

## КОГНИТИВНЫЕ ФУНКЦИИ – НОВАЯ «МИШЕНЬ» ДЛЯ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ

**О. Остроумова**, доктор медицинских наук, профессор  
МГМСУ, Москва  
**E-mail:** ostroumova.olga@mail.ru

*Рассматриваются нарушения когнитивных функций при артериальной гипертензии. Подчеркивается важность их коррекции для повышения приверженности лечению. Обсуждаются механизмы действия, клиническая эффективность, результаты исследований стандартизированного экстракта *Ginkgo biloba* – препарата Танакан.*

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, когнитивные функции, лечение когнитивных нарушений.

**К**огнитивные функции охватывают весь диапазон психических процессов и касаются следующих вопросов:

- как человек обращает внимание на информацию о мире и собирает ее?
- как мозг сохраняет и обрабатывает эту информацию?
- как человек решает проблемы, думает и формулирует свои мысли с помощью языка?
- наконец, как человек реагирует, какие выводы делает и какие поступки совершает?

К 5 основным когнитивным функциям относят гнозис (восприятие информации), праксис (произвольное, целенаправленное двигательное действие), речь, память и интеллект. Пациент с тяжелыми нарушениями гнозиса (агнозия) видит предмет, может его описать, но не узнает его. Память – способность запечатлевать, сохранять и многократно воспроизводить полученную информацию. Интеллект – способность к анализу информации, выявлению сходств и различий, общего и частного, главного и второстепенного, способность к абстрагированию, решению задач, построению логических умозаключений. Подчеркнем, что субъективные жалобы больных на память не соответствуют истинным ее нарушениям, выявляемым с помощью специальных методов исследования. Речь – способность выражать свои мысли вербальным способом (словами). Праксис – способность усваивать и удерживать разнообразные двигательные навыки, в основе которых лежат автоматические серии движений. Больные с тяжелыми нарушениями праксиса (апраксия) не могут выполнить то или иное действие вследствие утраты навыка («разучился» – например, больные разучиваются ходить), несмотря на отсутствие пареза.

Согласно классификации Н. Яхно [1], выделяют легкие, умеренные и тяжелые когнитивные расстройства. Легкие когнитивные расстройства – снижение одной или нескольких когнитивных функций по срав-

нению с исходным более высоким уровнем (индивидуальной нормой), не влияющее на бытовую, профессиональную и социальную деятельность, в том числе на наиболее сложные ее формы.

Умеренные когнитивные нарушения – это расстройства одной или нескольких когнитивных функций, которые выходят за рамки среднестатистической возрастной нормы, они не вызывают дизадаптацию, хотя могут приводить к трудностям в сложных и непривычных для пациента ситуациях. При умеренных когнитивных расстройствах отсутствует бытовая, социальная и профессиональная дизадаптация, однако могут отмечаться затруднения при осуществлении сложных видов деятельности и обучении.

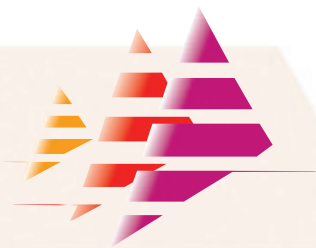
Когнитивные расстройства – это прогрессирующее состояние, которое со временем трансформируется в деменцию. Так, согласно канадскому исследованию, через 1 год у 15% пациентов с умеренными когнитивными расстройствами разовьется деменция, через 4 года таких пациентов будет уже 70%, а через 5 лет деменции будут подвержены 100% пациентов с когнитивными нарушениями.

Тяжелые когнитивные расстройства – это изменения когнитивных функций, которые приводят к полной или частичной утрате независимости и самостоятельности пациента, т.е. вызывают профессиональную, социальную и(или) бытовую дизадаптацию. К тяжелым когнитивным расстройствам относится и деменция, в том числе сосудистая.

Факторами, ухудшающими когнитивные функции, считают артериальную гипертензию (АГ), сахарный диабет, гиперлипидемию, курение, возраст и др. Хотя эта проблема изучена недостаточно, в настоящее время главным заболеванием, обуславливающим ухудшение когнитивных функций и в итоге развитие сосудистой деменции, можно считать АГ.

В ныне действующем 4-м пересмотре российских рекомендаций по диагностике и лечению АГ (РМОАГ, ВНОК, 2010) по этому поводу, в частности, говорится, что «в популяционных исследованиях доказана взаимосвязь величины артериального давления с риском развития когнитивной дисфункции и(или) деменции, а также то, что антигипертензивная терапия может отсрочить ее появление».

Хорошо известно, что АГ является причиной ряда грозных осложнений, в том числе терминальной почечной недостаточности, когда необходим гемодиализ; инфаркта миокарда, хронической сердечной недостаточности, внезапной смерти, инсульта (ишемического или геморрагического) и деменции. Развитию этих осложнений предшествует бессимптомное поражение соответствующих органов-мишеней – почек (микроральбуминурия), сердца (гипертрофия миокарда левого желудочка), сосудов (например, утолщение комплекса интима-медиа сонных артерий), головного мозга. К сожалению, стандартный план обследования больного с АГ не включает обследование головного мозга как органа-мишени АГ, поэтому в клинической практике врач констатирует его поражение уже на этапе развития осложнений. Субклинические поражения головного мозга (поражения головного мозга как органа-мишени АГ) отмечены у 44% больных, что примерно в 2 раза превы-



# Танакан® EGb 761®

## энергия мозга



**Признанная эффективность при лечении энцефалопатии сосудистого генеза**



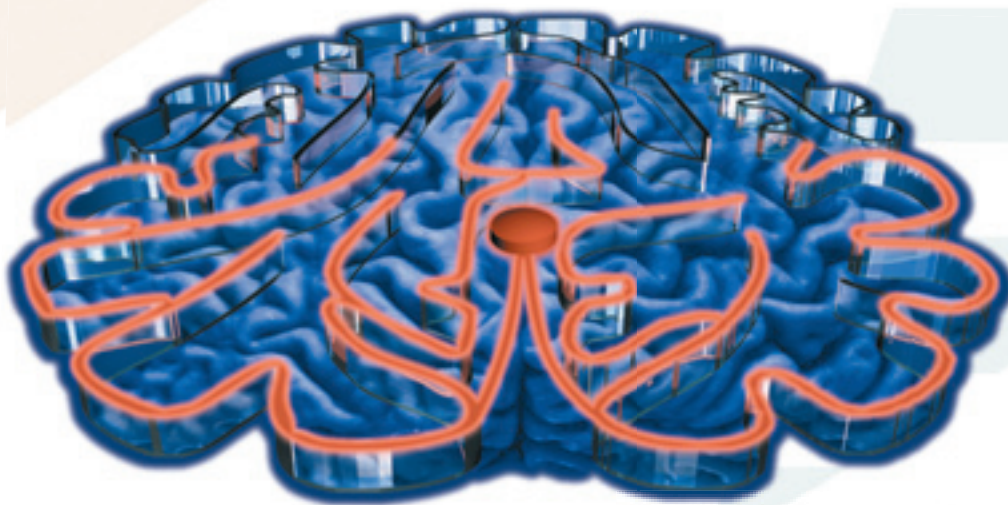
**Уникальный спектр действия**



**Доказанное улучшение памяти и внимания**



**Безопасность подтверждена более чем в 200 клинических исследованиях**



Полную информацию о препарате, его побочных действиях и противопоказаниях смотрите в инструкции по применению.

Регистрационные номера: П № 011709/01 от 11.08.2006, П № 011709/02 от 11.08.2006

Танакан® – зарегистрированная торговая марка, сертификат №618072 от 16.05.1994 г.  
Авторские права SOCIETE DE CONSEILS DE RECHERCHES ET D'APPLICATION SCIENTIFIQUES (S.C.R.A.S.)  
51/53, rue de Docteur Blanche, F-75 016 PARIS (France)

 **IPSEN**  
Innovation for patient care

Ипсен Фарма  
Россия, 109147, Москва, ул. Таганская, 19  
Тел.: (495) 258 54 00. Факс: (495) 258 54 01

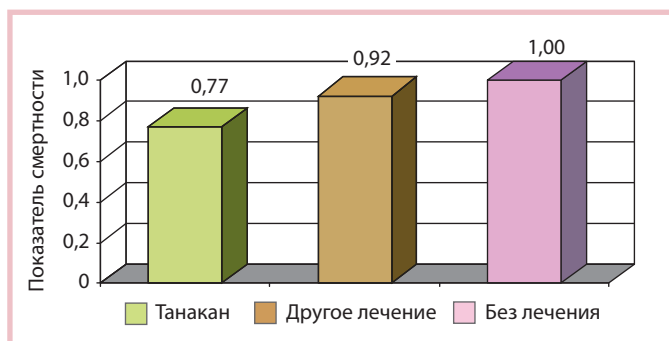


Рис. 1. Продолжительность жизни пациентов при длительном применении Танакана [11]

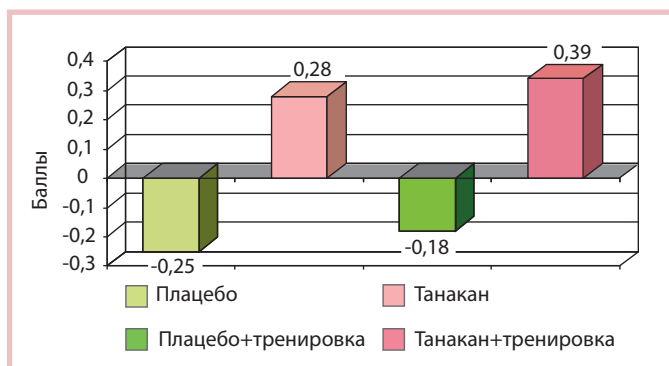


Рис. 2. Динамика переключаемости и устойчивости внимания при лечении Танаканом в сочетании с тренировкой [12]

шает распространенность поражения сердца и почек как органов-мишеней АГ. Проявлениями поражения головного мозга как органа-мишени АГ считают когнитивные расстройства и ряд изменений на магнитно-резонансной томограмме (МРТ) головного мозга («немые» лакуны и феномен лейкоареоза. В рекомендациях по диагностике и лечению АГ впервые о необходимости выявления субклинических поражений головного мозга как органа-мишени АГ упоминается лишь в 2009 г. в так называемом согласительном документе европейского общества по АГ.

Не менее важен (а возможно, и более важен) вопрос о коррекции имеющихся когнитивных расстройств у больных АГ.

Влияние антигипертензивной терапии на когнитивные функции изучалось (как вторичная цель) в ряде исследований (Syst-Eur, Score, PROGRESS, MOSES и др.), в которых было показано, что антигипертензивная терапия способна улучшать когнитивные функции или снижать темпы их прогрессирования и даже уменьшать вероятность развития новых случаев деменции.

С помощью только антигипертензивной терапии невозможно максимально улучшить память, мышление, внимание и др. когнитивные функции. Но добиться этого необходимо, поскольку с этим связана приверженность больных к лечению: если пациент не может адекватно воспринимать тяжесть своего заболевания, забывает принимать препараты или делает это с нарушением предписанного режима, ни о какой первичной или вторичной профилактике осложнений не может быть и речи. Кроме того, жалобы на снижение памяти и внимания — наиболее частые у пациентов с АГ, поэтому уменьшение

или исчезновение этих симптомов является мощным стимулом для лечения.

В этой связи большой интерес вызывает стандартизированный экстракт гинкго билоба (EGb-761) Танакан®. Он содержит флавоновые гликозиды, гинкголиды, которые, исходя из теоретических предпосылок, могут благоприятно воздействовать на некоторые звенья патогенеза сосудистой мозговой недостаточности. Экспериментальные данные подтверждают, что гинкголиды уменьшают вязкость сыворотки крови, улучшая тем самым ее реологические свойства и микроциркуляцию, ингибируют дегрануляцию нейтрофилов и тромбоцитов, предохраняют нейрональные мембраны от гипоксического повреждения, опосредованного процессами свободнорадикального окисления.

Данный препарат характеризуется весьма выгодным для профилактики и лечения когнитивных нарушений фармакологическим профилем, так как сочетает несколько потенциально эффективных механизмов действия. Так, на молекулярном уровне он оказывает антиамилоидное [2, 3], антиоксидантное [4, 5] и антиапоптотическое действие; на клеточном уровне — нейротрофическое нейротропное [5] и нейропротективное [6, 7] действие.

Итак, во-первых, Танакан® — эффективный сосудистый препарат, благоприятно влияющий на основные звенья микроциркуляторного русла (артериолы, капилляры, вены, венулы) без эффекта обкрадывания. Во-вторых, на фоне применения Танакана® отмечается оптимизация метаболических процессов в нейронах головного мозга, увеличивается выработка важных для когнитивной деятельности таких нейромедиаторов, как ацетилхолин, норадреналин, серотонин. В-третьих, Танакан® обладает выраженным антиоксидантным эффектом, который многократно продемонстрирован в эксперименте. Наконец, он воздействует не только на церебральную микроциркуляцию, но и на периферические сенсорные рецепторы, способствуя улучшению у пожилых зрения и слуха. В пожилом возрасте отмечается тесная взаимосвязь между сенсорными и когнитивными нарушениями.

О вероятном нейропротективном эффекте Танакана свидетельствуют результаты ретроспективного исследования EPIDOS [8]. В исследовании участвовали 7598 женщин старше 75 лет, которых наблюдали на протяжении нескольких лет. Показано, что у пожилых женщин, длительно применявших Танакан®, когнитивные нарушения прогрессировали медленнее, чем у принимавших другие сосудистые препараты или не лечившихся. Поскольку Танакан® — натуральный и безопасный препарат, его можно использовать в течение длительного времени без какого-либо риска для здоровья пациентов.

В последние несколько десятилетий Танакан® успешно используется для лечения когнитивных нарушений различной степени выраженности, что убедительно продемонстрировано в серии двойных слепых плацебоконтролируемых исследований [9]. В нашей стране недавно завершено исследование эффективности Танакана при умеренных когнитивных нарушениях сосудистой, дегенеративной и смешанной (сосудисто-дегенеративной) этиологии. Было установлено, что при-



менение данного препарата в течение 3–6 мес способствует достоверному регрессу когнитивных нарушений в целом и особенно нарушений памяти, внимания и психомоторных функций.

В ходе исследования PAQUID [10] (Франция) оценены когнитивные функции и факторы риска развития слабоумия у пожилых жителей Франции. В это проспективное когортное исследование были включены 3534 амбулаторных пациента в возрасте  $\geq 65$  лет без деменции. Целью исследования была оценка эффективности Танакана при лечении пациентов с нарушениями памяти, смертности среди них и продолжительности их жизни. Все пациенты были разделены на 3 группы – группа Танакана, другое лечение и без лечения. В ходе наблюдения проводился активный скрининг деменции, основанный на критериях DSM-III R, критериях NINCDS-ADRDA и Хельсинкской шкалы каждые 2 года в период с 1988 по 2001 г.

Было выявлено, что у пациентов, получавших Танакан, снижался риск смертности в долгосрочном периоде по сравнению с показателями в группе без лечения (рис. 1). Риск развития болезни Альцгеймера у принимавших Танакан<sup>®</sup> оказался значительно ниже (относительный риск (ОР) 0,79;  $p=0,0395$ ), а уровень выживаемости в долгосрочной перспективе – выше (ОР – 0,76; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,62–0,93) даже с учетом потенциальных отягощающих факторов [11].

Еще в одном двойном слепом рандомизированном сравнительном исследовании участвовали 80 больных в возрасте от 55 до 80 лет с ранними нарушениями памяти. Пациенты были разделены на 4 группы. В 1-й группе больные принимали Танакан<sup>®</sup> в дозе 160 мг/сут, во 2-й – плацебо, в 3-й – были назначены Танакан<sup>®</sup> 160 мг/сут+тренировка памяти, в 4-й – плацебо+тренировка памяти.

Систематические упражнения по тренировке памяти и внимания показаны как здоровым пожилым, так и с легкими и умеренными когнитивными нарушениями. Целесообразность таких упражнений базируется на представлении о когнитивных функциях как об активных динамических функциональных системах, которые формируются в течение жизни. Человек в процессе жизнедеятельности обучается стратегиям и навыкам восприятия, обработки, запоминания и воспроизведения информации. Человеческая память не является простым «хранилищем», куда складывается информация. Поэтому эффективность мнестической деятельности зависит не от объема памяти, который безграничен и мало изменяется даже при тяжелых поражениях мозга, а от используемых стратегий запоминания и воспроизведения.

Программы тренировки памяти включают повышение мотивации пациента к запоминанию и воспроизведению, обучение эффективным стратегиям запоминания (так называемым мнемоническим приемам), развитие способности длительно поддерживать необходимый уровень внимания, активное включение эмоциональной поддержки (как известно, эмоционально окрашенная информация запоминается лучше) и воображения. Эффективность систематической тренировки памяти и внимания доказана у пациентов с когнитивными нарушениями без деменции и даже при легкой деменции. Срок наблюдения (лечения) составил 3 мес.

Оценивали (с помощью ряда специальных тестов) память, внимание–восприятие, обучаемость, скорость когнитивных процессов. Лучшие результаты получены в 4-й группе [12]. Так, доказано, что лечение Танаканом в дозе 160 мг/сут в течение 3 мес в сочетании с тренировкой достоверно улучшает память, а также устойчивость и переключаемость внимания (рис. 2).

У лиц пожилого и старческого возраста, состояние которых укладывается в пределы возрастной нормы, стандартизированный экстракт гинкго билоба EGb 761 (Танакан<sup>®</sup>) улучшает когнитивные функции и может предупреждать когнитивное снижение. Так, недавно опубликованные результаты плацебоконтролируемого исследования, проведенного в США с привлечением 118 участников в возрасте  $\geq 85$  лет, свидетельствуют о том, что непрерывный регулярный прием экстракта Ginkgo biloba (в дозе 240 мг/сут) предупреждал когнитивное снижение у них в ходе 4-летнего наблюдения [13].

Подчеркнем, что приведенные данные об эффективности и безопасности относятся лишь к стандартизованному препарату EGb 761, каковым является Танакан<sup>®</sup>, и не распространяются на нестандартизированные препараты Ginkgo biloba.

Таким образом, Танакан<sup>®</sup> – стандартизированный экстракт гинкго билоба EGb 761 – можно включать в комплекс лечения больных АГ с когнитивными расстройствами разной степени выраженности (от легких до тяжелых), но особенно перспективно его применение на ранних этапах заболевания (легкие и умеренные когнитивные нарушения).

## Литература

1. Яхно Н.Н., Локшина А.Б., Захаров В.В. Легкие и умеренные когнитивные расстройства при дисциркуляторной энцефалопатии // Клин. геронтол. – 2005; 11 (9): 38–39.
2. Luo Y., Smith J. et al. Proc Nat Acad Sci USA. 2002.
3. Colciaghi F., Borroni B. et al. Neurobiol Dis. 2004.
4. Culcasi M., Pietri S. et al. Advances in Ginkgo biloba extract research, 1993, Elsevier.
5. Bertoni C. et al. Cell Mol Biol., 2002.
6. Bastianetto S., Ramassamy C. et al. // Eur. J. Neurosci. – 2002.
7. Chandrasekaran K., Mehrabian Z. et al. // Brain Research. – 2001.
8. Andrieu S., Gillette S., Amouyal K. et al. Association of Alzheimer's disease onset with Ginkgo biloba and other symptomatic cognitive treatments in a population of women aged 75 years and older from EPIDOS study // J. Gerontol A Biol Sci. – 2003; 58 (4): 372–377.
9. Захаров В.В. Всероссийская программа исследований эпидемиологии и терапии когнитивных расстройств в пожилом возрасте («Прометей») // Неврлог. журн. – 2006; 11: 27–32.
10. Dartigues J.-F., Carcaillon L., Helmer C. et al. Vasodilators and nootropics as predictors of dementia and mortality in the PAQUID cohort. // J. Am. Ger. Soc. – 2007; 55: 395–399.
11. Dartigues et al. // J. Am. Ger. Soc. – 2007; 55(3): 395–399.
12. Israel L. et al. Advances of Ginkgo biloba extract research, 1995.
13. Dodge H., Zitzelberger T., Oken B. et al. Randomized placebo-controlled trial of Ginkgo biloba for the prevention of cognitive decline // Neurology. – 2008; 70: 1809–1817.

## COGNITIVE FUNCTIONS ARE A NEW TARGET FOR THERAPY IN HYPERTENSIVE PATIENTS

Professor O. Ostroumova, MD

Moscow State Institute of Medicine and Dentistry

Cognitive dysfunctions are considered in arterial hypertension. The importance of their correction to enhance treatment adherence is emphasized. The mechanisms of action and clinical efficacy of standardized Ginkgo biloba extract (Tanakan<sup>®</sup>) and the results of its trials are discussed.

**Key words:** arterial hypertension, cognitive functions, treatment for cognitive disorders.