

Кавинтон в комплексном лечении пациентов с хронической цереброваскулярной недостаточностью

Дисциркуляторная энцефалопатия (ДЭП) – постепенно прогрессирующее органическое изменение мозговой ткани вследствие хронической мозговой сосудистой недостаточности, обусловленной различными сосудистыми заболеваниями – гипертонической болезнью, атеросклерозом и др. Лечение пациентов с ДЭП должно быть комплексным и обычно включает вазоактивную, ноотропную и нейрометаболическую терапию. Винпоцетин (Кавинтон) выступает в качестве специфической терапии ДЭП как один из наиболее эффективных и, что немаловажно, безопасных в настоящее время препаратов, обладающих как вазоактивным, так и ноотропным действием.

Ученые под руководством профессора кафедры неврологии и нейрохирургии Российского государственного медицинского университета (г. Москва), доктора медицинских наук Е.И. Чукановой провели комплексное клинико-инструментальное обследование 138 пациентов с ДЭП, получавших перорально Кавинтон 30 мг/сут в течение 90 дней (2 курса в год). Все пациенты также получали базисную терапию гипотензивными, антиромбоцитарными препаратами и нейропротекторами. Пациенты контрольной группы (n=98) получали только базисную терапию. Неврологический статус и результаты нейропсихологических тестов пациентов фиксировались до начала лечения и через 3, 6 и 12 мес.

Результаты исследования показали, что у пациентов исследуемой группы к 12-му месяцу наблюдения происходило достоверное улучшение балльной оценки всех исследуемых неврологических синдромов по сравнению с соответствующими показателями в контрольной группе. Комплексное лечение с использованием Кавинтона приводило к достоверному снижению риска прогрессирования ДЭП, развития транзиторных ишемических атак и инсультов по сравнению с таковым у участников контрольной группы (относительный риск 0,01 и 0,14 соответственно).

Chukanova E.I.

Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova. 2009; 109 (9): 35-39.

Угнетение NF-κB-зависимого воспаления винпоцетином осуществляется путем активации ИКК и не зависит от тормозящего действия препарата на фосфодиэстеразу

Воспаление является отличительным признаком многих заболеваний, таких как атеросклероз, хроническое обструктивное заболевание легких, артрит, инфекционные заболевания и рак. Хотя стероиды и ингибиторы циклооксигеназы эффективны в борьбе с воспалением, они способны вызывать серьезные побочные эффекты, что может значительно ограничивать терапевтические возможности. Таким образом, поиск уникальных противовоспалительных препаратов без значительных побочных эффектов является весьма актуальной потребностью клинической медицины.

Винпоцетин, производное алкалоида винкамина, многие годы используется для терапии цереброваскулярных расстройств и когнитивных нарушений. Однако не установлено, может ли этот препарат играть определенную роль в подавлении воспаления.

Ученые из Aab Cardiovascular Research Institute и отделения микробиологии и иммунологии Университета г. Рочестера (США) провели ряд экспериментальных работ *in vitro* и *in vivo* и доказали роль винпоцетина в подавлении воспаления. В частности, показано, что винпоцетин ингибирует активацию NF-κB, вызванную фактором некроза опухоли (TNF) α, а также тормозит последующую индукцию провоспалительных медиаторов в нескольких типах клеток, в том числе в гладкомышечных клетках сосудов, эндотелиальных клетках, макрофагах и клетках эпителия. Винпоцетин также подавляет адгезию моноцитов и хемотаксис, которые являются критическими элементами в процессе воспаления. Кроме того, данное лекарственное вещество оказалось мощным ингибитором TNFα- и липополисахарид (ЛПС)-индуцированного выделения провоспалительных медиаторов, в том числе ИЛ-1β и макрофагального белка воспаления (MIP-2). В ходе эксперимента на животных с воспалением легких, вызванным введением TNFα и ЛПС, было показано, что винпоцетин позволяет уменьшить интерстициальную инфильтрацию полиморфноядерных лейкоцитов. Интересно, что винпоцетин блокировал NF-κB-зависимый воспалительный ответ непосредственно путем действия на ИКК-комплекс независимо от тормозящего действия на фосфодиэстеразу и регуляцию уровня внутриклеточного Ca²⁺.

Исследование дает основания для определения винпоцетина как уникального противовоспалительного средства, которое может быть целесообразным в лечении многих воспалительных заболеваний.

Jeon K.I., Xu X., Aizawa T., Lim J.H. et al.

Proc Natl Acad Sci USA. 2010 May 25; 107 (21): 9795-800. Epub 2010 May 6.

Новая схема применения винпоцетина в лечении хронической нейросенсорной тугоухости

Несмотря на то что Кавинтон широко используется в клинической практике преимущественно для лечения цереброваскулярных расстройств, данный препарат также эффективен в терапии различных офтальмологических и ЛОР-патологий. Так, благодаря избирательному воздействию на мозговую кровоток и улучшению реологических свойств крови в оториноларингологии Кавинтон применяют для лечения нейросенсорной тугоухости. Одним из механизмов действия препарата является нейропротекторный эффект, который заключается в снижении функциональной активности каналов Na⁺ и уровня внутриклеточного Ca²⁺. За счет этих факторов может пресинаптически нарушаться высвобождение в большом количестве возбуждающих транмиттеров (например, глутаминовой кислоты). Доказано, что Кавинтон способен постсинаптически блокировать начало этих внутриклеточных молекулярных каскадов, которые могут вызывать необратимые поражения нейронов внутреннего уха.

Коллектив российских ученых под руководством заведующего ЛОР-отделением Дорожной клинической больницы станции Красноярск ОАО «РЖД», кандидата медицинских наук Владимира Юрьевича Афонькина провел ряд работ, в которых изучали эффективность и переносимость новой схемы применения Кавинтона в лечении хронической нейросенсорной тугоухости сосудистого генеза. В частности,

одной из таких работ стало открытое рандомизированное сравнительное исследование, в котором приняли участие 50 пациентов. В качестве критериев оценки использовались жалобы, аудиологическое обследование, ультразвуковая доплерография сонных и позвоночных артерий и оценка изменения шума в ушах с помощью визуально-аналоговой шкалы.

В ходе исследования было показано, что уже через 3 мес проводимой терапии у 80% пациентов произошло достоверное улучшение аудиологических показателей, а у большинства участников были отмечены положительная тенденция при ультразвуковой доплерографии позвоночных артерий и уменьшение шума в ушах. Таким образом, было доказано, что использование Кавинтона в новых дозах при лечении нейросенсорной тугоухости приводит к повышению эффективности терапии, хорошо переносится пациентами и может быть рекомендовано к широкому практическому применению.

Afon'kin V.Iu., Dobretsov K.G., Sipkin A.V.

Vestn Otorinolaringol. 2009; (6): 69-70.

Мембранные и функциональные эффекты винпоцетина и токоферола при экспериментальной церебральной ишемии у крыс

Сотрудники лаборатории клеточной физиологии Института горной физиологии Национальной академии наук Кыргызской Республики (г. Бишкек, Кыргызстан) провели исследование на животных, в котором изучали мембранотропные, антиоксидантные и функциональные эффекты винпоцетина и α-токоферола. Для того чтобы продемонстрировать особенности корректирующих влияний использованных биорегуляторов, была создана модель острой церебральной ишемии у крыс. Введение винпоцетина в отличие от применения α-токоферола достоверно уменьшало индуцированное окислительным стрессом накопление лизоформ фосфолипидов (lyso-PL) в плазматических мембранах мозга. Этот препарат обладал значительной способностью блокировать накопление конечных продуктов перекисного окисления липидов – диеновых конъюгатов (ДК). В то же время α-токоферол, ингибируя повышение содержания ДК, не вызывал снижения уровня lyso-PL в плазматических мембранах мозга при острой церебральной ишемии.

Ученые отметили, что острая церебральная ишемия индуцирует окислительный стресс, усиливает накопление lyso-PL и вызывает структурные перестройки в плазматических мембранах мозга. Функциональные последствия мембранных нарушений проявились в снижении физической работоспособности и показателей поведения крыс в «открытом поле»: ориентировочной реакции, исследовательского поведения, двигательной активности, груминга. На основании результатов исследования был сделан вывод о том, что применение винпоцетина и α-токоферола в значительной мере нивелировало изменения мембранных параметров и ухудшение функциональных характеристик, при этом для винпоцетина продемонстрирован более выраженный корректирующий эффект.

Vishnevskii A.A., Korotkevich I.G., Zhaparaliev Ch.O.

Biomed Khim. 2009 Sep-Oct; 55 (5):635-42.

Влияние парентерального или перорального винпоцетина на гемореологические параметры у пациентов с хроническими цереброваскулярными заболеваниями

Известно, что гемореологические факторы играют важную роль в патогенезе ишемических цереброваскулярных заболеваний. Изменение реологических условий у больных с хронической цереброваскулярной болезнью предрасполагает к повторным инсультам. Винпоцетин, полусинтетический этил аповинкамина, успешно используется в лечении сосудистых заболеваний головного мозга, в частности, из-за благоприятного реологического влияния.

Исследование ученых из неврологического отделения Медицинского института при Университете г. Печ (Венгрия) было посвящено изучению гемореологических изменений под воздействием винпоцетина у 40 пациентов с цереброваскулярными заболеваниями в хронической стадии. Всем участникам назначалась терапия винпоцетином внутривенно в постепенно увеличивающихся дозировках для достижения целевой дозы препарата 1 мг/кг/сут. Кроме того, половина пациентов (20 человек, средний возраст – 61 год) в течение 3 мес принимали винпоцетин перорально в суточной дозе 30 мг. Остальные 20 участников (средний возраст – 59 лет), которые составили группу контроля, получали таблетки плацебо. Через 1 и 3 мес терапии у всех участников исследования проводили анализ гемореологических параметров (гематокрит, фибриноген плазмы, вязкость крови, агрегация и деформируемость эритроцитов).

Исследование показало, что высокие дозы парентерального винпоцетина значительно снижали агрегацию эритроцитов, вязкость плазмы и крови (p<0,05) по сравнению с начальными значениями данных показателей. У пациентов с дополнительным пероральным приемом препарата через 3 мес терапии вязкость плазмы и крови были значительно ниже по сравнению с таковыми у лиц из группы плацебо (p<0,05).

Результаты исследования подтвердили полезные реологические эффекты высоких доз парентерального винпоцетина, что частично было вызвано гемодилюцией, а также целесообразность стратегии долгосрочного перорального приема препарата для поддержания полученных полезных реологических изменений.

Feher G., Koltai K., Kesmarky G., Horvath B. et al.

Phytomedicine. 2009 Mar; 16 (2-3): 111-7. Epub 2009 Jan 8.

Роль винпоцетина в терапии цереброваскулярных заболеваний: результаты метаанализа клинических исследований

Цереброваскулярные заболевания являются третьей основной причиной смертности после сердечно-сосудистой патологии и рака. Церебральная ишемия ведет к необратимому повреждению головного мозга, поэтому таким пациентам целесообразно назначать препараты, которые позволяют усилить кровоток в области гипоперфузии. Это важно не только для пациентов, перенесших инсульт, но и для

Продолжение на стр. 38.

Продолжение. Начало на стр. 37.

огромного количества больных хроническими цереброваскулярными заболеваниями, сопровождающимися церебральной гипоперфузией.

Венгерские ученые провели анализ результатов клинических исследований, в которых изучались последствия терапии винпоцетином у пациентов с острыми и хроническими цереброваскулярными заболеваниями. В отношении острого ишемического инсульта было показано небольшое, но статистически достоверное улучшение состояния больных на фоне терапии винпоцетином. Однако на сегодня число таких исследований ограничено, и, соответственно, количество их участников невелико.

Исследования с участием пациентов с хронической цереброваскулярной патологией, в которых использовались такие методы диагностики, как однофотонная эмиссионная компьютерная томография, позитронно-эмиссионная томография, транскраниальная доплерография и NIR-спектметрия, показали, что терапия винпоцетином приводит к увеличению перфузии и повышению потребления глюкозы и кислорода в изучаемых областях головного мозга, а также к значительному улучшению реологических параметров. Помимо этого, метаанализ международных клинических исследований показал значительное улучшение когнитивных навыков после пероральной терапии винпоцетином у пациентов с хронической сосудистой патологией, перенесших инсульт.

Таким образом, в ряде клинических исследований показано наличие многих положительных фармакологических эффектов винпоцетина и благотворный гемореологический потенциал препарата. Препарат также позволяет улучшить мозговой кровоток и обмен веществ в пострадавших областях головного мозга. В настоящее время имеется большое количество доказательств того, что терапия винпоцетином также приводит к улучшению качества жизни пациентов с хронической цереброваскулярной патологией.

Bagoly E., Feher G., Szapary L.

Orv Hetil. 2007 Jul 22; 148 (29): 1353-8.

Нейропротекторное влияние винпоцетина и его основного метаболита аповинкаминовой кислоты на NMDA-индуцированную нейротоксичность с использованием модели крыс с повреждением энторинальной коры

Винпоцетин (этилаповинкаминат) – полусинтетическое производное алкалоида винкамина, содержащегося в барвинке (*Vinca minor* L.), растении семейства кугровых (Arosupaseae). В течение десятилетий препарат используется для профилактики и лечения цереброваскулярных заболеваний, предрасполагающих к развитию слабоумия. Доказано, что винпоцетин и его основной метаболит – цис-апвинкаминовая кислота (сAVA) – обладают нейропротекторным действием.

Ученые из подразделения нейропсихофармакологических исследований Университета им. Земмельвейса (г. Будапешт, Венгрия) провели эксперимент на крысах. Для подтверждения нейропротекторного действия винпоцетина и его основного метаболита в естественных условиях использовалась *in vivo* модель деменции, что вызывалось введением N-метил-D-аспартата (NMDA) в область энторинальной коры головного мозга крыс. За 60 мин до введения NMDA и в течение первых 3 суток после индукции NMDA-нейроповреждения крысам вводили внутривенно винпоцетин или сAVA в дозе 10 мг/кг.

После окончания периода терапии исследуемыми веществами проводилось поведенческое тестирование животных: умение распознавать новые объекты, социальная дискриминация, тест спонтанного чередования рукавов в Y-образном лабиринте (оценка исследовательской активности и рабочей памяти) и водный тест в лабиринте Морриса (оценка навыков пространственного ориентирования). Заключительным этапом было исследование ткани мозга крыс, в ходе которого оценивали размер эксайтотоксического повреждения нейронов и уровень активации микроглии вокруг зоны повреждения.

Как и ожидалось, животные с NMDA-нейроповреждением энторинальной коры показали плохие результаты поведенческого тестирования. Введение винпоцетина и сAVA эффективно снижало выраженность поведенческого дефицита, а также значительно уменьшало размер повреждения нейронов и область активации микроглии. Кроме того, оба вещества снижали дефицит внимания и повышали способность к обучению. Винпоцетин оказывал более выраженное действие по сравнению с таковым сAVA.

Проведенное исследование подтвердило наличие нейропротекторного действия у винпоцетина и его основного метаболита.

Nyakas C., Felszeghy K., Szabo R., Keijsers J.N., Luiten P.G. et al.

CNS Neurosci Ther. 2009 Summer; 15 (2): 89-99.

Влияние винпоцетина на показатели мозгового кровотока и мнестические функции у пациентов с сосудистой патологией и умеренными когнитивными нарушениями

Симптомами умеренного нарушения когнитивных функций, которое рассматривают как преддеменцию, являются снижение памяти, отсутствие ограничений в повседневной жизни, сохранность высших корковых функций в целом и снижение когнитивной функции по сравнению с возрастной нормой по данным психологического тестирования. Следует отметить, что умеренные когнитивные нарушения часто сопровождаются острой и хронической сосудистой патологией головного мозга.

Несмотря на распространенность когнитивных нарушений, лечение таких расстройств представляется достаточно сложной задачей. Винпоцетин – известный препарат, который используется в лечении как ишемических цереброваскулярных заболеваний, так и деменции сосудистого типа. Препарат обладает комплексным механизмом действия, не только оказывая влияние на метаболизм ишемизированной ткани мозга, но и улучшая регионарный кровоток, микроциркуляцию и гемореологию в патологическом очаге. В развитии некоторых видов деменции играет роль хроническая церебральная гипоперфузия, что может объяснить полезное действие винпоцетина в лечении когнитивных нарушений.

Авторы из Венгрии определили выраженность деменции и изучили параметры мозгового кровотока в двух группах пациентов – у больных, перенесших ишемический инсульт, и у лиц с умеренными когнитивными нарушениями. Во второй части исследования изучали влияние 12-недельной пероральной терапии винпоцетином на показатели мозгового кровотока и когнитивные функции в вышеуказанных группах пациентов. Для этого до и после лечения винпоцетином с помощью транскраниальной доплерографии у пациентов определяли скорость кровотока в средней мозговой артерии в состоянии покоя и через 30 с после задержки дыхания. Для оценки нарушений когнитивных функций участники исследования проходили психометрическое тестирование с использованием краткой шкалы оценки психического статуса (MMSE) и шкалы оценки когнитивных функций при болезни Альцгеймера (ADAS-cog). Общее состояние пациентов изучалось с помощью шкалы общего клинического впечатления (CGI).

После 12-недельного перорального приема винпоцетина у пациентов было обнаружено увеличение скорости мозгового кровотока в состоянии покоя по сравнению с исходными значениями, в наибольшей степени – в группе пациентов, перенесших ишемический инсульт. Увеличение скорости кровотока по средней мозговой артерии после задержки дыхания по сравнению с исходным уровнем было статистически значимым в обеих группах пациентов. На основании психометрических тестов показано значительное улучшение когнитивных функций у пациентов после 12-недельной терапии винпоцетином, при этом изменения были приблизительно одинаковыми у пациентов обеих групп. Общее состояние больных значительно улучшилось как по оценкам исследователей, так и по мнению самих пациентов; при этом у пациентов с умеренными когнитивными нарушениями отмечалась более выраженная положительная динамика.

Таким образом, исследование показало, что винпоцетин улучшает мозговой кровоток у пациентов с сосудистыми нарушениями и умеренными когнитивными нарушениями, а также положительно влияет на когнитивный статус и общее состояние больных с хронической гипоперфузией. Подытожив результаты исследования, ученые сделали вывод, что данный препарат можно рекомендовать для лечения пациентов с умеренными когнитивными нарушениями.

Valikovics A.

Ideggyogy Sz. 2007 Jul 30; 60 (7-8): 301-310.

Многоцентровая программа оценки эффективности и безопасности новой терапевтической схемы назначения Кавинтона у пациентов с хронической цереброваскулярной недостаточностью

В настоящее время в экспериментальной и клинической медицине особое внимание уделяется поиску средств, способных замедлить прогрессирование имеющейся патологии мозга и предотвратить развитие инсульта. В работах отечественных и зарубежных авторов показано, что применение препаратов, улучшающих кровоснабжение мозга, а также препаратов, обладающих нейропротекторными свойствами, способно предотвратить или ослабить повреждение мозга.

Одним из препаратов, широко применяемых в неврологической практике, является Кавинтон. Лечебный эффект препарата зависит от дозы. В последние годы Кавинтон ввиду хорошей переносимости и практически отсутствия нежелательных явлений рекомендуется применять по 30-50 мг/сут парентерально либо перорально.

Было проведено многоцентровое исследование эффективности и безопасности применения препарата Кавинтон у пациентов с цереброваскулярной недостаточностью. Исследование проводило в 7 центрах гг. Москвы, Санкт-Петербурга, Ярославля и Самары. В испытание включали пациентов с диагностированным цереброваскулярным заболеванием, подтвержденным КТ/МРТ, с показателями по краткой шкале MMSE от 24 до 28 баллов.

Исследуемую группу составили 159 пациентов (46 мужчин и 113 женщин) с цереброваскулярной недостаточностью в возрасте от 35 до 75 лет, находившихся на амбулаторном лечении и получавших препарат Кавинтон, назначавшийся в течение 1-й недели в/в капельно в дозах 20, 30, 40, 50, 50, 50, 50 мг/сут в 500 мл физиологического раствора. В дальнейшем пациенты получали перорально 30 мг/сут Кавинтона форте, разделенных на 3 приема, в течение 11 недель. Помимо этого, больные исследуемой группы получали терапию, которая была максимально унифицирована. Длительность лечения составила 3 мес. Первичным параметром эффективности исследования была шкала MMSE, вторичными – краткая версия опросника здоровья SF-36 и шкала оценки общего клинического впечатления и общего впечатления пациента об изменениях (CGIC-PGIC).

В ходе исследования было отмечено статистически достоверное улучшение когнитивных функций, общего состояния и качества жизни у пациентов с цереброваскулярной недостаточностью. В соответствии с данными статистического анализа отмечена достоверно значимая разница по выраженности балльной оценки шкал MMSE и SF-36 до и после окончания курса лечения, а также по шкалам CGIC-PGIC на 8-й и 90-й день наблюдения. Так, при лечении Кавинтоном и Кавинтоном форте среднее улучшение по шкале MMSE составило 2 пункта. Кроме того, была отмечена статистически достоверная положительная динамика по всем пунктам SF-36 ($p < 0,0001$), что говорит о выраженном улучшении качества жизни пациентов. Проведенное исследование выявило статистически значимое улучшение по шкалам оценки общего клинического впечатления и общего впечатления пациента об изменениях ($p < 0,0001$). Сам факт сопоставимости данных по изменению общего клинического состояния, выявленных с позиций как клиницистов, так и собственно пациентов, участвующих в исследовании, является критерием объективности полученных результатов.

В соответствии с исследуемыми параметрами подтверждены безопасность и хорошая переносимость лечения Кавинтоном, назначаемым парентерально и перорально. Применение Кавинтона и Кавинтона форте не приводило к достоверному снижению или повышению артериального давления, а также не изменяло электрической активности сердца и не обладало аритмогенной активностью. Неблагоприятные побочные эффекты выявлены у 14 пациентов (8,8%). Большинство отмеченных за период наблюдения неблагоприятных побочных явлений имели легкую и среднюю степень тяжести и не требовали дополнительного назначения лекарственных средств.

Skoromets A.A., Tanashian M.M., Chukanova E.I., Petrova E.A. et al.

Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova. 2009; 109 (5 Suppl 2): 44-8.

Подготовила **Ольга Татаренко**