

# Механизм действия и клиническая эффективность Кавинтона

С.М. Кузнецова<sup>1</sup>, В.И. Козловский<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ГУ «Институт геронтологии им. Д.Ф. Чеботарева НАМН Украины», г. Киев

<sup>2</sup>Витебский государственный медицинский университет, Беларусь, г. Витебск

**Резюме.** Кавинтон (винпоцетин) в течение многих лет широко применяется в клинической неврологии. Результаты многочисленных клинических исследований во многих странах свидетельствуют о мультимодальном действии Кавинтона. Кавинтон улучшает эмоционально-мнестические процессы, восстанавливает мозговой кровоток, гармонизирует биоэлектрическую активность головного мозга. В последние 10-15 лет появились данные о новых фармакологических эффектах Кавинтона, позволяющие расширить представления о его принципах действия. Эти обстоятельства послужили поводом к публикации обзорной статьи, в которой представлены и собственные данные, полученные в результате анализа действия Кавинтона на функциональное состояние мозга у больных, перенесших ишемический инсульт.

**Ключевые слова:** ишемический инсульт, мультимодальное действие, Кавинтон.

Сосудистые заболевания головного мозга — актуальная медико-социальная проблема, обусловленная высокой распространенностью этих заболеваний. По данным клинко-эпидемиологических исследований, проведенных в определенных регионах Украины, даже в популяции населения 45-60 лет у 40-50% обследованных выявлены различные формы церебральной сосудистой патологии [1]. Высокая распространенность и патогенетическая гетерогенность определяют необходимость рационального выбора эффективного препарата для терапии и реабилитации больных этой клинической категории. Для фармакологической коррекции функционального состояния мозга у больных при различных клинических вариантах цереброваскулярной патологии применяется Кавинтон.

История Кавинтона началась в 1956 г., когда на заводе «Гедеон Рихтер» из барвинка мало-го был выделен винкамин (Vincamine). Проведенные клинические исследования показали, что это вещество обладает эффективностью при нарушениях мозгового кровообращения и расстройств памяти. В 1976 г. [2] препарат получил наименование Кавинтон и патентную поддержку. Максимальная концентрация

в плазме отмечается через 1 час после приема Кавинтона внутрь. Терапевтическая концентрация Кавинтона в плазме находится в пределах от 10 до 20 мг/мл. Кавинтон проникает через гематоэнцефалический и гистогематологический барьер. После однократного введения Кавинтона отмечено быстрое проникновение в ЦНС. Наиболее выражено препарат накапливается в зрительном бугре, базальных ганглиях, коре лобных, теменных, затылочных, височных долей мозга, а также в стволовых структурах и мозжечке [3]. Именно в этих зонах отмечалось повышение кровотока и улучшение метаболизма глюкозы [4].

**Биохимический механизм действия Кавинтона** проявляется в виде блокады фосфодиэстеразы (ФДЭ-1). Коэнзимы ФДЭ-1 в значительном количестве находятся в головном мозге, гладкомышечных элементах (ГМЭ) сосудов, лимфоцитах, печени, макрофагах. ФДЭ участвует в регуляции процессов памяти, пролиферации, тонуса ГМЭ и поддержании двигательной активности [6]. ФДЭ-1 ответственна за уровень цГМФ и цАМФ. В клетках содержание цГМФ определяет ответ на NO, натрийуретический пептид и многие другие биологически активные вещества. Снижение цГМФ и цАМФ является мощным стимулом пролиферации.

© С.М. Кузнецова, В.И. Козловский

Кавинтон ефективно і избирательно блокує ФДЭ-1. В результаті блокади ФДЭ происходит зниження судинного тону́са, проліферація гладкої мускулатури, подавляється активність кліток, відповідальних за запалення, покращуються реологічні властивості крові. Підвищення рівня цГМФ і цАМФ в клітці змінює функціональний стан кліток в зв'язі з регуляцією іонних каналів, зміною активності протеїнази. Ці ефекти обумовлюють зниження судинного тону́са і ослаблення агрегації тромбоцитів [7]. Відомо, що ГМЭ судин в нормі мають здатність до підтримки судинного тону́са, під впливом різних пошкоджуючих факторів як механічних (ангіопластика), так і біологічних (ліпиди, віруси) виникає формування ремоделювання (РМ). Одним із варіантів можливого лікарственого впливу на процеси РМ судин є застосування інгібіторів ФДЭ-1. Інгібування ФДЭ-1 зменшує процеси РМ, знижує вміст колагену [8]. Детальний аналіз ефективності Кавинтона в стосунку РМ судин показав, що вінпоцетин змінює міграцію ГЭМ, послаблює експресію колагену фібриногену і утворення реактивних сполучень кисню [8].

**Вазоактивне і метаболічне діяння Кавинтона.** Кавинтон — препарат з мультимодальним діянням, який застосовується при різних судинних захворюваннях головного мозку. Основним фізіологічним ефектом Кавинтона є його вазоактивне діяння, обумовлене впливом на ФДЭ-1 і іонні канали. Вазоактивне діяння Кавинтона представлено в багатьох дослідженнях мозкового кровообігу різними методами (реоенцефалографія, ультразвуковими, гамма-сцинтиграфія) [9]. Вазодилататорний ефект спостерігається переважно на рівні малих і середніх артерій, супроводжується збільшенням об'єму церебрального кровотоку. Відзначається позитивний вплив Кавинтона на вазомоторну реактивність малих судин при дозі 15 мг [10]. Кавинтон при стенозах судин мозку, ішемічному інсульті не викликає синдрому обкрадування і посилення ішемії, сприяє відновленню кровотоку в зонах ішемії. У хворих з цереброваскулярною недостатністю І-ІІ ст. Кавинтон через 15 хвилин після внутрішнь-

ного введення знижує тону́с малих мозкових судин, збільшується об'єм кровотоку (до  $-0,08 \pm 0,002$ ; після —  $0,12 \pm 0,009$  ОМ), покращується венозний відтік (до  $-32,3 \pm 9,8$ ; після —  $20,7 \pm 3,4\%$ ) [10]. При ультразвуковому дослідженні мозкових судин після прийому препарату в середній мозковій артерії відзначається прискорення кровотоку на 12,2-26,1% переважно в дистальних відділах [7]. У хворих, перенеслих гострий порушення мозкового кровообігу, внутрішньовенне введення 20 мг підвищує транспорт глюкози в контрлатеральній гемисфері і перипериферійній зоні ураженого півшар'я [5]. При застосуванні Кавинтона покращується забезпечення тканин киснем. Це обумовлено не тільки покращенням мікроциркуляції і реологічними властивостями крові, але і підвищенням віддачі кисню гемоглобіном [11]. В даний час чітко продемонстровано нейротекторний ефект Кавинтона, який в значній мірі обумовлено безпосереднім взаємодіянням препарату з нейронами і накопиченням в клітках цГМФ і цАМФ. Препарат викликає численні метаболічні ефекти: покращує церебральний кровоток, збільшує споживання і утилізацію мозком глюкози. З допомогою позитронно-емісійної томографії було показано, що Кавинтон підвищує метаболізм глюкози і церебральний кровоток як в інтактному півшар'ї, так і в тканинах ураженого півшар'я. Препарат знижує токсичне діяння вільних радикалів кисню і активізує антиоксидантну систему. Антиоксидантний ефект Кавинтона доведено як в експерименті, так і в клініці [12, 13]. Кавинтон збільшує мозковий кровоток, нормалізує метаболізм в головному мозку. В експерименті показано послаблююче діяння Кавинтона на пошкодуюче діяння ішемії на нейрони гіпокампа і інші структури мозку. Препарат блокує зворотний захоп аденозину, що призводить до формування нейротективного ефекту [14], запобігає падінню мембранного потенціалу мітохондрій, підвищення активності реактивних сполучень кисню в культурі нейронів гіпокампа, яка була підвергнута гіпоксії [15], зменшує біохімічні показники окислювального стресу [16]. Таким чином, Кавинтон сприяє запобіганню і усуває про-

цессы, обусловленные ишемией, гипоксией и окислительным стрессом [16]. Способность Кавинтона блокировать пресинаптические  $\text{Na}^+$ -каналы и ингибировать высвобождение Н-глутамата из нервных окончаний гиппокампа объясняет высокую противосудорожную активность и нейропротекторный эффект. В последние годы появились сведения, расширяющие спектр фармакологических эффектов и возможностей применения Кавинтона. Анальгетические свойства Кавинтона были продемонстрированы Abdel Salam (2006) [17]. Нейрохимические закономерности формирования анальгетического эффекта Кавинтона обусловлены активацией аденозиновых рецепторов. Высказано предположение о том, что анальгезирующий эффект Кавинтона определяется взаимодействием этого препарата с такими мембранными белками, как сигнальные эндосомы и эндоцитоз-регулирующий протеин, который вовлечен в ретроградный аксоноплазматический транспорт, а также взаимодействием с глиальными элементами, участвующими в процессе модуляции боли на уровне спинного мозга.

**Блокирующее действие Кавинтона на реакции воспаления и развитие атеросклероза.** В последнее время широко обсуждается участие ядерного фактора (NF- $\kappa$ B) в формировании реакции воспаления и развития атеросклероза [18].

NF- $\kappa$ B относится к факторам транскрипции, вовлекаемым в регуляцию ряда эндогенных провоспалительных веществ, включая цитокины, хемокины, свободные радикалы. NF- $\kappa$ B активирует транскрипцию генов многих провоспалительных веществ. Кавинтон обладает противовоспалительным эффектом, обусловленный способностью ингибировать I $\kappa$ B-киназы и препятствует формированию воспаления с участием NF- $\kappa$ B [19], а также подавляет активность AP системы NF- $\kappa$ B. Противовоспалительное действие Кавинтона позволяет полагать о возможности применения препарата при разных заболеваниях воспалительного генеза, а также по-новому оценить его эффективность при нарушении мозгового кровообращения с признаками воспаления. Ишемические повреждения головного мозга приводят к возрастанию экспрессии NF- $\kappa$ B и ФНО- $\alpha$ , а Кавинтон способен угнетать указанные процессы [20]. Известно, что система NF- $\kappa$ B участвует в механизме формирования

атеросклероза, регуляции активации эндотелиальных клеток и экспрессии молекул адгезии и трансэндотелиальных БАВ, определяющих образование атеросклеротических бляшек. Атерогенез усиливают липопротеины низкой плотности, ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1, реактивные соединения кислорода [18]. Кавинтон ослабляет активизацию NF- $\kappa$ B в разных клеточных популяциях, в том числе в ГМЭ сосудов, макрофагах, эндотелиальных клетках, подавляет пролиферацию и миграцию ГМЭ [8], что может ослаблять развитие атеросклеротического процесса в сосудах. Кавинтон ослабляет экспрессию лектиноподобного рецептора. Рецептор для ОЛПНП-LOX-1 распознает ОЛПНП, что обеспечивает накопление холестерина в клетках в высокой концентрации. LOX-1 существует в небольшом количестве в сосудах здоровых людей, но его уровень может увеличиваться под влиянием атерогенных стимулов в макрофагах. Экспериментально показано действие Кавинтона на атерогенез. Кавинтон угнетает адгезию моноцитов, ослабляет явление окислительного стресса и воспаления в сосудистой стенке, что обусловлено влиянием препарата на систему NF- $\kappa$ B. Таким образом, клинические и экспериментальные данные убедительно свидетельствуют о наличии у Кавинтона антиатерогенного действия, которое обусловлено влиянием препарата на систему NF- $\kappa$ B, явления окислительного стресса и накопления ОЛПНП [21]. Винпоцетин в виде радиолиганда TSPO обладает перспективой применения для оценки состояния ЦНС при различных неврологических заболеваниях (инсульт, рассеянный склероз). Используя радиолиганд TSPO винпоцетина и позитронно-эмиссионную томографию [5], было установлено наличие активированной микроглии как в очаге инсульта, так и в периинсультной зоне через одну неделю после перенесенного инсульта. Подобный подход может быть применен с целью оценки состояния системы TSPO в головном мозге в процессе старения, болезни Альцгеймера, характеризующейся активацией микроглии и повышенным уровнем захвата радиолиганда [5].

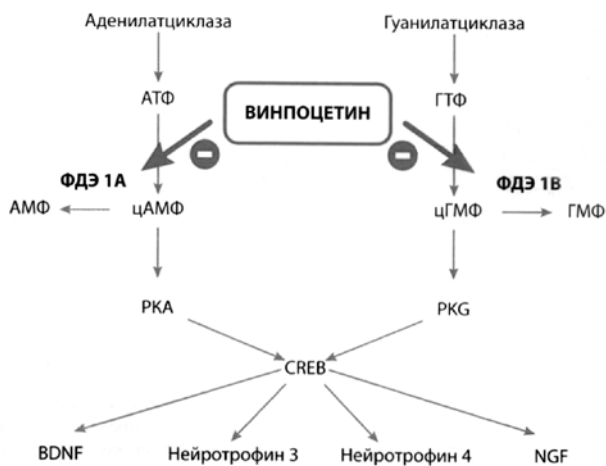
Механизмы действия Кавинтона связаны с транслокационным протеином TSPO. TSPO локализуется на наружной мембране митохондрий в различных отделах ЦНС [22]. TSPO участвует в транспорте холестерина, иммунном ответе, воспалении, адаптации

к стрессовым воздействиям и ускорении апоптоза некоторых опухолевых клеток. TSP0 вовлечен в патогенез некоторых неврологических и психических заболеваний [23]. Среди патологических проявлений многих заболеваний нарушения эмоционально-мнестических функций занимают значительное место [24]. Одним из центральных механизмов поддержания памяти является синаптическая пластичность. Фундаментальной основой синаптической пластичности является, с одной стороны, нейромедиаторная система, а с другой — CREB (c-AMP response element binding protein), являющийся транскрипционным фактором, обеспечивающим экспрессию генов разных нейротропных факторов мозга, в частности derived neurotrophic factor — BDNF, многих нейропептидов. Установлено, что Кавинтон воздействует на отдельные звенья пластичности [25]. Кавинтон увеличивает внутриклеточное содержание цАМФ и цГМФ с последующим их связыванием с протеинкиназой А и протеинкиназой G. Активированные протеинкиназы фосфорилируют такие субстраты, как ионные каналы белков и транскрипционные факторы, к которым относятся CREB. Активирование CREB увеличивает синаптическую пластичность, рост и развитие нейронов BDNF. ЦАМФ активирует обменные процессы, которые преобразуют различные клеточные эффекты в области обучения, процессов памяти, роста аксонов.

Кавинтон увеличивает уровень цАМФ/цГМФ, способствует фосфорилированию рецепторов AMPA, приводящему к их накоплению в синапсах. Активация рецепторов AMPA вызывает деполяризацию постсинаптической

мембраны, приводящую к освобождению рецепторов NMDA от блокирующего действия  $Mg^{2+}$ , что обуславливает возрастание синаптической активности [26]. В эксперименте доказано, что Кавинтон восстанавливает синаптическую пластичность [27]. Эффективность препарата связана с повышением уровня цАМФ, CREB в коре головного мозга и гиппокампе [27]. Под влиянием Кавинтона активируется процесс формирования дендритов. Кавинтон влияет на высвобождение дофамина из нервных окончаний, восстанавливает уровень дофамина и ослабляет проявления дегенерации нейронов в черной субстанции. Высказано предположение о том, что нейропротекторное действие Кавинтона в значительной степени обуславливает его антиоксидантное действие [28]. Кавинтон повышает уровень циклических нуклеотидов и восстанавливает CREB-зависимые сигналы в экстрапирамидной системе, что может способствовать ослаблению признаков паркинсонизма [28].

Анализируя данные о механизме действия Кавинтона при различных цереброваскулярных заболеваниях, обращает внимание его мультимодальное влияние на нейрометаболизм мозга. Принимая во внимание данные о том, что депрессивные состояния часто сопровождаются цереброваскулярными заболеваниями, был проведен анализ данных о влиянии Кавинтона на депрессивные и тревожные расстройства [29], также в возникновении депрессивных состояний значительная роль отводится нейропластичности мозга, которая определяется функциональными и микроструктурными изменениями мозговой ткани, уровнем нейромедиаторов, образованием новых ассоциативных связей. По данным функциональной нейровизуализации, при депрессивных расстройствах в лимбических структурах (особенно в гиппокампе и префронтальной коре) снижается локальный мозговой кровоток и метаболизм глюкозы. Терапия антидепрессантами и сосудистыми препаратами оказывает значительное влияние на регионарный кровоток и нейрональную активность в этих областях. Перспективным является сочетанное применение антидепрессантов и Кавинтона, способного непосредственно улучшать локальный кровоток и нейрометаболизм в лимбических структурах [30]. Ухудшение психологического состояния у больных с цереброваскулярной патологией, полагают,



**Рисунок** Влияние Кавинтона на звенья нейропластичности [47]



может быть обусловлено нарушением содержания серотонина, нейромедиатора, регулирующего эмоции. Сниженный уровень серотонина ассоциируется с депрессией, болезнью Альцгеймера, инсультом. Психоэмоциональная эффективность применения Кавинтона при тревожных состояниях и депрессивных расстройствах при сосудистой патологии установлена рядом клиницистов [31]. В настоящее время при нарушении кровотока в головном мозге клинически доказанным является ряд эффектов Кавинтона: снижение риска инсульта, улучшение когнитивных функций, усиление антиоксидантных эффектов, улучшение мозгового кровотока, снижение гипоксии головного мозга.

**Клинические эффекты Кавинтона при острых нарушениях мозгового кровообращения.** Применение Кавинтона у больных с острым ишемическим инсультом отмечается улучшением неврологической симптоматики и уменьшением инвалидизации [32]. На 28-е сутки лечения Кавинтоном у 86,7% пациентов (в контрольной группе у 45%) наблюдались значительные улучшения, снижался относительный риск неблагоприятного исхода на 30% (относительный риск 0,7; 95% ДИ, 0,1-3,4) по модифицированной шкале индекса Бартела и на 60% по модифицированной шкале Рэнкина (относительный риск 0,4; 95% ДИ, 0,1-1,7) [33]. Положительный эффект монотерапии Кавинтоном в острый период расстройств церебрального кровотока преимущественно отмечается у пациентов с преходящими нарушениями мозгового кровотока и при локализации очага в зонах смешанного кровоснабжения в вертебро-базилярной системе [34]. Таким образом, Кавинтон относится к лекарственным препаратам, применяемым при острых нарушениях мозгового кровообращения, учитывая его антиагрегантное, антитромбогенное, антиоксидантное и вазоактивное действие.

**Кавинтон в терапии хронической сосудистой патологии мозга.** Многоцентровые клинико-эпидемиологические исследования показали, что применение Кавинтона у больных хронической церебральной патологией в течение 90 дней убедительно оказывает положительный клинический эффект и увеличивает мозговую перфузию [35]. Изучено влияние винпоцетина на эндотелиальную функцию у пациентов с хронической ише-

мией головного мозга. Кавинтон оказывает эндотелийпротекторное действие, характеризующийся вазодилатацией, торможением выброса фактора Виллебранда, уменьшением окклюзии мелких сосудов головного мозга [36]. Высокоэффективен Кавинтон при лечении больных с начальными проявлениями сосудистой патологии головного мозга [37]. У этих больных улучшается мозговой кровоток, активируется память, работоспособность, снижается уровень тревоги. Кавинтон у больных с начальным атеросклерозом улучшает структуру биоэлектрической активности: увеличивает суммарную мощность ЭЭГ с  $902 \pm 90$  до  $994 \pm 49$   $\mu\text{В}$  2/Гц, индекс альфа-ритма — с  $34 \pm 3,9$  до  $37 \pm 4,3\%$  и мощность быстрых ритмов. Динамика ЭЭГ значительно отстает от изменений мозгового кровотока. На основании этих данных Козловский В.И. [7] полагает, что вазоактивный эффект Кавинтона первичен, а ноотропный — вторичен. Наиболее активно в неврологии применяется Кавинтон при хронической цереброваскулярной недостаточности. В 2010 г. было проведено многоцентровое клинико-эпидемиологическое исследование анализа влияния Кавинтона на функциональное состояние мозга у больных с хронической церебральной патологией. Пациенты получали Кавинтон внутривенно капельно в течение 7 дней, затем Кавинтон форте принимали в течение 97 дней. Лечение Кавинтоном по модифицированной схеме привело к статистически значимому ( $p < 0,001$ ) снижению жалоб на головную боль, головокружение, нарушение походки. Положительное влияние отмечено на настроение и память (по шкалам Тинетти, MMSE) [35]. Кавинтон при сосудистой дистонии различного генеза вызывает разрыв «порочного круга» окислительного повреждения клеточных мембран, оптимизирует функции ионных транспортных каналов, нормализует распределение макро- и микроэлементов в клетках [38]. Особое внимание в неврологии и психиатрии отводится анализу состояния когнитивных функций при старении и различных церебрососудистых заболеваниях. Лечение мнестических расстройств представляет достаточно сложную задачу [39]. В настоящее время превалирует представление о том, что Кавинтон является весьма эффективным средством для лечения расстройств памяти, особенно у больных с нарушением церебрального кровообращения. Высокая эффектив-

ность Кавинтона в качестве корректора когнитивных расстройств у пациентов с сосудистой коморбидностью отмечена Румянцевой С.А. и соавт. [40]. У пожилых больных с хронической недостаточностью кровообращения в вертебро-базиллярной системе Кавинтон редуцирует нарушение когнитивных функций, усиливает внимание, эффект сохраняется на протяжении 3 месяцев [35]. По данным функционального МРТ, после внутривенного введения винпоцетина улучшается выполнение когнитивных тестов. Улучшение выполнения нейропсихологических тестов после инфузии Кавинтона ассоциировалось и с усилением интенсивности метаболизма соответствующих зон в мозге [41]. Кавинтон значительно улучшает интеллектуально-мнестические функции. У больных с умеренными когнитивными расстройствами применение Кавинтона сопровождается достоверным улучшением когнитивных функций, особенно кратковременной памяти. Результаты применения Кавинтона при венозной дисциркуляции свидетельствуют о существенном улучшении венозного оттока и уменьшении клинических проявлений этого заболевания [42]. В последние годы отмечается перспективность сочетанного применения антидепрессантов и Кавинтона, способного непосредственно улучшать локальный кровоток и метаболизм в регионах мозга, ответственных за эмоциональное состояние и формирование депрессивных расстройств, существенно повышает нейропластичность [30]. Сочетанное применение антидепрессантов и Кавинтона способствует повышению эффективности терапии депрессивных расстройств и ее лучшей переносимости [43].

**Кавинтон и вертебро-базиллярная недостаточность.** Вертебро-базиллярная недостаточность — это обратимые нарушения функции мозга, вызванные уменьшением кровоснабжения области питаемыми позвоночными, основной, задней мозговой артериями. У пациентов с хронической сосудистой недостаточностью в ВББ внутривенное введение Кавинтона ускоряет кровоток в задней мозговой артерии на  $21,2 \pm 2,3\%$  и увеличивает диаметр артерий на  $23,4 \pm 2,7\%$ . Применение Кавинтона у больных с транзиторными ишемическими атаками в вертебро-базиллярном бассейне ускоряет регресс клинических симптомов, улучшает кровоток в позвоночных,

основной и задней мозговой артериях, улучшает показатели микроциркуляции [44]. Берсенев В.Л. и соавт. (2002) высказали положение о том, что Кавинтон является препаратом выбора при лечении пациентов со стенозами позвоночных артерий.

**Кавинтон и артериальное давление.** Кавинтон у большинства больных не вызывает значительных изменений АД и у некоторых умеренно его снижает, в то же время Кавинтон усиливает действие гипотензивных препаратов [7]. Весьма перспективен вариант включения винпоцетина в схему антигипертензивной терапии при АГ, осложненной ишемией мозга, что позволит осуществить профилактику нарушений мозгового кровотока при АГ [45]. При медленном внутривенном введении Кавинтона до 50 мг в сутки отмечается некоторый гипотензивный эффект при отсутствии клинических проявлений гипотензии. В улучшении мозгового кровотока при введении Кавинтона определяющую роль играют изменения микроциркуляции вследствие уменьшения агрегации тромбоцитов, эритроцитов и реологических свойств крови. У больных с нарушением мозгового кровообращения Кавинтон улучшает простагландин-тромбоксановый метаболизм [34], снижает адгезию лейкоцитов, тромбоцитов [46], уровень фактора Виллебранда и улучшает микроциркуляцию.

**Влияние Кавинтона на физиологические и биохимические процессы у больных пожилого возраста, перенесших ишемический инсульт.** Базируясь на мультимодальном действии Кавинтона при различных формах церебральной сосудистой патологии и учитывая системные изменения церебральной гемодинамики, метаболизма мозга, нейромедиаторного обмена у больных, перенесших инсульт, нами был проведен комплексный анализ влияния Кавинтона на функциональное состояние мозга у 30 больных пожилого возраста, перенесших атеротромботический ишемический инсульт в каротидном бассейне (ранний реабилитационный период). Реабилитационный период характеризуется относительной стабилизацией состояния ЦНС [47]. Больным, перенесшим ишемический инсульт, Кавинтон назначался по 1 таблетке 3 раза в день в течение 20 дней. До и после лечения проводилось комплексное клиничко-функциональное об-

следование, включающее оценку эмоционально-мнестического профиля (пробы на память, геронтологическая шкала депрессивности, шкала дифференцированной самооценки). Исследовалась биоэлектрическая активность головного мозга (Lider ЭЭГ). Анализировалось состояние церебральной гемодинамики (Sonoline Elegra Siemens) и определялось состояние липидного обмена. Диагноз ишемического инсульта верифицирован по данным клинично-неврологического обследования и МРТ (Magnetom Vision Plus Siemens 1.5T).

### Результаты и их обсуждения

Под влиянием курсового приема Кавинтона у больных, перенесших ишемический инсульт, происходило изменение эмоционально-мнестических функций (табл. 1)

У больных, перенесших ишемический инсульт, под влиянием Кавинтона улучшалась кратковременная память на 18% ( $p < 0,005$ ), самочувствие, настроение, повышалась активность. Уменьшался уровень депрессивности ( $8,4 \pm 0,1$  — до и после —  $6,2 \pm 0,2$  балла) (табл. 1). Под влиянием Кавинтона улучшается мозговое кровообращение. Увеличилась ЛССК у 50% больных в гомолатеральном очаге ОСА и 40% больных в гетеролатеральном очаге ОСА. У 45% больных увеличивается скорость кровотока в гомолатеральной СМА и гетеролатеральном очаге СМА. Увеличилась ЛССК в ВББ, в обоих ПА у 65% и БА у всех больных (табл. 2).

Итак, под влиянием Кавинтона у больных, перенесших ишемический инсульт, статистически достоверно увеличивается ЛССК в гетеролатеральном ишемическом очаге ВСА, СМА, в гомолатеральной ЗМА, в 2 позвонках и ОА. Таким образом, Кавинтон оказывает более активное улучшение кровообращения в сосудах ВББ, чем в каротидных сосудах. Исходя из положительного влияния Кавинтона на метаболизм, электроактивность мозга, был проведен анализ действия данного препарата на биоэлектрическую активность головного мозга в интактном и пораженном полушарии (табл. 3А и 3В). В таблице представлена динамика частотно-амплитудных показателей основных ритмов ЭЭГ у больных, перенесших ишемический инсульт в интактном полушарии, под влиянием Кавинтона.

Под влиянием Кавинтона у больных, перенесших ишемический инсульт, происходит

**Таблица 1** Динамика эмоционально-мнестических показателей под влиянием Кавинтона у больных, перенесших ишемический инсульт

Название теста	До лечения	После лечения
Запоминание 10 слов, % шкала дифференцированной самооценки	$64,6 \pm 2,5$	$79 \pm 1,2^*$
Баллы:		
- самочувствия	$2,7 \pm 0,2$	$4,0 \pm 0,1^*$
- активности	$3,6 \pm 1,1$	$3,9 \pm 1,2$
- настроения	$4,3 \pm 1,5$	$5,2 \pm 1,2$
Геронтологическая шкала депрессивности, баллы	$8,4 \pm 0,1$	$6,2 \pm 0,2^*$

Примечание. \* Статистически достоверно по сравнению с группой больных до лечения ( $p < 0,05$ ).

**Таблица 2** Динамика ЛССК в сосудах каротидного и ВББ у больных, перенесших ишемический инсульт в каротидном бассейне, под влиянием Кавинтона

Название артерии	ЛССК в сосудах (см/с)	Сдвиг бр±тм
ОСА	1	$60,2 \pm 1,3$
	2	$71,2 \pm 1,2$
ВСА	1	$75 \pm 1,3$
	2	$54,5 \pm 1,2$
СМА	1	$61,2 \pm 1,1$
	2	$49,5 \pm 0,9$
ЗМА	1	$7,5 \pm 1,2$
	2	$6,7 \pm 1,2$
ПА	1	$29,3 \pm 0,2$
	2	$26 \pm 0,9$
БА	$43,1 \pm 1,1$	$6,7 \pm 0,1^*$

Примечание. \* Статистически достоверно по сравнению с группой до лечения ( $p < 0,005$ ).

положительная реорганизация биоэлектрической активности головного мозга в двух полушариях. В интактном и пораженном полушариях статистически достоверно увеличивается частота  $\alpha$ -ритма (на  $0,5$ - $0,4$  Гц) и удельный вес мощности в диапазоне  $\alpha$ -ритма. Статистически достоверно снижается в двух полушариях мощность в диапазоне дельта-ритма и тета-ритма. Структура изменений показателей биоэлектрической активности под влиянием Кавинтона свидетельствует об активации метаболизма в коре двух полушарий и гармонизации функционального состояния подкорковых структур. Необходимо отметить, что Кавинтон действует как на метаболизм интактного, так пораженного полушария. Проведен анализ влияния Кавинтона на липидный обмен у больных, перенесших ишемический инсульт. Определялся уровень холестерина, ЛПВП и ЛПНП до и после лечения. У больных исходные показатели ХЛ, ЛПВП составляли  $5,89 \pm 0,82$  и  $0,88 \pm 0,1$  ммоль/л. После курса Кавинтона статистически до-

**Таблиця 3А** Динамика частотно-амплитудних показателів основних ритмів ЕЕГ в інтактному полушар'ї у больових, перенеслих ішемічний інсульт в каротидному басейні

Показатели ЭЭГ	Ритм	До лечения	После лечения
Частота, Гц	α	9,1±0,2	9,6±0,15*
	β	16,3±0,2	20,7±0,2
	δ	3,1±0,1	3,7±0,5
	θ	6,0±0,1	6,3±0,16
Мощность, %	α	22,8±1,6	29,8±1,1*
	β	20,8±2,8	21,4±1,8
	δ	18,7±0,8	14,3±0,7*
	θ	19,7±1,8	16,0±0,4*
	γ	18,9±0,8	18,6±0,7

Примечание. \* Статистически достоверно по сравнению с группой до лечения ( $p < 0,005$ ).

**Таблиця 3В** Динамика частотно-амплитудних показателів основних ритмів ЕЕГ в поразеному полушар'ї у больових, перенеслих ішемічний інсульт в каротидному басейні

Показатели ЭЭГ	Ритм	До лечения	После лечения
Частота, Гц	α	8,9±0,08	9,3±0,09*
	β	18,1±0,19	20,6±0,2
	δ	2,8±0,05	3,4±0,12
	θ	4,1±0,16	4,4±0,18
Мощность, %	α	20,0±0,56	26,0±0,1*
	β	19,5±1,21	21,6±1,9
	δ	23,5±0,7	19,0±0,8*
	θ	20,4±0,5	16,3±0,7*
	γ	16,9±1,1	17,6±1,7

Примечание. \* Статистически достоверно по сравнению с группой до лечения ( $p < 0,005$ ).

стверно уменьшился уровень холестерина (5,17±0,44 ммоль/л) и увеличился уровень ЛПВП (0,95±0,07 ммоль/л). Статистически достоверно не изменился уровень ЛПНП.

Кавинтон оказывает влияние на систему гемостаза и фибринолиза, характеризующееся повышением концентрации общего фибриногена крови (с 3,13±0,24 до 3,76±0,35 г/л,  $p < 0,005$ ), увеличением процента естественного фибринолиза (с 12,08±2,04 до 15,76±3,50,  $p < 0,005$ ), и достоверно снизился ПТИ (с 80,0±3,1 до 68,0±4,7%,  $p < 0,005$ ). При приеме Кавинтона у больових умеренно снижается ретракция сгустка крови (с 37,3±2,8 до 35,3±2,3%), рекальцификация плазмы (с 45±17,5 до 41±12,1 с), что приводит к сокращению времени свертывания крови. Кавинтон оказывает влияние на липидный обмен (снижает содержание холестерина и повышает уровень ЛПВП) и реологические свойства крови (снижает ПТИ, сокращает вре-

мя свертывания крови). Таким образом, у больових, перенеслих ішемічний інсульт в каротидному басейні, под впливом Кавинтона активуються емоціонально-мнестическі функції, виникає позитивна реорганізація структури біоелектричної активності головного мозку, удіається мозгове кровообращення, переважно в ВББ. Кавинтон оказує помірне ліпотропне дієвство (знижує холестерин і підвищує содержание ЛПВП). Мультимодальне дієвство Кавинтона на функціонально-біохімічні зв'язки патогенеза ішемічного інсульту дає основу рекомендувати застосування Кавинтона в системі фармакологічної реабілітації больових пожилого віку, перенеслих ішемічний інсульт [48].

### Список использованной литературы

1. Скрипченко А.Г. Структура факторов риска цереброваскулярной патологии в открытой популяции города Киева // Журнал неврол. им. Б.М. Маньковско-го. — 2018. — С. 5-10.
2. Lörcincz C., Szasz K., Kisfaldy L. The synthesis of ethyl apovincamate // *Arzneimit-Forsch.* — 1976. — Vol. 26 (10a). — P. 1907.
3. Vas A., Christer H., Sovago J. et al. Human positron emission tomography with oral C-vinopocetine // *Orv. Hetil.* — 2003. — Vol. 144 (46). — P. 2271-2276.
4. Bonocz P., Panczel G., Nagy Z. Vinpocetine increases cerebral blood flow and oxygenation in stroke patients: a near infrared spectroscopy and transcranial Doppler study // *Eur. J. Ultrasound.* — 2002. — Vol. 15 (1-2). — P. 85-91.
5. Keravis T., Lugnier C. Cyclic nucleotide phosphodiesterase (PDE) isozymes as targets of the intracellular signaling network: benefits of PDE inhibitors in various diseases and perspectives for future therapeutic developments // *Br. J. Pharmacol.* — 2012. — V. 165 (5). — P. 1288-1305.
6. Козловский В.И. Кавинтон в клинической практике. — М.: Мед. Лит., 2008. — 168 с.
7. Cai Y., Knight W.E., Guo S. et al. Vinpocetine suppresses pathological vascular remodeling by inhibiting vascular smooth muscle cell proliferation and migration // *J. Pharmacol. Exp.* — 2012. — Vol. 343 (2). — P. 479-488.
8. Шток В.Н., Касаткин Ю.Н., Еремеева С.В. Оценка вазомоторного цереброваскулярного действия вазоактивных средств с помощью гамма-сцинтиграфии // *Ж. невропатол. и психиатрии им. С.С. Корсакова.* — 1992. — Т. 92 (3). — С. 46-49.
9. Jovanovic Z.B., Pavlovic A.M., Pekmezovic T. et al. Transcranial Doppler assessment of cerebral vasomotor reactivity in evaluating the effects of vinpocetine in cerebral small vessel disease: a pilot study // *Ibeggogy Sz.* — 2013. — Vol. 66 (7-8). — P. 263-268.
10. Tohgi H., Sasaki K., Chiba K., Nozaki Y. Effect of vinpocetine on oxygen release of hemoglobin and erythrocyte organic polyphosphate concentrations in patients with vascular dementia of the Binswanger type // *Arzneimit. Forsch.* — 1990. — Vol. 46 (6). — P. 640-643.



11. Santos M.S., Duarte A.I., Moreira P.I., Oliveira C.R. Synaptosomal response to oxidative stress: effect of vinpocetine // *Free Radic. Res.* — 2000. — Vol. 32 (1). — P. 57-66.
12. Gabryel B., Adamek M., Pudelko A. et al. Piracetam and vinpocetine exert cytoprotective and apoptosis of astrocytes in vitro in hypoxia and reoxygenation // *Neurotoxicology.* — 2002. — Vol. 23 (1). — P. 19-31.
13. Patyar S., Prakash A., Modi M. et al. Role of vinpocetine in cerebrovascular diseases // *Pharmacol. Rep.* — 2011. — Vol. 63 (3). — P. 618-628.
14. Solanki P., Prasad D., Muthuraju S. et al. Preventive effect of piracetam and vinpocetine on hypoxia-reoxygenation induced injury in primary hippocampal culture // *Food Chem. Toxicol.* — 2011. — Vol. 49 (4). — P. 917-922.
15. Abdel Salam O.M.E. Vinpocetine and piracetam exert antinociceptive effect in visceral pain model in mice // *Pharmacol. Rep.* — 2006. — Vol. 58 (5). — P. 680-691.
16. Abdel Salam O.M.E., Khadrawy Y. Oxidative stress in a model of toxic demyelination in rat brain: the effect of piracetam and vinpocetine // *Neurochem. Res.* — 2011. — Vol. 36 (6). — P. 1062-1072.
17. Pamucku B., Lip G.Y.H., Shantsila E. The nuclear factor-kappa B pathway in atherosclerosis: a potential therapeutic target for atherothrombotic vascular disease // *Thromb. Res.* — 2011. — Vol. 128 (2). — P. 117-123.
18. Jeon K.I., Xu X., Aizawa T. et al. Vinpocetine inhibits NF-kappaB-dependent inflammation via an IKK-dependent but PDE-independent mechanism // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 2010. — Vol. 107 (21). — P. 9795-9800.
19. Wang H., Zhang K., Zhao L. et al. Anti-inflammatory effects of vinpocetine on the functional expression of nuclear factor-kappa B and tumor necrosis factor-alpha in a rat model of cerebral ischemia-reperfusion injury // *Neurosci. Lett.* — 2014. — Vol. 566. — P. 247-251.
20. Zhuang J., Peng W., Li H. et al. Inhibitory effects of vinpocetine on the progression of atherosclerosis are mediated by AKT-NF-kB dependent mechanisms in apoE-/- mice // *Plos One.* — 2013. — Vol. 8 (12). — 12 p.
21. Papadopoulos V. et al. Translocator protein (18kDa): an emerging therapeutic target in neurotrauma // *Exp. Neurol.* — 2009. — Vol. 219 (1). — P. 53-57.
22. Nothdurfter C., Baghai T.C., Scule C. et al. Translocator protein (18kDa) as a therapeutic target for anxiety and neurologic disorders // *Eur. Arch. Psychiatry. Clin. Neurosci.* — 2012. — Vol. 262. — P. 107-112.
23. Reneekers O.A.H., Rutten K., Steinbush H.W.V. Selective phosphodiesterase inhibitors: a promising target for cognition enhancement // *Psychopharmacol.* — 2009. — Vol. 202 (1-3). — P. 419-443.
24. Coleston D., Hindmarch I. Possible memory-enhancing properties of vinpocetine // *Drug Develop. Res.* — 2004. — Vol. 14. — P. 191-193.
25. Medina A.E. Vinpocetine as a protein anti-inflammatory agent // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 2010. — Vol. 107 (22). — P. 9921-9922.
26. Csillik B., Mihaly A., Knyihar-Csilik E. Antinociceptive effect of vinpocetine — a comprehensive survey // *Ideggyogy Sz.* — 2010. — Vol. 63 (5-6). — P. 185-192.
27. Sharma S., Kumar K. et al. Phosphodiesterases: regulators of cyclic nucleotide signals and novel molecular target for movement disorders // *Eur. J. Pharmacol.* — 2013. — Vol. 714 (1-3). — P. 486-497.
28. Etgen T., Sander D., Huntgeburth U., Poppert H., Forstl H., Bickel H. Physical activity and incident cognitive impairment in elderly persons the INVADE study // *Arch. Intern. Med.* — 2010. — Vol. 170. — P. 186-93.
29. Sahay A., Hen R. Adult hippocampal neurogenesis in depression // *Nat. Neurosci.* — 2007. — Vol. 10 (9). — P. 1110-1115.
30. Яхно Н.Н., Левин О.С., Дамулин И.В. Сопоставление клинических и МРТ-данных при дисциркуляторной энцефалопатии. Сообщение 1: двигательные нарушения // *Неврол. журн.* — 2001. — Vol. 6 (2). — P. 10-16.
31. Feigin V.L., Doronin B.M., Popova T.F. et al. Vinpocetine treatment in acute ischaemic stroke: a pilot single-blind randomized clinical trial // *Eur. J. Neurol.* — 2001. — Vol. 8. — P. 81-85.
32. Мартиросян Г.Р., Ованесян Г.А. Вазоактивное действие кавинтона при лечении лакунарного ишемического инсульта // *Гедеон Рихтер в СНГ.* — 2002. — № 1. — С. 36-38.
33. Сулина З.А., Танащян М.М., Ионова В.Г. и соавт. Кавинтон в лечении больных с ишемическими нарушениями мозгового кровообращения // *РМЖ.* — 2002. — Т. 10. — С. 1170-1174.
34. Чуканова Е.И. Фармакоэкономический анализ эффективности применения актовегина, кавинтона, трентала у больных с дисциркуляторными энцефалопатиями // *Качеств. клин. практика.* — 2001. — № 1. — С. 72-75.
35. Федин А.И., Старых Е.П., Парфенов А.С. и соавт. Фармакологическая коррекция эндотелиальной дисфункции при атеросклеротической хронической ишемии головного мозга // *Ж. неврол. и психиатрии им. С.С. Корсакова.* — 2013. — Т. 113 (10). — С. 45-48.
36. Громова О.А., Андреев А.В., Скоромец А.А. Применение Кавинтона при лечении ранних форм цереброваскулярной патологии у молодых // *Гедеон Рихтер в СНГ.* — 2000. — № 4. — С. 29-34.
37. Костина Е.М., Крылова Н.Ю. Лечение дисциркуляторных расстройств различного генеза // *Гедеон Рихтер в СНГ.* — 2002. — № 4 (12). — С. 44-45.
38. Дамулин И.В. Легкие когнитивные нарушения // *Consilium medicum.* — 2004. — Т. 6 (2). — С. 149-153.
39. Румянцева С.А., Ступин В.А., Афанасьев В.В. и соавт. Современные подходы к коррекции когнитивных расстройств у больных сосудистой коморбидностью // *Клин. фармакол. терап.* — Т. 22 (3). — С. 20-24.
40. Танащян М.М., Лагода О.В. Кавинтон в терапии хронических цереброваскулярных заболеваний // *РМЖ.* — 2012. — Т. 20 (29). — С. 1532-1534.
41. Путипина М.В. Хроническая ишемия мозга // *Лечащий врач.* — 2005. — № 6. — С. 26-33.
42. Дзюба А.Н., Хаустова Е.А., Безшейко В.Г. Нейропластичность в терапии при депрессивных расстройствах // *Укр. мед. часопис.* — 2012. — № 2. — С. 121-125.
43. Яковлева Н.А., Каргаполова А.В., Слюсарь Т.А. Транзиторные ишемические атаки у больных вертебробазилярной недостаточностью // *Гедеон Рихтер в СНГ.* — 2002. — № 4. — С. 23-26.
44. Гогин Е.Е., Шмырев В.И. Цереброваскулярные осложнения гипертонической болезни: дисциркуляторная энцефалопатия, инсульты // *Тер. архив.* — 1997. — Т. 69 (4). — С. 5-10.
45. Козловский В.И., Макеева Е.В., Чернявская С.С. Кавинтон в комплексной терапии гипертонических кризов // *Мед. новости.* — 2005. — № 8. — С. 66-69.
46. Бехтерева Н.П. Здоровый и больной мозг человека // *Аст.* — 2010. — С. 243-246.
47. Козловский В.И., Фисенко В.П. Кавинтон (винпоцетин): фармакологические эффекты, принципы действия и применения в клинической практике. — 2014. — С. 61-63.

Надійшла до редакції 14.06.2019 року