

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА, ПРИМЕНЕНИЕ В МЕДИЦИНЕ, МЕТОДЫ КАЧЕСТВЕННОГО И КОЛИЧЕСТВЕННОГО АНАЛИЗА ЦИННАРИЗИНА

М. В. Сорокоумова, В. А. Компанцев, Л. И. Щербакова, К. А. Мирошниченко, А. Ю. Платонова

*Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России*  
Поступила в редакцию 13.01.2017 г.

**Аннотация.** Статья представляет собой обзор литературы, посвященный применению циннаризина для терапии цереброваскулярных заболеваний (ЦВБ). Применение циннаризина требует продолжительного курса лечения для достижения положительных результатов, и при нарушении приема лекарственного препарата уменьшается его терапевтический эффект, ему свойственны побочные действия. Выходом является разработка пролонгированных форм лекарственного препарата с нивелированными побочными действиями и не требующими длительного применения.

**Ключевые слова:** циннаризин, мозговое кровообращение, блокаторы кальциевых каналов, цереброваскулярные расстройства.

**Abstract.** The article is a review of the literature devoted to the use of cinnarizine in the treatment of cerebrovascular disease. The use of cinnarizine requires prolonged treatment to achieve positive results, and in violation of the dosage of the drug decreases its therapeutic effect, it is inherent side effects. The solution is the use of prolonged forms of the drug for which side effects will be mitigated and that do not require daily application.

**Keywords:** cinnarizine, cerebral blood flow, calcium channel blockers, cerebrovascular disorders.

Циннаризин был синтезирован в 1955 г. и выведен на рынок в 1958 г. На рынке известно более 40 его синонимов. Циннаризин (стугерон) выпускается во многих странах мира. В России: ОАО "Авексима", Циннаризин Авексима; АО «Нижфарм», Омарон, комбинированный препарат в таблетках 400 мг+25 мг и др. На мировом рынке 1-(Дифенилметил)-4-(3-фенил-2-пропенил) пиперазин представлен под различными торговыми названиями, и производится: Люпин Лабораторис (Индия), Янссен Фармацевтика Н.В.(Бельгия), Геден Рихтер (Венгрия), Санофи Винтроп Индустрия (Франция), Шерер Холдинг РП (Германия), Циннасан; «Алкалоид» (Македония); АО «Софарма» (Болгария) [1, 2].

Для терапии ЦВБ применяют различные группы лекарственных препаратов, в том числе блокаторы кальциевых каналов, одним их самых широко применяемых и экономически доступных является лекарственный препарат циннаризин [3, 4, 5].

Выпускается циннаризин в таблетках по 25, 75 мг, в капсулах по 75 мг, а также в виде капель во флаконах по 20 мл с содержанием в 1 мл (25 капель) 75 мг циннаризина.

По механизму действия циннаризин относится к блокаторам кальциевых каналов и антигистаминным лекарственными препаратами, также, у циннаризина выявлена антихолинергическая, антисеротонинергическая и антидофаминергическая активность [6, 7]. Действие циннаризина направленно в большей степени на сосуды головного мозга, поэтому среди лекарственных средств применяемых для улучшения мозгового кровообращения циннаризин занимает особое место [1, 2, 8, 9].

Циннаризин метаболизируется в микросомах печени, первичными процессами при этом являются реакции гидроксирования по кольцу и N-деалкилирования [10], 1/3 метаболитов выводится почками, 2/3 — через кишечник [1]. Период полувыведения — около 4 ч. Связывание с протеинами плазмы крови — 80%, с эритроцитами 13%. Максимальная концентрация в крови достигается

© Сорокоумова М. В., Компанцев В. А., Щербакова Л. И., Мирошниченко К. А., Платонова А. Ю., 2017

через 1–3 ч после приема. Прием пищи повышает количество циннаризина, поступающего в кровь. Распределение в тканях наиболее интенсивно в течение 4-х часов после приёма [1, 11].

Показаниями к применению циннаризина являются нарушения мозгового кровообращения: атеросклероз сосудов мозга без грубой очаговой симптоматики, ишемический инсульт, период после геморрагического инсульта и черепно-мозговых травм, дисциркуляторная энцефалопатия; головокружение, шум в ушах, подавленность и раздражительность, быстрая психическая утомляемость, мигрень, сенильная деменция, снижение и потеря памяти, нарушение мышления и невозможность концентрации внимания; лечение и профилактика нарушений периферического кровообращения (болезнь Рейно, облитерирующий атеросклероз, облитерирующий тромбангиит (болезнь Бюргера), диабетическая ангиопатия, акроцианоз, перемежающаяся хромота, трофические и варикозные язвы, парестезии, холодные конечности); поддерживающая терапия при симптомах лабиринтных нарушений, включая головокружение, шум в ушах (тинитус), нистагм, тошноту и рвоту; профилактика кинетозов [2, 12, 13].

Было выявлено субъективное улучшение при лечении циннаризином больных церебральным атеросклерозом и при периферических сосудистых поражениях, а также улучшение объективных показателей, исчезновение головокружения, шума в ушах, головной боли, улучшение внимания и настроения, нормализация сна и расстройства памяти, снижение ненормально повышенной эмоциональной возбудимости, ликвидация проявлений микроорганических поражений ЦНС, отмечено ускорение циркуляции крови в мозговых сосудах, сглаживание реоэнцефалографических признаков дистонии церебральных сосудов [14, 15, 16, 17]. Биоэлектрическая активность мозга и мозговое кровообращение нормализуются или улучшаются при применении циннаризина [14, 18, 19].

Циннаризин значительно облегчает и убыстряет восстановление нарушенных двигательных функций, чувствительность и координацию, так как наравне с увеличением мозгового кровотока, он способствует улучшению коллатерального кровотока. Не проявляет токсических эффектов, улучшает кровоснабжение миокарда оказывая положительный кардиотонический эффект, улучшает данные ЭКГ и ЭЭГ, не влияя на уровень артериального и системного давления, функцию печени и почек, картину периферической крови, сократи-

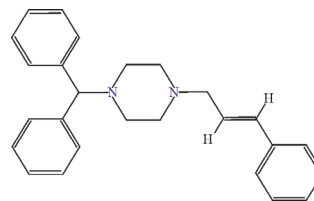
мость и проводимость миокарда, не изменяет показатели состояния сосудов глазного дна, содержания сахара в крови, уровня общего холестерина и концентрации липопротеидов, протромбинового индекса, толерантности плазмы к гепарину [1, 13, 20, 21, 22]. При атеросклерозе циннаризин оказывает выраженное положительное влияние на обменные процессы (снижает уровень общего холестерина в крови, нормализует содержание остаточного азота) [13].

Лекарственный препарат циннаризин хорошо изучен в многочисленных исследованиях, которые были проведены как в России, так и за рубежом. Многие учёные улучшали его свойства, добавляя в лекарственную форму янтарную кислоту, предлагая ректальные формы желатиновых капсул или суппозиторий [23, 24, 25, 26, 27]. Также были проведены исследования о целесообразности совместного применения циннаризина с экстрактом гинкго билоба [28].

Побочные явления, признаки интоксикации и непереносимости при применении циннаризина в суточной дозе вплоть до 225 мг не установлены [1, 2, 9, 19, 29], хотя изредка встречается переходящая сонливость, боли в сердце, сердцебиение, тяжесть в голове, головокружение [1, 30].

Одним из наиболее известных побочных эффектов циннаризина принято считать способность усугублять проявления паркинсонизма, это реализуется за счет антагонизма к D2-дофаминовым рецепторам. Однако надо учитывать, что проявления паркинсонизма усугубляются при назначении доз выше 150 мг/сут (средняя терапевтическая доза составляет 75 мг), и при отмене препарата побочное действие быстро нивелируется. Доказательная база у циннаризина также достаточно обширная – в рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях выявлена эффективность в отношении разных типов головокружения, мигрени и аллергических реакций [31, 32].

Циннаризин имеет следующую структурную формулу:



1-(дифенилметил)-4-(3-фенил-2-пропенил)пиперазин

Белый мелкокристаллический порошок без запаха. Т. пл. 249,5°С. Тригексифенидила гидрохло-

рид мало растворим в воде, медленно в этаноле, растворим в метаноле, хлороформе и практически нерастворим в эфире [33].

Согласно нормативной документации подлинность циннаризина определяют следующими методами:

- ИК-спектроскопией, ИК-спектр поглощения препарата, полученный в дисках с калия бромидом в области от 4000 до 400 см<sup>-1</sup>, должен иметь полное совпадение полос поглощения с полосами поглощения спектра стандартного образца циннаризина;
- методом ТСХ, основное пятно на хроматограмме испытуемого раствора по положению и размеру должно соответствовать основному пятну на хроматограмме раствора сравнения [34, 35];
- методом УФ-спектрофотометрии, УФ-спектры поглощения растворов препарата и стандартного образца циннаризина, приготовленных для количественного определения, в области от 220 до 280 нм должны иметь максимумы и минимумы при одних и тех же длинах волн [36, 37, 38];
- при качественном определении методом ВЭЖХ время удерживания основного пика на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания основного пика на хроматограмме стандартного раствора [39, 40, 41, 42];
- с помощью качественной реакции с лимонной кислотой, к 0,05 г препарата прибавляют 0,01 г лимонной кислоты, 0,5 мл уксусного ангидрида, нагревают на водяной бане, появляется пурпурное окрашивание [35];
- с реактивом Драгендорфа по Шталю наблюдали оранжевое окрашивание;
- с реактивом Марки, с 10% раствором хлорного железа окрашивания не наблюдали [43];
- раствор циннаризина в 0,1 М растворе хлорводородной кислоты после прибавления 0,1 мл хромовой кислоты образуется желто-оранжевый осадок [33].

Для количественного определения циннаризина используют метод УФ-спектрофотометрии [44, 45, 46], но использование спектрофотометрического метода для анализа субстанции циннаризина затруднено из-за отсутствия государственных стандартных образцов на данный лекарственный препарат. Предложен способ количественного определения со стандартным образцом сравнения, он заключается в спектрофотометрировании рас-

творов циннаризина и стандартного образца сравнения и дальнейшем расчете результатов. Готовят растворы определяемого вещества (концентрация 0,0005 г/мл) и образца сравнения. В качестве растворителя для приготовления испытуемых растворов используют 0,1 М раствор хлористоводородной кислоты, а в качестве образца сравнения - дихромат калия. Измеряют оптическую плотность растворов определяемого вещества и образца сравнения на спектрофотометре при длине волны 254 нм. Изобретение позволяет уменьшить погрешность анализа, унифицировать методику и снизить стоимость анализа [47]. Также известен титриметрический способ, заключающийся в приготовлении раствора циннаризина в муравьиной кислоте и уксусном ангидриде, с последующим титрованием 0,1 М раствором хлорной кислоты с использованием в качестве индикатора раствора кристаллического фиолетового [33].

Известен способ количественного определения циннаризина ацидиметрическим методом в среде ледяной уксусной кислоты и метилкетона [47].

Неудобства таблетированных форм заключаются в частоте их приема: 2-3 таблетки по 25 мг 3 раза в сутки, циннаризин применяют непрерывно, длительно – от нескольких недель до нескольких месяцев. Применение циннаризина требует продолжительного курса лечения для достижения положительных результатов, и при нарушении приема лекарственного препарата уменьшается его терапевтический эффект. Применение циннаризина может сопровождаться побочными действиями.

Выходом является применение пролонгированных форм лекарственного препарата циннаризина у которого будут нивелированы побочные действия и которые не требуют каждодневного трех разового применения. Благодаря развитию нанотехнологий представляется возможным получать лекарственные средства пролонгированного действия методом инкапсулирования на основе полимерных носителей с контролируемым высвобождением активных субстанций.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Машковский М.Д. Лекарственные средства / М.Д. Машковский. — 16-е изд. перераб., испр. и доп. — М.: Новая волна, 2010. — С. 402.
2. Регистр лекарственных средств России: Ежегодный сборник. — Режим доступа: <http://www.rlsnet.ru/>.

3. Багандалиева С. М. Средства, применяемые при нарушениях кровообращения мозга / С. М. Багандалиева // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. — 2014. — №1. — С. 82.
4. Бурчинский С. Г. Комбинированные нейротропные средства и проблема оптимизации фармакотерапии в неврологии / С. Г. Бурчинский // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова — 2008. — Т. 108, № 8. — С. 71-74.
5. Ключева Е.Г., Александров М.В., Панина Е.Б. Цереброваскулярные заболевания. Головная боль: учебное пособие. Часть I. / Е.Г. Ключева, М.В. Александров, Е.Б. Панина // — СПб.: изд-во СЗГМУ им. И.И. Мечникова. — 2014. — 52 с.
6. Broekaert A. A comparison of the inhibitory effect of cinnarizine and papaverine on the noradrenaline and calcium-evoked contraction of isolated rabbit aorta and mesenteric arteries / A. Broekaert, T. Godfraind, J. Eur // Pharmacol. — 1979. — Vol. 53(3). — P. 281-288.
7. Pediatric cinnarizine overdose and toxicokinetics / Turner D. [et al.] // Pediatrics. — 2006. — Vol. 117 (5). — P. 1067-1069.
8. Кузнецова С. М. Влияние Фезама на функциональное состояние центральной нервной системы у больных с остаточными явлениями ишемического инсульта / С. М. Кузнецова // Провизор. — 2004. — № 20. — С.
9. Циннаризин-КПМ форте // Провизор (г.Харьков). — 2001. — Вып. 3. — Режим доступа: <http://www.provisor.com.ua/archive/2001/N3/art23.php>.
10. Involvement of CYP206 in oxidative metabolism of cinnarizine and flunarizine in human liver microsomes / S. Narimatsu [et al.] // Biochem. Biophys. Res. Commun. — 1993. — Vol.193, № 3. — P.1262-1268.
11. Михайлов И.Б. Клиническая фармакология / И.Б. Михайлов. — СПб.: Фолиант, 1998. — С. 226.
12. Кузнецова С. М. Возможности реабилитации больных с нарушением мозгового кровообращения. <http://www.health-ua.org/archives/health/396.html> (дата обращения 13.09.2016).
13. Соколова Г. М. Результаты клинического применения стугерона при атеросклерозе церебральных и коронарных сосудов / Г.М. Соколова, И.Д. Стулин // Венгерская Фармакотерапия. — 1971. — № 2. — С. 77-80.
14. Белоног Р.П. Эффективность лечения стугероном больных ранним церебральным атеросклерозом / Р.П. Белоног, Н. Н. Карабань // Врачебное дело. — 1980. — № 9. — С. 67-69.
15. Штрыголь С.Ю. Блокаторы кальциевых каналов в кардиологии / С.Ю. Штрыголь // Провизор (г.Харьков). — 2004. — №6. — Режим доступа: [http://www.provisor.com.ua/archive/2004/N6/art\\_12.php](http://www.provisor.com.ua/archive/2004/N6/art_12.php).
16. Medeiros Y.S. Influence of calcium entry blockers and calmodulin inhibitors on 5-hydroxytryptamine-, potassium- and calcium-induced contractions in human umbilical artery in-vitro / Y.S. Medeiros, J.B. Calixto // J. Pharm Pharmacol. — 1991. — Vol. 43(6). — P.411-417.
17. Variable, voltage-dependent, blocking effects of nitrendipine, verapamil, diltiazem, cinnarizine and cadmium on adrenomedullary secretion / Lopez MG [et al.] // Br. J. Pharmacol. — 1989. — Vol. 96 (3). — P. 725-731.
18. Маньковський М. Б. Епідеміологічні, регіональні та етнічні особливості розповсюдження церебральної патології в Україні / М. Б. Маньковський, С. М. Кузнецова // Журнал Академії наук України. — 1996. — № 2. — С. 232-242.
19. Патент №2424515. Способ определения циннаризина / Илларионов А.И., Чмелевская Н.В., Илларионова Е.А. — Режим доступа: <http://www.findpatent.ru/patent/242/2424515.html>.
20. Опыт применения стугерона в неврологической практике / Курако Ю. Л. [и др.] // Венгерская Фармакотерапия. — 1971. — № 2. — С. 77-80.
21. Inhibition by cinnarizine of the properdin-dependent activation of complement / T. Di Perri [et al.] // Arch. int. pharmacodyn. et ther. — 1977. — Vol. 226. — № 2. — P. 281-285.
22. Pharmacological modulation of transmitter release by inhibition of pressure-dependent potassium currents in vestibular hair cells. Naunyn-Schmiedeberg's / T. Haasler [et al.] // Archives of Pharmacology. — 2009. — Vol. 380(6). — P. 531-540.
23. Бадалян О. Л. Возможности применения комбинации пираретам + циннаризин в лечении хронической недостаточности мозгового кровообращения / О. Л. Бадалян // Рус. мед. журн. — 2007. — Т. 15, № 24. — С.1805-1808.
24. Воробьев А.Н. Разработка и фармакотехнологические исследования таблеток циннаризина с кислотой янтарной: автореф. дис. ... канд. фарм. н. — Курск, 2009. — 22 с.
25. Скрининговые исследования фармакологического действия циннаризина с кислотой янтарной / А.Н. Воробьев [и др.] // Вестник новых

медицинских технологий. — 2009. — Т. XVI. № 2. — С. 94-95.

26. Технологические и аналитические исследования суппозиторий с циннаризином и кислотой янтарной / А.Ю. Саенко [и др.] // Современные проблемы науки и образования. 2014. № 5. — Режим доступа: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=15108>.

27. Фармако-технологические исследования желатиновых ректальных капсул с циннаризином / Саенко А.Ю. [и др.] // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Медицина. Фармация. — 2012. — № 22 (141). — Вып. 20. — С. 150–154.

28. Онбыш Т.Е. Исследование целесообразности совместного применения нейропротекторов с экстрактом гинкго билоба: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.25 / Т.Е. Онбыш. — Пятигорск, 2006. — 20 с.

29. Нодель М.Р. Лекарственный паркинсонизм: возможности минимизации риска / М.Р. Нодель // Нервные болезни. — 2015. — № 3. — С. 18-22.

30. Шток В.Н. Лекарственные экстрапирамидные расстройства. В мире лекарств / В.Н. Шток, Левин О.С. // Медицинский вестник. — 2000. — № 2. — Режим доступа: <http://medi.ru/doc/7200204.htm>.

31. Хронические цереброваскулярные заболевания: вопросы диагностики и лечения / Щукин И.А. [и др.] // Consilium Medicum. — 2016. — Т. 2. — С. 85-94.

32. Raghuvanshi S. Recent Advances in Delivery Systems and Therapeutics of Cinnarizine: A Poorly Water Soluble Drug with Absorption Window in Stomach / S. Raghuvanshi, K. Pathak // J. Drug Delivery. — 2014. DOI: <http://dx.doi.org/10.1155/2014/479246>. - Режим доступа: <https://www.hindawi.com/journals/jdd/2014/479246/>.

33. Беликов В.Г. Фармацевтическая химия: в 2 ч.: учебн. пособие / В.Г. Беликов - 4-е изд. перераб. и доп. — М.: МЕДпресс-информ, 2007. — 624 с.

34. Мансурова Р.Г. Изолирование и идентификация циннаризина в биологических объектах / Р.Г. Мансурова, С.Л. Шашин // Материалы. VI Всеросс. съезда судебных медиков. — М.-Тюмень, 2005. — Режим доступа: <http://www.forens-med.ru/book.php?id=3279>.

35. НД 42-11672-06. Циннаризин. Субстанция-порошок. Для приготовления нестерильных лекарственных форм. «Флеминг Лабораториз Лимитед», Индия. — Москва, 2006. — 17 с.

36. ВФС 42-2223-97. Таблетки циннаризина 0,025 г., фирма «Брынцалов». — Москва, 1997. — 10 с.

37. ФСП 42-0263367602. Циннаризин таблетки 0,025 г., ОАО «Фармасинтез». — Иркутск, 2003. — 16 с.

38. ФСП 42-1636-06. Циннаризин таблетки 25 мг., ОАО «Дальхимфарм». — Хабаровск, 2006. — 12 с.

39. Воробьев А.Н. Использование метода ВЭЖХ для количественного определения циннаризина и кислоты янтарной при совместном присутствии / Воробьев А.Н., Петров А.Ю. // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». — 2009. — № 2. — С. 131-134.

40. Использование ВЭЖХ в анализе суппозиторий с фенотропилом и циннаризином / Дуккарт Л.Н. [и др.] // Современные проблемы науки и образования. Медицина URL: № 6, 2014. — Режим доступа: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=17074> (дата обращения: 20.10.2016).

41. НД 42-43-05. Стугерон. Таблетки 25 мг. «Гедеон Рихтер А.О.», Венгрия. — Москва, 2005. — 23 с.

42. Чмелевская Н.В. ВЭЖХ в анализе комбинированных сочетаний, циннаризина и психотропных лекарственных средств / Н.В. Чмелевская, Е.А. Илларионова, Л.Н. Алферова // Сибирский медицинский журнал. — 2013. — № 5. — С. 40-43.

43. Чмелевская Н.В. Совершенствование методов анализа лекарственных средств, улучшающих мозговое кровообращение / Н.В. Чмелевская: дис. ... канд. фармацевт. наук: 14.04.02 / Н.В. Чмелевская. — Улан-Удэ, 2013. — 156 с.

44. Анализ лекарственных смесей / А.П. Арзамасцев [и др.]. — М.: Компания Спутник+, 2000. — С. 275.

45. Илларионова Е.А. Количественное определение транс-1-цинамил-4-дифенил-пиперазина спектрофотометрическим методом / Е.А. Илларионова, Н.В. Чмелевская // Известия ВУЗов. Химия и химическая технология. — 2009. — Т. 52, № 8. — С. 19-22.

46. НД 42-8798-03. Циннаризин. Таблетки 25 мг. «Софарма» АО, Болгария. — Москва, 2003. — 11 с.

47. Патент № 2424515. Способ определения циннаризина / Илларионов А.И., Чмелевская Н.В., Илларионова Е.А. — Режим доступа: <http://www.findpatent.ru/patent/242/2424515.html>.

Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России

Сорокоумова М. В., аспирантка кафедры неорганической, физической и коллоидной химии

Тел.: +7 985 350-09-25

E-mail: mariya\_026@mail.ru

Компанцев В. А., Доктор фармацевтических наук, профессор

Тел.: +7 918 774-87-23

Щербакова Л. И., Заведующая кафедрой, кандидат фармацевтических наук

Тел.: +7 928 344-04-37

E-mail: l.i.sherbakova@pmedpharm.ru

Мирошниченко К. А. студент

Тел.: +7 962 022-04-36

E-mail: k220436@yandex.ru

Платонова А. Ю., студентка

Тел.: +7-(988)-867-97-65

E-mail: anna\_platonova\_98@mail.ru

Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute – branch of Volgograd State Medical University of the Ministry of Health of Russia

Sorokoumova M. V., post-graduate student, Dept. of inorganic, physical and colloidal chemistry

Ph.: +7 985 350-09-25

E-mail: mariya\_026@mail.ru

Kompantzev V. A., Doctor of pharmaceutical Sciences, Professor

Ph.: +7 918 774-87-23

Shcherbakova L. I., Head of Department, candidate of pharmaceutical Sciences

Ph.: +7 928 344-04-37

E-mail: l.i.sherbakova@pmedpharm.ru

Miroshnichenko K. A., student

Ph.: +7 962 022-04-36

E-mail: k220436@yandex.ru

Platonova, A. Y., student

Ph.: +7-(988)-867-97-65

E-mail: anna\_platonova\_98@mail.ru