

Кавинтон в патогенетической фармакотерапии цереброваскулярных заболеваний

А.В. Амелин, О.И. Карпов

лаборатория фармакоэпидемиологии и фармакоэкономики института фармакологии СПбГМУ им. акад. И.П.Павлова, Санкт-Петербург

Широкая распространенность цереброваскулярных заболеваний, высокий уровень летальности и инвалидизации больных с данной патологией делают поиск оптимальных методов коррекции нарушений мозгового кровообращения одной из ведущих проблем клинической неврологии [1, 2, 3, 5, 6].

Многообразие и сложность гемодинамических и метаболических изменений, наблюдаемые при острых и хронических нарушениях мозгового кровообращения, определяют те высокие требования, которые предъявляются к лекарствам, применяемым для лечения данной патологии (табл.1).

Применение Кавинтона (международное название — винпоцетин, этиловый эфир аповинкаминовой кислоты, производное алкалоида девинкана, содержащегося в растениях семейства Барвинок малый) широко распространено в терапии острых и хронических цереброваскулярных заболеваний, а также ряда дегенеративных болезней ЦНС [2, 3, 5].

Известно, что головной мозг переносит небольшое снижение кровотока без значимых функциональных и морфологических изменений за счет компенсаторного увеличения потребления кислорода из крови и ряда других механизмов. Однако при снижении перфузии ниже определенного уровня возникает нарушение функций нейронов. Глубина и обратимость поражения нейронов пропорциональна степени уменьшения перфузии мозга и её продолжительности. Функциональный порог кровоснабжения для тканей различных областей мозга колеблется от 6 до 22 мл на 100 г мозговой ткани в минуту. Снижение кровотока менее 12 мл/100 г мозга/мин в течение 2-3 часов приводит к обширному инфаркту мозга. Уменьшение общего мозгового кровотока в раннем постишемическом периоде (феномен *no-reflow*) связано с уменьшением просвета мелких резистивных сосудов и артериол. Эти сосуды принимают участие в ауторегуляторных реакциях. Дополнительными факторами, усугубляющими вазоспастические изменения, являются отек сосудистого эндотелия, его повреждения, адгезия и агрегация элементов крови. Ауторегуляция мозгового кровотока является важнейшей особенностью мозгового кровообращения, обес-

печивающей стабильность общего мозгового кровотока в широком диапазоне колебаний артериального давления. Благодаря феномену ауторегуляции, мозг может функционировать на оптимальном уровне в зависимости от энергетических потребностей клеток. При остро развившейся ишемии блокируется метаболический механизм, принимающий участие в процессах ауторегуляции мозговых сосудов [1, 2, 6].

Данные экспериментальных исследований свидетельствуют, что введение Кавинтона способствует восстановлению феномена ауторегуляции при снижении среднего артериального давления в пределах от 120 до 60 мм рт. ст. [2, 6]. Кавинтон препятствует развитию вазоконстрикторных изменений, обуславливающих феномен *no-reflow* в раннем постишемическом периоде. Механизм восстановления в сосудах мозга тонического состояния гладкомышечных структур многообразен. Препарат препятствует поглощению вазодилатора аденозина эритроцитами и таким образом увеличивает его содержание в циркулирующей крови. Ингибируя фосфодиэстеразу, он повышает концентрацию цАМФ в гладкой мускулатуре. По способности угнетать фосфодиэстеразу Кавинтон на порядок превосходит теofilлин. Однако нет достаточных оснований считать Кавинтон облигатным вазодилатором. Скорее он оказывает нормализующее действие на повышенный и пониженный тонус сосудов мозга и улучшает венозный отток из полости черепа, за счет чего уменьшается выраженность отека мозга [1, 2, 6]. Действие Кавинтона в большей мере проявляется в артериях малого и среднего калибра. В дозе 20 мг препарат вызывает «обратный синдром обкрадывания», благодаря которому повышается уровень кровотока в зоне ишемии, а показатели гемодинамики в неповрежденных тканях мозга не меняются.

Изменения системного артериального давления под влиянием Кавинтона подвержены значительным индивидуальным колебаниям. Однако, общей тенденцией нужно считать незначительное влияние препарата на системное АД. Способность Кавинтона не вызывать существенной гипотензии приобретает особое значение при лечении острых нарушений мозгового

кровообращения. Известно, что нижняя граница среднего артериального давления, обеспечивающая функционирование механизмов аторегуляции мозгового кровотока, равна 50-70 мм рт. ст. Ниже этой границы мозговой кровоток пассивно следует за изменениями системного артериального давления, то есть наступает срыв аторегуляции, который сопровождается нарушением кровоснабжения тканей мозга [1, 3]. Существенное снижение АД (на 30/10-15 мм рт.ст.) в течение часа после внутривенного введения Кавинтона наблюдалось в начале лечения лишь у больных с исходно высокими цифрами давления (выше 200/110 мм рт.ст.). У больных со стабильным повышенным АД (160-180/90-100 мм рт.ст.) после внутривенного введения Кавинтона оно либо не изменялось, либо снижалось незначительно (на 20/10 мм рт. ст.). При нормальном или исходно сниженном АД может наступить его повышение (не более чем на 20/10 мм рт. ст.) [1, 2]. Больные хорошо переносят медленное внутривенное введение препарата. При приеме Кавинтона внутрь, в дозе 15-30 мг/сутки, АД практически не меняется, но возможно потенцирование действия антигипертензивных препаратов, что необходимо учитывать при лечении больных с сопутствующей артериальной гипертонзией.

Кавинтон улучшает реологические свойства крови, подавляя активность факторов, вызывающих агрегацию тромбоцитов (АДФ, серотонин), а также благодаря увеличению в плазме крови антиагреганта аденозина [1, 2, 5, 6]. Препарат может вызвать гипокоагуляцию, что повышает риск возникновения геморрагии при его совместном назначении с антикоагулянтами и фибринолитиками [1, 2, 6].

Состояние умеренной гипоперфузии, не вызывающее острого повреждения клеток, но сохраняющееся достаточно длительно (неделями, месяцами), может привести к необратимому поражению нервной ткани [3, 5]. При хронической гипоперфузии мозга, кровоток в мозговых сосудах долгое время снижен и составляет, в среднем, 20-25 мл/100 г ткани мозга/мин, т.е. половину от нормального значения кровотока, обеспечивающего потребности мозга в глюкозе и кислороде. В результате этого поступление кислорода и глюкозы становится критически низким, постепенно развивается лактоацидоз, но острое необратимое поражение мозга в течение определенного времени не развивается. В условиях хронической гипоксии мозга усиливается поглощение кислорода крови, уменьшается деформируемость циркулирующих форменных элементов крови, возрастает склонность к тромбозам [3, 5].

Нарушения метаболизма в структурах мозга развиваются не только при острых, но и при хронических ишемиях, а также при ряде дегенеративных поражениях мозга. Лечение любого цереброваскулярного заболевания преследует цель максимально возможного сохранения морфофункциональной активности мозга и коррекции метаболической дисрегуляции [1, 2, 3, 5].

Поэтому способность оказывать церебропротективное действие при ишемии, является чрезвычайно важным требованием, предъявляемым к цереброваскулярным препаратам.

Известно, что энергетическим субстратом в мозге является глюкоза, запасов которой в мозге нет и которая эффективно метаболизируется только в присутствии кислорода. В процессе аэробного метаболизма каждая молекула глюкозы образует 36 молекул АТФ, в то время как анаэробный метаболизм позволяет получить только 2 молекулы АТФ и молочную кислоту. Нейроны нуждаются в постоянном наличии АТФ для сохранения структурной целостности и поддержания ионного равновесия. В условиях острой и хронической гипоксии снижается содержание АТФ в клетках, что приводит к нарушению энергозависимых функций клеточной мембраны. Нарушение Na^+ - K^+ насосной функции мембран приводит к увеличению количества внутриклеточного Na^+ и внеклеточного K^+ . Накопление внутриклеточного Na^+ усиливает освобождение возбуждающих аминокислот (глутамат). Активация Na^+ - Ca^{2+} трансмембранных каналов усиливает приток Ca^{2+} в клетки, что играет важную роль как при остром, так и при хроническом поражении нейронов [2, 3, 5]. При острой и хронической ишемии мозга активируются аутопротективные механизмы, но их эффективность ограничена. Наибольшее значение имеет аденозин. Основной нейропротективный эффект аденозина заключается в ингибировании высвобождения возбуждающих (эксайтаторных) аминокислот и особенно велика его роль в функционировании механизмов защиты белого вещества мозга [5]. Аденозин участвует также в регуляции дифференцировки астроглии, в активации и пролиферации нейроглии. При ишемии количество аденозина резко возрастает, что стимулирует процессы дифференцировки клеток нейроглии. Способность дифференцированных клеток нейроглии к выработке свободных радикалов уменьшается, что содействует восстановлению нормальной ионной среды [5]. Таким образом, лечение, вызывающее увеличение продукции аденозина, способствует сохранению целостности нервной ткани при ишемии мозга. Существуют убедительные доказательства того, что Кавинтон тормозит реабсорбцию аденозина в эритроциты, тем самым действуя как агонист аденозина, и значительно усиливает аутопротективный эффект аденозина [5].

Накопление молочной кислоты и развитие метаболического ацидоза приводят к нарушению согласованной работы антиоксидантных ферментов, к аккумуляции перекиси водорода, накоплению свободных радикалов и активации перекисного окисления липидов. Следовательно, лечение, вызывающее усиление трансмембранного транспорта глюкозы и уменьшающее тем самым энергодефицит способствует восстановлению метаболических нарушений, развивающихся при острой и хронической гипоперфузии мозга. По

данным ПЭТ-исследований и ультразвуковой доплерографии однократное внутривенное введение Кавинтона не изменяет метаболизм глюкозы в организме, но усиливает трансмембранный транспорт глюкозы через гематоэнцефалический барьер во всем мозге, контролатеральной гемисфере и в перинфарктной зоне симптоматической гемисферы [11]. Торможение притока Na^+ через трансмембранные натриевые каналы, выраженно уменьшает аноксическое поражение белого вещества. Кавинтон дозозависимо тормозит активность этих каналов, оказывая тем самым выраженное нейропротективное и миелинпротективное действие [7]. Препарат оказывает также прямое нейтрализующее действие в отношении свободных радикалов [2, 5].

Считается, что нейропротективное действие Кавинтона опосредовано его сосудистыми и гемореологическими эффектами [1, 2, 6]. Однако, исследования свидетельствуют, что Кавинтон обладает и непосредственным действием на ЦНС [5, 7, 11]. С помощью позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) и метода жидкостной хроматографии были исследованы способность Кавинтона проникать через гематоэнцефалический барьер, степень захвата и особенности распределения препарата в разных областях мозга после однократного внутривенного введения [^{11}C] винпоцетина [9]. Результаты этого исследования показали, что Кавинтон быстро и в большом количестве проникает через гематоэнцефалический барьер и распределяется в мозге неоднородно. После однократного внутривенного введения наибольшее содержание Кавинтона ([^{11}C] винпоцетина) наблюдалось в таламусе. В порядке убывания концентрации Кавинтона в разных областях мозга можно выстроить следующую последовательность: таламус, базальные ганглии, кора лобных, теменных, затылочных, височных долей мозга, ствол мозга, мозжечок [9]. Метаболизм [^{11}C] винпоцетина относительно медленный, а его основные метаболиты полярны и плохо проникают через гематоэнцефалический барьер. По мнению авторов, высокое накопление и неоднородное распределение Кавинтона в мозге свидетельствуют о непосредственном действии препарата на ЦНС, и доказывают его прямой нейропротективный эффект.

На сегодняшний день проведен целый ряд исследований, в том числе рандомизированных, плацебо - контролируемых, для установления эффективности Кавинтона у больных с острой и хронической цереброваскулярной недостаточностью, а также дегенеративными заболеваниями головного мозга [6; 12]. Представлены результаты лечения острого инсульта Кавинтоном [1, 2, 6]. По данным авторов наблюдался полный и быстрый регресс очаговых симптомов у всех больных ишемическим инсультом на почве гипертонической болезни и значительное уменьшение этих симптомов более, чем у половины больных на фоне атеросклероза. Сообщается о быстром регрессе очаговых симпто-

мов при ишемии в вертебрально-базилярной системе [2]. Особый интерес представляют результаты недавнего пилотного рандомизированного клинического исследования безопасности и эффективности раннего (в первые 72 часа) применения Кавинтона у больных с КТ верифицированным диагнозом ишемического инсульта [4]. Результаты этого исследования позволяют заключить, что лечение препаратом Кавинтон улучшает восстановление неврологических функций и уменьшает степень инвалидизации больных с острым ишемическим инсультом к концу 3-го месяца заболевания, но не влияет на вероятность смертельного исхода. Препарат хорошо переносится больными и не обладает выраженными побочными эффектами. Положительные результаты данного пилотного исследования позволили автору обосновать необходимость проведения полномасштабного двойного слепого плацебо контролируемого рандомизированного клинического исследования для окончательного установления эффективности раннего использования препарата Кавинтон у больных острым ишемическим инсультом.

С нашей точки зрения, Кавинтон дает лучшие результаты в терапии хронических цереброваскулярных заболеваний и ряда дегенеративных болезней (болезнь Альцгеймера, болезнь Бинсвангера и. т. п). В различных плацебо-контролируемых исследованиях пероральное применение Кавинтона позволяло достигать положительных, сравнимых по степени и достоверности результатов лечения [2, 5]. Состояние больных улучшалось в 70-80% случаев, существенно не изменялось в 10-15% и ухудшалось - только в 1-5%. Применение плацебо привело к улучшению в 30% случаев, состояние не изменилось в 60% и ухудшилось в 10-12 % случаев [5]. Наиболее выраженное улучшение было обнаружено в отношении расстройств сознания, нарушения кратковременной памяти, эмоциональной неустойчивости, головокружения и повышенной утомляемости, нарушений сна. Препарат оказался эффективным у 60% больных, тогда как в группе плацебо эффективность такой степени отмечали лишь в 13% случаев. Эти различия были статистически достоверными. В ходе длительного применения Кавинтона не было отмечено значимых побочных явлений [5, 6].

При применении препарата в дозе 1 мг/кг в сутки в течение 14 дней у больных, перенесших инсульт, отмечено улучшение неврологических функций, в отличие от группы плацебо, что прямо коррелировало со степенью дисперсии препарата в головном мозге [11]. Основные области, активно захватывавшие препарат - таламус, стриатум и кора. Эти данные совпадают с результатами, полученными в другом исследовании, где больные после перенесенного инсульта получали препарат в дозе 20 мг [8]. Клиническое улучшение значительно превалировало по срокам по сравнению с группой плацебо, что объяснено подтвержденным значимым улучшением перфузии головного мозга и повышением паренхимальной экстракции кислорода.

Кавинтон весьма эффективен при лечении больных с вегетативно-сосудистой дисфункцией. При лечении этой категории больных отмечалось восстановление вегетативных и высших психических функций параллельно с улучшением показателей церебральной гемодинамики, биопотенциалов мозга, липидного обмена, процессов перекисного окисления липидов и гемореологических показателей крови [2].

Практически любая органическая патология головного мозга сопровождается разнообразными сосудистыми нарушениями и дисрегуляцией мозгового метаболизма. Многие описанные при ишемии гемодинамические и метаболические изменения, по существу, универсальны и отмечаются при воспалительных, аноксических и травматических поражениях нервной системы. Комплекс неспецифических сосудистых реакций влечет за собой каскад патологических изменений на биохимическом, физиологическом и морфологическом уровне. Развивается гипоксия, ацидоз, резкое падение энергетического потенциала, интоксикация многочисленными продуктами метаболизма, отек

мозга, усугубление нарушений микроциркуляции и нарастание деструкции. Применение Кавинтона у больных с травматическими, воспалительными и аноксическими поражениями мозга показали его высокую эффективность за счет выраженного нейропротективного, вазоактивного действия и влияния на процессы перекисного окисления липидов, систему микроциркуляции и реологические свойства крови [2, 5, 6]. Немаловажно, что эти эффекты возникают при приеме препарата внутрь и подтверждаются достоверными данными по распределению препарата в структурах головного мозга [10].

Таким образом, основными фармакологическими свойствами Кавинтона являются нормализация мозгового кровотока в очаге ишемии, церебропротективное действие, уменьшение агрегационной способности тромбоцитов и увеличение деформируемости эритроцитов. Кавинтон проявляет высокую клиническую эффективность и хорошую переносимость при лечении различных сосудистых и дегенеративных заболеваниях мозга.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Виленский Б.С. Инсульт. — М., -1995, - 287 С.
2. Кавинтон в эксперименте и клинической практике. Методические рекомендации. Гедеон Рихтер — 1998, - 55 С.
3. Сорокоумов В.А. Как диагностировать и лечить хроническую недостаточность мозгового кровообращения // Библиотека семейного врача. Книга 17. —СПб,- 2000, - 80 С.
4. Фейгин В.Л. Препарат Кавинтон в лечении острого ишемического инсульта // Гедеон Рихтер в СНГ.- 2000, -№ 4, - С.24-26.
5. Хорват Шандор. Особенности недостаточности мозгового кровообращения и возможности его лечения // Гедеон Рихтер вСНГ.-2000, -№ 4., -С.27-30.
6. Шток В.Н. Лекарственные средства в ангионеврологии. —1984, - 303 С.
7. Bonoczk 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.
8. Bonoczk P., Panczel G., Nagy Z. Vinpocetine increases cerebral blood flow and oxygenation in stroke patients: a NIRS and TCD study // Eur. J. Ultrasound. - 2002; 15(1-2): 85-91.
9. Gulyas B., Halldin C., Karlsson P. et al. Brain uptake and plasma metabolism of [¹¹C] Vinpocetine: A preliminary PET Study in a Cynomolgus Monkey // J. Neuroimaging —1999; 9: 217-222.
10. Gulyas B., Halldin C., Sovago J. et al. Drug distribution in man: a positron emission tomography study after oral administration of the labelled neuroprotective drug vinpocetine // Eur. J. Nucl. Med. - 2002; 29: 1031-1038.
11. Vas A., Gulyas B., Szabo Z. et al. Clinical and non-clinical investigations using positron emission tomography, near infrared spectroscopy and transcranial Doppler methods on the neuroprotective drug vinpocetine: a summary of evidences // J. Neur. Sci. - 2002;203-204:259-262.
12. Szacall S., Boros I., Balkay L. et al. Cerebral effects of a single dose of intravenous Vinpocetine in chronic stroke patients: A PET Study // J. Neuroimaging —1998; 8: 197-204.