

# Оценка эффективности винпоцетина (Кавинтона Комфорте) в лечении головокружения у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией по уровню нейротрофического фактора мозга (BDNF) в плазме крови

С.А. Живолупов<sup>1</sup>, И.Н. Самарцев<sup>1</sup>, Е.В. Яковлев<sup>2</sup>, Ю.С. Бутакова<sup>3</sup>, Т.В. Бодрова<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Кафедра нервных болезней Военно-медицинской академии, Санкт-Петербург

<sup>2</sup>МЦ ОАО "Адмиралтейские верфи", Санкт-Петербург

<sup>3</sup>ГБУЗ "Новодвинская центральная городская больница", г. Новодвинск

**Цель.** Анализ влияния винпоцетина (Кавинтона Комфорте) на выраженность головокружения, а также уровень нейротрофического фактора мозга (BDNF) в плазме крови у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией.

**Материал и методы.** В 12-недельное открытое исследование были включены 120 пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией 2 стадии, которых рандомизировали на две группы. В 1-й группе (n=60) пациентам назначали винпоцетин (Кавинтон Комфорте) и вестибулярную гимнастику, во 2-й группе (n=60) — только вестибулярную гимнастику. Эффективность лечения оценивали с помощью специальных клинических шкал (ВАШ-Г, DHI, DAI). Кроме того, анализировали концентрацию BDNF в плазме крови до и после лечения.

**Результаты.** Применение винпоцетина (Кавинтона Комфорте) привело к увеличению экспрессии BDNF, а также уменьшению выраженности головокружения, улучшению двигательной активности больных и их отношения к лечению.

**Заключение.** Полученные результаты позволяют рекомендовать винпоцетин (Кавинтон Комфорте) для лечения головокружений, требующих стимуляции нейропластичности.

**Ключевые слова.** Дисциркуляторная энцефалопатия, головокружение, нейропластичность, BDNF, винпоцетин.

Клин. фармакол. тер., 2016, 25 (1), 49-54.

Головокружение — один из наиболее трудно трактуемых в клинической практике симптомов. Пациенты описывают его как ощущение падения, иллюзорного вращения предметов перед глазами (т.н. системное головокружение, или вертиго), нарушение пространственной ориентации, неустойчивость, "туман" в голове (несистемное головокружение). Частота разных "масок" головокружения у пациентов в возрасте до 60 лет составляет 30%, а старше 85 лет — около 80% [1]. При этом в группе больных, которые наблюдаются с диагнозом "дисциркуляторная энцефалопатия" (ДЭ), жалобы на головокружение отмечаются в 90% случаев и, что немаловажно, являются предикто-

ром спонтанных падений, сопровождающихся увеличением риска переломов бедренной кости и костей запястья [1,2]. Кроме того, спровоцированное головокружением травматизм приводит к снижению двигательной активности пациентов и способности к самообслуживанию, а также является ведущей причиной случайной смертности среди людей в возрасте старше 65 лет, страдающих ДЭ [3].

В большинстве случаев головокружение у пациентов с ДЭ возникает вследствие прогрессирующих мульти-модальных сенсорных нарушений (вестибулярных, проприоцептивных, зрительных) и пресбиостазиса — ассоциированного с возрастом угнетения центральной интеграции всех чувствительных стимулов, необходимых для поддержания равновесия. Патоморфологической составляющей вышеуказанных нарушений являются дегенеративные процессы, которые неизбежно затрагивают структуры, регулирующие процесс поддержания равновесия тела (мозжечок, подкорковые центры, ответственные за зрительный и проприоцептивный контроль движений, рецепторы вестибулярного аппарата, нейроны вестибулярных ядер) и ассоциированные с ними "нейрональные ансамбли" в проекционных зонах коры головного мозга.

Снижение количества волосковых клеток в лабиринте сочетается с уменьшением числа волокон в вестибулярных нервах; при этом наиболее выраженные изменения происходят в полукружных каналах, менее значимые — в саккулусе и совсем незначительные — в утрикулусе [4]. Это подтверждается клиническими пробами: у больных с ДЭ отмечают четкое асимметричное снижение чувствительности к угловым ускорениям по данным теста импульсного движения головы, оценивающего вестибулоокулярный рефлекс; уменьшение динамической остроты зрения вследствие нарушения согласованных движений глазных яблок и головы, что приводит к неустойчивости, неуверенности при ходьбе, в особенности при необходимости совершать резкие повороты, и формирует пассивное поведение, направленное на избегание двигательной активности в целом [5,6].

У пациентов с ДЭ значительно снижен нейропласти-

Адрес: 194044, г. Санкт-Петербург, ул. Боткинская, д. 17.

ческий потенциал, необходимый для реорганизации системы контроля равновесия тела после приступа доброкачественного пароксизмального позиционного головокружения (ДППГ) или острого нарушения мозгового кровообращения, а также в ситуациях, требующих адаптации к передвижению в сложных условиях (например, ходьба по скользкой дороге или в условиях плохой видимости и др.). Ключевыми элементами данного феномена являются снижение плотности нейронов в медиальном вестибулярном ядре, играющем важную роль в компенсации вестибулярных нарушений за счет активизации комиссуральных волокон; уменьшение количества клеток Пуркинье в мозжечке человека примерно на 2,5% каждые 10 лет в течение жизни; “старение” системы визуального контроля – нарушение аккомодации, стереоскопического зрения, способности подавлять нистагм фиксацией взора на фоне увеличения латентности саккад и снижения скорости следящих движений глазных яблок [7,8].

Маркерами и регуляторами нейропластичности являются нейротрофические ростовые факторы (НРФ), которые относятся к физиологически активным полипептидам, регулирующим рост и дифференцировку нейронов в процессе филогенеза, а также способствующим формированию новых синаптических связей в постнатальном периоде [9]. НРФ играют решающую роль в патогенезе нейродегенеративных заболеваний, а также в восстановлении функций при сосудистых и травматических поражениях нервной системы [10]. Нейротрофический фактор мозга (BDNF) занимает особое положение среди НРФ, так как он участвует в дифференцировке нейронов и модулирует активность разных типов клеток в центральной нервной системе, способствует функциональному созреванию нейронов, участвует в образовании новых синапсов и арборизации дендритов, поддерживает рост спинальных сенсорных и моторных нервных клеток, а также дофаминергических нейронов черной субстанции, холинергических и ГАМК-ергических нейронов коры головного мозга [11,12].

Экспрессия BDNF происходит либо конститутивно (увеличение содержания BDNF совпадает с периодом, когда лобная кора созревает структурно и функционально), либо в ответ на внешние факторы (исключительная особенность BDNF, поскольку высвобождение всех других известных нейротрофинов, или ростовых факторов, прямо не зависит от внешних факторов). В связи с этим пик концентрации BDNF в головном мозге приходится на молодые годы, а относительно постоянные его уровни определяются в зрелом и старческом возрасте [13]. Важно отметить, что концентрация BDNF в периферической крови может отражать экспрессию BDNF в центральной нервной системе, как это доказано для серотонина [14].

Установлено, что снижение экспрессии BDNF наблюдается при болезни Альцгеймера и других формах деменции, болезни Паркинсона, хорее Гентингтона и ряде психиатрических заболеваний [10,15]. Кроме того,

BDNF участвует в регуляции энергетического гомеостаза организма, поэтому нарушение его экспрессии играет важную роль в развитии сахарного диабета 2 типа, ожирения и метаболического синдрома [16]. В то же время физические упражнения способствуют повышению образования BDNF в головном мозге, а экзогенное введение BDNF может предотвращать гибель нейронов и снижать их чувствительность к глутаматной эксайтотоксичности [17]. В связи с этим изучение влияния лекарственных средств на экспрессию нейротрофинов, в частности BDNF, представляется весьма перспективным направлением в оптимизации лечения больных с ДЭ.

Винпоцетин – это синтетическое производное винкамина, эффективность и безопасность которого при цереброваскулярных заболеваниях подтверждены в двойных слепых, плацебо-контролируемых, рандомизированных исследованиях [18,19]. Винпоцетин ингибирует Са/кальмодулинзависимую фосфодиэстеразу 1-го типа и потенциалзависимые Na<sup>+</sup>-каналы и оказывает непосредственное действие на глутаматные рецепторы, подавляет перекисное окисление липидов, вызывает вазодилатацию, тормозит агрегацию тромбоцитов и увеличивает деформируемость эритроцитов [20]. При этом он оказывает нормализующее действие на артерии головного мозга как с повышенным, так и пониженным тонусом, восстанавливая способность к ауторегуляции церебрального кровообращения и предотвращая развитие вазоконстрикторных реакций. Кроме того, винпоцетин препятствует нейрональной гибели в области гиппокампа, стимулирует норадренергическую систему восходящей ретикулярной формации [21] и оказывает модулирующее влияние на нейропластичность (увеличивает рост дендритных шипиков) [22,23]. Предполагается, что новая форма выпуска препарата – диспергируемые таблетки Кавинтон Комфорте – будет более удобной для пациентов, что позволит повысить приверженность пациентов к лечению.

Целью исследования было изучение влияния винпоцетина (Кавинтона Комфорте) на выраженность головокружения и концентрацию BDNF в плазме крови у пациентов с ДЭ.

## Материалы и методы

В открытое клиническое исследование в параллельных группах, проведенное на базе Центра головокружения при клинике нервных болезней Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, а также отделения неврологии филиала “Медицинский центр” АО “Адмиралтейские верфи” г. Санкт-Петербург, были включены 120 пациентов с диагнозом ДЭ 2 стадии, предъявлявших жалобы на длительное существующее несистемное головокружение. Все пациенты дали информированное согласие на участие в исследовании. Критериями исключения были противопоказания к приему винпоцетина; невозможность вербального контакта с пациентом, проведения балльной оценки эффективности лечения (вследствие деменции, психических заболеваний и др.); наличие соматических заболеваний, сопровождающихся несистемным головокружением (гемодинамически значимые аритмии и пороки сердца, гипо-, гипергликеми-

ческие состояния и др.); подтвержденные неврологические заболевания кроме ДЭ, проявляющиеся несистемным головокружением (поливневропатии, болезнь Паркинсона, опухоли головного мозга или состояние после их удаления и др.); несистемное головокружения, связанное с побочным действием лекарственных препаратов; периферические вестибулярные нарушения (в том числе ДППГ).

Пациенты были рандомизированы на две группы, сопоставимые по полу, возрасту, индексу массы тела и длительности головокружения. Первую (основную) группу составили 60 больных (22 мужчины, 38 женщин, средний возраст  $65,4 \pm 3,6$  лет), которые получали Кавинтон Комфорте по 10 мг три раза в день. Кроме того, всех пациентов обучали упражнениям вестибулярной гимнастики по модифицированной методике Sawthorne-Cooksey [24]. Во вторую (контрольную) группу вошли 60 пациентов (23 мужчины и 37 женщин, средний возраст  $67,3 \pm 4,2$  года), которые выполняли только упражнения вестибулярной гимнастики по модифицированной методике Sawthorne-Cooksey. Пациенты обеих групп получали антигипертензивную, гиполипидемическую, ноотропную, гипогликемическую (при необходимости) терапию согласно современным рекомендациям.

В период скрининга (до 1 суток) определяли соответствие пациента критериям включения/исключения по данным анамнеза и результатам объективного обследования. Перед началом исследования всем участникам предлагали заполнить опросник шкалы депрессии Бека (Beck's Depression Inventory, BDI) для исключения психогенного головокружения на фоне депрессии. Общая длительность периода наблюдения и лечения у пациентов обеих групп составила 3 месяца. Визиты пациентов осуществлялись с частотой 1 раз в 2 недели в течение всего периода исследования.

Для объективной оценки эффективности лечения применяли следующие шкалы: (1) визуальная аналоговая шкала головокружения (ВАШ-Г); (2) продолжительность несистемного головокружения (оценивали в днях за предыдущий месяц); (3) шкала оценки влияния головокружения на повседневную активность (Dizziness Handicap Inventory [DHI]); (4) шкала оценки отношения к лекарственному препарату (Drug Attitude Inventory [DAI], оценивали в конце исследования). Последняя шкала используется для оценки возможной приверженности к лечению.

Концентрацию BDNF в плазме крови у пациентов у пациентов обеих групп измеряли методом иммуноферментного анализа до начала и после лечения: 0-15 пг/мл – низкая продукция, 15-30 пг/мл – средняя, >30 пг/мл – высокая. Концентрацию BDNF в плазме крови сопоставляли с динамикой клинического состояния пациентов, тяжести головокружения и его влияния на повседневную активность больных.

На протяжении всего периода лечения регистрировали нежелательные реакции.

Статистический анализ данных проводили с помощью программы SPSS Statistics в соответствии с рекомендациями по обработке результатов медико-биологических исследований [25]. Выбор соответствующих методик проводили с учетом общепринятых правил системного анализа и моделирования динамических исследований. Критерием статистической значимости было значение  $p < 0,05$ .

## Результаты

Исходно у обследованных пациентов обеих групп наблюдались признаки легкой/умеренной дисфункции всех систем, ответственных за статический контроль – зрительной, вестибулярной, проприоцептивной и моз-

жечка. При объективном неврологическом осмотре это проявлялось в виде нистагма, интенционного тремора и мимопадания при выполнении координаторных проб, покачивания в позе Ромберга, неустойчивости при выполнении теста Фукуда, снижения динамической остроты зрения, а также вибрационной чувствительности в нижних конечностях.

При субъективной оценке степени тяжести головокружения по шкале ВАШ-Г пациенты обеих групп отметили его как “умеренно выраженное” ( $6,6 \pm 1,5$  и  $6,3 \pm 2,1$  балла в основной и контрольной группах, соответственно;  $p > 0,05$ ). При анализе результатов оценки по шкале DHI у обследованных больных отмечалось значительное снижение повседневной активности вследствие головокружения ( $62,3 \pm 8,6$  и  $59,4 \pm 9,2$  балла в двух группах, соответственно;  $p > 0,05$ ). Оценка результатов подшкал опросника показала, что статические нарушения оказывали отрицательное влияние как на физическую активность, так и на эмоциональное состояние больных. Значения суммарного балла по шкале DAI были отрицательными у пациентов обеих групп ( $-8,3 \pm 3,4$  и  $-7,4 \pm 3,6$  балла, соответственно;  $p > 0,05$ ), что свидетельствовало о негативном отношении больных к лечению головокружения ввиду длительности существующих жалоб, неэффективности проводимой ранее терапии, а также сомнений в возможности улучшения состояния. Содержание BDNF в плазме крови было низким у всех больных с ДЭ и достоверно не отличалось между группами (табл. 1).

В первые 6 недель после начала лечения у пациентов обеих групп отмечалась тенденция к уменьшению выраженности головокружения по данным шкалы ВАШ-Г. Кроме того, некоторое улучшение было зафиксировано и при оценке влияния головокружения на повседневную активность больных (шкала DHI). Однако достоверного различия по сравнению с исходными параметрами, а также между группами больных выявлено не было. Продолжительность головокружения у пациентов 1-й группы в первый месяц наблюдения составила  $25,1 \pm 2,3$  дня, а у больных 2-й группы –  $26,3 \pm 3,1$  дня ( $p > 0,05$ ). Значимых изменений отношения больных к лечению также отмечено не было – в обеих группах через 6 недель средние значения суммарного балла по шкале DAI оставались отрицательными ( $-6,6 \pm 2,4$  и  $-6,3 \pm 2,1$  балла, соответственно;  $p > 0,05$ ).

Через 8 недель у пациентов основной группы длительность головокружения уменьшилась на 36% по сравнению с таковой в течение первых 4 недель ( $16,0 \pm 3,1$  дня;  $p < 0,05$ ), а интенсивность головокружения по шкале ВАШ-Г достоверно снизилась до  $4,4 \pm 1,4$  балла ( $p < 0,05$  по сравнению с исходными данными). Пациенты значительно расширили повседневную двигательную активность – показатели шкалы DHI снизились до  $40,2 \pm 5,2$  балла ( $p < 0,05$ , по сравнению с исходными данными). При этом средний балл по шкале DAI стал положительным –  $3,6 \pm 2,4$  балла ( $p < 0,05$  по сравнению с исходными данными). В контрольной группе через 8 недель также отмечены уменьшение дли-

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

**ТАБЛИЦА 1. Эффективность лечения головокружения и изменения концентрации BDNF в двух группах**

	0 нед.	2 нед.	4 нед.	6 нед.	8 нед.	10 нед.	12 нед.
<i>1-я группа</i>							
ВАШ-Г, баллы	6,6±1,5	6,3±2,1	5,9±2,5	5,8±1,9	4,4±1,4 <sup>†</sup>	3,6±1,7 <sup>†</sup>	3,0±1,9 <sup>*†</sup>
DHI, баллы	62,3±8,6	60,2±8,8	54,5±7,0	48,2±6,6	40,2±5,2 <sup>†</sup>	34,5±8,3 <sup>†</sup>	27,5±6,6 <sup>*†</sup>
DAI, баллы	-8,3±3,4	-7,3±3,4	-7,1±4,1	-6,6±2,4	3,6±2,4 <sup>*†</sup>	5,1±3,0 <sup>*†</sup>	10,8±4,1 <sup>*†</sup>
Длительность головокружения, дни	-	-	25,1±2,3	-	16,3±3,1 <sup>†</sup>	-	11,1±4,0 <sup>*†</sup>
BDNF, пг/мл	7,6±2,4	-	-	-	-	-	16,4±3,8 <sup>*†</sup>
<i>2-я группа</i>							
ВАШ-Г, баллы	6,3±2,1	6,0±2,5	5,7±2,8	5,4±2,4	5,4±2,0	5,3±2,2	5,2±2,0
DHI, баллы	59,4±9,2	53,0±7,8	50,3±8,1	48,3±7,8	47,0±8,2	45,7±7,7 <sup>†</sup>	42,0±8,2 <sup>†</sup>
DAI, баллы	-7,4±3,6	-7,2±2,9	-6,8±3,2	-6,3±2,1	-5,7±2,8	-3,1±2,7 <sup>†</sup>	-1,2±3,6 <sup>†</sup>
Длительность головокружения, дни	-	-	26,3±3,1	-	23,3±4,0	-	21,7±2,9
BDNF, пг/мл	8,3±2,9	-	-	-	-	-	10,4±4,1

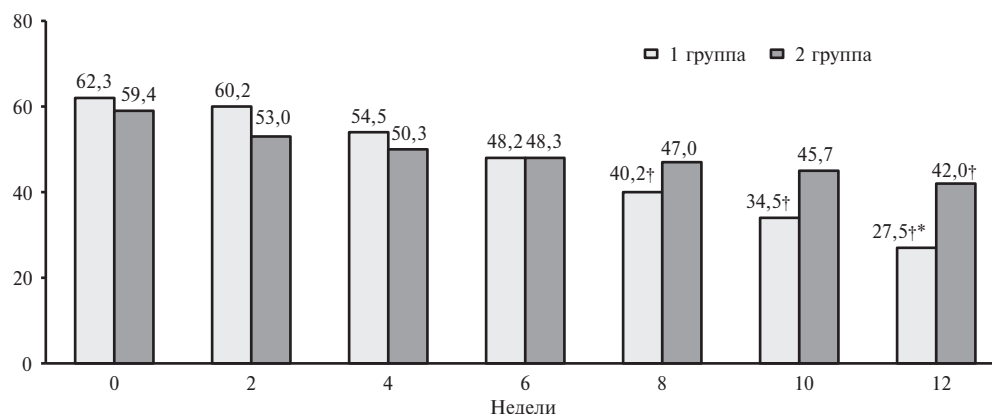
Примечание: \* $p < 0,05$  по сравнению с контрольной группой;  $†p < 0,05$  по сравнению с исходными данными

тельности головокружения (23,3±4,0 дня) и его интенсивности (5,4±2,0 балла по шкале ВАШ-Г) и улучшение двигательной активности (47,0±8,2 балла по шкале DHI), однако эти изменения были недостоверными ( $p > 0,05$ ). Средний балл по шкале DAI оставался негативным (-5,7±2,8 балла).

Через 12 недель в основной группе наблюдалось дальнейшее улучшение самочувствия пациентов в виде значительного ( $p < 0,05$  по сравнению с исходными данными и контрольной группой) снижения длительности головокружения (11,1±4,0 дня) и его выраженности (3,0±1,9 балла по шкале ВАШ-Г) и расширения двигательной активности в течение дня, снижение страха падений (27,5±6,6 балла по шкале DHI). При объективном неврологическом осмотре отмечалось существенное уменьшение выраженности атактического синдрома и неустойчивости при выполнении теста Фукуда. Средний балл по шкале DAI достоверно увеличился (10,8±4,1 балла;  $p < 0,05$  по сравнению с исходными данными и контрольной группой) (рис. 1). Среднее содержание BDNF в плазме крови у пациентов основной группы к концу исследования увеличилось более чем в 2 раза до 16,4±3,8 пг/мл ( $p < 0,05$  по сравнению с исходными данными и контрольной группой) (рис. 2). У пациентов контрольной группы через 12 недель сохранилась тенденция к улучшению статической функции.

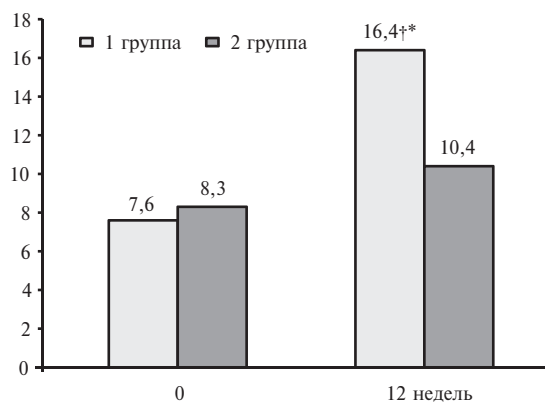
Ряд показателей достоверно изменился по сравнению с исходными данными. Так, значительно улучшилась повседневная двигательная активность больных – 42,0±8,2 балла по шкале DHI ( $p < 0,05$ ) (рис. 1). Суммарный балл по шкале DAI увеличился более чем в 6 раз, однако положительного значения так и не достиг (-1,2±3,6 балла;  $p < 0,05$ ), что, вероятно, свидетельствует о сомнениях больных в возможности улучшения состояния посредством выполнения упражнений вестибулярной реабилитации. При этом выраженность головокружения по шкале ВАШ-Г (5,2±2,0 балла) и его длительность (21,7±2,9 дня за третий месяц) достоверно не изменились по сравнению с исходными параметрами ( $p > 0,05$ ). Среднее содержание BDNF в плазме крови у пациентов этой группы незначительно увеличилось (10,4±4,1 пг/мл), однако осталось низким.

Два (3,3%) пациента из основной группы и 3 (5%) пациента из контрольной группы были исключены из исследования вследствие нарушения протокола исследования (длительный пропуск приема препарата и/или упражнений вестибулярной реабилитации). У 5 (8,3%) пациентов при приеме Кавинтона Комфорте отмечались сухость во рту и дискомфорт в животе, которые носили непродолжительный характер и не послужили поводом к прекращению терапии. Каких-либо других значимых побочных эффектов не зарегистрировали.



**Рис. 1. Динамика баллов по шкале DHI в течение 12 недель в двух группах.** \* $p < 0,05$  между двумя группами;  $†p < 0,05$  по сравнению с исходными данными





**Рис. 2.** Динамика концентрации BDNF в плазме крови (пг/мл) после 12 недель лечения у пациентов с ДЭ. \* $p < 0,05$  между двумя группами; † $p < 0,05$  по сравнению с исходными данными

### Обсуждение

Для осуществления эффективного контроля над равновесием тела головной мозг использует всю поступающую сенсорную информацию: зрительную, вестибулярную, проприоцептивную и даже слуховую. Полученные данные анализируются в нейрональных центрах различной подчиненности, что позволяет сформировать адекватный двигательный ответ. В случае необходимости головной мозг способен осуществлять быструю «переключаемость внимания» с одного сенсорного потока на другой: например, при переходе с освещенной стороны улицы на более темную происходит мгновенная дополнительная активация нейрональных центров, ответственных за анализ проприоцептивных стимулов от нижних конечностей, благодаря чему сохраняется четкий контроль над равновесием. У пациентов с ДЭ имеет место мозаичное поражение всех систем, регулирующих координацию движений, которое развивается, с одной стороны, за счет возрастных дегенеративных изменений, а с другой стороны, вследствие микроциркуляторных нарушений, вызывающих снижение перфузии и ишемию в стратегически важных зонах головного мозга. Опыт работы нашего Центра головокружения свидетельствует о том, что статические нарушения у больных с ДЭ представлены неоднородными клиническими состояниями: постуральная неустойчивость, варианты мозжечковой, вестибулярной или сенситивной атаксии, нарушение ходьбы лобного типа (абазия) и др. При этом даже незначительные дополнительные нарушения в той или иной сенсорной системе (например, вследствие резкого снижения остроты зрения и т.д.) могут достаточно сильно отразиться на способности больных справляться с теми или иными двигательными нагрузками.

Современные тенденции в лечении головокружения у пациентов с ДЭ преимущественно сводятся к поиску новых лекарственных препаратов, позволяющих усилить церебральный кровоток или метаболические процессы в головном мозге. Однако такой подход оправдан

лишь отчасти. На наш взгляд, главной мишенью терапевтического воздействия должна стать стимуляция нейропластичности, что позволит решительно изменить функционирование нервных клеток и нейрональных систем, ответственных за поддержание равновесия тела. Поэтому идеальная схема ведения пациентов с головокружением на фоне ДЭ должна состоять из комбинации упражнений вестибулярной реабилитации, целью которых является целенаправленная активизация нейропластических процессов в стратегически важных зонах головного мозга, а также фармакологической коррекции гипоперфузии и стимуляции экспрессии нейротрофических факторов.

Упражнения вестибулярной реабилитации являются мощным индуктором церебральной нейропластичности и позволяют формировать устойчивые функциональные системы, обеспечивающие максимально эффективную компенсацию статических нарушений на основе трех принципов: адаптации (ремоделирование нейрональных связей), замещения (усиление роли «невестибулярных» сенсорных сигналов в сохранении статического контроля) и привыкания (увеличение порога для сенсорных раздражителей). Упражнения вестибулярной реабилитации характеризуются высокой эффективностью у пациентов с хроническим головокружением и приводят к увеличению способности к самообслуживанию и улучшению качества жизни. Наиболее эффективны индивидуальные программы вестибулярной реабилитации, составленные на основе комплексного обследования. Например, если у пациента с головокружением присутствует слабость в мышцах нижних конечностей, помимо выполнения «классических» упражнений вестибулярной реабилитации необходимо уделить внимание увеличению мышечной силы (ЛФК, магнитная стимуляция и др.). Кроме того, такие пациенты перед началом терапии должны пройти обследование у офтальмолога для коррекции возможных нарушений зрения.

В настоящем исследовании мы оценивали эффективность винпоцетина (Кавинтон Комфорте 30 мг/сут) в сочетании с упражнениями вестибулярной реабилитации в лечении хронического головокружения у пациентов с ДЭ. Контрольную группу составили пациенты, которые выполняли только упражнения вестибулярной реабилитации. После первых 6 недель лечения в обеих группах наметилась тенденция к уменьшению выраженности головокружения и расширению повседневной активности, что сопровождалось улучшением отношения больных к проводимому лечению. К концу исследования в контрольной группе эти изменения остались недостоверными, в то время как у пациентов основной группы статистически значимо улучшились все изученные параметры, в том числе длительность и выраженность головокружения (ВАШ-Г), двигательная активность в течение дня (DHI), отношение к лечению (DAI). Концентрация BDNF в плазме крови у пациентов этой группы увеличилась более чем в 2 раза по сравнению с исходной. Это свидетельствует о том, что в

основе терапевтической эффективности винпоцетина лежит модуляция нейропластичности головного мозга. BDNF является регулятором стимулозависимого синаптогенеза и долговременной потенциации в различных отделах головного мозга [13], индуцируя формирование специфической памяти [26], а увеличение концентрации BDNF в ответ на сложные двигательные упражнения четко коррелирует с улучшением когнитивных функций и качеством жизни больных; при этом, чем старше пациенты, тем более выражен этот эффект [27]. В связи с этим необходимо максимально ограничивать использование препаратов, обладающих отрицательным действием на нейропластичность (например, бетагистина, дименгидрината) [28,29], в терапии пациентов с головокружением при ДЭ, поскольку они значительно замедляют развитие центральных компенсаторных процессов.

### Заключение

Сочетание медикаментозного лечения (Кавинтон Комфорте) и упражнений вестибулярной реабилитации у пациентов с ДЭ, которых беспокоят головокружения, способствует уменьшению выраженности статических нарушений и снижению риска падений. Использование подобной комбинации позволяет добиться значимого улучшения состояния пациентов в короткие сроки. Эффективность винпоцетина (Кавинтона Комфорте) реализуется посредством индукции нейропластических процессов в головном мозге, в частности за счет стимуляции экспрессии BDNF. Измерение концентрации BDNF в плазме крови — это удобный и надежный метод оценки активности церебральных нейропластических изменений, который может использоваться для контроля эффективности лечения пациентов с различными заболеваниями нервной системы. Полученные результаты позволяют рекомендовать применение винпоцетина (Кавинтон Комфорте 30 мг/сут) для лечения не только цереброваскулярных, но и других неврологических заболеваний, требующих стимуляции нейропластичности (нейродегенеративных и посттравматических).

- 1 Barin K, Dodson EE. Dizziness in the elderly. *Otolaryngol Clin North Am* 2011; 44:437–54.
- 2 Ekvall Hansson E, Magnusson M. Vestibular asymmetry predicts falls among elderly patients with multi-sensory dizziness. *BMC Geriatr* 2013;13:77–8.
- 3 Mueller M, Strobl R, Jahn K, et al. Burden of disability attributable to vertigo and dizziness in the aged: results from the KORA-Age study. *Eur J Public Health* 2014;24:802–7.
- 4 Merchant SN, Velazquez-Villasenor L, Tsuji K, et al. Temporal bone studies of the human peripheral vestibular system. Normative vestibular hair cell data. *Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl* 2000;181:3–13.
- 5 Li C, Layman AJ, Geary R, et al. Epidemiology of vestibulo-ocular reflex function: data from the Baltimore longitudinal study of aging. *Otol Neurotol* 2015;36: 267–72.
- 6 Ishigaki H, Miyao M. Implications for dynamic visual acuity with changes in aged and sex. *Percept Mot Skills* 1994;78:363–9.
- 7 Alvarez JC, Díaz C, Suárez C, et al. Neuronal loss in human medial vestibular nucleus. *Anat Rec* 1998;251:431–8.
- 8 Yesmin T, Ara S, Umar BU, et al. Numbers of Purkinje cell with increasing age - a post mortem study. *Faridpur Med Coll J* 2011;6:92–4.
- 9 Park H, Poo M. Neurotrophin regulation of neural circuit development and function. *Nat Rev Neurosci* 2013;14:7–23.
- 10 Zuccato C, Cattaneo E. Brain-derived neurotrophic factor in neurodegenerative diseases. *Nature Rev Neurology* 2009;5(6):311–22.
- 11 Robinson RC, Radziejewski C, Stuart DL, Jones EY. Structure of the brain-derived neurotrophic factor/neurotrophin 3 heterodimer. *Biochemistry* 1995;34:4139–46.

- 12 Kuipers SD, Bramham CR. Brain-derived neurotrophic factor mechanisms and function in adult synaptic plasticity: new insights and implications for therapy. *Curr Opin Drug Discov Devel* 2006;9:580–6.
- 13 Waterhouse EG, Xu B. New insights into the role of brain-derived neurotrophic factor in synaptic plasticity. *Mol Cell Neurosci* 2009;42:81–9.
- 14 Lesch KP, Bengel D, Heils A, et al. Association of anxiety-related traits with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region. *Science* 1996; 274:1527–31.
- 15 Литвиненко И.В. Болезнь Паркинсона. М.: Миклош. 2006: 216.
- 16 He M, Wang J. Decreased serum brain-derived neurotrophic factor in Chinese patients with type 2 diabetes mellitus. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)* 2014; 46:426–7.
- 17 Smith MA, Makino S, Kvetnansky R, Post RM. Stress and glucocorticoids affect the expression of brain-derived neurotrophic factor and neurotrophin-3 mRNAs in the hippocampus. *J Neurosci* 1995;15:1768–77.
- 18 Nagy Z, Vargha P, Kovacs L, et al. Meta-analysis of cavinton. *Praxis* 1998;7: 63–8.
- 19 Bonoczk P, Gulyas B, Adam-Vizi K, et al. Role of sodium channel inhibition in neuroprotection: effect of vinpocetine. *Brain Res Bull* 2000;53:245–54.
- 20 Kiss B, Karpati E. Mechanism of action of vinpocetine. *Acta Pharm Hung* 1996; 66(5):213–24.
- 21 Gulyás B, Tóth M, Schain M, et al. Evolution of microglial activation in ischaemic core and peri-infarct regions after stroke: A PET study with the TSPO molecular imaging biomarker [11C]vinpocetine. *J Neuro Sci* 2012;320:110–7.
- 22 Чуканова Е.И. Эффективность кавинтона в лечении пациентов с хронической недостаточностью мозгового кровообращения. Российская многоцентровая клинико-эпидемиологическая программа “КАЛИПСО”. *Журнал неврологии и психиатрии* 2010;110(12):49–52.
- 23 Скоромец А.А., Алиев К.Т., Лалаян Т.В. и др. Когнитивные функции и лечение их нарушений при хронической недостаточности кровообращения в вертебрально-базиллярной системе у пожилых. *Журнал неврологии и психиатрии* 2013;113(4):18–24.
- 24 Bittar RS, Pedalini ME, et al. Treating vertigo with vestibular rehabilitation: results in 155 patients. *Rev Laryngol Otol Rhinol (Bord)* 2002;123(1):61–5.
- 25 Юнкеров В.И., Григорьев С.Г. Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований. СПб.: ВМедА. 2005: 292.
- 26 Canivet A, Albinet CT, André N, et al. Effects of BDNF polymorphism and physical activity on episodic memory in the elderly: a cross sectional study. *Eur Rev Aging Phys Act* 2015;12:15–6.
- 27 Leckie L, Oberlin LE, Voss MW, et al. BDNF mediates improvements in executive function following a 1-year exercise intervention. *Front Hum Neurosci* 2014; 8:985–6.
- 28 Strupp M, Brandt T. Vestibular neuritis. *Semin Neurol* 2009;29:509–19.
- 29 Lacour M, Sterkers O. Histamine and betahistine in the treatment of vertigo. Elucidation of mechanisms of action. *Review Article. CNS Drugs* 2001;15(11): 855–70.

### Effects of vinpocetine on dizziness and brain-derived neurotrophic factor (BDNF) plasma level in patients with cerebrovascular disease

S.A. Zhivolupov, I.N. Samartsev, E.V. Jakovlev, J.S. Butakova, T.V. Bodrova

**Aim.** To evaluate the effects of vinpocetine on dizziness and brain-derived neurotrophic factor (BDNF) plasma level in patients with cerebrovascular disease.

**Material and methods.** In the open-label 12-week clinical study 120 patients with cerebrovascular disease were randomized into two groups. Patients in the first group (n=60) were treated with vinpocetine 30 mg daily and vestibular rehabilitation exercises, while patients in the second group (n=60) performed only vestibular rehabilitation exercises. The effectiveness of treatment was evaluated using clinical scales (VAS-V, DHI, DAI). BDNF plasma levels were measured before and after treatment.

**Results.** Vinpocetine reduced the severity of dizziness, improved physical activity and attitude to treatment and increased the expression of BDNF.

**Conclusion.** Vinpocetine can be used for treatment of the diseases that require stimulation of neuroplasticity.

**Key words.** *Cerebrovascular disease, dizziness, neuroplasticity, BDNF, vinpocetine.*

**Clin. Pharmacol. Ther., 2016, 25 (1), 49–54.**