الجمهورية العربية السورية
الجامعة السورية الخاصة
كلية الصيدلة

دراسة الحرائك الدوائية والطرق التحليلية لمركب الفينبوسيتين

Pharmacokinetics and analytical methods of Vinpocetine

مشروع أعد لنيل درجة الإجازة في الصيدلة والكيمياء الصيدلية:

إعداد الطالبتين:

رنيم مازن السليمان

رزان نزيه برجاس

إشراف الدكتور:

عصام أشقر

2025-2024 م

الفهرس:

العنوان	رقم الصفحة
1.مقدمة	5
2. الأهداف الجزيئية للفينبوسيتين:	6
3. دور الفينبوسيتين في أمراض الأوعية الدموية:	7
1.3. تصلب الشرايين:	7
2.3. التخثر:	8
3.3. فرط تنسج العضلات الملساء الوعائية الناجم عن الإصابة:	9
4.3. استرخاء الأوعية الدموية:	10
4. دور الفينبوسيتين في أمراض القلب:	11
5. دور الفينبوسيتين في السكتة الدماغية الإقفارية:	12
6. تأثيرات الفينبوسيتين المضادة للأكسدة والالتهاب:	13
7. الفينبوسيتين ومرض ألزهايمر:	14
8. الاستخدام المشترك للفينبوسيتين مع أدوية أخرى:	16
9. اصطناع الفينبوسيتين:	16
10. الحرائك الدوائية للفينبوسيتين:	19
11. الأدوات التحليلية المستخدمة لتحليل الفينبوسيتين:	21
1.11. طرق الكروماتوغرافيا السائلة عالية الأداء HPLC:	21
2.11. طرق التحليل الكهروكيميائي:	23
3.11. كروماتوغرافيا الطبقة الرقيقة TLC وكروماتوغرافيا الطبقة الرقيقة عالية الأداء	25
4.11. طرق الكشف بالأشعة فوق البنفسجية (UV):	26
الحالة السريرية	29
الاستبيان	31
التجربة العملية	36
المراجع	39

جدول الاختصارات والمصطلحات:

باللغة الانكليزية	الاختصار	باللغة العربية
Phosphodiesterase 1	PDE1	إنزيم الفوسفو دي استيراز 1
Inhibitor of Nuclear Factor Kappa B	IκB	مثبط العامل النووي كابا ب
Cyclic Adenosine Monophosphate	cAMP	أحادي فوسفات الأدينوزين الحلقي
Cyclic Guanosine Monophosphate	cGMP	أحادي فوسفات الغوانوزين الحلقي
Nuclear Factor Kappa B	NF-κB	العامل النووي كابا ب
Lipopolysaccharide	LPS	عديد السكاريد الشحمي
Tumor Necrosis Factor-alpha	TNF-α	عامل النخر الورمي ألفا
Smooth Muscle Cell	SMC	العضلات الملساء الوعائية
Oxidized Low-Density Lipoprotein	ox-LDL	البروتين الدهني منخفض الكثافة المؤكسد
Protein Kinase B	AKT	بروتين كيناز ب
Extracellular Signal-Regulated Kinase	ERK	كيناز المنظم للإشارة خارج الخلية
Janus Kinase 2	JAK2	اليانوس كيناز 2
Runt-related transcription factor 2	Runx2	العامل النسخي المرتبط بـ Runt 2
Bone Morphogenetic Protein	BMP	بروتين التشكل العظمي
Platelet-Derived Growth Factor	PDGF	عامل النمو المشتق من الصفائح الدموية
reactive oxygen species	ROS	أنواع الأوكسجين التفاعلية
Nitroglycerin	NTG	نتروغليسرين
Nitric Oxide	NO	أكسيد النيتريك
Angiotensin II	Ang II	الأنجيوتنسين 2
Myocardial Infarction	MI	احتشاء عضلة القلب
isoproterenol	ISO	إيزوبروتيرينول

جدول الاختصارات والمصطلحات:

باللغة العربية	الاختصار	باللغة الانكليزية
الخلايا العضلية القلبية	CMs	Cardiomyocytes
الخلايا الليفية القلبية	CFs	cardiac fibroblasts
عامل النمو المحول – بيتا	TGF-β	Transforming Growth Factor-beta
الحرائك الدوائية	PK	Pharmacokinetics
التصلب الجانبي الضموري	ALS	Amyotrophic Lateral Sclerosis
خلايا العضلات الملساء الوعائية	VSMC	Vascular Smooth Muscle Cells
حمض أبوفينكامينيك	AVA	Apovincaminic Acid
الكروماتوجرافيا السائلة عالية الأداء	HPLC	High-performance liquid chromatography
الطيف الكتلي	MS	Mass spectrometry
كروماتوغرافيا الطبقة الرقيقة عالية الأداء	HPTLC	High-performance thin-layer chromatography
كروماتوجرافيا الطبقة الرقيقة	TLC	Thin layer chromatography
الرحلان الكهربائي الشعري	CE	Capillary electrophoresi

قائمة الأشكال:

الشكل:	رقم الصفحة
الشكل (1): تحضير الفينبوسيتين بطريقة كلوريد الثيونيل.	17
الشكل (2): تخليق الفينبوسيتين من 2–إيتيل سيكلوبنتانون.	18
الشكل (3): تحضير الفينبوسيتين باستخدام مادة الإينامين.	18
الشكل (4): صورة توضيحية لجهاز ال HPLC	22
الشكل (5): جهاز الرحلان الكهربائي الشعري	24
الشكل (6): جهاز ال HPTLC	25
الشكل (7): أقسام جهاز ال UV spectrophotometer	27

1. المقدمة:

تم اكتشاف الفينبوسيتين (Vinpocetine) لأول مرة وَسُوِّقَ باسم كافينتون (Cavinton) في عام 1978. يُعد الفينبوسيتين مُشتقًا اصطناعيًا لمركب الفينكامين، وهو قلويد (ألكالويد) مُستخلص من نبات الونكة الصغرى (Vinca minor) [1]. أُستخدِم سريريًا في العديد من الدول الآسيوية والأوروبية للوقاية من الاضطرابات العصبية وعلاجها، بما في ذلك السكتة الدماغية، والخرف الشيخوخي، واضطرابات الذاكرة. في الولايات المتحدة، يُباع عادةً كمُكمِّل غذائي لتحسين الذاكرة لدى عامة السكان. تتراوح الجرعة العلاجية بين 5–10 ملغ فمويًا 3 مرات يوميًا نظرًا لقصر عمر النصف (من 1 إلى 2 ساعة) [2,3].

وفقًا للدراسات البشرية، يتم امتصاص الفينبوسيتين بسهولة من القناة الهضمية [4]، ويتمتع بقدرة عالية على عبور الحاجز الدموي الدماغي [5]. تَبلغ تراكيزه البلازمية ذروتها بعد حوالي ساعة واحدة من تناوله فمويًا [6]. حجم التوزيع الظاهري للدواء هو 3.2 ± 0.9 لتر/كغ، مما يعكس توزيعه الواسع في الأنسجة.

يخضع الفينبوسيتين لاستقلاب سريع ومكثف، إلى مشتقه المسمى أبوفينكامينيك أسيد (apovincaminic acid) وبالإضافة لمستقلبات ثانوية أخرى. إجمالي تصفيته البلازمية هو 0.88 ± 0.20 لتر/ساعة لكل كجم. أظهر الفينبوسيتين حركية دوائية خطية عند الجرعات العلاجية، مما يشير إلى عدم تراكمه في الجسم. حتى الآن، لم تُبلغ أي دراسات عن آثار جانبية كبيرة أو سُمية أو موانع استعمال عند الجرعات العلاجية للفينبوسيتين، مما يجعله مركبًا واعدًا لاستكشاف تطبيقات علاجية جديدة.

أكدت دراسات متعددة تأثير الفينبوسيتين المضاد للالتهاب والمثبط لتجمع الصفائح الدموية وبالتالي تحسين تدفق الدم إلى الدماغ، وتحسن الحالة الاستقلابية في الدماغ، وتعزيز الوظائف الإدراكية. كما يستخدم الفينبوسيتين على نطاق واسع في علاج السكتة الدماغية، وتصلب الشرايين الدماغية، وقصور الدماغ المزمن، كما أظهر مزايا فريدة في علاج الخرف والصرع.

2. الأهداف الجزيئية للفينبوسيتين:

يملك الفينبوسيتين عدة أهداف خلوية، تشمل إنزيم الفوسفو دي إستيراز الحلقي المنشط بالكالسيوم/كالموديولين (PDE1)) [7–9]، وقنوات الصوديوم ذات الجهد الكهربائي Na^+ [7]، وإنزيم كيناز IκB [8]تنتمي إنزيمات PDEs إلى عائلة كبيرة من الفوسفوهيدرولازات التي تحفز تخرب ال cAMP و cGMP بشكل جزئي حتى الآن، هناك أكثر من 60 أيزوميرًا لـ PDE مشتقًا من 21 جينًا، تُصنف منتجات هذه الجينات إلى 11 عائلة رئيسية (PDE1–PDE11) بناءً على خصائصها الحركية المميزة وآليات تنظيمها وحساسيتها للمثبطات الانتقائية [9]. في المختبر، يمكن زيادة النشاط التحفيزي لـ PDE1 بواسطة الكالسيوم والكالموديولين لزيادة نشاطه الأساسي حتى 10 أضعاف أو أكثر [10]. هذه الخاصية الفريدة تسمح لأعضاء عائلة PDE1 أن تتواسط في التفاعل بين إشارات الكالسيوم (Ca^{2+}) والنيوكليوتيدات الحلقية [11]. تُشفَّر أعضاء PDE1 بواسطة ثلاث جينات مختلفة: PDE1A و B1 و C1. تختلف الأيزوميرات المختلفة لـ PDE1 في خصائصها التنظيمية وارتباطها بالركائز وتوزيعها في الأنسجة/الخلايا وحساسيتها للكالسيوم. في المختبر، تحلل أيزوميرات PDE1A و PDE1B جزيء cGMP بدرجة ارتباط أعلى بكثير مقارنة بـ cAMP، بينما تحلل أيزوميرات PDE1C كلا الجزيئين (cAMP و cGMP) بدرجة ارتباط عالية متساوية [12]. يثبط الفينبوسيتين أيزوميرات PDE1A و PDE1B بفعالية متشابهة، وهي أعلى بحوالي 3 أضعاف من فعاليتها ضد أيزوميرات PDE1C . استُخدم الفينبوسيتين على نطاق واسع كمثبط لـ PDE1 في الأبحاث [13]. ارتبط تثبيط PDE1 بواسطة الفينبوسيتين بآلية الحماية ضد إعادة تشكيل الأوعية الدموية والقلب المرضية [14].

يُثبط الفينبوسيتين قنوات الصوديوم (Na^+) ذات الجهد الكهربائي. أظهرت دراسات سابقة باستخدام تقنية التثبيت الغشائي (patch clamp) أن الفينبوسيتين يحجب قنوات Na^+ ذات الجهد الكهربائي ويقلل من تيارات Na^+ في خلايا القشرة العصبية وفي النهايات العصبية المعزولة من القشرة. خلال حالات نقص الأكسجين، يحدث دخول مفرط لأيونات Na^+ إلى الخلايا العصبية، مما قد يتسبب في تلفها وموتها [15]. أظهرت العديد من مثبطات قنوات Na^+ ذات الجهد الكهربائي تأثيرات عصبية واقية في الحالات الإقفارية ، مثل التترودوتوكسين والأدوية المضادة للاختلاج [16]. لذا، يُعتقد أن تقليل دخول الصوديوم (Na^+) للخلايا يلعب دورًا في الآلية العصبية الواقية للفينبوسيتين.

أظهر الفينبوسيتين قدرته على تثبيط إنزيم IKK، وبالتالي تثبيط الالتهاب المعتمد على عامل NF-κB. استجابةً للمحفزات الالتهابية الخارجية، يتم تنشيط مركّب IKK داخل الخلايا، حيث يُفسفر المركّب المنشط بروتين IκBα، مما يؤدي إلى قبطه وتحلُّله عبر اليوبيكويتين. يؤدي تحلُّل IκB إلى تحرير NF-κB، الذي ينتقل بعدها إلى النواة لتفعيل نسخ الجزيئات الالتهابية. لذلك، يُعتبر IKK وسيطًا مهمًا في مسار الإشارات الالتهابية. توجد مثبطات أخرى لـ IKK أثبتت فعاليتها في علاج أمراض تتميز بزيادة نشاط NF-κB، مثل التهاب المفاصل، وأمراض الأمعاء الالتهابية، والسرطان مما يُشير إلى أن تثبيط IKK يُعدُّ نهجًا علاجيًا واعدًا [18,17].

سُجِّلت التأثيرات المضادة للالتهاب للفينبوسيتين في أنواع مختلفة من الخلايا، بما في ذلك الخلايا البطانية، وخلايا العضلات الملساء الوعائية، والخلايا الوحيدة/البالعات الكبيرة، والخلايا العدلة [19]، والخلايا الظهارية، والخلايا الدبقية الدقيقة في الدماغ، والخلايا النجمية، والخلايا التغصنية [20]. كما تم إثبات التأثير المضاد للالتهاب للفينبوسيتين في التهاب الرئة الناجم عن عديد السكاريد الشحمي (LPS) أو عامل النخر الورمي ألفا (TNF-α)، والألم الالتهابي المُحفَّز بـ LPS، والتهاب الأذن الوسطى الناتج عن بكتيريا المكورة الرئوية (S. pneumoniae) [21].

3. دور الفينبوسيتين في أمراض الأوعية الدموية:

1.3. تصلب الشرايين:

وجدت الدراسات أن الفينبوسيتين يملك خصائص مضادة لتصلب الشرايين، والتي يُعتقد أن آلية عملها تعتمد على آليات خلوية وجزيئية متعددة [22]. حيث ثبت أن الفينبوسيتين ينظم تراكم الدهون في البالعات الكبيرة، وينظم تكوين الخلايا الدهنية وتحلُّل الدهون [23]، والتمايز العَظْمِي لخلايا العضلات الملساء الوعائية (SMC) ، ويقلل من الالتهاب في البالعات الكبيرة ، وجميع هذه العمليات مرتبطة بتطور تصلب الشرايين. في مرض تصلب الشرايين المُحفَّز بنظام غذائي عالي الدهون في فئران مُعدلة وراثيًا لتعاني من نقص بروتين ApoE، قلَّل العلاج بالفينبوسيتين بشكل ملحوظ من الآفات التصلبية في الشريان السباتي. ارتبط هذا التأثير بانخفاض امتصاص البروتين الدهني منخفض الكثافة المؤكسد (ox-LDL) في البالعات الكبيرة، وتقليل التعبير عن مستقبل ox-LDL في البالعات الكبيرة ضمن الآفات التصلبية [24].

كما أظهرت دراسات أن الفينبوسيتين ينظم تكوُّن الخلايا الدهنية وفرط شحميات الدم. يقلل الفينبوستين من فسفرة مسارات الإشارات المرتبطة بتكوين الخلايا الدهنية، مثل AKT وERK وJAK2–STAT3. كما يحفِّز التعبير عن البروتين الحراري UCP1، مما يشير إلى تحفيز مسار تحلُّل الدهون. في الجسم الحي، قلَّل الفينبوسيتين حجم النسيج الدهني والتعبير عن الجينات المرتبطة بتكوين الخلايا الدهنية [23]. كما حسَّن الفينبوسيتين فرط شحميات الدم عبر خفض مستويات ثلاثي الغليسريد في الدم وتحسين توازن الغلوكوز [23]. أظهرت دراسة الفينبوسيتين يزيد مستوى cAMP في الخلايا الدهنية، مما قد يشير إلى أن آلية عمل الدواء مرتبطة بتثبيط PDE1 وبالتالي تقليل تكوُّن الخلايا الدهنية [23].

يلعب الفينبوسيتين دورًا في تثبيط تكلس الأوعية الدموية. حيث أشارت دراسات سابقة إلى تأثيره المثبط لترسب الكالسيوم في الجهاز العصبي المركزي والكبد والكلى ويؤدي إلى انخفاض الآفات التصلبية وتركيب بيروكسيد الدهون في الدم [25]. بينت دراسة حديثة تأثير الفينبوسيتين المثبط للتمايز العَظْمِي لخلايا العضلات الملساء الوعائية. يقلَّل الفينبوسيتين بشكل ملحوظ السمات الشبيهة بالخلايا العَظْمية، مثل نشاط الفوسفاتاز القلوي، والأوستيوكالسين، وكولاجين النوع الأول، والتعبير عن Runx2 وBMP–2 [25].

بالإضافة إلى التأثيرات المذكورة، تم تقييم الدور المضاد للالتهاب للفينبوسيتين في تصلب الشرايين. في الفئران المُغذَّاة بنظام عالي الكوليسترول، قلَّل الفينبوسيتين مساحة الآفات التصلبية وحسَّن استقرار اللويحات في الجيب السباتي، مع زيادة محتوى الكولاجين، وزيادة سُمك الغطاء الليفي، وانخفاض التعبير عن TNF–α. كما أن الفينبوسيتين يقلل التصاق الخلايا الوحيدة ببطانة الأوعية المُحفَّزة بـ ox–LDL. كما يثبط الإجهاد التأكسدي الناجم عن ox–LDL والسيتوكينات الالتهابية مثل TNF–α وIL–6 في البالعات الكبيرة. متوافقًا مع تقارير سابقة عاكس الفينبوسيتين الالتهاب الناجم عن ox–LDL في البالعات الكبيرة عبر تثبيط فسفرة IκBα وزيادة نشاط NF–κB [26].

2.3. التخثر:

وجدت الدراسة أن الفينبوسيتين يملك فعالية في تقليل تجمع الصفائح الدموية. في دراسة أُجريت على البشر، تَم إعطاء مرضى يعانون من تصلب الشرايين وأعراض أمراض القلب التاجية الإقفارية المزمنة واضطرابات الأوعية الدماغية جرعة واحدة من الفينبوسيتين [27].

جُمِعت عينات الدم مباشرة قبل الجرعة وبعد 3 ساعات من تناولها لاختبار تجميع الصفائح الدموية باستخدام محفزات التجميع (مثل ADP، والأدرينالين، والكولاجين) بشكل منفرد أو مُجتمِع. أظهرت النتائج أن الفينبوسيتين قلل من قابلية الصفائح الدموية للتجمع عند استخدام محفزات منفردة، لكن ليس عند استخدامها مجتمعة، مما يُشير إلى تعقيد آلية تأثيره المضاد للتخثر في الجسم الحي [27]. في نموذج حيواني، أظهر العلاج بالفينبوسيتين انخفاضًا في حدوث التخثر والنزف داخل اللويحات. لا يزال الدور المحتمل للفينبوسيتين في حل التخثر المرتبط بالسكتة الدماغية قيد الدراسة.

3.3. فرط تنسج العضلات الملساء الوعائية الناجم عن الإصابة:

ثَبُت أن الفينبوسيتين يُثبِّط إعادة تشكيل الأوعية الدموية المرضية عبر تثبيط تكاثر وهجرة الخلايا العضلية الملساء الوعائية (SMC). في دراسة أجراها كاي وزملاؤه، قلل الفينبوسيتين من فرط التنسج الناتج عن إصابة الشريان السباتي، كما قلل من إعادة تشكيل الأوردة البشرية، وارتبط كلا التأثيرين بانخفاض تكاثر الخلايا العضلية الملساء الوعائية [28]. في مزارع الخلايا العضلية الملساء، قلل الفينبوسيتين من التعبير عن السايكلين D1، ورفع مستوى p27Kip1. كما ثبط الفينبوسيتين هجرة الخلايا العضلية الملساء المحفزة بعامل النمو المشتق من الصفائح الدموية (PDGF)، وقلل من تخليق الكولاجين النوع الأول والفيبرونكتين. كشفت الدراسات أيضًا أن الفينبوسيتين قلل من الإجهاد التأكسدي الناجم عن زيادة أنواع الأوكسجين التفاعلية (ROS) في الخلايا العضلية الملساء، وهو ما يفسر تأثيره المثبط على تنشيط مسار ERK1/2 ونمو الخلايا العضلية الملساء [28]. وجد أيضًا أن الفينبوسيتين يقلل من فرط تنسج العضلات الملساء الناجم عن ارتفاع السكر في الدم بعد إصابة الشريان السباتي. في المختبر، خفف الفينبوسيتين من تأثيرات ارتفاع الغلوكوز في تحفيز تكاثر الخلايا العضلية الملساء وهجرتها وزيادة إنتاج ROS ومقاومة الاستماتة، وذلك عبر تقليل فسفرة AKT وJNK1/2 [29].

تتوافق التأثيرات المثبطة للفينبوسيتين على نمو الخلايا العضلية الملساء وإعادة تشكيل الأوعية مع فقدان وظيفة إنزيمي PDE1A أو PDE1C. لوحظ ارتفاع التعبير عن PDE1C في الخلايا العضلية الملساء وفي الخلايا الخاصة بالأوعية الدموية في الحالات المرضية، ولكن لم يلاحظ هذا الارتفاع في الخلايا العضلية الملساء الانقباضية المعزولة حديثًا من طبقات الأوعية الوسطية [31,30].

كما وُجد أن PDE1A ينظم نمو وبقاء الخلايا العضلية الملساء. في دراسة نيغل وزملائه، ارتبطت زيادة PDE1A بزيادة فرط التنسج في الخلايا العضلية الملساء. قلل تثبيط PDE1A نمو الخلايا وحفز استماتتها، مما أدى إلى ارتفاع مستوى cGMP داخل الخلايا، وانخفاض تعبير سايكلين D1، وتنشيط p53 [32].

4.3. استرخاء الأوعية الدموية:

ثَبُت أن الفينبوسيتين يمتلك تأثيرًا مُرخيًا للأوعية الدموية. يُعَد النتروغليسرين (NTG) – المُستخدم في علاج الذبحة الصدرية – موسعًا وعائيًا قويًا يعمل من خلال إطلاق أكسيد النيتريك (NO)، الذي يُنشط إنزيم الغوانيلات سيكلاز، مما يزيد إنتاج cGMP ويُرخي خلايا العضلات الملساء. أظهرت الدراسات أن نشاط إنزيم PDE1 والتعبير عن PDE1A يزدادان في الشريان السباتي في حالة تحمل النتروجليسرين (NTG tolerance)، وهو ما ارتبط بانخفاض مستويات cGMP وضعف استرخاء الأوعية بعد التعرّض المزمن لـ NTG. حسَّن العلاج بالفينبوسيتين من انخفاض cGMP الناجم عن NTG المزمن، واستعاد جزئيًا قدرة الأوعية على الاسترخاء عند التعرّض اللاحق لـ NTG. في خلايا العضلات الملساء للشريان السباتي، زاد الأنجيوتنسين (Ang II) من نشاط PDE1A1، بينما قلل الفينبوسيتين من تأثير Ang II المثبط لتراكم cGMP [33]. لذلك، قد يكون زيادة التعبير عن PDE1A في الخلايا العضلية الملساء أحد آليات مقاومة تأثير التوسيع الوعائي المعتمد على NO/cGMP، بينما يعتمد تأثير الفينبوسيتين المُرخي للأوعية على تثبيط نشاط PDE1A.

كما عزز الفينبوسيتين توسع الأوعية الرئوية وزيادة cGMP عند استنشاق NO وذلك عند الإصابة بارتفاع ضغط الدم الرئوي الحاد، وذلك على الأرجح عبر تثبيط PDE1. وُثق هذا التأثير في أنواع أخرى من الأوعية الدموية، مثل شرايين الرئة [34]، والشريان السباتي والشرايين المساريقية الصغيرة عند الإصابة بارتفاع ضغط الدم [35]، وكذلك في حالات ارتفاع ضغط الدم الانقباضي المُحفَّز بـ AngII.

بشكل متسق، أظهرت مثبطات PDE1 الانتقائية الأخرى تأثيرات موسعة للأوعية وخافضة لضغط الدم [37,36]. بالإضافة إلى ذلك، أظهرت الفئران التي تفتقر إلى إنزيم PDE1A انخفاضًا في ضغط الدم، مما يعزز دور PDE1A في تنظيم ضغط الدم [38]. تشير هذه الملاحظات إلى أن تأثير الفينبوسيتين على استرخاء الأوعية الدموية يعتمد على تثبيط نشاط PDE1A.

4. دور الفينبوسيتين في أمراض القلب:

كشفت دراسة حديثة عن وجود تأثير وقائي للفينبوسيتين على القلب عند حدوث احتشاء عضلة القلب (MI) لدى الفئران المعالجة بإيزوبروتيرينول (ISO). تسبب العلاج بـ ISO في اعتلال عضلة القلب، ظهر ذلك من خلال ارتفاع مؤشرات MI في الدم (مثل كيناز الكرياتين–MB، ونازعة هيدروجين اللاكتات، وناقلة أمين الأسبارتات، والتروبونين–T) بالإضافة إلى التغيرات النسيجية المرضية (مثل تنخر عضلة القلب، والوذمة، وارتشاح البالعات الكبيرة والخلايا اللمفاوية). لوحظ أن العلاج المسبق بالفينبوسيتين عكس هذه التغيرات بشكل ملحوظ. ارتبط تلف القلب الناجم بزيادة الإجهاد التأكسدي، بينما زاد الفينبوسيتين من نشاط العديد من الأنزيمات المضادة للأكسدة [39]. أظهرت دراسة أخرى أجراها ووزملائه وجود تأثير وقائي للفينبوسيتين ضد إعادة تشكيل القلب المرضي. حيث قلل الفينبوسيتين –عند إعطائه بانتظام– من تضخم القلب وتليفه. في الخلايا العضلية القلبية (CMs)، قلل الفينبوسيتين النمو التضخمي للخلايا المُحفَّز بـ Ang II. كما قلل في الخلايا الليفية القلبية (CFs) من تنشيط الخلايا الليفية المُحفَّز بعامل النمو بيتا (TGF–β)، وقلل التعبير عن الجينات المرتبطة بالمادة خارج الخلوية (مثل أكتين العضلات الملساء ألفا، وكولاجين النوع الأول، والفيبرونكتين) [40].

يُعتقد أن تأثيرات الفينبوسيتين على تضخم الخلايا العضلية القلبية وتنشيط الخلايا الليفية تعتمد على تثبيط إنزيم PDE1. حيث أظهر المثبط الانتقائي PDE1 (IC86340) تأثيرًا وقائيًا مشابهًا للفينبوسيتين ضد تضخم القلب والتليف [41]. تم اكتشاف زيادة التعبير عن كل من PDE1A وPDE1C في الخلايا العضلية القلبية في الحالات المرضية [42]. يرتفع التعبير عن ال PDE1A في عضلة القلب البطينية في الحالات المرضية (زيادة Ang II، أو تضييق الشريان السباتي).

أدى تثبيط PDE1A إلى كبح النمو التضخمي للخلايا العضلية القلبية كما ارتفع التعبير عن ال PDE1C في قلوب الفئران والبشر المصابة بفشل قلبي، وكان تركزه الرئيسي في الخلايا العضلية القلبية. أدى حذف جين PDE1C إلى تحسين التضخم القلبي والتليف وضعف الانقباض، كما قلل من النمو التضخمي للخلايا العضلية القلبية [43]. في الخلايا الليفية القلبية (CFs)، يُعبَّر عن PDE1A فقط (وليس PDE1C). يزداد التعبير عن ال PDE1A في الخلايا الليفية (myofibroblasts) المُحفَّزة بـ Ang II وTGF–β، وفي مناطق الندبات الليفية في القلب.

أدى تثبيط PDE1A (عبر shRNA أو IC86340) إلى تقليل تنشيط الخلايا الليفية، وتخليق المادة خارج الخلية، والتعبير الجيني المحفز للتليف الناجم عن Ang II أو TGF-β. تدعم هذه الدراسات وجود دور أساسي لـ PDE1 في تضخم القلب وتليفه.

5. دور الفينبوسيتين في السكتة الدماغية الإقفارية:

يُستخدم الفينبوسيتين منذ فترة طويلة لعلاج الاضطرابات الدماغية الوعائية، بما في ذلك السكتة الدماغية الإقفارية، والتي تحدث غالبًا بسبب انخفاض تدفق الدم الدماغي الناتج عن انسداد الشريان الدماغي بجلطة دموية. أشارت العديد من التقارير إلى وجود تأثير وقائي للفينبوسيتين ضد إصابات الدماغ المرتبطة بنقص التروية. في نماذج حيوانية مصابة بنقص تروية الدماغ، قلل الفينبوسيتين من الوفيات الناجمة عن نقص الأكسجين [44]، وتلف الخلايا العصبية في الحُصين، وقلل حجم المنطقة المصابة بالاحتشاء [45]، كما حسَّن استعادة الوظائف الحركية. في الدراسات السريرية، ارتبط علاج المرضى المصابين بالسكتة الدماغية الإقفارية بالفينبوسيتين بزيادة تدفق الدم الدماغي، وتحسين امتصاص الغلوكوز ، واستهلاك الأكسجين في أنسجة الدماغ [46]، بالإضافة إلى تعافي أفضل للوظائف العصبية، وتقليل حجم الآفات الاحتشائية، وتحسين المهارات الإدراكية خلال المرحلة الحادة وبعد المتابعة لعدة أشهر [47].

تعتبر الاستجابة الالتهابية عنصرًا مهمًا في التسبب بمرض السكتة الدماغية. دُرِسَ مؤخرًا التأثير المضاد للالتهاب للفينبوسيتين في السكتة الإقفارية على البشر. على سبيل المثال، أظهرت التجربة السريرية التي أجراها تشانغ وزملاؤه أن العلاج بالفينبوسيتين في خلايا الدم الوحيدة المعزولة من مرضى السكتة الإقفارية الحادة أدى إلى زيادة التعبير عن mRNA لـ IκBα، بالإضافة إلى تقليل فسفرة وتحلُّل IκBα [48]. ارتبطت هذه التأثيرات بانخفاض تنشيط الخلايا الدبقية الصغيرة في المنطقة المحيطة بالاحتشاء، وتقليل السيتوكينات الالتهابية في البلازما. في النماذج الخلوية المُحفَّزة بالالتهاب أو الحرمان من الأكسجين والغلوكوز ، وجد أن الفينبوسيتين أدى لتقليل الالتهاب في أنواع مختلفة من خلايا الدماغ، مثل الخلايا التغصنية البلازمية [49]، والخلايا النجمية، والخلايا الدبقية الصغيرة. في الحيوانات المصابة بنقص تروية الدماغ، أظهر الفينبوسيتين أيضًا تقليلًا في مستويات NF-κB، بالإضافة إلى تقليل الجزيئات الالتهابية في الدماغ [50].

إلى جانب الالتهاب، يلعب الفينبوسيتين أدوارًا مهمة في مقاومة الإجهاد التأكسدي والاستماتة الخلوية في الخلايا النجمية، والخلايا العصبية، والخلايا الدبقية [51].

6. تأثيرات الفينبوسيتين المضادة للأكسدة والالتهاب:

ترتبط الجذور الحرة الأكسجينية (Oxygen Free Radicals) بالعديد من الأمراض (مثل أمراض الأوعية الدماغية والقلبية) وهي مواد كيميائية عالية التفاعل تُنتجها الأنظمة البيولوجية خلال العديد من العمليات الفيزيولوجية والمرضية، وتلعب دورًا مهمًا في الاستقلاب الخلوي وأنظمة الدفاع الخلوي. ومع ذلك، فإن تراكم كميات كبيرة من الجذور الحرة الأكسجينية قد يكون سامًا للأنسجة والخلايا. وجد هورفاث أن الفينبوسيتين (Vinpocetine) يحمي خلايا الدم الحمراء من تلف الجذور الحرة الأكسجينية [52]. أظهرت دراسات عديدة أن التأثيرات المضادة للأكسدة للفينبوسيتين قد تكون ناتجة عن قدرته على تقليل إفراز الدوبامين (DA) في الجسم المخطط، مما يقلل من حالة الإجهاد التأكسدي. وجد سانتوس [53] أن الفينبوسيتين يثبط تكوين أنواع الأكسجين التفاعلية (ROS) وبيروكسيد الدهون في المشابك العصبية لأدمغة الفئران.

ثبت أن الفينبوسيتين عامل فعال مضاد للالتهاب. فهو يثبط التعبير عن الجزيئات الالتهابية المعتمدة على العامل النووي كابا بي (NF-κB) عن طريق تثبيط نشاط إنزيم (Inhibitor Kinase) مباشرةً، مما يقلل فسفرة IκB بوساطة IKK ويزيد استقراره [54]. وجد كولومبو [55] أن الفينبوسيتين يُحسّن التهاب القولون الناجم عن حمض الخل عن طريق تثبيط تحفيز العدلات، وتقليل فرط الحساسية البطنية، والإجهاد التأكسدي، وإنتاج السيتوكينات الالتهابية، وتنشيط NF-κB. بالإضافة إلى ذلك، يمكن للفينبوسيتين أن يُظهر تأثيرًا تحسينيًا قويًا على التهاب البنكرياس الحاد (AP) عن طريق تنظيم بروتين Sirt1، مما يؤثر على العامل النووي Nrf2، وينشطه لتحفيز نقله إلى النواة، وبالتالي يعمل على عامل نخر الورم (TNF) لتقليل الإجهاد التأكسدي والعمليات الالتهابية والموت المبرمج [56].

في العضلات الملساء، توجد عدة أشكال من إنزيمات الفوسفودي استيراز الحلقية (PDE)، ويثبط الفينبوسيتين أحدها (Ca^{2+} PDE) لإرخاء العضلات الملساء. أظهرت الدراسات أن الفينبوسيتين يخفف التصلب ويقلل وجود العديد من العلامات الالتهابية في التصلب الجانبي الضموري (ALS)، لكن الآلية الدقيقة لا تزال غير معروفة [57].

بالإضافة لذلك، ثبت أن الجمع بين الفينبوسيتين والنيموديبين (Nimodipine) فعال في علاج احتشاء عضلة القلب، كما وجد أن الفينبوسيتين يثبط التمايز العظمي لخلايا العضلات الملساء الوعائية (VSMC) عن طريق تحفيز فسفرة Akt لمنع تكلس الأوعية الدموية [58]. يثبط الفينبوسيتين الشيخوخة الخلوية عن طريق زيادة إفراز الإنسولين بشكل ملحوظ من جزر البنكرياس المسنة وتقليل الإجهاد التأكسدي والالتهاب، مما يكسر الحلقة المفرغة بين الإجهاد التأكسدي والشيخوخة [59].

7. الفينبوسيتين ومرض ألزهايمر:

يُعتبر مرض ألزهايمر (AD) وغيره من أشكال الخرف تحديًا صحيًا عالميًا متزايدًا. يُقدَّر عدد المصابين بالخرف حاليًا حول العالم بـ 40–50 مليون شخص، ومن المتوقع أن يتضاعف هذا الرقم بحلول عام 2040، مع كون مرض ألزهايمر النوع الأكثر انتشارًا من حالات الخرف المُبلَّغ عنها. يرتبط انتشار المرض ارتباطًا وثيقًا بالتقدم في العمر.

يتميز مرض ألزهايمر بفقدان الذاكرة التدريجي، الذي يبدأ عادةً بتراجع القدرة على التعامل مع الذكريات الحديثة، لكنه يؤثر في النهاية على جميع الوظائف المعرفية ويتطور إلى الاعتماد الكامل على الآخرين في الأنشطة الأساسية للحياة اليومية. يتميز دماغ مريض ألزهايمر بوجود لويحات شيخوخية (Senile Plaques) – تتكون أساسًا من ببتيد بيتا–أميلويد (Aβ) – وفقدان الخلايا العصبية.

على المستوى الجزيئي، أظهرت أدلة متزايدة أن الإجهاد التأكسدي المفرط والالتهاب العصبي يلعبان دورًا محوريًا في إمراضية المرض. وُجد أن تراكم Aβ بشكل غير طبيعي قادر على تعزيز تكوين أنواع الأكسجين التفاعلية (ROS) يمكن لـ Aβ أيضًا إحداث خلل في توازن الكالسيوم داخل الخلايا، وإضعاف وظيفة الميتوكوندريا، وتحفيز الالتهاب العصبي. في النهاية، تساهم هذه العمليات في موت الخلايا العصبية المبرمج (Apoptosis) والموت الخلوي.

يُدرس الفينبوسيتين على نطاق واسع لخصائصه العصبية الوقائية ومن خلال فعاليته في تعزيز الإدراك، خاصةً في معالجة اضطرابات الذاكرة المرتبطة بالشيخوخة أو الأمراض التنكسية أو الاضطرابات الوعائية.

يعمل الفينبوسيتين على تعزيز الإدراك من خلال آليات متعددة وهي:

- ❖ تحسين تدفق الدم الدماغي: يعمل كموسع للأوعية الدموية الدماغية بشكل انتقائي، مما يحسّن تدفق الدم ويزيد توافر الأكسجين والغلوكوز، وهي عناصر مهمة للحفاظ على عملية الاستقلاب في الخلايا العصبية.
- ❖ تثبيط إنزيم الفوسفوودي إستيراز-1 (PDE1): عند تثبيط إنزيم PDE1، تزداد مستويات (cAMP) و (cGMP)، مما يعزز المرونة المشبكية والذاكرة.
- ❖ التأثيرات المضادة للالتهابات والمضادة للأكسدة: يقلل الفينبوسيتين الالتهاب العصبي والإجهاد التأكسدي، ويحمي الخلايا العصبية من الضرر الناتج عن الجذور الحرة وتراكم بروتين بيتا أميلويد (Aβ)، وهو أحد سمات مرض ألزهايمر.
- ❖ الحماية العصبية: يثبت وظيفة الميتوكوندريا ومنع الموت الخلوي في المناطق الدماغية المهمة مثل الحُصين، والتي تلعب دورًا رئيسيًا في تشكيل الذاكرة.

أظهرت تجربة سريرية أن الفينبوسيتين يحسن الأداء الإدراكي لدى الأشخاص الذين يعانون من ضعف الذاكرة الخفيف إلى المتوسط. أظهر المشاركين في الدراسة تحسنًا في الذاكرة والانتباه بعد استخدامه لفترة، ويعود ذلك إلى تأثيراته الاستقلابية في الدماغ. على الرغم من عدم كونه بديلاً عن العلاجات المعتمدة من إدارة الغذاء والدواء الأمريكية (FDA) لمرض الزهايمر (مثل مثبطات الكولين إستيراز أو لكانيماب)، يُستخدم الفينبوسيتين كعلاج مساعد لتقليل الأعراض مثل فقدان الذاكرة ونقص الانتباه. أفادت الدراسات ما قبل السريرية أن الفينبوسيتين يخفف من نقص الذاكرة الناتج عن نقص تروية الدماغ أو سمية Aβ. تحسن أداء الحيوانات في اختبارات المتاهة مقارنةً بالمجموعات الشاهدة.

يبقى الفينبوسيتين خيارًا قيمًا لتقليل مشاكل الذاكرة، خاصةً لدى الأشخاص الذين يعانون من اعتلالات وعائية مترافقة مع ضعف الإدراك. بما أن الفينبوسيتين يملك آليات متعددة يعمل من خلالها فقد يكون خياراً مهماً في استراتيجيات العلاج الشاملة للأمراض التنكسية العصبية مثل ألزهايمر. لا تزال الأبحاث مستمرة لاستكشاف استخدامه الأمثل جنبًا إلى جنب مع العلاجات الحديثة.

8. الاستخدام المشترك للفينبوسيتين مع أدوية أخرى:

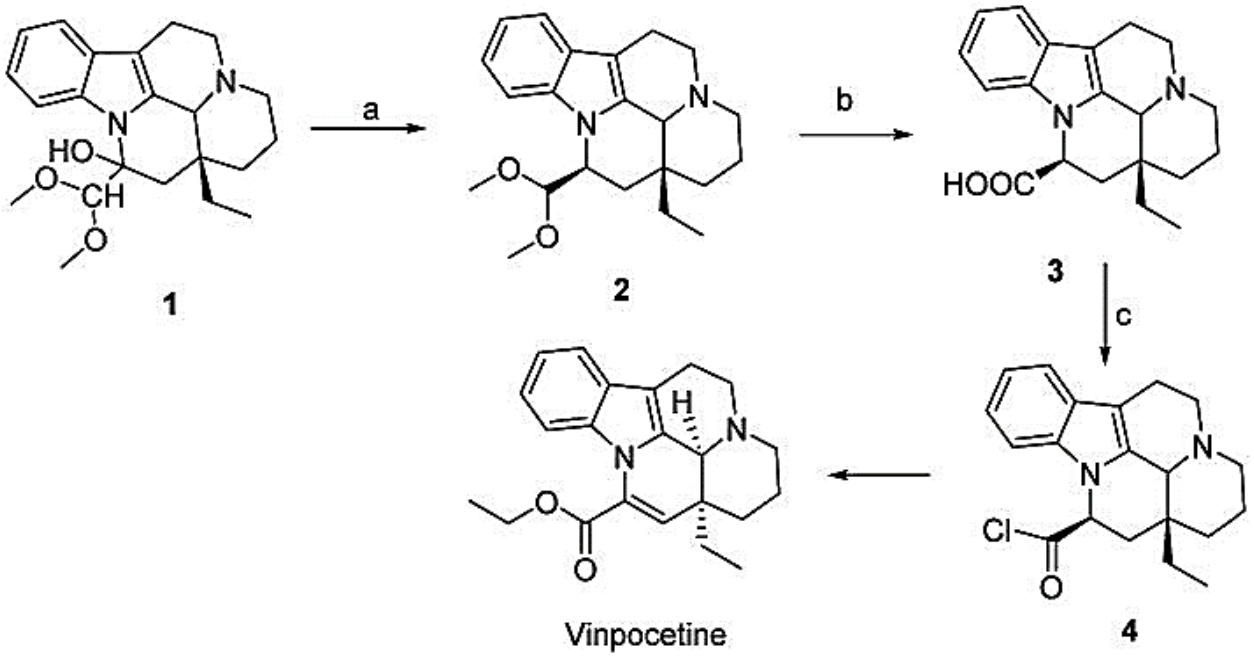
كشفت دراسة أجراها تشانغ أن الجمع بين الفينبوسيتين (Vinpocetine) وسورافينيب (Sorafenib) يثبط عملية الالتهام الذاتي الواقية للخلايا التي يُحفزها الفينبوسيتين. أظهر هذا المزيج نشاطًا تآزريًا مضادًا لسرطان الكبد (HCC) عبر تنشيط GSK-3β، كما قلل مقاومة السورافينيب عبر محور إشارات PI3K/Protein [60]. في دراسة لـ إنساري وزملاؤه، وُجد أن كلًا من النيموديبين (Nimodipine) والفينبوسيتين يُظهران تأثيرات وقائية للقلب بشكل منفصل، لكن الجمع بينهما أدى إلى تحسن أكبر في تقليل الإجهاد التأكسدي وإصلاح تلف أغشية عضلة القلب وتحسين البنية النسيجية والدقيقة للقلب [61]. اكتشف وانغ أن الجمع بين الفينبوسيتين وأوزاجريل (Ozagrel) قد يكون مفيدًا لمرضى نقص تروية الدماغ مقارنةً باستخدام الفينبوسيتين وحده [62].

أظهرت دراسة أخرى لـ زانغ أن الجمع بين الفينكريستين وديكساميثازون (Dexamethasone) قلل مستويات السيتوكينات الالتهابية في الدم، مثل مستقبلات تول-لايك 2 (TLR2) ومستقبلات تول-لايك 4 (TLR4) وإنترلوكين-20 (IL-20) وإنترلوكين-8 (IL-8) وعامل نخر الورم-ألفا (TNF-α) وإنترفيرون-غاما (IFN-γ) مما خفف من العجز الإدراكي لدى مرضى سرطان البلعوم الأنفي بعد العلاج الإشعاعي [63]. أثبت هوو وزملاؤه أن الجمع بين الفينبوسيتين وإنزيم Q10خفف تلف الخلايا العصبية، وحفز الالتهام الذاتي للميتوكوندريا، وحسّن الوظائف الإدراكية في فئران تجارب عانت من نقص التروية-إعادة التروية [64]. وجد بارك [65] أن كلًا من الفينكريستين وحمض الفيروليك (Ferulic Acid) يُحسنان الذاكرة عبر تقليل تشابكات بروتين أميلويد بيتا (β-Amyloid) في الحصين، وذلك عن طريق تعزيز فعالية الإنسولين في فئران مصابة بمرض السكري من النوع 2 ومرض ألزهايمر. يُقترح أن الجمع بينهما قد يُعزز الفعالية ضد ضعف الذاكرة، لكن الدراسات السريرية ما زالت قيد الإنجاز.

9. اصطناع الفينبوسيتين:

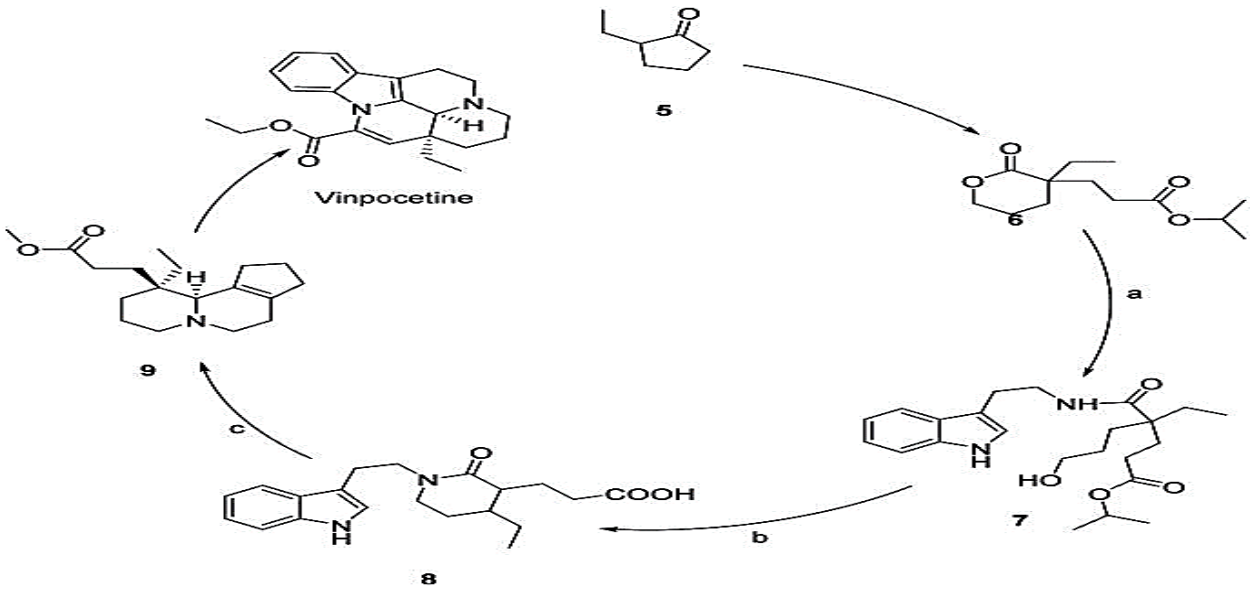
الفينبوسيتين هو مشتق شبه صنعي من البرفينازين، يتكون هيكله الأساسي من أربع حلقات سداسية وحلقة خماسية، يمكن تصنيفها بالحروف A، B، C، D، E وفقًا للترتيب. يمكن تخليق الفينبوسيتين إما بطرق كيميائية من خلال التخليق الكلي أو من خلال التخليق شبه الصنعي باستخدام البرفينازين المستخرج من النباتات كمادة خام.

يتم الحصول على البرفينازين من خلال تجفيف كلوريد السلفوكسيد، ثم التحلل المائي باستخدام هيدروكسيد الصوديوم، وبعد ذلك يتم إجراء عملية الأسترة لكلوريد السلفوكسيد مع الإيتانول للحصول على البرفينازين (المخطط 1) [66] .



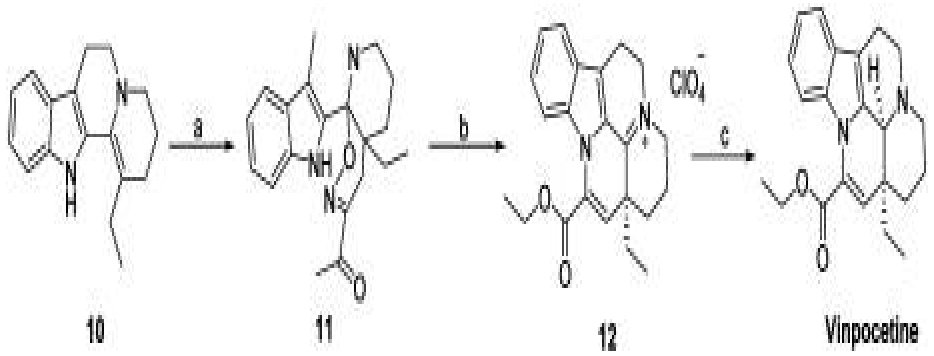
الشكل (1): تحضير الفينبوسيتين بطريقة كلوريد الثيونيل.

تُقسم استراتيجية التخليق الكلي للبرفينازين عمومًا إلى نوعين، (1) البناء المباشر للحلقات ABCD من الحلقة AB و(2) بناء الحلقات CD من الحلقة AB يتبعها بناء الحلقة E من خلال دمجها مع الحلقة ثلاثية الكربون. تركّز التخليق الكيميائي للقلويدات البرفينازينية بشكل رئيسي في الستينيات والثمانينيات من القرن الماضي. في عام 1997، صمم "ألفيس[67,68] طريقة تخليق متعددة الخطوات باستخدام 2-إيثيل سيكلوبنتانون كمادة خام، وتم الحصول على اللاكتون الكيرالي الرئيسي من خلال ألكلة مايكل غير المتماثلة المحفزة بالإيمين الكيرالي، ثم من خلال التبادل الإستري، والتدوير المزدوج بطريقة Koehler-Napier، والإرجاع بالهدرجة. تم الحصول على المركبات الوسيطة الرئيسية لتخليق الفينبوسيتين وأخيرًا تم الحصول على الفينبوسيتين كما هو موضح في المخطط 2.



الشكل (2): تخليق الفينبوسيتين من 2–إيتيل سيكلوبنتانون.

يمكن أيضًا تصنيع مركب وسيط رئيسي لتخليق البرفينازين من من التريبتامين، من خلال بناء الحلقة الرباعية ABCD وله قيمة صناعية مهمة ولكنه معقد من حيث الإنجاز. قام "نيميس"[69] بتصميم طريقة تعتمد على الانقسام لتحضير البرفينازين، حيث استخدم إينامين "وينكيرت" كمادة خام، وتم تدويره من خلال إضافة مايكل باستخدام كواشف مختلفة، ثم تم إجراء عملية الانقسام باستخدام حمض الطرطريك، تلتها عدة تفاعلات لإنتاج البرفينازين. هذه الطريقة بسيطة، ويمكن أيضًا فتح المركبات الوسيطة الناتجة عن التفاعل اختزاليًا تحت ظروف مختلفة للحصول على البنية المتحولة للفينبوسيتين، كما هو موضح في المخطط 3.



الشكل (3): تحضير الفينبوسيتين باستخدام مادة الإينامين.

10. الحرائك الدوائية للفينبوسيتين:

تزداد مخاطر التفاعلات الدوائية الضارة المحتملة مع الاتجاه العالمي المتصاعد في الاستخدام المشترك للأدوية التقليدية والمكملات الغذائية غير الموصوفة [70]. العديد من التفاعلات الدوائية المبلغ عنها سريريًا تُعزى إلى تغييرات في الحرائك الدوائية (pharmacokinetic) والديناميكا الدوائية (pharmacodynamic). تحدث التفاعلات الدوائية المرتبطة بالحرائك الدوائية بسبب تغيرات في نشاط أو بسبب تغير التعبير عن الإنزيمات التي تستقلب الأدوية، أو ناقلات الإخراج (efflux transporters)، أو المستقبلات النووية، مما يؤدي إلى زيادة أو نقصان تركيز الدواء في البلازما [71].

أما التفاعلات الدوائية الديناميكية فتنشأ عندما يُغير دواء ما التأثيرات الدوائية (التآزرية أو التنافسية) لدواء آخر يُتناول معه. على الرغم من الإبلاغ عن تفاعلات الديناميكا الدوائية للفينبوسيتين (vinpocetine)، حيث وُجد أنه يعزز تأثيرات الأدوية المضادة للتخثر (مثل الوارفارين) [72]، إلا أنه لا توجد دراسات توضح احتمالية تسببه في تفاعلات دوائية حرائكية. نظرًا للاستخدام العالمي للفينبوسيتين كمكمل غذائي وإمكاناته العلاجية الكبيرة، من الضروري تحديد مثل هذه التفاعلات الحرائكية لتجنب الآثار الجانبية غير المرغوبة عند تناوله مع أدوية أخرى.

دُرست الحرائك الدوائية (PK) للفينبوسيتين، بما في ذلك مستقلبه النشط الرئيسي AVA، قبل عدة عقود في الحيوانات [73] والبشر [74]. فيما يتعلق بحرائك الفينبوسيتين في البشر، يُعتبر امتصاصه سريعًا بعد الجرعة الفموية، حيث يصل إلى أقصى تركيز (Cmax) خلال 1.5–2 ساعة، ويتراوح عمر النصف للإخراج (elimination half-life) بشكل عام بين 1–2.5 ساعة (حسب الدراسة). يتراوح التوافر الحيوي الفموي (oral bioavailability) بين 7% إلى 60%، ويتأثر بشدة بتناول الطعام. يتم استقلاب الفينبوسيتين في الكبد بسرعة كبيرة [75]. ومن الجدير بالذكر أن إحدى الدراسات [76] وجدت أن عمر النصف للإخراج (بعد إعطائه عبر الوريد) بلغ 4.7 ± 2.13 ساعة، أي ضعف المدة المبلغ عنها عادةً.

نظرًا لحدوث التحول الحيوي (biotransformation) للفينبوسيتين إلى AVA بسرعة، كان قياس التراكيز القصوى للفينبوسيتين بعد تناوله فمويًا تحديًا كبيرًا في الماضي، بسبب قصر عمر النصف لديه واختلاف تركيز Cmax بشكل كبير بين الأفراد.

نتيجة لذلك، هناك عدد محدود من دراسات التوافر/التكافؤ الحيوي (bioavailability/bioequivalence) للفينبوسيتين في الأدبيات العلمية. لذلك، تم استخدام AVA كـ بديل لقياس التكافؤ الحيوي العلاجي.

أظهرت الدراسات السابقة أن 20–40% من الجرعة المُعطاة من الفينبوسيتين تتحول إلى AVA. وُجد أن عمر النصف للإخراج (elimination half-life) لـ AVA يبلغ 3.9 ± 1.6 ساعة، ومعدل الإخراج (clearance) يقدر بـ 0.09 لتر/ساعة لكل كغ من وزن الجسم، بافتراض أن 30% من الجرعة الوريدية (i.v.) تتحول إلى AVA [74]. بالإضافة إلى ذلك، بعد تناول الفينبوسيتين فمويًا، أظهر AVA حجم توزيع ظاهري مرتفع (Vd/F = 114 لتر) وإطراح سريع (t1/2 = 1 ساعة) [75]. يشارك AVA الفينبوسيتين في تأثيراتهما الواقية للأعصاب (neuroprotective) والمُنشطة للإدراك (nootropic) (تم تأكيدها في الجسم الحي)، كما يمكنه عبور الحاجز الدموي الدماغي (blood–brain barrier – BBB) [77].

في هذا الصدد، هناك عدة أنظمة جرعات مقترحة للفينبوسيتين، سواء كدواء أو كمكمل غذائي. عادةً، يتضمن النظام العلاجي الموصى به من قِبَل الشركة المصنعة جرعة تحميل أولية تتراوح بين 5–10 ملغ (قرص إلى قرصين من أقراص 5 ملغ)، تليها جرعة صيانة مقدارها 5 ملغ ثلاث مرات يوميًا (أي إجمالي 15 ملغ يوميًا) [78]. ومع ذلك، عند النظر إلى المكملات الغذائية، تكون أنظمة الجرعات أكثر تساهلًا، حيث تصل بعض الأنظمة إلى 15 ملغ ثلاث مرات يوميًا (أي 45 ملغ يوميًا) [79].

كما أفاد بعض الأفراد الذين يُعرّفون أنفسهم كـ "مُحسِّنين حيويين/عصبيين (biohackers/neurohackers)" بتناول جرعات تصل إلى 60 ملغ من الفينبوسيتين في جرعة واحدة، وتشير بعض المواقع الإلكترونية المختصة بالمنشطات الإدراكية إلى أن تناول ما يصل إلى 60 ملغ يوميًا آمن [80].

أظهرت الدراسات أن تناول الفينبوسيتين على جرعات متعددة يوميًا يؤدي إلى قيم متوسطة أقل للتركيز الأقصى (Cmax) لـ AVA مقارنةً بنظام الجرعة الواحدة اليومية. على سبيل المثال، حقق نظام 5 نلغ كل 8 ساعات متوسط Cmax لـ AVA بقيمة 48.7 ميكروغرام/لتر، بينما حقق نظام 15 ملغ كل 24 ساعة متوسط Cmax أعلى بكثير بلغ 140.7 ميكروغرام/لتر. أما بالنسبة لـ متوسط التركيز الأدنى (Cmin) لـ AVA، فمن الواضح أن نظام الجرعة الواحدة اليومية أدى باستمرار إلى قيم Cmin أقل. على سبيل المثال، حقق نظام 5 ملغ كل 8 ساعات متوسط Cmin قدره 1.25 ميكروغرام/لتر، بينما حقق نظام 15 ملغ كل 24 ساعة متوسط Cmin قدره 0.52 ميكروجرام/لتر (أي أقل بحوالي الضعف).

11. الأدوات التحليلية المستخدمة لتحليل الفينبوسيتين:

أصبح التحليل الصيدلاني أحد أهم المراحل في العملية العلاجية. يشمل تحليل الأدوية التأكد من هوية وتركيز المواد الدوائية الخام، والمنتجات الوسيطة، والمستحضرات الدوائية، والشوائب، ومنتجات التحلل. تلعب التقنيات التحليلية دورًا مهمًا في فهم الاستقرار الكيميائي للدواء، وتقييم سمية بعض الشوائب، وتحديد محتوى الدواء في المستحضرات الصيدلانية. بالإضافة إلى ذلك، تُعد هذه التقنيات أدوات أساسية في دراسات حركية الدواء (pharmacokinetic studies)، حيث يجب تحليل الدواء ومستقلباته في السوائل البيولوجية. كما أن تعدد الأدوية (polypharmacy)، الذي أصبح جزءًا لا يتجزأ من العلاج لكثير من المرضى، يعزز أهمية تحليل الأدوية. لدعم تعدد الأدوية، هناك حاجة إلى طرق مناسبة لتحليل مكونين أو أكثر لضمان جودة المستحضرات المركبة وكذلك لتحليل العينات البيولوجية.

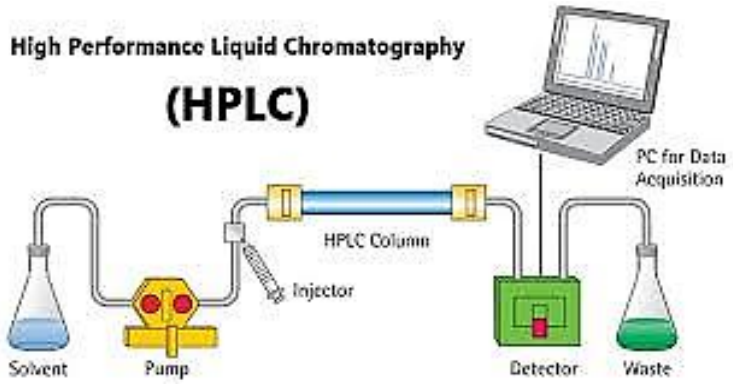
1.11. طرق الكروماتوغرافيا السائلة عالية الأداء HPLC :

هي تقنية تحليلية تُستخدم لفصل وتحديد وقياس المركبات الكيميائية في عينة سائلة. تعتمد هذه الطريقة على فصل المكونات بناءً على تفاعلاتها المختلفة مع الطور المتحرك (Mobile Phase) والطور الثابت (Stationary Phase). يتكون جهاز ال HPLC من الأجزاء التالية:

- خزان الطور المتحرك(Mobile Phase Reservoir) : يحتوي على المذيب (Solvent) الذي يحمل العينة عبر النظام.
- مضخة(Pump) : تضخ الطور المتحرك بضغط عالٍ عبر العمود.
- حاقن العينة(Injector) : يُدخل العينة بدقة إلى تدفق الطور المتحرك.
- العمود(Column) : يحتوي على الطور الثابت، حيث يتم فصل مكونات العينة بناءً على تفاعلاتها مع الطور الثابت والطور المتحرك.
- الكاشف(Detector) : يكشف المركبات المنفصلة ويقيس تركيزها.
- نظام جمع البيانات(Data System) : يسجل البيانات ويحللها لإنتاج الكروماتوغرام (Chromatogram).

خطوات عملHPLC :

- ❖ تحضير العينة: يتم تحضير العينة بحيث تكون قابلة للحقن في النظام.
- ❖ حقن العينة: تُحقن العينة في تدفق الطور المتحرك باستخدام الحاقن.
- ❖ الفصل في العمود: تتفاعل مكونات العينة مع الطور الثابت والطور المتحرك بشكل مختلف، مما يؤدي إلى فصلها. المركبات ذات التفاعل الأقوى مع الطور الثابت تتحرك ببطء، بينما تتحرك المركبات ذات التفاعل الأضعف بشكل أسرع.
- ❖ الكشف: يتم كشف المركبات المنفصلة بواسطة الكاشف، الذي ينتج إشارات كهربائية تتناسب مع تركيز كل مركب.
- ❖ تحليل البيانات: تُسجل الإشارات من الكاشف وتحول إلى كروماتوغرام، وهو رسم بياني يظهر وقت استبقاء (Retention Time) وتركيز كل مركب.



الشكل (4): صورة توضيحية لجهاز ال HPLC

تُعد كروماتوغرافيا السائل عالية الأداء (HPLC) الطريقة الأكثر استخدامًا لقياس كمية الفينبوسيتين نظرًا لدقتها وقدرتها على التكيف.

- ❖ العمود: أعمدة C18 (250 مم × 4.6 مم، حجم جسيمات 5 ميكرومتر) تُستخدم بشكل قياسي بسبب توافقها مع طبيعة الفينبوسيتين الكارهة للماء.

❖ الطور المتحرك:

خليط الأسيتونيتريل/ أسيتات الأمونيوم (pH 4.7): يحسن تناسق القمة ودقة الفصل.

الميثانول/فوسفات البوتاسيوم أحادي الهيدروجين (pH 3–6): ضبط الـ pH يقلل من التأين، مما يحسن الاحتفاظ بالمركب.

❖ الكشف: كواشف الأشعة فوق البنفسجية/المرئية عند أطوال موجية 235–268 نانومتر (مثالية للبنية العطرية للفينبوسيتين). تسمح كواشف المصفوفة الثنائية (DAD) بالمراقبة متعددة الأطوال الموجية لتقييم النقاء.

❖ معدل التدفق: عادةً 0.4–1.5 مل/دقيقة.

التطبيقات:

❖ القياس الكمي في المكملات الغذائية، بتراكيز تتراوح بين 0.6 و5.1 ملغ/حصة.

❖ اختبارات مؤشر الثبات لنواتج التحلل.

❖ التحليل المتزامن مع أدوية أخرى مثل بيراسيتام أو فيتامين E[83–81].

2.11. طرق التحليل الكهروكيميائي:

تعتمد الطرق الكهروكيميائية على دراسة التفاعلات الكيميائية التي تتضمن انتقال الإلكترونات (تفاعلات الأكسدة والارجاع). يتم قياس التيار الكهربائي أو الجهد الناتج عن هذه التفاعلات لتحديد تركيز المادة المراد تحليلها. التفاعلات الكهروكيميائية تحدث عند السطح الفاصل بين القطب الكهربائي والمحلول.

المكونات الأساسية للتحليل الكهروكيميائي

- القطب الكهربائي:(Electrode)

قطب العمل (Working Electrode) حيث تحدث تفاعلات الأكسدة أو الاختزال.

قطب المرجع (Reference Electrode) يوفر جهدًا مرجعيًا ثابتًا.

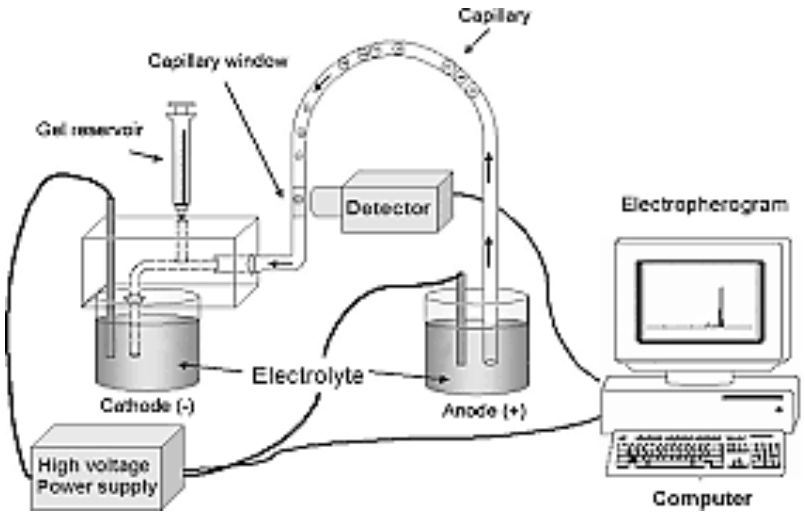
قطب المساعد :(Counter Electrode) يكمل الدائرة الكهربائية.

- المحلول الكهربائي(Electrolyte) :

وسط موصل للكهرباء يحتوي على الأيونات التي تسمح بمرور التيار.

- جهاز القياس(Potentiostat/Galvanostat) :

جهاز يتحكم في الجهد أو التيار ويقيس الاستجابة الكهروكيميائية.



الشكل (5): جهاز الرحلان الكهربائي الشعري

المبدأ:

يتأكسد الفينبوسيتين بشكل غير عكسي عند الأقطاب الكهربائية، مُنتجًا تيارًا يمكن قياسه يتناسب مع التركيز.

تستخدم هذه الطريقة في الكشف عن الفينبوسيتين في المكملات الغذائية المغشوشة دون القدرة على الفصل بالكروماتوغرافيا.

الأجهزة المستخدمة:

القطب العامل: القطب الكربوني الزجاجي (GCE)، غالبًا مع تعديله بمواد نانوية (مثل أنابيب الكربون النانوية) لزيادة الحساسية. التوصيل الدوري (CV): يحدد جهد الأكسدة (+1.0 فولت مقابل Ag/AgCl).

التوصيل النبضي التفاضلي (DPV): يحسن الحساسية (حد الكشف: 0.07 ملغم/لتر).

3.11. كروماتوغرافيا الطبقة الرقيقة TLC وكروماتوغرافيا الطبقة الرقيقة عالية الأداء HPTLC

تعتمد TLC على فصل المركبات الكيميائية بناءً على اختلاف ذوبانيتها في الطور المتحرك (المذيب) وتفاعلها مع الطور الثابت (الطبقة الرقيقة). تتحرك المركبات بسرعات مختلفة على لوحTLC ، مما يؤدي إلى فصلها.

يتكون لوح TLC عادة من طبقة رقيقة من مادة ماصة (مثل السيليكا أو الألومينا) موضوعة على دعامة صلبة (زجاج أو بلاستيك أو معدن ويتم تنشيط اللوح بتسخينه لإزالة الرطوبة. تُحضر العينة بحيث تكون مذابة في مذيب مناسب. تُطبق العينة على اللوح باستخدام ماصة دقيقة أو ماصة شعرية، على شكل نقاط صغيرة على بعد حوالي 1 سم من حافة اللوح. يوضع اللوح في حاوية تحتوي على الطور المتحرك (المذيب) بحيث يكون مستوى المذيب أقل من مستوى نقاط العينة. يتحرك المذيب لأعلى اللوح عن طريق الخاصية الشعرية، ويحمل معه المركبات الموجودة في العينة. تتحرك المركبات بسرعات مختلفة بناءً على تفاعلها مع الطور الثابت وذوبانيتها في الطور المتحرك. بعد أن يصل المذيب إلى حافة اللوح، يُزال اللوح ويجفف. يتم الكشف عن المركبات إما باستخدام الأشعة فوق البنفسجية (UV) إذا كانت المركبات فلورية، أو برش كاشف كيميائي (مثل اليود أو حمض الكبريتيك) لتظهر البقع.

HPTLCهي نسخة مطورة منTLC ، حيث يتم استخدام ألواح ذات جزيئات أصغر وأكثر تجانسًا (طور ثابت أكثر دقة). تتميز HPTLC بدقة أعلى، فصل أفضل، وحساسية أكبر مقارنة بـ TLC. يتم تطبيق العينة باستخدام أجهزة دقيقة (مثل الماصات الآلية) لضمان دقة أعلى. يتم التحكم في ظروف الفصل (مثل درجة الحرارة والرطوبة) بشكل أكثر دقة لتحسين الفصل. يتم استخدام أجهزة كشف متطورة مثل الماسحات الضوئية (scanners) أو الكواشف الكيميائية عالية الحساسية.



الشكل (6): جهاز ال HPTLC

من أجل تحليل الفينبوسيتين يستخدم ما يلي:

الظروف المثلى

- ❖ اللوح: سليكا جل 60 F254 بسمك 0.25 مم.
- ❖ الطور المتحرك:

ميتانول، كلوروفورم: إيثيل أسيتات (6:2:2) مع إضافة 0.5% حمض الخل و0.1% أمونيا.

- ❖ الزمن التشغيلي: 15 دقيقة للفصل الكامل.
- ❖ التصوير الكمي

الماسح الضوئي: قياس الكثافة البقعية عند 235 نانومتر.

- ❖ حساب:Rf

الفينبوسيتين: 0.62 ± 0.02.

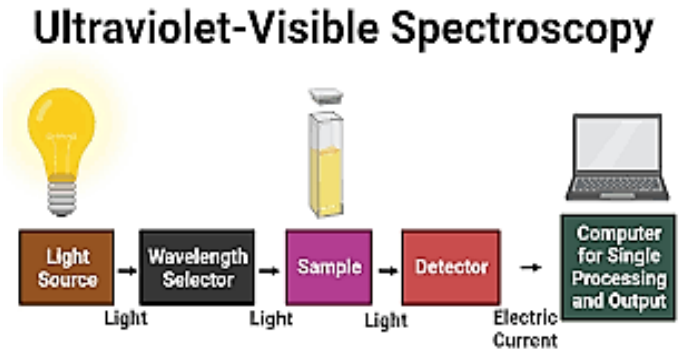
نواتج التحلل: 0.41 و0.78[85,84].

4.11. طرق الكشف بالأشعة فوق البنفسجية (UV):

تعتمد طريقة التحليل بالأشعة فوق البنفسجية على قياس امتصاص الضوء في نطاق الأشعة فوق البنفسجية (عادة بين 200–400 نانومتر) من قبل المركبات الكيميائية. كل مركب كيميائي له طيف امتصاص مميز يعتمد على تركيبته الجزيئية، مما يسمح بتحديده وقياس تركيزه. تُحضر العينة بحيث تكون مذابة في مذيب مناسب (مثل الماء أو الميثانول) ولا تحتوي على شوائب تعيق القياس. يتم تخفيف العينة إذا كانت التركيز مرتفعًا جدًا.

توضع العينة في خلية قياس (Cuvette) مصنوعة من مادة تسمح بمرور الأشعة فوق البنفسجية (مثل الكوارتز). يتم إدخال الخلية في جهاز مطياف الأشعة فوق البنفسجية ويمرر الجهاز شعاعًا من الضوء فوق البنفسجي عبر العينة، ويقيس كمية الضوء الممتص. يسجل الجهاز طيف الامتصاص، وهو رسم بياني يوضح كمية الضوء الممتص عند أطوال موجية مختلفة. يتم تحديد الطول الموجي الأقصى للامتصاص(λmax) ،

حيث يكون الامتصاص أعلى ما يمكن. يتم استخدام قانون بير–لامبرت (Beer–Lambert Law) لحساب تركيز المادة. تم تطبيق اختبارات مباشرة في نطاق الأشعة فوق البنفسجية أو تقنيات تستخدم مشتقات كيميائية مختلفة للعديد من الأدوية. تم اقتراح هذه الطرق بشكل رئيسي كبدائل بسيطة وغير مكلفة لتقنية الـ HPLC (الكروماتوغرافيا السائلة عالية الأداء) لإجراء القياسات الكمية للمكونات الفعالة في المستحضرات الصيدلانية. تم إثبات أن بعض هذه الطرق تتمتع بانتقائية كافية للكشف عن الأدوية في المستحضرات الحاوية على أكثر من دواء أو في وجود نواتج التحلل.



الشكل (7): أقسام جهاز ال UV spectrophotometer

إعداد العينة:

- ❖ المذيب: أسيتونيتريل (لضمان ذوبان الفينبوسيتين الكامل).
- ❖ ترشيح العينة: استخدام مرشحات 0.45 ميكرومتر لإزالة الجسيمات العالقة.

- ❖ ظروف القياس

الطول الموجي: 274 نانومتر (الحد الأقصى للامتصاص).

مدى القياس: 2–20 ميكروغرام/مل (يتناسب مع قانون Beer–Lambert).

- ❖ القيود

التداخلات: قد تتداخل المركبات العطرية الأخرى (مثل الفلافونويدات) مع القياس[87,86].

المعيار	HPLC	الكهروكيميائية	الطيفية
الحساسية	ميكروغرام/مل 0.03	ميكروغرام/مل 0.07	ميكروغرام/مل 2
الوقت/العينة	دقيقة 20–15	دقائق 5	دقيقة 2
التكلفة	عالية (صيانة الأجهزة)	منخفضة	منخفضة جدًا
التداخلات	منخفضة	متوسطة	عالية

الحالة السريرية:

المعلومات الشخصية:

- المريضة: أنثى، 58 عامًا.
- التشخيص: سكتة دماغية إقفارية حادة في الفص الجبهي الأيسر.
- التاريخ: 15 /10/ 2024.

التاريخ المرضي:

- ارتفاع ضغط الدم غير مسيطر عليه، فرط كوليسترول الدم، الداء السكري من النوع الثاني (HbA1c: 7.8%).
- الأدوية السابقة: ميتفورمين 1000 ملغ/يوم، أتورفاستاتين 20 نلغ/يوم، لوزارتان 50 ملغ/يوم.
- عوامل الخطر: التدخين، نمط حياة خامل.

الأعراض السريرية والتشخيص:

- الأعراض: ضعف مفاجئ في الجانب الأيمن، فقدان القدرة على الكلام (حبسة كلامية)، تشوش بصري.
- الفحص العصبي: أظهر التصوير بالرنين المغناطيسي (MRI) وجود إقفار حاد في الشريان المخي الأمامي الأيسر.
- التشخيص النهائي: سكتة إقفارية ناتجة عن انسداد في الشريان المخي الأمامي الأيسر.

الخطة العلاجية:

إعادة التروية:

rt–PA : منشط البلازمينوجين النسيجي المؤشب عن طريق الوريد (0.9 ملغ/كغ) خلال 3 ساعات من بدء الأعراض. وهو دواء يُستخدم لعلاج السكتة الدماغية الإقفارية الحادة (الناتجة عن انسداد شرياني) عن طريق إذابة الجلطة الدموية واستعادة تدفق الدم إلى الدماغ.

العلاج الدوائي:

أسبرين 81 ملغ/يوم + كلوبيدوغريل 75 ملغ/يوم (لمدة 21 يومًا).

الأتورفاستاتين 80 ملغ/يوم.

العلاج التكميلي بالفينبوسيتين:

المرحلة الحادة (أول 7 أيام): 20 ملغ وريديًا يوميًا (مُخفف في 250 مل محلول ملحي 0.9%).

المرحلة المزمنة (3 أشهر): 10 ملغ فمويًا 3 مرات/يوم مع الوجبات.

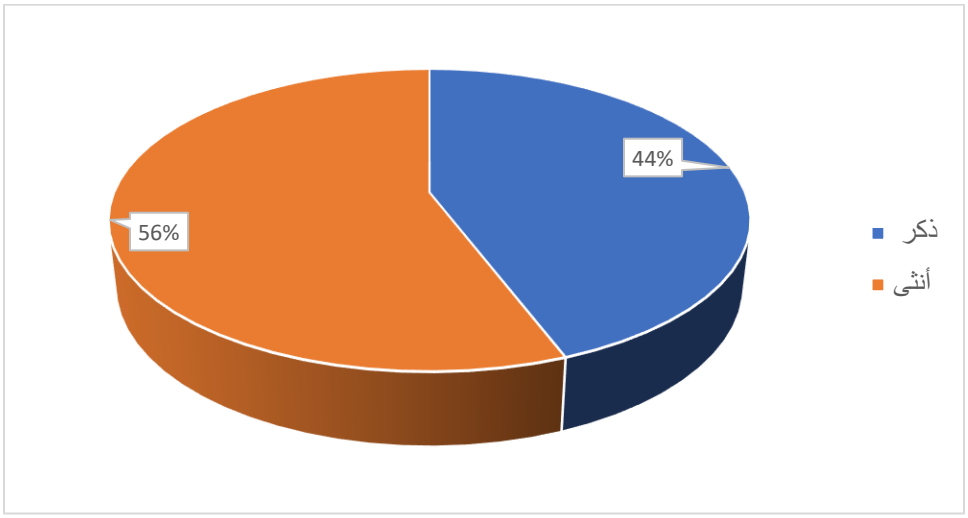
نتائج العلاج:

- ❖ استعادة تدفق الدم (تصوير الأوعية – CTA):
- ❖ عودة 80% من التروية الدموية إلى الشريان المخي الأوسط الأيسر بعد 24 ساعة من العلاج المُشترك (rt–PA + فينبوسيتين).
- ❖ تحسُّن ملحوظ في الضعف الجانبي والقدرة على الكلام.
- ❖ البدء المبكر للفينبوسيتين (خلال 6 ساعات من السكتة) قد يُضاعف فعالية العلاج.
- ❖ العلاج المُشترك (الفينبوسيتين + البروتوكول القياسي) حقق نتائج واعدة في: تقليل الإعاقة الوظيفية. استعادة التروية الدماغية. تحسين الإدراك.

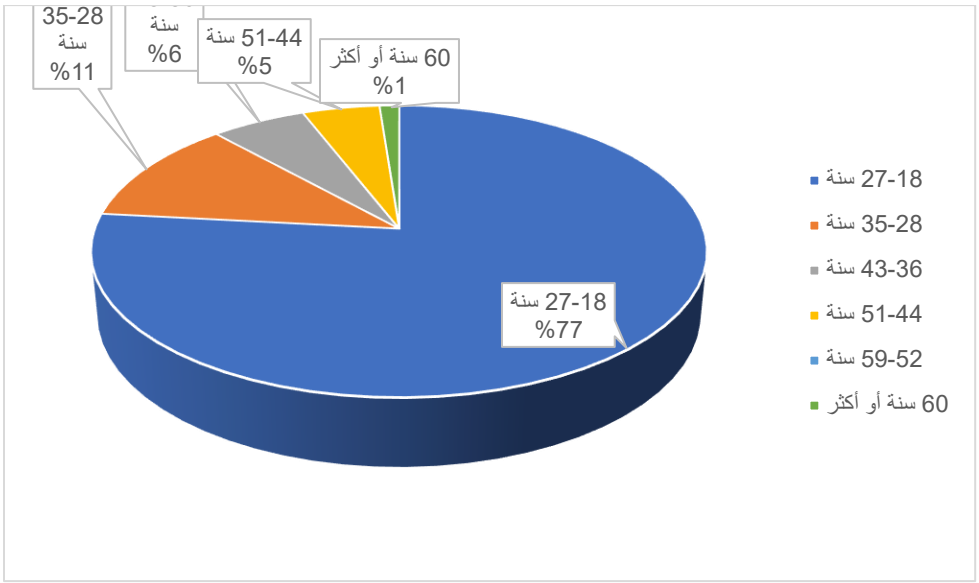
الاستبيان:

تم إجراء استبيان حول دواء الفينبوسيتين من أجل معرفة مدى وعي المجتمع باستخدامه ومدى استخدامه بشكل عام، بالإضافة لدور الطرائق التحليلية في ضمان جودة المستحضرات وأهمية تطوير الطرائق التحليلية من أجل رفع سوية الشكل الصيدلاني النهائي، بلغ عدد المشاركين 103 شخصاً وكانت النتائج كالتالي:

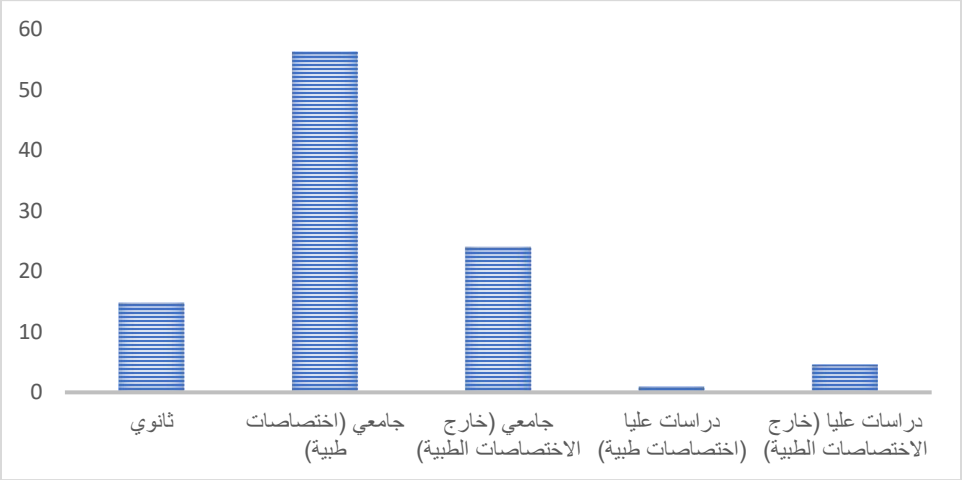
1- تقسيم عينة الاستبيان بحسب الجنس:



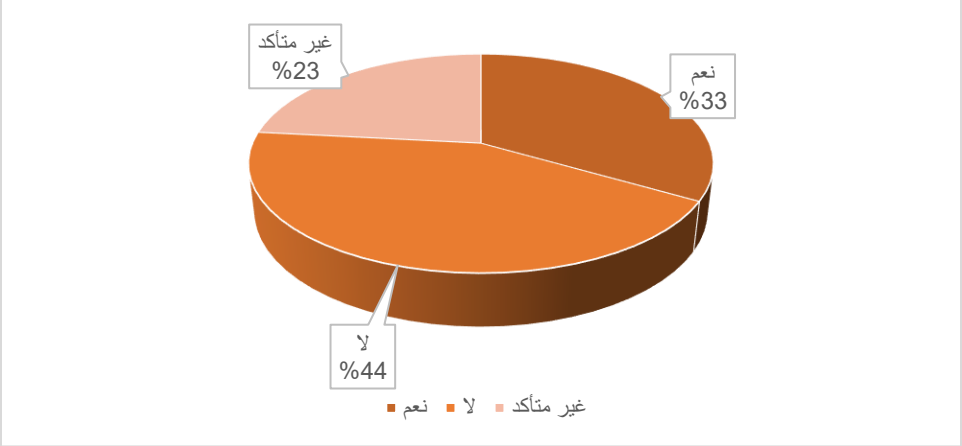
2- تقسيم عينة الاستبيان بحسب العمر:



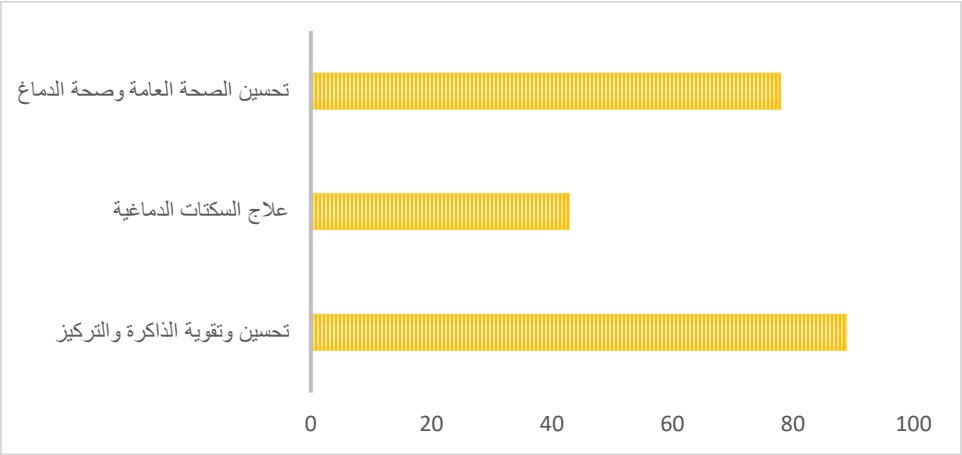
3- تقسيم عينة الاستبيان حسب المستوى الدراسي:



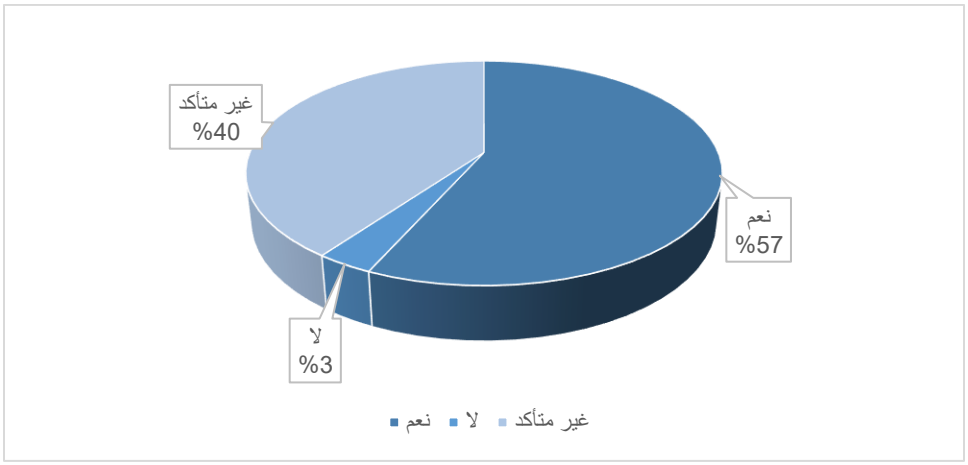
4- هل سبق أن سمعت عن مركب الفينبوسيتين ؟



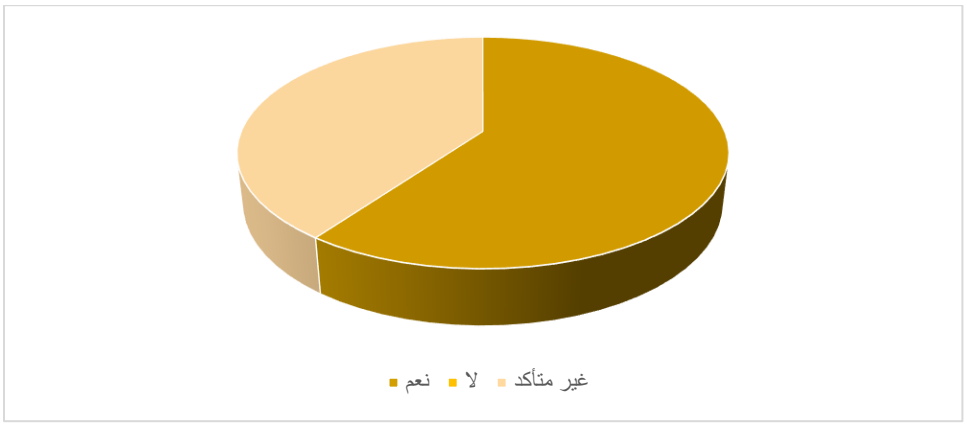
5- في رأيك، ما هي الفائدة المحتملة من الأدوية التي تحسن تدفق الدم إلى الدماغ؟



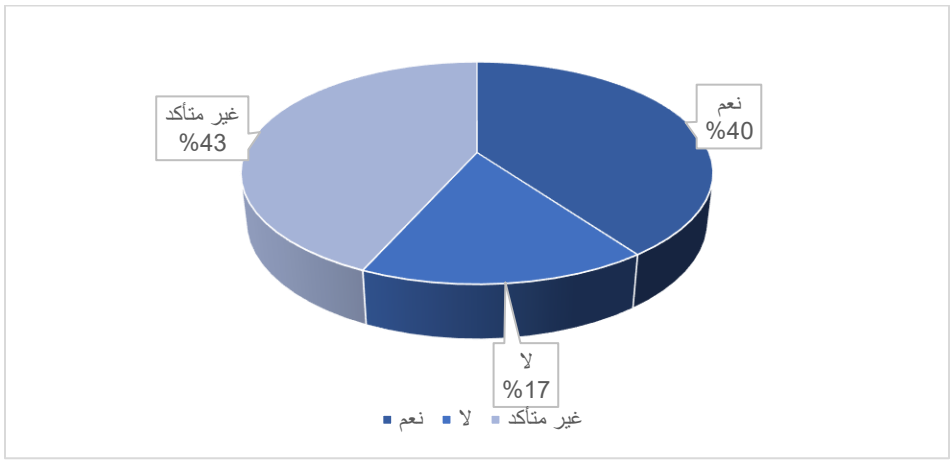
6- هل تعتبر الفينبوسيتين جزء من الاستراتيجية العلاجية الفعالة في معالجة الأمراض العصبية مثل السكتة الدماغية أو ألزهايمر؟



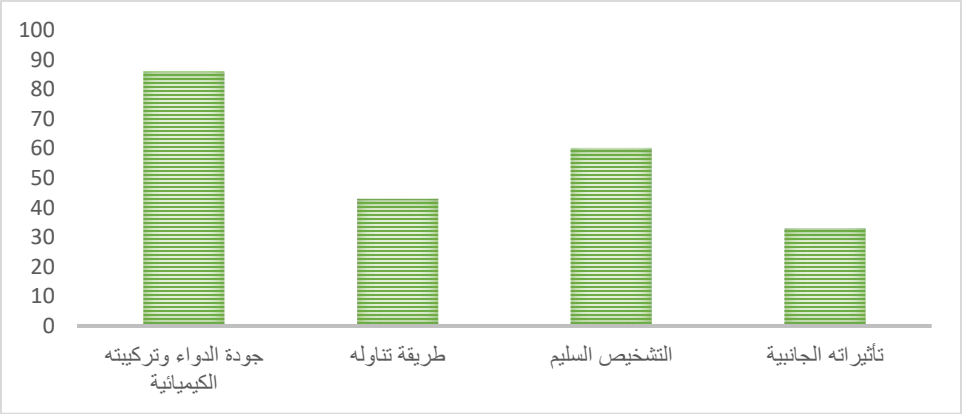
7- في رأيك هل يحتاج الفينبوسيتين إلى المزيد من التجارب السريرية لتحديد فعاليته وسلامته؟



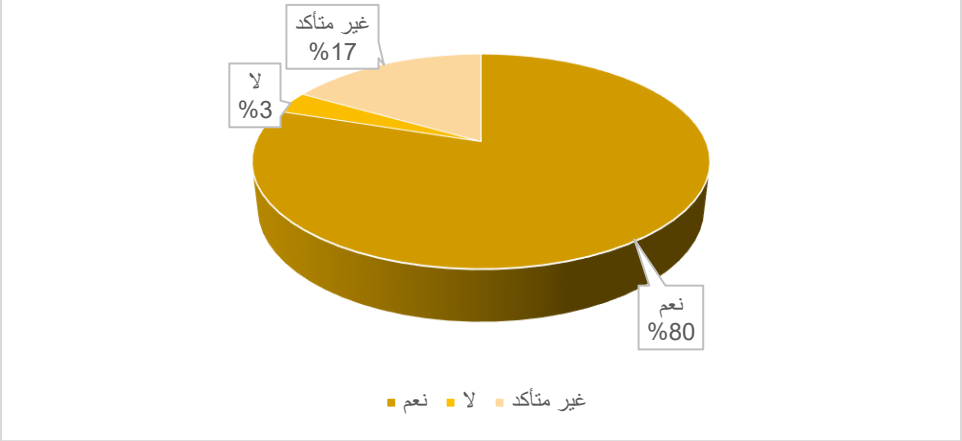
8- هل تعتبر أن العوامل الوراثية تلعب دوراً في الحرائك الدوائية للفينبوسيتين؟



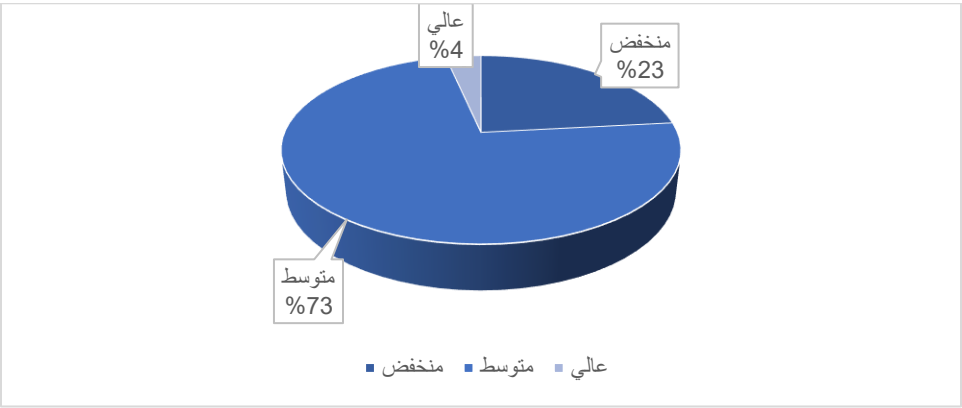
9- من وجهة نظرك ما هي أبرز العوامل التي تؤثر على فاعلية أي دواء في تحسين الصحة العامة أو معالجة الأمراض؟



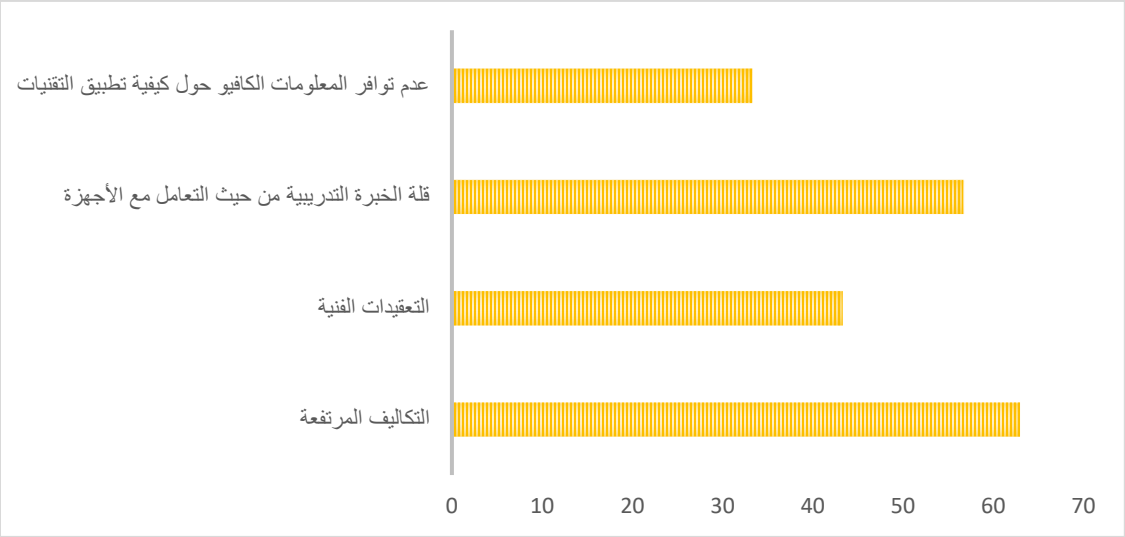
10- هل تعتقد أن هناك حاجة لمزيد من المعلومات حول الفينبوسيتين وطرق تحليله، حتى لو كنت لا تعرفه بشكل دقيق؟



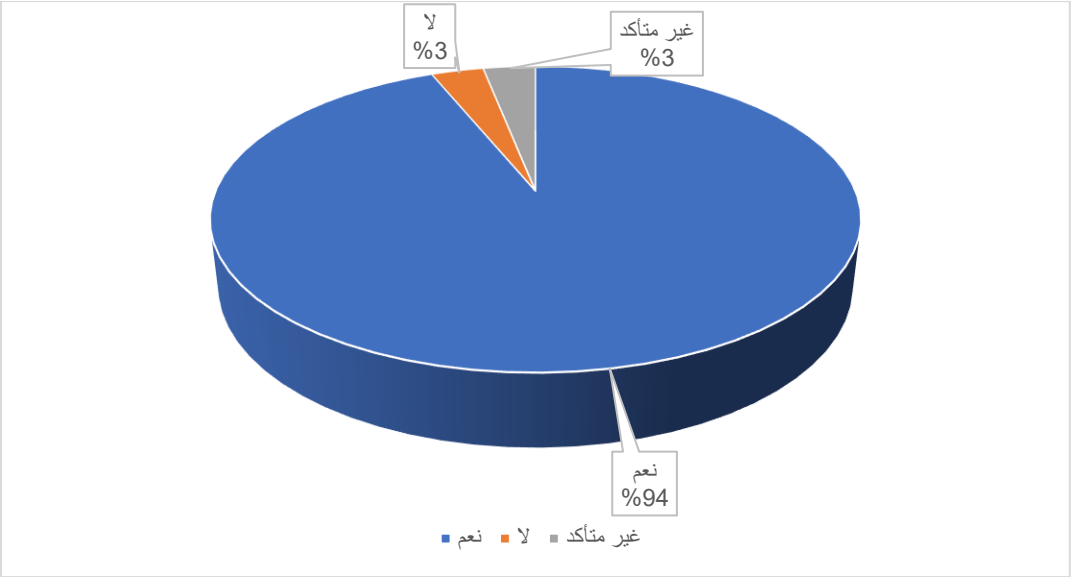
11- ما هو اهتمامك بأبحاث حول طرق تحليل المركبات الدوائية؟



12- ماهي الصعوبات التي تواجهها عند استخدام طرق التحليل الكيميائي (مثل ال HPLC) في الأبحاث الدوائية؟

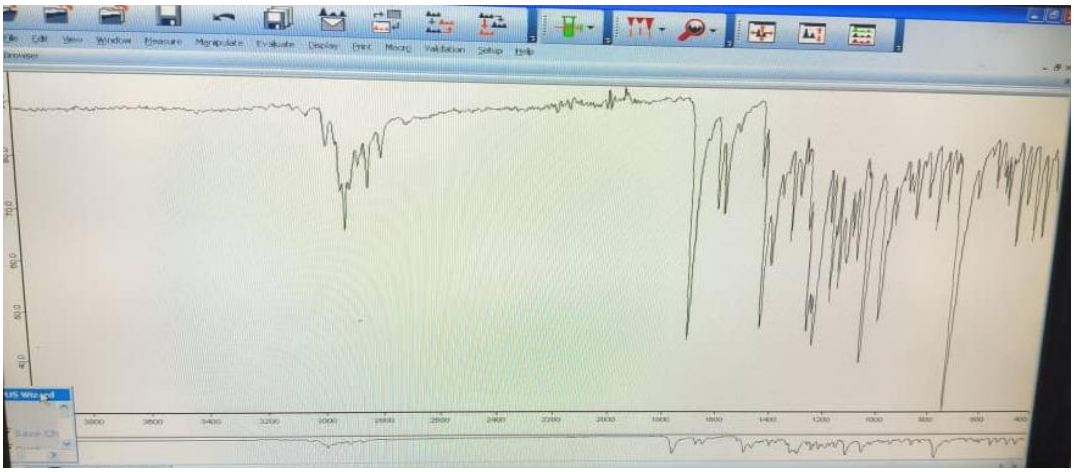


13- هل تعتقد أن الأبحاث التي تركز على طرق التحليل الأدوية يمكن أن تساعد في تحسين العلاجات المستقبلية؟

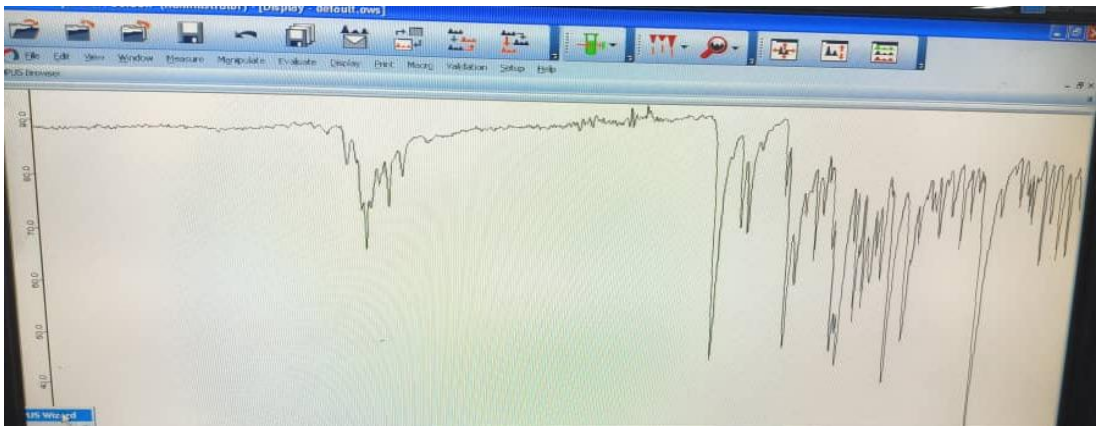


التجربة العملية:

تم إجراء زيارة لمخابر الرقابة الدوائية، تم تحديد هوية المادة الأولية للفينبوسيتين من خلال جهاز ال IR وذلك من خلال مقارنة طيف المادة الأولية مع الطيف المعياري، وتم أيضاً قياس تركيز مستحضر تجاري للفينبوسيتين من خلال جهاز ال UV، وكانت النتائج كالتالي:



طيف ال IR لمادة الفينبوسيتين.



طيف بصمة الإصبع لمادة الفينبوسيتين

تم مقارنة الأطياف التي تم الحصول مع طيف مرجعي لمادة الفينبوسيتين وتم إثبات تطابق الاطياف وبالتالي تم معرفة هوية المادة.

بالنسبة للمعايرة الكيميائية قمنا بمعايرة مضغوطات فينبوسيتين بتركيز 5 ملغ من خلال الخطوات التالية:

تم سحق 20 مضغوطة وأخذنا من المسحوق ما يعادل 5 ملغ من الفينبوسيتين ثم وضعنا الأخيذة في دورق حجمي سعة 50 مل وتم إضافة 25 مل من الميتانول.

قمنا برج المزيج لمدة ربع ساعة وأكملنا الحجم الى 50 مل بالميتانول ثم رشحنا المزيج وأخذنا من الرشاحة 5 مل ونقلناها الى دوق سعة 25 مل ثم أكملنا الحجم بالميتانول وقمنا بقيتس امتصاصية المحلول الناتج عند طول موجة مقداره 274 nm وكانت النتائج كالتالي:

قراءة المستحضر= 0.664

قراءة العياري= 0.729

وبعد القيام بالحسابات اللازمة وجدنا أن نسبة المادة الفعالة كانت 100,9 مع العلم أن حدود القبول هي [98–102]. وبالتالي المستحضر مطابق للمعايير المطلوبة

references

1. Bönöczk P, Gulyás B, Adam-Vizi V, Nemes A, Kárpáti E, Kiss B, et al. Role of sodium channel inhibition in neuroprotection: effect of vinpocetine. Brain Research Bulletin. 2000. October 1;53(3):245–54. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
2. Miskolczi P, Kozma K, Polgar M, Vereczkey L. Pharmacokinetics of vinpocetine and its main metabolite apovincaminic acid before and after the chronic oral administration of vinpocetine to humans. European Journal of Drug Metabolism and Pharmacokinetics. 1990. January 1;15(1):1–5. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
3. Miskolczi P, Vereczkey L, Szalay L, Göndöcs C. Effect of age on the pharmacokinetics of vinpocetine (Cavinton) and apovincaminic acid. European Journal of Clinical Pharmacology. 1987. March 1;33(2):185–9. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
4. Pharmacokinetics Vereczkey L. and metabolism of vincamine and related compounds. European Journal of Drug Metabolism and Pharmacokinetics. 1985. April 1;10(2):89–103. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
5. Polgár M, Vereczkey L, Nyáry I. Pharmacokinetics of vinpocetine and its metabolite, apovincaminic acid, in plasma and cerebrospinal fluid after intravenous infusion. Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis. 1985. January 1;3(2):131–9. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
6. Lohmann A, Dingler E, Sommer W, Schaffler K, Wober W, Schmidt W. Bioavailability of vinpocetine and interference of the time of application with food intake. Arzneimittel-Forschung. 1992. July;42(7):914–7. [PubMed] [Google Scholar]
7. Zhou X, Dong XW, Crona J, Maguire M, Priestley T. Vinpocetine is a potent blocker of rat NaV1. 8 tetrodotoxin-resistant sodium channels. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics. 2003. August 1;306(2):498–504. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
8. Jeon KI, Xu X, Aizawa T, Lim JH, Jono H, Kwon DS, et al. Vinpocetine inhibits NF-κB–dependent inflammation via an IKK-dependent but PDE-independent mechanism. Proceedings of the National Academy of Sciences. 2010. May 25;107(21):9795–800. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
9. Chan S, Yan C. PDE1 isozymes, key regulators of pathological vascular remodeling. Current opinion in pharmacology. 2011. December 1;11(6):720–4. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
10. Sonnenburg WK, Seger D, Beavo JA. Molecular cloning of a cDNA encoding the" 61-kDa" calmodulin-stimulated cyclic nucleotide phosphodiesterase. Tissue-specific expression of structurally related isoforms. Journal of Biological Chemistry. 1993. January 5;268(1):645–52. [PubMed] [Google Scholar]
11. Yan C, Kim D, Aizawa T, Berk BC. Functional interplay between angiotensin II and nitric oxide: cyclic GMP as a key mediator. Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology. 2003. January 1;23(1):26–36. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
12. Yan C, Zhao AZ, Bentley JK, Loughney K, Ferguson K, Beavo JA. Molecular cloning and characterization of a calmodulin-dependent phosphodiesterase enriched in olfactory sensory neurons. Proceedings of the National Academy of Sciences. 1995. October 10;92(21):9677–81. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
13. Kim D, Rybalkin SD, Pi X, Wang Y, Zhang C, Munzel T, et al. Upregulation of phosphodiesterase 1A1 expression is associated with the development of nitrate

tolerance. Circulation. 2001. November 6;104(19):2338–43. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
14. Wu MP, Zhang YS, Xu X, Zhou Q, Li JD, Yan C. Vinpocetine attenuates pathological cardiac remodeling by inhibiting cardiac hypertrophy and fibrosis. Cardiovascular Drugs and Therapy. 2017. April 1;31(2):157–66. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
15. Banasiak KJ, Burenkova O, Haddad GG. Activation of voltage-sensitive sodium channels during oxygen deprivation leads to apoptotic neuronal death. Neuroscience. 2004. January 1;126(1):31–44. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
16. Urenjak J, Obrenovitch TP. Pharmacological modulation of voltage-gated Na+ channels: a rational and effective strategy against ischemic brain damage. Pharmacological Reviews. 1996. March 1;48(1):21–67. [PubMed] [Google Scholar]
17. Gamble C, McIntosh K, Scott R, Ho KH, Plevin R, Paul A. Inhibitory kappa B Kinases as targets for pharmacological regulation. British Journal of Pharmacology. 2012. February;165(4):802–19. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
18. Herrington FD, Carmody RJ, Goodyear CS. Modulation of NF-κB signaling as a therapeutic target in autoimmunity. Journal of Biomolecular Screening. 2016. March;21(3):223–42. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
19. Ruiz-Miyazawa KW, Pinho-Ribeiro FA, Zarpelon AC, Staurengo-Ferrari L, Silva RL, Alves-Filho JC, et al. Vinpocetine reduces lipopolysaccharide-induced inflammatory pain and neutrophil recruitment in mice by targeting oxidative stress, cytokines and NF-κB. Chemico-biological interactions. 2015. July 25;237:9–17. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
20. Feng X, Wang Y, Hao Y, Ma Q, Dai J, Liang Z, et al. Vinpocetine inhibited the CpG oligodeoxynucleotide-induced immune response in plasmacytoid dendritic cells. Immunological Investigations. 2017. April 3;46(3):263–73. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
21. Komatsu K, Nam DH, Lee JY, Yoneda G, Yan C, Li JD. Vinpocetine Suppresses Streptococcus pneumoniae– Induced Inflammation via Inhibition of ERK1 by CYLD. The Journal of Immunology. 2020. February 15;204(4):933–42. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
22. 40.Ma YY, Sun L, Chen XJ, Wang N, Yi PF, Song M, et al. Vinpocetine attenuates the osteoblastic differentiation of vascular smooth muscle cells. Plos one. 2016. September 2;11(9):e0162295. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
23. Kim NJ, Baek JH, Lee J, Kim H, Song JK, Chun KH. A PDE1 inhibitor reduces adipogenesis in mice via regulation of lipolysis and adipogenic cell signaling. Experimental & Molecular Medicine. 2019. January 11;51(1):1–5. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
24. Cai Y, Li JD, Yan C. Vinpocetine attenuates lipid accumulation and atherosclerosis formation. Biochemical and Biophysical Research Communications. 2013. May 10;434(3):439–43. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
25. Yasui M, Yano I, Ota K, Oshima A. Preventive effect of vinpocetine on calcifications: atherosclerosis in experimental rabbits. Acta neurologica scandinavica. 1989. March;79(3):239–42. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
26. Zhuang J, Peng W, Li H, Lu Y, Wang K, Fan F, et al. Inhibitory effects of vinpocetine on the progression of atherosclerosis are mediated by Akt/NF-κB dependent mechanisms in

apoE−/−mice. PLoS One. 2013. December 9;8(12):e82509. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
27. Akopov SE, Gabrielian ES. Effects of aspirin, dipyridamole, nifedipine and cavinton which act on platelet aggregation induced by different aggregating agents alone and in combination. European Journal of Clinical Pharmacology. 1992. March 1;42(3):257–9. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
28. Cai Y, Knight WE, Guo S, Li JD, Knight PA, Yan C. Vinpocetine suppresses pathological vascular remodeling by inhibiting vascular smooth muscle cell proliferation and migration. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics. 2012. November 1;343(2):479–88. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
29. Wang K, Wen L, Peng W, Li H, Zhuang J, Lu Y, et al. Vinpocetine attenuates neointimal hyperplasia in diabetic rat carotid arteries after balloon injury. PloS One. 2014. May 12;9(5):e96894. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
30. Rybalkin SD, Bornfeldt KE, Sonnenburg WK, Rybalkina IG, Kwak KS, Hanson K, et al. Calmodulin-stimulated cyclic nucleotide phosphodiesterase (PDE1C) is induced in human arterial smooth muscle cells of the synthetic, proliferative phenotype. The Journal of Clinical Investigation. 1997. November 15;100(10):2611–21. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
31. Cai Y, Nagel DJ, Zhou Q, Cygnar KD, Zhao H, Li F, et al. Role of cAMP-phosphodiesterase 1C signaling in regulating growth factor receptor stability, vascular smooth muscle cell growth, migration, and neointimal hyperplasia. Circulation Research. 2015. March 27;116(7):1120–32. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
32. Nagel DJ, Aizawa T, Jeon KI, Liu W, Mohan A, Wei H, Miano JM, Florio VA, Gao P, Korshunov VA, Berk BC. Role of nuclear Ca2+/calmodulin-stimulated phosphodiesterase 1A in vascular smooth muscle cell growth and survival. Circulation research. 2006. March 31;98(6):777–84. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
33. Kim D, Rybalkin SD, Pi X, Wang Y, Zhang C, Munzel T, et al. Upregulation of phosphodiesterase 1A1 expression is associated with the development of nitrate tolerance. Circulation. 2001. November 6;104(19):2338–43. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
34. Moreno L, Losada B, Cogolludo AL, Lodi F, Lugnier C, Villamor E, et al. Postnatal maturation of phosphodiesterase 5 (PDE5) in piglet pulmonary arteries: activity, expression, effects of PDE5 inhibitors, and role of the nitric oxide/cyclic GMP pathway. Pediatric Research. 2004. October;56(4):563–70. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
35. Giachini FR, Lima VV, Carneiro FS, Tostes RC, Webb RC. Decreased cGMP level contributes to increased contraction in arteries from hypertensive rats: role of phosphodiesterase 1. Hypertension. 2011. March;57(3):655–63. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
36. Miller CL, Oikawa M, Cai Y, Wojtovich AP, Nagel DJ, Xu X, et al. Role of Ca2+/calmodulin-stimulated cyclic nucleotide phosphodiesterase 1 in mediating cardiomyocyte hypertrophy. Circulation Research. 2009. November 6;105(10):956–64. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
37. Laursen M, Beck L, Kehler J, Christoffersen CT, Bundgaard C, Mogensen S, et al. Novel selective PDE type 1 inhibitors cause vasodilatation and lower blood pressure in rats. British Journal of Pharmacology. 2017. August;174(15):2563–75. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

38. Wang X, Yamada S, LaRiviere WB, Ye H, Bakeberg JL, Irazabal MV, et al. Generation and phenotypic characterization of Pde1a mutant mice. Plos One. 2017. July 27;12(7):e0181087. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
39. Ansari MA, Iqubal A, Ekbbal R, Haque SE. Effects of nimodipine, vinpocetine and their combination on isoproterenol-induced myocardial infarction in rats. Biomedicine & Pharmacotherapy. 2019. January 1;109:1372–80. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
40. Wu MP, Zhang YS, Xu X, Zhou Q, Li JD, Yan C. Vinpocetine attenuates pathological cardiac remodeling by inhibiting cardiac hypertrophy and fibrosis. Cardiovascular Drugs and Therapy. 2017. April 1;31(2):157–66. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
41. Miller CL, Cai Y, Oikawa M, Thomas T, Dostmann WR, Zaccolo M, et al. Cyclic nucleotide phosphodiesterase 1A: a key regulator of cardiac fibroblast activation and extracellular matrix remodeling in the heart. Basic Research in Cardiology. 2011. November 1;106(6):1023–39. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
42. Knight WE, Chen S, Zhang Y, Oikawa M, Wu M, Zhou Q, et al. PDE1C deficiency antagonizes pathological cardiac remodeling and dysfunction. Proceedings of the National Academy of Sciences. 2016. November 8;113(45):E7116–25. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
43. Knight W, Yan C. Therapeutic potential of PDE modulation in treating heart disease. Future medicinal chemistry. 2013. September;5(14):1607–20. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
44. King GA. Protective effects of vinpocetine and structurally related drugs on the lethal consequences of hypoxia in mice. Archives Internationales de Pharmacodynamie et de Therapie. 1987. April;286(2):299–307. [PubMed] [Google Scholar]
45. Backhauß C, Karkoutly C, Welsch M, Krieglstein J. A mouse model of focal cerebral ischemia for screening neuroprotective drug effects. Journal of pharmacological and toxicological methods. 1992. March 1;27(1):27–32. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
46. Szakall S, Boros I, Balkay L, Emri M, Fekete I, Kerenyi L, et al. Cerebral effects of a single dose of intravenous vinpocetine in chronic stroke patients: a PET study. Journal of Neuroimaging. 1998. October;8(4):197–204. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
47. Zhang W, Huang Y, Li Y, Tan L, Nao J, Hu H, Zhang J, Li C, Kong Y, Song Y. Efficacy and safety of vinpocetine as part of treatment for acute cerebral infarction: a randomized, open-label, controlled, multicenter CAVIN (Chinese Assessment for Vinpocetine in Neurology) trial. Clinical Drug Investigation. 2016. September 1;36(9):697–704. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
48. Bönöczk P, Panczel G, Nagy Z. Vinpocetine increases cerebral blood flow and oxygenation in stroke patients: a near infrared spectroscopy and transcranial Doppler study. European journal of ultrasound. 2002. June 1;15(1–2):85–91. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
49. Feng X, Wang Y, Hao Y, Ma Q, Dai J, Liang Z, et al. Vinpocetine inhibited the CpG oligodeoxynucleotide-induced immune response in plasmacytoid dendritic cells. Immunological Investigations. 2017. April 3;46(3):263–73. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
50. Wang H, Zhang K, Zhao L, Tang J, Gao L, Wei Z. 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. Neuroscience Letters. 2014. April 30;566:247–51. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]

51. Solanki P, Prasad D, Muthuraju S, Sharma AK, Singh SB, Ilavzhagan G. Preventive effect of piracetam and vinpocetine on hypoxia-reoxygenation induced injury in primary hippocampal culture. Food and Chemical Toxicology. 2011. April 1;49(4):917–22. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
52. Horvath B. Marton Z. Halmosi R. Clin. Neuropharmacol. 2002; 25:37–42. doi: 10.1097/00002826-200201000-00007. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
53. Santos M. S. Duarte A. I. Moreira P. I. Free Radical Res. 2000; 32:57–66. doi: 10.1080/10715760000300061. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
54. Zhang F. Yan C. Wei C. Transl. Stroke Res. 2018; 9:174–184. doi: 10.1007/s12975-017-0549-z. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
55. Colombo B. B. Fattori V. Zaninelli T. H. Inflammation. 2018; 41:1276–1289. doi: 10.1007/s10753-018-0776-9. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
56. Abdelzaher W. Y. Ahmed S. M. Welson N. N. Biomed. Pharmacother. 2021; 133:110976. doi: 10.1016/j.biopha.2020.110976. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
57. Alsuntangled Group Amyotrophic Lateral Scler. Frontotemporal Degener. 2021; 22:316–319. doi: 10.1080/21678421.2020.1786942. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
58. Ma Y. Y. Sun L. Chen X. J. PLoS One. 2016;11: e0162295. doi: 10.1371/journal.pone.0162295. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
59. Moini S. Rahimifard M. Baeeri M. Drug Res. 2021; 71:438–447. doi: 10.1055/a-1381-6625.
60. Zhang Z. Y. Dong S. M. Liu Y. H. Anticancer Drugs. 2021; 32:727–733. doi: 10.1097/CAD.0000000000001056. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
61. Ansari M. A. Iqubal A. Ekbba R. Biomed. Pharmacother. 2019; 109:1372–1380. doi: 10.1016/j.biopha.2018.10.199. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
62. Wang J. C. J. Clin. Neurosci. 2014; 21:661–663. [Google Scholar]
63. Zhang P. Cao Y. Chen S. Pharmacology. 2021; 106:37–44. doi: 10.1159/000506777. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
64. Hu F. Nie H. Xu R. Brain Res. 2022; 1792:148032. doi: 10.1016/j.brainres.2022.148032. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
65. Park S. Moon N. R. Kang S. J. Funct. Foods. 2022; 95:105180. [Google Scholar]
66. Qin C., Ma D. Y. and Liu S. Y., Chemical Technology and Development, 2013, vol. 42, pp. 9–11 [Google Scholar]
67. Alves J. C. F. Simas A. B. C. Costa P. R. R. Asymmetry. 1997;8:1963–1966. [Google Scholar]
68. Alves J. C. Simas A. B. Costa P. R. Tetrahedron: Asymmetry. 1999;10:297–306. [Google Scholar]
69. Nemes A. Czibula L. Visky G. Heterocycles. 1991:2329. [Google Scholar]
70. Farina, E.K.; Austin, K.G.; Lieberman, H.R. Concomitant dietary supplement and prescription medication use is prevalent among us adults with doctor-informed medical conditions. J. Acad. Nutr. Diet. 2014, 114, 1784–1790 e1782. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
71. Cho, H.J.; Yoon, I.S. Pharmacokinetic interactions of herbs with cytochrome p450 and p-glycoprotein. Evid.-Based Complement. Alternat. Med. 2015, 2015, 736431. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
72. Hitzenberger, G.; Sommer, W.; Grandt, R. Influence of vinpocetine on warfarin-induced inhibition of coagulation. Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol. 1990, 28, 323–328. [Google Scholar] [PubMed]

73. Vereczkey L., Szentirmay Z., Szporny L. Kinetic metabolism of vinpocetine in the rat. Arzneim.-Forsch. 1979;29:953–956. [PubMed] [Google Scholar]
74. Polgár M., Vereczkey L., Nyáry 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. doi: 10.1016/0731-7085(85)80016-9. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
75. Vlase L., Bodiu B., Leucuta S.E. Pharmacokinetics and comparative bioavailability of two vinpocetine tablet formulations in healthy volunteers by using the metabolite apovincaminic acid as pharmacokinetic parameter. Arzneim.-Forsch. 2005;55:664–668. doi: 10.1055/s-0031-1296915. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
76. U.S. Department of Health and Human Services National Toxicology Program Developmental and Reproductive Toxicity Technical Report on the Prenatal Development Studies of Vinpocetine. [(accessed on 13 March 2023)]
77. Nyakas C., Felszeghy K., Szabó R., Keijser J.N., Luiten P.G., Szombathelyi Z., Tihanyi K. Neuroprotective effects of vinpocetine and its major metabolite cis-apovincaminic acid on NMDA-induced neurotoxicity in a rat entorhinal cortex lesion model. CNS Neurosci. Ther. 2009;15:89–99. doi: 10.1111/j.1755-5949.2009.00078.x. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
78. Tecnimede Vinpocetine, SmPC. [(accessed on 19 September 2023)]. Available online: https://www.tecnimede.com/sites/default/files/portfolio/dosages/ULTRA-VINCA_RCM.pdf.
79. Web Shop-Supersmart.com Vinpocetine Suplemento. [(accessed on 15 September 2023)]. Available online: https://www.supersmart.com/pt/loja/nutricao-cerebral/vinpocetine-suplemento-0216.
80. Nootropic Expert Vinpocetine. [(accessed on 15 September 2023)]. Available online: https://nootropicsexpert.com/vinpocetine
81. Babu G, Prasad K, Kolla T, Vijayabaskaran M, Latha S. Method development and validation of RP-HPLC for simultaneous estimation of Citicoline and Piracetam in tablet dosage form, International Journal of PharmTech Research. 2011; 3: 1311-1313.
82. Arayne MS, Sultana N, Siddiqui FA, Mirza AZ, Qureshi F, Zuberi MH. Simultaneous determination of piracetam and its four impurities by RP-HPLC with UV Detection. Journal of chromatographic science. 2010; 48(7): 589-594.
83. Dhoru MM, Surani S, Mehta P. UV-Spectrophotometric methods for determination of citicoline sodium and piracetam in a pharmaceutical formulation. Der Pharmacia Lettre. 2012; 4: 1547-1552.
84. S. Bhadra, S.C. Das, S. Roy, S. Arefeen, A.S.S. Rouf, Chromatogr. Res. Int. 2011 (2011); article ID: 801656.
85. ICH, Q2 (R1) Validation of Analytical Procedures: Text and Methodology, ICH Harmonized Tripartite Guideline, Geneva, 2005.
86. S. Budavari, The Merck Index: An Encyclopedia of Chemicals, Drugs and Biological, 14th edn., Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ, 2006.
87. K. Parfitt, Martindale, The Extra Pharmacopeia: The Complete Drug Reference, 35th edn., Royal Pharmaceutical Society, London, 2006.
88.