

УДК 616.12-005.4-008.64-06:616.89-008.45/.48-085.21-036.8(045)

**ИССЛЕДОВАНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПИРИБЕДИЛА В ЛЕЧЕНИИ
УМЕРЕННЫХ КОГНИТИВНЫХ РАССТРОЙСТВ У ПАЦИЕНТОВ
С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ
ИШЕМИЧЕСКОГО ГЕНЕЗА**

Акимова Н.С., Мартынович Т.В., Михель Н.Д., Шварц Ю.Г.

*ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского»
Министерства здравоохранения России, Саратов, e-mail: astraveritas@yandex.ru*

Проводилось двойное открытое рандомизированное исследование эффективности пирибедила в терапии умеренных когнитивных расстройств у пациентов с хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза. Пациенты, соответствующие критериям включения и не имеющие критериев исключения, рандомизировались в активную группу или в группу сравнения. Всего было включено по 20 человек в каждую группу. Пациентам активной группы назначался пирибедил в дозе 50 мг ежедневно в течение 12 недель. Для оценки когнитивных функций на визите скрининга и заключительном визите 12 недель проводились 5 и 7 субтесты Векслера и корректурная проба Бурдона. Использовался многофакторный дисперсионный статистический анализ «MANOVA». На заключительном визите было выявлено достоверное улучшение показателей памяти и внимания в группе пациентов, принимающих пирибедил. Пирибедил достоверно улучшает данные когнитивные функции пациентов с хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза и может применяться в терапии умеренных когнитивных расстройств среди подобных больных.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, ишемическая болезнь сердца, умеренные когнитивные расстройства, пирибедил

**CLINICAL TRIAL OF THE EFFECT OF PIRIBEDIL IN THE TREATMENT
OF THE MILD COGNITIVE IMPAIRMENTS IN PATIENTS WITH CHRONIC
HEART FAILURE, WHICH CAUSED BY ISCHEMIC HEART DISEASE**

Akimova N.S., Martinovich T.V., Mikhel N.D., Shvarts Y.G.

*GBOU VPO «Saratov State medical university named after V.I. Razumovsky»
Ministry of health care of Russia, Saratov, e-mail: astraveritas@yandex.ru*

The double open randomized study of effect of Piribedil in treatment of mild cognitive impairments of the patients with chronic heart failure and ischemic coronary disease was performed. Eligible patients were randomized in the two groups: active and comparison. Each group included 20 patients. The patients of the active group used 50 mg Piribedil a day during 12 weeks. Cognitive functions were estimated by Burdon's test, 5 and 7 subtests of Wexler on visit of screening and visit of 12 weeks. Method of multivariate dispersion analysis «MANOVA» was used. At the final visit of 12 weeks significant improvements in the characteristics of memory and attention in patients of the active group were revealed. Piribedil improves cognitive functions of the patients with chronic heart failure and ischemic heart disease.

Keywords: Chronic heart failure, ischemic heart disease, mild cognitive impairments, Piribedil

Развитие хронической сердечной недостаточности (ХСН) связано с метаболическими нарушениями во всех органах и тканях организма, в том числе и в центральной нервной системе [13]. В настоящее время не вызывает сомнения, что ХСН вносит непосредственный вклад в развитие когнитивных нарушений [2, 6, 13]. В ранее проводимых нами исследованиях у пациентов с ХСН ишемического генеза и без какой-либо патологии, способной самостоятельно участвовать в формировании когнитивного дефицита, были установлены связи между наличием умеренных когнитивных расстройств, тяжестью хронической сердечной недостаточности и морфологическим состоянием головного мозга, определяемом посредством ядерно-магнитно-резонансной томографии (ЯМРТ) [1, 2,].

Проблема когнитивного дефицита без преувеличения в той или иной степени,

прямо или косвенно, затрагивает практически каждого человека на планете, с ней связаны и огромные социально-экономические потери, которые несет общество [3, 6, 7, 10, 12]. Однако в настоящее время не существует рекомендаций по лечению додементных, умеренных когнитивных нарушений [12]. Проводятся многочисленные исследования возможностей такого лечения, сбор доказательной базы [3, 7, 8, 11, 12]. Необходимо отметить, что широко применяемые для лечения деменции ингибиторы ацетилхолинэстеразы не показали значимого эффекта в терапии умеренных когнитивных расстройств (УКР) [12].

В свете последних исследований перспективным представляется применение дофаминергических препаратов [3, 8, 11].

Пирибедил – селективный агонист допаминовых рецепторов D2/D3 с альфа2-норадренергической активностью. В настоящее

время широко применяется для лечения болезни Паркинсона. Его эффективность в терапии этого заболевания доказана рядом международных клинических рандомизированных исследований [5, 14]. Пирибедил также обладает способностью улучшать периферическую и церебральную гемодинамику, что немаловажно при гипоперфузии головного мозга, обусловленной ХСН [6]. Сравнительно немного исследований посвящено изучению эффективности пирибедила в терапии УКР, а именно: исследование, проводившееся в 2001 году Nagaraja D. и Jayashree S. (рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование, включающее 60 пациентов старше 60 лет); российское эпидемиологическое исследование «Прометей» (проводившееся в 2005–2007 гг и включающее более 2000 человек); «Панорама» (простое открытое исследование эффективности пронорана в лечении УКР в общемедицинской практике, в которое были включены 15 человек в возрасте от 50 до 80 лет) и «ФУЭТЕ» (российское мультицентровое исследование терапии УКР, проводившееся в 2011–2012 годах среди пациентов в возрасте от 40 до 85 лет, страдающих артериальной гипертонией и церебральным атеросклерозом) [3, 8, 9, 14]. Следует отметить, что в данные исследования включались пациенты с когнитивной дисфункцией различной этиологии. В исследованиях «Прометей» и «Панорама», а также в исследовании, проводившемся Nagaraja D. и Jayashree S., в качестве тестов, оценивающих наличие и степень УКР, использовались шкала mini mental score examination (MMSE) и тест рисования часов, считающиеся в настоящее время недостаточно чувствительными для выявления додементных расстройств [3, 8, 14]. В исследовании «ФУЭТЕ» применялись MoCA-тест и опросник самооценки памяти Мак-Нейра, позволяющие многогранно оценивать когнитивные функции пациентов, однако занимающие около 1–1,5 часов от всего процесса обследования пациентов [11].

Учитывая вышеизложенное, представляется актуальным изучение эффективности пирибедила в лечении когнитивных расстройств, обусловленных преимущественно ХСН, у пациентов с ИБС.

Цель исследования – изучить эффективность пирибедила в лечении когнитивных расстройств, обусловленных преимущественно ХСН, у пациентов с ИБС.

Материалы и методы исследования

Проводилось двойное открытое рандомизированное исследование эффективности пирибедила

в терапии умеренных когнитивных расстройств у пациентов с хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза. Исследование, в соответствии с рекомендациями GCP и по специально разработанному протоколу, выполнялось в Саратовском государственном медицинском университете имени В.И. Разумовского, на кафедре факультетской терапии лечебного факультета.

Основным критерием включения в исследование являлось наличие умеренных когнитивных расстройств (УКР) у пациентов с хронической сердечной недостаточностью I-IV ФК ишемического генеза. Наличие УКР определялось снижением показателей субтеста Векслера 5 ниже 12 и субтеста Векслера 7 ниже 50 баллов, при этом результаты MMSE должны были составлять не менее 24 баллов [1, 2, 7, 10]. В исследование не включались больные, у которых отмечались острые формы ишемической болезни сердца (ИБС) в течение последних 90 дней, неотложная госпитализация по каким-либо причинам в течение 60 дней до скрининга, выраженная экстракардиальная патология, сахарный диабет, острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе, гемодинамически значимые атеросклеротические бляшки артерий головы и шеи по данным дуплексного ультразвукового исследования, признаки деменции по шкале MMSE, а также пациенты в возрасте старше 65 лет [1, 2]. Кроме того, критерием исключения являлся прием в течение 90 дней до включения пациента в исследование нейрометаболических, нейротрофических, вазоактивных препаратов, а также препаратов, обладающих способностью влиять на нейротрансмиттерные системы или каких-либо иных веществ, способных прямо или косвенно повлиять на когнитивные функции пациентов.

На визите скрининга проводились процедуры подписания информированного согласия и оценки соответствия пациента критериям включения и исключения. Данные анамнеза и клинического осмотра заносились в формализованную историю болезни. Кроме общеклинического обследования, проводились электрокардиография, стандартная эхокардиография, выполнявшаяся в соответствии с рекомендациями Европейской ассоциации кардиологии и эхокардиографии [9], ультразвуковое исследование сосудов головы и шеи, проводимое по методике, рекомендованной Российской медицинской академией последипломного образования [9]. Для исключения деменции использовалась шкала MMSE. Когнитивные функции оценивались посредством вербального и невербального субтестов Векслера (5 и 7 варианты), корректурной пробы Бурдона. В предыдущих работах нами была показана эффективность использования данных тестов для своевременной диагностики УКР у больных ХСН ишемического генеза [1, 2]. С помощью данных методик проводится оценка оперативной памяти и внимания, степени усвоения зрительно-двигательных навыков, в частности, зрительно-моторной скорости, показателей переключаемости и истощаемости внимания. Проведение всех трех тестов занимает около 10–12 минут.

Пациенты, соответствующие критериям включения и не имеющие критериев исключения, случайным образом распределялись в активную группу или в группу сравнения. Пациентам активной группы назначался пирибедил в дозе 50 мг ежедневно. Продолжительность приема составляла 12 недель. Пациенты

из группы сравнения не принимали пирибедил или какие-либо другие препараты, способные оказывать целенаправленное воздействие на когнитивные функции. В результате в основную группу исследуемых включено 20 пациентов в возрасте от 49 до 65 лет (средний возраст составил 57,94 лет), из них мужчин – 12, женщин – 8. Группу сравнения составили 20 пациентов в возрасте от 50 до 64 лет (средний возраст 57,89 лет), мужчин – 13, женщин – 7.

Через 12 недель после рандомизации проводился заключительный визит, на котором вновь оценивались когнитивные функции посредством выполнения когнитивных тестов Векслера 5, Векслера 7 и корректурной пробы Бурдона.

В течение всего периода исследования производилась фиксация всех нежелательных явлений

и оценка их возможной связи с приемом исследуемого препарата.

Для контроля безопасности лечения также использовались ЭКГ, общий и рутинный биохимический анализ крови.

Использовался многофакторный дисперсионный статистический анализ «MANOVA» и программа STATISTICA-7.0 [4].

Результаты исследования и их обсуждение

Исследуемые группы пациентов были однородны и сопоставимы между собой. Основные клинические характеристики обследованных представлены в табл. 1.

Таблица 1

Средние значения основных клинических показателей у пациентов основной группы и группы сравнения (M ± SD)

Показатель	Основная группа	Группа сравнения	Критерий достоверности (p)
Возраст, лет	57,94 ± 4,98	57,89 ± 4,92	0,97
КДО ЛЖ, мм ³	142,17 ± 59,29	155,36 ± 62,79	0,16
КСО ЛЖ, мм ³	87,16 ± 49,49	100,53 ± 53,48	0,07
КДР ЛЖ, см	5,90 ± 0,95	5,98 ± 1,01	0,55
КСР ЛЖ, см	4,29 ± 1,32	4,42 ± 1,32	0,41
КСР ЛП, см	4,26 ± 0,70	4,28 ± 0,64	0,80
КДР ПЖ, см	2,89 ± 0,37	2,94 ± 0,38	0,25
КСР ПП, см	4,08 ± 0,74	4,07 ± 0,69	0,84
ФВ ЛЖ, %	45,83 ± 14,85	44,61 ± 14,89	0,47
Векслер 7, баллов	31,76 ± 8,7	38,5 ± 12,38	0,62
Векслер 5, баллов	09,23 ± 1,39	10,4 ± 1,86	0,10
Концентрация внимания (проба Бурдона)	0,88 ± 0,09	0,90 ± 0,05	0,20
Скорость выполнения пробы Бурдона	124,2 ± 22,18	116,84 ± 21,08	0,14
Точность выполнения пробы Бурдона	3,29 ± 3,58	3,19 ± 2,62	0,68

Как и представлено в таблице, на скрининге не было выявлено достоверных отличий между клиническими, демографическими показателями и результатами когнитивных тестов среди пациентов различных групп.

Полученные характеристики корректурной пробы Бурдона соответствовали оценке выполнения пробы – «хорошо». Что касается результатов субтестов Векслера, их медианы результатов были чуть ниже общего среднего уровня (например, средний результат субтеста Векслера 5 составил 9–10, при считающемся нормальным среднем уровне от 12 до 14) [2, 10].

В процессе лечения пирибедилом отмечались следующие нежелательные явления, предположительно, связанные с приемом исследуемого препарата: умеренно выраженная сонливость днем – у 4 пациентов и некоторая тошнота в начале приема препарата – у 3 пациентов, 1 из которых от-

казался от дальнейшего участия и досрочно выбыл из исследования. Описанные симптомы наблюдались в течение первых 2–3 недель терапии пирибедилом и не беспокоили в дальнейшем.

Результаты тестов, оценивающих когнитивные функции пациентов в начале и в конце исследования, приведены в табл. 2.

Как представлено в таблице, при сравнительном анализе результатов когнитивных тестов, выполнявшихся на визите скрининга и заключительном визите, был выявлен ряд достоверных отличий.

Среди пациентов, получающих пирибедил, отмечено достоверное ($p < 0,05$) улучшение выполнения субтеста Векслера 7, оценивающего зрительно-моторную координацию, скорость образования навыка. Он чувствителен к психомоторной недостаточности, характеризует зрительную память, обучаемость, двигательную активность.

Таблица 2

Показатели когнитивных тестов на визите скрининга и заключительном визите пациентов основной группы и группы контроля

Тест	Основная группа (Визит 1)	Основная группа (Визит 12 недель)	Группа сравнения (Визит 1)	Группа сравнения (Визит 12 недель)
Векслер 7, баллов	31,76 ± 8,7*	42,56 ± 13,00*	38,5 ± 12,38	35,00 ± 12,28
Векслер 5, баллов	9,23 ± 1,39*	10,87 ± 1,78*	10,40 ± 1,86	10,49 ± 2,77
Средняя концентрация внимания за 7 минут (проба Бурдона)	0,88 ± 0,09	0,90 ± 0,08	0,90 ± 0,05	0,91 ± 0,04
Скорость выполнения пробы Бурдона	120,41 ± 22,01	128,37 ± 22,32	117,00 ± 18,95	116,68 ± 23,54
Точность выполнения пробы Бурдона	3,29 ± 0,86	3,98 ± 0,86	3,19 ± 0,60	3,50 ± 0,52

Примечание. * – отличия достоверны.

Результаты субтеста Векслера 5, характеризующего оперативную память и внимание, также достоверно улучшились среди пациентов основной группы ($p < 0,05$).

Среди пациентов группы контроля улучшения в выполнении субтестов Векслера 5 и 7 не наблюдалось.

Что касается корректурной пробы Бурдона, оценивающей преимущественно показатели внимания, достоверных отличий в точности и скорости ее выполнения выявлено не было. Также не было получено данных об улучшении средней концентрации внимания за 7 минут выполнения данной пробы ни среди пациентов группы контроля, ни среди пациентов, получающих пирибедил.

Заключение

С увеличением клинической тяжести и ухудшением инструментально-лабораторных характеристик ХСН отмечается ухудшение показателей когнитивных функций головного мозга в виде снижения скорости психомоторных процессов, снижения исполнительных функций, слухоречевой памяти, концентрации внимания [2, 3, 4]. Пирибедил достоверно улучшает данные когнитивные функции пациентов с ХСН ишемического генеза и может применяться в терапии УКР среди подобных больных.

Список литературы

1. Взаимосвязь тяжести хронической сердечной недостаточности с толщиной белого вещества головного мозга, коэффициентами диффузии молекул воды и когнитивными функциями / Н.С. Акимова, Т.В. Мартынович, Д.Г. Персашвили, Е.С. Деревнина, Ю.Г. Шварц // *Фундаментальные исследования*. – 2012. – № 10 (2). – С. 223–227.
2. Когнитивные расстройства и состояние серого вещества головного мозга при ХСН на фоне ИБС / Н.С. Акимова, Д.Г. Персашвили, Т.В. Мартынович, Ю.Г. Шварц // *Сердечная недостаточность*. – 2011. – № 5. – С. 282–285.

3. Захаров В.В. Всероссийская программа исследований эпидемиологии и терапии когнитивных расстройств в пожилом возрасте («Прометей») // *Неврол. журн.* – 2006. – Т. 11, № 3. – С. 27–32.

4. Каримов Р.Н., Шварц Ю.Г. Статистика для врачей, биологов и не только... Ч. 2. Как изучать связи. – Саратов: Изд-во Саратовского медицинского университета, 2009. – 188 с.

5. Клинико-фармакоэкономический анализ применения препарата пирибедил (Проноран) в лечении болезни Паркинсона / А.Е. Мильчакова, Г.Р. Попов, А.В. Быков, А.Б. Гехт // *Журнал неврологии и психиатрии*. – 2008. – № 4. – С. 49–55.

6. Морозова Т.Е., Рыкова С.М. Сердечно-сосудистые заболевания и когнитивные нарушения // *Consilium medicum*. – 2010. – № 9. – С. 85–89.

7. Остроумова О.Д., Десницкая И.В. Влияние Розувастатина на когнитивные функции // *Consilium medicum*. – 2007. – № 1(2). – С. 61–63.

8. Возможности коррекции умеренных когнитивных расстройств у пациентов пожилого и старческого возраста в общемедицинской практике / А.А. Попова, О.Д. Алехина, В.Т. Бурлачук и др. // *Психические расстройства в общей медицине*. – 2010. – № 2. – С. 49–52.

9. Рыбакова М.К., Алехин М.Н., Митьков В.В. Практическое руководство по ультразвуковой диагностике. Эхокардиография. – М.: Издательский дом Видар-М, 2008. – 512 с.

10. Старчина Ю.А. Ранняя диагностика и лечение когнитивных расстройств при артериальной гипертензии: автореферат дис. – М., 2006.

11. Лечение недементных когнитивных нарушений у пациентов с артериальной гипертензией и церебральным атеросклерозом (По данным Российского мультицентрового исследования «ФУЭТЕ») / Н.Н. Яхно, В.В. Захаров, Е.Я. Страчунская и др. // *Неврологический журнал*. – 2012. – № 4. – С. 49–55.

12. Heather S. Anderson, Michael Hoffmann, Richard J Caselli. Mild cognitive impairment. [электронный ресурс] URL: <http://emedicine.medscape.com/article/1136393-overview#a11> (дата обращения: 01.07.2013).

13. John J.V. McMurray (Chairperson), Stamatis Adamopoulos, Stefan D. Anker et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012 // *European heart journal*. – 2012. – № 33. – P. 1787–1847.

14. Nagaraja D; Jayashree S. Randomized study of the dopamine receptor agonist piribedil in the treatment of mild cognitive impairment // *Am J Psychiatry*. – 2001. – № 158(9). – P. 1517–9.

References

1. Akimova N.S., Martynovich T.V., Persashvili D.G., Derevnina E.S., Shvarc Ju.G. Relationships between severity of chronic heart failure, thickness of the white matter of the brain, the apparent diffusion coefficients of water molecules and cognitive functions. *Fundamental studies* 2012; 10 (2); 223–227.
2. Akimova N.S., Persashvili D.G., Martynovich T.V., Shvarc Ju.G. Cognitive impairments and condition of the gray matter of the brain in patients with chronic heart failure, caused by ischemic heart disease. *Heart failure*. 2011. no 5; 282–285.
3. Zaharov V.V. All-Russian program for research on the epidemiology and treatment of cognitive disorders in the elderly («Prometheus»). *Neurologic journal*. 2006. no 3 (11); 27–32.
4. Karimov R.N., Shvarc Ju.G. Statistics for doctors, biologists and beyond... Part 2. How to study the connection. Publishing house of Saratov medical University, 2009. 188 p.
5. Mil'chakova A.E., Popov G.R., Bykov A.V., Geht A.B. Clinical and pharmacoeconomic analysis of drug пирибедил (Pronoran) in the treatment of Parkinson's disease. *Journal of neurology and psychiatry*. 2008. no 4; 49–55.
6. Morozova T.E., Rykova S.M. Cardiovascular disease and cognitive disorders. *Consilium medicum*. 2010. no 9. 85–89.
7. Ostroumova O.D., Desnickaja I.V. Influence of the Rosuvastatinon on cognitive functions. *Consilium medicum* 2007; 1(2); 61–63.
8. Popova A.A. Alehina O.D. Burlachuk V.T. et al. The possibility of correction of mild cognitive disorders in elderly and old patients in General medical practice. *Mental disorders in General medicine* 2010. no 2; 49–52.
9. Rybakova M.K., Alehin M.N., Mit'kov V.V. Practical guidelines of the ultrasound diagnostics. Echocardiography. – M: Publishing house Vidar-M, 2008. 512 p.
10. Starchina Ju.A. Early diagnosis and treatment of cognitive disorders, arterial hypertension. Abstract of PhD thesis. Moscow 2006.
11. N. N. Jahno, V.V. Zaharov, E. Ja. Strachunskaja et al. Treatment of the nondemention cognitive impairments in patients with arterial hypertension and cerebral atherosclerosis (According to the Russian multicenter study evaluating the «FУ-JeTE») / *Neurology journal* no.4. 2012; 49–55.
12. Heather S Anderson, Michael Hoffmann, Richard J Caselli. Mild cognitive impairment. [jelektronnyj resurs] URL: <http://emedicine.medscape.com/article/1136393-overview#a11> (data obrashhenija: 01.07.2013).
13. John J.V. McMurray (Chairperson), Stamatis Adamopoulos, Stefan D. Anker et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. *European heart journal* 2012; 33; 1787-1847.
14. Nagaraja D; Jayashree S. Randomized study of the dopamine receptor agonist piribedil in the treatment of mild cognitive impairment. *Am J Psychiatry*. 2001. 158(9):1517–9.

Рецензенты:

Лямина Н.П., д.м.н., профессор, заместитель директора по научной работе, ФГБУ «Саратовский научно-исследовательский институт кардиологии» Минздрава России, г. Саратов;

Олейников В.Э., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой внутренних болезней медицинского факультета Пензенского государственного университета, г. Пенза.

Работа поступила в редакцию 18.09.2013.