

**Когнитивный дефицит второй половины жизни:
поле неразрешенных противоречий терапевтических подходов
О.А.Скугаревский**

Общеизвестно, что когнитивные нарушения, манифестирующие во второй половине жизни,— социально значимая проблема. Она затрагивает разнородные плоскости общественного бытия (социальную, культурную, экономическую и т.д.), бросает вызов системе оказания помощи таким лицам, проверяя ее на жизнеспособность. Принимая во внимание большую распространенность деменций в связи с постарением населения, хронический характер патологии, тяжелое бремя ухода за такими пациентами, а также большую стоимость затрат на их лечение, проблема заставляет с собой считаться как значимая социально-медицинская. В частности, распространенность деменций в Европе продолжает поступательно расти. При этом если среди населения в возрасте 65-69 лет ее распространенность составляет порядка 1 %, то среди лиц в возрасте 90 лет и старше их доля определяется как 29% [46].

Принимая во внимание мировую тенденцию постарения населения, ситуация требует первоочередного разрешения ряда проблем: разработки эффективных методов профилактики когнитивного снижения, возможность стабильного восстановления (в идеале – полного) уже развивающегося дефицита познавательных функций, обоснованность вмешательств по симптоматической терапии нейропсихиатрических симптомов, сопутствующих прогрессирующим слабоумливающим процессам, поскольку они во многом опосредуют бремя ухода за такими пациентами.

Деменция, как крайний вариант проявлений когнитивного повреждения, представляет собой синдром когнитивного дефицита, достаточного по своей выраженности для нарушений социального или профессионального функционирования и связанный с развитием патологических процессов в головном мозге. Диагностика деменции основывается на констатации дефицита кратковременной памяти наряду с повреждениями в иных когнитивных доменах. При этом во внимание принимаются проявления возможной поведенческой несостоятельности, сопутствующей когнитивным нарушениям, а также результаты нейровизуализационных и лабораторных тестов. Дефицит когнитивных доменов включает нарушения глобального когнитивного функционирования, ориентировки, памяти (например, кратковременной памяти), речи, зрительных и сенсорных способностей, а также исполнительских функций. С точки зрения клинической перспективы при деменции первичные нарушения охватывают когниции, поведение/настроение, физическое функционирование, уровень ежедневной активности в быту и бремя ухода. Принципиальной целью большинства терапевтических подходов является коррекция дефицитов в этих сферах.

Рассматривая проблему диагностики деменций во временной перспективе, такой эпидемиологический параметр, как распространенность деменций, может варьировать в зависимости от используемых критериев диагностики. Еще в 1997 году T.Erkinjuntti et al., сравнив шесть наиболее широко используемых диагностических подходов (DSM-III, DSM-III-R, DSM-IV, ICD-9, ICD-10 и Cambridge Examination for Mental Disorders in the Elderly – CAMDEX), пришли к выводу о том, что **показатели распространенности деменций могут различаться в 10 раз** [56]. Речь идет о том, что диагностические схемы в контексте различных классификационных подходов при деменции отличаются слабой преемственностью и не взаимозаменяемы. Это привело к необходимости разработки согласованных критериев диагностики наиболее распространенных форм деменции:

- деменция при болезни Альцгеймера – NINCDS/ADRDA¹ [12];
- деменция с тельцами Леви - критерии McKeith et al., 2005 [40];
- деменции из группы фронтотемпоральной дегенерации (в т.ч. деменция при болезни Пика) - критерии Neary et al., 1998 [24];
- сосудистая деменция – критерии NINDS/AIREN - включает три клинические общности цереброваскулярных заболеваний – заболевание мелких сосудов с распространенной лейкоэнцефалопатией – болезнь Бинсвангера; заболевание мелких сосудов со множественными лакунами (поражает преимущественно базальные ганглии и белое вещество лобных долей); обширные инфаркты стратегической локализации) [63].

Разграничения этих подтипов должны быть произведены на основании нейровизуализационных находок. При этом подтипы практически никогда не встречаются в чистой форме [42]. Таким образом, становится неудивительным, что по итогам аутопсии чувствительность критериев NINDS-AIREN оказывается низкой (порядка 40% при 95% специфичности) [62]. Более трети пациентов с клинически диагностированной деменцией имеют смешанную деменцию (болезнь Альцгеймера и цереброваскулярное заболевание) на вскрытии [13, 62]. И, наоборот, цереброваскулярная дисфункция может агgravировать клинические проявления болезни Альцгеймера [34]. Обсуждаемые взаимоотношения клинических проявлений деменций нейродегенеративного и сосудистого генеза дают основания для понимания эффективности препаратов для лечения болезни Альцгеймера в терапии сосудистой деменции [15, 49, 61].

Длительный доклинический период течения деменции без значимых нарушений социального функционирования субъекта позволил выделить отдельную категорию легкого когнитивного расстройства (ЛКР) [1]. Отграничение такого рода нарушений обосновано в том числе с позиции поиска ранних маркеров деменции и разработке методов ее профилактики. В то же время клиническое единство ЛКР не полностью определено. На сегодняшний день принято разделять в рамках ЛКР состояния с разным риском перехода в деменцию альцгеймеровского типа.

С точки зрения психофармакотерапии деменций можно ориентироваться на достижение следующих целей в терапии деменций [64]:

- **профилактические вмешательства** – ориентированы на когорту высокого риска деменции (прежде всего подгруппу ЛКР);
- **симптоматическая терапия деменций** – поддержание (или стабилизация) либо улучшение относительно актуального когнитивного, поведенческого, функционального статуса, а также облегчение бремени ухода; в случае прекращения фармакологических пособий указанные характеристики могут возвращаться к изначальному уровню;
- **отсрочка прогрессирования деменции** может касаться следующих вариантов: (а) результат, достигнутый с помощью симптоматической терапии в отношении когнитивного, поведенческого, функционального статуса, а также бремени ухода сохраняется даже при прекращении приема препаратов; (б) замедление скорости прогрессирования расстройства даже в отсутствие приема препаратов.

¹ NINCDS/ADRDA – National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke – Alzheimer’s Disease and Related Disorders Association; NINDS-AIREN – National Institute of Neurological Disorders and Stroke - Association Internationale pour la Recherche et l’Enseignement en Neurosciences

Предъявляя в исследованиях жесткие методологические требования к оценке сравнительной эффективности препаратов различных классов в терапии деменции, лишь пять представителей различных фармакологических групп на сегодняшний день могут быть сопоставлены между собой: три ингибитора ацетилхолинэстеразы - иАХЭ (донепезил, галантамин и ривастигмин), один модулятор глутаматных (NMDA) рецепторов – мемантин и один фитопрепарат – экстракт Гинкго билоба EGb761, обладающий способностью сдерживать свободнорадикальные реакции и обеспечивать митохондриальную защиту.

Следует отметить, что при терапии иАХЭ необходимо учитывать наличие индивидуальных для пациента взаимоотношений доза-эффект. Для каждого пациента может быть определена доза, которая чрезмерно мала, чтобы вызвать хоть какой-либо минимальный эффект. Так, начиная лечение с малых доз препарата, дозировка увеличивается при отсутствии побочных эффектов. При большей дозе когнитивные функции могут улучшаться. В то же время, если доза будет продолжать нарастать, дальнейшего улучшения показателей когнитивного функционирования может не наблюдаться, но побочные эффекты становятся заметными. Таким образом, для каждого пациента титрование индивидуальной дозы для иАХЭ – важный залог успеха терапии.

Оценивая сравнительную эффективность препаратов в терапии деменции трех указанных подгрупп, на сегодняшний день можно заключить, что ***отсутствуют исследования, которые могли бы подтвердить предпочтения иАХЭ над мемантином или экстрактом Гинкго билоба и наоборот*** [64].

Анализируя профили побочных эффектов указанных препаратов для лечения деменции (таблица), можно заключить, что лишь экстракт Гинкго билоба EGb761 выгодно отличается в общей массе препаратов [64].

Таблица

Побочные эффекты препаратов для лечения деменции

Генерическое название	Противопоказания	ЖКТ	Сон	Поведение	Неврологические побочные эффекты	Иные
<i>Донепезил</i>	Гиперчувствительность к пиперидиновым производным	Диарея, тошнота, рвота, потеря аппетита, ЖКТ-жалобы	Усталость, бессонница	Галлюцинации, агитация, агрессия	Головная боль, мышечные судороги, синкопы, головокружение, боль	Насморк, сыпь, зуд, недержание мочи, диспноэ, увеличение вероятности аварий
<i>Галантамин</i>	Тяжелая дисфункция печени и почек	Тошнота, рвота, снижение аппетита, набор веса, боли в животе, диспепсия, ЖКТ-жалобы	Бессонница, сомнолентность	Астения, спутанность, депрессия, слабость, недомогание	Головокружение, синкопы, тремор, головная боль	Ринит, урогенитальные инфекции, температура, падения, диспноэ, травмы
<i>Гинкго билоба EGb761</i>	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет

Генерическое название	Противопоказания	ЖКТ	Сон	Поведение	Неврологические побочные эффекты	Иные
Мемантин	Тяжелая дисфункция печени и почек	Запоры	Усталость	Раздражительность	Головокружение, головная боль	Повышение артериального давления
Ривастигмин	Тяжелая дисфункция печени, гиперчувствительность к дериватам карбамата	Тошнота, рвота , диарея, потеря аппетита, боли в животе, диспепсия, потеря веса	Сомнолентность, усталость	Ажитация, спутанность, астения	Головокружение, синкопы, тремор, головная боль	Повышенная потливость, диспноэ.

Примечание: побочные эффекты с частотой 1/10 и чаще выделены жирным шрифтом

Часто деменция сопровождается **нейропсихиатрическими симптомами**. Их показатели распространенности среди пациентов с деменцией колеблются от 50% до 75% по данным различных исследований с различным дизайном (от кроссекционных до лонгитудинальных) [37, 60]. Среди лиц, страдающих легким когнитивным расстройством, хотя бы один нейропсихиатрический симптом отмечают у 43%-47%, в то время как хотя бы один такой симптом может быть обнаружен у 80% дементных пациентов с момента манифестации их когнитивных нарушений [45, 47]. Для определения нейропсихиатрических симптомов в литературе используются различные термины, например, поведенческие нарушения, поведенческие и психологические симптомы деменции. При попытке структурировать их полиморфные проявления, выделено четыре кластера (синдрома) [16, 41, 53]:

- гиперактивность (ажитация, агрессия, несдержанность, раздражительность, эйфория, неугомонная двигательная активность);
- аффективные симптомы (депрессия, тревога);
- психозы (бред, галлюцинации);
- апатия (апатия, нарушения аппетита и пищевого поведения).

Нейропсихиатрические симптомы тесно взаимосвязаны с деменцией с самого ее начала и не могут быть маркером только лишь продвинутой ее стадии. Как и когнитивные симптомы, нейропсихиатрические проявления деменции представляют собой интегральную часть ее психопатологии [17]. Не у всех пациентов, страдающих деменцией выявляются нейропсихиатрические симптомы. С другой стороны, у конкретного пациента можно наблюдать, как правило, отдельный спектр этих расстройств. При этом, несмотря на специфику локальных повреждений ткани мозга при деменциях различной этиологии, не представляется возможным проследить однозначную связь между характером структурных повреждений мозга или причиной деменции, с одной стороны, и характером нейропсихиатрических симптомов, - с другой. В то же время сами по себе нейропсихиатрические симптомы могут выступать ранними маркерами развивающегося нейродегенеративного процесса. В практическом плане речь идет, прежде всего о депрессии, апатии и агрессивных проявлениях, формализованный подход к терапии которых зачастую не дает ожидаемого результата. Так, например, в ситуации депрессии речь идет о

необходимости сочетанного назначения наряду с антидепрессантами препаратов для лечения деменции.

Планируя терапию нейропсихиатрических симптомов деменции, необходимо принимать во внимание ряд факторов, модифицирующих риск или являющихся вероятной причиной нейропсихиатрических симптомов. Среди них следует отметить, прежде всего, декомпенсацию сопутствующих соматических заболеваний и побочные эффекты принимаемых препаратов, неудовлетворительные условия проживания (например, недостаточная освещенность, перегревание или переохлаждение, избыточный шум и пр.), обуславливающие невозможность удовлетворения основополагающих жизненных потребностей (например, голод, жажда, одиночество и пр.). Коррекции модифицируемых средовых факторов принадлежит первостепенная роль при выборе терапевтической тактики в отношении нейропсихиатрических симптомов.

Сравнительный анализ использования антипсихотиков для коррекции *поведенческих нарушений* в структуре деменции определяет предпочтительный выбор рисперидона, оланзапина и, возможно, кветиапина [7, 54]. Однако, как известно, использование антипсихотиков для коррекции нейропсихиатрических симптомов деменции сопряжено с большой частотой побочных эффектов и риском увеличения смертности [14, 31]. Существует точка зрения, согласно которой использование нейролептиков в таких ситуациях приводит лишь к смещению профиля симптомов, приводя к новому набору трудноразрешимых проявлений, таких как экстрапирамидный синдром, дисметаболические нарушения, падения, переломы костей [4, 30].

Использование бензодиазепиновых транквилизаторов для купирования поведенческих симптомов деменции также ограничено целым рядом нюансов. Так, увеличение их периода полувыведения с возрастом, частые парадоксальные реакции, миорелаксирующий эффект, риск травматизации в результате падения, респираторная депрессия, аддиктивный потенциал (в том числе делирий в состоянии отмены),- требуют веских оснований для их широкого применения. Здесь следует отметить также пагубную роль несанкционированного приема пациентами лекарственных препаратов, содержащих в своем составе средства с седативным, анксиолитическим и снотворным действием (в частности, фенобарбитал). К ним, в частности, относя корвалол, валокордин, барбовал и пр.. В практической деятельности злоупотребление этим средствами безрецептурного отпуска пожилыми пациентами способствует ослаблению когнитивного потенциала, агgravированию нейропсихиатрических симптомов и отсрочке адекватной терапии собственно когнитивных нарушений.

Среди препаратов других групп в целях купирования поведенческих симптомов деменции доказательная база на сегодняшний день положительно выделяет карбамазепин [44], констатируя неэффективность лития и вальпроатов [32, 36].

Что касается других синдромов нейропсихиатрических проявлений деменции (аффективные симптомы, апатия), то определенность выбора препаратов относительна. Так, если среди антидепрессантов преимущественный выбор падает на СИОЗС (напр., циталопрам) и ряд атипичных антидепрессантов (миансерин и тразодон) [32], то фармакотерапия волевых нарушений ждет дальнейшего развития.

Сопоставляя эффективность пяти препаратов для терапии деменции, экстракт Гинкго билоба привлек внимание медицинской общественности в последние годы в связи с двумя публикациями. Одна из них, основанная на наблюдении за 176 респондентами, констатировала отсутствие эффекта от приема 120 мг в сутки препарата при легкой и

умеренной деменции [27]. В добавлении к этому, GEM-исследование (Ginkgo Evaluation of Memory) также не выявило желаемого эффекта от 240 мг EGb 761 при назначении с целью профилактики деменции у лиц преклонного возраста при использовании препарата в отсутствие или на фоне лишь легкого когнитивного расстройства [28]. И если исследование GEM было достаточно хорошо организованным и проведено на большой выборке респондентов для того, чтобы претендовать на доказательность полученных данных о недостаточном эффекте Гинкго билоба в отношении профилактики деменции и смертности пожилых без деменции [51], то рандомизированное контролируемое исследование McCarney с соавт. неоднократно подвергалось критике из-за методологических недочетов и недостаточного объема выборки [22, 25]. Осторожные предостережения на сегодняшний день кокрановских рекомендаций в отношении экстракта Гинкго билоба опираются, прежде всего, на чрезвычайную разнородность исследований по оценке эффективности официального средства [10]. Как показывают исследования, клиническая эффективность экстракта Гинкго билоба становится очевидной, если дифференцировать группу наблюдений по нозологическим категориям, а не оценивать результативность его применения в целом по сборной группе деменций разной этиологии. При этом, например, эффект EGb761 у больных с деменцией при болезни Альцгеймера выявляется как в отношении когнитивных доменов, так и социального функционирования [21]. При этом кокрановское сообщество единодушно отмечает высокую безопасность и хорошую переносимость препарата, что подтверждается малой частотой случаев прекращения приема препарата из-за медицинских осложнений и малой частотой серьезных нежелательных явлений.

Доказательная база в отношении рекомендаций по использованию препаратов для лечения деменции.

Профилактика. Имеющиеся исследования позволяют констатировать *на сегодняшний день*, что ни один из обсуждаемых препаратов (донепезил, галантамин, ривастигмин, мемантин и экстракт Гинкго билоба EGb 761) не обладают способностью предупреждать развитие деменции у лиц в возрасте до 70 лет [43]. В то же время, возможный профилактический эффект у лиц старшего возраста (старше 70 лет) в отношении когнитивного функционирования для экстракта Гинкго билоба был выявлен неожиданно Andrieux et al. (EPIDOS, 2003) [8]. К настоящему времени уже завершены исследования, призванные подтвердить обоснованность этого факта, а их первые результаты опубликованы (GUIDAGE) [59]. Противоположную точку зрения о недостаточной профилактической эффективности EGb 761 в старшей возрастной группе с или без легкого когнитивного дефицита в начале терапии отмечает исследование GEM [28]. Принимая во внимание, что в настоящее время идет интенсивный сбор исследовательских данных, которые в итоге позволят сделать финальное заключение о профилактической эффективности экстракта Гинкго билоба, назначение фармакологических средств в целях профилактики деменции не является обоснованным. Это положение распространяется и на диагностическую категорию легкого когнитивного расстройства.

Ни один из обсуждаемых препаратов (донепезил, галантамин, ривастигмин, мемантин и экстракт Гинкго билоба) не обладает доказанной эффективностью в отношении излечения или приостановки прогрессирования болезни Альцгеймера, сосудистой деменции или любого иного типа дегенеративной деменции. Их обоснованное использование оправдано лишь в контексте *симптоматической терапии*. При этом все пять препаратов

демонстрируют умеренный эффект у части пациентов на протяжении ограниченного периода времени. Прием донепезила, галантамина и ривастигмина сопровождается умеренными, а мемантина и Гинкго билоба – менее тяжелыми побочными эффектами. Назначение всех пяти средств обоснованно как при лечении дегенеративных деменций, так и деменций сосудистого генеза. Для деменции с тельцами Леви препаратом выбора следует считать ривастигмин.

Рассматривая многогранность понятия эффективности препарата для лечения деменции с точки зрения облегчения бремени ухода, стандартизированный экстракт Гинкго билоба способствует повышению автономности пациентов посредством улучшения ежедневной активности в быту и социального функционирования [5, 21].

Индивидуализированный подбор препаратов для лечения деменции определяется клинической картиной, профилем переносимости лекарственного средства. С лечебной целью рекомендуемые суточные дозы препаратов составляют: донепезил 10 мг, галантамин 24 мг, ривастигмин 12 мг, мемантин 20 мг, экстракт Гинкго билоба 240 мг. Указанные дозы должны соразмеряться с побочными эффектами препаратов. Умеренным уровнем доказательности обладает рекомендация по обоснованности комбинированного использования лекарственных средств с разными механизмами действия при лечении деменции. Речь идет прежде всего о синергичности клинических эффектов.

Лечение деменции должно быть начато непосредственно после постановки диагноза, а вопрос о его прекращении решается в каждом конкретном случае индивидуально. Терапия должна быть прекращена при выраженных побочных эффектах или при согласованном мнении пациента, его родственников или законных представителей.

Мониторинг побочных эффектов необходимо тщательно производить на протяжении первых 6 недель от начала лечения и при изменении дозы. Состояние пациента должно подлежать формализованной оценке через 3-6 месяцев лечения максимально переносимыми рекомендуемыми дозами препаратов. Любое значимое ухудшение состояния пациентов является поводом для переоценки его статуса и анализа потенциальной роли сопутствующих соматических страданий, но не автоматической отмены препарата.

Независимо от причин деменции, в ее терапии существует две глобальные цели: (1) предотвратить дефицит нейротрансмиттеров, обеспечивающих адекватное когнитивное функционирование и (2) (при-)остановить процесс нейродегенерации. Надежные данные свидетельствуют о том, что экстракт Гинкго билоба EGb 761 защищает нейроны гиппокампа от клеточной гибели, вызываемой β -амилоидом – пептидом, с этиологической ролью которого связана одна из гипотез прогрессирования нейродегенеративных изменений при болезни Альцгеймера [58]. Основным эффектом Гинкго билоба в центральной нервной системе связан с его антиоксидантным механизмом действия, что реализуется посредством синергичного действия флавоноидов, терпеноидов (гинкголиды, билаболиды) и органических кислот, входящих в его состав. Эти вещества в различной степени являются ловушками для свободных радикалов и способствуют их обезвреживанию. Таким образом обеспечиваются тканевые механизмы защиты от клеточного повреждения при болезни Альцгеймера.

Восстановлению нарушенных процессов мозговой ткани при деменции способствуют такие доказанные эффекты Гинкго билоба, как: повышение толерантности к гипоксии, улучшение реологических свойств крови, микроперфузии и вазорегуляторных возможностей

в целом (при увеличении биодоступности NO), что, в свою очередь, опосредует повышение кровотока; профилактика посттравматического и токсин-индуцированного отека мозга; ингибирование фактора активации тромбоцитов; нейропротекторное действие как прямое так и опосредованное на центральную нервную систему [29]. Важно отметить, что нейропротективные свойства Гинкго билоба подтверждены в исследованиях *in vitro* и *in vivo*, в частности, в отношении подавления формирования олигомеров β -амилоида, токсичных для синапсов, уменьшения β -амилоидной нейротоксичности, антигипоксическое действие и антиоксидантный эффект [3, 11, 19, 23, 35, 48, 66]. Еще один из механизмов действия Гинкго билоба связан со стабилизацией митохондрий и улучшением механизмов энергетического обеспечения мозговой ткани [18, 55]. По-видимому, модулирующий эффект Гинкго билоба на холинергическую систему мозга [2, 38, 39], развивающийся в контексте приведенных механизмов действия, позволяет добиться не только статистически значимых различий в показателях когнитивных тестов по данным опубликованных исследований, но и достичь клинически значимых результатов. В частности, последние были надежно установлены в исследовании, целью которого было сравнить клиническую эффективность экстракта Гинкго билоба и центрального ингибитора АХЭ второго поколения – донепезила. В рандомизированном, плацебо-контролируемом двойном слепом исследовании было показана сопоставимая клиническая эффективность экстракта Гинкго билоба (160 мг/сут) и донепезила (5 мг/сут) в лечении легкой и умеренной степени тяжести деменции при болезни Альцгеймера [26]. Модулирующий эффект EGb761 в отношении активности серотонинергической системы [57], повышения уровня дофамина в префронтальных зонах коры [65], по-видимому, за счет подавления транспорта норадреналина [23], ослабления гиперактивации гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы [20, 50] и восстановления чувствительности нейронов к инсулину, – те биологические эффекты препарата, которые могут быть ответственны за его клинические эффекты при расстройствах когнитивного спектра и поведенческих нарушениях.

Клинически значимый эффект экстракта Гинкго билоба в отношении нейропсихиатрических симптомов показан в ряде исследований как при легком когнитивном расстройстве, так и при развернутой картине деменции [6, 33, 52]. В частности, в недавно опубликованном рандомизированном, контролируемом, двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании, ориентированном прицельно на анализ изменчивости нейропсихиатрических симптомов при деменциях легкой и умеренной степени тяжести (Альцгеймеровского типа, сосудистой деменции), было показано, что однократный ежедневный прием 240 мг экстракта Гинкго билоба на протяжении 24 недель способен эффективно ослаблять нейропсихиатрические симптомы (апатию/безразличие, нарушения сна, раздражительность/лабильность, депрессию/дисфорию, неупорядоченное поведение) и уменьшать, в том числе за счет этого, бремя ухода [9].

Таким образом:

- симптоматическая терапия деменции должна учитывать комплекс сопутствующих факторов, опосредованных соматическим статусом пациента;
- на сегодняшний день отсутствуют надежные данные об отчетливом предпочтении ингибиторов ацетилхолинэстеразы над мемантином или экстрактом Гинкго билоба и наоборот в терапии деменций;

- продолжающиеся исследования не позволяют однозначно рекомендовать препараты для лечения деменции (ингибиторы ацетилхолинэстеразы, модуляторы NMDA-рецепторов или экстракт Гинкго билоба) в целях ее профилактики людям без когнитивных нарушений, либо лишь с легким когнитивным расстройством;
- для терапии нейропсихиатрических симптомов, сопутствующих когнитивному снижению во второй половине жизни, препараты для лечения деменции (в том числе экстракт Гинкго билоба) могут иметь отчетливую пользу.

ЛИТЕРАТУРА

1. Скугаревский, О.А. Легкое когнитивное расстройство: судьба неопределенных диагнозов? / О.А.Скугаревский // Психиатрия.- 2010.- №(07).- С. 97-108.
2. A comparative study in rodents of standardized extracts of *Vaccopa monniera* and *Ginkgo biloba* Anticholinesterase and cognitive enhancing activities / A.Das et al. // Pharmacology, Biochemistry and Behaviour.- 2002.- Vol. 73.- 893-900.
3. Amyloid- β -induced pathological behaviors are suppressed by *Ginkgo biloba* extract EGb 761 and ginkgolides in transgenic *Caenorhabditis elegans* / Y.Wu et al. // J Neurosci.- 2006.- Vol. 26(50).- P. 13102-13113.
4. Antipsychotic drug use elderly nursing home residents in the Unites States / P.Kamble et al. // Am J Geriatr Pharmacother.- 2008.- Vol. 6.- P. 187-197.
5. A placebo-controlled, double-blind, randomized trial of an extract of *Ginlgo biloba* for dementia / P.L. Le Bars et al. // JAMA.- 1997.- Vol. Vol. 278.- P. 1327-1332.
6. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of two doses of *Ginkgo biloba* extract in dementia of the Alzheimer's type / L.S.Schneider et al. // Curr Alzheimer Res.- 2005.- Vol. 2(5).- P. 541-551.
7. A randomized placebo-controlled trial of risperidone for the treatment of argession, agitation, and psychosis of dementia / H.Brody et al. // J Clin Psychiatry.- 2003.- Vol. 64.- P. 134-143.
8. 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 the EPIDOS study / S.Andrieu et al. // J Gerontol A Biol Med Sci.- 2003.- Vol. 58.- P. 372-377.
9. Bachinskaya, N., Hoer, R., Ihl, R. Alleviating neuropsychiatric symptoms in dementia: the effects of *Ginkgo biloba* extract EGb 761. Findings from randomized controlled trial / N.Bachinskaya, R.Hoer, R.Ihl // Neuropsychiatric Disease and Treatment.- 2011.- Vol. 7.- P. 209-215.
10. Birks, J. *Ginkgo biloba* for cognitive impairment and dementia / J.Birks // Cochrane Database Syst Rev.- 2009.- Vol. 21(1).- CD003120.
11. Chan, P.C., Xia, Q.S., Fu, P.P. *Ginkgo biloba* leave extract: biological, medicinal, and toxicological effects / P.C.Chan, Q.S.Xia, P.P.Fu // J Environ Sci Health C Environ Carcinog Ecotoxicol Rev.- 2007.- Vol. 25.- P. 211-244.
12. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: Report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of the Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease / G.McKhann et al. // Neurology.- 1984.- Vol. 34.- P. 939-944.
13. Clinical-neuropathological correlations in Alzheimer's disease and related dementias / D.Galasko et al. // Arch Neurol.- 1994.- Vol. 51.- P. 888-895.
14. Clinical symptom responses to atypical antipsychotic medications in Alzheimer's disease: phase I outcomes from CATIE-AD effectiveness trial / D.L.Sultzer et al. // Am J Psychiatry.- 2008.- Vol. 165.- P. 844-854.
15. Clinico-neuropathological correlation of Alzheimer's disease in a community-based case series / A.Lim et al. // J Am Geriatr Soc.- 1999.- Vol. 47.- P. 564-569.

16. Consistency of neuropsychiatric syndromes across dementias: results from the European Alzheimer Disease Consortium. Part II / P.Aalten et al. // *Dement Geriatr Cogn Disord.*- 2008.- Vol. 25.- P. 1-8.
17. Cummings, J.L. The Neuropsychiatric Inventory: assessing psychopathology in dementia patients / J.L.Cummings // *Neurology.*- 1997.0 Vol. 48, Suppl 6.- S. 10- S 16.
18. Damaged neuronal energy metabolism and behavior are improved by Ginkgo Biloba extract (EGb 761) / S.Hoyer et al. // *J Neural Transm.*- 1999.- Vol. 106.- P. 1171-1188.
19. DeFeudis, F.V., Drieu, K. "Stress-alleviating" and "vigilance-enhancing" actions of Ginkgo biloba extract (EGb 761) / F.V.DeFeudis, K.Drieu // *Drug Dev Res.*- 2004.- Vol. 62.- P. 1-25.
20. Effect of chronic administration of Ginkgo biloba extract or Ginkgolide on the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in the rat / A.Marcilhac et al. // *Life Sci.*- 1998.- Vol. (25) 62.- P. 2329-2340.
21. Effects of Ginkgo biloba in dementia: systematic review and meta-analysis / S.Weinmann et al. // *BMC Geriatrics.*- 2010, <http://www.biomedical.com/1471-2318/10/14>.
22. Ernst, E. A comment on Ginkgo biloba for mild to moderate dementia in a community settings by McCarney et al. / E.Ernst // *Int J geriatr Psychiatry.*- 2009.- Vol. 24.- P. 215-216.
23. Fehske, C.J., Leuner, K., Muller, W.E. Ginkgo biloba extract (EGb 761) influences monoaminergic neurotransmission via inhibition of NE uptake, but not MAO activity after chronic treatment / C.J.Fehske, K.Leuner, W.E.Muller // *Pharmacol. Res.*- 2009.- Vol. 60.- P. 68-73.
24. Frontotemporal lobar degeneration: a consensus on clinical diagnostic criteria / D.Neary et al. // *Neurology.*- 1998.- Vol. 51.- P. 1546-1554.
25. Gaus, W. An example for an underpowered study: a comment on Ginkgo biloba for mild to moderate dementia in a community settings by McCarney et al. / W.Gaus // *Int J Geriatr Psychiatr.*- 2009.- Vol. 24.- P. 216-217.
26. Ginkgo biloba and donepezil: a comparison in the treatment of Alzheimer's dementia in a randomized placebo-controlled double-blind study / M.Mazza et al. // *European Journal of Neurology.*- 2006.- Vol. 13.- P. 981-985.
27. Ginkgo biloba for mild to moderate dementia in a community setting: a pragmatic, randomized, parallel-group, double-blind, placebo-controlled trial / R.McCarney et al. // *Int J Geriatr Psychiatry.*- 2008.- Vol. 23.- P. 1222-1230.
28. Ginkgo biloba for prevention of dementia: a randomized controlled trial / S.T.DeKosky et al. // *JAMA.*- 2008.- Vol. 300.- P. 2253-2262.
29. Ginkgo for elderly people with dementia and age-associated memory impairment: a randomized clinical trial / M. Van Dongen et al. // *Journal of Clinical Epidemiology.*- 2003.- Vol. 56.- P. 367-376.
30. Haddad, P.M., Dharma, S.G. Adverse effects of atypical antipsychotics: differential risk and clinical implications / P.M.Haddad, S.G.Dharma // *CNS Drugs.*- 2007.- Vol. 21.- P. 911-913.
31. Haddad, P.M., Dursum, S.M. Neurological complications of psychiatric drugs: clinical features and management / P.M.Haddad, S.M.Dursum // *Hum Psychopharmacol.*- 2008.- Vol. 23(Suppl 1).- P. 15-26.
32. Herrmann, N., Lanctot, K.L. Pharmacologic management of neuropsychiatric symptoms of Alzheimer disease / N.Herrmann, K.L.Lanctot // *Can J Psychiatry.*- 2007.- Vol. 52.- P. 630-646.
33. Hoerr, R. Behavioural and psychological symptoms of dementia (BPSD): effects of EGb 761 / R.Hoerr // *Pharmacopsychiatry.*- 2003.- Vol.36, Suppl 1.- S56-S61.
34. Iadecola, C. The overlap between neurodegenerative and vascular factors in the pathogenesis of dementia / C. Iadecola // *Acta Neuropathol.*- 2010.- Vol. 120.- P. 287-296.
35. Kennedy, D.O. Wightman, E.L. Secondary metabolites and the enhancement of human brain function / D.O.Kennedy, E.L.Wightman // *Adv. Nutr.*- 2011.- Vol. 2.- P. 32-50.
36. Lithium trial in Alzheimer's disease: a randomized, single-blind, placebo-controlled, multicenter 10-week study / H.Hampel et al. // *J Clin Psychiatry.*- 2009.- Vol. 70.- P. 922-931.

37. Mental and behavioural disturbances in dementia: findings from the Cache Country Study on the Memory in Aging / C.G.Lyketsos et al. // *Am J Psychiatry*.- 2000.- Vol. 157(5).- P. 707-714.
38. Nathan, P.J. Can the cognitive enhancing effects of Ginkgo Biloba be explained by its pharmacology? / P.J.Nathan // *Medical Hypotheses*.- 2000.- Vol. 55.- P. 491-493.
39. Nathan, P.J. Ginkgo and Memory / P.J.Nathan // *JAMA*.- 2003.- Vol.289.- P. 546.
40. Neuroleptic sensitivity in patients with senile dementia of Lewy body type / I.G.McKeith et al. // *br Med J*.- 2005.- Vol. 305.- P. 673-678.
41. Neuropsychiatric syndromes in dementia. Results from the European Alzheimer Disease Consortium: part I / P.Aalten et al. // *Dement Geriatr Cogn Disord*.- 2007.- Vol. 24.- P. 457-463.
42. Neuroradiological findings in vascular dementia / A.Guermazi et al. // *Neuroradiology*.- 2007.- Vol. 49.- P. 1-22.
43. O'Brien, J.T., Burns, A. Clinical practice with anti-dementia drugs: a revised (second) consensus statement from the British Association for Psychopharmacology / J.T.O'Brien, A.Burns // *Journal of Psychopharmacology*.- 2010.- P. 1-23.
44. Pinheiro, D. Anticonvulsant mood stabilizers in the treatment of behavioral and psychological symptoms of dementia (BPSD) / D.Pinheiro // *Encephale*.- 2008.- Vol. 34.- P. 409-415.
45. Prevalence and correlates of behavioural and psychiatric symptoms in community-dwelling elders with dementia or mild cognitive impairment: the Memory and Medical Care Study.- 2003.- Vol. 18(2).- P. 174-182.
46. Prevalence of dementia and major subtypes in Europe: A collaborative study of population-based cohorts Neurologic Disease in the Elderly Research Group / A.Lobo et al. // *Neurology*.- 2000.- Vol. 54 (11Supl 5).- S. 4-9.
47. Prevalence of neuropsychiatric symptoms in dementia and mild cognitive impairment. Results from the Cardiovascular Health Study / C.G.Lyketsos et al. // *JAMA*.- 2002.- Vol. 288(12).- P. 1475-1483.
48. Ramasamy, C., Longpre, F., Christen, Y. Ginkgo biloba extract (EGb 761) in Alzheimer's disease: is there any evidence? / C.Ramasamy, F.Longpre, Y.Christen // *Current Alzheimer Res*.- 2007.- Vol. 4(3).- P. 253-262.
49. Randomized, placebo-controlled, clinical trial of donepezil in vascular dementia: differential effects by hippocampal size / G.C.Roman et al. // *Stroke*.- 2010.- Vol. 41.- P. 1213-1221.
50. Reduction of rise in blood pressure and cortisol release by Ginkgo biloba extract (EGb 761) in healthy volunteers / D.Jezova et al. // *J Physiol Pharmacol*.- 2002.- Vol. 53(3).- P. 337-348.
51. Schneider, L.S. Ginkgo biloba extract and preventing Alzheimer disease / L.S.Schneider // *JAMA*.- 2008.- Vol. 300.- P. 2306-2308.
52. Scripnikov, A., Khomenko, A., Napryeyenko, O. Effects of Ginkgo biloba extract EGb761 on neuropsychiatric symptoms of dementia: findings from a randomized controlled trial / A.Scripnikov, A.Khomenko, O.Napryeyenko // *Wien Med Wochenschr*.- 2007.- Vol. 157(13-14).- P. 295-300.
53. Sheund-Tak Cheng, Timothy Kwok, Linda C.W.Lam Neuropsychiatric symptom clusters of Alzheimer's disease in Hong Kong Chinese: prevalence and confirmatory factor analysis of the Neuropsychiatric Inventory / Sheund-Tak Cheng, Timothy Kwok, Linda C.W.Lam // *International Psychogeriatrics*.- 2012.- P. 1-9.
54. Sink, K.M., Holden, K.F., Yaffe, K. Pharmacological treatment of neuropsychiatric symptoms of dementia: a review of the evidence / K.M.Sink, K.F.Holden, K.Yaffe // *J Am Med Assoc*.- 2005.- Vol. 293.- P. 596-608.
55. Stabilization of mitochondrial membrane potential and improvement of neuronal energy metabolism by Ginkgo biloba extract EGb 761 / A.Eckert et al. // *Ann N Y Acad Sci*.- 2005.- Vol. 1056.- P. 474-485.
56. The effect of different diagnostic criteria on the prevalence of dementia / T.Erkinjuntti et al. // *New Engl J Med*.- 1997.- Vol. 337.- P. 1667-1674.

57. The Ginkgo biloba extract, EGb 761, increases synaptosomal uptake of 5-hydroxytryptamine: in-vitro end ex-vivo studies / C.Ramassamy et al. // J Pharmacy Pharnacol.- 1992.- Vol. 44(11).- P. 943-945.
58. The ginkgo biloba extract (EGb 761) protects hippocampal neurons against cell death induced by β -amyloid / S.Bastianetto et al. // European Journal of Neuroscience.- 2000.- Vol. 12.- P. 1882-1893.
59. The GuidAge study Methodological issues. A 5-year double-blind randomized trial of the efficacy of EGb 761 for prevention of Alzheimer disease in patients over 70 with a memory compliant / B.Vellas et al. // Neurology.- 2006.- Vol. 67.- S.6-11.
60. The incidence of mental and behavioral disturbances in dementia: the Cache County Study / M.Steinberg et al. // J Neuropsychiatry Clin Neurosci.- 2003.- Vol. 15(3).- P. 340-345.
61. Validation of clinical diagnostic criteria for Alzheimer's disease / J.C.Morris et al. // Ann Neurol.- 1988.- Vol. 24.- P. 17-22.
62. Validity of current clinical criteria for Alzheimer's disease, vascular dementia and dementia with Lewy bodies / C.Holmes et al. // Br J psychiatry.- 1999.- Vol. 174.- P. 45-50.
63. Vascular dementia: diagnostic criteria for research studies. Report of the NINDS-AIREN International Workshop / G.C.Roman et al. // Neurology.- 1993.- Vol. 43.- P. 250-260.
64. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for the Biological Treatment of Alzheimer's' disease and other dementias / R.Ihl et al. // The World Journal of Biological Psychiatry.- 2011.- Vol. 12.- P. 2-32.
65. Yoshitake, T., Yoshitake, S., Kehr, J. The Ginkgo biloba eztract EGb 761 and its main constituent flavonoids and ginkgolides increase extracellular dopamine levels in the rat prefrontal cortex / T.Yoshitake, S.Yoshitake, J.Kehr // Br J Pharmacol.- 2010.- Vol. 159(3).- P. 659-668.
66. Yuen-Shan Ho, Kwok-Fai So, Raymond Chuen-Chung Chang. Drug discovery from Chinese medicine against neurodegeneration in Alzheimer's and vascular dementia / Yuen-Shan Ho, Kwok-Fai So, Raymond Chuen-Chung Chang // Chinese Medicine.- 2011.- <http://www.cmjournal.org/content/6/1/15>.

О.А.Скугаревский, Белорусский государственный медицинский университет, кафедра психиатрии и медицинской психологии

Резюме. В статье обсуждена проблема взаимного пересечения диагностических категорий когнитивных нарушений второй половины жизни. Сопоставлены нюансы клинической эффективности и безопасности препаратов различных групп для лечения деменции и сопутствующих нейропсихиатрических симптомов. Приведена доказательная база в отношении рекомендаций по использованию препаратов для профилактики когнитивного дефицита и терапии деменций.

Ключевые слова: легкое когнитивное расстройство, деменция, нейропсихиатрические симптомы, профилактика, лечение.

O.Skugarevsky, Belarusian State Medical University, Psychiatry & Medical Psychology Department

Summary. The intersection of diagnostic categories of cognitive disturbances in the second half of life is discussed. Clinical efficacy and safety of drugs with different mechanisms of action in treatment of dementia and concomitant neuropsychiatric symptoms was compared. Evidence-based issues in regard to recommendations for cognitive deficit prevention and dementia treatment have been presented.

Key words: mild cognitive impairment, dementia, neuropsychiatric symptoms, prevention, treatment.