



Skuteczność winpocetyny w otępieniu naczyniowym w zależności od dawki leku

Relationship between vinpocetine dosage and its efficacy in vascular dementia

KRZYSZTOF MAŁYSZCZAK, JERZY LESZEK, ANDRZEJ KIEJNA

Z Katedry i Kliniki Psychiatrii Akademii Medycznej we Wrocławiu

STRESZCZENIE. Otępienie naczyniowe jest konsekwencją uszkodzenia mózgu w przebiegu dysfunkcji naczyniowych różnego pochodzenia. Leczenie otępienia naczyniowego obejmuje najczęściej poprawę ukrwienia mózgu. **Cel** – analiza skuteczności klinicznej winpocetyny w otępieniu naczyniowym w zależności od dawki leku. **Badani** – grupa 58 osób wieku 65,8 lat \pm 8,7 lat, z otępieniem naczyniowym (kryteria NINDS-AIREN). **Metody** – Otępienie rozpoznawano na podstawie kryteriów NINDS-AIREN. Głębokość otępienia określano przed i po leczeniu za pomocą skal Mini Mental State Examination (MMSE) i „Ogólnego wrażenia klinicznego” (Clinical Global Impression – CGI). Średnia wartość MMSE przed leczeniem wynosiła 19,6 punktu, natomiast CGI – 3,72 punktu. Żaden z chorych nie był równolegle leczony długotrwale innymi lekami nootropowymi. Średni czas leczenia wynosił 189,1 tygodnia. **Wyniki** – U pacjentów przyjmujących dawkę 30 mg/die stwierdzono po leczeniu winpocetyną znamiennej statystycznie poprawę o 1,3 punktu MMSE i 0,37 punktu CGI. Stan pacjentów przyjmujących dawkę 15 mg/die nie zmienił się w sposób statystycznie znamiennej, nie obserwowano pogłębienia otępienia w trakcie długiej, średnio 3 letniej obserwacji. **Wnioski** – uzyskane wyniki wskazują na neuroprotektoryjne działanie winpocetyny w otępieniu naczyniowym, która w dawce 15 mg/d. hamuje rozwój otępienia naczyniowego, natomiast w dawce 30 mg/d. może powodować poprawę w zakresie funkcji poznawczych

SUMMARY. Vascular dementia is due to brain lesions resulting from vascular dysfunction of various origin. The treatment of vascular dementia usually consists in amelioration of cerebral blood supply. **Aim** – to assess clinical efficacy of vinpocetine in relation to its dosage in the treatment of vascular dementia. **Subjects** – 58 vascular dementia patients aged 65.8 lat \pm 8.7 years. **Method** – Vascular dementia was diagnosed according to NINDS-AIREN criteria. Dementia severity was assessed pre- and post-treatment using the Mini Mental State Examination (MMSE) and Clinical Global Impression – CGI scales. Prior to treatment the mean MMSE score was 19.6, while CGI mean score was 3.72. None of the patients received any long-term nootropic medication during that time. The mean duration of treatment was 189.1 weeks. **Results** – In patients receiving 30 mg of vinpocetine daily a statistically significant increase was found post-treatment: by 1.3 point on the MMSE and by .37 point on CGI. No significant change in the patients' state was noted in the group treated with 15 mg/daily – their dementia had not aggravated in the course of the follow-up period (i.e. over 3 years on the average). **Conclusions** – The findings confirm a neuroprotective effect of vinpocetine in vascular dementia. The dose of 15 mg/daily prevents deterioration of vascular dementia, while the dose of 30 mg/daily may result in an improvement of cognitive functions.

Słowa kluczowe: otępienie naczyniowe / winpocetyna

Key words: vascular dementia / vinpocetine

Otępienie naczyniowe (ON) jest drugą co do częstości występowania przyczyną otępienia. Ostatnie doniesienia wskazują, że jego

rozpowszechnienie jest większe, niż sądzono wcześniej [Tatemichi i Desmond 1996]. ON jest spowodowane uszkodzeniem mózgu

z powodu dysfunkcji naczyniowych różnego pochodzenia, najczęściej miażdżycowego. Występuje po udarze mózgu, krwawieniu śródczaszkowym lub niedokrwieniu istoty białej podkorowej. Jest polimorficzne w odniesieniu do obrazu klinicznego. Dlatego otępienie naczyniowe nie stanowi jednostki homologicznej, lecz zespół objawów. Leczenie ON najczęściej obejmuje poprawę ukrwienia mózgu [Horvath 2001, Nicholson 1990].

CEL

Celem badania była ocena skuteczności klinicznej winpocetyny w otępieniu naczyniowym w zależności od wysokości dawki leku. Winpocetyna jest pochodną eburnamineiny, alkaloidu izolowanego z barwinka (*Vinca minor*). Jej korzystne działanie polega na zwiększeniu przepływu krwi przez naczynia mózgowe, poprzez spazmolityczne działanie na mięśnie gładkie naczyń krwionośnych oraz zwiększaniu elastyczności erytrocytów. Winpocetyna zwiększa także produkcję wysokoenergetycznych fosforanów oraz stężenie cyklicznego AMP [Grandt i wsp. 1989, Gulyas i wsp. 1999].

BADANI I METODY

Badaniami objęto 58 osób w średnim wieku 65,8 lat \pm 8,7, w tym 26 kobiet i 32 mężczyzn z rozpoznaniem otępienia naczyniowego (tabl. 1). Otępienie rozpoznawano na podstawie kryteriów NINDS-AIREN [Erkinjuntti 1994, 1997]. Do oceny głębokości otępienia użyto skal *Mini Mental State Examination* (MMSE) i „Ogólnego wrażenia klinicznego” (*Clinical Global Impression – CGI*) [Folstein 1975, Molloy 1997]. Skale MMSE i CGI stosowano przed rozpoczęciem leczenia oraz w momencie wyłączenia z badania. Ocena wstępna obejmowała także badania: ogólnego stanu psychicznego, neurologiczne, EEG, tomografię komputerową mózgu oraz laboratoryjne analizy krwi i moczu.

Pacjentom rekrutowanym w ciągu pierwszych 2 miesięcy badania podawano winpocetynę w stałej dawce 15 mg na dobę (3×5 mg), pacjentom rekrutowanym w ciągu następnych 2 miesięcy stałą dawkę 30 mg (3×10 mg).

Wszyscy pacjenci byli pod opieką Dolnośląskiego Stowarzyszenia Rodzin Osób z Choro-bą Alzheimer. Żaden z chorych nie był równolegle leczony długotrwale innymi lekami nootropowymi. 4 pacjentów otrzymywało długotrwale Nootropil nie później niż 12 miesięcy przed włączeniem do badania. Dla oceny skuteczności i bezpieczeństwa winpocetyny, notowano działania niepożądane leku. Badanie przeprowadzono za zgodą Regionalnej Komisji Etycznej. Każdy pacjent (i jego przedstawiciel ustawowy, jeżeli było to wymagane) wyraził pisemną, świadomą zgodę na udział w badaniu.

Statystyczną zmienność różnic analizowano testami nieparametrycznymi, ze względu na niespełnienie założeń testów parametrycznych.

WYNIKI

23 pacjentów przyjmowało dawkę 15 mg, natomiast 35 przyjmowało 30 mg winpocetyny ma dobę w trzech równych dawkach (tabl. 1). W grupie pierwszej odsetek kobiet (35%) był niższy niż w drugiej grupie (51%), jednak różnica nie była statystycznie znamienna ($\chi^2=1,55$, $p=0,21$). Średnia wieku wynosiła odpowiednio 67,4 i 64,7 lat, różnica wieku pomiędzy grupami nie była statystycznie znamienna (test U Manna-Whitneya, $U=329$, $p=0,36$). Początkowe wartości MMSE i CGI w obu grupach przedstawiono w tabl. 2. Różnice tych wartości między grupami nie były statystycznie znamienne (test U Manna-Whitneya, MMSE: $U=361$, $p=0,51$; CGI: $U=391$, $p=0,84$). Czas leczenia zawierał się w przedziale od 35 do 366 tygodni, średnio $189,1 \pm 70$ tygodni. Różnica czasu leczenia pomiędzy grupami nie była statystycznie znamienna (test U Manna-Whitneya, $U=599$, $p=0,21$).

Tablica 1. Wiek, czas leczenia i płeć w badanych grupach pacjentów

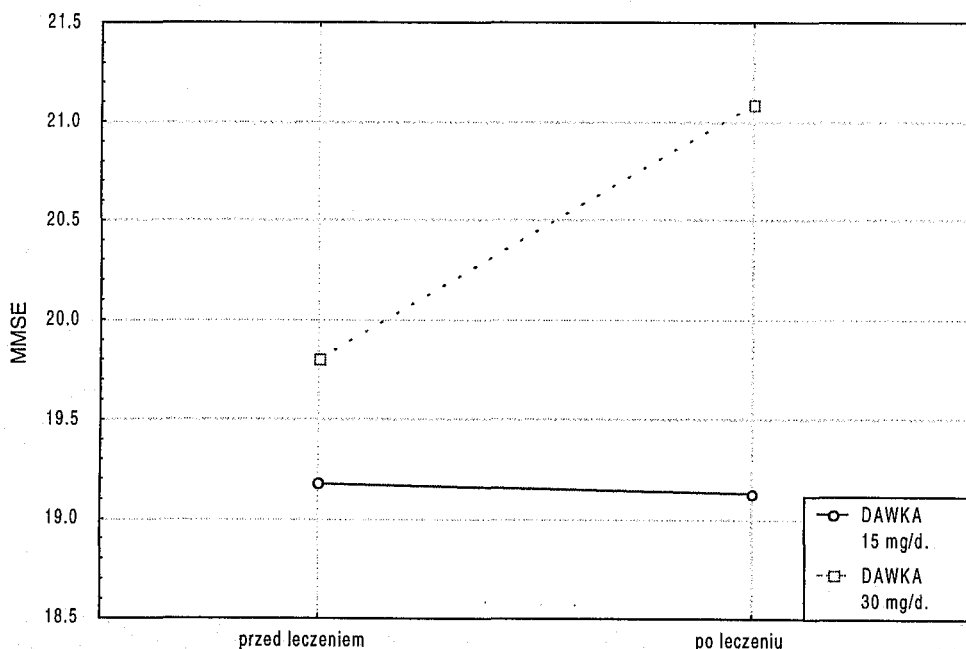
Grupa	Średni wiek (lata)	Średni czas leczenia (tygodnie)	Proporcja kobiety : mężczyźni
15 mg	67,4	173,0	8 : 15
30 mg	64,7	199,7	18 : 17
Wszyscy	65,8	189,1	26 : 32

Tabl. 2 oraz rys. 1 i 2 przedstawiają porównanie średnich wartości MMSE i CGI przed i po leczeniu. W trakcie leczenia średnia wartość MMSE wzrosła w grupie wszystkich chorych od 19,6 do 20,3, natomiast średnia wartość CGI spadła z 3,7 do 3,4. Zmiany te są statystycznie znamienne i wskazują na poprawę w zakresie funkcji poznawczych i ogólnego wrażenia klinicznego.

Rozpatrując grupy oddzielnie, nie stwierdzono znaczącej poprawy w grupie przyjmującej 15 mg winpocetyny na dobę, nato-

miast stwierdzono poprawę w grupie otrzymującej 30 mg tego leku. Międzygrupowa różnica wartości końcowych była statystycznie znamienne dla wartości MMSE (test U Manna-Whitneya, $U=275$, $p=0,04$), nie była znamienne dla wartości CGI (test U Manna-Whitneya, $U=331$, $p=0,38$).

W czasie leczenia obserwowano dobrą tolerancję leku, jedynie u 2 pacjentów wystąpiły przejściowe bóle głowy, natomiast u jednego pacjenta odnotowano zatrucie pokarmowe z biegunką i wymiotami.

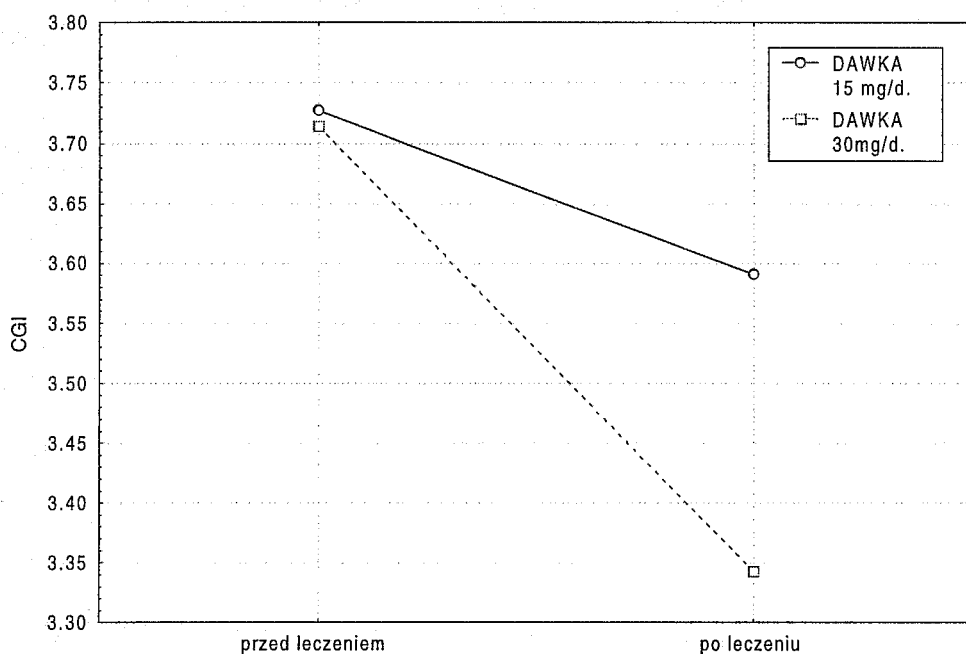


Rysunek 1. Średnie wartości MMSE przed i po leczeniu winpocetyną

Tablica 2. Średnie wartości MMSE i CGI przed i po leczeniu winpocetyną

Grupa	Zmienna	Przed leczeniem	Po leczeniu	Test Wilcoxona	
				Z	p
15 mg (n = 23)	MMSE	19,2	19,1	0,21	0,84
	CGI	3,74	3,59	0,71	0,48
30 mg (n = 35)	MMSE	19,8	21,1	3,26	0,001*
	CGI	3,71	3,34	2,55	0,011*
Wszyscy pacjenci	MMSE	19,6	20,3	2,84	0,005*
	CGI	3,72	3,44	2,42	0,015*

* Różnice znamienne statystycznie.



Rysunek 2. Średnie wartości CGI przed i po leczeniu winpocetyną

OMÓWIENIE WYNIKÓW

Pacjenci z otępieniem naczyniowym wykazali niewielką, zmienną statystycznie poprawę w czasie leczenia winpocetyną w dawce 30 mg/die. Dotyczyła ona zarówno funkcji poznawczych (wzrost wartości w skali MMSE), jak i poprawy ogólnego stanu klinicznego (spadek wartości w skali nasilenia

choroby CGI). Wprawdzie średnie wartości poprawy okazały się nieduże, należy jednak podkreślić, że naturalny postęp choroby powoduje obniżenie funkcji poznawczych z upływem czasu [Horvath 2001]. W związku z powyższym, godne odnotowania jest, że w trakcie leczenia winpocetyną w dawce 15 mg/die nie obserwowano pogłębienia otępienia w trakcie dłuższej, średnio 3-letniej,

obserwacji. Uzyskane wyniki mogą wskazywać na działanie neuroprotekcyjne winpocetyny w ośpieniu naczyniowym. Są one zgodne z obserwacjami Hindmarcha i wsp. [1991], wskazującymi na ograniczoną, chociaż istotną skuteczność tego leku w terapii ośpienia naczyniowego, szczególnie w dawce 30 mg/die. Należy jednak wziąć pod uwagę, że mała liczebność badanej grupy oraz znaczna rozpiętość czasu podawania leków ograniczają moc wyciągniętych wniosków.

WNIOSEK

Winpocetyna w dawce 15 mg/die hamuje rozwój ośpienia naczyniowego, natomiast w dawce 30 mg/die może powodować poprawę w zakresie funkcji poznawczych.

PIŚMIENICTWO

1. Erkinjuntti T. Clinical criteria for vascular dementia: The NINDS-AIREN criteria. *Dementia* 1994; 5: 189–92.
2. Erkinjuntti T. Vascular dementia: Challenge of clinical diagnosis. *Int Psychogeriatr* 1997; 9 (supl 1): 51–8.
3. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. Mini-Mental State: A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975; 12: 189–98.
4. Grandt R, Beitinger H, Schaltenbrand R, Braun W. Vinpocetine pharmacokinetics in elderly subjects. *Clinical Pharmacokinetics* 1989; *Drug Resources* 39: 1599–602.
5. Gulyas B, Halldin C, Karlsson P, Chou Y, Swahn CG, Bonock P, Paroczai M, Farde L. Brain Uptake and plasma metabolism of vinpocetine: A preliminary PET study in a cynomolgus monkey. *J Neuroimaging* 1999; 9: 217–22.
6. 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.
7. Horvath S. The use of vinpocetine in chronic disorders caused by cerebral hypoperfusion. *Orv Hetil* 2001; 142 (8): 383–9.
8. Molloy DW, Standish TIM. A guide to the Standardised Mini-Mental State Examination. *Int Psychogeriatr* 1997; 9 (supl 1): 87–94.
9. Nicholson CD. Pharmacology of nootropics and metabolically active compounds in relation to their use in dementia. *Psychopharmacology* 1990; 101 (2): 147–59.
10. Tatemichi TK, Desmond DW. Epidemiology of vascular dementia, vascular dementia. Current concepts. Chichester, England: John Willey & Sons; 1996: 41–71.

Adres: Dr Krzysztof Małyszczak, Klinika i Katedra Psychiatrii Akademii Medycznej, ul. J. Kraszewskiego 25, 50-229 Wrocław. E-mail: durlik@pwr.wroc.pl