# Кавинтон – достигнутый успех и перспективы применения

   Кавинтон® (этиловый эфир аповинкаминовой кислоты) является производным винкамина, алкалоида растений рода Барвинок (Vinca Minor L). Эффективность алкалоидов Барвинка при нарушениях мозгового кровообращения и возрастных процессах начали оценивать в Европе с 50-х годов, а с середины 70-х годов препарат кавинтон был предложен компанией “Gedeon Richter” (Венгрия) для лечения нарушений мозгового кровообращения и связанных с ними симптомов. От исходного прототипа молекулу кавинтона отличают 3 группы атомов. Благодаря этому кавинтон, сочетая экологичные свойства растительной основы и высочайшую чистоту синтеза действующего вещества, обрел уникальное сочетание лечебных свойств, выделяющих его в ряду средств, применяемых для коррекции мозговых сосудистых нарушений.  
   Препарат прошел свыше 100 экспериментальных и клинических испытаний с участием более 30 000 пациентов.

**Биодоступность и переносимость кавинтона**Кавинтон практически нетоксичен. За 30 лет применения кавинтона не было зарегистрировано ни одного случая интоксикации при пероральном приеме препарата. Это позволяет применять его в любом возрасте и при длительных курсах лечения. Кроме того, он совместим практически со всеми используемыми в настоящее время лекарствами, а редкие неблагоприятные эффекты от применения кавинтона отмечаются не более чем у 1% пользователей и включают реакции индивидуально-повышенной чувствительности – гипотонию, сухость во рту, слабость и склонность к тахикардии.  
   Результаты многих исследований показали, что кавинтон эффективен как при коротких, так и при длительных курсах лечения. Препарат проявляет свою эффективность при стандартной пероральной терапевтической дозе порядка 15–30 мг в сутки.  
   Имеются предположения о нежелательности назначения кавинтона на ночь (из-за стимулирующего действия), а также одновременно с препаратами, влияющими на гемостаз, особенно в случаях высокой вероятности кровотечения.

**Роль и значение кавинтона в лечении циркуляторных расстройств**Кавинтон показан при нарушениях мозгового кровообращения, следствием которых могут являться: ухудшение памяти; ослабление внимания и концентрации; афазия (проблемы связанные с речью); апраксия (нарушения координации движений); ухудшение зрения и слуха; головокружение; головные боли; старческое слабоумие; рассеянность; психомоторные отклонения.  
   Являясь оптимизатором мозгового кровообращения, регулирующим тонус мозговых сосудов, кавинтон дает отчетливый положительный эффект при лечении различных типов дистоний. Под влиянием препарата повышалась толерантность к умственным, физическим и эмоциональным нагрузкам, уменьшалась метеочувствительность и улучшалось качество жизни.

**Дисциркуляторная энцефалопатия**Одной из причин, приводящих к развитию хронической сосудисто-мозговой недостаточности или дисциркуляторной энцефалопатии (ДЭ), служат атеросклеротические поражения магистральных артерий головы.  
   И.Ш. Весельский и А.В Саник изучали параметры микроциркуляции у 53 больных с различными проявлениями ДЭ атеросклеротического генеза, а также влияние на них вазоактивных веществ (кавинтон 10 мг внутривенно в течение 10 дней, ксантинола никотинат 2 мл 15% раствора внутримышечно, сермион 4 мг внутривенно в течение 10 дней, затем перорально по 10 мг 3 раза в день). После внутривенного введения кавинтона в течение первого часа увеличивались диаметр артериол (в среднем на 17,7%), количество функционирующих капилляров (на 14,3%), уменьшались степень и распространенность внутрисосудистой агрегации. После курса лечения исследуемыми ангиопротекторами улучшалась микроциркуляция не только у больных с начальными признаками ДЭ, но и у пациентов со II стадией заболевания. Применение кавинтона было особенно эффективно при преобладании вестибулярных нарушений.  
   Н.В.Лебедева с соавт. оценивали влияние внутривенного капельного введения 20 мг кавинтона (ежедневно в течение 10 дней с переходом на пероральный прием по 5 мг 3 раза в сутки) у 65 больных с различными стадиями ДЭ и различной степени выраженности неврологических проявлений, свидетельствующих о диффузном поражении мозга. Положительный клинический эффект кавинтона отмечен у 36(84%) из 43 больных с ДЭ I и II стадии независимо от возраста. У пациентов с III стадией ДЭ достоверного эффекта не регистрировали.  
   В группе нейрохирургических пациентов изучали эффект внутривенного (10 мг) или перорального длительного (15 мг в сутки) применения кавинтона на электрическую активность коры головного мозга и состояние сосудов сетчатки глаза. Положительный эффект от терапии кавинтоном зарегистрирован в случаях нарушения мозгового кровообращения функционального или органического генеза. Побочных реакций на оба способа применения кавинтона не отмечалось.

**Нарушения мозгового кровообращения**Главной целью терапии ишемического инсульта в остром и раннем восстановительном периоде является уменьшение функциональной дезинтеграции ЦНС и неврологического дефицита. К основным направлениям метаболической защиты мозга при ишемическом инсульте относятся уменьшение повреждающего действия гипоксии на структуры и ткани головного мозга, стимуляция окислительно-восстановительных процессов, усиление утилизации глюкозы, воздействие на систему нейротрансмиттеров и нейромедиаторов головного мозга.  
   В исследовании Е.М. Бурцева и соавт. на фоне терапии кавинтоном у пациентов с ишемическим инсультом отмечен быстрый и значимый регресс основных мозговых и фокальных симптомов. Эффект препарата был более выражен при наличии адекватного типа реакции центральной гемодинамики на введение препарата (усиление пульсового кровенаполнения мозга и уменьшение сосудистого тонуса, по данным реоэнцефалографии) и менее выраженным при гипертоническом и особенно гипотоническом типах.  
   М.М. Ищенко и О.С. Корольков при наблюдении за эффектами влияния кавинтона и/или коргликона у 40 больных с острым ишемическим инсультом и наличием гемодинамически значимого поражения одной мозговой артерии и более отметили, что при гипокинетическом типе кровообращения эффект терапии значительно возрастает при совместном назначении сердечных гликозидов и кавинтона.  
    Вероятнее всего, наиболее заметный эффект от применения кавинтона при остром инсульте можно прогнозировать в случае назначения его с первых минут или часов от начала заболевания при условии своевременной и успешной реканализации окклюзированной мозговой артерии.

**Нарушения познавательной функции**Познавательная функция обычно ассоциируется со следующими характеристиками: память; внимание; ориентация; восприятие; фиксация информации; способность принимать решения.  
   Довольно сложной задачей является объяснение целостного механизма благотворного влияния кавинтона на улучшение познавательных способностей. Его эмпирическая формула очень похожа на формулу нейромедиаторов. В большой степени эффект препарата опосредуется стимулирующим влиянием на уровень некоторых важных нейромедиаторов, которые вовлечены в передачу информации между нейронами, а также на нарушенный кровоток и обмен веществ в нейронах.  
   Сравнение с “эталонными” препаратами ноотропного ряда (энцефабол, пирацетам) существенных различий в их эффективности не выявило, а у кавинтона была отмечена эффективность при лечении нарушений умственных функций различной этиологиии.  
   В то же время следует учесть, что память и способности к обучению – не одно и то же. Обучение – фактически первый процесс формирования памяти, а память воспроизводит сохраненную информацию. На фоне лечения кавинтоном улучшается и кратковременная и долговременная память. Кавинтон может быть полезным для улучшения формирования новых блоков памяти при использовании его в процессе обучения.  
   В трех исследованиях Американского общества геронтологов, включавших приблизительно 120 пациентов, улучшение памяти наблюдали у 75–86% пациентов при тестировании по различным общепринятым шкалам и критериям.

**Деменция**В журнале Американского общества гериатров в 1987 г. были опубликованы результаты двойного слепого исследования, проведенного R. Balestreri и соавт. при участии 42 пациентов с сосудистой сенильной деменцией. Пациенты принимали 10 мг кавинтона 3 раза ежедневно в течение 40 дней и затем 5 мг 3 раза ежедневно в течение 60 дней. Оценку эффективности медикаментозной терапии кавинтоном осуществляли с использованием известных психометрических шкал и стандартизованных тестовых методик. На основании клинического улучшения течения заболевания у 56% пациентов было сделано заключение о его отличной эффективности у этой группы больных.

**Депрессия**Показано, что кавинтон влияет на увеличение уровня серотонина, нейромедиатора, регулирующего эмоции, механизмы боли и сна. Пониженный уровень серотонина ассоциируется с депрессией, шизофренией, болезнью Альцгеймера, нарушениями сна, аппетита и т.д.  
   В связи с этим можно считать, что вещества, положительно влияющие на уровень серотонина, могут быть полезными при нарушениях познавательной функции. Прежде всего это касается селективных ингибиторов обратного захвата серотонина – типа пароксетина и флуоксетина, общеизвестных антидепрессантов. Четких данных, подтверждающих подобный эффект на депрессию у кавинтона, еще не получено, однако, учитывая его стимулирующее влияние на уровень серотонина мозга, это вполне можно предположить.

**Мигрень** Роль серотонина в патогенезе мигрени была подтверждена динамикой циркулирующих концентраций серотонина и его метаболитов на фоне приступов мигрени и способностью активаторов высвобождения серотонина вызывать мигренеподобные симптомы. Эффективное применение агонистов серотониновых рецепторов в клинической практике для лечения проявлений мигрени подтверждает ключевую роль серотонина в молекулярном механизме развития мигрени. Итальянские исследователи подтвердили, что при постменопаузальном синдроме, в условиях возрастающего катаболизма и/или снижения синтеза серотонина в мозге, появляется более высокая предрасположенность пациенток к мигрени.  
    Данные позволяют предложить, что кавинтон, увеличивая уровень серотонина, мог бы быть полезен в профилактике и лечении пациентов с проявлениями мигрени в составе комбинированной терапии.

**Механизмы влияния кавинтона**Проведенными ранее исследованиями с кавинтоном были обозначены 5 главных фармакологических и биохимических механизмов его действия: *селективное (избирательное) улучшение кровообращения мозга и потребления кислорода без существенного изменения показателей центральной гемодинамики; повышение толерантности мозга к гипоксии и ишемии; противосудорожная эффективность; ингибирующий эффект в отношении фермента фосфодиэстеразы; улучшение реологических характеристик крови и антитромбоцитарная активность.*  
   Впоследствии было также показано, что кавинтон обладает прямым нейропротекторным механизмом влияния на клетки мозга как in vitro, так и in vivo. Этот механизм опосредуется непосредственным ингибированием потенциал-зависимых нейрональных Na+-каналов, непрямым ингибированием отдельных молекулярных каскадов, направленных на повышение уровня внутриклеточного Са++, возможным ингибированием a1- и a2-адренорецепторов и, в меньшей степени, ингибированием перепоглощения аденозина.

**Основные механизмы влияния кавинтона:***1. Кавинтон обладает прямым вазодилатирующим    и спазмолитическим действием на сосуды мозга*  
   Одним из типовых механизмов действия миотропных вазодилататоров является блокада фосфодиэстеразы циклических нуклеотидов (Са2+/кальмодулинзависимый тип) с накоплением цАМФ в гладкомышечных клетках сосудов. По данным одних авторов, в реализации эффекта кавинтона участвует только цГМФ, в то время как другие авторы указывают на вовлечение в эффект как цГМФ, так и цАМФ. Показано, что нейромедиатор серотонин играет важную роль в регуляции сократительной деятельности магистральных артерий мозга и участвует в спазме его сосудов при различных церебральных сосудистых нарушениях.  
*2. Кавинтон селективно улучшает мозговое кровообращение в условиях ишемии и гипоксии, не сопровождающееся эффектом “обкрадывания”*  
   Препарат способен перераспределять и усиливать кровообращение к синдром-связанным (поврежденным) участкам головного мозга без значимого “обкрадывания” интактных (здоровых) областей мозга и других участков тела.  
   N. Miyata и соавт. исследовали эффект применения кавинтона на изолированных кровеносных сосудах. Результаты указали, что кавинтон избирательно расширяет сосуды мозга, и что этот эффект может служить предпосылкой для успешного лечения сосудистых заболеваний мозга, включая инсульт.  
   M.Miyazaki с соавт. изучали динамику сопротивления сосудов мозга у пациентов с сосудистыми заболеваниями мозга после курсового двухмесячного периода лечения кавинтоном с использованием ультразвуковой методики оценки непрерывного и пульсового индексов тока крови во внутренней сонной артерии. Непрерывный индекс и индекс пульсового тока крови достоверно изменялись после приема кавинтона (непрерывный индекс увеличивался, пульсовой индекс уменьшался), а существенное улучшение мозгового кровообращения наблюдали особенно в местах локализации наиболее выраженных сосудистых изменений.  
   *3. Кавинтон оказывает действие на мозговое кровообращение без негативного влияния на основные параметры показателей центральной гемодинамики*  
   B. Kiss и E. Karpati в обзорной работе, оценивающей механизмы влияния кавинтона, также отметили, что препарат избирательно усиливает мозговой кровоток и утилизацию кислорода без существенного сдвига в параметрах большого круга кровообращения.  
   Действие кавинтона сопровождается улучшением периферического, мозгового и центрального кровообращения. Наиболее положительным моментом этих эффектов можно считать то, что препарат параллельно приводит к умеренному уменьшению артериального давления и практически не влияет на частоту сердечных сокращений.  
   F. Solti и соавт. на фоне терапии кавинтоном у пациентов с признаками гемодинамически значимого атеросклероза мозговых сосудов отметили увеличение мозговой фракции сердечного выброса. Свою эффективность препарат проявляет максимально благоприятно в случаях мозговых нарушений, обусловленных патологией сердца и артериальной гипертонией. Эти же авторы в экспериментальных исследованиях показали, что кавинтон увеличивает мозговой ток крови без достоверного влияния на уровень артериального давления.  
   *4. Кавинтон активизирует дефицитный обмен веществ и увеличивает энергетическую емкость мозга путем улучшения утилизации глюкозы, кислорода и темпов синтеза АТФ*   B. Gulyas, S. Szakall и соавт. при помощи ПЭТ изучали влияние терапии кавинтоном на метаболизм глюкозы у пациентов с перенесенным инсультом. Несмотря на отсутствие достоверных сдвигов локальных и общих показателей уровней глюкозы на фоне разового применения кавинтона, терапия препаратом увеличивала доставку глюкозы через гематоэнцефалический барьер всего мозга в целом.  
   В исследовании H. Tohgi и соавт. пациенты пожилого и старческого возраста с явлениями сенильной деменции в течение 3 нед ежедневно принимали кавинтон в дозе 15 мг. Анализ результатов показал, что влияние препарата сопровождалось увеличением концентрации АТФ в эритроцитах, повышением показателей афинного насыщения гемоглобина кислородом. Намного успешнее протекал цикл Кребса. Было констатировано, что у препарата отчетливо присутствует вазодилатирующий компонент на сосуды головного мозга и эффект активизации энергетической способности клеток мозга.  
*5. Кавинтон оптимизирует метаболизм мозга путем улучшения пластических свойств эритроцитов, уменьшения вязкости крови и агрегационной способности тромбоцитов*  
   Упругость эритроцитов может изменяться под воздействием терапии, благодаря чему улучшается микроциркуляция в капиллярах головного мозга и, как следствие этого, подача кислорода и глюкозы.  
   В исследовании M. Hayakawa, (Япония) на пациентах с перенесенным острым нарушением мозгового кровообращения, было продемонстрировано, что терапия кавинтоном приводила к улучшению пластических способностей у *эритроцитов при прохождении капилляров мозга.  
   6. Кавинтон обладает прямым нейропротекторным действием, защищая клетки мозга в условиях повреждающего влияния ишемии, гипоксии и нейротоксинов*  
   В последнее время все шире обсуждается возможность того, что механизм действия кавинтона может дополняться непосредственным взаимодействием препарата с нервными клетками. В пользу соображения свидетельствуют данные, полученные в электрофизиологических экспериментах на животных.  
   Результаты свидетельствуют об идентичности эффектов кавинтона и цГМФ, а также об отсутствии аддитивности эффектов этих препаратов и позволяют предполагать, что кавинтон усиливает калиевый ток не путем прямого воздействия на калиевые каналы, а через повышение уровня внутриклеточного цГМФ. Это предположение подтверждается данными литературы, указывающими на способность кавинтона повышать уровень цГМФ в клетке благодаря ингибированию Са++/кальмодулинзависимой фосфодиэстеразы и/или активации гуанилатциклазы.  
*7. Кавинтон увеличивает концентрацию нейромедиаторов норадреналина допамина, ацетилхолина и серотонина, вовлеченных в процесс формирования сложных интегративных процессов*   H. Olpe и соавт. показали, что кавинтон, как производное винкамина, является эффективным активатором нейронов locus coeruleus. Эта группа нейронов диффузно распределяет свои секретирующие норадреналин волокна по всей коре головного мозга и вплетается в сложные механизмы деятельности головного мозга (мышление, планирование, интегрирование). Авторы обращают внимание на то, что количество нейронов locus coeruleus уменьшается с возрастом, причем у мужчин быстрее, чем у женщин.  
   Способность кавинтона улучшать мощность функционирования остающихся нейронов этого норадреналинового кластера мозга превращает его в потенциальный "стимулятор умственных способностей".  
   Было показано, что терапия кавинтоном увеличивает уровень предшественника норадреналина – допамина. Влияние допамина в прифронтальной коре модулирует у приматов и человека способности рабочей памяти. Нарушения в этой области ассоциируются с шизофренией, а низкий уровень допамина – с болезнью Паркинсона.  
*8. Кавинтон обладает антиоксидантными свойствами*  
   Ранее H. Olpe и соавт. сообщали, что кавинтон функционирует как мощный антиоксидант и предотвращает повреждение клеток мозга циркулирующими свободными радикалами.  
   В 1999 г. S.Stolc отметил, что у пациентов с сосудистыми заболеваниями мозга при ишемическом повреждении нейронов свободные радикалы играют ведущую роль и нейтрализация их антиоксидантами, в частности соединениями индола, включая кавинтон, может минимизировать гибель клеток.  
*9. Кавинтон обладает ноотропными свойствами*  
   Некоторые исследователи наблюдали изменение калиевых токов нейрональной мембраны под влиянием ноотропов, применяемых в концентрациях, сравнимых с терапевтическими.  
   В частности, G. Tesco и соавт. из Национального института здоровья (Бетезда, США) сообщили, что функции долговременной памяти зависят от функционального состояния нейронных цепей. Этот процесс требует адекватных энергетических ресурсов и зависит от состояния потенциал-зависимых потоков калия.  
   S.L. Erdo, P. Molnar, V. Lakics и соавт. на модели нейронов коры головного мозга крыс заключили, что кавинтон как производное алкалоидов Барвинка является потенциальным блокатором натриевых каналов, что, по-видимому, и обусловливает положительный фармакологический и терапевтический эффекты при нарушении умственных способностей.  
   Китайские исследователи Y. Wei, N. Shi, C. Zhong и соавт., изучавшие влияние кавинтона, обнаружили также, что препарат обратимо блокирует токи натрия и в кардиомиоцитах. Блокада токов натрия концентрационнозависимым и потенциалзависимым образом составила на 13–75%. В фазу деполяризации мембранного потенциала ингибирующий эффект кавинтона на натриевый ток оставался столь же высоким и превышал 50%.  
*10. Кавинтон обладает свойствами антагониста кальция*   Механизм действия блокаторов кальциевых каналов связан с блокадой высокопороговых потенциалзависимых кальциевых каналов, пронизывающих мембраны нервных клеток. Взаимодействие кальция с анионными группировками белковых молекул способствует переводу ферментов в активное состояние, что сопровождается активацией кальцийзависимого метаболизма. Особое значение имеет комплекс кальция с белком кальмодулином, который контролирует активность многих биохимических процессов. У кавинтона и “эталонных” блокаторов кальциевых каналов совпадает спектр доказанных положительных эффектов: они эффективны при сосудистых и дегенеративных заболеваниях мозга различного генеза, алкогольном абстинентном синдроме, интоксикациях нейротоксинами, мигрени, судорожном синдроме, депрессии и др

Статья А.Б.Блохина Отделение кардиологии п-ки №1 МЦ УД Президента РФ, Москва