

С. Г. Бурчинский

ГУ «Институт геронтологии НАМН Украины» (г. Киев)

ПРЕПАРАТЫ ГИНГГО В СОВРЕМЕННОЙ СТРАТЕГИИ НЕЙРОПРОТЕКЦИИ: ВОЗМОЖНОСТИ И ПЕРСПЕКТИВЫ (Обзор литературы)

Статья посвящена проблематике нейропротекции и геропротекции: приведены причины, диагностические критерии данных нозологий. Показана эффективность препарата Билобил, который содержит стандартизированный экстракт гинкго билоба.

Ключевые слова: нейропротекция, геропротекция, билобил

Проблема нейро- и геропротекции в современной медицине

Нейро- и психофармакология сегодня являются одной из наиболее интенсивно развивающихся областей современной медицины. Это связано, прежде всего, с тем обстоятельством, что нервная и психическая патология находится среди ведущих причин заболеваемости и смертности населения всего мира. Согласно данным ВОЗ, около 30 % популяции развитых стран регулярно принимает различные нейро- и психотропные средства. Еще выше — до 45—50 % — составляет этот показатель у лиц пожилого и старческого возраста, чей удельный вес в современном обществе неуклонно возрастает. Так, доля лиц пенсионного возраста в Украине составляет 23—25 % всей популяции, а согласно прогнозам демографов до 2025 г. данный показатель превысит 30 % [16]. У лиц старше 60 лет нервные и психические заболевания выявляются в 40—70 %, причем основную их часть составляют сосудистая патология и нейродегенеративная патология, а также непсихотические психические расстройства.

В связи с этим необходимо отметить то обстоятельство, что цереброваскулярные заболевания являются одним из наиболее характерных проявлений возраст-зависимой патологии мозга, к которым, кроме инсульта, относятся преходящие нарушения мозгового кровообращения, атеросклеротическая энцефалопатия, сосудистые деменции, т. е. нозологические формы, преимущественно встречающиеся в пожилом и старческом возрасте [14]. Поэтому своевременное и эффективное лечение и профилактика цереброваскулярной патологии является одной из наиболее приоритетных задач отечественной медицины и, в первую очередь, неврологии и гериатрии.

Исключительно важное место в современной неврологии и психиатрии принадлежит деменциям различной природы: нейродегенеративной, сосудистой и смешанной.

Деменции — одно из наиболее распространенных заболеваний в пожилом и старческом возрасте. Если после 60 лет различные формы психических расстройств наблюдаются примерно у 40—70 % населения в различных странах, то почти треть из них составляют деменции [10, 29], т. е. они встречаются у 15—20 % всех лиц в указанном возрасте, причем этот показатель имеет неуклонную тенденцию к росту. Особенно быстро увеличивается число лиц с деменциями сосудистой этиологии. Вместе с тем, нельзя не отметить и факт

«омоложения» клинической манифестации данной группы патологии. Это объясняется как совершенствованием диагностических критериев (что актуально, например, для болезни Альцгеймера — БА), так и увеличением заболеваемости инсультами, атеросклеротической энцефалопатией и другими формами цереброваскулярной патологии в возрасте 50—60 лет. Клинически деменция различного генеза приводит к развитию синдрома слабоумия, проявляющегося резким снижением памяти, особенно краткосрочной, нарушениями повседневной активности, ориентации в пространстве и времени, повышением или снижением двигательной активности и т. д. В дальнейшем развитие вышеупомянутого синдрома становится причиной полной инвалидизации больных [8, 20].

Не меньшее патогенетическое значение для развития упомянутых форм патологии в современных условиях имеет характерное для значительных категорий населения состояние хронического психоэмоционального стресса, что в сочетании с нарушениями питания и образа жизни, неблагоприятными экологическими факторами приводит уже в среднем возрасте к развитию нейрометаболических нарушений на клеточном и молекулярном уровне и, в частности, к ослаблению биосинтеза белков, нарушению проницаемости клеточных мембран, сдвигам в функционировании нейромедиаторных систем и т. д. Таким образом, у значительной доли населения активного трудоспособного возраста возникают изменения, типичные для процесса старения мозга [5, 8]. В течение определенного времени эти изменения не проявляются клинически, формируя латентную фазу своего развития или «предболезнь». Тем не менее, уже на этой стадии могут отмечаться такие сдвиги как ослабление памяти, ориентации, внимания, способности к обучению и интеллектуальной деятельности (т. е. когнитивные нарушения), преходящие умеренные головные боли, эмоциональные расстройства и т. д. В дальнейшем, при отсутствии адекватного лечения, описанные изменения могут прогрессировать, манифестировать в форме конкретной патологии (цереброваскулярные заболевания, психосоматическая патология, депрессии, деменции и др.). Поэтому своевременная коррекция нейрометаболических и сосудистых нарушений на этапе «предболезни» с помощью соответствующей стратегии фармакопрофилактики является важнейшим фактором предупреждения развития многочисленной группы заболеваний, приводящих к социальной дезадаптации и инвалидизации больных [6].

В итоге, все большее значение приобретают поиск и разработка путей ранней медикаментозной терапии и профилактики отмеченных возраст- и стресс-зависимых заболеваний ЦНС, тесно сопряженных с проблемой нейро- и геропротекции. Особую важность данная проблема представляет для врачей общей практики (в т. ч. семейных врачей), так как именно терапевтами

диагностируется до 80 % всей вновь выявляемой патологии в целом [12].

В основе развития всех вышеперечисленных заболеваний лежат возрастные изменения мозга на самых различных уровнях его организации — от молекулярного до системного. Наиболее важными с клинико-фармакологической точки зрения являются: а) нарушения нейрометаболических процессов на уровне нейрона (мембранные и внутриклеточные); б) нарушения нейромедиаторных процессов (биосинтеза, высвобождения и рецепторного связывания большинства нейромедиаторов в ЦНС); в) нарушения корково-подкорковых и межполушарных взаимосвязей, определяющих сдвиги в межполушарном обмене информацией и, соответственно, изменения когнитивных функций; г) нарушения кровоснабжения мозга, связанные как с морфологическими изменениями сосудистой стенки в результате развития атеросклеротического процесса, так и с функциональными сдвигами на почве дисбаланса в активности регуляторных систем, ответственных за поддержание оптимального тонуса сосудов.

В то же время следует подчеркнуть, что изучение далеко не всех из упомянутых аспектов нейро- и геропротекции нашло свое адекватное отражение в клинической практике. Так, возрастные изменения нейромедиаторных систем давно уже стали объектом направленного фармакологического воздействия. Сегодня достаточно хорошо разработаны принципы и схемы фармакотерапии, например, депрессивных состояний в старости с помощью селективных ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина, болезни Альцгеймера — с помощью ингибиторов холинэстеразы и т. д. В то же время обоснование подходов к лечению заболеваний ЦНС в старости с помощью средств нейрометаболической и вазотропной фармакотерапии, направленной, прежде всего, на коррекцию внутриклеточных обменных нарушений, сопряженных с возрастом (ослабление биосинтеза белка, энергообеспечения клетки, ее пластических функций, структурно-функциональные изменения нейрональных мембран и т. д.), а также на нормализацию процессов микроциркуляции, реологии крови и т. д., получило свое развитие только в самое последнее время и все еще остается недостаточно разработанным. В связи с этим необходимо помнить, что вышеупомянутые изменения нейрометаболических и нейромедиаторных процессов, а также кровоснабжения мозга, переработки и обмена информацией очень тесно сопряжены между собой. Поэтому в идеале нейрофармакологическое средство, применяемое для коррекции возрастных нарушений ЦНС и лечения возраст- и стресс-зависимой патологии мозга, должно обладать комплексным, полипатогенетическим воздействием на все звенья их развития (или, по крайней мере, на большинство из них).

Важнейшими из них являются: а) *антиоксидантное*; б) *мембраностабилизирующее*; в) *нейромедиаторное*; г) *вазотропное*.

В последнее время к процессам свободнорадикального окисления, их роли в физиологических и патологических реакциях организма, механизмам их повреждающего воздействия и значению в патогенезе разнообразных заболеваний, стрессорных реакций и старении мозга приковано внимание как биохимиков, физиологов, морфологов, так и клиницистов различного

профиля. Особенно актуальной данная проблема является для фармакологии и фармакотерапии.

Свободнорадикальное окисление служит неотъемлемой и важной составляющей механизмов возрастных изменений организма и повреждающего действия хронического стресса. Патологическое воздействие свободных радикалов связано, прежде всего, с их влиянием на структурно-функциональные характеристики биологических мембран. Как известно, одним из основных компонентов мембраны служат фосфолипиды. В условиях ишемии и гипоксии происходит активация перекисного окисления липидов и, в частности, мембранных фосфолипидов. В результате нарушается природная транспортно-защитная функция биологических мембран, повышается их вязкость, изменяется проницаемость для различных ионов, что приводит к изменениям в жизнедеятельности клетки, а в дальнейшем — к ее деструкции и гибели [13, 32].

Особенно опасны свободные радикалы для митохондрий, в частности для митохондриальной ДНК (мтДНК) [13]. Вследствие окислительного повреждения молекул мтДНК повышается вероятность возникновения мутаций.

Особое значение в последнее время придается роли митохондрий в программированной гибели клеток — апоптозе, который рассматривается как один из ведущих механизмов старения и патогенеза целого ряда нейродегенеративной патологии, в том числе деменций различного генеза, болезни Паркинсона, а также реализации гипоксического воздействия при хронических нарушениях мозгового кровообращения. Как было выявлено, продукты перекисного окисления липидов непосредственно в малых концентрациях стимулируют апоптоз, а в больших — вызывают некроз клетки. Результатом этого является окислительное повреждение молекулы мтДНК и, соответственно, повышение вероятности возникновения мутаций [54]. Как известно, нарушения белкового синтеза играют важнейшую роль как в процессах патогенеза разнообразных неврологических и психиатрических заболеваний, так и в процессах старения мозга.

Что касается нарушений нейромедиаторных систем при старении, стрессе и нейродегенерации, то основной их характеристикой является комплексный дисбаланс активности различных нейромедиаторов. Особое место в этом дисбалансе принадлежит ослаблению холинергических процессов, играющих ведущую роль в патогенезе когнитивных расстройств, нарушениях памяти, развитии различных форм деменций и т. д. Эти изменения отмечаются на всех уровнях холинергической регуляции — пре-, интра- и постсинаптическом (уменьшение биосинтеза и высвобождения ацетилхолина, ослабление его обратного захвата, снижение числа постсинаптических М-холинорецепторов). Поэтому направленное эффективное воздействие на упомянутые возраст- и стресс-зависимые нарушения является важнейшим условием реализации нейро- и геропротекторной фармакотерапии.

Наконец, серьезной переоценке в последнее время подверглось и понятие «вазотропная терапия».

Сегодня вазотропная терапия является гораздо более широким понятием, чем обычно ранее подразумевалось под ней лекарственное воздействие непосредственно на сосудистую стенку. В идеале конечной целью

применения вазотропного средства является оптимизация всей системы периферической гемодинамики в целом, т. е. нормализация тонуса и обменных процессов в стенке сосуда, улучшение реологических свойств крови и системы микроциркуляции, профилактика тромбообразования и ишемических поражений органов и систем, стимуляция обменных и белоксинтезирующих процессов в тканях. Именно подобный комплексный фармакологический эффект представляется абсолютно необходимым условием успешной фармакотерапии столь сложной и многоуровневой в патогенетическом и клиническом плане патологии, как цереброваскулярные и нейродегенеративные заболевания головного мозга [4].

Таким образом, следует заключить, что вышеперечисленным требованиям к клинико-фармакологическому спектру препаратов для реализации целей и задач нейро- и геропротекции соответствует весьма ограниченный круг лекарственных средств. Несмотря на интенсивное развитие ноотропной и вазотропной фармакологии и фармакотерапии за последние десятилетия, данная проблема не может считаться полностью решенной.

Одними из наиболее своеобразных и перспективных средств такого рода следует назвать препараты гинкго.

Препараты гинкго как нейро- и геропротекторы

Препараты гинкго известны в народной восточной медицине с древнейших времен, но в качестве официально утвержденных лекарственных средств стали применяться только с 1960-х гг. За сравнительно небольшой отрезок времени в результате многочисленных экспериментальных исследований были выявлены многие стороны их уникального, комплексного механизма действия и доказана их клиническая эффективность при широком круге патологических процессов. Следует подчеркнуть, что это касается только эталонных препаратов гинкго, содержащих стандартизованный сухой экстракт EGb 761, определяющий все фармакологические и клинические свойства данных препаратов.

Основные биологические эффекты EGb 761 связаны с наличием в его составе флавоновых гликозидов, терпенлактонов (гинкголиды, билобалиды), проантоцианидов и биологических кислот. EGb 761 сочетает в себе нейро-, геро- и стресс-протекторный потенциал, обладая следующими основными фармакологическими эффектами:

- а) антиоксидантный;
- б) мембраностабилизирующий;
- в) нейромедиаторный;
- г) нейротрофический;
- д) вазотропный (вазорегулирующий и антиагрегантный).

При этом важно подчеркнуть, что механизмы реализации упомянутых эффектов существенно отличаются от большинства других ноотропных и вазотропных средств (пирацетама, ницерголина, винпоцетина, циннаризина и др.) прежде всего: 1) комплексностью; 2) сбалансированностью; 3) физиологичностью.

Рассмотрим упомянутые эффекты подробнее.

Антиоксидантное действие. Уникальной особенностью EGb 761 является свойственное ему как прямое, так и не прямое влияние на процессы свободнорадикального

окисления, активизирующиеся при всех формах цереброваскулярной, нейродегенеративной и психосоматической патологии.

Флавоноиды, входящие в состав EGb 761, обладают способностью нейтрализовать гидроксильные и пероксидные радикалы, супероксидные анионы и оксид азота, а также предупреждать развитие процессов перекисного окисления в мембранах нейронов за счет проникновения в липидный бислой мембраны [43, 47]. Непрямое антиоксидантное действие экстракта гинкго определяется его свойствами угнетать образование свободных радикалов в митохондриях, повышать активность физиологической антиоксидантной защитной системы — супероксиддисмутазы и каталазы, стимулировать синтез глутатиона [24] и, кроме того, уменьшать возраст-зависимую активацию моноаминоксидазы типа В — фактора свободнорадикального окисления и важного маркера старения мозга [48]. При этом терпенлактоны потенцируют и ускоряют действие флавоноидов.

В соответствии со свободнорадикальной теорией старения применение веществ антиоксидантного типа действия является одним из наиболее эффективных и перспективных направлений нейро- и геропротекции [17], причем наличие комплексного, поликомпонентного антиоксидантного эффекта существенно повышает клинический потенциал такого рода средств. Учитывая тот факт, что типичные для старения нарушения мозговой гемодинамики приводят к развитию тканевой гипоксии, в свою очередь служащей основой активации оксидативного стресса, EGb 761 обладает и антигипоксическим эффектом, повышая устойчивость нейронов к недостатку кислорода.

Особенно важным аспектом действия экстракта гинкго представляется возможность направленной антиоксидантной защиты митохондрий — клеточной структуры, определяющей энергетический потенциал клетки и реализацию процессов биосинтеза [49]. Известно, что повреждение митохондрий играет ключевую роль в инициации механизмов апоптоза. Его индукторами являются нарушение выработки энергии нейронами, снижение мембранного потенциала, накопление в клетке ионов кальция, т. е. процессов, характерных как для ишемии и гипоксии на почве цереброваскулярной патологии, так и для нейродегенерации, лежащей в основе развития дементного процесса различной этиологии [11, 30, 56]. Также в результате нормализующего влияния EGb 761 на функции митохондрий происходит накопление макроэргических фосфатов — фундамента биоэнергетики мозга.

Упомянутые защитные эффекты экстракта гинкго наиболее выражены в гиппокампе, стриатуме и черной субстанции, т. е. в структурах ЦНС, в наибольшей степени подверженных возрастным изменениям. Также важно отметить, что эти эффекты носят дозозависимый характер, т. е. усиливаются при повышении дозы препарата [53].

Учитывая роль гиппокампа в реализации когнитивных функций, важно подчеркнуть наличие прямого нейропластического действия EGb 761 в отношении нейронов гиппокампа и увеличения числа межнейронных связей, что позволяет говорить о нем как о своеобразном «активаторе» познавательной сферы [1, 41].

Тесно связано с антиоксидантным и мембраностабилизирующее действие EGb 761. Основным его компонентом является стабилизация параметров микровязкости нейрональных мембран [51]. Как известно, именно с возрастным повышением микровязкости мембран нейронов во многом связано усиление нейродегенеративных процессов при старении [54]. В итоге, экстракт гинкго совмещает в своем фармакологическом спектре разностороннее влияние на фундаментальные механизмы старения нейрона, что значительно повышает его ценность как геропротектора.

EGb 761 обладает еще одним исключительно своеобразным свойством — прямым тормозным эффектом в отношении геномных механизмов, связанных с биосинтезом бета-амилоида — основного морфологического субстрата болезни Альцгеймера [22, 42]. И хотя молекулярно-генетические механизмы данного эффекта остаются еще не вполне ясными, их дальнейшее изучение позволит глубже обосновать эффективность экстракта гинкго при сенильных деменциях, о чем речь будет идти ниже.

Нейромедиаторное действие EGb 761, прежде всего, связано с его активирующим влиянием на процессы холинергической медиации и, в частности, со стимуляцией обратного захвата холина в синапсоматах и повышением плотности М-холинорецепторов в коре и гиппокампе [39] — регионах мозга, прямо связанных с реализацией когнитивных и психоэмоциональных функций. Аналогичные эффекты характерны и для его воздействия на серотонинергические и адренергические процессы [1, 34], нарушения которых при старении и стрессе тесно связаны с развитием депрессивных расстройств, психастенического синдрома и снижением адаптационно-компенсаторных реакций в ЦНС. Именно с этим воздействием связаны исключительно ценные в клиническом плане эффекты препаратов гинкго — сочетанное антидепрессивное и анксиолитическое действие, в принципе не характерное (в отличие от простого психостимулирующего и/или успокаивающего действия) для ноотропов и вазотропов как класса лекарственных средств.

Нейротрофическое действие EGb 761 выявлено недавно и связано с увеличением под его влиянием концентраций в мозге и сосудистой стенке ростовых факторов — нейротрофинов за счет активации их экспрессии [52]. Учитывая все возрастающую роль, которая придается ослаблению трофических процессов в ЦНС в патогенезе деменций и в действии на мозг хронической ишемии, данный факт приобретает особое значение и раскрывает новые перспективы применения препаратов гинкго в клинической практике.

Вазотропное действие экстракта гинкго включает наличие у данного препарата: а) вазорегулирующего; и б) реологического эффектов.

Важнейшей особенностью регуляции сосудистого тонуса под влиянием EGb 761 является нормализация процессов микроциркуляции, т. е. звена мозговой гемодинамики, наиболее тесно сопряженного с нейрометаболическими процессами и одновременно наиболее подверженного процессам старения. Данный экстракт активирует кровообращение в мозге, прежде всего, на уровне артериол и капилляров, уменьшая капиллярную проницаемость, а значит и формирование

периваскулярного отека. Уникальной особенностью препаратов гинкго следует назвать их способность повышать венозный тонус, что отличает данные препараты от подавляющего большинства вазотропных средств. В результате активируются и приток, и отток крови в тканях головного мозга, уменьшаются проявления циркуляторной гипоксии, улучшается питание нервных клеток.

EGb 761 также способствует нормализации реологических свойств крови за счет стабилизирующего влияния на мембраны эритроцитов и угнетения фактора агрегации тромбоцитов, что выражается в наличии антитромботического эффекта. В итоге, вазотропное действие экстракта гинкго по широте и разнообразию превосходит таковое у многих препаратов аналогичного типа действия [26, 38].

Результатом реализации перечисленных механизмов действия препаратов гинкго является наличие у них ряда ценных с практической точки зрения клинических эффектов.

Препараты гинкго — от фармакологии — к фармакотерапии

Если на первом этапе клинического изучения EGb 761 основное внимание уделялось выявлению его клинической эффективности при широком спектре заболеваний ЦНС, то в дальнейшем главную роль стало играть формирование серьезной доказательной базы целесообразности использования экстракта гинкго на основе исследований, выполненных в самом современном дизайне (рандомизированные, двойные слепые, плацебо-контролируемые) [23].

Основной характеристикой клинического действия упомянутых препаратов на организм следует назвать благоприятное воздействие на когнитивные функции и память. Здесь необходимо отметить уникальное комплексное мнемотропное действие EGb 761 — способность улучшать пространственную память и способность к запоминанию, облегчать процессы восприятия информации, связанные с активацией сенсорных функций [1, 11]. Ни одно из известных ноотропных средств не обладает подобной суммой клинико-фармакологических эффектов в отношении когнитивной сферы, что придает особую ценность препаратам гинкго как инструменту фармакотерапии и фармакопрофилактики когнитивных расстройств различного генеза.

В итоге проведенного комплекса клинико-физиологических исследований было выявлено, прежде всего, уникальное фармакопрофилактическое действие EGb 761 у лиц пожилого возраста без какой-либо сопутствующей патологии и когнитивных нарушений [25]. У упомянутой категории лиц 4-недельный прием экстракта гинкго способствовал, по данным различных нейропсихологических шкал, улучшению памяти, внимания, психоэмоционального статуса, устранял дистимические проявления и чувство тревоги, повышал общее самочувствие, самооценку и качество жизни. Таким образом, действие EGb 761 в процессе физиологического, естественного старения не сводится только к влиянию на когнитивную сферу, а затрагивает широкий круг функций, связанных с обеспечением высшей нервной деятельности и психоэмоционального статуса.

Кроме того, EGb 761 обеспечивает профилактическое действие в отношении риска развития БА у пожилых людей. Как было выявлено в рамках крупного когортного исследования, курсовой прием экстракта гинкго обеспечивает достоверное снижение риска развития БА в течение жизни, а также оказывает тормозящее влияние на развитие когнитивного дефицита на ранних стадиях деменции [21, 28].

Таким образом, у экстракта гинкго была выявлена его важная, с клинической точки зрения, характеристика как нейропротектора — сочетание фармакопрофилактического и фармакотерапевтического потенциала, подтвержденное многочисленными исследованиями.

У пациентов с БА [40], сосудистой деменцией [46], или смешанными сосудисто-дегенеративными формами [35] препараты гинкго (курс — 26—52 недели) существенно уменьшали когнитивный дефицит (по данным шкал ADAS-cog, CGI, SCAG и др.), улучшали общее состояние и социальную активность, а также нормализовали параметры ЭЭГ (альфа-ритм) [31]. Очень важным обстоятельством представляется выявленная способность данных средств при долговременной терапии (до 1 года) реально замедлять не только развитие когнитивного дефицита, но и прогрессирование инвалидизации больных, а также увеличивать длительность периода способности к самообслуживанию [31], т. е. непосредственно влиять на ведущие медико-социальные параметры степени тяжести деменции (зависимость, способность к самообслуживанию), прямо связанные с экономическими характеристиками патологического процесса (в т. ч. с величиной прямых и непрямых расходов).

Заслуживает внимания и доказанная равноэффективность EGb 761 и базового «стандарта» фармакотерапии БА — ингибиторов ацетилхолинэстеразы (ИАХЭ) в лечении всего спектра когнитивных нарушений при данной патологии [33, 45], но при гораздо лучшей переносимости экстракта гинкго, что делает его препаратом выбора в рамках комплексной фармакотерапии БА, а на ранних стадиях патологического процесса, при синдроме мягкого когнитивного дефицита — и в виде монотерапии. Также важно подчеркнуть, что эффективность препаратов ИАХЭ и мемантина достаточно высока при лечении БА, но существенно ниже при терапии сосудистой деменции [11]. Учитывая выраженные вазотропные свойства экстракта гинкго, следовало ожидать его благоприятного воздействия на темпы развития когнитивной дисфункции при сосудистой деменции. Действительно, тормозящее действие препаратов гинкго выявлено в различных исследованиях у пациентов с упомянутым диагнозом [11], что значительно расширяет рамки применения этих средств по сравнению с такими препаратами как донепезил или мемантин. Кроме воздействия собственно на когнитивную сферу, препараты гинкго при сосудистой деменции также существенно улучшают церебральную макро- и микроциркуляцию, венозный отток, нормализуют параметры свертывающей системы крови, что представляется весьма важным с точки зрения ангионеврологии.

Следует также напомнить, что, например, в Германии, препараты, содержащие EGb 761, включены в стандарты государственной страховой медицины лечения пациентов с деменциями.

Кроме того, в клинической практике было выявлено чрезвычайно ценное положительное воздействие EGb 761 на поведенческие расстройства и психоэмоциональную сферу. В частности, у пациентов с различными типами деменции после курсового лечения (12 недель) отмечалось улучшение контактности, устранение депрессивных и тревожных проявлений, повышение социальной активности [27, 46].

Наконец, заслуживает внимания воздействие препаратов гинкго на неврологическую симптоматику. Так, положительные результаты были получены при изучении эффективности EGb 761 в раннем восстановительном периоде ишемического инсульта [55]. Включение препарата в комплекс лечебно-реабилитационных мероприятий способствовало более раннему и полному устранению очагового неврологического дефицита, что выгодно отличает EGb 761 от многих других ноотропных и нейропротекторных средств.

Итогом многолетнего клинического изучения экстракта гинкго явились последние публикации обширных обзоров, посвященных мета-анализу полученных результатов и обоснованию вывода о доказанной эффективности EGb 761 при когнитивных и других неврологических расстройствах различного генеза [36, 37].

Важнейшим результатом всех вышеизложенных исследований явилось установление исключительно высокой безопасности экстракта гинкго, сопоставимой с плацебо. EGb 761 существенно превосходит по данному критерию практически все препараты нейрометаболического и вазотропного типа действия. Побочные эффекты отмечались крайне редко (менее 1 на 30 млн доз) и выражались только в виде незначительных диспепсических расстройств, головной боли и кожных аллергических реакций. Отдельные сообщения о спорадических кровотечениях в результате применения EGb 761 не нашли своего подтверждения в ходе специально проведенных рандомизированных, двойных слепых, плацебо-контролируемых исследований при применении стандартных терапевтических доз препарата (120—240 мг/сутки) [38, 50]. Следует, однако, подчеркнуть, что это не касается многочисленных генерических препаратов гинкго и гинкгосодержащих БАДов с недостаточной степенью очистки лекарственного сырья и способных иногда (особенно при сопутствующих инвазивных диагностических либо хирургических вмешательствах) приводить к развитию геморрагических осложнений вследствие токсического действия избыточных концентраций гинкго-кислот [2, 19].

Кроме того, EGb 761 практически лишен риска передозировки и потенциала межлекарственного взаимодействия, что позволяет безопасно применять его в рамках полипрагмазии, вынужденной при большинстве хронических форм патологии, а также при наличии сопутствующих соматических заболеваний [44].

Таким образом, препараты гинкго представляют собой весьма своеобразные и привлекательные с точки зрения клинических перспектив лекарственные фитопрепараты. Это особенно важно еще и потому, что характерной особенностью последнего времени является формирование весьма многочисленной в современном обществе категории потребителей, негативно относящихся к лечению синтетическими или химически модифицированными препаратами и предпочитающими

«возвращение к истокам» — к природным средствам растительного происхождения при любой форме патологии. Так, сегодня фитопрепараты принимают до 40 % населения европейских стран и США [9]. Поэтому препараты гинкго приобретают особую ценность в глазах такого рода пациентов, поскольку практически не имеют аналогов в клинической практике. К тому же, препараты, содержащие EGb 761, являются безрецептурными средствами.

Из препаратов гинкго на фармацевтическом рынке Украины особого упоминания заслуживает препарат Билобил производства компании КРКА (Словения) и содержащий эталонный стандартизированный высокоочищенный экстракт EGb 761. Следует особо отметить, что Билобил является единственным препаратом гинкго в Украине, представленным в трех дозовых формах в виде капсул по 40 мг (Билобил), 80 мг (Билобил Форте) и 120 мг (Билобил Интенс), что позволяет максимально индивидуализировать лечение, оптимально комбинировать различные дозовые режимы и схемы. Новая дозовая форма 120 мг (Билобил Интенс) является единственной высокодозовой формой препаратов гинкго в отечественной клинической практике. Учитывая уже упоминавшийся дозозависимый характер эффектов EGb 761, применение формы Интенс позволяет во многих ситуациях уменьшить количество приемов препарата, оптимизировать дозовые нагрузки при длительном курсовом лечении и, в итоге, существенно улучшить комплаенс в процессе терапии.

Многочисленные клинические исследования Билобила, проводившиеся в различных центрах Украины и СНГ, подтвердили высокую эффективность и безопасность данного препарата при синдроме умеренных когнитивных нарушений [3], дисциркуляторной энцефалопатии и в реабилитационном периоде ишемического инсульта [7, 15, 18] в соответствии с данными мирового клинического опыта. Билобил, помимо всего прочего, является и одним из наиболее доступных в экономическом плане препаратов гинкго в отечественной практике, что с учетом необходимости длительного, часто многомесячного приема данных средств, приобретает особое значение.

В заключение следует отметить, что препараты гинкго сегодня переживают настоящий ренессанс в мировой неврологии, свидетельством чему есть нарастающий в последние годы поток публикаций, посвященных их дальнейшему клиническому изучению и мета-анализу полученных данных. Результаты проведенных исследований убедительно свидетельствуют о возможностях и перспективах упомянутых средств в современной стратегии нейропротекции и ее дальнейшей оптимизации.

Список литературы

1. Арушанян, Э. Б. Ноотропные свойства препаратов гинкго билоба / Э. Б. Арушанян, Э. В. Бейер // Эксп. клин. фармакол. — 2008. — Т. 71, № 4. — С. 57—63.

2. Астахова А. В. Побочные эффекты компонентов БАД. Предостережения в отношении их использования в пред- и послеоперационном периодах / А. В. Астахова // Безопасность лекарств. Экспресс-информация. — 2002. — С. 16—23.

3. Бугрова, С. Г. Проблемы диагностики и лечения сосудистых когнитивных нарушений / С. Г. Бугрова // Междунар. неврол. журнал. — 2009. — № 2. — С. 45—49.

4. Бурчинский, С. Г. Вазотропная фармакотерапия: новые аспекты / С. Г. Бурчинский // Журнал практ. лікаря. — 2001. — № 6. — С. 57—60.

5. Бурчинский, С. Г. Вік-залежна патологія центральної нервової системи: від фармакології до фармакотерапії / С. Г. Бурчинский // Рац. фармакотер. — 2010. — № 2. — С. 30—33.

6. Бурчинский, С. Г. Нейрометаболическая фармакотерапия в геронтологии: цели, принципы, средства / С. Г. Бурчинский, И. А. Михнев // Здоров'я України. — 2004. — № 7. — С. 28—33.

7. Гришина, Д. А. Роль препарата Билобил в лечении больных с сосудистыми заболеваниями головного мозга / Гришина Д. А., Кадыков А. С., Шахпаронова Н. В. // Междунар. неврол. журнал. — 2009. — № 1. — С. 95—97.

8. Дамулин, И. В. Болезнь Альцгеймера и сосудистая деменция / И. В. Дамулин. — М., 2002. — 345 с.

9. Гелариум Гиперикум при лечении депрессий в общесоматической сети / [Дробижев М. Ю., Сыркин А. Л., Полтавская М. Г., Печерская М. Б.] // Здоров'я України. — 2004. — № 7. — С. 37.

10. Зозуля, Т. В. Динамика и прогноз заболеваемости психическими расстройствами лиц старшего возраста / Т. В. Зозуля, Т. В. Грачева // Журнал неврол. психиат. — 2001. — № 3. — С. 37—41.

11. Камчатнов П. Р. Возможности применения экстракта гинкго билоба в неврологической практике / П. Р. Камчатнов // Там же. — 2010. — Т. 110, № 5. — С. 51—56.

12. Коваленко, В. М. Проблема здоров'я та оптимізації медичної допомоги населенню України / Коваленко В. М., Криштопа Б. П., Корнацький В. М. — К., 2002. — 202 с.

13. Кольтовер, В. К. Свободнорадикальная теория старения: современное состояние и перспективы / В. К. Кольтовер // Успехи геронтол. — 1998. — Вып. 2. — С. 37—42.

14. Кузьменко В. М. Распространенность и некоторые особенности профилактики цереброваскулярных заболеваний у лиц разного возраста / В. М. Кузьменко // Пробл. старения и долголетия. — 2001. — Т. 10, № 4. — С. 401—409.

15. Марута, Н. А. Применение Билобила форте в лечении пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией (аспекты эффективности и безопасности) / Н. А. Марута, И. А. Явдк // Междунар. неврол. журнал. — 2009. — № 4. — С. 34—44.

16. Фойгт Н. А. Тривалість життя в похилому віці: еволюція, сучасність, перспективи / Н. А. Фойгт. — К., 2002. — 298 с.

17. Фролькис, В. В. Старение, эволюция и продление жизни / В. В. Фролькис, Х. К. Мурадян. — К.: Наук. Думка, 1992. — 335 с.

18. Шахпаронова, Н. В. Место препарата Билобил в комплексной терапии сосудистых заболеваний головного мозга / Н. В. Шахпаронова, А. С. Кадыков // Ліки України. — 2010. — № 9. — С. 54—56.

19. Штрыголь, С. Ю. Побочные эффекты ноотропных средств / Штрыголь С. Ю., Картунова Т. В., Штрыголь Д. В. // Провизор. — 2003. — № 11. — Режим доступа: <http://www.provisor.com.ua>.

20. Яхно Н. Н., Захаров В. В., Локшина А. Б. Нарушения памяти и внимания в пожилом возрасте // Журнал невропатол. психиат. — 2006. — № 2. — С. 58—62.

21. 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 / [Andrieu S., Gillette S., Amouyal K. et al.] // J. Gerontol. A. Biol. Sci. Med. Sci. — 2003. — V. 58. — P. 372—377.

22. The ginkgo biloba extract (Egb 761) protects hippocampal neurons against cell death induced by beta-amyloid / [Bastianetto S., Ramassamy S., Dore S. et al.] // Eur. J. Neurosci. — 2000. — V. 12. — P. 1881—1890.

23. Birks, J. Ginkgo biloba for cognitive impairment and dementia / J. Birks, J. Grimley Evans // Cochrane Database Syst. Rev. — 2007. — V. 2. — CD003120.

24. The antioxidant activity of standardized extract of Ginkgo biloba (Egb 761) in rats / [Bridi R., Crossetti F. P., Steffen V. M. et al.] // Phytother. Res. — 2001. — V. 15. — P. 449—451.

25. Cieza, A. Effects of Ginkgo biloba on mental functioning in healthy volunteers / Cieza A., Maier P., Poppel E. // Arch. Med. Res. — 2003. — V. 34. — P. 373—381.

26. De Feudis, F. V. Ginkgo biloba extract (EGb 761). From chemistry to the clinic / F. V. De Feudis. — Ullstein Med.: Wiesbaden, 1998. — 184 p.

27. De Feudis, F. V. Stress-activating and vigilance-enhancing actions of EGb 761 clinic / F. V. De Feudis, K. Drieu. — *Drug Dev. Res.* — 2004. — V. 62. — P. 1—25.
28. A randomized placebo-controlled trial of Ginkgo biloba for the prevention of cognitive decline / [Dodge H., Zitzelberger F., Oken B. et al.] // *Neurology.* — 2008. — V. 70. — P. 1809—1817.
29. Practice parameter: management of dementia (an evidence-based review) / [Doody R. S., Stevens J. C., Beck C. et al.] // *Ibid.* — 2001. — V. 56. — P. 1154—1166.
30. Effects of EGb 761 Ginkgo biloba extract on mitochondrial function and oxidative stress / [Eckert A., Koil U., Kressmann S. et al.] // *Pharmacopsychiatry.* — 2003. — V. 36, suppl.1. — P. 15—23.
31. Haan, J. Delay in progression of dependency and need of care of dementia patients treated with Ginkgo special extract EGb 761 / J. Haan, R. Hoerr // *Wien Med. Wochenschr.* — 2004. — V. 154. — P. 21—22.
32. Harman, D. Free radical theory of aging: role of the free radicals in the origination and evolution of life, aging and disease processes / D. Harman // *Free Radicals, Aging and Degenerative Diseases.* — N. Y.: Alan Liss Inc., 1986. — P. 3—49.
33. Hoerr, R. Treatment effects of EGb 761 and cholinesterase inhibitors — why available studies do not demonstrate superiority of the latter / R. Hoerr // *Phytomedicine.* — 2005. — V. 12. — P. 598—600.
34. Huquet, F. Decreased cerebral 5-HT 1a receptors during aging: reversal by Ginkgo biloba extract (Egb 761) / Huquet F., Drieu K., Piriou K. // *J. Pharm. Pharmacol.* — 1994. — V. 46. — P. 316—318.
35. Kanowski, S. Ginkgo biloba extract EGb 761 in dementia: intent-to-treat analyses of a 24-week, multicenter, double-blind, placebo-controlled, randomized trial / S. Kanowski, R. Hoerr // *Pharmacopsychiatry.* — 2003. — V. 36. — P. 297—303.
36. Kaschel, B. Ginkgo biloba: specificity of neuropsychological improvement — a selective review in search of differential effects / B. Kaschel // *Hum. Psychopharmacol.* — 2009. — V. 24. — P. 343—370.
37. Kasper, S. Ginkgo biloba extract EGb 761 in the treatment of dementia: evidence of efficacy and tolerability / S. Kasper, H. Schubert // *Fortschr. Neurol. Psychiatr.* — 2009. — V. 77. — P. 494—506.
38. Koch, E. Inhibition of platelet activating factor (PAF)-induced aggregation of human thrombocytes by ginkgolides: considerations on possible bleeding complications after oral intake of Ginkgo biloba extracts / E. Koch // *Phytomedicine.* — 2005. — V. 12. — P. 10—16.
39. Kristofikova, Z. Changes of high-affinity choline uptake in the hippocampus of old rats after long-term administration of two nootropic drugs (Tacrine and Ginkgo biloba extract) / Kristofikova Z., Benesova O., Tejkalova H. // *Dementia.* — 1992. — V. 3. — P. 304—307.
40. Influence of the severity of cognitive impairment on the effect of the Ginkgo biloba extract EGb 761 in Alzheimer's disease / [Le Bars P. L., Velasco F. M., Ferguson J. M. et al.] // *Pharmacopsychiatry.* — 2002. — V. 45. — P. 19—26.
41. Prenatal exposure of rats to Ginkgo biloba extract (EGb 761) increases neuronal survival/growth and alters gene expression in the developing fetal hippocampus / [Li W., Trovero F., Cordier J. et al.] // *Brain Res.* — 2003. — V. 144. — P. 169—180. [Цит. по Арушанян Э. Б., Бейер Э. В. Ноотропные свойства препаратов гинкго билоба // *Эксп. клин. фармакол.* — 2008. — Т. 71, № 4. — С. 57—63].
42. Luo, Y. Alzheimer's disease, the nematode *Caenorhabditis elegans*, and ginkgo biloba leaf extract / Y. Luo // *Life Sci.* — 2006. — V. 78. — P. 2066—2072.
43. Peroxyl radical scavenging activity of Ginkgo biloba extract EGb 761 / [Mairs I., Marocci L., Droy-Lefaix M. T. et al.] // *Biochem. Pharmacol.* — 1995. — V. 49. — P. 1649—1655.
44. Multiple-dose administration of Ginkgo biloba did not affect cytochrome P-450 2D6 or 3A4 activity in normal volunteers / [Markowitz J. S., Donovan J. L., DeVane C. L. et al.] // *J. Clin. Psychopharmacol.* — 2003. — V. 23. — P. 576—581.
45. Ginkgo biloba and donepezil: a comparison in the treatment of Alzheimer's dementia in a randomized placebo-controlled double-blind study / [Mazza M., Capuano A., Bria P. et al.] // *Eur. J. Neurol.* — 2006. — V. 13. — P. 981—985.
46. Napryeyenko, O. GINDEM-NP study Group. Ginkgo biloba special extract in dementia with neuropsychiatric features. A randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial / O. Napryeyenko, I. Borzenko // *Arzneimittelforschung.* — 2007. — V. 57. — P. 4—11.
47. Hydroxyl and superoxide anion radical scavenging activities of natural source antioxidants using the computerized JES-FR30 ESR spectrometer system / [Noda Y., Anzai K., Mori A. et al.] // *Biochem. Mol. Biol. Int.* — 1997. — V. 42. — P. 35—44.
48. In vivo regulation of cerebral monoamine oxidase activity in senescent controls and chronically stressed mice by long-term treatment with Ginkgo biloba extract (EGb 761) / [Pardon M. C., Joubert C., Perz-Diaz F. et al.] // *Mech. Ageing Dev.* — 2000. — V. 113. — P. 157—168.
49. Ginkgo biloba extract EGb 761 protects against mitochondrial aging in the rat brain and in the liver / Sastre J., Lloret A., Borrás C. et al.] // *Cell. Mol. Biol.* — 2002. — V. 48. — P. 685—692.
50. Sollier, C. B. D. No alteration in platelet function or coagulation induced by EGb 761 in a controlled study / Sollier C. B. D., Caplain H., Drouet L. // *Clin. Lab. Haematol.* — 2003. — V. 25. — P. 251—253.
51. Ginkgo biloba extract (EGb 761) independently improves changes in passive avoidance learning and brain membrane fluidity in the aging mouse / [Stoll S., Scheuer K., Pohl O. et al.] // *Pharmacopsychiatry.* — 1996. — V. 29. — P. 144—149.
52. Extract of Ginkgo biloba promotes the expression of VEGF followed subarachnoid hemorrhage in rats / [Sun B., Hu Y., Yuan H. et al.] // *Int. J. Neurosci.* — 2009. — V. 119. — P. 995—1005.
53. EGb 761 enhances adult hippocampal neurogenesis and phosphorylation of CREB in transgenic mouse model of Alzheimer's disease / [Tchantchou F., Xu Y., Wu Y. et al.] // *FASEB J.* — 2007. — V. 21. — P. 2400—2408.
54. Timiras, P. S. *Physiological Basis of Aging and Geriatrics* / P. S. Timiras. — N. Y.: CRC Press, 2003. — 384 p.
55. Meta-analysis of traditional chinese patent medicine for ischemic stroke / [Wu B., Liu M., Liu H. et al.] // *Stroke.* — 2007. — V. 38. — P. 1973—1977.
56. Mechanisms of apoptosis in rat cerebellar granule cells induced by hydroxyl radicals and the effects of EGb 761 and its constituents / [Xin W., Wei T., Chen C. et al.] // *Toxicology.* — 2000. — V. 148. — P. 103—110.

Надійшла до редакції 18/02.2011 р.

С. Г. Бурчинський

ДУ «Інститут геронтології АМН України» (м. Київ)

**Препарати Гінкго у сучасній стратегії нейропротекції:
можливості та перспективи
(Огляд літератури)**

Стаття присвячена проблемі нейропротекції та геропротекції: наведені причини, діагностичні критерії цих станів. Показана ефективність препарату Білобіл, що містить стандартизований екстракт гінкго білоби.

Ключові слова: нейропротекція, геропротекція, білобіл.

S. G. Burchinsky

State institution "Institute of Gerontology of the NAMS of Ukraine" (Kyiv)

**Products of ginkgo in innovate strategy of neuroprotections
and geroprotections
(Review)**

The article is device to problem of neuroprotections and geroprotections: the reason and diagnostic criteria for this diseases have been described. There has been shown the efficacy of Bilobil contained standardized extract ginkgo biloba.

Key words: neuroprotections, geroprotections, bilobil.