

# ОСОБЕННОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ПИРИБЕДИЛА В ЛЕЧЕНИИ УМЕРЕННЫХ КОГНИТИВНЫХ РАССТРОЙСТВ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

Н.С. Акимова<sup>1\*</sup>, Т.В. Мартынович<sup>1</sup>, Д.Г. Персашвили<sup>2</sup>, Ю.Г. Шварц<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Саратовский Государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского  
410012, Саратов, ул. Большая Казачья, 112

<sup>2</sup> Клиническая больница имени С.Р. Миротворцева. 410054, Саратов, ул. Большая Садовая, 137

**Цель.** Изучить особенности применения пирибедила в терапии умеренных когнитивных расстройств у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) ишемического генеза.

**Материал и методы.** Проведено открытое рандомизированное исследование эффективности пирибедила в терапии умеренных когнитивных расстройств у пациентов с ХСН ишемического генеза. В группу лечения и группу контроля было включено по 20 больных, страдающих ХСН на фоне ИБС. Пациентам активной группы назначали пирибедил в дозе 50 мг ежедневно в течение 12 нед. Для оценки когнитивных функций на визите скрининга и заключительном визите 12 нед проводили 5 и 7 субтесты Векслера и корректурная проба Бурдона.

**Результаты.** На заключительном визите было выявлено достоверное улучшение результатов когнитивных тестов в группе пациентов, принимающих пирибедил. Наибольший эффект препарата наблюдали у более молодых пациентов, при увеличении толщины комплекса интима-медиа сонных артерий и нарастании конечного-диастолического размера левого желудочка.

**Заключение.** Пирибедил достоверно улучшает показатели памяти и внимания у пациентов с ХСН ишемического генеза и может использоваться в терапии умеренных когнитивных расстройств у этих больных.

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

**Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2014;10(4):406-410**

## Features of pibedil use in the treatment of mild cognitive impairments in patients with chronic heart failure

N.S. Akimova<sup>1\*</sup>, T.V. Martinovich<sup>1</sup>, D.G. Persashvili<sup>1</sup>, Y.G. Shvarts<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky. Bolshaya Kazachia ul. 112, Saratov, 410012 Russia

<sup>2</sup> Clinical Hospital named after S.R. Mirovtortsev. Bolshaya Sadovaya ul. 137 Saratov, 410054 Russia

**Aim.** To study the features of pibedil use in the treatment of mild cognitive impairments in patients with chronic heart failure (CHF).

**Material and methods.** Open randomized study of pibedil efficacy in treatment of mild cognitive impairments of the patients with CHF and ischemic heart disease was performed. Eligible patients were randomized into group of pibedil treatment or control group. Each group included 20 patients. Patients of the main group received pibedil 50 mg a day during 12 weeks. Cognitive functions were estimated by Burdon's test, 5 and 7 subtests of Wexler before and after 12 weeks of treatment.

**Results.** Significant improvement of cognitive tests was revealed in patients receiving pibedil at the final visit. Maximum effect of the drug was observed in younger patients, patients with increased carotid arteries intima-media thickness and increased left ventricular end-diastolic dimension.

**Conclusion.** Pibedil significantly improves memory and attention in patients with CHF and can be used in therapy of mild cognitive impairments in these patients.

**Key words:** chronic heart failure, ischemic heart disease, mild cognitive impairments, pibedil.

**Ration Pharmacother Cardiol 2014;10(4):406-410**

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): astraveritas@yandex.ru.

## Введение

Развитие хронической сердечной недостаточности (ХСН) связано с появлением или усугублением уже имеющихся у страдающих ею пациентов когнитивных расстройств [1-4]. Учитывая важность проблемы когнитивного дефицита для каждого отдельного человека и общества в целом, в последнее время проводятся многочисленные исследования возможностей коррекции додементной когнитивной дисфункции [3, 5-11]. В свете последних исследований перспективным представляется применение дофаминергических пре-

паратов, в частности, пирибедила – селективного агониста допаминовых рецепторов D2/D3 с альфа2-норадренергической активностью [5, 6, 8, 10, 12]. Пирибедил, широко применяемый в настоящее время для лечения болезни Паркинсона, обладает способностью улучшать периферическую и церебральную гемодинамику, что немаловажно при гипоперфузии головного мозга, обусловленной ХСН [3]. Ранее нами проводилось открытое рандомизированное исследование эффективности пирибедила в терапии умеренных когнитивных расстройств у больных с ХСН ишемического генеза. Было установлено значимое улучшение показателей памяти и внимания среди пациентов, получающих пирибедил, в отличие от пациентов контрольной группы [1]. Однако наряду с важностью общей оценки эффективности применения пирибедила в коррекции когнитивного дефицита, обусловленного преимущественно ХСН, не менее актуальным представляется и выявление связей каких-либо отдельных, клинических или инструментальных признаков, при наличии которых данное лекарственное средство оказывает мак-

Сведения об авторах:

**Акимова Наталья Сергеевна** – к.м.н., ассистент кафедры факультетской терапии лечебного факультета СарГМУ им. В.И. Разумовского

**Мартынович Татьяна Валерьевна** – ассистент той же кафедры

**Персашвили Диана Георгиевна** – врач отделения функциональной диагностики Клинической больницы имени С.Р. Миротворцева

**Шварц Юрий Григорьевич** – д.м.н., профессор, зав. кафедрой факультетской терапии лечебного факультета СарГМУ им. В.И. Разумовского

симальный эффект в лечении когнитивных расстройств подобных больных.

Цель исследования: изучить влияние пирибедила на клинические и инструментальные характеристики пациентов при лечении когнитивных расстройств, ассоциированных с ХСН ишемического генеза,

## Материал и методы

Проведено открытое рандомизированное исследование эффективности пирибедила в терапии умеренных когнитивных расстройств у пациентов с ХСН ишемического генеза. Исследование проводилось в период с сентября 2012 г. по апрель 2013 г. в соответствии с рекомендациями GCP по специально разработанному протоколу, одобренному Локальным Этическим Комитетом.

Основным критерием включения в исследование являлось наличие умеренных когнитивных расстройств у пациентов с ХСН I-IV ФК ишемического генеза. Наличие умеренных когнитивных расстройств определялось снижением показателей субтеста Векслера 5 ниже 12 и субтеста Векслера 7 ниже 50 баллов [1, 2, 7, 9].

В исследование не включались больные, у которых отмечались острые формы 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 (результаты MMSE должны были составлять не менее 24 баллов), 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 воздействовать на когнитивные функции пациентов [1].

На визите скрининга проводились процедуры подписания информированного согласия и оценки соответствия пациента критериям включения и исключения. Данные анамнеза и клинического осмотра заносились в специально разработанную медицинскую карту. Кроме общеклинического обследования, проводились стандартная эхокардиография, выполнявшаяся в соответствии с Рекомендациями [13], ультразвуковое исследование сосудов головы и шеи по рекомендованной методике [13]. Проводилась оценка морфофункциональных характеристик сердца, толщина комплекса интима/медиа (КИМ) магистральных артерий шеи.

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 умеренных когнитивных расстройств у больных ХСН ишемического генеза [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 мин.

Пациенты, соответствующие критериям включения и не имеющие критериев исключения (n=40), были рандомизированы в основную группу (n=20; 12 мужчин и 8 женщин) или в группу сравнения (n=20; 13 мужчин и 7 женщин). Пациентам основной группы в дополнение к проводимой терапии назначался пирибедил в дозе 50 мг ежедневно. Продолжительность наблюдения составила 12 нед. Пациенты из группы сравнения не принимали пирибедил или какие-либо другие препараты, способные оказывать целенаправленное воздействие на когнитивные функции.

Через 12 нед 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 [1].

Для статистической обработки результатов применялся статистический пакет Statistica 7.0 (Statsoft Inc.). Использовались многофакторный дисперсионный «ANOVA» и регрессионный статистические анализы [14]. Данные представлены в виде  $M \pm SD$ .

## Результаты

Исследуемые группы пациентов были однородны и сопоставимы между собой по основным клинико-демографическим характеристикам (табл. 1).

На визите включения в исследование выявленные средние величины показателей, характеризующих ХСН, у пациентов основной и контрольной групп, соответствуют литературным данным [1, 4, 5, 11]. На скрининге не было выявлено достоверных отличий между клиническими, демографическими показателями и результатами когнитивных тестов среди пациентов различных групп.

Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика пациентов сравниваемых групп

Показатель	Основная группа (n=20)	Группа сравнения (n=20)
Возраст, лет	57,94±4,98	57,89±4,92
Женщины, n (%)	8 (40)	7 (35)
КДО ЛЖ, мм <sup>3</sup>	142,17±59,29	155,36±62,79
КСО ЛЖ, мм <sup>3</sup>	87,16±49,49	100,53±53,48
КСР ЛП, см	4,26±0,70	4,28±0,64
КДР ПЖ, см	2,89±0,37	2,94±0,38
КСР ПП, см	4,08±0,74	4,07±0,69
ФВ ЛЖ, %	45,83±14,85	44,61±14,89

Для всех показателей  $p > 0,05$

КДО – конечный диастолический объем; ЛЖ – левый желудочек; КСО – конечный систолический объем; КДР – конечный диастолический размер; КСР – конечный систолический размер; ЛП – левое предсердие; ПЖ – правый желудочек; ПП – правое предсердие; ФВ – фракция выброса

Ранее нами были опубликованы первоначальные данные, установленные при проведении многофакторного дисперсионного статистического анализа «Ано-ва», и касающиеся ряда достоверных отличий, полученных при сравнении результатов когнитивных тестов, выполнявшихся на визите скрининга и заключительном визите. Было установлено, что у пациентов основной группы достоверно улучшились показатели субтестов Векслера 5 и 7 (табл. 2).

Что касается корректурной пробы Бурдона, достоверных отличий в средних показателях точности и скорости ее выполнения выявлено не было. Однако следует отметить, что при проведении более детального анализа было выявлено значимое ( $p < 0,05$ ) улучшение концентрации внимания во время 1-й мин выполнения теста Бурдона у больных основной группы. В дальнейшем посредством пошагового многомерного регрессионного анализа было установлено, что наибольший вклад в формирование выявленных закономерностей вносят возраст пациента, КДР ЛЖ и толщина комплекса интима-медиа (КИМ) общих сонных артерий. Полученные результаты представлены в табл. 3.

Как следует из таблицы, нарастание эффекта проводимого лечения умеренных когнитивных расстройств наблюдается при увеличении КДР ЛЖ и толщины КИМ

сонных артерий, а снижение эффективности лечения отмечается с увеличением возраста пациента.

Некоторые возникшие в ходе исследования нежелательные явления были умеренно выражены и кратковременны [1].

## Обсуждение

Учитывая достоверное улучшение результатов субтестов Векслера, обнаруживаемое у пациентов на фоне лечения пирибедилом, мы можем с высокой долей вероятности предполагать положительное влияние этого препарата на показатели оперативных памяти и внимания, скорость психомоторных процессов, что, в свою очередь, приводит к улучшению запоминания новой информации пациентом, и ведет, в определенной мере, к коррекции когнитивных расстройств в данной сфере. Неоднозначны результаты корректурной пробы Бурдона, позволяющей многосторонне оценить функции внимания. Очевидно, пирибедил может влиять на концентрацию внимания, что подтверждается улучшением показателей пробы Бурдона на первой минуте среди больных основной группы, но, вероятно, данный эффект не является долговременным, так как общие характеристики этого когнитивного теста остаются неизменными, как среди пациентов основной группы, так и в группе контроля. Однако следует отметить, что какого-либо роста истощаемости внимания под воздействием пирибедила также не наблюдается. Включенные в исследование пациенты были не старше 65 лет, однако и среди данной возрастной категории было выявлено снижение эффекта пирибедила в коррекции когнитивных расстройств с увеличением возраста. Возможно, чем моложе пациенты, тем лучше когнитивные нарушения поддаются лечению. Усиление эффективности пирибедила в лечении когнитивной дисфункции наблюдается и при увеличении КДР ЛЖ, важного эхокардиографического признака ХСН, что также является дополнительным подтверждением возможности использования пирибедила у таких больных. Немаловажным представляется положительная зависимость и от толщины КИМ. Возможно, полученные нами результаты могут быть обусловлены особенностями отбора пациентов исследуемой группы. Поскольку ге-

Таблица 2. Динамика показателей когнитивных тестов в изучаемых группах

Тест	Основная группа (n=20)		Группа сравнения (n=20)	
	Визит 1	Визит 12 нед	Визит 1	Визит 12 нед
Векслер 7, баллы	31,76±8,7	42,56±13,00*	38,5±12,38	35,00±12,28
Векслер 5, баллы	9,23±1,39	10,87±1,78*	10,40±1,86	10,49±2,77
Средняя концентрация внимания за 7 мин (проба Бурдона)	0,88±0,09	0,90±0,08	0,90±0,05	0,91±0,04
Скорость выполнения пробы Бурдона, сек	120,41±22,01	128,37±22,32	117,00±18,95	116,68±23,54
Точность выполнения пробы Бурдона, сек	3,29±0,86	3,98±0,86	3,19±0,60	3,50±0,52

\* $p < 0,05$  по сравнению с исходным значением в той же группе

Таблица 3. Клинические характеристики пациентов основной группы со значимым влиянием ( $p < 0,05$ ) на эффект пирибедила при лечении умеренных когнитивных расстройств\*

Показатель	Возраст	КДР ЛЖ	КИМ правой сонной артерии	КИМ левой сонной артерии	КИМ в области бифуркации правой сонной артерии	КИМ в области бифуркации левой сонной артерии
Субтест Векслера 5		Beta=0,62 t=2,78				
Субтест Векслера 7	Beta=-0,49 t**=-2,11			Beta=0,52 t=2,38		
Концентрация внимания 1-й минуты пробы Бурдона	Beta=-0,47 t=-2,20				Beta=0,49 t=2,45	Beta=0,51 t=2,31

\*Представлены только статистически значимые результаты  
 \*\*Критерий Стьюдента  
 КДР ЛЖ – конечный диастолический размер левого желудочка; КИМ – толщина комплекса интима/медиа

модинамически значимые стенозы и бляшки брахицефальных артерий являлись критерием исключения в нашем исследовании, нельзя исключить, что у пациентов с клинически выраженным атеросклерозом брахицефальных сосудов может отмечаться отрицательное влияние толщины КИМ на эффективность лечения когнитивной дисфункции. Выявленная нами положительная взаимосвязь, возможно, носит вторичный характер, и может быть связана, в частности, с повышенным содержанием липидов в крови, что, в свою очередь, способствует увеличению толщины КИМ. Ведь, как известно, холестерин является структурным компонентом головного мозга, он участвует в образовании клеточных мембран, миелиновых оболочек, необходим для нормального функционирования центральной нервной системы [15, 16]. Очевидно, данный вопрос требует дальнейшего изучения.

### Заключение

Проведенное нами пилотное исследование позволило выявить основные взаимосвязи эффективности пирибедила в лечении когнитивных расстройств с раз-

личными клиническими и инструментальными признаками. Было установлено, что пирибедил достоверно улучшает когнитивные функции пациентов с ХСН ишемического генеза и может быть показан в терапии умеренных когнитивных расстройств среди подобных больных. Однако остаются нерешенными некоторые вопросы, в частности, немаловажным представляется установление точных значений КДР ЛЖ, возраста пациентов, при которых применение пирибедила в лечении когнитивной дисфункции у больных ХСН будет максимально эффективным.

**Ограничения исследования:** при интерпретации результатов данной работы следует учитывать открытый характер исследования, а также относительную малочисленность групп. Данные особенности, несомненно, способны повлиять на надежность результатов.

**Конфликт интересов.** Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

## Литература

1. Akimova N.S., Martynovich T.V., Mikhel N.D., Shvarc Ju.G. 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. *Fundamental Trials* 2013; 9(4); 567-71. Russian (Акимова Н.С., Мартынович Т.В., Михель Н.Д., Шварц Ю.Г. Исследование эффективности пирибедила в лечении умеренных когнитивных расстройств у пациентов с хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза. *Фундаментальные Исследования* 2013; 9 (4); 567-71).
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; 5; 282-5. Russian (Акимова Н.С., Персашвили Д.Г., Мартынович Т.В., Шварц Ю.Г. Когнитивные расстройства и состояние серого вещества головного мозга при ХСН на фоне ИБС. *Сердечная Недостаточность* 2011; 5; 282-5).
3. Morozova T.E., Rykova S.M. Cardiovascular disease and cognitive disorders. *Consilium medicum* 2010; 9; 85-9. Russian (Морозова Т.Е., Рыкова С.М. Сердечно-сосудистые заболевания и когнитивные нарушения. *Consilium medicum* 2010; 9; 85-9).
4. McMurray JJV, Adamopoulos S, Anker SD, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. *Eur Heart J* 2012; 33; 1787-847.
5. Zaharov V.V. All-Russian program for research on the epidemiology and treatment of cognitive disorders in the elderly («Prometheus»). *Neurologic Journal* 2006; 3 (11); 27-32. Russian (Захаров В. В. Всероссийская программа исследований эпидемиологии и терапии когнитивных расстройств в пожилом возрасте («Прометей»). *Неврологический Журнал* 2006; 11 (3); 27-32).
6. Milchakova A.E., Popov G.R., Vykov A.V., Geht A.B. Clinical and pharmaco-economic analysis of drug Piribedil (Pronoran) in the treatment of Parkinson's disease. *Journal of neurology and psychiatry* 2008; 4; 49-55. Russian (Мильчакова А.Е., Попов Г.Р., Быков А.В., Гехт А.Б. Клинико-фармакоэкономический анализ применения препарата пирибедил (Проноран) в лечении болезни Паркинсона. *Журнал Неврологии и Психиатрии* 2008; 4; 49-55).
7. Ostroumova O.D., Desnickaja I.V. Influence of the Rozuvastatinon on cognitive functions. *Consilium medicum* 2007; 1(2); 61-3. Russian (Остроумова О.Д., Десницкая И.В. Влияние Розувастатина на когнитивные функции. *Consilium medicum* 2007; 1(2); 61-3).
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; 2; 49-52. Russian (Попова А.А. Алехина О.Д. Бурлачук В.Т. и др. Возможности коррекции умеренных когнитивных расстройств у пациентов пожилого и старческого возраста в общеймедицинской практике. *Психические Расстройства в Общей Медицине* 2010; 2; 49-52).
9. Parfenov VA, Starchina YA. Cognitive disorders in cerebrovascular diseases: diagnosis and treatment. *Russian Journal of Medicine*, 2008; (12): 1650-52. Russian (Парфенов В.А., Старчина Ю.А. Когнитивные расстройства при цереброваскулярных заболеваниях: диагноз и лечение. *Русский медицинский журнал* 2008;(12):1650-52).
10. Jahno N. N., Zaharov V. V., Strachunskaja E.Ja. et al. Treatment of the nondemention cognitive impairments in patients with arterial hypertension and cerebral atherosclerosis (According to the Russian multicenter study evaluating the «FUJETE»). *Neurology Journal* 2012; 4; 49-55. Russian (Яхно Н. Н., Захаров В. В., Стречунская Е. Я. и др. Лечение недементных когнитивных нарушений у пациентов с артериальной гипертензией и церебральным атеросклерозом (По данным Российского мультицентрового исследования «ФУЭТЕ»). *Неврологический Журнал* 2012; 4; 49-55).
11. Panza F, D'Introno A, Colacicco AM, et al. Depressive symptoms, vascular risk factors and mild cognitive impairment. The Italian longitudinal study on aging. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2008;25(4): 336-46.
12. 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.
13. Rybakova M.K., Alehin M.N., Mit'kov V.V. Practical guidelines of the ultrasound diagnostics. *Echocardiography. Moscow: Vidar-M; 2008. Russian (Рыбакова М.К., Алехин М.Н., Митьков В.В. Практическое руководство по ультразвуковой диагностике. Эхокардиография. М.: Видар-М; 2008).*
14. Karimov R.N., Shvarc Ju.G. Statistics for doctors, biologists and beyond... Part 2. How to study the connection. *Saratov: SMU; 2009. Russian (Каримов Р.Н., Шварц Ю.Г. Статистика для врачей, биологов и не только... Часть 2. Как изучать связи. Саратов: СМУ; 2009).*
15. Lee PH, Lim TS, Shin HW et al. Serum cholesterol levels and the risk of multiple system atrophy: a case-control study. *Movement Disorders* 2009; 15;24(5); 752-758.
16. Soran H, Hama S, Yadav R et al. HDL functionality. *Curr Opin Lipidol* 2012; 23(4); 353-66.

Поступила: 06.06.2014  
Принята в печать: 06.06.2014