Коррекция умеренных когнитивных нарушений

В.В. ЗАХАРОВ

Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва

The treatment of mild cognitive disorders

V.V. ZAKHAROV

Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow

Ключевые слова: *когнитивные нарушения умеренные, лечение.*

Key words: *mild cognitive disorders, treatment.*

Когнитивные расстройства у лиц пожилого возраста продолжают оставаться не только серьезной терапевтической, но и финансовой проблемой, значение которой, в соответствии с прогнозами Всемирной организации здравоохранения, будет неуклонно возрастать из-за дальнейшего постарения населения. В настоящее время установлено, что деменция при наиболее частых ее нозологических вариантах, таких как болезнь Альцгеймера и хроническая ишемия головного мозга, формируется в течение многих лет и даже десятилетий. Так, при болезни Альцгеймера бессимптомный период нейродегенерации в зависимости от генетической отягощенности может занимать от 10 до 40 лет [16, 17, 19].

Выявления субклинических форм когнитивных нарушений с высоким риском развития деменции — актуальное направление как отечественной, так и зарубежной неврологии и психиатрии. В связи с этим предложена концепция Mild cognitive impairment (MCI). Отечественная терминология не совпадает с зарубежной, и данное состояние обозначается как «мягкое когнитивное снижение» [1] и «умеренное когнитивное нарушение» [4].

Практическая значимость концепции MCI заключается в необходимости распознать у пациентов такие ухудшения когнитивных функций, которые представляют собой промежуточное состояние между деменцией и возрастной нормой. Риск перехода MCI в деменцию в течение ближайших 3—5 лет у таких пациентов выше, чем в среднем в популяции. Ожидается, что концепция MCI позволит в дальнейшем выявлять данное состояние и назначать соответствующую превентивную терапию в ранней, доклинической, стадии развивающейся деменции [9, 14, 18].

Пациенты с когнитивными нарушениями легкой степени практически никогда не попадают к психиатру, а обращаются к врачам других терапевтических специальностей (неврологам, кардиологам, терапевтам). В связи с этим врачу любой специальности важно уделять особое внимание симптомам, относящимся к основным клиническим критериям синдрома MCI [6, 22]: жалобы, отражающие нарушение когнитивных функций (отмечаются пациентом, родственником или клиницистом); объективные признаки нарушения одной или нескольких когнитивных функций, обычно с нарушением памяти; сохранение самостоятельности в рамках функциональной дееспособности; отсутствие деменции.

Однако по-прежнему отсутствуют общепринятые рекомендации при не достигающих степени деменции нарушениях [20]. Среди экспертов распространено мнение о целесообразности таких немедикаметозных подходов, как рациональное питание, умственные и физические нагрузки. По ретроспективным данным, указанные факторы могут снижать риск наступления деменции, в том числе у генетически предрасположенных лиц. Большинство исследований фармакологических препаратов с использованием ингибиторов ацетилхолинэстеразы, противовоспалительных и ноотропных препаратов показали негативный результат [28].

Вышеперечисленные методологические проблемы с поиском наиболее эффективной и доказанной нейропротективной стратегии не отменяют необходимости оказывать адекватную помощь пациентам с недементными когнитивными нарушениями. Как в отечественной, так и в международной практике большинство пациентов с диагнозом MCI получают различную терапию, направленную на уменьшение выраженности имеющихся расстройств и замедление темпов их прогрессирования [2, 4, 25].

Безусловно, в ведении пациентов с недементными когнитивными нарушениями приоритет отдается применению препаратов, которые оказывают влияние на основные факторы риска когнитивных расстройств: недостаточность мозгового кровообращения и нейродегенеративный процесс. Клинико-морфологические исследования свидетельствуют о том, что указанные факторы соче-

© В.В. Захаров, 2013

e-mail: zakharovenator@gmail.com

таются у большинства пациентов с когнитивными нарушениями, особенно у пожилых, взаимно усугубляя друг друга [8].

К препаратам, воздействующим на патогенетические звенья как нейродегенеративного процесса, так и сосудистого поражения головного мозга, относится препарат танакан, который представляет собой стандартизованный экстракт листьев реликтового дерева Гинкго билоба (EGb 761) и содержит флавоновые гликозиды, включая терпены и гинкголиды. Действующие вещества препарата оказывают разнонаправленное положительное воздействие на головной мозг и церебральную микроциркуляцию. В экспериментах было показано, что EGb 761 блокирует фосфодиэстеразу, увеличивая просвет сосудов микроциркуляторного русла без эффекта обкрадывания и улучшая венозный отток из полости черепа [13]. Не являясь классическим антиагрегантом, танакан тем не менее ингибирует агрегацию тромбоцитов и увеличивает текучесть крови [13]. Одним из наиболее важных свойств танакана является его выраженный антиоксидантный эффект, так как процессы перекисного окисления липидов представляют собой единый конечный путь повреждения нейрональных мембран как при сосудистом, так и при нейродегенеративном поражении головного мозга [5, 21]. В экспериментальных работах продемонстрирован антиамилоидный эффект препарата [10, 15]. Показано также, что на фоне применения танакана увеличивается активность церебральных нейротрасмиттерных систем (ацетилхолинергической, дофаминергической), что может лежать в основе симптоматического положительного эффекта препарата в отношении когнитивных функций и настроения пациентов [12, 27]. Танакан способствует уменьшению выраженности возрастной синаптической дисфункции [26] и в эксперименте стимулирует нейрогенез в структурах гиппокампового комплекса [23].

Наибольший интерес вызывает применение танакана при MCI, так как при этом состоянии препарат оказывает симптоматический эффект [3] и обладает потенциальной возможностью замедлять темп прогрессирования когнитивных нарушений. Особое внимание привлекают исследования по использованию танакана с целью первичной и вторичной профилактики когнитивных расстройств. Хотя эти исследования не достигли заранее заявленных конечных точек из-за ряда методологических трудностей, анализ эффективности препарата в отдельных подгруппах, несомненно, свидетельствует о высокой перспективности длительного использования танакана у пациентов с недементными когнитивными нарушениями и сосудистыми факторами риска. Следует особо упомянуть исследование по первичной профилактике, выполненное в США (Орегонское исследование») [11] и во Франции (GuidAge) по вторичной профилактике деменции [7].

Орегонское исследование носило проспективный характер и представляло собой попытку применения препарата при первичной профилактике когнитивных нарушений у пожилых пациентов с сохранными когнитивными функциями **(рис. 1)**. Критериями включения в исследование был возраст старше 85 лет и отсутствие при исходном визите как субъективных, так и объективных когнитивных нарушений. 118 пациентов принимали EGb 761 или плацебо в течение 3 лет. Было продемонстрировано, что на фоне приема плацебо риск развития когнитивных расстройств был достоверно выше, чем при активной терапии. Следует, однако, оговориться, что профилактический эффект был статистически достоверным лишь у тех пациентов, кто соблюдал предписанную схему лечения и режим дозирования препарата, что, впрочем, является ожидаемым и закономерным и указывает на важность систематического приема препарата [11].

Другое крупное международное исследование препарата танакан состоялось во Франции [24] и продолжалось в течение 7 лет (GuidAge). В нем приняли участие 686 врачей (неврологи, психиатры и врачи общей практики) и 2820 пациентов. Критериями отбора пациентов были возраст старше 70 лет, жалобы на снижение памяти, но при отсутствии на момент исходного визита деменции и выраженной депрессии или тревоги. Средний возраст пациентов составил 76,3 года. Пациенты были рандомизированы на две параллельные группы: 1406 пациентов получали танакан и 1414 — плацебо. Возраст, половой состав и уровень образования в сравниваемых группах был сопоставим. Длительность лечения составляла 5 лет. Каждые 3 мес состояние пациента оценивалось врачом общей практики, а каждый год проводилось нейропсихологическое тестирование в специализированном центре. В качестве основного параметра эффективности в исследовании GuidAge фигурировала заболеваемость деменцией за все время наблюдения.

В целом показатели заболеваемости деменцией оказались ниже ожидаемых как в группе EGb 761, так и в группе плацебо (4,3 и 5,2% соответственно). При этом обращает на себя внимание значительная давность жалоб на снижение памяти в выбранной популяции: она составила в среднем 4,3 года до исходного визита. Столь длительный анамнез жалоб на забывчивость при низкой заболеваемости деменцией может свидетельствовать о функциональном характере мнестических расстройств у части пациентов или об относительно доброкачественном течении основного патологического процесса. Как уже отмечалось, указанные методологические трудности являются закономерными для профилактических исследований в целом, в отсутствие инструментальной верификации диагноза [24].

Данные методологические трудности, с нашей точки зрения, стали причиной отсутствия достоверных различий в показателях заболеваемости деменцией между ак-

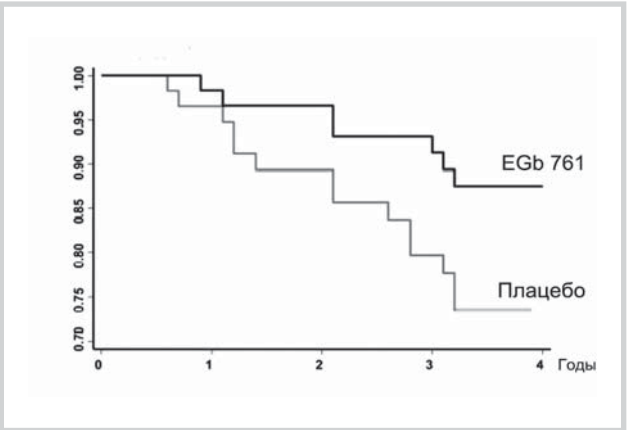

Рис. 1. **Первичная профилактика когнитивных нарушений у лиц старше 85 лет [26].**

Таблица 1. **Заболеваемость деменцией на фоне длительной терапии танаканом по сравнению с плацебо. Результаты исследования GuidAge [28]**

Пациенты	Заболеваемость деменцией				*p*
	группа, лечившаяся танаканом (*n*=64)		группа, получавшая плацебо (*n*=73)		нд
	абс.	%	абс.	%	
Находившиеся на терапии длительно (не менее 4 лет)	15	1,58	29	3,0	0,03
Мужчины	14	2,9	32	7,0	0,01
С артериальной гипертензией	28	3,5	41	5,3	0,07
С индексом массы тела более 27	19	3,5	32	6,0	0,07

Таблица 2. **Исходные демографические и нейропсихологические характеристики терапевтических групп в исследовании Paquid [27]**

Показатель	Танакан	Пирацетам	Без терапии
Средний возраст, годы	74,8±6,6	75,7±6,6	75,0±6,9
Ж/М, %	73,9/26,1	73,9/26,1	73,9/26,1
Уровень образования, не ниже среднего, %	69,4	68,8	61,6
КШОПС, баллы	26,3±2,9	25,7±3,9	25,7±3,5
Распространенность жалоб на память, %	63,7	75,2	58,4

тивным препаратом и плацебо на общей популяции пациентов. Тем не менее весьма интересные результаты были получены при анализе отдельных подгрупп. Так, надлежащая приверженность и длительность терапии способствовали достоверному регрессу заболеваемости деменцией в группе получавших танакан. У этих пациентов в течение 4 и более лет заболеваемость деменцией в сравнении с группой получавших плацебо была достоверно ниже. В то же время, у мужчин частота возникновения деменции в сравнении с плацебо была меньше и при меньшей продолжительности терапии (один год и более). Весьма близкая к достоверности тенденция к уменьшению риска развития деменции была также отмечена у пациентов с артериальной гипертензией и повышенным индексом массы тела **(табл. 1)**. Все это позволяет считать танакан эффективным средством для замедления темпов прогрессирования когнитивных нарушений, особенно у пациентов с сосудистыми факторами риска (мужской пол, артериальная гипертензия) [24].

Важно подчеркнуть, что, по данным исследования GuidAge, танакан является безопасным препаратом для пациентов пожилого и старческого возраста, в том числе и при длительном (5-летнем) непрерывном применении. Частота возникновения нежелательных явлений на фоне приема танакана была невелика, и связанные с лечением побочные эффекты не угрожали жизни или здоровью пациентов [28].

Особый интерес вызывают недавно опубликованные [27] результаты ретроспективного анализа пациентов, наблюдающихся в реальной клинической практике на юге Франции в течение 20 лет (исследование Paquid). Длительность наблюдения в течение 20 лет в данном исследовании делает его уникальным среди работ подобного рода. В этом исследовании приняли участие 3777 пациентов старше 65 лет. Оценка когнитивного статуса проводилась нейропсихологом на момент включения, а также через 1, 3, 5, 8, 10, 13, 15, 17 и 20 лет наблюдения. Использовались краткая шкала оценки психического статуса (КШОПС), тест вербальных ассоциаций и тест зрительной памяти Бентона. Кроме того, пациенты во время каждого визита заполняли специальную анкету, касающуюся общего состояния здоровья (наличие артериальной гипертензии, сахарного диабета, инсультов и других важных клинических состояний) и принимаемой терапии. В том случае, если нейропсихолог наблюдал при последующих визитах значительное увеличение выраженности когнитивных нарушений, пациент направлялся к неврологу или психиатру для уточнения диагноза деменции. У 102 пациентов деменция была выявлена уже на момент первичного диагноза, поэтому они были исключены из последующего анализа [27].

В исследовании Paquid представлен анализ влияния проводимой терапии на динамику когнитивных функций. Следует отметить, что исследование не носило интервенционного характера: препараты назначались лечащими врачами в реальной клинической практике по показаниям. При этом 589 пациентов во время хотя бы одного визита сообщили, что принимают танакан, 149 — пирацетам, 63 — таканан и пирацетам, а 2874 пациента не принимали в течение всего срока наблюдения сосудистой и нейрометаболической терапии. В дальнейшем пациенты, получавшие оба препарата, были исключены из анализа терапевтических групп **(рис. 2)** [27].

Исходные демографические и нейропсихологические показатели пациентов терапевтических групп указаны в **табл. 2**. Достоверных различий между ними не определялось, за исключением незначительно более высокого показателя КШОПС в группе танакана.

20-летнее наблюдение за пациентами показало, что когнитивные функции в целом имели явную тенденцию к снижению. В среднем это снижение составило 3—4 балла по КШОПС, что является клинически значимым. Темпы когнитивного снижения достоверно зависели от характера проводимой терапии. Максимальными они были в группе лиц, принимавших пирацетам, а минимальными — в группе принимавших танакан **(рис. 3)**. Группа пациентов, не получавшая сосудистой и нейрометаболической терапии, заняла промежуточное положение. Важно отме-

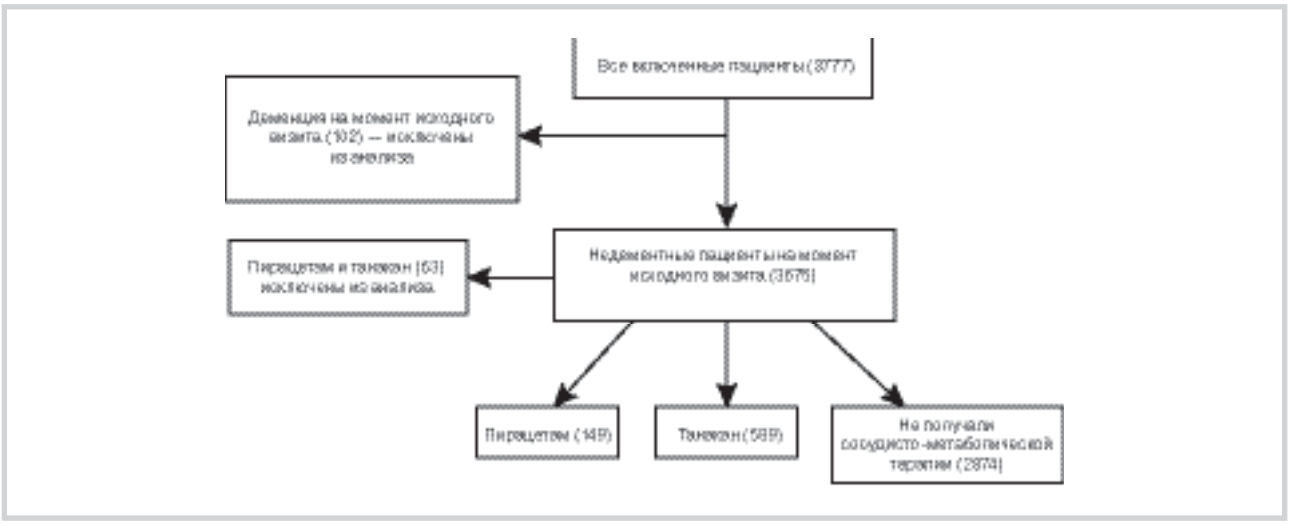

Рис. 2. **Алгоритм анализа терапевтических групп в исследовании Paquid [27].**

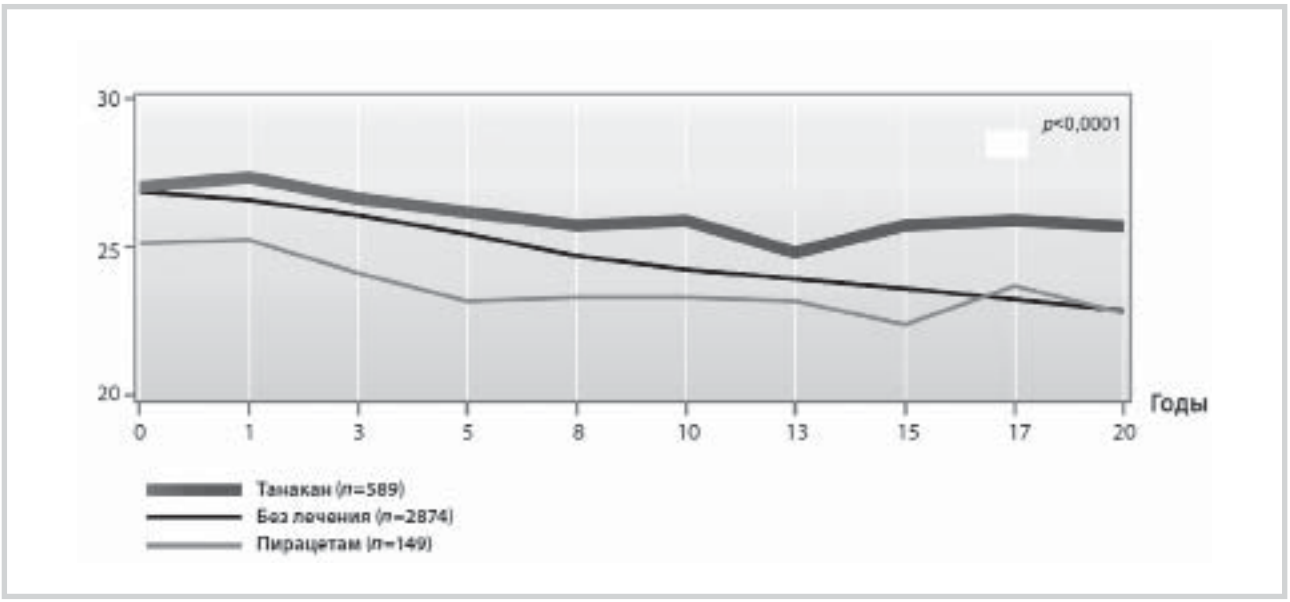

Рис. 3. **Динамика значений по КШОПС (баллы) в различных терапевтических группах в исследовании Paquid [27].**

тить, что в группе танакана даже через 20 лет наблюдения расчетный показатель КШОПС оставался выше 23,7 балла, т.е. выше того балла, который формально соответствует диагнозу деменция. Аналогичные различия между терапевтическими группами определялись и по другим использованным в работе нейропсихологическим тестам [27].

Таким образом, результаты исследования Paquid свидетельствуют о целесообразности применения танакана при умеренных когнитивных нарушениях. На фоне назначения данного препарата отмечаются регресс выраженности когнитивных расстройств и замедление темпов их прогрессирования. Применение терапии, воздействующей на церебральную микроциркуляцию, вероятно, более целесообразно, чем назначение классических ноотропов, о чем свидетельствует недостаточная эффективность пирацетама. Также не представляется оправданным отсутствие какой-либо специфической терапии недементных когнитивных нарушений. Применение танакана безопасно для пациентов пожилого и старческого возраста, в том числе и при долговременном применении. Важно еще раз подчеркнуть, что столь длительное (20 лет) наблюдение за пациентами свидетельствует о том, что назначение танакана способствует сохранению когнитивных функций и поддержанию показателя КШОПС выше уровня, характерного для деменции.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Гаврилова С.И., Федорова Я.Б., Рощина И.Ф., Коровайцева Г.И.* Прогноз синдрома мягкого когнитивного снижения по данным двухлетнего клинико-катамнистического исследования. Журн неврол и психиат 2007; 107: 1: 4—10.
2. *Успенская О.В., Яхно Н.Н.* Влияние мемантина на когнитивные функции пациентов с амнестическим вариантом синдрома умеренных когнитивных расстройств (клинико-психологическое и нейрохимическое исследование). Неврологический журнал 2009; 14: 3: 37—40.
3. *Яхно Н.Н., Захаров В.В., Локшина А.Б. и др.* Танакан (Egb 761) в терапии умеренных когнитивных нарушений (мультицентровое исследование). Журн неврол и психиат 2006;106: 12: 41—46.
4. *Яхно Н.Н., Захаров В.В.* Когнитивные нарушения в медицинской практике. Качество жизни. Медицина 2007; 4: 21: 8—14.
5. *Abdel-Kader R., Hauptmann S., Keil U. et al.* Stabilization of mitochondrial function by Ginkgo biloba extract (EGb 761). Pharmacological Research 2007; 56: 493—502.
6. *Albert M., DeKosky T., Dickson D. et al.* The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. Alzheimers Dement 2011; **7:** 3: 270—279.
7. *Amieva H., Meillon C., Helmer C. et al.* Gingko biloba extract and long term cognitive decline: a 20 years follow up population based study. PLoS One 2013; 8: 1: 52755: doi: 10.1371.
8. *Bennett D.A., Schneider J.A., Bienias J.L. et al.* Mild cognitive impairment is related to Alzheimer's pathology and cerebral infarctions. Neurology 2005; 64: 834—841.
9. *Busse O., Bischkopf J., Riedel-Heller S.G. et al.* Leipzig Longitudinal Study of the Aged. Mild cognitive impairment: prevalence and predictive validity according to current approaches. Acta Neurol Scand 2003; 108: 2: 71—81.
10. *Christen Y., Lambert M.* Amyloid-binduced pathological behaviors are suppressed by Ginkgo biloba extract EGb 761and ginkgolides in transgenic Caenorhabditis elegans. Journal of Neuroscience 2006; 26: 13102—13113.
11. *Dodge H., Zitzelberger T., Oken B. et al.* A randomized placebo-controlled trial of Ginkgo biloba for the prevention of cognitive decline. Neurology 2008; 70: 1809—1817.
12. *Kehr J., Yoshitake S., Ijiri S. et al.* Ginkgo biloba leaf extract (EGb 761) and its specific acylated flavonol constituents increase dopamine and acetylcholine levels in the rat medial prefrontal cortex: possible implications for the cognitive enhancing properties of EGb 761H. Int Psychogeriatr 2012; 24: Suppl 1: 25—34.
13. *Koltringer P., Langsteger W., Ober O.* Dose-dependent hemorheological effects and microcirculatory modifications following intravenous administration of Ginkgo biloba special extract EGb 761. Clinical Hemorheology 1995; 15: 649—656.
14. *Larrieu S., Letenneur L., Orgogozo J. et al.* Incidence and outcome of mild cognitive impairment in a population-based prospective cohort. Neurology 2002; 59: 10: 1594—1599.
15. *Luo Y., Smith J., Paramasivam V. et al.* Inhibition of amyloid-beta aggregation and caspase-3 activation by the Ginkgo biloba extract EGb761./ Proc Natl Acad Sci USA 2002; 99: 19: 12197—12202.
16. *Markesbery W., Schmitt F., Kryscio R. et al.* Neuropathologic substrate of mild cognitive impairment. Arch Neurol 2006; 63: 38—46.
17. *Mueller S.G., Weiner M.W., Thal L.J. et al.* The Alzheimer's disease neuroimaging initiative. In: Neuroimaging clinics of North America: Alzheimer's disease: 100 years of progress. J.R. Petrella, P.M. Doraiswamy (eds). Philadelphia: Elsevier Saunders 2005; 869—877.
18. *Petersen R., Smith S., Waring R. et al.* Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. Arch Neurol 1999; 56: 3: 303—308.
19. *Petersen R.C.* Early diagnosis of Alzheimer's disease: is MCI too late? Curr Alzheimer Res 2009; 6: 4: 324—330.
20. *Petersen R.C., Knopman D.S., Boeve B.F. et al.* Mild cognitive impairment: 10 years later. Arch Neurol 2009; 66: 12: 1447—1455.
21. *Rosler M., Retz W., Thome J., Riederer P.* Free radicals in Alzheimer's dementia: currently available therapeutic strategies. J Neural Transm Suppl 1998; 54: 211—219.
22. *Sperling R., Aisen P., Beckett L. et al.* Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. Alzheimers Dement 2011; **7:** 3: 280—292.
23. *Tchantchou F., Xu Y., Wu Y. et al.* EGb 761 enhances adult hippocampal neurogenesis and phosphorylation of CREB in transgenic mouse model of Alzheimer's disease. FASEB Journal 2007; 21: 2400—2408.
24. *Vellas B., Coley N., Ousset P. et al.* Long-term use of standardised ginkgo biloba extract for the prevention of Alzheimer's disease (GuidAge): a randomised placebo-controlled trial. Lancet Neurol 2012; 11: 10: 851—859.
25. *Weinstein A.M., Barton C., Ross L. et al.* Treatment practices of mild cognitive impairment in California Alzheimer's disease centers. J Am Ger Soc 2009; 54: 4: 686—69.
26. *Williams B., Watanabe C., Schultz P. et al.* Age-related effects of Ginkgo biloba extract on synaptic plasticity and excitability. Neurobiol Aging. 2004; 25: 7: 955—962.
27. *Yoshitake T., Yoshitake S, Kehr J.* The Ginkgo biloba extract EGb 761 and its main constituent flavonoids and ginkgolides increase extracellular dopamine levels in the rat prefrontal cortex. British Journal of Pharmacology 2010; 159: 659—668.
28. *Zakharov V.V., Yakhno N.N.* Mild cognitive impairment prevention: diet, sports and treatment approach. J Nutrition Health and Aging 2008; 12: 1: 86—88.