

Е.И. Чуканова, д.м.н., профессор, Б.Э. Ходжамжаров, А.С. Чуканова, Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, г. Москва

Современные возможности коррекции оксидантного стресса при острой ишемии головного мозга

Проблема ишемии головного мозга остается одной из наиболее острых для современного здравоохранения, что связано с высокой частотой ее развития и значимыми последствиями для пациентов и общества, включая высокий уровень инвалидизации и смертности [6].

Достижением нейробиологических наук явилось открытие единых механизмов повреждения нейрона при различных патологических состояниях — эксайтотоксичности, окислительного стресса и апоптоза. Накоплено большое количество данных, свидетельствующих о том, что при различных патологических воздействиях на мозг избыток нейротрансмиттеров (глутамата и аспартата), а также катехоламинов, высвобождающихся из нейронов в экстрацеллюлярное пространство, оказывает токсическое воздействие на нервную ткань. Такой избыток приводит к гибели нейронов за счет чрезмерной активации возбуждающих рецепторов, что обуславливает запуск биохимических реакций, ведущих к деструкции мембраны нервных клеток [5].

В зависимости от уровня глутамата и аспартата в синаптической щели эксайтотоксичность может вызывать острую гибель нейрона по типу некроза или медленно прогрессирующую дегенерацию постсинаптического нейрона по типу апоптоза. Если при острой патологии ЦНС ведущим фактором в развитии так называемого глутаматного каскада является выход избыточного количества глутамата из поврежденных нейронов, то при медленно прогрессирующих дегенерациях нервной ткани происходит блок активного захвата нейротрансмиттера, нарушение его утилизации в астроглии или синтез эндогенных эксайтотоксинов — агонистов глутамата, способных вызывать перевозбуждение глутаматных рецепторов [1, 2, 10, 20, 21].

Отсроченное начало и медленное прогрессирование нейродегенеративных заболеваний объясняются тем, что генетически обусловленный дефект энергетического метаболизма начинает проявлять свое повреждающее действие только после присоединения каких-либо иных факторов риска или в процессе старения и заключается в прогрессирующем снижении активности ферментов, участвующих в митохондриальном транспорте электронов, а также в нарастании процессов окислительного повреждения митохондриальной ДНК [41]. Нарушение в любом из комплексов митохондриальной дыхательной цепи может приводить к усиленной генерации радикалов кислорода и дальнейшему развитию окислительного стресса в нервной ткани [11].

Гиперперфузия мозга проявляется замедлением кровотока, уменьшением содержания кислорода и глюкозы в крови, сдвигом метаболизма глюкозы в сторону анаэробного гликолиза, лактатацидозом, гиперосмолярностью, капиллярным стазом, склонностью к тромбообразованию, деполаризацией клеточных мембран, активацией микроглии, которая начинает

вырабатывать нейротоксины, что наряду с другими патофизиологическими процессами приводит к гибели клеток [31, 36]. В условиях гипоперфузии механизмы компенсации истощаются, энергетическое обеспечение мозга становится недостаточным, в результате чего сначала возникают функциональные расстройства, а затем и необратимые морфологические изменения его ткани [11, 38, 42].

Несмотря на то что активные формы кислорода необходимы для аэробного выживания, а ряд свободнорадикальных соединений, в частности NO, участвует в процессах нейрорегуляции, было доказано, что свободные кислородные радикалы активно участвуют в повреждении ДНК, инактивации ферментов и гормонов, нарушении функций мембраны и в ряде других клеточных повреждений. Когда образование свободных радикалов достаточно для того, чтобы подавить соответствующие эндогенные механизмы защиты (например, глутатион, супероксиддисмутаза и каталаза), может возникнуть повреждение ткани [7, 9, 35].

В ЦНС основным пусковым механизмом оксидантного стресса является возбуждение глутаматных рецепторов, при этом ионотропные рецепторы регистрируют поступление внеклеточного кальция в клетку, а метаболитные стимулируют высвобождение внутриклеточного кальция из клеточного депо. К известным кальцийзависимым процессам относятся образование арахидоновой кислоты под действием фосфолипазы А, окисление ксантина с участием ксантиноксидазы, синтез NO при активации NO-синтазы [10, 20–22]. Свободные кислородные радикалы и их производные способны повреждать эритроциты, что приводит к функциональным и структурным изменениям клеток. Сниженная текучесть мембраны, вызванная увеличенной перекиссацией липидов, является распространенным последствием воздействия свободных кислородных радикалов. Функциональные аспекты повреждения эритроцитов под действием свободных кислородных радикалов включают в себя измененную катионную проницаемость и сниженную деформируемость эритроцитов [26, 27, 39]. Считается, что более чем у половины пациентов с цереброваскулярными заболеваниями можно обнаружить гемореологические нарушения, которые могут проявляться повышением вязкости крови и/или плазмы.

Особая опасность развития окислительного стресса в центральной нервной системе (ЦНС) определяется высокой интенсивностью окислительного метаболизма в мозге. Это связано прежде всего с тем, что в нервной ткани имеется высокое содержание липидов (50% сухого вещества). Любые полиненасыщенные

жирные кислоты, являющиеся важными компонентами синаптических мембран, могут служить активным субстратом перекисного окисления липидов [24, 32]. Доказано, что эндотелиальные клетки гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) могут захватывать эссенциальные кислоты из кровотока, превращать их в формы, которые наиболее эффективно утилизируются нервной тканью. Липидные компоненты непосредственно включаются в структуры мозга, и их избыток или недостаток может приводить к нарушению его функционирования.

Состояние оксидантного стресса в ЦНС может быть вызвано не только активацией окислительных процессов, но и угнетением антиоксидантной защиты. В этот процесс могут вовлекаться как ферментные, так и неферментные антиоксиданты. Активность антиоксидантных систем в мозге — каталазы, глутатионпероксидазы — значительно ниже, чем в других тканях, что еще больше повышает риск развития оксидантного стресса в ЦНС.

Высказано предположение, что механизмы, связанные с повреждающим действием активных форм кислорода, эволюционно закреплены и используются клеткой для осуществления программы апоптоза. Действие модифицированных липидов клеточных мембран связано с изменением содержания цитозольного кальция, опосредующего действие активных форм кислорода на различные трансмиттерные системы, а также с прямым влиянием на экспрессию генов, участвующих в программированной клеточной смерти [15, 17]. Предполагают, что процесс программированной гибели нейронов играет ключевую роль в регуляции клеточного гомеостаза зрелой мозговой ткани [3, 4, 11, 28]. Важна зона критической, или «нишей», перфузии, где нейрональная функция снижается, но клетки все еще остаются жизнеспособными с сохраненным ионным гомеостазом [1]. Вследствие того что резерв локальной перфузии резко снижен, нейроны в зоне ишемической полутени становятся чувствительными к любому дальнейшему падению перфузионного давления, вызванному различными причинами. Ишемическая полутень представляет собой не только топографический локус, но в большей степени динамический процесс, развивающуюся зону биоэнергетического сдвига [10, 18, 30]. Все это в равной степени относится к хронической ишемии мозга.

Как спонтанное восстановление после прерывания процесса ишемического каскада, так и нормализация функций на фоне лечения опосредуются саногенетическими механизмами, в основе которых лежит пластичность мозга, которая определяется как способность нервной ткани изменять структурно-функциональную организацию под влиянием внешних и внутренних факторов [5].

Нейропластичность сопровождается изменениями цитоскелета, рецепторно-барьерно-транспортной системы

(мембрана, синаптические контакты), системы синтеза биополимеров (цитоплазма), генетической информации (ядро), системы внутриклеточного гомеостаза [2, 5, 11]. К основным механизмам пластичности головного мозга относят: изменение функциональной активности синапсов (количество и типы продуцируемых нейротрансмиттеров); изменение количества, протяженности и конфигурации активных зон; изменение количества шипиков дендритов и синапсов на них; формирование новых синапсов, сопряженное с аксональным или дендритным спрутингом; длительное потенцирование или подавление, регулирующее эффективность синаптической передачи; изменение порога возбудимости потенциалзависимых мембранных каналов; а также компенсаторные возможности метаболизма на мембранном и молекулярном уровнях [2, 5].

Проблема современной патогенетической терапии ишемических поражений мозга является важнейшей в клинической неврологии. Предполагают, что в ближайшие годы медико-социальная значимость инсульта может возрасти еще в большей степени в связи с постарением населения и увеличением в популяции количества лиц с факторами риска. По расчетам Всемирной организации здравоохранения, к 2025 г. количество первичных инсультов увеличится до 23 млн в год, а число лиц, выживших после инсульта, — до 77 млн, умерших — до 7,8 млн [16].

Благодаря исследованиям последних десятилетий, коренным образом изменились подходы к терапии ишемии мозга. Появились представления о «предуготованности» вещества мозга к формированию очагового повреждения, отсроченности возникновения необратимых изменений — как от момента острого нарушения мозгового кровообращения, так и в отношении снижения мозгового кровотока в рамках протекания хронической ишемии мозга, что определяет раннюю профилактическую стратегию в ведении пациентов с выявленными факторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний.

Все это определяет необходимость активного внедрения в медицинскую практику эффективных мер первичной и вторичной профилактики инсульта. Знание механизмов повреждения ЦНС, в частности путей формирования окислительного стресса, позволяет разрабатывать фармакотерапевтические подходы к лечению ишемии мозга, в частности с применением лекарственных препаратов, обладающих антиоксидантными свойствами.

К антиоксидантным препаратам и их предшественникам относят такие лекарственные средства, как супероксиддисмутаза, карнозин, ацетилцистеин, метилэтилпиридинол, α -токоферол; ингибиторы ферментов (аллопуринол — ингибитор ксантиноксидазы, депренил — ингибитор MAO-B, нитро-L-аргинин — блокатор NO-синтазы); хелатные

соединения для связывания ионов металлов (пеницилламин); антагонисты глутамата (рилузол); блокаторы кальциевых каналов (нимопидин), факторы роста (трансформирующий фактор роста, фактор роста нервов, цилиарный нейротрофический фактор).

Однако все перечисленные препараты имеют ограниченный спектр действия, в связи с чем поиск эффективных антиоксидантов, проникающих через ГЭБ, является актуальной проблемой лечения оксидантного стресса при патологии ЦНС [3, 11, 18].

В течение длительного времени предпринимаются попытки разработать небольшие нетоксичные молекулы, обладающие антиоксидантными свойствами. Однако не стоит забывать и о разработке новых терапевтических стратегий с использованием уже применяемых сосудистых препаратов, обладающих рядом антиоксидантных эффектов. Таким образом, оценка антиоксидантного действия уже давно применяемых препаратов может быть полезной для моделирования терапевтических алгоритмов как при развитии острой ишемии, так и при проведении профилактики и реабилитации инсульта.

Одним из лекарственных препаратов, широко применяемых в неврологической практике, является Кавинтон. Под патронажем компании-производителя Gedeon Richter препарат прошел свыше 100 экспериментальных и клинических испытаний с участием более 30 тыс. пациентов.

В экспериментальных исследованиях доказано, что Кавинтон улучшает мозговую метаболизм, увеличивая потребление и утилизацию глюкозы и кислорода тканями мозга; переводит обмен глюкозы в энергетически более выгодное аэробное направление; увеличивает концентрацию АТФ и отношение АТФ/АМФ; усиливает внутримозговой обмен норадреналина и серотонина; стимулирует восходящую норадренергическую систему; обладает антиоксидантным эффектом. Данные механизмы действия обеспечивают нейропротекторный эффект этого препарата [8, 19, 23, 25, 33, 34, 37, 40].

Достоинствами Кавинтона являются высокая эффективность, хорошая переносимость, безопасность, в том числе у пациентов пожилого возраста даже при длительном применении; избирательность вазоактивного действия на ЦНС при отсутствии синдрома обкрадывания и влияния на центральную гемодинамику; отсутствие взаимодействия с другими лекарственными средствами, влияния на функции других органов, токсического действия и кумуляции [12-14, 19, 29, 40].

В последние десятилетия были выявлены новые аспекты его фармакологического действия: мембраностабилизирующий эффект, стимуляция норадренергической системы восходящей ретикулярной формации и участие в модуляции пластичности (в эксперименте доказана способность Кавинтона вызывать активный рост дендритических шипиков) [25].

Обращает на себя внимание экспериментальное исследование, проведенное В. Horvath [29], посвященное определению выраженности антиоксидантных свойств трех препаратов: пентоксифил-

лина (Sigma Aldrich, St. Louis, MO, USA), пираретама (Sigma Aldrich) и винпоцетина (Кавинтона, Richter Gedeon RT, Budapest, Hungary).

Данная работа была проведена in vitro на основании определения изменения деформируемости эритроцитов и содержания калия в надосадочной жидкости при добавлении к среде исследуемых препаратов, оценивалась их антиоксидантная способность. Полученные результаты были выражены в проценте снижения деформируемости эритроцитов, вызванной феназином метосульфатом.

Согласно полученным результатам, ни пентоксифиллин, ни пираретам не оказывали статистически достоверного антиагрегантного действия при терапевтической концентрации препаратов в человеческой сыворотке. Антиоксидантные свойства пентоксифиллина обнаружались только при 100-кратно превышающей терапевтическую дозу концентрации ($p < 0,05$). Пираретам оказывал выраженный ($p < 0,01$) защитный эффект при 10-кратно превышающей терапевтическую дозу концентрации. Кавинтон, используемый в терапевтической концентрации, оказывал статистически достоверный ($p < 0,01$) антиоксидантный эффект, выразившийся в нормализации деформируемости эритроцитов.

Данный антиоксидантный эффект был наиболее выражен ($p < 0,001$) при использовании Кавинтона в максимальных терапевтических концентрациях. Витамин Е, выбранный в качестве препарата сравнения, также статистически достоверно предотвращал ($p < 0,01$) воздействие феназина метосульфата на деформируемость эритроцитов. Данный защитный эффект был аналогичен эффекту винпоцетина.

Таким образом, существуют весомые подтверждения роли свободных кислородных радикалов как важных факторов, вызывающих повреждение клеток в ишемизированном мозге. Принятие гипотезы повреждающего действия свободных радикалов способствовало повышению интереса к исследованию эффективности антиоксидантных лекарственных средств как протекторных препаратов при развитии оксидантного стресса. Кроме того, в ряде клинических исследований было установлено, что некоторые лекарственные средства, обладающие антиоксидантным эффектом, уменьшают размер зоны инфаркта, улучшая состояние зоны пенумбры. Доказано, что Кавинтон (винпоцетин) оказывает выраженный антиоксидантный эффект, что может представлять интерес при лечении пациентов с цереброваскулярными заболеваниями.

Литература

1. Ворлоу Ч.П. Инсульт // Практическое руководство для ведения больных. — СПб. — 1998; 298-318.
2. Гомазков О.А. Апоптоз нейрональных структур и роль нейротрофических факторов. Биохимические механизмы эффективности пептидных препаратов мозга // Журн. неврол. и психиат. (приложение «Инсульт»). — 2002. — 7: 17-22.
3. Гомазков О.А. Нейротрофическая регуляция и стволовые клетки мозга. — М. — 2006; 330.
4. Гомазков О.А. Старение мозга и нейротрофическая терапия. — М. — 2011. — 178.
5. Гусев Е.И., Скворцова В.И. Ишемия головного мозга. — М. — Медицина. — 2001.
6. Гусев Е.И., Скворцова В.И., Стаховская Л.В. и др. Эпидемиология инсульта в России // Consilium Medicum. — 2003. — 5: 12-18.
7. Зозуля Ю.А., Барабой В.А., Сутковой Д.А. Свободнорадикальное окисление и антиоксидантная защита при патологии головного мозга. — М. — Знание. — 2000. — 226.

8. Кавинтон в эксперименте и клинической практике // Метод. рекомендации. Под ред. Е.И. Гусева. — М. — 1998.
9. Скворцова В.И. Участие апоптоза в формировании инфаркта мозга // Журн. неврол. и психиат. (приложение «Инсульт»). — 2001. — 2: 12-19.
10. Скворцова В.И. Хроническая ишемия мозга // Болезни сердца и сосудов. — 2006. — 3: 4-8.
11. Скулачев В.П. Феноптоз: запрограммированная смерть организма // Биохимия. — 1999. — 64: 12: 1679-1688.
12. Суслина З.А. и др. Кавинтон в лечении больных с ишемическими нарушениями мозгового кровообращения // Рус. мед. журн. — 2003. — 10: 25: 1170-1174.
13. Хорват Ш. Кавинтон в терапии хронической недостаточности мозгового кровообращения // Orvosi Hetilap. — 2001. — 8: 383-389.
14. Bereczki D., Fekete I. A systematic review of vinpocetine therapy in acute ischemic stroke // Europ J Clin Pharmacol. — 1999. — 55: 5: 349-352.
15. Chodobski A., Chung I., Kozmiewska E. et al. Early neutrophilic expression of vascular endothelial growth factor after traumatic brain injury // Neuroscience. — 2003. — 122: 4: 853-867.
16. Dahllof B., Devereux R., Kjeldsen S. et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised study against atenolol // Lancet. — 2002. — 359: 1003-1008.
17. Dempsey R., Valletta J., Wu C. et al. Stroke-induced progenitor cell proliferation in adult spontaneously hypertensive rat brain: effect of exogenous IGF-1 and GDNF // J Neurochem. — 2003. — 87: 3: 586-597.
18. Duffau H. Brain plasticity: from pathophysiological mechanisms to therapeutic applications // J Clin Neurosci. — 2006. — 13: 9: 885-897.
19. Erdo S., Cai N., Wolff J., Kiss B. Vinpocetine protects against excitotoxic cell death in primary cultures of rat cerebral cortex // Europ J Pharmacol. — 1990. — 187: 3: 551-553.
20. Fiedler R., Deuber H., Longer T. Effects of reduced dialysate calcium on calcium-phosphorus product and bone metabolism in hemodialysis patients // Neurol Clin Pract. — 2004. — 96: 1: 3-9.
21. Figiel M., Maucher N., Rozynczka J. et al. Regulation of glutamate transporter expression by growth factors // Exp Neurol. — 2003. — 183: 1: 124-135.
22. Foster E. Calcium homeostasis and modulation of synaptic plasticity in the added brain // Aging Cell. — 2007. — 7: 319-325.
23. Gaal L., Molnar P. Effect of vinpocetine on noradrenergic neurons in rat locus coeruleus // Europ J Pharmacol. — 1990. — 187: 3: 537-539.
24. Grag U., Hassid A. Nitric oxide generating vasodilators and 8-bromocyclic guanosine monophosphate inhibit mitogenesis and proliferation of cultured rat vascular smooth muscle cells // J Clin Invest. — 1989. — 83: 1774-1777.
25. Gulyas B., Haldin C., Karlsson P. Brain uptake and plasma metabolism (14 C) vinpocetine: a preliminary PET study in a cynomolgus monkey // J Neuroimaging. — 1999. — 9: 4: 217-222.
26. Harrison D. Endothelial function and oxidant stress // Clin Cardiol. — 1997: 2: 11-17.
27. Hayakawa M. Effect on vinpocetine on red blood cell deformability in stroke patients // Arzneim Forsch. — 1992; 42: 4: 425-427.
28. Hindmarch L., Fuchs H., Erzigkeit H. Efficacy and tolerance of vinpocetine in ambulant patients suffering from mild to moderate organic psychosyndromes // Int Clin Psych. — 1996. — 6: 31-43.
29. Horvath B. In Vitro Antioxidant Properties of Pentoxifylline, Piracetam and Vinpocetine // Clinical Neuropharmacology. — 2012. — 25: 1: 37-42.
30. Hsieh J., Gage F. Chromatin remodeling in neural development and plasticity // Curr Opin Cell Biol. — 2005. — 17: 664-671.
31. Jones D., Lythgoe D., Horseld M. et al. Characterization of white matter damage in ischemic leukoaraiosis with diffusion tensor MRI // Stroke. — 1999. — 30: 393-397.
32. Keaney J., Vita J. Atherosclerosis, oxidative stress and antioxidant protection in endothelium-derived relaxing factor action // Prog Cardiovasc Dis. — 1995. — 38: 129-154.
33. Kiss B., Szporny L. On the possible role of central monoaminergic system? In the central nervous system actions of vinpocetine // Drug Dev Res. — 1988. — 14: 263-279.
34. Kiss B., Karpati E. Mechanism of action of vinpocetine // Acta Pharm Hung. — 1996. — 6: 5: 213-224.
35. Kondo Y. Late-onset lipid peroxidation and neuronal cell death following transient forebrain ischemia in rats // Brain Res. — 1997. — 772: 1-2: 37-44.
36. Markus H., Lythgoe D., Ostegaard L. et al. Reduced cerebral blood flow in white matter in ischemic leukoaraiosis demonstrated using quantitative exogenous contrast based perfusion MRI // J Neurol Neurosurg Psychiatry. — 2000. — 69: 48-53.
37. Molnar P., Erdo S. Vinpocetine is potent as phenytoin to block voltage-gated Na^+ channels in rat cortical neurons // Europ J Pharmacol. — 1995. — 273: 3: 303-306.
38. Pantoni L., Garcia J. Pathogenesis of leukoaraiosis: a review // Stroke. — 1997. — 28: 652-659.
39. Rudic R., Sessa W. Nitric oxide in endothelial dysfunction and vascular remodeling: clinical correlates and experimental links // Am J Hum Genet. — 1999. — 64: 673-677.
40. Santos M., Duarte A., Moreira P. et al. Synaptosomal response to oxidative stress: effect of vinpocetine // Free Radic Res 2000; 32: 1: 57-66.
41. Shacka J., Klocke B., Young C. et al. Cathepsin D deficiency induces persistent neurodegeneration in the absence of Bax-dependent apoptosis // J Neurosci. — 1999. — 27: 2081-2090.
42. Warach S. Measurement of the penumbra with MRI: It is about time // Stroke. — 2003. — 34: 10: 2533-2534.

Журнал неврологии и психиатрии
им. С.С. Корсакова, 2012, № 11

Кавинтон®
оригинальный препарат

ИНТЕЛЛЕКТ НА МНОГО ЛЕТ

ЭФФЕКТИВНАЯ ТЕРАПИЯ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ ПРИ ГИПЕРТОНИИ

- Эффективная нейрореабилитация энцефалопатии и инсульта¹
- Улучшение памяти и концентрации внимания²
- Устранение головокружения и головной боли³

Фармакологическая группа. Пластицизирующие и ноотропные средства. Код АТС N06B X18. Показания к применению. Неврологические и психические симптомы нарушения мозгового кровообращения: транзиторная ишемическая атака, ишемический инсульт, состояние после инсульта; сосудистая деменция; вертебробазиллярная недостаточность; атеросклероз сосудов головного мозга; постравматическая и гипертоническая энцефалопатия; неврологические и психические симптомы нарушения мозгового кровообращения. Офтальмологические: хронические сосудистые заболевания сетчатки оболочки и сетчатки глаза (например, тромбоз центральной артерии или вены сетчатки, склериоз сетчатки). Отоларингологические: снижение слуха сосудистого или токсического (в том числе медикаментозного) или другого (диабетического, или вызванного шумовым перенапряжением) происхождения, болезнь Меньера, звон в ушах. Способ применения и дозы. Препарат применяется только для внутривенной инфузии, вводить медленно (скорость инфузии не должна превышать 80 капель/мин). Запрещается вводить внутривенно и в концентрированном виде внутривенно. Начальная суточная доза для взрослых: 20 мг (2 ампулы, растворенных в 500 мл инфузионного раствора для внутривенного введения). В зависимости от переносимости препарата пациентом дозу можно увеличивать в течение 2-3 дней не более чем до 1 мг/кг массы тела в сутки. Средняя продолжительность лечения составляет 10-14 дней, средняя суточная доза — 50 мг при массе тела 70 кг (содержание 3 ампулы в 500 мл инфузионного раствора). Больным с заболеваниями печени и почек можно назначать препарат в тех же дозах. По окончании курса внутривенной терапии рекомендуется продолжить лечение Кавинтоном форте (по 1 таблетке 3 раза в сутки) или таблетками Кавинтон (по 2 таблетки 3 раза в сутки). Для приготовления инфузионного раствора можно использовать 0,9% раствор натрия хлорида или раствор, содержащий глюкозу (Сапсол, раствор Рингера, Риндано, Рекомардерес). Готовый раствор Кавинтона следует использовать в течение 3 ч после приготовления. Побочное действие. Со стороны сердца (0,9%): депрессия сегмента ST, удлинение интервала QT, тахикардия, extrasystolia, однако наличие причинной связи между такими побочными действиями и лечением Кавинтоном не доказано, так как в естественной популяции эти симптомы наблюдаются с такой же частотой. Со стороны сосудистой системы (2,5%): изменение артериального давления (чаще снижение), покраснение кожи, фибрил. Со стороны ЦНС (0-9%): нарушение сна (бессонница, повышенная сонливость), головокружение, головная боль, слабость, повышенная потливость (симптомы могут быть проявлением основного заболевания). Со стороны системы пищеварения (0,6%): тошнота, изжога, сухость во рту. Со стороны иммунной системы: возможные кожные реакции повышенной чувствительности. Противопоказания. Повышенная чувствительность к какому-либо из компонентов препарата; острая стадия геморрагического инсульта; тяжелая ишемическая болезнь сердца; тяжелые формы нарушения сердечного ритма; беременность; период кормления грудью. Детский возраст (из-за отсутствия клинических данных). Предостережения. Симптомы передозировки не известны. По литературным данным, доза 1 мг/кг/сутки является безопасной. Препараты, превышающие рекомендуемые, нежелательно из-за отсутствия данных, подтверждающих их безопасность. Представительство Gedeon Richter в Украине: 01054, Киев, ул. Турговецкая, 176. Тел.: (044) 492-99-11; тел./факс: (044) 492-99-10; www.richterga.com.ua. *Суслина З.А. и соавт. Кавинтон в лечении больных с ишемическими нарушениями мозгового кровообращения // Журн. неврол. и психиат. — 2002, том 10, №25, с. 1170-1174. **Нур С., Урфа Р., Ювачев Е. и др. Meta-analysis of vinpocetine // Пракс. — 1998. — 7: 2-83-88. ***Клинова У.И. и соавт. Новые возможности использования препарата Кавинтон в лечении пациентов с недостаточностью мозгового кровообращения // РМЖ. — 2009, том 17, №6.

Рихтер Геден
Создан в 1899 году

10 ампул по 2 мл
вместе с инструкцией

КАВИНТОН ФОРТЕ
30 мг/мл
30 ампул

Р.С. № UA/4854/01/01
№ UA/4854/02/01