

Adam Przybyłkowski<sup>1</sup>, Dagmara Mirowska<sup>1,2</sup>

## Winpocetyna – właściwości farmakologiczne a zastosowanie w praktyce klinicznej

*Vinpocetine – pharmacological characteristics  
ans application in the clinical practice*

<sup>1</sup> Katedra i Zakład Farmakologii Doświadczalnej i Klinicznej Akademii Medycznej w Warszawie

<sup>2</sup> II Klinika Neurologiczna Instytutu Psychiatrii i Neurologii w Warszawie

### Streszczenie

Autorzy przedstawiają przegląd wiedzy z dotychczasowych badań doświadczalnych i klinicznych odnośnie zastosowania winpocetyny w schorzeniach neurologicznych ze szczególnym uwzględnieniem udarów niedokrwiennych mózgu.

### Summary

Authors present review of data from clinical and experimental trials on the effect of vinpocetine in neurological disorders with special interest in acute ischaemic stroke treatment.

---

**Słowa kluczowe:** udar niedokrwienny, winpocetyna

**Key words:** ischaemic stroke, vinpocetine

---

### Wstęp

Winpocetyna jest syntetyczną pochodną winkaminy, alkaloidu uzyskiwanego z liści barwinka czerwonego (*Vinca minor*) i została wprowadzona do leczenia w latach siedemdziesiątych. Lek jest produkowany przez firmę Gedeon Richter Ltd. i sprzedawany w Polsce pod nazwą Cavinton. Wyniki badań doświadczalnych na zwierzętach wskazują na działanie neuroprotekcyjne winpocetyny. W modelu niedokrwienia ośrodkowego układu nerwowego (oun) stwierdzono zmniejszenie wielkości ogniska udarowego, co wiąże się nie tylko z wpływem na procesy metaboliczne, ale także poprawą właściwości reologicznych krwi oraz wpływem na kluczowe etapy kaskady niedokrwienia. Chociaż lek w praktyce klinicznej jest stosowany od przeszło 30 lat ostatnio pojawiają się nowe doniesienia sugerujące jego skuteczność w terapii nie tylko udaru mózgu, ale także bezobjawowych chorób niedokrwiennych mózgu, które są wczesnym etapem chorób naczyniowych oun i wiążą się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia udaru (Hadijev, 2003).

## Charakterystyka leku

Dostępne są dwie formy leku: do stosowania doustnego i dożylnego. Maksymalne stężenie leku we krwi obserwuje się po 1,5h od przyjęcia. Objętość dystrybucji leku wynosi 3 l/kg masy ciała, co wskazuje na to, że lek dobrze penetruje do tkanek. Objętość dystrybucji u ludzi w wieku podeszłym jest dwa razy większa. Lek przenika przez barierę krew–mózg i penetruje do oun. Potwierdziły to badania stężenia leku w płynie mózgowo-rdzeniowym u pacjentów z naczyniopochodnymi chorobami mózgu, którzy otrzymywali winpocetynę dożylnie w dawce 1 mg/kg (Polgar i in., 1985). Interesujących danych na temat penetracji winpocetyny do oun dostarczyły badania na zdrowych ochotnikach z wykorzystaniem pozytronowej tomografii emisyjnej (PET). Trzem zdrowym ochotnikom podawano dożylnie jednorazowo znakowaną izotopem węgla winpocetynę. Maksymalny wychwyty winpocetyny w oun, który stanowił 3,71% radioaktywności podanej dawki obserwowano w 2 min. od podania. W przeliczeniu na masę mózgu w stosunku do masy całego ciała wynik ten wskazuje na wybiórczą koncentrację leku w oun, a ponadto dowodzi zdolności leku do przenikania przez barierę krew–mózg. Co ciekawe w badaniu PET uwidoczniła nierównomierną dystrybucję leku w mózgu, największą kumulację winpocetyny obserwowano we wzgórzu, skorupie i korze potylicznej, ciemieniowej i skroniowej, a więc obszarach związanych z funkcjami poznawczymi (Gulyas i in., 2002). Lek jest głównie metabolizowany w wątrobie i w dużym stopniu ulega efektowi pierwszego przejścia, nie jest hydrolizowany przez esterazy osoczowe. Główny metabolit to nieaktywny kwas apowinkaminowy. Okres półtrwania leku po podaniu doustnym wynosi 1–2 godziny. Większość leku jest wydalana w postaci nieaktywnego metabolitu w ciągu 24 godzin z moczem. Tą samą drogą wydalane są niewielkie ilości niezmiennego leku. Najczęściej stosuje się dawkę 10 mg 3 razy na dobę doustnie, aczkolwiek możliwe jest również podawanie większych dawek. Stosowanie winpocetyny może wiązać się z występowaniem bardzo łagodnych działań niepożądanych. Obserwowano niewielkie zmniejszenie ciśnienia tętniczego. W badaniu przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby z grupą placebo wykazano częstsze występowanie zaburzeń snu, aczkolwiek efekt ten był przejściowy (Blaha i in., 1989), opisywano również bóle głowy po winpocetynie. Lek nieznacznie obniża stężenie glukozy we krwi, może powodować uczucie uderzenia gorąca do twarzy i dyspepsję. W badaniu klinicznym z udziałem chorych na chorobę Alzheimera stosowanie winpocetyny w dawce 60 mg/24 h w rocznym okresie obserwacji nie wywołało żadnych ciężkich działań niepożądanych (Thal i in., 1989). Nie opisano dotychczas poważnych interakcji winpocetyny z innymi lekami. Zanotowano jedynie niewielkie zmiany w czasie protrombinowym u pacjentów przyjmujących doustne leki antykoagulacyjne, ale były to wahania bez znaczenia klinicznego (Hitzenberger i in., 1990). Przeciwwskazaniem do stosowania winpocetyny są nadwrażliwość na lek i psychozy nieorganiczne (brak danych). Ostrożnie należy stosować u pacjentów z chorobami wątroby. Ze względu na brak danych nie zaleca się winpocetyny u kobiet ciężarnych i matek karmiących.

## Mechanizmy działania

Znanych jest kilka mechanizmów działania winpocetyny. Wiadomo, że hamuje niekompetycyjnie fosfodiesterazę typu I (PDE1) zależną od jonów wapnia i kalmoduliny. Enzym ten wybiórczo hydrolizuje cykliczny guanozynomonofosforan (cGMP) w mniejszym stopniu wpływając na stężenie cAMP. Wzrost stężenia cGMP w mięśniówce gładkiej naczyń powoduje rozkurcz i spadek oporu ściany naczyniowej, efektem tego jest zwiększenie przepływu w naczyniach mózgowych. Ponadto wzrost stężenia cGMP i cAMP pod wpływem winpocetyny odpowiada najprawdopodobniej za niewielki wpływ antyagregacyjny leku na płytki krwi i na plastyczność krwinek czerwonych. W badaniu porównującym wpływ nicerologoliny 20 mg, pentoksyfiliny 300 mg i winpocetyny 10 mg na plastyczność krwinek czerwonych najskuteczniejsza okazała się winpocetyna (Hayakawa i in., 1992).

Winpocetyna jest antagonistą kanałów sodowych zależnych od potencjału, jest również antagonistą kanałów wapniowych. Uważa się, że blokowanie tych kanałów odpowiada za neuroprotektoryjne działanie leku w niedokrwieniu oraz za efekt przeciwdrgawkowy. Udokumentowano napływ dokomórkowy jonów sodowych w warunkach niedotlenienia neuronów. Zaburzenia regulacji prądu sodowego pociągają za sobą zaburzenia w transporcie jonów wapniowych, co z kolei jest postrzegane jako jeden z mechanizmów uszkodzenia istoty białej w niedokrwieniu (Stys i in., 1992). Uważa się również, że napływ jonów sodowych działa niekorzystnie w okresie reperfuzji. Teoretycznie więc, leki blokujące napływ jonów sodowych takie jak winpocetyna powinny działać neuroprotektoryjnie w udarach niedokrwieniowych (Urenjak i in., 1996). W warunkach doświadczalnych, w hodowli astrocytów narażonych na hipoksję stosowanie winpocetyny znacząco zmniejszało liczbę komórek ulegających martwicy i apoptozie. Zastosowanie winpocetyny wiązało się z poprawą funkcji mitochondriów, zmniejszeniem deficytu energetycznego (wzrost stężenia ATP i fosfokreatyniny). Brak odpowiednich danych uniemożliwia jednak wyciąganie jednoznacznych wniosków co do takiego działania leku w udarach niedokrwieniowych mózgu u ludzi.

W wysokich stężeniach winpocetyna chroni neurony przed cytotoksycznym działaniem glutamianu i kwasu asparaginowego. Wspomniane powyżej blokowanie kanałów sodowych uniemożliwia depolaryzację i uwalnianie kwasu asparaginowego i glutaminowego. Ponadto prąd sodowy konieczny jest do uaktywnienia receptorów NMDA dla aminokwasów pobudzających, a ściślej depolaryzacja zależna od napływu sodu uwalnia receptor NMDA z połączenia z jonem magnezowym, czyniąc w ten sposób receptor gotowym na połączenie z ligandem (Sitges i in., 1999). Blokowanie kanałów sodowych i hamowanie neurotoksyczności zależnej od aminokwasów pobudzających sugerowane jest jako mechanizm ochronnego działania winpocetyny w doświadczalnym modelu ototoksyczności wywołanym stosowaniem aminoglikozydów. Zastosowanie winpocetyny u świnek morskich całkowicie zapobiegało zaburzeniom słuchu wywołanym podawaniem amikacyny (Nekrassov i in., 2000).

Udowodniono antyoksydacyjny efekt po winpocetynie porównywalny do działania witaminy E. W badaniu porównującym zdolność do wychwytywania wolnych rodników przez pentoksyfilinę, piracetam i winpocetynę jedynie winpocetyna wykazywała takie właściwości (Horwath i in., 2002).

## Winpocetyna w badaniach klinicznych

Najlepiej poznany jest wpływ leku w zaburzeniach krążenia mózgowego. Winpocetyna w dawce 15 do 30 mg w terapii trwającej 30 lub 90 dni powodowała zmniejszenie ciężkości objawów o odpowiednio 73 i 77%, mierzonej przy użyciu skali CGI (*Clinical Global Impressions*) u pacjentów z niewydolnością krążenia mózgowego, w grupie placebo obserwowano zmniejszenie nasilenia objawów odpowiednio o 0% i 6%. Terapia winpocetyną okazała się również skuteczniejsza niż placebo w odniesieniu do wyników *Minimental Status Questionnaire* i *Sandoz Clinical Assessment-Geriatrics scale (SCAG)*. W badaniu neurologicznym nie wykazano jednak różnic pomiędzy grupami (Manconi i in., 1986).

W innej próbie podawano winpocetynę w dawce 15 do 30 mg na dobę przez 90 dni 84 pacjentom w podeszłym wieku z przewlekłymi naczyniopochodnymi schorzeniami mózgu. Statystycznie istotne rezultaty według CGI uzyskano w grupie leczonej winpocetyną – 56% pacjentów otrzymujących lek wykazywało dobrą lub znakomitą poprawę w porównaniu do 23% chorych w grupie placebo (Balestreri i in., 1987).

Co ciekawe także w starczych zespołach otępiennych na tle naczyniowym lub w wyniku zaburzeń metabolicznych wykazano skuteczność winpocetyny. W badaniu kontrolowanym placebo, zastosowanie winpocetyny w dawce 5 do 20 mg przez 12 tygodni trzy razy dziennie spowodowało poprawę u 80% spośród 282 chorych. Pacjenci leczeni winpocetyną uzyskali lepsze rezultaty w teście *Clinical Global Impression, Short Cognitive Performance Test (SKT)*, otrzymując jednocześnie większą liczbę punktów w teście oceniającym nastrój (*Erlangen Depression Scale – EDS*) i jakość życia (*Life Satisfaction Scale – LZ*). Lepsze wyniki odnotowano u chorych przyjmujących większe dawki (Błaha i in., 1989). W innym badaniu, w którym wzięło udział 165 chorych stosowano winpocetynę w dawkach 30–60 mg na dobę przez 16 tygodni i uzyskano poprawę u 88% pacjentów leczonych, w grupie placebo obserwowano poprawę u 70% osób, parametry poprawy oceniano testami jak w powyżej cytowanym badaniu (Hindmarch i in., 1991).

Terapia winpocetyną w zwiększanych stopniowo dawkach do dawki docelowej 60 mg/dobę stosowana przez rok okazała się nieskuteczna w redukcji objawów choroby Alzheimera. Przeprowadzone badanie wykazało jednak, że stosowanie nawet tak dużych dawek u ludzi przewlekle przyjmujących inne leki było bezpieczne (Thal i in., 1989).

Korzystny i dość nieoczekiwany wpływ winpocetyny na gospodarkę wapniową udowodniono w małym otwartym badaniu przeprowadzonym u hemodializowa-

nych chorych z wapnicą nerek. Stosowanie winpocetyny w dawce 15 mg na dobę spowodowało ustąpienie wapnicy u wszystkich pacjentów po 6 lub 12 miesiącach terapii (Ueyoshi i in., 1992).

Największe zainteresowanie budzi zastosowanie winpocetyny w udarach mózgu. W badaniu oceniającym wpływ terapii winpocetyną, w grupie 43 chorych ze świeżym udarem niedokrwiennym mózgu, na przepływ krwi i utlenowanie tkanek w uszkodzonej półkuli mózgu, ocenianych metodą Dopplera śródczaszkowego i spektroskopii w bliskiej podczerwieni, wykazano lepszą perfuzję półkuli dotkniętej udarem u pacjentów leczonych pojedynczą, dożylną dawką winpocetyny 20 mg w 500 ml soli fizjologicznej w porównaniu z grupą otrzymującą placebo (Bonoczk i in., 2002).

Pilotowe badanie nad efektem winpocetyny w świeżym udarze mózgu opublikowane zostało w *European Journal of Neurology* w 2001 roku. Do próby kwalifikowano chorych ze świeżym udarem niedokrwiennym mózgu potwierdzonym w badaniu tomografii komputerowej. Dwie 30-osobowe grupy pacjentów otrzymywały albo winpocetynę z dekstranem we wlewie dożylnym albo sam dekstran. Winpocetynę podawano w dawce jednorazowej 10 mg dożylnie przez 5–7 kolejnych dni, a następnie doustnie 10 mg trzy razy dziennie przez 30 dni. W grupie leczonej winpocetyną stwierdzono lepszy stan czynnościowy mierzony skalą Barthela. Dodatkowo obserwowano zmniejszenie względnego ryzyka (RR) niekorzystnego przebiegu (zgon, skala Barthela < 70, indeks Rankina 3–5) w trzymiesięcznej obserwacji, w odniesieniu do skali Barthela o 30%, a do zmodyfikowanego indeksu Rankina o 60% (Feigin i in., 2001). W kolejnym badaniu z wykorzystaniem pozytonowej tomografii emisyjnej udowodniono nasilenie transportu glukozy przez barierę krew–mózg po podaniu dożylnym pojedynczej dawki winpocetyny u pacjentów po udarze mózgu. Efekt ten nie był swoisty dla uszkodzonego obszaru, a był obserwowany w całym mózgu (Szakali i in., 1998).

## Podsumowanie

Winpocetyna ma ustalone miejsce w długotrwałej terapii naczyniopochodnych schorzeń mózgu. Obiecujące wyniki badań doświadczalnych oraz badań z udziałem ludzi skłaniają ku temu, aby podjąć próby stosowania winpocetyny w świeżych udarach niedokrwiennych mózgu. Niewątpliwym atutem leku jest bardzo dobra tolerancja i brak poważnych działań niepożądanych. Jednak, aby jednoznacznie potwierdzić korzystny wpływ terapii winpocetyną w leczeniu udarów, konieczne jest przeprowadzenie badań klinicznych z udziałem dużej liczby pacjentów, co być może pozwoli na ustalenie pewnych wskazań do stosowania winpocetyny w leczeniu ostrych udarów niedokrwiennych.

## Piśmiennictwo

1. Balestreri R., Fonatana L., Astengo F.: A double blind placebo controlled evaluation of the safety and efficacy of vinpocetine in the treatment of – patients with chronic vascular senile cerebral dysfunction. *J. Am. Geriatr. Soc.* 1987, 35, 425–430
2. Blaha L., Erzigkeit H., Adamczyk A. et al: Clinical evidence of the effectiveness of vinpocetine in the treatment of organic psychosyndrome. *Human Psychopharmacol.* 1989, 4, 103–111
3. Bonoczk P., Pczel 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, 15, 85–91
4. Feigin VL., Doronin BM., Popova TF., Gribatcheva EV., Tchervov DV.: Vinpocetine treatment in acute ischaemic stroke: a pilot single-blind randomized clinical trial. *Eur. J. Neurol.* 2001, 8, 81–5
5. Gulyas B., Halldin C., Farde L.: PET studies on the uptake and regional distribution of [<sup>11</sup>C] vinpocetine in human subjects. *Acta Neurol. Scand.* 2002, 106, 325–32
6. Hadijev D.: Bezobjawowe choroby niedokrwienne mózgu a neuroprotekcjne działanie winpocetyny, *Med. Dypl.* 2003, wydanie specjalne: 4–10.
7. Hayakawa M.: Comparative efficacy of vinpocetine, pentoxifyline and nicerogoline on red blood cell deformability. *Arzneimittel Forschung* 1992, 42, 108–110.
8. Hindmarch I., Fuchs HH., Erzigkeit H.: Efficacy and tolerance of vinpocetine in ambulant patients suffering from mild to moderate organic psychosyndromes. *Int. Clin. Psychopharmacol.* 1991, 6, 31–43
9. Hitzenberger G., Sommer W., Grandt R.: Influence of vinpocetine on warfarin induced inhibition of coagulation. *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol.* 1990, 25, 323–328
10. Horwath B., Marton Z., Halmosi R., Alexy T., Szpary L., Vekasi J., Biro Z., Habon T., Kesmarky G., Toth K.: In vitro antioxidant properties of pentoxifyline, piracetam and vinpocetine. *Clin. Neuropharmacol.* 2002, 25, 37–42
11. Manconi E., Binaghi F., Pitzus F.: A double blind clinical trial of vinpocetine in the treatment of cerebral insufficiency of vascular and degenerative origin. *Curr. Ther. Res.* 1986, 42, 914–917
12. Nekrassov V., Sitges M.: Vinpocetine protects from aminoglycoside antibiotic-induced hearing loss in guinea pig in vivo. *Brain Res.* 2000, 868, 222–229
13. Polgar M., Vereczkey L., Nyary I.: Pharmacokinetics of vinpocetine and its metabolite, apovincaminic acid, in plasma and cerebrospinal fluid after intravenous infusion. *J. Pharm. Biomed. Anal.* 1985, 3, 131–139
14. Sitges M., Nekrassov V.: Vinpocetine selectively inhibits neurotransmitter release triggered by sodium channel activation. *Neurochem. Res.* 1999, 24, 1587–1593
15. Stys P., Waxman S., Ransom B.: Ionic mechanism of anoxic injury in mammalian CNS white matter: Role of Na<sup>+</sup> channels and Na<sup>+</sup>–Ca<sup>2+</sup> exchanger. *J. Neurosci.* 1992, 12, 430–439
16. Szakali S., Boros I., Balkay L., Emri M., Fekete I., Kerényi L., Lehel S., Marian T., Molnar T.: Cerebral effects of single dose of intravenous vinpocetine in chronic stroke patients: PET study. *J. Neuroimaging* 1998, 8, 197–204
17. Thal LJ, Salmon DP, Lasker B et al: The safety and lack of efficacy of vinpocetine in Alzheimer's disease. *J. Am. Geriatr. Soc.* 1989, 37, 515–520
18. Ueyoshi A., Ota K.: Clinical appraisal of vinpocetine for the removal of intractable tumoral calcinosis in haemodialysis patients with renal failure. *J. Int. Med. Res.* 1992, 20, 435–443.
19. Urenjak J., Obrenovitch TP.: Pharmacological modulation of voltage-gated Na<sup>+</sup> channels: a rational and effective strategy against ischaemic brain damage. *Pharmacol. Rev.* 1996, 48, 21–67.