

ПИРИБЕДИЛ В ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИЕЙ МОЗГА И КОГНИТИВНЫМИ НАРУШЕНИЯМИ

А. Боголепова, доктор медицинских наук, профессор,
Е. Чуканова, доктор медицинских наук, профессор
РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва
E-mail: AnnaBogolepova@yandex.ru

Хроническая ишемия мозга (ХИМ) проявляется комплексом нейропсихологических и неврологических симптомов. Когнитивные расстройства, выявляемые у пациентов с ХИМ, во многом определяют тяжесть их состояния. Уже на самых ранних стадиях ХИМ отмечаются нарушения обмена медиаторов, в первую очередь – дофаминергических, холинергических и глутаматергических. Одним из препаратов, оказывающих корригирующее действие на дофаминергическую систему, является пирибедил (Проноран), относящийся к незрголиновым агонистам дофаминовых рецепторов и стимулирующий D2- и D3-рецепторы. Многочисленными исследованиями подтверждены его безопасность и эффективность влияния на когнитивные, психоэмоциональные и двигательные нарушения у пациентов с ХИМ.

Ключевые слова: неврология, хроническая ишемия мозга, дофамин, когнитивные расстройства, тревожно-депрессивные нарушения, Проноран.

В России насчитывается не менее 1,5 млн человек, страдающих хроническими формами цереброваскулярных заболеваний (ЦВЗ) с исходом в сосудистую деменцию. В Москве частота ЦВЗ увеличивается высокими темпами – каждые 10 лет встречаемость цереброваскулярной недостаточности повышается приблизительно на 30–35%, поэтому актуальность решения этой проблемы в России можно определить как чрезвычайную, требующую концентрации усилий специалистов разных профилей [1].

Недостаточность мозгового кровообращения проявляется острыми состояниями (транзиторная ишемическая атака, ишемический инсульт) и хронической ишемией мозга (ХИМ). В настоящее время подтверждено отсутствие прямого тождества между понятиями острой фокальной церебральной ишемии, когда метаболические изменения в ткани мозга обратимы, и инфарктом мозга, т.е. стойким морфологическим дефектом. Эти состояния различаются количественными и временными показателями ишемии, комплексом гемодинамических и метаболических нарушений, происходящих на определенной стадии недостаточности кровообращения мозга и генетической запрограммированности его метаболизма.

Развитие морфофункциональных изменений при ХИМ обусловлено недостаточностью мозгового кровообращения в относительно стабильной форме или в виде повторных кратковременных эпизодов дисциркуляции, которые могут быть бессимптомными или проявляться клинически. В условиях

хронической гипоперфузии мозга механизмы компенсации истощаются, энергетическое обеспечение мозга становится недостаточным, в результате чего сначала развиваются функциональные расстройства, а затем и необратимые диффузные морфологические изменения мозга, которые подготавливают мозговую ткань к развитию инсульта. Степень структурных изменений мозга при дисциркуляции может колебаться от изменений в отдельных нейронах, глиоцитах и волокнах белого вещества до инфарктов разной величины и локализации, что в итоге проявляется очаговыми изменениями головного мозга, диффузными изменениями белого вещества и церебральной атрофией [2–6].

Успешное развитие и внедрение в медицинскую науку новейших технологий дополнило наши представления о патогенезе ишемии мозга и заложило основу формирования принципиально новых концепций патогенеза нарушений мозгового кровообращения. Начальные звенья патологической цепи, формирующейся на фоне различных факторов риска (ФР) – первичный системный гуморальный (цитокиновый) ответ и в последующем – эндотелиальная дисфункция (ЭД), приводящая к нарушениям целостности гематоэнцефалического барьера [7].

ЭД обусловлена нарушениями клеточного энергеметаболизма сосудов, что в первую очередь сопряжено с нарушением функций митохондрий. В результате развития ЭД возникает дисбаланс между сосудорасширяющими, сосудосуживающими, антитромботическими, пролиферативными и провоспалительными факторами. ЭД тесно сопряжена с воспалением и дестабилизацией атеросклеротических бляшек [8, 9].

Рядом исследователей показано, что нарушение функционального состояния эндотелия является важным самостоятельным ФР развития ишемической болезни сердца и ЦВЗ. Повреждение клеточных макромолекул (DAMPs) митохондрий ДНК, секретируемых во внеклеточное вещество в очаге иммунного воспаления и оказывающих нейротоксическое действие, коррелирует с возникновением поведенческих нарушений и когнитивного дефекта.

Нарушение функций митохондрий и их деструкция принадлежат к числу причин развития окислительного стресса – предтечи «клеточной смерти» (апоптоза). Окислительный стресс активирует нейротрофины, которые входят в систему защитных факторов нервной системы и способствуют запуску механизмов нейропластичности. Предполагают, что процесс запрограммированной гибели нейронов играет ключевую роль и в регуляции клеточного гомеостаза как зрелой мозговой ткани, так и при развитии патологических процессов, в частности в нервной системе. Патологический апоптоз играет важную роль в развитии нейродегенеративных заболеваний, травмах нервной системы, недостаточности мозгового кровообращения, шизофрении, эпилепсии, демиелинизирующих заболеваний и др. [10–12].

Химическая регуляция физиологических и патологических процессов поддержания постоянства клеточного пула осуществляется многоступенчатой системой, включающей в себя соединения разной структуры и сложности [13]. В настоящее время выделяют 6 классов химических регуляторов, участвующих в организации очень сложной и подвижной системы жизнедеятельности мозга: низкомолекулярные органические соединения (клеточные медиаторы и нейротрансмиттеры – оксид азота, циклический аденозинмонофосфат, глутамат, ацетилхолин, гистамин, серотонин, γ -аминомасляная кислота – ГАМК, дофамин и др.); физио-

логически активные пептиды – олигопептиды (опиоиды, ангиотензины, эндотелины, тахикинины, пептидные гормоны); нейротрофические и ростовые факторы; цитокины, которые контролируют взаимодействие большинства клеток организма, включая клетки нервной системы, а также участвуют в регуляции иммунного ответа и процессов острого и хронического воспаления; гормоны; сигнальные белки, представляющие собой систему ферментов и функциональных белков. Причины развития ишемических и вторичных дегенеративных изменений в мозге рассматриваются как нарушение соразмерности синтеза и функционирования компонентов перечисленных систем химических регуляторов [14].

Каскад апоптозных процессов может быть спровоцирован через медиаторы (глутамат и др.) либо может быть запущен причинами, связанными с ишемией клетки, ее повреждением, токсическим воздействием либо с прямым действием на геном клетки (вирусы). Биохимические процессы, сопровождающие апоптоз, проявляются экспрессией специфических генов и трансляцией особых белков клетки: классических медиаторов, нейропептидов, ростовых (НРФ, NGF) и нейротрофических факторов (BDNF) [15].

Развитию некроза и апоптоза противостоят механизмы нейропластичности. Нейропластичность – способность нервной системы адаптироваться к эндогенным и экзогенным изменениям путем оптимальной структурно-функциональной перестройки. Согласно современным представлениям, нейропластичность представляет собой способность нейронов изменять свои функции, химический профиль (количество и типы продуцируемых нейротрансмиттеров) или структуру [13, 15–17]. Нейропластичность может реализовываться на разных уровнях (молекулярном, синаптическом, нейрональном, а также на уровне модуля – локальная нейронная сеть – и мультимодульном уровне – отдел мозга или мозг в целом) [18, 19].

При хронической церебральной ишемии легкой степени отмечается умеренная активация механизмов синаптической пластичности, при умеренной недостаточности кровообращения – максимальная. Пластическая реорганизация сохранившихся синапсов сочетается с активацией неосинаптогенеза, дифференцировкой незрелых контактов. При тяжелой хронической церебральной ишемии пластичность реализуется в основном через механизмы реорганизации сохранившихся функционально активных синапсов, чего, вероятно, недостаточно для оптимального обеспечения эффективной межнейронной интеграции [18].

ХИМ, или дисциркуляторная энцефалопатия (ДЭ), представляет собой прогрессирующее многоочаговое поражение мозговой ткани, определяющее расстройства функций головного мозга, связанные с недостаточностью кровообращения, множественными лакунарными инфарктами в глубинных отделах мозга, микроинфарктами и микрокровоизлияниями, а также с вторичной церебральной атрофией.

С клинических позиций ХИМ – это синдром прогрессирующего многоочагового или диффузного поражения головного мозга, клинически проявляющийся неврологическими и психоэмоциональными нарушениями и обусловленный хронической сосудистой мозговой недостаточностью и (или) повторными эпизодами острых нарушений мозгового кровообращения [20].

Формирование и прогрессирование ХИМ носит, как правило, многофакторный характер, а у больных старших возрастных групп ХИМ связана и с собственно инволюци-

онными изменениями мозговой ткани. Обычно у 1 больного сочетаются несколько ФР, оценить вклад каждого из которых довольно сложно. При этом ни один из ФР не может целиком объяснить ни выраженность неврологических нарушений, ни характер течения заболевания, что подтверждает сложность механизмов возникновения и прогрессирования острой и хронической сосудистой мозговой недостаточности.

В последние десятилетия увеличилась встречаемость ФР, на фоне которых формируются основные составляющие патогенеза разных форм недостаточности мозгового кровообращения [21–24].

Спецификой нейрогериатрических сосудистых нарушений является значительная подверженность мозга даже минимально выраженным сосудистым расстройствам, так как с возрастом снижаются резервы компенсации патологических воздействий [25].

Возникшие патофизиологические и биохимические изменения приводят к повреждению паренхимы и появлению клинических синдромов, выраженность которых прогрессирует по мере утяжеления сосудистой недостаточности. У больных с хронической недостаточностью мозгового кровообращения почти всегда отмечаются когнитивные нарушения (КН) разной степени выраженности — ключевое проявление ХИМ, во многом определяющее тяжесть состояния больных. КН вызваны преимущественно разрушением фронтостриарных кругов, могут служить важнейшим диагностическим критерием ХИМ и, возможно, наилучшим маркером для оценки динамики заболевания. КН при ХИМ больше, чем другие симптомы, коррелируют с объемом пораженной ткани мозга, во многом определяющим тяжесть и течение основного заболевания [26].

Повреждение мозговой ткани вследствие гипоксии и ишемии представляет собой гибель нейронов, утрату межнейрональных связей и нарушение функционирования рецепторов. В результате уже на самых ранних стадиях ХИМ нарушен обмен медиаторов всех систем, в первую очередь — дофаминергической, холинергической и глутаматергической. Дофамин относится к нейромедиаторам, играющим важную роль в осуществлении процессов памяти и внимания. Мезокортикальный дофаминергический путь связан с лобными долями головного мозга, и при его недостаточности развиваются когнитивные симптомы, характерные для лобной дисфункции. Мезолимбический дофаминергический путь принимает участие в регулировании эмоций; его нарушения способствуют развитию депрессии. Недостаточность дофаминергической системы может быть связана как с процессами старения мозга, так и с его сосудистым поражением [27, 28]. У пациентов без симптомов деменции прослежена достоверная корреляция между выраженностью дофаминергической недостаточности и представленностью когнитивного дефицита [29]. По данным нейровизуализационных исследований, тяжесть когнитивных симптомов лобного характера, характерных для сосудистой мозговой недостаточности, достоверно связана с уменьшением дофаминергической медиации.

Лечение ХИМ, исходя из современных представлений о ее патогенезе и развитии при ней морфофункциональных изменений, должно основываться на коррекции имеющихся у пациента ФР с помощью препаратов, влияющих на сосудистую стенку, нормализующих микроциркуляцию и состояние системы кровообращения в целом, а также устраняющих нарушения обмена медиаторов.

Одним из препаратов, оказывающих корригирующее действие на дофаминергическую систему, является пирибедил (Проноран), относящийся к неэрголиновым агонистам дофаминовых рецепторов и стимулирующий D2- и D3-рецепторы. Рецепторы D2 локализируются преимущественно на холинергических и ГАМКергических нейронах стриатума и дофаминергических нейронах черной субстанции. Рецепторы D3 контролируют синтез и высвобождение дофамина. Агонисты дофаминовых рецепторов непосредственно стимулируют их. Важный аспект действия агонистов дофаминовых рецепторов — нейропротекция, что определяет их высокую эффективность при сосудистом поражении мозга.

В ряде ранее проводившихся исследований [30] показано, что агонист дофаминовых рецепторов пирибедил (Проноран) оказывает позитивное действие на когнитивные функции при умеренных КН в дозе 50 мг/сут (1 таблетка в день). Действие Пронорана можно объяснить активацией восходящих влияний, модулирующих активность фронтостриарных систем, прежде всего — дофаминергической (мезокортикальной и мезолимбической) и норадренергической [31].

В экспериментальных исследованиях с применением 18F-флуородопы установлено, что при сосудистой энцефалопатии в хвостатом ядре снижается число зон пресинаптического захвата дофамина, при том что численность D2-рецепторов существенно не меняется [28, 32]. Проноран (пирибедил) обнаруживает также слабую степень сродства к D1-рецепторам и дает дополнительные клинические эффекты как антагонист α_2 -адренорецепторов, что приводит к дозозависимому повышению активности норадреналина и усилению высвобождения ацетилхолина в лобной коре и гиппокампе, тесно связанных с когнитивными функциями. Проноран оказывает и выраженное сосудистое действие, усиливая церебральное и периферическое кровообращение.

Нейропротективный эффект Пронорана подтвержден на экспериментальных моделях гипоксии [33]. Нейрометаболические эффекты Пронорана способствуют восстановлению нарушенных функций [34].

Исходя из этого, становятся понятными рациональность патогенетического использования и клиническая эффективность пирибедила у пациентов с ХИМ. Высокая эффективность Пронорана в терапии КН подтверждена клинически. В исследовании D. Nagajima (2001) показано, что агонист дофаминовых рецепторов пирибедил (Проноран) оказывает позитивное действие на когнитивные функции при умеренных КН. В этом плацебоконтролируемом исследовании отмечена положительная динамика на фоне приема пирибедила по шкале CGI у 63,3% пациентов с умеренными КН; на фоне приема плацебо такой эффект наблюдался у 26,7% больных [30].

Наиболее значительно влияние Пронорана на внимание, память, выраженность аффективных нарушений [35–38].

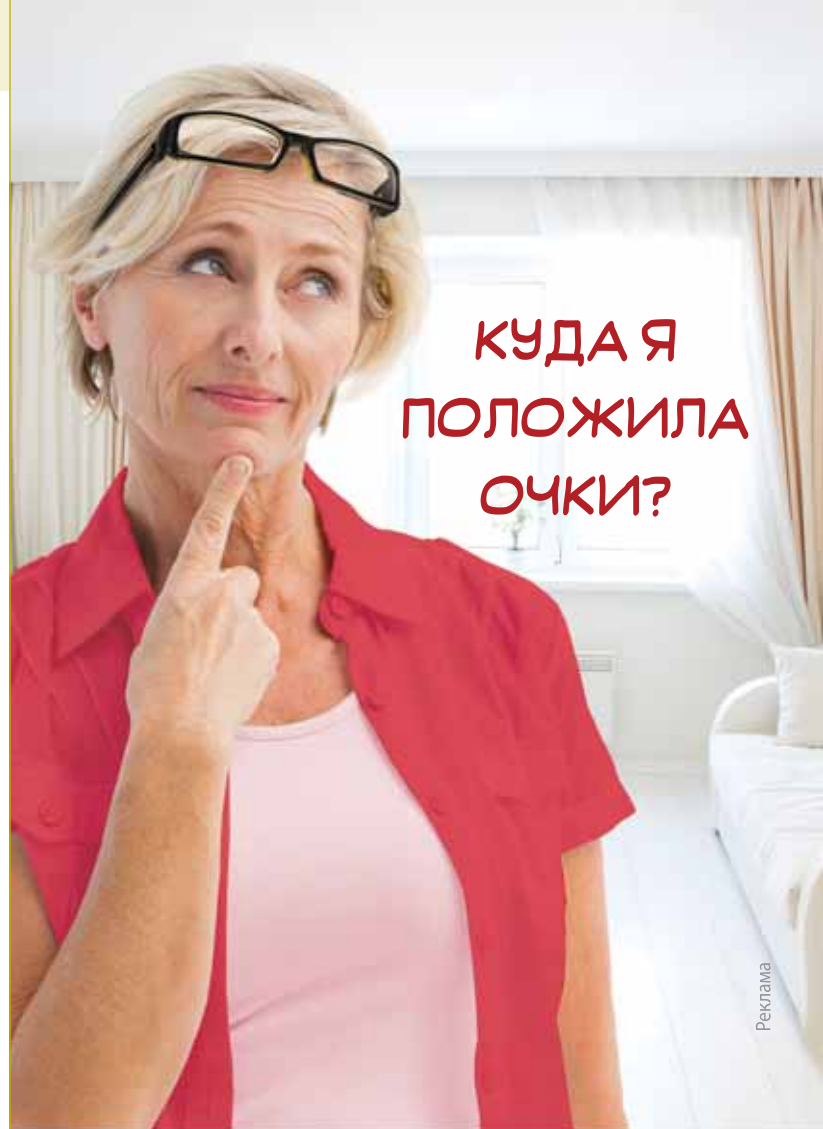
Самым представительным российским исследованием эффективности Пронорана явилась всероссийская программа «Прометей», в которую были включены 574 пациента с легкими и умеренными КН сосудистого генеза; 385 пациентов получали монотерапию Пронораном, а 189 — комбинированную терапию: Проноран в сочетании с сосудистыми или метаболическими препаратами. Значимых различий между группами не было. У всех больных, получавших Проноран, отмечено достоверное улучшение когнитивных функций. После 3-месячного лечения доля пациентов с нормальными результатами тестирования по Краткой

шкале оценки психического статуса увеличилась с 8,4% (до лечения) до 76,3%. При этом препарат способствовал уменьшению выраженности КН, связанных с лобной дисфункцией, что особенно важно для больных с ХИМ. Отмечался также регресс выраженности ряда субъективных симптомов (головокружение, нарушения сна, головная боль, утомляемость) [37]. В 82% случаев лечащие врачи оценили терапию как эффективную.

В клинике кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебного факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова в 2013 г. было изучено влияние Пронорана (пирибедила) у больных с ХИМ II и III стадий на динамику неврологических проявлений заболевания, КН и эмоциональные нарушения [39]. В исследование были включены 60 пациентов в возрасте от 50 до 80 лет, страдающих ХИМ. Обязательным условием включения пациентов в исследование являлось отсутствие лекарственной терапии нейропротекторами на протяжении 3 мес до скринингового обследования. Проноран назначали в дозе 50 мг/сут (1 таблетка в день) на 90 дней. Эффективность терапии оценивали в баллах по шкале двигательной активности Тинетти, Монреальской когнитивной шкале (MoCA), шкалам оценки эмоционального статуса. У всех обследованных определялся когнитивный дефицит, соответствовавший по степени выраженности умеренным КН; КН были дисрегуляторного типа, что свидетельствовало о преимущественном поражении лобных структур. На протяжении всего курса терапии Пронораном отмечался регресс когнитивного дефицита. Субъективное улучшение больные отмечали уже через 1 мес терапии. По их мнению, у них улучшились память, концентрация внимания, увеличилась быстрота реакции, им стало легче справляться с новыми жизненными ситуациями.

Динамика балльной оценки по выбранным для исследования тестам свидетельствовала о положительном влиянии Пронорана на протяжении всего периода наблюдения. Через 3 мес терапии улучшение когнитивных функций отмечалось у 68% больных. По шкале MMSE наиболее значительная динамика прослеживалась при оценке счета и памяти (отсроченное воспроизведение), по шкале MoCA – при оценке внимания и памяти. Терапия Пронораном оказала значимое позитивное влияние на эмоциональную сферу пациентов; при включении в исследование большинство больных беспокоили снижение настроения, нарушения сна, общая слабость. Положительную динамику они отметили через 1 мес приема препарата. Положительная динамика эмоционального статуса на фоне терапии Пронораном, выявляемая по Госпитальной шкале тревоги и депрессии, отмечалась на протяжении всего курса лечения, однако статистически достоверного улучшения балльной оценки по этой шкале не выявлено, что, вероятно, связано с относительно небольшой группой обследованных и наличием у них на момент включения в исследование только субклинически выраженных симптомов тревоги и депрессии. Регресс тревожно-депрессивных расстройств и нормализация эмоционального статуса отмечены у 79% больных. Проноран был эффективен в отношении как тревожных, так и депрессивных нарушений.

Помимо влияния на когнитивные функции и показатели эмоционального статуса, Проноран оказывал выраженное положительное действие и на динамику нарушений равновесия и ходьбы по шкале Тинетти. На фоне терапии Пронораном на 60-й день лечения у пациентов исследуемой группы достоверно снизилась выраженность расстройств



КУДА Я
ПОЛОЖИЛА
ОЧКИ?

Реклама



Рег. номер: П № 15516/01

- Улучшает память и концентрацию внимания^{1,2}
- Всего одна таблетка в день²

ХОРОШАЯ ПАМЯТЬ И ГИБКОСТЬ УМА¹

КРАТКАЯ ИНФОРМАЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА ПРОНОРАН

Состав: Проноран 50 мг, таблетки с контролируемым высвобождением, покрытые оболочкой. Одна таблетка содержит пирибедила 50 мг. **Показания к применению:** Вспомогательная симптоматическая терапия при хроническом нарушении когнитивной функции и нейросенсорном дефиците в процессе старения (расстройства внимания, памяти и т.д.), болезнь Паркинсона: монотерапия (при формах, преимущественно включающих тремор); в составе комбинированной терапии с леводопой как на начальных, так и на более поздних стадиях заболевания, особенно при формах, включающих тремор; в качестве вспомогательной симптоматической терапии при перемежающейся хромоте, возникающей вследствие облитерирующих заболеваний артерий нижних конечностей (2-я стадия по классификации Leitch и Fontaine); терапия симптомов офтальмологических заболеваний ишемического генеза (снижение остроты зрения, сужение поля зрения, снижение контрастности цветов и др.). **Способ применения и дозы:** Внутрь. Таблетку следует принимать после еды, запивать половиной стакана воды, не разжевывая. При подборе дозы в случае ее увеличения рекомендуется титровать дозу, постепенно увеличивая ее на одну таблетку (50 мг) каждые две недели. **Противопоказания:** Повышенная индивидуальная чувствительность к пирибедилу и/или вспомогательным веществам, входящим в состав препарата; коллапс; острый инфаркт миокарда; совместный прием с нейролептиками (кроме клозапина); детский возраст до 18 лет. **Особые указания:** На фоне приема пирибедила иногда внезапно возникает состояние сильной сонливости вплоть до внезапного засыпания. При возникновении подобных реакций необходимо рассмотреть вопрос о снижении дозы пирибедила или прекращении терапии данным препаратом. Следует учитывать риск падений, которые могут быть вызваны внезапным засыпанием, гипотензией или спутанностью сознания. Пациенты и их опекуны должны быть предупреждены о возможных симптомах расстройства поведения (склонность к азартным играм, усиление либидо и гиперсексуальность, навязчивое желание делать покупки и импульсивное переадресирование) при приеме препарата. При возникновении подобных симптомов необходимо рассмотреть вопрос о снижении дозы или постепенном прекращении терапии препаратом. Краситель люценовый, входящий в состав препарата, у некоторых пациентов повышает риск развития аллергической реакции. В связи с тем, что в состав препарата входит сахароза, пациентам с непереносимостью фруктозы, глюкозы или галактозы, а также пациентам с дефицитом сахаразы/лактазы препарат принимать не рекомендуется. **Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействия:** Противопоказано: нейролептики (за исключением клозапина). Не рекомендуется: тетрабензидин, алкоголь и лекарственные средства, обладающие седативным действием. **Фертильность.** **Беременность.** **Период кормления грудью:** Препарат не должен применяться. **Влияние на способность управлять автомобилем и выполнять работу, требующую высокой скорости психомоторных реакций:** Пациентам, имеющим эпизоды сильной сонливости и/или внезапного засыпания во время терапии пирибеделом, следует воздержаться от управления транспортными средствами и оборудованием, требующим высокой степени внимания, до исчезновения данных реакций. **Побочное действие:** Часто: незначительные желудочно-кишечные симптомы (тошнота, рвота, метеоризм), психические расстройства, такие как спутанность сознания, галлюцинации, возбуждение или головокружение, сонливость. Нечасто: гипотензия, ортостатическая гипотензия с потерей сознания или недомоганием или лабильностью артериального давления. Крайне редко: выраженная сонливость в дневное время суток вплоть до внезапного засыпания. Неутраченной частотой склонность к азартным играм, усиление либидо и гиперсексуальность, навязчивое желание делать покупки и импульсивное переадресирование. **Передозировка.*** **Свойства:** Пирибедил является агонистом дофаминергических рецепторов. Проникает в кровотоки головного мозга, где связывается с дофаминергическими рецепторами головного мозга. **Форма выпуска:** Таблетки с контролируемым высвобождением, покрытые оболочкой, по 50 мг. По 30 таблеток в блистер (ПВХ/Ал). По 1 блистеру с инструкцией по медицинскому применению в пачку картонную. Представительство АО «Лаборатории Сервье» (Франция), 115054, Москва, Павелецкая пл., д. 2, стр. 3, тел. (495) 937-07-00, факс (495) 937-07-01. www.servier.ru. Регистрационный номер: П-15516/01

* Для получения полной информации, пожалуйста, обратитесь к инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата.

1. Н.Н. Яню, В.В. Захаров. Лечение недементных когнитивных нарушений у пациентов с артериальной гипертензией и церебральным атеросклерозом. «Неврологический журнал»; № 4, 2012. 2. Инструкция по медицинскому применению препарата Проноран.



115054, Москва, Павелецкая пл., д. 2, стр. 3
Тел. (495) 937 07 00, факс (495) 937 07 01, www.servier.ru

равновесия и ходьбы: от умеренно выраженных до легких (соответственно $p < 0,05$ и $p < 0,01$). У пациентов, подходящих под диагностические критерии II стадии ХИМ, уже на 30-е сутки лечения зафиксировано статистически достоверное увеличение оценки в баллах расстройств движения, а к окончанию наблюдения (90-е сутки) этот показатель был в пределах нормы ($p < 0,001$).

Согласно результатам данного исследования, препарат продемонстрировал хорошую переносимость. Основным побочным эффектом явились желудочно-кишечные расстройства — у 2 (6,7%) пациентов — в виде тошноты легкой и средней степени, прошедшей без применения противорвотных средств или коррекции дозы Пронорана.

В 2014 г. опубликованы результаты исследования, в котором изучалось влияние пирибедила (как в режиме монотерапии, так в комплексе лечения) на когнитивные функции больных с ХИМ [26]. Исследование подтвердило ранее полученные данные о благоприятном влиянии пирибедила на умеренные КН при ХИМ. Так, на фоне применения пирибедила (Проноран) в дозе 50 мг/сут (1 таблетка в день) в течение 3 мес достоверно улучшилась оценка по шкале МоСА, причем эти изменения отмечались как при монотерапии, так и при комбинации пирибедила с препаратом гинкго билоба, что соответствует данным D. Nagaraja (2001). При анализе шкалы МоСА отдельно по субшкалам положительная динамика отмечалась не по всем субшкалам. Так, улучшение балльной оценки достигло степени значимости по субшкалам зрительно-пространственных и регуляторных функций, внимания и речи, что совпало с ранее опубликованными данными о клинической эффективности препарата [30, 36]. Однако в отличие от других авторов исследователи не отметили изменений по субшкалам памяти, абстрактного мышления и ориентации, что можно объяснить малочисленностью выборки и невозможностью в связи с этим учета разных клинических вариантов умеренных КН (амнестический, дизрегуляторный, смешанный).

Данные об улучшении преимущественно регуляторных функций и внимания подтверждают результаты исследования В.В. Захарова и А.Б. Локшиной (2004), в котором пирибедил способствовал уменьшению выраженности КН, связанных с лобной дисфункцией, и в то же время уменьшал такие субъективные проявления, как головная боль, головокружение, снижение памяти, нарушения сна, утомляемость [37].

Согласно полученным данным [26], умеренные и значительные положительные изменения произошли у 60% больных в группе монотерапии пирибедилом и у 63% — при комбинированной терапии, что согласуется с полученными ранее данными. В предыдущих исследованиях [30, 36, 37, 39] было также показано, что пирибедил в сравнении с плацебо приводит к достоверному уменьшению выраженности не только КН, но и аффективных расстройств у пациентов с цереброваскулярной недостаточностью. В исследовании [26] не удалось показать статистически достоверного снижения выраженности депрессии по GDS-15 после 3-месячной терапии, однако при рассмотрении групп в соответствии с выраженностью аффективных нарушений депрессия являлась предиктором достоверно более значимой положительной динамики при ее оценке по визуальной аналоговой шкале.

Таким образом, результаты проведенных исследований показывают высокую эффективность и безопасность неэрголинового агониста дофаминовых рецепторов пирибеди-

ла — Пронорана — в дозе 50 мг/сут в коррекции КН, психоэмоциональных и двигательных нарушений у пациентов с ХИМ, что позволяет рекомендовать его в качестве одного из основных средств симптоматической терапии умеренных КН при ХИМ.

Литература

1. Суслина З.А., Варакин Ю.Я., Верецагин Н.В. Сосудистые заболевания головного мозга / М., 2009; 350 с.
2. De Deyn P., Reuck J., Orgogozo J. et al. Nreatment of acute stroke with piracetam/ Members of the Piracetam in Acute Stroke Stude (PASS) Group // Stroke. — 1997; 12: 2347–52.
3. Goldstein L., Adams R., Becker K. et al. Ptimary prevention of ischemic stroke: a statement for healthcare professionals from the Stroke Council of the American Heart Association // Stroke. — 2001; 32: 280–99.
4. Lai S., Alter M., Friday G. et al. A multifactorial analysis of risk factors for recurrence of ischemic stroke // Stroke. — 1994; 25: 958–62.
5. Leppala J., Virtamo J., Fogelholm R. et al. Different risk factors for different stroke subtypes // Stroke. — 1999; 30: 2535–40.
6. Чуканова Е.И., Чуканова А.С. Отдельные механизмы патогенеза формирования недостаточности мозгового кровообращения // Фарматека (кардиология/неврология). — 2014; 13 (286): 14–20.
7. Jin K., Zhu Y., Sun Y. et al. Vascular endothelial growth factor (VEGF) stimulates neurogenesis *in vitro* and *in vivo* // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 2002; 99 (18): 11946–50.
8. Hinderliter A., Caughey M. Assessing endothelial function as a risk factor for cardiovascular disease // Curr. Atheroscler. Rep. — 2003; 5 (6): 506–13.
9. Yung Y., Rosenberg G. Blood-brain barrier breakdown in acute and chronic cerebrovascular disease // Stroke. — 2011; 42 (11): 3323–8.
10. Барышников А.Ю., Шишкин Ю.В. Иммунологические проблемы апноэ / М., 2002; 318.
11. Гомазков О.А. Нейрохимия ишемических и возрастных патологий мозга / М., 2003; 200 с.
12. Mattson M. Apoptosis in neurodegenerative disorders // Nature Rev. Mol. Cell Biol. — 2000; 1: 120–9.
13. Гусев Е.И., Скворцова В.И. Ишемия головного мозга / М. Медицина, 2001; 326 с.
14. Гомазков О.А. Нейротрофические и ростовые факторы мозга: регуляторная специфика и терапевтический потенциал // Успехи физиологических наук. — 2005; 36 (2): 1–25.
15. Гомазков О.А. Нейропептиды и ростовые факторы мозга / М., 2002; 239 с.
16. Боголепова А.Н., Чуканова Е.И. Проблема нейропластичности в неврологии // Журн. неврол. и психиат. им. С.С. Корсакова. — 2010; 110 (8): 72–5.
17. Hsieh J., Gage F. Chromatin remodeling in neural development and plasticity // Curr. Opin. Cell Biol. — 2005; 17 (6): 664–71.
18. Семченко В.В., Степанов С.С., Боголепов Н.Н. Синаптическая пластичность головного мозга / Омск, 2008.
19. Marrone D., LeBoutillier J., Petit T. Changes in synaptic ultrastructure during reactive synaptogenesis in the rat dentate gyrus // Brain Research. — 2004; 1005: 124–36.
20. Яхно Н.Н., Левин О.С., Дамулин И.В. Сопоставление клинических и МРТ-данных при дисциркуляторной энцефалопатии. Когнитивные нарушения // Неврол. журн. — 2001; 3: 10–8.
21. Boniton-Kopp C. Prevalence of risk factors for intima-media thickening: A literature review. Intima-Media Thickness and Atherosclerosis / Predicting the risk? ed. By P.-J. Touboul / Paris, 1996; part 3: p. 27–44.
22. Massey L. Diary food consumption, blood pressure and stroke // J. Nutr. — 2001; 131: 1875–8.
23. Аронов Д.М. Лечение и профилактика атеросклероза / М.: Триада X, 2002; с. 9.
24. Maier J. Low magnesium and atherosclerosis: an evidence-based link // Mol. Aspects. Med. — 2003; 24: 137–46.
25. Дамулин И.В. Дисциркуляторная энцефалопатия в пожилом и старческом возрасте. Дис. ... д-ра мед. наук. М., 1997.
26. Ганькина О.А., Васенина Е.Е., Васенина Е.Д. и др. Влияние пирибедила на умеренные когнитивные нарушения при дисциркуляторной энцефалопатии // Журн. неврол. и психиат. — 2014; 6 (2): 62–7.

27. Левин О.С. Клинико-магнитно-резонансно-томографическое исследование дисциркуляторной энцефалопатии с когнитивными нарушениями. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1996.

28. Alard P., Englund E., Marcusson J. Caudate nucleus dopamine D2 receptors in vascular dementia // *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*. – 2002; 14: 22–5.

29. Яхно Н.Н., Захаров В.В., Локшина А.Б. Синдром умеренных когнитивных нарушений при дисциркуляторной энцефалопатии // *Журн. неврол. и психиат.* – 2005; 105 (2): 13–7.

30. Nagaraja D., Jayaashree S. Randomized study of the dopamine receptor agonist piribedil in the treatment of mild cognitive impairment // *Am. J. Psychiatry*. – 2001; 158: 1517–9.

31. Court J., Perry E., Kalara R. Neurotransmitter changes in vascular dementia. *Cerebrovascular disease, cognitive impairment and dementia*. Eds. J. O'Brien et al. / London: Martin Dunitz, 2004; 133–52.

32. Alard P., Englund E., Marcusson J. Reduced number of caudate nucleus dopamine uptake sites in vascular dementia // *Dementia*. – 1999; 10: 77–80.

33. Pantoni L., Poggesi A., Inzitari D. The relation between white matter lesions and cognition // *Curr. Opin. Neurol.* – 2007; 20: 390–7.

34. Дамулин И.В. Сосудистая деменция // *Неврол. журн.* – 1999; 4: 4–11.

35. Бочкарев В.К., Файзуллоев А.З., Аведисова А.С. Эффективность пронорана при возрастном ухудшении памяти // *Журн. неврол. и психиат. им. С.С. Корсакова*. – 2005; 105 (2): 46–50.

36. Bartoli G., Wichrowska E. Controlled clinical trial of piribedil in the treatment of cerebrovascular insufficiency // *La Clinica Terapeutica*. – 1976; 78: 141–51.

37. Захаров В.В., Локшина А.Б. Применение препарата Проноран (пирибедил) при легких когнитивных расстройствах у пожилых больных с дисциркуляторной энцефалопатией // *Неврол. журн.* – 2004; 2: 30–5.

38. Боголепова А.Н., Чуканова Е.И. Дофаминергическая терапия больных с хронической цереброваскулярной недостаточностью // *Врач*. – 2013; 3: 25–8.

39. Mentenopoulos G., Katsarou Z., Bostantjopoulou S. et al. Piribedil Therapy 12. in *Parkinson's Disease. Use of the drug in the retard form* // *Clin. Neuropharm.* – 1989; 12: 23–8.

PIRIBEDIL IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH CHRONIC BRAIN ISCHEMIA AND COGNITIVE DISORDERS

Professor A. Bogolepova, MD; Professor E. Chukanova, MD

N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

Chronic brain ischemia (CBI) is manifested by a set of neuropsychological and neurological symptoms. Cognitive impairments detected in patients with CBI largely determine their state. Just at the earliest stages of CBI, there is abnormal metabolism of mediators, primarily dopaminergic, cholinergic, and glutamatergic ones. One of the drugs that modulate the dopaminergic system is Piribedil (Pronoran) that belongs to nonergolinic dopamine receptor agonists and stimulates D2 and D3 receptors. Numerous trials confirm its safety and efficacy in affecting cognitive, psychoemotional, and motor disorders in patients with CBI.

Key words: neurology, chronic brain ischemia, dopamine, cognitive impairments, anxiety and depressive disorders, Pronoran.