

ПИРИБЕДИЛ В ЛЕЧЕНИИ ЛЕГКИХ И УМЕРЕННЫХ КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ

В. Захаров, доктор медицинских наук, профессор,
О. Милованова,
Д. Гришина,
А. Локшина, кандидат медицинских наук,
Н. Вахнина, кандидат медицинских наук
Первый МГМУ им. И.М. Сеченова
E-mail: zakharovenator@gmail.com

Легкие и умеренные когнитивные нарушения (КН) наблюдаются на начальных стадиях церебральных заболеваний и широко распространены в клинической практике. Несмотря на нозологическую гетерогенность, во многих случаях отмечается общность нейрохимического субстрата недементных КН в виде нейротрансмиттерной (дофаминергической, норадренергической, иной) недостаточности. Хотя на сегодняшний день нет единого подхода к терапии недементных КН, опыт свидетельствует о возможной эффективности компенсации дофамин- и норадренергической недостаточности. Приводятся данные о применении агониста дофамина и α -адреноблокатора пирибедила при легких и умеренных КН. Показано, что на фоне такой терапии достоверно улучшаются когнитивные функции, в первую очередь – управляющие (планирование и контроль) и память. Достоверная эффективность терапии определялась уже в конце ее 2-й недели.

Ключевые слова: неврология, легкие и умеренные когнитивные нарушения, дофаминергическая и норадренергическая недостаточность, проноран.

Легкими и умеренными называют когнитивные нарушения (КН), которые выходят за пределы возрастной нормы, но не вызывают значительных затруднений в повседневной жизни, т.е. не приводят к деменции. По классификации академика Н.Н. Яхно, при умеренных КН возможны небольшие (преодолимые) трудности при реализации сложных видов деятельности, в то время как легкие КН совсем не оказывают какого-либо неблагоприятного влияния на повседневную жизнь [1, 2]. В зарубежной литературе термин «умеренные КН» не применяется. Диагностические критерии синдрома легких нейрокогнитивных нарушений по DSMV:

- небольшое снижение одной или нескольких когнитивных функций (КФ), которое подтверждается:
 - жалобами пациента, информацией от третьих лиц, включая лечащего врача;
 - нейропсихологическими тестами или независимой клинической оценкой;
- КН не лишают пациента независимости в повседневной деятельности (в том числе – при реализации сложных ее видов);
- КН наблюдаются не только во время делирия;
- КН не связаны с другими психическими расстройствами, например, с депрессией или шизофренией.

КН, не достигающие выраженности деменции, — очень распространенный клинический синдром, который встречается в практике неврологов и врачей других специальностей. По данным популяционных эпидемиологических исследований, частота встречаемости легких КН у лиц старше 60 лет достигает 15–20% [3, 4]. В амбулаторной неврологической практике этот показатель существенно выше и составляет, по нашим данным, 44% [5].

Клиническое значение легких или умеренных КН заключается в том, что они знаменуют собой начальные стадии дементирующего процесса, когда существует теоретическая возможность предотвратить или максимально отсрочить наступление слабоумия. По данным долговременных наблюдений, при естественном течении заболевания риск развития деменции у пациентов с легкими КН — 10–26% в год [6–9]. В то же время у 4% больных с легкими КН когнитивные показатели в течение года нормализуются [8, 9]. Поэтому можно говорить о потенциальной обратимости когнитивного дефекта у части пациентов без деменции.

На сегодня общепринятые рекомендации по медикаментозной терапии легких или умеренных КН отсутствуют. Показано, что использование ингибиторов ацетилхолинэстеразы у таких пациентов дает достаточно скромный симптоматический эффект, вероятно, из-за нейрохимических особенностей начальных стадий церебральных заболеваний с клиникой прогрессирующей когнитивной недостаточности [10]. Имеется также положительный опыт применения мемантина у пациентов с очень легкой деменцией или преддементными умеренными КН [11].

Однако нейрохимические изменения при сосудистых и дегенеративных заболеваниях головного мозга с клиникой КН происходят не только в ацетилхолинергической и глутаматергической системах. Так, в исследованиях с использованием позитронно-эмиссионной томографии показано, что с возрастом уменьшается биодоступность D_2 -рецепторов к дофамину, что коррелирует с результатами нейропсихологических тестов на лобную дисфункцию. Таким образом, возрастная дофаминергическая недостаточность может частично обуславливать ухудшение КФ при распространенных в пожилом возрасте церебральных заболеваниях. Следует подчеркнуть, что возрастные изменения в дофаминергической системе начинаются уже на пятом десятилетии жизни [12, 13].

Закономерные возрастные изменения развиваются также в норадренергической системе головного мозга, которая отвечает за поддержание концентрации внимания и запоминание новой информации [14]. Как известно, именно препарат из класса α -адреноблокаторов (гидергин) был первым и — до внедрения в клиническую практику ингибиторов ацетилхолинэстеразы — единственным лекарственным средством (ЛС), формально рекомендованным FDA для лечения болезни Альцгеймера.

В нашей стране и ряде зарубежных стран имеется большая и успешная клиническая практика применения пронорана у пациентов с легкими и умеренными КН разной этиологии. Проноран (пирибедил) — агонист D_2/D_3 -дофаминовых рецепторов и антагонист пресинаптических α_2 -адренорецепторов — увеличивает церебральную дофаминергическую и норадренергическую активность. Показано, что на фоне лечения данным препаратом улучшение КФ у пациентов с легкими КН отмечается в 2 раза чаще, чем на фоне плацебо (статистически высокодостоверно) [15]. Терапия пронораном способствует уменьшению выраженности нарушений памяти, управляющих функций и внимания, а

также благоприятно влияет на самочувствие пациентов [16]. При этом, по некоторым данным, выраженность терапевтического эффекта пронорана в отношении КФ достоверно выше, чем у ряда вазотропных и нейрометаболических препаратов, которые традиционно широко используются в российской неврологической практике [17]. При легких и умеренных КН проноран используется в дозе 50 мг/сут в режиме монотерапии или в комбинации с вазотропными и нейрометаболическими ЛС. При этом эффективность монотерапии пронораном и комбинации данного препарата с другими в отношении КФ была сопоставимой [5].

Нами оценена быстрота наступления эффекта пронорана в отношении КФ и самочувствия пациентов с легкими и умеренными КН. Ретроспективно проанализированы данные 30 пациентов с КН, не достигающими выраженности деменции, которым в условиях обычной врачебной практики был назначен проноран по зарегистрированному показанию «хроническое нарушение когнитивных функций».

Критериями включения в анализ были:

- возраст старше 50 лет;
- наличие КН, связанных с дебютом сосудистого и (или) дегенеративного заболевания головного мозга;
- соответствие диагностическим критериям синдрома легких нейрокогнитивных нарушений по DSMV;
- наличие легких или умеренных КН по классификации Н.Н. Яхно;
- наличие результатов нейропсихологического тестирования до начала терапии и спустя 2 нед после назначения пронорана.

В исследование не включали лиц с любым тяжелым или нестабильным заболеванием.

Возраст пациентов варьировал от 58 до 78 лет (в среднем — $68,3 \pm 6,6$ года): 4 человека — из возрастной группы 50–59 лет, 10 — 60–69 лет и 16 — старше 70 лет. По полу пациенты распределялись так: 28 (93,3%) женщин и 2 (6,7%) мужчин.

У пациентов наблюдались следующие сопутствующие заболевания:

- артериальная гипертензия — у 25 (83,3%) пациентов;
- гиперлипидемия — у 18 (60%);
- ишемическая болезнь сердца — у 10 (33,3%);
- сахарный диабет типа 2 — у 4 (13,3%);
- хронический аутоиммунный тиреоидит — у 4 (13,3%);
- варикозная болезнь вен нижних конечностей — у 3 (10%);
- язвенная болезнь желудка — у 3 (10%);
- рефлюкс-эзофагит — у 2 (6,7%);
- остеопороз — у 2 (6,7%);
- подагра — у 1 (3,3%);
- бронхиальная астма — у 1 (3,3%).

Для определения наличия и выраженности КН применяли батарею стандартных нейропсихологических тестов:

- Монреальскую когнитивную шкалу (МоКа-тест);
- тест на заучивание 12 слов с процедурой семантического опосредования при запоминании и подсказками при воспроизведении;
- литеральные и категориальные ассоциации;
- тест связи цифр (*trail making test part A* — ТМТ А);
- тест связи цифр и букв (*trail making test part B* — ТМТ В);
- батарею лобных тестов (*frontal assessment battery*).

Пациенты получали проноран в дозе 1 таблетки (50 мг) 1 раз в день утром в течение не менее 1 мес. Одновременно проводилась терапия сопутствующих заболеваний, схема

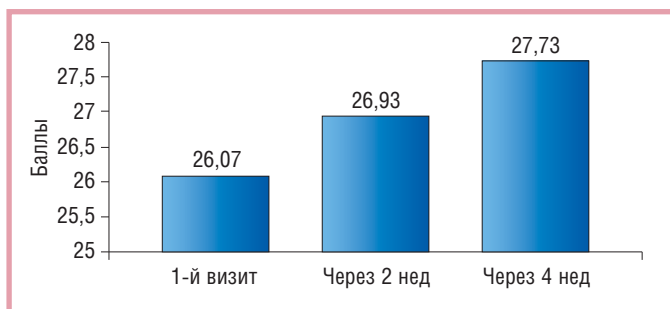


Рис. 1. Динамика КН (МоСА-тест; $p < 0,05$) при попарном сравнении 1-го визита и 2-й недели, 2-й и 4-й недели и 1-го визита и 4-й недели

Таблица 1

Графические тесты; с (M±m)			
Тест	До лечения	2-я неделя терапии	p
TMT A	74,40±46,03	60,53±35,02	<0,01
TMT B	141,60±41,49	121,27±32,30	<0,05

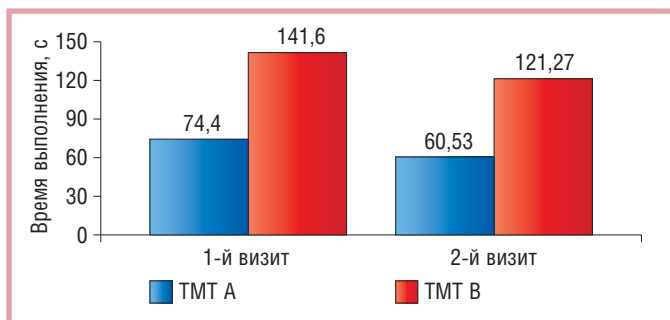


Рис. 2. Графические тесты TMT A и TMT B при 1-м и повторном визитах; $p < 0,05$

Таблица 2

Беглость речи; баллы (M±m)			
Тест	До лечения	2-я неделя терапии	p
Литеральные ассоциации	12,47±4,39	13,20±4,00	Нд
Категориальные ассоциации	13,20±4,21	15,60±3,54	<0,001

Примечание. Здесь и в табл. 3, 4: Нд – недостоверно.

Таблица 3

Память; тест «12 слов» (M±m)			
Субтест	До лечения	2-я неделя терапии	p
Свободное непосредственное воспроизведение	8,330±2,564	8,670±1,605	Нд
Непосредственное воспроизведение с подсказкой	11,730±0,458	11,601±0,056	<0,05
Свободное отсроченное воспроизведение	11,60±0,91	11,730±0,458	Нд
Отсроченное воспроизведение с подсказкой	11,60±0,91	11,730±0,458	Нд

Примечание. Приведенные цифры – число слов.

которой в течение 1 мес наблюдения не менялась. Никто из пациентов не получал одновременно с пронораном какой-либо вазотропной, нейрометаболической или психотропной терапии, включая ингибиторы ацетилхолинэстеразы или мемантин.

У всех пациентов оценивали результаты применения всех перечисленных нейропсихологических методик до начала терапии и через 2 нед лечения и дополнительно – КФ по МоКА-тесту через 1 мес терапии. Кроме того, у всех больных оценивали выраженность субъективных неврологических симптомов по специальной формализованной шкале, что впоследствии использовалось для уточнения влияния терапии на самочувствие.

Результаты нейропсихологического тестирования до начала терапии и опрос пациентов и их родственников о самостоятельности и независимости в повседневной жизни позволили расценить имеющиеся КН как легкие у 12 (40%) пациентов и как умеренные – у 18 (60%).

Для определения безопасности и переносимости терапии пронораном анализировались все нежелательные явления после приема 1-й дозы препарата и до окончания месячного срока наблюдения.

Статистическая обработка результатов осуществлялась методами непараметрической статистики (метод Уилкоксона).

На фоне терапии отмечена статистически значимая положительная динамика по МоКА-тесту, который является интегральным показателем когнитивного состояния в целом. Улучшение по МоКА-тесту зафиксировано уже через 2 нед терапии, и выраженность терапевтического эффекта возрастала далее к окончанию 4-й недели наблюдения. Различия между результатами тестирования при попарном сравнении показателей до лечения (26,07±1,55 балла) и через 2 нед (26,93±1,64 балла), через 2 нед (26,93±1,64 балла) и через 4 нед (27,73±1,36 балла), а также до лечения (26,07±1,55 балла) и через 4 нед (27,73±1,36 балла) были статистически достоверны ($p < 0,05$, рис. 1).

Управляющие функции. Интегральный показатель управляющих функций – суммарный результат применения батареи лобных тестов – достоверно улучшился к окончанию 2-й недели наблюдения (до лечения – 16,27±1,20 балла; 2-я неделя – 17,20±1,06 балла; $p < 0,001$).

Отмечено достоверное улучшение результата теста рисования часов к концу 2-й недели терапии за счет уменьшения числа ошибок, связанных с недостаточностью планирования и контроля (до лечения – 9,07±1,02 балла; на фоне терапии – 9,47±0,82 балла; $p < 0,05$).

К концу 2-й недели терапии пронораном достоверно увеличились темп познавательной деятельности и интеллектуальная гибкость, о чем свидетельствовала положительная динамика результатов тестирования на связь цифр и связь цифр и букв (табл. 1, рис. 2).

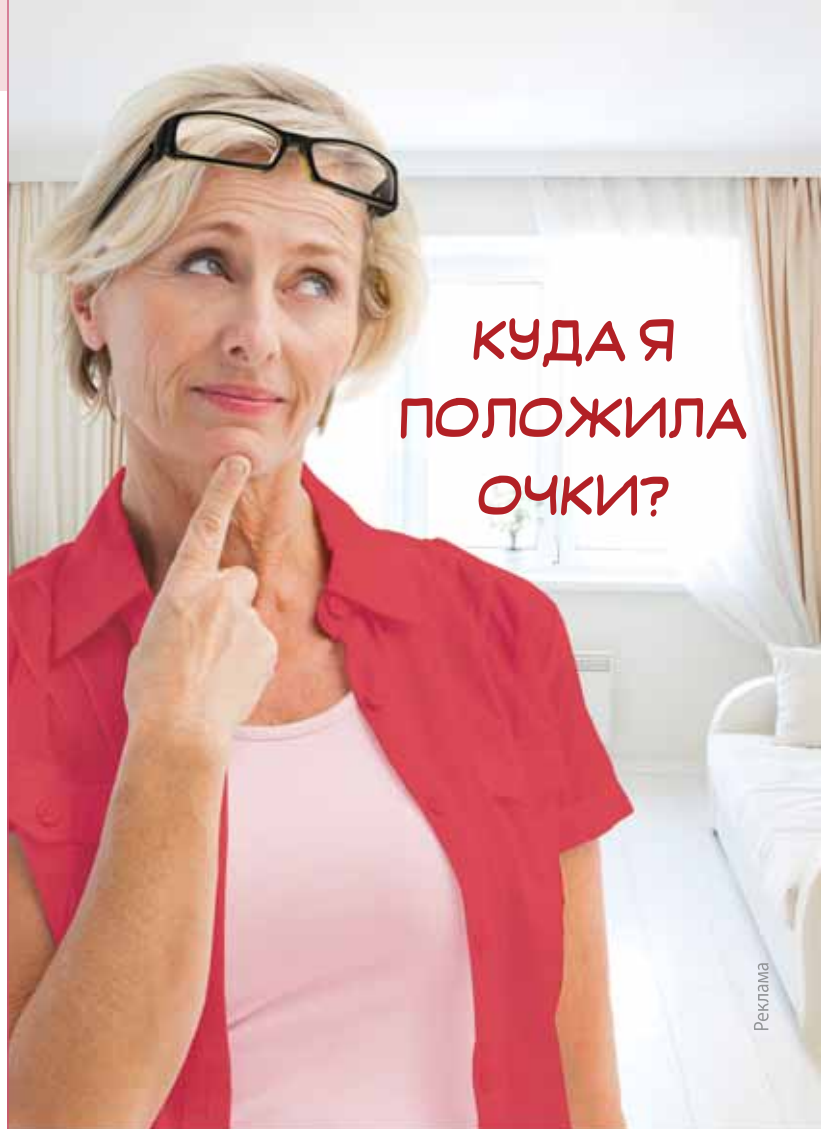
На фоне терапии увеличилась беглость речи в пробе на категориальные ассоциации, однако не было зафиксировано достоверных изменений в тесте на литеральные ассоциации (табл. 2).

Память. В сфере памяти на фоне терапии отмечено улучшение свободного отсроченного воспроизведения, что носило статистически значимый характер к концу 2-й недели наблюдения. В то же время результаты свободного непосредственного воспроизведения, а также непосредственного и отсроченного воспроизведения с подсказкой существенно не изменились (табл. 3).

Самочувствие. На фоне терапии достоверно уменьшилась выраженность головокружения, шума и тяжести в голове. Различия по данным субъективным неврологическим симптомам к концу 2-й недели наблюдения носили статистически значимый характер. В то же время частота и выраженность головной боли, утомляемости, нарушений сна и субъективного ощущения снижения памяти не претерпели статистически значимой динамики (табл. 4).

Безопасность и переносимость. На фоне терапии у 3 (10%) пациентов зафиксирована небольшая тошнота и у 1 – усиленные чувства внутреннего напряжения и тревоги. Указанные нежелательные явления носили легкий характер, не угрожали жизни или здоровью пациентов; прекращения терапии или пропуска очередной дозы не потребовалось. Все они регрессировали в течение первых 2 нед наблюдения без назначения какого-либо дополнительного лечения. Показатели жизненно важных функций (АД, частота сердечных сокращений, частота дыхания, температура тела) на фоне терапии оставались стабильными.

Проведенное наблюдение вновь подтверждает, что проноран в дозе 50 мг/сут способствует регрессу выраженности когнитивных расстройств у пациентов без деменции. Мы отметили достоверное улучшение показателя МоКа-теста, который наиболее полно отражает когнитивное состояние в целом. Статистически значимые изменения по данному тесту были зафиксированы уже через 2 нед от начала терапии, что свидетельствует о быстром развитии клинического эффекта. При этом в течение последующих 2 нед результат МоКа-теста продолжал улучшаться. К концу срока наблюдения среднее различие с исходным показателем составило >1,5 балла, что является не только статистически, но и клинически значимым результатом с учетом особенностей методики. Следовательно, назначая проноран, лечащий врач может рассчитывать на быстрое наступление клинического эффекта, но для более полного его раскрытия и оказания пациенту максимально возможной помощи, безусловно, целесообразны более продолжительные курсы. В этом отношении полученные данные совпадают с результатами исследований ПРОМЕТЕЙ и ФУЭТЕ, в которых показано допол-



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 пирибедилла 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 идиопатического генеза (снижение остроты зрения, сужение поля зрения, снижение контрастности цветов и др.). **Способ применения и дозы:** внутрь. Таблетку следует принимать после еды, запивая 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 пирибедиллу 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 пирибедилла иногда внезапно возникает состояние сильной сонливости вплоть до внезапного засыпания. При возникновении подобных реакций необходимо рассмотреть вопрос о снижении дозы пирибедилла 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 компульсивное переадресирование). 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 работы, требующие высокой скорости психомоторных реакций:** Пациентам, имеющим эпизоды сильной сонливости и/или внезапного засыпания во время терапии пирибедилом, 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 головкружение, 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. Неутонченной частотой склонность к азартным играм, усиление либидо и гиперсексуальность, навязчивое желание делать покупки и компульсивное переадресирование. **Передозировка.*** **Свойства:** пирибедилл 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

Таблица 4
Динамика субъективных неврологических симптомов;
баллы (M±m)

Субтест	До лечения	2-я неделя терапии	p
Головная боль	0,87±0,83	0,87±0,99	Нд
Головокружение	0,73±0,59	0,60±0,51	<0,05
Шум и тяжесть в голове	1,00±0,76	0,67±0,62	<0,05
Нарушения сна	1,13±0,83	1,13±0,83	Нд
Повышенная утомляемость	1,47±0,83	1,33±0,90	Нд
Забывчивость	1,73±0,70	1,67±0,72	Нд

нительное возрастание терапевтического эффекта на 60-й и 90-й дни лечения [5, 17].

Клиническая эффективность пронорана проявлялась прежде всего в сфере управляющих функций, связанных с передними отделами головного мозга. Большинство методик, использованных в работе, продемонстрировали высокодостоверный и клинически значимый эффект в сфере управляющих функций уже на 2-й неделе лечения. Отмечено как увеличение темпа познавательной деятельности (тест связи цифр), так и интеллектуальной гибкости (тест связи цифр и букв), а также когнитивного контроля (батарея лобных тестов, тест рисования часов). Следует отметить, что нарушения управляющих функций – один из наиболее распространенных в неврологической практике когнитивных симптомов; он отмечается при широком спектре неврологических заболеваний [18–20], в частности преобладает в когнитивном статусе при хронических сосудистых заболеваниях головного мозга, болезни распространенных телец Леви, нейродегенеративных заболеваниях с преимущественным поражением подкорковых базальных ганглиев и др. Этот симптом имеет большое клиническое значение, так как может существенно снижать способность к обучению, приобретению новых знаний и навыков, а также вызывать некоторые трудности коммуникации из-за снижения критики и контроля. Вероятно, благоприятное влияние пронорана на управляющие функции обусловлено компенсацией возрастной дофаминергической недостаточности. Известно, что мезокортикальный дофаминергический путь, который начинается из вентральной зоны покрышки и проецируется в префронтальную кору, играет важную роль в обеспечении интеллектуальной гибкости, оперативной памяти и обучаемости [21].

Положительные изменения на 2-й неделе терапии отмечены также в сфере памяти. Лечение способствовало достоверному увеличению объема свободного отсроченного воспроизведения слов, что свидетельствует о снижении чувствительности следа памяти к интерференции информационных потоков. Можно предположить, что облегчение свободного припоминания слов на фоне терапии пронораном связано с активацией норадренергической церебральной системы. С последней связывается способность концентрировать внимание, что имеет большое значение для устойчивости следа памяти к интерференции и самостоятельного отыскания мнестического следа [14]. В то же время проноран, вероятно, не оказывает влияния на фундаментальные основы запоминания, так как объем памяти при использовании подсказок на фоне терапии достоверно не изменился. Это соответствует представлениям о том, что нейрохимической основой запоминания нового в большей степени является ацетилхолинергическая нейротрансмиссия [22].

Критерием включения пациентов в исследование было наличие синдрома легких или умеренных КН независимо от их этиологии, однако в исследование не включали лиц с тяжелыми или нестабильными соматическими заболеваниями. Такой подход отражает существующую клиническую реальность: установление точного клинического диагноза в амбулаторной практике на этапе самых начальных проявлений церебральных заболеваний нередко весьма затруднительно [18]. Но нейрохимическая недостаточность, в частности дофаминергическая и норадренергическая, является общим нейрохимическим субстратом нарушений КФ при различных церебральных заболеваниях. Поэтому после исключе-

ния так называемых вторичных когнитивных расстройств (опухоль головного мозга, гипотиреоз, соматические заболевания, депрессия) дофаминергическая и норадренергическая терапия может назначаться пациентам без деменции как с сосудистой, так и с нейродегенеративной патологией головного мозга.

В нашем исследовании не показано существенного влияния терапии пронораном на большинство анализируемых субъективных неврологических симптомов. На фоне терапии регрессировали лишь частота и выраженность головокружения, шума и тяжести в голове, в то время как другие симптомы оставались без изменения. Вероятно, это связано с недостаточной длительностью наблюдения, так как в предыдущих работах с большим сроком наблюдения регресс других жалоб пациентов также достигал статистической значимости [16, 17]. На основании этого можно сделать вывод, что объективные изменения клинического статуса опережают субъективное осознание наступившего улучшения при когнитивных расстройствах. Такая последовательность развития событий у пациентов с когнитивными расстройствами вполне ожидаема: чтобы в полной мере оценить, как произошедшие изменения отразились на повседневной жизни, пациенту может потребоваться некоторое время.

Важной особенностью дофаминергической и норадренергической терапии легких и умеренных КН является ее хорошая переносимость пожилыми пациентами. Зафиксированные в наблюдении редкие нежелательные явления не представляли какой-либо опасности и не приводили к прекращению лечения.

Таким образом, медикаментозная активация церебральной дофаминергической и норадренергической систем способствует улучшению управляющих функций, памяти, когнитивного статуса в целом у пациентов с синдромом легких или умеренных КН разной этиологии, причем достоверное когнитивное улучшение на фоне указанной терапии фиксируется уже к окончанию 2-й недели лечения.

Литература

1. Яхно Н.Н. Когнитивные расстройства в неврологической клинике // *Неврол. журн.* – 2006; 11 (Прил. 1): 4–12.
2. Яхно Н.Н., Локшина А.Б., Захаров В.В. Легкие и умеренные когнитивные расстройства при дисциркуляторной энцефалопатии // *Клин. геронтол.* – 2005; 11 (9): 38–9.
3. Roberts R., Geda Y., Knopman D. et al. The Mayo clinic study of aging: design and sampling, participation, baseline measures and sample characteristics // *Neuroepidemiology.* – 2008; 30: 58–69.
4. Plassman B., Langa K., Fisher G. et al. Prevalence of cognitive impairment without dementia in the United States // *Ann. Neurol. Med.* – 2008; 148 (6): 427–34.
5. Захаров В.В. Всероссийская программа исследований эпидемиологии и терапии когнитивных расстройств в пожилом возрасте (ПРОМЕТЕЙ) // *Неврол. журн.* – 2006; 11: 27–32.
6. Farias S., Mungas D., Reed B. et al. Progression of mild cognitive impairment to dementia in clinic vs community based cohorts // *Arch. Neurol.* – 2009; 66 (9): 1151–7.
7. Petersen R., Knopman D., Boeve B. et al. Mild cognitive impairment: 10 years later // *Arch. Neurol.* – 2009; 66 (12): 1447–55.
8. Petersen R. Early diagnosis of Alzheimer's disease: is MCI too late? // *Curr. Alzheimer. Res.* – 2009; 6 (4): 324–30.
9. Mueller S., Weiner M., Thal L. et al. The Alzheimer's disease neuroimaging initiative. In: *Neuroimaging clinics of North America: Alzheimer's disease: 100 years of progress.* J. Petrella, P. Doraiswamy (eds) / Philadelphia: Elsevier Saunders, 2005; 869–77.
10. Raschetti R., Albanese E., Vanacore N. et al. Cholinesterase inhibitors in MCI: a systematic review of randomized trials // *PLoS Med.* – 2007; 4 (11): 338.

11. Яхно Н.Н., Преображенская И.С., Захаров В.В. и др. Эффективность мемантина у пациентов с недементными когнитивными расстройствами. Результаты многоцентрового клинического наблюдения // Неврол. журн. – 2010; 15 (2): 52–8.

12. Bäckman L., Ginovart N., Dixon R. et al. Age-related cognitive deficits mediated by changes in the striatal dopamine system // Am. J. Psychiatry. – 2000; 157: 635–7.

13. Volkow N., Wang G., Fowler J. et al. Parallel loss of presynaptic and postsynaptic dopamine markers in normal aging // Ann. Neurol. – 1998; 44 (1): 143–7.

14. Aston-Jones G., Rajkowsky J., Cohen J. Role of locus coeruleus in attention and behavioral flexibility // Biol. Psychiatry. – 1999; 46: 1309–20.

15. Nagaraia D., Jayashree S. Randomised study of the dopamine receptor agonist piribedil in the treatment of mild cognitive impairment // Am. J. Psychiatry. – 2001; 158 (9): 1517–9.

16. 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.

17. Яхно Н.Н., Захаров В.В. Лечение недементных когнитивных нарушений у пациентов с артериальной гипертензией и церебральным атеросклерозом // Неврол. журн. – 2012; 4: 49–55.

18. Яхно Н.Н., Преображенская И.С., Захаров В.В. и др. Распространенность когнитивных нарушений при неврологических заболеваниях (анализ работы специализированного амбулаторного приема) // Неврол., нейропсихиат., психосомат. – 2012; 2: 30–4.

19. Яхно Н.Н., Левин О.С., Дамулин И.В. Сопоставление клинических и МРТ-данных при дисциркуляторной энцефалопатии. Сообщение 2: когнитивные нарушения // Неврол. журн. – 2001; 6 (3): 10–9.

20. Яхно Н.Н., Захаров В.В., Локшина А.Б. и др. Деменции. Практическое руководство для врачей / М.: МЕДпресс-информ, 2010; 272 с.

21. DeKeyser J., Herregodts P., Ebinger G. The mesoneocortical dopamine neuron system // Neurology. – 1990; 40: 1660–2.

22. Kopelman M. The cholinergic neurotransmitter system in human memory and dementia: a review // Quart. J. Exp. Psychol. – 1986; 38: 535–73.

PIRIBEDIL IN THE TREATMENT OF MILD AND MODERATE COGNITIVE IMPAIRMENTS

*Professor V. Zakharov, MD; O. Milovanova; D. Grishina; A. Lokshina, Candidate of Medical Sciences; N. Vakhnina, Candidate of Medical Sciences
I.M. Sechenov First Moscow State Medical University*

Mild and moderate cognitive impairments (CIs) are observed in the early stages of cerebral diseases and widespread in clinical practice. Despite their nosological heterogeneity, there is a common neurochemical substrate of non-dementia CIs as neurotransmitter (dopaminergic, noradrenergic, other) deficiency in many cases. Although today there is no single approach to therapy for non-dementia CIs, the experience suggests the potential effectiveness of compensation for dopaminergic and noradrenergic deficiency. There are data on the use of the dopamine agonist and α -adrenoreceptor piribedil to treat mild and moderate CIs. This therapy was shown to significantly improve cognitive functions, primarily governing (planning and control) functions and memory. The significant efficiency of the treatment was determined even at the end of its second week.

Key words: neurology, mild and moderate cognitive impairments, dopaminergic and noradrenergic deficiency, propronan.