

Anna Starostka-Tatar, Beata Łabuz-Roszak

Katedra i Zakład Podstawowych Nauk Medycznych, Wydział Nauk o Zdrowiu w Bytomiu, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

Winpocetyna w praktyce lekarza rodzinnego

Vinpocetine in the general practitioner's office

Streszczenie

Winpocetyna jest syntetyczną pochodną winkaminy – alkaloidu roślinnego pochodzącego z liści barwinka mniejszego. Jest to lek nootropowy i psychostymulujący o złożonym mechanizmie działania, polegającym na poprawie metabolizmu tkanki mózgowej, poprawie krążenia mózgowego oraz zmniejszeniu lepkości krwi. Wskazaniami do stosowania winpocetyny są zaburzenia krążenia mózgowego i wynikające z nich zaburzenia psychiczne, neurologiczne, zaburzenia słuchu i widzenia. Prowadzone są badania nad innymi zastosowaniami winpocetyny. W Polsce lek jest dostępny w postaci tabletek i roztworu do wstrzykiwań. Winpocetyna niezbyt często wywołuje objawy niepożądane, a wśród nich najistotniejsze są możliwe objawy kardiologiczne. Nie można jej stosować w ostrym udarze mózgu, u osób z ciężkimi chorobami kardiologicznymi, u kobiet w ciąży i karmiących piersią oraz u dzieci. Winpocetyna nie powoduje istotnych interakcji, należy jednak zachować ostrożność przy jednoczesnym stosowaniu leków antyarytmicznych, leków wpływających na krzepnięcie krwi oraz leków wpływających na układ nerwowy. Pomimo korzystnego, jak się wydaje, profilu działania winpocetyny nie potwierdzono jednoznacznie jej efektu leczniczego, dlatego nie znajduje się ona w zaleceniach lekowych dotyczących poszczególnych jednostek chorobowych. W praktyce klinicznej jest jednak stosowana często, a wielu pacjentów zgłasza poprawę samopoczucia w trakcie leczenia winpocetyną.

Słowa kluczowe

winpocetyna, krążenie mózgowe, neuroprotekcja

Wstęp

Lekarz rodzinny w swojej codziennej praktyce zawodowej spotyka się z dolegliwościami i schorzeniami z pogranicza większości dziedzin medycyny. Wśród pacjentów po 65. roku życia często pojawiają się skargi na zawroty głowy, które stanowią trzecią co do częstości przyczynę zgłaszania się do lekarza w tej grupie wiekowej [1]. Do innych częstych skarg

należą zaburzenia funkcji poznawczych, zaburzenia widzenia i słuchu. Jednym z narzędzi, które mogą okazać się pomocne w leczeniu tych dolegliwości, jest winpocetyna.

Działanie

Winpocetyna jest syntetyczną pochodną winkaminy – alkaloidu roślinnego pochodzącego z liści

barwinka mniejszego (*Vinca minor*). Jest to lek nootropowy (poprawiający funkcje poznawcze) i psychostymulujący o złożonym mechanizmie działania, wpływający na poprawę krążenia mózgowego, poprawę metabolizmu zachodzącego w tkankach mózgu oraz zmniejszenie lepkości krwi. Winpocetyna poprzez blokadę kanałów sodowych, wapniowych oraz receptorów NMDA i AMPA działa neuroprotekcynie, ponadto poprawia metabolizm glukozy, serotoniny i noradrenaliny w mózgu, jak również działa przeciwutleniająco, co także wpływa ochronnie na ośrodkowy układ nerwowy (OUN). Dzięki hamowaniu fosfodiesteraz (zwłaszcza fosfodiesterazy zależnej od kalmoduliny) zwiększają się stężenia adenylozotryfosforanu (ATP) oraz adenylozomonofosforanu (AMP), co pobudza tlenowy metabolizm glukozy i tym samym poprawia metabolizm mózgu. Także ułatwianie transportu glukozy przez barierę krew–mózg zwiększa metabolizm w OUN. Lek ten dodatkowo zmniejsza agregację płytek krwi, poprawia elastyczność erytrocytów oraz ułatwia transport tlenu z erytrocytów do tkanki mózgowej, co wspomaga perfuzję mózgową. Winpocetyna rozszerza naczynia mózgowe poprzez zmniejszenie ich napięcia (bez wpływu na naczynia obwodowe), a efekt wazorelaksacyjny jest tym silniejszy, im większe było wyjściowe napięcie ściany naczynia, co potencjalnie może przynieść korzyści także w warunkach niedokrwienia. Pojedyncze badania wykazywały wpływ winpocetyny na receptory benzodiazepinowe, hamowanie czynnika martwicy nowotworów α (*tumor necrosis factor α* – TNF- α), działanie na receptory TLR4 (*Toll-like receptor 4*) oraz hamowanie wydzielania cytokin prozapalnych [2–5].

Winpocetyna po raz pierwszy została zsyntetyzowana na Węgrzech w 1975 r., na Wydziale Chemii Organicznej Politechniki w Budapeszcie, przez profesora Csaba Szántay. W 1978 r. pod nazwą Cavinton została wprowadzona na rynek przez węgierski koncern farmaceutyczny Gedeon Richter. Od tego czasu jest popularnym lekiem w Europie Wschodniej oraz w Azji, stosowanym najczęściej we wskazaniach neurologicznych i laryngologicznych. W Stanach Zjednoczonych winpocetyna jest traktowana jako suplement diety i na takiej zasadzie jest sprzedawana [3, 6]. Postrzeganie winpocetyny jako suplementu diety nie jest ograniczone do Stanów Zjednoczonych – dostępne są badania egipskie, w których działanie winpocetyny jest zestawiane z działaniem soku z granatu, kompleksu witamin z grupy B oraz witaminy E w leczeniu parkinsonizmu

wywołanego manganem. Stwierdzono, że w takich przypadkach winpocetyna i sok z granatu mają działanie korzystne, zwłaszcza jeśli są stosowane równolegle [7].

Zastosowanie

Według charakterystyki produktu leczniczego winpocetyna jest przeznaczona do stosowania w zaburzeniach krążenia mózgowego, związanych z nimi zaburzeń psychicznych i neurologicznych, zaburzeń krążenia w obrębie naczyńówki i siatkówki oka oraz naczyniopochodnych zaburzeniach słuchu [2]. Istnieją doniesienia, że winpocetyna może także być skuteczna w terapii przeciwdrgawkowej [8]. Według niektórych badań winpocetyna może przynosić korzyści w chorobach neurodegeneracyjnych, takich jak choroba Parkinsona, choroba Huntingtona oraz choroba Alzheimera [3]. W doświadczeniach na modelach zwierzęcych winpocetyna działała również w obrębie mięśnia sercowego, zmniejszając jego hipertrofię. Prowadzone są badania dotyczące możliwości kardioprotekcyjnego działania winpocetyny. Na ostateczne konkluzje należy jednak poczekać do czasu przeprowadzenia prób klinicznych z udziałem ludzi [3]. Niektóre źródła donoszą o możliwości stosowania winpocetyny w retinopatii cukrzycowej, jednakże część badań nie potwierdza jej skuteczności [9]. Opisywane są badania na zwierzętach, w których wykazuje się korzystny wpływ winpocetyny na niedokrwienie siatkówki o różnej etiologii [10]. Brazylijskie badania prowadzone na myszach wykazują również działanie przeciwbólowe i przeciwzapalne leku [11]. Doświadczenia na szczurach sugerują możliwy nefroprotekcyny wpływ winpocetyny w ostrej niewydolności nerek wywołanej stosowaniem gentamycyny. Działanie to było efektem zmniejszenia reakcji zapalnej [12]. W codziennej praktyce medycznej winpocetynę najczęściej stosuje się z powodu zaburzeń funkcji poznawczych oraz zawrotów głowy. Najszersze badania dotyczące winpocetyny prowadzono w kontekście zaburzeń funkcji poznawczych. Ich początek datuje się już na lata 70. XX wieku [13], dalsze badania wykonano w latach 80. [14–16], a także w ostatnim dziesięcioleciu [17]. Ich wyniki, pomimo że obiecujące, nie były wystarczająco przekonujące, aby stać się podstawą do włączenia winpocetyny do oficjalnych zaleceń lekowych [5, 8, 17].

Dawkowanie

W Polsce winpocetyna jest dostępna w formie tabletek doustnych (5 mg lub 10 mg) oraz w formie

roztworu do wstrzykiwań (ampułka 10 mg). Winpocetynę powinno się stosować trzy razy dziennie po 5 mg lub 10 mg w zależności od nasilenia objawów. Lek zażywa się po posiłku. Zwykle nie zaleca się przyjmowania winpocetyny w późnych godzinach wieczornych, ponieważ może wywoływać bezsenność. U pacjentów z towarzyszącymi chorobami nerek lub wątroby nie ma konieczności modyfikacji dawki leku. Przedawkowanie winpocetyny jest mało prawdopodobne, a wg charakterystyki produktu leczniczego nawet jednorazowe przyjęcie dawki 360 mg nie wywołuje istotnych działań niepożądanych [2, 5]. Winpocetyna jest substancją przeznaczoną do stosowania u osób dorosłych ze względu na brak dostatecznych danych naukowych dotyczących jej stosowania u dzieci. Leku tego nie należy również stosować u kobiet w ciąży, ponieważ w badaniach prowadzonych na zwierzętach stwierdzano krwawienia z łożyska oraz poronienia, najpewniej związane z nadmierną perfuzją w obrębie łożyska. Nie odnotowano natomiast efektu teratogennego czy embriotoksycznego. Kobiety karmiące piersią również nie powinny stosować winpocetyny, ponieważ przenika ona do mleka. Dotychczas nie prowadzono badań dotyczących zdolności do prowadzenia pojazdów i obsługi maszyn podczas stosowania winpocetyny. Lek nie wpływa na płodność, nie stwierdzono także działania mutagennego czy rakotwórczego [2].

Farmakokinetyka

Winpocetyna jest wchłaniana w górnym odcinku przewodu pokarmowego. Lek po godzinie osiąga maksymalne stężenie w osoczu. Po podaniu doustnym całkowita biodostępność wynosi 7%. U ludzi lek wiąże się z białkami w 66%. Przyjmowanie winpocetyny wraz z posiłkiem zwiększa biodostępność do 60–100%. W badaniach na zwierzętach stwierdzono największe stężenie winpocetyny w wątrobie i przewodzie pokarmowym. Stężenie substancji w mózgu było porównywalne do stężenia we krwi. Okres półtrwania winpocetyny wynosi $4,83 \pm 1,29$ godziny. Jest ona wydalana z moczem (60%) oraz z kałem (40%). Głównym metabolitem leku jest kwas apowinkaminowy. Winpocetyna nie kumuluje się trwale w tkankach i ma korzystny profil eliminacji i wchłaniania także u osób w starszym wieku, u których głównie jest stosowana [2, 4]. W badaniach prowadzonych na szczurach wykazano, że metabolit winpocetyny – kwas apowinkaminowy pozostaje w mózgu przez ok. 12 godzin. Strukturalnie mózgu, które zawierały największe ilości kwasu

apowinkaminowego, były podwzgórze, prążkowiec oraz kora mózgu, co może świadczyć o tym, że w mózgu szczurów działanie winpocetyny skupia się najbardziej na tych lokalizacjach, a w mniejszym stopniu działa ona w mózdzku i hipokampie [18].

Działania niepożądane i przeciwwskazania

Do działań niepożądanych winpocetyny należą objawy kardiologiczne: wydłużenie odcinka ST, wydłużenie odstępu QT, spadek ciśnienia tętniczego, ekstrasystolie i częstoskurcz. W razie informacji o istniejącym wydłużeniu odstępu QT u pacjenta lub przyjmowaniu innego leku, który może wydłużać odstęp QT, należy kontrolować EKG, ponieważ wcześniejsza predyspozycja lub zsumowane działania obu leków mogą powodować hipotonię i omdlenia. Oprócz kardiologicznych działań niepożądanych mogą także występować zaburzenia żołądkowo-jelitowe, zaczerwienienie twarzy, zawroty i ból głowy, bezsenność, leukopenia, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych oraz reakcje alergiczne. Na ogół pacjenci dobrze tolerują winpocetynę, a działania niepożądane występują niezbyt często [2].

Winpocetyna jest przeciwwskazana u pacjentów z nadwrażliwością na sam lek lub substancje pomocnicze. Szczególną uwagę należy zwrócić na pacjentów z uwarunkowaną genetycznie nietolerancją galaktozy, niedoborem enzymu laktazy oraz zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy. Nie należy stosować winpocetyny w ostrej fazie udaru mózgu oraz u osób z ciężką chorobą niedokrwinną serca i ciężkimi zaburzeniami rytmu serca. Ponadto, jak nadmieniono powyżej, winpocetyny nie można stosować u kobiet w ciąży, w czasie karmienia piersią, a także u dzieci [2].

Winpocetyna nie wywołuje istotnych interakcji z innymi lekami. W badaniach klinicznych zaobserwowano zwiększone działanie α -metyldopy w połączeniu z winpocetyną, dlatego w razie takiego zestawienia leków należy regularnie wykonywać pomiary ciśnienia tętniczego krwi w celu uniknięcia nadmiernej hipotonii. Ponadto powinno się zachować ostrożność przy jednoczesnym stosowaniu leków wpływających na OUN, leków antyarytmicznych oraz leków wpływających na krzepliwość krwi. Należy także ostrożnie łączyć winpocetynę z innymi lekami, które mogą wydłużać odstęp QT, takimi jak ketokonazol, metronidazol, ampicylina, indapamid, cizaprid, amitryptylina, fluoksetyna, haloperidol, ziprazidon [2, 19].

Podsumowanie

Jak pokazują badania naukowe oraz praktyka kliniczna, winpocetyna jest lekiem o szerokim spektrum działania. Jest to środek bezpieczny, o niewielkich interakcjach z innymi lekami i rzadkich działaniach niepożądanych. Może być stosowany w schorzeniach o podłożu neurologicznym (zaburzenia krążenia mózgowego i związane z nim zawroty głowy czy zaburzenia funkcji poznawczych), laryngologicznym (zaburzenia słuchu) oraz okulistycznym (retinopatia). Wciąż bada się ją pod kątem innych wskazań, w tym w chorobach neurodegeneracyjnych, w leczeniu bólu i stanu zapalnego, w leczeniu kardioprotekcyjnym i nefroprotekcyjnym. Pomimo licznych doniesień o korzystnym mechanizmie działania winpocetyny nie uwzględnia się jej w zaleceniach terapeutycznych dotyczących poszczególnych jednostek chorobowych, ponieważ brakuje jednoznacznych badań klinicznych dowodzących jej skuteczności. Lek ten jest jednak stosowany na szeroką skalę, a pacjenci leczeni winpocetyną często zgłaszają poprawę samopoczucia.

Piśmiennictwo

1. Stępień A. (red.). Neurologia. Tom 3. Medical Tribune Polska, Warszawa 2015.
2. Charakterystyka produktu leczniczego: CAVINTON 5 mg, 27.03.2013 r.
3. Zhang YS, Li JD, Yan C. An update on Vinpocetine: New discoveries and clinical implications. *Eur J Pharmacol* 2018; 819: 30-34.
4. Główniczewska-Siedlecka E, Główniczewska J, Mądra-Gackowska K i wsp. Assessment of the prevalence of nootropic drugs by elderly patients in geriatric practice. *J Educ Health Sport* 2017; 7: 1531-1539.
5. Mamcarz A, Mastalerz-Migas A, Mirowska-Guzel D i wsp. Stanowisko interdyscyplinarnego zespołu ekspertów dotyczące leczenia pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i współistniejącymi zaburzeniami funkcji poznawczych w codziennej praktyce lekarskiej. *Medycyna Faktów* 2017; 3: 183-196.
6. Korzeniowska-Rybicka I. Rośliny jako nieprzemijająco atrakcyjne źródło leków. *Medical Tribune* 2016; 9: 77-79.
7. Azza AA. Comparison between the efficacy of vinpocetine, pomegranate, vitamin b complex, vitamin e in providing protection against parkinsonian syndrome induced by manganese in rats. *J Alzheimers Dis Parkinsonism* 2018; 8: 45.
8. Lisiecka J, Androsiuk J, Perkowski R i wsp. Wpływ suplementów diety na poprawę funkcji poznawczych u osób starszych. *Gerontologia Polska* 2016; 24: 64-70.
9. Matuszewski W, Bandurska-Stankiewicz E, Modzelewski R i wsp. Diagnosis and treatment of diabetic retinopathy – historical overview. *Clin Diabetol* 2017; 6, 5: 182-188.
10. Nivison-Smith L, O'Brien BJ, Truong M i wsp. Vinpocetine modulates metabolic activity and function during retinal ischemia. *Am J Physiol Cell Physiol* 2015; 308: C737-C749.
11. Lourenco-Gonzalez Y, Fattori V, Domiciano TP i wsp. Repurposing of the nootropic drug vinpocetine as an analgesic and anti-inflammatory agent: evidence in a mouse model of superoxide anion-triggered inflammation. *Mediators Inflamm* 2019; 2019: 6481812.
12. Al-Kuraishy HM, Al-Gareeb AI, Al-Nami MS. Vinpocetine improves oxidative stress and pro-inflammatory mediators in acute kidney injury. *Int J Prev Med* 2019; 10: 142.
13. Szobor A, Klein M. Ethyl apovincamate therapy in neurovascular disease. *Arzneimittelforschung* 1976; 26: 1984-1989.
14. Fenzl E, Apecechea M, Schaltenbrand R. Efficacy and tolerance of vinpocetine administered intravenously, in addition of standard therapy, to patients suffering from an apoplectic insult. W: *Pharmacology of Cerebral Ischemia. Proceedings of the International Symposium on Pharmacology of Cerebral Ischemia*. Krieglstein J (red.). Elsevier, New York 1986; 430-434.
15. Balestreri R, Fontana 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 cerebaldysfunction. *J Am Geriatr Soc* 1987; 35: 425-430.
16. 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; 40: 702-709.
17. Valikovics A, Csányi A, Németh L. Study of the effects of vinpocetin on cognitive functions. *Ideggyogyaszati Szemle* 2012; 65: 115-120.
18. Wang M, Wang L, Sun J i wsp. Simultaneous determination of vinpocetine and its major active metabolite apovincaminic acid in rats by UPLC-MS/MS and its application to the brain tissue distribution study. *J Chromatogr Sci* 2018; 56: 225-232.
19. Białecka M, Sławek J (red.). *Interakcje leków w neurologii*. Via Medica, Gdańsk 2015.

Adres do korespondencji:

dr hab. n. med. Beata Łabuz-Roszak
Katedra i Zakład Podstawowych Nauk Medycznych
Wydział Nauk o Zdrowiu w Bytomiu
Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach
ul. Piekarska 18
41-902 Bytom
e-mail: broszak@sum.edu.pl