



# Нарушения памяти и роль Пронорана в их коррекции

А.А. Пилипович

Адрес для переписки: Анна Александровна Пилипович, aarpilipovich@mail.ru

*В статье рассмотрены причины снижения памяти и развития других когнитивных нарушений. Отмечается, что характер нарушений памяти зависит от локализации повреждения и специфики патологического процесса. Терапия нарушений когнитивных функций включает как немедикаментозные, так и фармацевтические методы. Выбор конкретных препаратов, улучшающих когнитивные функции, зависит от тяжести когнитивного дефекта. Подробно рассматривается возможность применения агониста дофаминовых рецепторов Пронорана в комплексном лечении умеренных когнитивных расстройств, в том числе нарушений памяти.*

**Ключевые слова:** когнитивные расстройства, нарушение памяти, пирибедил

## Эпидемиология

Жалобы на снижение памяти регулярно возникают у пациентов всех возрастов. Так, неудовлетворенность своей памятью отмечают около трети лиц молодого и среднего возраста и до 70% пожилых людей, у половины из них имеются объективные нарушения [1]. Высокая распространенность нарушения памяти объясняется широким спектром неврологических, соматических и психических заболеваний, протекающих с мнестическими расстройствами. У лиц молодого возраста ухудшение памяти, как правило, является следствием астено-невротического синдрома, который носит преимущественно обратимый характер и регрессирует при адекватном лечении. У пожилых

людей снижение памяти чаще обусловлено органическим поражением головного мозга, которое ведет к стойкому прогрессирующему когнитивному дефициту, плохо поддающемуся терапии.

По данным крупного российского исследования ПРОМЕТЕЙ-1, 83,4% пациентов пожилого возраста (2677 из 3210 обследованных), пришедших на прием к неврологам амбулаторного звена, предъявляют жалобы на снижение памяти или умственной работоспособности. У 68,2% пациентов обнаруживаются объективные когнитивные нарушения, подтвержденные с помощью нейропсихологического исследования, причем 25% пациентов имеют тяжелый когнитивный дефицит [2].

## Факторы риска когнитивных расстройств

Проблема роста количества пациентов с когнитивной дисфункцией с каждым годом приобретает все большую значимость, что связано прежде всего с увеличением в популяции лиц пожилого и старческого возраста (от 65 лет и старше). В 2010 г. в России на эту возрастную группу приходилось 12,9%, а к 2030 г., согласно официальному демографическому прогнозу, доля пожилого населения возрастет до 18–19,4% [3].

Возраст считается наиболее значимым фактором риска возникновения когнитивных расстройств. Даже при нормальном старении головной мозг претерпевает ряд инволютивных изменений (уменьшаются объем мозга, численность нейронов и глиальных клеток, количество дендритов, синапсов и рецепторов, содержание медиаторов, уровень метаболизма и перфузии мозга). В результате происходит ослабление оперативной памяти, концентрации внимания, замедляются скорость реакции и мыслительная деятельность. При благополучном старении эти изменения выражены незначительно, не мешают человеку жить и осуществлять повседневные функции на работе и в быту. Однако процесс старения неизбежно сопровождается возникновением хронической соматической патологии и неврологических заболеваний, которые приводят



к более выраженной когнитивной дисфункции. Отягощенная наследственность также имеет значение, особенно при таких заболеваниях, как болезнь Гентингтона, болезнь Альцгеймера. Большую роль в развитии расстройств памяти и других когнитивных функций играют сосудистые факторы риска: гипертоническая и ишемическая болезнь сердца, нарушения ритма, гиперлипидемия, ожирение, сахарный диабет и проч. Этот неблагоприятный фон провоцирует развитие острой и хронической ишемии мозга, а также стимулирует нейродегенеративные процессы.

### Нарушения памяти

Память относится к основным когнитивным функциям (наряду с вниманием, речью, праксисом, гнозисом и интеллектom). Это способность центральной нервной системы усваивать новую информацию, сохранять ее и использовать в процессе жизнедеятельности. Условно выделяют три составляющих памяти:

- 1) регистрацию (запоминание);
- 2) хранение (ретенция);
- 3) воспроизведение (извлечение) информации.

Чаще всего страдают регистрация и воспроизведение, могут нарушаться избирательность воспроизведения и возникать конфабуляции (ложные воспоминания) [4]. По длительности хранения материала принято выделять сверхкратковременную (непосредственную), кратковременную и долговременную память [5].

**Сверхкратковременная память.** Содержит информацию, непосредственно поступающую от органов чувств, без преобразования. Объем непосредственной памяти неограничен – сенсорные анализаторы фиксируют всю поступающую информацию, однако длительность такой памяти составляет доли секунды – то время, в течение которого продолжается воздействие на анализатор. Пример – письмо под диктовку, повторение слов или переписывание текста. Непосредственная

память страдает относительно редко, например на развернутой стадии болезни Альцгеймера, когда нейродегенеративный процесс захватывает большую часть коры головного мозга (модально-неспецифические нарушения памяти). Проблемы с непосредственной памятью также могут возникнуть при локальных поражениях коры головного мозга (например, опухолях), когда в зависимости от локализации очага изолированно ухудшается запоминание зрительной, слухоречевой, тактильной или двигательной информации (модально-специфические нарушения памяти).

**Кратковременная память.** Характеризуется небольшим объемом и длительностью хранения информации (секунды – минуты), в это время происходит повторение, перекодирование и выбор способа запоминания. Затем осуществляется процесс перехода информации в долговременную память, он обозначается термином «консолидация следа в памяти» и длится до 24 часов. Считается, что количество структурных единиц, которые могут храниться в кратковременной памяти, равняется  $7 \pm 2$ . Например, из 10 услышанных слов человек сразу сможет повторить  $7 \pm 2$  слова. Это правило касается не только слуховой, но также зрительной и любой другой модальности. Нарушения кратковременной памяти тесно связаны со снижением внимания и прежде всего встречаются при поражении подкоркового характера (подкорковых деменциях, цереброваскулярных поражениях и др.).

**Долговременная память.** Имеет неограниченный объем и время хранения. Ее можно условно разделить на эпизодическую (событийную), хранящую информацию обо всех событиях жизни человека, и семантическую (символическую), содержащую знания о вербальных и невербальных обозначениях для всех явлений, то есть знание языка. Весьма рас-

пространены проблемы с эпизодической памятью (больной забывает, что с ним произошло, что он делал, ел, читал). Такие нарушения характерны для любых видов деменции, Корсаковского синдрома, локальных поражений мозга (структур гиппокампового круга, лобных долей и т.д.). Семантическая память всегда страдает вместе с другими когнитивными функциями, и оценить ее состояние изолированно крайне сложно. Чаще всего прибегают к пробе на название слов, принадлежащих к одной семантической категории (животных, растений). Семантическая память может ухудшиться на развернутых стадиях болезни Альцгеймера.

В долговременной памяти выделяют декларативную составляющую (информация о любых фактах и объектах) и процедурную (усвоенные из жизненного опыта навыки, привычки, способности поведения). Для процедурной памяти важны способность к обучению и возможность более успешно выполнить задание при повторном предъявлении. Процедурная память обычно страдает при повреждении связей лобных долей с подкорковыми структурами, например при подкорковых деменциях.

**Произвольная и произвольная память.** Процессы произвольного запоминания и воспроизведения не осознаются субъектом. Проблемы с произвольной памятью возникают при поражениях правого полушария головного мозга, различных подкорковых когнитивных расстройствах, на развернутых стадиях болезни Альцгеймера. Считается, что произвольная память не страдает на ранних стадиях болезни Альцгеймера и при Корсаковском синдроме [6]. Таким образом, характер нарушений памяти зависит от локализации повреждения и специфики патологического процесса (табл. 1).

Специфическими областями мозга, включенными в процессы памяти, считаются гиппокамп,



амигдала, стриатум, мамиллярные тела. Предполагается, что гиппокамп обеспечивает функцию декларативного обучения, а амигдала – эмоциональную память. Однако поражение многих других структур также приводит к нарушениям внимания, а следовательно, памяти и обучения. В зависимости от локализации поражения нарушения памяти могут протекать изолированно или сочетаться с другими когнитивными расстройствами. Изолированный синдром нарушения памяти встречается довольно редко, примером может служить Корсаковский синдром. Для Корсаковского синдрома характерно сочетание фиксационной и ретроградной амнезии с конфабуляциями. Он развивается при поражении мамиллярных тел, гиппокампа и его связей. Среди причин – алкоголизм, недостаточность тиамина при голодании или нарушении всасывания, опухоли, травмы или нарушение кровообращения, вовлекающее структуры гиппокампального круга. Больные мгновенно забывают содержание только что сказанных слов, спустя пару минут не помнят, кто к ним обращался, что они делали. События, которые непосредственно предшествовали заболеванию (воз-

можно, недели, месяцы и даже годы), могут полностью выпадать из памяти больного. При грубых расстройствах возникает дезориентация, больные не способны назвать текущую дату и даже год, не могут найти свою кровать и путь в туалет. Прогноз у такого состояния часто неутешительный, оно требует экстренных мер, направленных прежде всего на устранение причины заболевания. Чаще всего нарушения памяти сочетаются с другими когнитивными расстройствами и сопутствуют какому-либо неврологическому или психиатрическому заболеванию.

Умеренные когнитивные расстройства

### Умеренные когнитивные расстройства

В зависимости от выраженности когнитивного снижения выделяют легкие, умеренные когнитивные расстройства и деменцию. Обычно хронически протекающие цереброваскулярные заболевания и нейродегенеративные процессы имеют додементную стадию.

Термином «умеренные когнитивные расстройства» обозначается ухудшение когнитивных способностей, которое превосходит ожидаемое ухудшение когнитивных функций для данного возраста, но не достигает степени

деменции и не приводит к социальной и бытовой дезадаптации [7]. Нозология «умеренные когнитивные расстройства» включена в Международную классификацию болезней последнего пересмотра (МКБ-10) и имеет свои диагностические критерии:

- жалобы на ухудшение памяти или повышенную утомляемость при умственной работе;
- объективные свидетельства снижения памяти, внимания или способности к обучению;
- уровень нарушений недостаточен для диагностики деменции;
- когнитивные нарушения имеют органическую природу.

В зависимости от наличия или отсутствия нарушений памяти выделяют несколько основных типов умеренных когнитивных расстройств (табл. 2).

Примерно у 50–70% пациентов с умеренными когнитивными расстройствами в течение четырех-пяти лет развивается деменция, однако у 20% пациентов при последующем наблюдении отмечается улучшение когнитивных функций [3]. Таким образом, умеренные когнитивные расстройства – это весьма разнородное по течению и по клиническим проявлениям состояние. Ранняя диагностика позволяет своевременно выявить потенциальную при-

Таблица 1. Нарушения памяти

Нарушения памяти	Характеристика
Гипомнезия	Ослабление или снижение памяти либо ее отдельных компонентов
Амнезия	Значительное снижение или отсутствие памяти: <ul style="list-style-type: none"> <li>■ антероградная (на события, происшедшие после острого периода болезни);</li> <li>■ конградная (на события, происходившие во время острого периода болезни);</li> <li>■ ретроградная (выпадение из памяти событий до начала заболевания);</li> <li>■ фиксационная (выпадение из памяти только текущих событий)</li> </ul>
Парамнезии	Ложные узнавания: <ul style="list-style-type: none"> <li>■ конфабуляции (замещение провалов в памяти фантазиями);</li> <li>■ псевдореминисценции (замещение реальными фактами, смещенными во времени);</li> <li>■ криптомнезии (замещение информацией, источник которой забыт, то есть нет понимания, во сне или наяву произошло событие, прочитанное в книге считает собственными мыслями и наоборот);</li> <li>■ эхомнезии (кажется, что события, происходящие в настоящее время, уже происходили раньше, например феномен уже виденного – <i>deja vu</i>);</li> <li>■ экмнезии (далекое прошлое переживается как настоящее; например, пожилые считают себя детьми)</li> </ul>
Гипермнезии	Кратковременное усиление, обострение памяти, увеличение объема и прочности запоминания по сравнению со средними показателями



чину и факторы риска развития когнитивных нарушений, начать адекватную терапию и тем самым продлить активную жизнь пациента, отсрочить, а иногда и предотвратить развитие деменции.

### Деменция

Деменция – это множественное расстройство когнитивных функций, которое в отличие от умеренных когнитивных расстройств ведет к социальной дезадаптации. В большинстве случаев снижение когнитивных функций на стадии деменции носит необратимый характер. Нарушение памяти считается ключевым признаком деменции и входит в диагностические критерии по МКБ-10:

- нарушение памяти (нарушение способности к запоминанию нового материала, затруднение способности воспроизведения ранее усвоенной информации);
- нарушение других когнитивных функций (нарушение способности к суждениям, мышлению (планирование, организация) и переработке информации);
- клиническая значимость выявляемых нарушений;
- нарушение когнитивных функций определяется на фоне сохранного сознания;
- эмоциональные и мотивационные нарушения – по меньшей мере один из следующих при-

знаков: эмоциональная лабильность, раздражительность, апатия, асоциальное поведение;

- длительность симптомов не менее шести месяцев.

Однако нужно иметь в виду, что некоторые нейродегенеративные заболевания (например, лобно-височная дегенерация), особенно на начальных стадиях, могут протекать с незначительными местными расстройствами или вовсе без них. В таких случаях деменция будет диагностироваться на основе снижения любых двух когнитивных функций, приводящих к дезадаптации.

Причины развития умеренных когнитивных расстройств и деменции совпадают, они весьма разнообразны:

- нейродегенеративные заболевания (болезнь Альцгеймера, деменция с тельцами Леви, фронтотемпоральные дегенерации, болезнь Паркинсона и др.);
- сосудистые заболевания головного мозга;
- смешанные сосудисто-дегенеративные деменции;
- дисметаболические и токсические энцефалопатии;
- нейроинфекции;
- демиелинизирующие заболевания;
- посттравматическая энцефалопатия;
- опухоли;

- нормотензивная гидроцефалия;
- другие более редкие заболевания.

Самая частая причина когнитивных нарушений в пожилом возрасте (40–50% от числа всех деменций) – болезнь Альцгеймера. Это дегенеративное заболевание головного мозга сопровождается образованием в мозге нейрофибриллярных клубочков и амилоидных бляшек и клинически проявляется прогрессирующей деменцией. Проблемы с памятью считаются главным и долгое время могут оставаться единственным симптомом болезни Альцгеймера. Больной начинает забывать эмоционально мало значимые события, новые имена, содержание недавних телепередач и книг, при этом память на отдаленные события долгое время остается относительно сохранной. На развернутых стадиях болезни Альцгеймера нарушения памяти носят сочетанный характер: наблюдаются фиксационная, антероградная и ретроградная амнезия и конфабуляции, что в целом напоминает Корсаковский синдром. Однако в отличие от последнего клиническая картина болезни Альцгеймера включает и другие когнитивные расстройства: апраксии, агнозии, речевые нарушения.

психиатрия

Таблица 2. Типы умеренных когнитивных расстройств

Тип	Характеристика
Амнестический монофункциональный	Изолированное снижение памяти без нарушения других когнитивных функций, в подавляющем большинстве случаев переходит в деменцию альцгеймеровского типа
Амнестический полифункциональный	Нарушение памяти и других когнитивных функций, чаще всего является начальной стадией болезни Альцгеймера, однако может быть связано с развитием сосудистой деменции
Неамнестический монофункциональный	Превалирует нарушение одной из когнитивных функций (праксиса, гнозиса, речи, интеллекта) без нарушений памяти. Встречается при первичной прогрессирующей афазии (изолированное нарушение речи), начальных проявлениях кортикобазальной дегенерации (нарушение праксиса – синдром «чужой руки»), задней корковой атрофии (нарушение зрительного гнозиса), деменции с тельцами Леви (поражение зрительно-пространственных функций), лобно-височной дегенерации (нарушение регуляции произвольной деятельности)
Неамнестический полифункциональный	Нарушение нескольких когнитивных функций при сохранной памяти, характерное для цереброваскулярных расстройств, болезни Паркинсона, болезни диффузных телец Леви и проч.





Примерно в 15–20% случаев болезнь Альцгеймера сопровождается сосудистым повреждением мозга. Такая «смешанная» патология считается второй по распространенности причиной когнитивных расстройств в пожилом возрасте, далее следуют сосудистые деменции (10–15%), деменция с тельцами Леви (5–15%) и более редкие формы [8].

## Терапия нарушений памяти и других когнитивных расстройств

Терапия когнитивных расстройств, в том числе нарушений памяти, имеет в настоящее время довольно ограниченный, преимущественно симптоматический характер и складывается из следующих направлений:

- коррекция соматических нарушений и дисметаболических расстройств;
- отмена или минимизация доз средств, ухудшающих когнитивные функции;
- лечение эмоциональных и поведенческих нарушений;
- нейропсихологическая реабилитация и другие немедикаментозные подходы;
- назначение препаратов, улучшающих когнитивные функции.

Патогенетическая терапия возможна для так называемых обратимых когнитивных расстройств. К ним относятся дисметаболические и эндокринные нарушения, заболевания, сопровождающиеся сердечной и дыхательной недостаточностью, инфекционные заболевания, в некоторых случаях опухоли мозга и прочие расстройства, своевременное устранение которых позволяет предотвратить органическое поражение головного мозга и восстановить его нормальное функционирование. Поэтому первоочередной задачей врача является диагностика и максимально полная коррекция сопутствующих соматических и неврологических заболеваний.

Пожилые пациенты обычно принимают большое количество лекарственных препаратов, часть

из которых способна ухудшать и даже вызывать когнитивные расстройства. К таким препаратам относятся средства с холинолитическим эффектом, трициклические антидепрессанты, бензодиазепины, барбитураты, нейролептики. Применение данных средств у пациентов пожилого и старческого возраста должно быть максимально ограничено.

С одной стороны, эмоциональные нарушения часто сопутствуют когнитивным расстройствам, поскольку являются следствием одного и того же органического повреждения мозга. С другой – тревожно-депрессивные расстройства могут сами быть причиной снижения памяти, внимания, утомляемости, обуславливая своеобразный когнитивный дефект «псевдодеменцию». В любом случае эмоциональная нестабильность требует отдельной специфической терапии, на фоне которой возможен частичный регресс когнитивных расстройств. Чаще всего при органических заболеваниях головного мозга развивается депрессивная симптоматика, требующая приема антидепрессантов. Выбор антидепрессанта осуществляется с учетом его влияния на когнитивные и соматические функции. Предпочтение отдается препаратам с селективным механизмом действия.

Немедикаментозные методы борьбы с когнитивными расстройствами эффективны в основном на стадии легких и умеренных когнитивных нарушений, а также безусловно полезны в профилактических целях. Нейропсихологическая реабилитация, иначе говоря создание когнитивного резерва – умственная активность, тренировка памяти и внимания, социальные контакты, эмоциональная жизнь, необходима пожилым людям. Рекомендуются умеренные физические нагрузки, лечебная физкультура, соблюдение средиземноморской диеты.

В настоящее время предлагается довольно широкий спектр препаратов, улучшающих когнитивные функции. Основные группы пред-

ставлены в табл. 3. Выбор терапии прежде всего зависит от тяжести когнитивного дефекта, поскольку при умеренных когнитивных расстройствах и деменции рекомендуются различные тактики ведения.

## Ингибиторы ацетилхолинэстеразы

Ацетилхолинергическая система имеет огромное значение для процессов концентрации внимания и запоминания. Роль холинергического дефицита показана при основных формах деменций: болезни Альцгеймера, сосудистой, смешанной и др. Выраженность холинергических нарушений коррелирует с тяжестью деменции, гибелью нейронов, числом сенильных бляшек и нейрофибриллярных клубков. Экспериментально доказано, что дефицит центральных холинергических систем приводит к отложению в головном мозге бета-амилоида, формирующего сенильные бляшки, и напротив, повышение концентрации ацетилхолина в мозге активирует рост нейронов и способствует увеличению числа синапсов, то есть оказывает нейропластический эффект [9]. В связи с этим борьба с нарушениями памяти и развитием деменции во многом основывается на действии ацетилхолина.

Ингибиторы ацетилхолинэстеразы центрального действия блокируют расщепление ацетилхолина в синаптической щели, тем самым усиливая нейротрансмиссию. На фоне применения ингибиторов ацетилхолинэстеразы отмечают стабилизацию состояния и некоторый регресс выраженности когнитивных и поведенческих расстройств, особенно на начальных этапах деменции. В настоящее время используются четыре препарата из группы ингибиторов ацетилхолинэстеразы: донепезил, галантамина гидробромид, ривастигмин и ипидакрин. В терапевтических дозировках они обладают сопоставимой эффективностью (50–70%). На фоне терапии ингибиторами ацетилхолинэстеразы улучшаются память и другие ког-



нитивные функции, повышается способность к самообслуживанию. При отсутствии эффекта рекомендуется заменить один ингибитор ацетилхолинэстеразы на другой. При непереносимости или недостаточной эффективности ингибиторов ацетилхолинэстеразы назначается терапия неацетилхолинэргическими препаратами.

#### Мемантин

Эффективность при деменции доказана для антагониста НМДА-рецепторов к глутамату мемантина.

Глутаматергическая система принимает непосредственное участие в развитии когнитивного дефицита. При болезни Альцгеймера, сосудистой и других видах деменции наблюдается чрезмерная активность, выделяется большое количество глутамата и возникает феномен эксайтотоксичности (разрушение клеток в результате избытка глутамата и сверхраздражения). Антагонист НМДА-рецепторов к глутамату мемантин нормализует глутаматергическую передачу, оказывая тем самым нейропротективный и симптоматический положительный эффект. Возможно как монотерапия деменции, так и комбинированный прием ингибиторов ацетилхолинэстеразы и мемантина. При наличии клинического эффекта лечение проводится пожизненно. Эффективность ингибиторов ацетилхолинэстеразы и мемантина при болезни Альцгеймера и неко-

торых других деменциях показана в крупных многоцентровых плацебоконтролируемых исследованиях и не вызывает сомнений. Однако при умеренных когнитивных расстройствах целесообразность применения ингибиторов ацетилхолинэстеразы и мемантина не доказана и остается предметом дискуссий [9]. Кроме того, ингибиторы ацетилхолинэстеразы обладают довольно широким спектром побочных эффектов. Поэтому их назначение при когнитивных расстройствах, не достигающих степени деменции, должно рассматриваться в индивидуальном порядке у пациентов с умеренными когнитивными расстройствами альцгеймеровского типа.

#### Пирибедил

Перспективными для коррекции умеренных когнитивных расстройств считаются препараты, влияющие на дофаминергическую и адренергическую системы. Оба эти медиатора необходимы для обеспечения когнитивных функций. Норадренергическая система участвует в поддержании активного бодрствования, адекватного уровня внимания и процессах запоминания. Активация дофаминергической передачи также нужна для переключения внимания, ее недостаточность приводит к повышенной инертности, то есть замедленности когнитивных процессов (брадифрени), в частности снижению беглости речи, персеверациям. Показано, что

Будучи агонистом  $D_2/D_3$ -рецепторов и антагонистом пресинаптических альфа-2-адренорецепторов, Проноран сочетает в себе дофаминергические и адренергические свойства. Комбинированное действие усиливает ноотропный эффект и выгодно отличает Проноран от других препаратов группы агонистов дофаминовых рецепторов

даже незначительная дофаминовая недостаточность, характерная для лиц пожилого возраста, играет значимую роль в возрастном ухудшении памяти и других когнитивных функций.

Возрастные изменения в головном мозге сопровождаются потерей нейронов и замедлением метаболизма. Особенно это касается дофаминергических образований лобных и подкорковых отделов. С возрастом снижается биодоступность дофаминовых  $D_2$ -рецепторов базальных ганглиев и их плотность, что негативно отражается на выполнении когнитивных тестов. Снижение маркеров дофаминергической системы коррелирует с нарушением функции лобной коры, ухудшением памяти, внимания и ослаблением метаболизма в префронтальной и передней поясной коре [10].

Таблица 3. Препараты, применяемые для терапии когнитивных нарушений

Механизм действия	МНН/препарат
Действие на нейромедиаторные системы: <ul style="list-style-type: none"> <li>■ холинергическое</li> <li>■ глутаматергическое</li> <li>■ дофаминергическое/норадренергическое</li> <li>■ ГАМКергическое</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ ингибиторы ацетилхолинэстеразы, холина альфосцерат, цитиколин</li> <li>■ мемантин</li> <li>■ пирибедил</li> <li>■ производные ГАМК</li> </ul>
Нейротрофическое действие (нейропептиды)	Актовегин, Церебролизин, Кортексин
Нейрометаболическое действие (антиоксиданты)	Этилметилгидроксипиридина сукцинат, Семакс, пирацетам, Ноопепт
Вазоактивное действие: <ul style="list-style-type: none"> <li>■ ингибиторы фосфодиэстеразы</li> <li>■ блокаторы кальциевых каналов</li> <li>■ альфа-2-адреноблокаторы</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ винпоцетин, экстракт гинкго билобы, пентоксифиллин</li> <li>■ нимодипин, циннаризин</li> <li>■ ницерголин, дигидроэргокриптин, ницерголид, гидергин</li> </ul>



Эффективность и безопасность Пронорана (в рекомендуемой дозе 50 мг/сут) доказаны в серии крупных многоцентровых плацебоконтролируемых исследований.

Следует начинать применение данного препарата как можно раньше, поскольку терапия Пронораном эффективна на додементных стадиях когнитивных нарушений

Естественно, что при нейродегенеративных и цереброваскулярных заболеваниях гибель нейронов и медиаторная дисфункция только возрастают, поэтому восполнение дофаминергического дефицита является полезным при умеренных когнитивных расстройствах любой природы [11].

Препаратом, сочетающим в себе дофаминергические и адренергические свойства, является пирибедил (Проноран), агонист  $D_2/D_3$ -рецепторов и антагонист пресинаптических альфа-2-адренорецепторов. Комбинированное действие усиливает ноотропный эффект и выгодно отличает Проноран от других препаратов группы агонистов дофаминовых рецепторов. Его влияние на когнитивные функции обусловлено следующими механизмами:

- стимуляцией дофаминергической передачи посредством активации  $D_2/D_3$ -дофаминовых рецепторов в лимбической системе и лобной коре;
- усилением норадренергической передачи в этих отделах благодаря блокаде пресинаптических альфа-2-адренорецепторов;
- повышением высвобождения ацетилхолина в лобной коре и дорсальном гиппокампе, связанном с блокадой альфа-2-адренорецепторов [12].

Проноран считается препаратом первой линии при умеренных когнитивных расстройствах, что подтверждено в 14 клинических

исследованиях с участием более 7000 пациентов. На фоне лечения наблюдалось улучшение когнитивных функций (состояние оценивалось по Краткой шкале оценки психического статуса) [13, 14], достоверная разница отмечалась в отношении памяти, внимания, мышления (осмысление, рассуждение, разработка стратегий и решение проблем) [15], нормализовалась биоэлектрическая активность мозга [16].

Российскими учеными было выполнено несколько больших исследований, в которых изучалась эффективность Пронорана при умеренных когнитивных расстройствах сосудистого генеза. В исследовании ПРОМЕТЕЙ, которое уже упоминалось выше, пациентам с дисциркуляторной энцефалопатией и умеренными когнитивными расстройствами проводилась терапия Пронораном 50 мг/сут. Через 12 недель лечения значительное или умеренное улучшение когнитивных показателей наблюдалось у 67% пациентов [17]. Улучшение церебрального и периферического кровоснабжения на фоне применения Пронорана важно для пациентов с когнитивными нарушениями и цереброваскулярными заболеваниями [18]. Благодаря этому свойству Проноран с успехом используется также при лечении пациентов с нарушением периферического кровообращения артерий нижних конечностей, ишемическими нарушениями кровообращения глаз и нейросенсорным дефицитом.

Для терапии умеренных когнитивных расстройств высокие дозы препарата не требуются. Доза 50 мг/сут, то есть одна таблетка, считается достаточной, эффективной и безопасной, хорошо переносится пациентами. Через три месяца лечения Пронораном 50 мг/сут у пациентов достоверно улучшалась память, повышался уровень бодрствования [19], реже фиксировались зрительные, слуховые расстройства и головокружения (у 41, 71 и 84% пациентов соответственно) [20, 21]. Пациенты меньше жаловались на головные боли,

утомляемость, забывчивость, шум в голове. Наблюдался регресс депрессивной и тревожной симптоматики [22–24].

В многоцентровом исследовании ФУЭТЕ проводилась сравнительная оценка эффективности Пронорана и препаратов вазотропного и нейрометаболического действия (пирацетама, экстракта гинкго билоба, винпоцетина) у пациентов с умеренными когнитивными расстройствами на фоне артериальной гипертензии и церебрального атеросклероза. После двух месяцев терапии регресс субъективных жалоб и объективно выявляемых когнитивных расстройств отмечался во всех сравниваемых терапевтических группах, однако улучшение было достоверно более выражено в группе Пронорана [25].

## Заключение

Проноран считается препаратом первой линии для терапии умеренных когнитивных расстройств. Эффективность и безопасность его применения (в рекомендуемой дозе 50 мг/сут) доказаны в серии крупных многоцентровых плацебоконтролируемых исследований. Проноран способствует улучшению когнитивных функций, в том числе памяти, у большинства пациентов, уменьшению астено-депрессивных жалоб и хорошо сказывается на состоянии пожилых лиц с нейросенсорным дефицитом.

Рекомендуется начинать применение данного препарата как можно раньше, поскольку терапия Пронораном эффективна на додементных стадиях когнитивных нарушений.

Помимо агониста дофаминовых рецепторов Пронорана в комплексной терапии умеренных когнитивных расстройств широко используется ряд средств нейротрофического, нейрометаболического и вазоактивного действия. Комбинация Пронорана с другими ноотропными препаратами хорошо переносится и может дать дополнительный положительный эффект. \*



# КУДА Я ПОЛОЖИЛА ОЧКИ?

Реклама

Рег. номер: П № 15516/01



- Улучшает память и концентрацию внимания<sup>1,2</sup>
- Всего одна таблетка в день<sup>2</sup>

## ХОРОШАЯ ПАМЯТЬ И ГИБКОСТЬ УМА<sup>1</sup>

### 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 нейросенсорной 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 Leriche 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 половинной 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 компульсивное переадресирование) при приеме препарата. При возникновении подобных симптомов необходимо рассмотреть вопрос о снижении дозы или постепенном прекращении терапии препаратом. Крайне редко в составе 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 суцроизоламантазы препарат принимать не рекомендуется. **Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействия:** Противопоказано: нейролептики (за исключением клозапина). Не рекомендуется: тетрациклины, 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, имевшим 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 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. Неучтенной частоты: склонность к азартным играм, усиление либидо и гиперсексуальность, навязчивое желание делать покупки и компульсивное переадресирование. **Передозировка.\*** **Свойства:** Пирибедил является агонистом дофаминергических рецепторов. Проникает в кровоток 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. Регистративный номер: П-15516/01

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

1. Н. Н. Яхно, В. В. Захаров. Лечение недемнтельных 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





## Литература

1. *Артемьев Д.В., Захаров В.В., Левин О.С. и др.* Старение и нейродегенеративные расстройства: когнитивные и двигательные нарушения в пожилом возрасте. Методические рекомендации. М., 2005.
2. *Захаров В.В.* Распространенность и лечение когнитивных нарушений в неврологической клинике (Результаты Всероссийского исследования «ПРОМЕТЕЙ») // *Consilium Medicum*. 2008. Т. 10. № 2. С. 114–118.
3. *Гонтмахер Е.Ш.* Проблема старения населения в России // *Мировая экономика и международные отношения*. 2012. № 1. С. 22–29.
4. *Репина Н.П., Воронцов Д.В., Юматова И.И.* Основы клинической психологии: учебник. Ростов-на-Дону: Феникс, 2003.
5. *Захаров В.В., Яхно Н.Н.* Нарушения памяти. Справочное руководство для врачей. М.: ГЭОТАР-Мед, 2003.
6. *Budson A.E., Price B.H.* Memory dysfunction // *N. Engl. J. Med*. 2005. Vol. 352. № 7. P. 692–699.
7. *Захаров В.В.* Современные подходы к терапии когнитивных нарушений, не достигающих выраженности деменции // *Эффективная фармакотерапия. Неврология и психиатрия*. 2013. № 1. С. 56–61.
8. *Левин О.С.* Диагностика и лечение деменций в клинической практике. М.: МЕДпресс-информ, 2010.
9. *The behavioral neurology of dementia / ed. by B. Miller, V. Boeve.* New York: Cambridge University Press, 2009.
10. *Volkow N.D., Wang G.J., Fowler J.S. et al.* Parallel loss of presynaptic and postsynaptic dopamine markers in normal aging // *Ann. Neurol*. 1998. Vol. 44. № 1. P. 143–147.
11. *Non-dopamine lesions in Parkinson's disease / ed. by G. Halliday, R. Barker, D. Rowe.* New York: Oxford university press, 2011.
12. *Левин О.С., Голубева Л.В.* Гетерогенность умеренного когнитивного расстройства: диагностические и терапевтические аспекты // *Consilium Medicum*. 2006. Т. 8. № 2. С. 106–112.
13. *Kahvecioglu U., Özkaynak S., Zadikoglu A. et al.* Efficacy of piribedil on age-related cognitive decline // *Med. J. Akdeniz University*. 1995. Vol. 12. № 1–3. P. 1300–1779.
14. *Nagaraja D., Jayashree S.* Randomized study of the dopamine receptor agonist piribedil in the treatment of mild cognitive impairment // *Am. J. Psychiatry*. 2001. Vol. 158. № 9. P. 1517–1519.
15. *Ollat H.* Dopaminergic insufficiency reflecting cerebral ageing: value of a dopaminergic agonist, piribedil // *J. Neurol*. 1992. Vol. 239. Suppl. 1. P. 13–16.
16. *Пилипович А.А.* Биоэлектрическая активность головного мозга у пациентов с болезнью Паркинсона // *Врач*. 2012. № 4. С. 107–112.
17. *Захаров В.В.* Всероссийская программа исследований эпидемиологии и терапии когнитивных расстройств в пожилом возрасте («Прометей») // *Неврологический журнал*. 2006. Т. 11. № 2. С. 27–32.
18. *Захаров В.В., Локишина А.Б.* Применение препарата Проноран (пирибедил) при легких когнитивных расстройствах у пожилых больных с дисциркуляторной энцефалопатией // *Неврологический журнал*. 2004. Т. 9. № 2. С. 30–35.
19. *Corradino C.* Trivastal retard 50 in everyday medical practice. Its value in the treatment of dizziness, tinnitus and memory disorders // *Trib. Med*. 1988. Vol. 3. P. 39–42.
20. *Corbe C., Arnaud F., Brault Y., Janiak-Bolzinger C.* Effect of a dopaminergic agonist, piribedil (Trivastal 50 mg LP), on visual and spatial integration in elderly subjects // *J. Neurol*. 1992. Vol. 239. Suppl. 1. P. 22–27.
21. *Lassare P., Coppolani T.* National multicenter trial in 6000 patients of Trivastal retard, 1 tablet per day, in treatment of cerebral insufficiency // *Vie Med*. 1980. Vol. 61. P. 39–50.
22. *Пилипович А.А.* Влияние Пронорана на депрессивные расстройства при болезни Паркинсона // *Consilium Medicum*. 2012. Т. 14. № 9. С. 18–22.
23. *Федорова Н.В., Ким И.П.* Лечение болезни Паркинсона // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2002. Т. 102. № 2. С. 68–75.
24. *Ziegler M., Rondot P.* Activity of piribedil in Parkinson's disease: a multicenter study // *Presse Med*. 1999. Vol. 28. P. 1414–1418.
25. *Яхно Н.Н., Захаров В.В., Страчунская Е.Я. и др.* Лечение недементных когнитивных нарушений у пациентов с артериальной гипертензией и церебральным атеросклерозом. (По результатам российского мультицентрового исследования ФУЭТЕ) // *Неврологический журнал*. 2012. Т. 17. № 4. С. 49–55.

## Memory Disorders and a Role of Pronoran in Their Corrections

A.A. Pilipovich

*Sechenov First Moscow State Medical University*

Contact person: Anna Aleksandrovna Pilipovich, aapilipovich@mail.ru

*Causes of decreased memory and development of other cognitive disorders are discussed in the paper. It is noted that pattern of memory disorders depends on anatomical location of injury and specific features of pathological process. Therapy of impaired memory and other cognitive disorders includes both non-medicated and pharmaceutical approaches. Selection of any drugs improving cognitive functions depends on severity of cognitive impairment. Opportunities of using dopamine receptor agonist Pronoran in a combination therapy of moderate cognitive impairments are discussed in the paper.*

**Key words:** cognitive impairments, memory disorder, piribedil