоприятное действие, их клиническая эффективность до сих пор окончательно не доказана [51]. Отмечается, что нейропротекторы не останавливают каскада ишемических реакций при остром инсульте [43], и результаты клинических исследований эффективности имеющихся нейропротекторов недостаточно оптимистичны [5, 31, 47].

Поэтому профилактическая фармакологическая защита нервной ткани у больных с вы-

соким риском ишемического инсульта привлекает к себе все больший интерес. В пользу ее применения свидетельствуют результаты доклинических исследований. В экспериментальной модели острой фокальной ишемии мозга показано, что предварительное использование некоторых метаболитов активных веществ более эффективно, чем их применение после развития ишемического повреждения [24, 49, 50].

Фармакологическая защита нервной ткани при АИНМК направлена на предотвращение нарушений церебрального метаболизма и функций у больных с повышенным риском ишемии мозга в тех случаях, когда резервы церебральной гемодинамики и метаболизма ограничены. Это может предотвратить тяжелое и необратимое повреждение нейронов.

Эффективность нейропротекторов должна быть подтверждена в доклинических и клинических исследованиях. Они должны применяться перорально и не вызывать побочных эффектов при длительном применении.

Препараты, используемые для защиты нервной ткани и непосредственно влияющие на церебральный метаболизм, относятся к разным фармакологическим группам: модуляторы кальциевых и натриевых каналов, ноотропные препараты, алкалоиды барвинка, спорыньи, алкилксантины и др. Эти препараты также влияют на тонус сосудов и на реологические свойства крови и за счет этого могут оказывать дополнительное опосредованное влияние на церебральный метаболизм.

Из-за разнообразия механизмов, приводящих к повреждению нейронов при ишемии мозга, следует рассмотреть возможность применения препаратов, влияющих одновременно на разные элементы каскада ишемических реакций. Таким препаратом является производный от растительного алкалоида девинкана, этиловый эфир аповинкаминовой кислоты (этилаповинкамнат, ЭА) - кавинтон.

Во многих экспериментальных исследованиях показано, что ЭА улучшает церебральный кровоток и реологические свойства крови и влияет на основные элементы каскада ишемических реакций, обеспечивая прямую защиту нервной ткани.

Применение этого препарата до и после экспериментально вызванной ишемии мозга уменьшает на 50% тяжесть повреждения нейронов зоны СА1 гиппокампа [44]. Он также увеличивает время переносимости аноксии и усиливает митохондриальное окисление, что может означать стимуляцию синтеза АТФ [36].

Кавинтон тормозит обратный захват аденозина клетками и значительно усиливает его

нейропротективный эффект [30]. Препарат блокирует пре- и постсинаптические натриевые каналы, что вносит существенный вклад в нейропротективный эффект кавинтона [6, 34]. Кроме того, он блокирует рецепторы глутамата [27, 28] и потенциал-зависимые кальциевые каналы [26]. В фармакологически активной концентрации кавинтон по сравнению с пирацетамом сильнее снижает патологически повышенный уровень кальция в пирамидных нейронах зоны СА1 гиппокампа; этот эффект тоже играет важную роль в обеспечиваемой препаратом защите нервной ткани [58]. Кроме того, кавинтон тормозит активность цАМФ-фосфодиэстераз. Повышение концентрации цАМФ в коре мозга может улучшать доступность АТФ, что может вносить вклад в метаболическую активность препарата [36].

Помимо этого, известно, что кавинтон тормозит активность Ca^{++} /калмодулин-зависимой цГМФ-фосфодиэстеразы, что приводит к повышению концентрации циклогуанозинмонофосфата, снижению периферического сопротивления сосудов и увеличению церебрального кровотока. Этот эффект также усиливает нейропротективное действие кавинтона [29, 36].

Важную роль в защите нервной ткани под влиянием кавинтона играют антиоксидантные свойства препарата, которые, по данным проведенных исследований, выше, чем у пентоксифиллина и пирацетама [21]. В других экспериментах было установлено, что кавинтон также предотвращает развитие окислительного стресса, что может ослаблять повреждение нейронов [41, 48].

В исследованиях показано, что ¹¹C-кавинтон после внутривенного введения быстро проникает через гематоэнцефалический барьер. Наибольшее накопление меченого препарата наблюдается в таламусе, стриатуме, затылочной, теменной и височной долях коры мозга [11, 12]. Сходное распределение препарата также выявлено у здоровых людей, не только после внутривенного введения, но и после перорального приема [13]. Неравномерность распределения кавинтона в мозге позволяет предположить его сорбцию в определенных рецептурами нейронов.

Исследования с применением ПЭТ подтвердили, что однократное внутривенное введение кавинтона больным с хроническим ишемическим инсультом улучшает транспорт глюкозы через гематоэнцефалический барьер не только в области ишемии, но и в здоровом полушарии [53]. Через 14 дней внутривенного применения кавинтона у больных с хроническим инфарктом мозговой ткани наблюдалось значительное усиление РЦК и метаболизма глюко-

зы в таламусе и базальных ганглиях, а также в первичной зрительной коре здорового полушария. При этом степень усиления кровотока превышала степень усиления метаболизма глюкозы [2]. Благоприятное влияние кавинтона на церебральный кровоток было недавно подтверждено методом транскраниальной доплерографии. Вызываемое кавинтоном усиление РЦК приводит к улучшению метаболизма глюкозы в мозге, что оказывает не прямое нейропротекторное действие.

Многочисленные фармакодинамические эффекты, обеспечивающие прямую и опосредованную защиту нервной ткани, определяют применение кавинтона для патогенетической терапии АИМК. Неравномерное распределение кавинтона в мозге (преимущественное накопление в таламусе, стриатуме, височной и теменной долях коры мозга, ответственных за мнестические процессы [3]) позволяет рекомендовать его применение в случаях ухудшения памяти, вызванных хронически недостаточным кровоснабжением мозга.

Терапевтическая эффективность кавинтона при хронической ишемии мозга подтверждена в ряде клинических исследований, в которых показано, что долгосрочное использование препарата улучшает функцию памяти, оцениваемую по нейропсихологическим тестам

и шкалам [1, 7, 15, 16]. У больных с латентной недостаточностью церебрального кровообращения также отмечается ослабление субъективных жалоб и нарушений памяти и улучшение биоэлектрической активности мозга [17]. В многоцентровом исследовании с двойным слепым плацебо-контролем обнаружено, что кавинтон в дозах 30 и 60 мг/сут улучшает функцию памяти у больных с умеренно выраженными психосоматическими расстройствами [20].

Перекрестный анализ результатов итальянских и немецких рандомизированных двойных слепых плацебоконтролируемых исследований, в которых участвовал в общей сложности 731 больной, показал высокую эффективность кавинтона для лечения хронических нарушений мозгового кровотока [35].

В настоящее время продолжают рандомизированные двойные слепые плацебоконтролируемые исследования, в котором оцениваются эффекты кавинтона у больных с нарушениями памяти, вызванными цереброваскулярными заболеваниями [13].

Кавинтон, обеспечивающий как прямую, так и опосредованную - благодаря усилению церебрального кровотока и благоприятному влиянию на реологические свойства крови - защиту нервной ткани, может занять важное место в патогенетическом лечении АИМК.

Литература

1. Balesteri R, Fontana L, Astengo F. 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.
2. Bonoczk P., Gulyas B., Adam-Vizi V., Nemes A., Karpati E., Kiss B., Kapas M., Szantay C., Koncz I., Zelles T., Vas A. Role of sodium channel inhibition in neuroprotection: Effect of vinpocetine. *Brain Research Bulletin*, 2000, 53, 245-254.
3. Chui H.C. Vascular dementias with a focus on small artery ischemia. *Dementia Update American Academy of Neurology, Annual meeting, May 1-7, 1994, Washington D.C.*, 37-49.
4. Classification of cerebrovascular disease III, *Stroke*, 1990, 21, 637-676.
5. De Keyser J., Sulter G., Luiten P.G. Clinical trials with neuroprotective drugs in acute ischemic stroke: are we doing the right thing? *Trends Neurosci.*, 1999, 22, 535-540.
6. Erdo S.L. Neuroprotection by Vinpocetine: involvement of sodium channels. In: *Cavinton symposium 19 March, 1999, Abstracts*.
7. Fenzl E., Apechea M., Schaltenbrand R., Friedel R. Long-term study concerning tolerance and efficacy of vinpocetine in elderly patients suffering from a mild to moderate organic psychosyndrome. In: *Senile dementias: Early detection / A. Bes, J. Cahn, S. Hoyer, J.P. Marc-Vegnes, H.M. Wisniewski, eds./London, John Libbey Eurotext, 1986, 580-585.*
8. Fisher M., Jones S., Sacco R.L., Prophylactic neuroprotection for cerebral ischemia, *Stroke*, 1994, 25, 1075-1080.
9. Goldstein L.B., Adams R., Becker K., Furberg C.D., Gorelick P.B., Hademenos G., Hill M., Howard G., Howard V.J., Jacobs B., Levine S.R., Mosca L., Sacco R.L., Sherman D.G., Wolf P.A., del Zoppo G.J. Primary Prevention of ischemic stroke. *Stroke*, 2001, 32, 280-299.
10. Grotta J.C. Clinical aspects of the use of calcium antagonists in cerebrovascular disease. *Clin. Neuropharmacol.* 1991, 14, 373-390.
11. Gulyas B. PET investigations in chronic stroke patients before and after intravenous Cavinton / Vinpocetine/ treatment. In: *Cavinton symposium 19 March, 1999, Abstracts*.
12. Gulyas B., Halldin C., Karlsson P., Chou Y.H., Swahn C.G., Bonoczk P., Paroczai M., Fardel L. Brain uptake and plasma metabolism of [¹¹C] vinpocetine: A preliminary PET study in a cynomolgus monkey. *J. Neuroimaging*, 1999, 9, 217-222.
13. Gulyas B., Vas A., Szabo Z., Bonoczk P., Csiba L., Tron L., Kiss B., Karpati E. Clinical and non-clinical PET studies with vinpocetine: a summary of evidences. *Second International congress on Vascular Dementia, Salzburg, Austria, January 24-27, 2002, Abstracts*.

14. Hadjiev, D. Latent and transitory insufficiency of the brain Circulation. S. Medicina i Fizkultura, Sofia, 1976.
15. Hadjiev D., Yancheva S. Rheoencephalographic and psychological studies with Ethyl Apovincaminatate in cerebral, vascular insufficiency. *Arzneim-Forsch*, 1976, 26, 1947-1950.
16. Hadjiev D., Yancheva S. The effect of cavinton in ischemic disturbances of the cerebral circulation. In: *Pharmacological control of heart and circulation / L, Tardos, L. Szekeres, J. Gy. Papp. Eds./ Akademiai Kiado, Budapest, 1980, 381-385.*
17. Hadjiev D., Damyanova G., Maslarov S., Chuneva T., Yancheva S. Studies on the effects of Cavinton in patients with latent insufficiency of the cerebral circulation. In: *Clinical Application of the Hungarian drug Cavinton / D. Hadjiev, ed./, S., 1981, 57-64.*
18. Hadjiev D. Asymptomatic cerebrovascular ischemic disorders. In: *Cerebral ischemia. / D. Hadjiev, H. Lehner, eds. / S., Medicina I Fizkultura, 1995, 81-91.*
19. Hagino R.T., Rossi P.J., Rossi M.B., Valentine R.J., Clagett G.P. Asymptomatic carotid stenosis and unrelated operations: should we be more aggressive? *J. Am. Coll. Suig* 2001, 192, 608-613.
20. Hindmarch I., Fuchs H.-H., Erzigkeit H. Efficacy and tolerance of vinpocetine in ambulant patients suffering from mild to moderate organic psychosyndromes. *International Clinical Psychopharmacology*, 1991, 6, 31-43.
21. Horvath B., Marton Z., Halmosi R., Alexy T., Szapary L., Vekasi J., Biro Z., Habon T., Kesmarky G., Toth K. In vitro antioxidant properties of pentoxifylline piracetam, and vinpocetine. *Clin. Neuropharmacol*. 2002, 25, 37-42.
22. Isaka Y., Etani H., Furukawa S., Nikanishi E., Doe Y., Imaizumi M. Progression of silent cerebral infarction in Japanese: a hospital - based study. *Nippon Ronen Igakkai Zasshi*, 2000, 37, 334-339.
23. Iwamoto T., Ami M., Kubo, Shimizu T., Tanaka Y., Umahara T., Takasaki M. Brain computerized tomographic and ultrasonographic findings in patients with asymptomatic carotid bruits. *Nippon Ronen Igakkai Zasshi*, 1999, 36, 803-810.
24. Jacewicz M., Brint S., Tanabe J., Wang X. -J., Pulsinelli W.A. The effect of nimodipine pretreatment of focal cerebral ischemia in the hypertensive rat. In: *Nimodipine. / A. Scriabine, G.M., Teasdale. D. Tettenborn, W. Young. eds. / Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, London, Paris, Tokyo, Hong Kong, Barcelona/, 1991, 33-44.*
25. Jonas S. Prophylactic pharmacologic neuroprotection against focal cerebral ischemia. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 1995, 765, 21-25.
26. Kaneko S., Takahashi H., Satoh M. The use of *Xenopus* oocytes to evaluate drugs affecting C++channels: effects on bifemelane and several nootropic agents. *Eur. J. Pharmacol* 1990, 189, 51-58.
27. Kaneko S., Sugimura M., Inoue T., Satoh M. Effects of several cerebroprospective drugs on NMDA channel function: evaluation using *Xenopus* oocytes and [3H]MK-801 binding. *Eur. J. Pharmacol*, 1991, 207, 119-128.
28. Kiss B., Cai N.S., Erdo S.L. Vinpocetine preferentially antagonizes quisqualate/AMPA receptor responses: evidence from release and ligand binding studies. *Eur. J. Pharmacol.*, 1991, 209, 109-112.
29. Kiss B., Karpati E. Mechanism of action of Vinpocetine. *Acta Pharm. Hung.*, 1996, 66, 213-224.
30. Kriegelstein J., Rische R. Vinpocetine increases the neuroprotective effect of adenosine. *Eur. J. Pharmacol.*, 1991, 205, 7-12.
31. Lees K.R., Asplund K., Carolei A., Davis S.M., Diener H.C., Kaste M., Orgogozo J.M., Whitehead J. Glycine antagonist /gavestinel/ in neuroprotection /GAIN International/ in patients with acute stroke: a randomised controlled trial. *Lancet*, 2000, 355, 1949-1954.
32. Mancio T.A., Kronmal R.A., Burke G.L., Poirier V., O'Leary D. H., Gardin J.M., Fried L. P., Steinberg E. P., Bryan R.N. Magnetic resonance abnormalities and cardiovascular disease in older adults: the Cardiovascular Health Study. *Stroke*, 1994, 25, 318-327.
33. Mineva P., Manchev I., Hadjiev D. Prevalence of asymptomatic high-grade carotid stenosis: a population-based ultrasonography study. *European Journal of Neurology*, 2000, 7, 3, 30, Abstracts.
34. Molnar P., Erdo S.L. Vinpocetine is as potent as phenytion to block voltage-gated Na+channels in rat cortical neurons. *Eur. J. Pharmacol*. 1995, 273, 303-306.
35. Nagy Z., Vargha P., Kovacs L., Bonocz P. Meta-analysis of cavinton. *Praxis*. 1998, 7, 63-68.
36. Nicholson C.D. Pharmacology of nootripts and metabolically active compounds in relation to their use in dementia. *Psychopharmacology*, 1990, 101, 147-159.
37. Norris J. W. Risk of cerebral infarction, myocardial infarction and vascular death in patients with asymptomatic carotid disease, transient ischemic attack and stroke. *Cerebrovasc. Dis.*, 1992, 2, 2-5.
38. Norris J. W., Zhu Cz. Silent stroke and carotid stenosis. *Stroke*, 1992, 23, 483-485.
39. Notsu Y., Nabika T., Park H.Y., Masuda J., Kobayashi S. Evaluation of genetic risk factors for silent brain infarction. *Stroke*, 1999, 30, 1881-1886.
40. Oguro H., Okada K., Yamaguchi S., Kobayashi S. A six year follow-up study on the influence of silent ischemic brain lesions on cognitive function and brain atrophy in elderly people. *Nippon Ronen Igakkai Zasshi*, 2000, 37, 298-303.
41. Pereira C., Agostinho P., Oliveira C.R. Vinpocetine attenuates the metabolic dysfunction induced by amyloid beta-peptides in P.C. 12 cells. *Free Redic Res.* 2000, 33, 497-506.
42. Peterson P., Madison E.B., Brun B. Silent cerebral infarction in chronic atrial fibrillation. *Stroke*, 1987, 18, 1098-1100.
43. Plum F. Neuroprotection in acute ischemic stroke. *JAMA*, 2001, 285, 1-4.
44. Rischke R., Kriegelstein J. Protective effect of vinpocetine against brain damage caused by ischemia. *Japan, J. Pharmacol.*, 1991, 56, 349-356.
45. Rockman C.B., Riles T.S., Lamparello P.J., Giagola G., Adelman M.A., Stone D., Guareschi C.,

- Goldstein J., Landis R. Natural history and management of the asymptomatic moderately stenotic internal carotid artery. *J. Vasc. Surg.*, 1997, 25, 423-431.
46. Sacco R.L., Benjamin E.J., Broderick J.P., Dyken M., Easton D.J., Feinberg W.M., Goldstein L.B., Gorelick P.B., Howard G., Kittner S.J., Manolio T.A., Whisnant J.P., Wolf P.A. AHA Conference Proceedings. Risk factors. *Stroke*, 1997, 28, 1507-1517.
47. Sacco R.L., DeRosa J.T., Haley Ec.Jr., Levin B., Ordonncau P., Phillips S.J., Rundek T., Snipes R.G., Thompson J.L. Glycine antagonist in neuroprotection for patients with acute stroke:GAIN Americans: randomized controlled trial. *JAMA*, 2001, 285, 1760-1761.
48. Santos M.S., Duarte A.I., Moreira P.I., Oliveira C.R. Synaptosomal response to oxidative stress: effect of vinpocetine. *Free Radic. Res.*, 2000, 32, 57-66.
49. Scatton B., Carter C., Benevaides J., Giroux C. N-methyl-aspartate receptor antagonists: a novel therapeutic prospective for the treatment of ischemic brain injury. *Cerebrovasc. Dis.*, 1991, 1, 121-135.
50. Shmidt E.V., Maksudov G.A. Classification of vascular diseases of brain and spinal cord. *Zh. Nevropata: Psikiatr. Im. S.S. Korsakova*, 1971, 71, 3-11.
51. Stroke Therapy Academic Industry Roundtable Recommendation for standards regarding preclinical neuroprotective and restorative drug development. *Stroke*, 1999, 2752-2759.
52. Sugiyama T., Lee J.D., Shimizu G., Abe S., Ueda T. Influence of treated blood pressure on progression of silent cerebral infarction. *J. Hypertens.*, 1999, 17, 679-684.
53. Szakall S., Boros I., Balkay L., Emri M., Fekete I., Kerenyi L., Lehel S., Marian T., Molnar T., Varga J., Galuska L., Tron L., Bereczki D., Csiba L., Gulyas B. Cerebral effects of a single dose of intravenous vinpocetine in chronic stroke patients. A PET study. *J. Neuroimaging*, 1998, 8, 197-204.
54. Toole J.F. Significance of silent cerebral infarction. In: *Cerebrovascular disorders*, American Academy of Neurology, Annual meeting, May 1-7, 1994, Washington. D.C., 53-58.
55. Wallin A., Blennow K. Multi-infarct dementia. A reappraisal *Alzheimer Dis. Assoc. Disord.*, 1991, 5, 64-68.
56. Watanabe N., Imai Y., Nagai K., Tsuji I., Satoh H., Sakuma M., Sakuma H., Kato J., Onodera-Kikuchi N., Yamada M., Abe F., Hisamichi S., Abe K. Nocturnal blood pressure and silent cerebrovascular lesions in elderly Japanese. *Stroke*, 1996, 27, 1319-1327.
57. Yao H., Fujishima M. Cerebral blood flow and metabolism in silent brain infarction and related cerebrovascular disorders. *Ann. Med.* 2001, 33, 98-102.
58. Zelles T., Franklin L., Koncz I., Lendvai B., Zsilla G. The nootropic drug vinpocetine inhibits veratridine-induced (Ca²⁺)_i increase in rat hippocampal CA1 pyramidal cells. *Neurochem. Res.* 2000, 26, 1095-1100.