



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

Когнитивный тренинг и медикаментозная терапия при нарушениях памяти у пожилых

А.А. Науменко, И.С. Преображенская

Адрес для переписки: Ирина Сергеевна Преображенская, irinasp2@yandex.ru

В статье изложены современные подходы к лечению когнитивных нарушений. Подробно рассмотрены этиология, механизмы патогенеза сосудистых и нейродегенеративных когнитивных расстройств, а также симптоматическая и патогенетическая терапия и некоторые аспекты применения когнитивно-моторного тренинга.

Ключевые слова: *сосудистые когнитивные нарушения, сосудистая деменция, болезнь Альцгеймера, когнитивные расстройства у пожилых, этиология, лечение, когнитивно-моторный тренинг, EGb 761*

Когнитивные нарушения часто развиваются в пожилом возрасте. Распространено мнение, что именно возраст – основная причина нарушений познавательных функций. Это не соответствует действительности. В норме с возрастом могут возникать только некоторая замедленность мыслительных процессов, трудности усвоения новой программы действия, привычка к обстоятельствам и вещам, очередности выполняемых действий и т.д. Любые клинические симптомы, находящиеся за пределами описанного симптомокомплекса, – результат заболевания.

Самая частая причина когнитивных нарушений в пожилом возрасте – болезнь Альцгеймера (БА). БА – нейродегенеративное заболевание, развивающееся в результате нарушения распада белка-предшественника бета-амилоида (Amyloid Precursor Protein – APP). В норме APP распадается на два водорастворимых фрагмента и без проблем выводится из организма. В результате нарушения структуры APP или функции ферментов, участвующих в катаболизме APP (альфа-, бета- и гамма-секретазы), при распаде APP образуется амилоидный белок, состоящий из 40–42 аминокислот

и токсичный для нервных клеток. Амилоид в первую очередь откладывается в структурах, богатых ацетилхолином, потому что ферменты, регулирующие содержание ацетилхолина в синаптической щели, а именно ацетилхолинэстераза и бутирилхолинэстераза, ускоряют отложение амилоидного белка в структурах головного мозга. В этой связи патологические изменения сначала развиваются в области медиобазальной лобной коры и структурах гиппокампового круга, а ранними и наиболее клинически значимыми проявлениями БА становятся нарушения памяти. Первый клинический симптом БА – забывчивость, которая, как правило, субъективно ощущается пациентом, но не может быть обнаружена при помощи существующих нейропсихологических методик, развивается уже спустя 10–15 лет текущего амилоидогенеза. Таким образом, принципиальная задача современной медицины – выявить и начать лечить БА до появления клинических симптомов на так называемой доклинической стадии БА.



Существенную роль в развитии когнитивных нарушений, в том числе вследствие нейродегенерации, играют сопутствующая сердечно-сосудистая патология и сосудистые факторы риска. Многие исследования показали, что генетически предопределены только 10% случаев БА (так называемая пресенильная, или «чистая» БА) [1–3]. В остальных 90% случаев скорость развития патологических симптомов, появление клинической симптоматики и темп ее прогрессирования обусловлены сопутствующей сердечно-сосудистой патологией, стрессом, депрессией, инсомнией и т.д. Сердечно-сосудистая патология и сосудистые факторы риска также могут самостоятельно приводить к когнитивным нарушениям, так называемым сосудистым когнитивным расстройствам. Сосудистые когнитивные расстройства распространены чрезвычайно широко и являются второй после БА причиной деменции. Что касается недементных когнитивных нарушений, возможно, в ряде стран сосудистые когнитивные расстройства опережают по частоте встречаемости БА. В первую очередь это касается тех стран, где недостаточно внимания уделяется лечению и профилактике сердечно-сосудистой патологии, ранней диагностике и устранению сосудистых факторов риска [4–6]. Сочетание сосудистых и нейродегенеративных расстройств утяжеляет клинические проявления. По статистике, на долю смешанной (сосудисто-дегенеративной) этиологии приходится 15–20% всех случаев деменции [7] и значительно больший процент умеренных когнитивных расстройств. Среди факторов риска сосудистых когнитивных расстройств следует отметить возраст, артериальную гипертензию, нарушения сердечного ритма, патологию свертываемости крови, сахарный диабет, гиперлипидемию, изменение состояния сосудистой стенки другой этиологии (васкулиты), перенесенные инсульт и инфаркт

миокарда, низкую физическую активность, абдоминальное ожирение и низкий уровень образования [8].

В основе сосудистых когнитивных нарушений может лежать как острое (ОНМК), так и хроническое (повторяющиеся ОНМК, лейкоареоз) поражение головного мозга, обусловленное атеросклерозом магистральных артерий головы, кардио- и артерио-артериальными эмболиями, нарушением баланса между артериальным притоком и венозным оттоком крови, патологией сосудов мелкого калибра [4, 9–12]. При этом тип когнитивных нарушений при сосудистых когнитивных расстройствах будет определяться локализацией поражения, а выраженность когнитивных расстройств в большой степени зависит от объема поражения головного мозга. На выраженность когнитивных нарушений будет влиять и поражение определенных зон, важных для когнитивного функционирования, – так называемых стратегических зон [11, 13]. К таким зонам традиционно относят базальные ганглии, таламус, гиппокамп, ствол головного мозга и лобные доли [14–16].

Различают несколько вариантов развития сосудистых когнитивных расстройств.

1. Инсульт с поражением «стратегических» зон. В этом случае когнитивные нарушения развиваются остро, их дальнейшее течение при однократном инсульте обычно стационарное.
2. Мультиинфарктное поражение белого вещества головного мозга и подкорковых структур. В такой ситуации когнитивные нарушения развиваются постепенно, прогрессируют, иногда ступенчато. Зачастую пациент ничего не знает о перенесенных инсультах, поскольку они не проявлялись какой-либо неврологической симптоматикой («немые» инфаркты).
3. Диффузное поражение белого вещества (лейкоареоз) без перенесенных инсультов также характеризуется постепенным прогрессирующим ухудшением когнитивных

функций (болезнь Бинсвангера). На фоне прогрессирующего ухудшения нередко отмечаются колебания выраженности когнитивных, эмоциональных и поведенческих расстройств (флюктуации). Как правило, в основе флюктуации лежит изменение выраженности сердечно-сосудистой (уровень артериального давления, частота пульса, нарушения сердечного ритма) и иной соматической (уровень сахара крови, лактацидоз, гиповолемия и т.д.) патологии [2].

4. Развитие когнитивных нарушений после перенесенного пациентом большого по объему инсульта. По данным K. Lin и соавт., инсульт повышает риск развития деменции (в том числе вследствие нейродегенерации) в среднем в четыре раза [17]. Сходные данные были опубликованы T. Pohjasvaara и соавт. [18].

Следует отметить, что ОНМК – серьезный фактор риска БА. С учетом того что сердечно-сосудистая патология влияет на скорость развития БА, у пациентов часто сочетаются пока еще латентная, не проявляющаяся клинически, БА и состояния, которые могут лежать в основе развития инсульта. В таком случае инсульт будет тем провоцирующим фактором, который переведет БА из доклинической стадии в клиническую, и когнитивные нарушения, появившиеся после инсульта, не будут связаны с инсультом, они будут первым клиническим проявлением уже длительно текущей у пациента БА [2, 19, 20].

Исследование, выполненное на базе клиники нервных болезней им. А.Я. Кожевникова Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, показало, что манифестация БА после перенесенного инсульта встречается достаточно часто. Так, когнитивные нарушения, по ретроспективной оценке, отмечались у 26% пациентов до развития инсульта, в то время как после инсульта они обнаруживались уже у 60% пациентов [4, 10, 21, 22]. Однако анализ качественных характеристик когнитивных нарушений показал, что

психиатрия



у 32% пациентов в постинсультном периоде они соответствовали таковым при БА.

Похожие результаты были получены R. Varba и соавт. [23]. Анализ когнитивных функций у 324 пациентов, перенесших инсульт, показал, что тяжелые когнитивные нарушения развивались у пациентов, которые были достоверно старше, имели низкий уровень образования, длительный анамнез сердечно-сосудистой патологии и сосудистых факторов риска, а также большую выраженность церебральной атрофии (преимущественно височных долей головного мозга) согласно результатам магнитно-резонансной томографии. Полученные результаты позволили исследователям предположить, что тяжелые когнитивные нарушения чаще развивались не вследствие только сосудистого поражения головного мозга, а в результате сочетанных церебральной ишемии и нейродегенеративного процесса у одного пациента. Этот вывод был подтвержден и рядом морфологических исследований. Так, при клинко-морфологическом сопоставлении у 77% пациентов с прижизненным диагнозом «сосудистая деменция» обнаруживались сенильные бляшки и нейрофибриллярные клубочки, в то время как у 16–48% пациентов с прижизненным диагнозом «болезнь Альцгеймера» – лакунарные инфаркты и лейкоароз [2, 3, 24–26].

Для дифференциальной диагностики между сосудистыми и нейродегенеративными когнитивными нарушениями пожилого возраста необходимо проанализировать характер нарушений памяти. БА присущи так называемые гиппокампальные нарушения памяти, проявляющиеся снижением объема отсроченного воспроизведения запоминаемой пациентом информации по сравнению с объемом непосредственного воспроизведения и неэффективностью семантического опосредования. Для определения этого типа нарушений памяти рекомендуется использовать тесты

«5 слов», «12 слов» и получивший распространение в последнее время тест свободного припоминания (Free Score Recall Test – FSRT). FSRT обладает таким преимуществом, как математический расчет соотношения припоминаний и эффективных подсказок, валидизированный на значительном числе пациентов с БА [9, 27].

У пациентов с сосудистыми когнитивными расстройствами наблюдаются преимущественно регуляторные нарушения памяти. Например, объем как непосредственного, так и отсроченного воспроизведения информации будет в значительной степени улучшаться при введении подсказки, привлечении уровня внимания пациента, а также зависеть от темпа психических процессов, способности к созданию программ действия и контролю над ее выполнением. В клинической картине сосудистых когнитивных расстройств будут преобладать симптомы поражения лобно-подкорковых отделов и связей головного мозга: зрительно-пространственные нарушения, снижение темпа познавательной деятельности, снижение и колебание уровня внимания (истощаемость), недостаточность «управляющих» функций головного мозга [2, 18, 28–31].

Исследование когнитивных функций у пациентов с сосудистыми когнитивными расстройствами должно выполняться несколько раз, в разные сроки от момента развития диагностированного ОНМК. Согласно результатам исследования Л.В. Климова и В.А. Парфенова, анализ выраженности когнитивных расстройств у пациентов в первые дни инсульта коррелирует с полученными через несколько недель результатами более подробного нейропсихологического обследования [32, 33]. Таким образом, нейропсихологическое исследование, проведенное в остром и острейшем периоде инсульта, может иметь прогностическое значение для дальнейшего развития когнитивных нарушений и их динамики

в раннем и восстановительном периодах ОНМК.

Поведенческие и эмоционально-аффективные нарушения усиливают выраженность и ускоряют развитие когнитивных нарушений. Так, при клинически значимой депрессии всегда отмечаются когнитивные нарушения: снижение скорости психических процессов и уровня внимания, дисфункция лобно-подкорковых связей. Иногда когнитивные расстройства при депрессии могут достигать степени тяжелых. В таком случае, согласно ряду существующих классификаций, состояние пациента характеризуется как «псевдодеменция» [2, 34–38]. Апатия может быть как одним из симптомов депрессии, так и самостоятельным состоянием, развивающимся вследствие поражения передних отделов головного мозга и их связей. Сочетание апатии, депрессии и когнитивных нарушений обязательно ведет к нарастающей выраженности когнитивных расстройств.

Часто пациенты с когнитивными нарушениями не жалуются на снижение настроения, но сообщают об усугублении когнитивных расстройств: дополнительном снижении уровня внимания, памяти, замедленности мышления, ощущении «неясной головы». Депрессия в таком случае должна быть выявлена методом активного расспроса и анкетирования пациента с использованием клинических шкал депрессии (шкалы депрессии Гамильтона, шкалы депрессии Бека, клинической гериатрической шкалы депрессии и т.д.).

Депрессия неблагоприятно влияет на дальнейшее развитие когнитивных нарушений. Многие исследования, выполненные в последние годы, показывают, что при депрессии значительно повышается как риск развития, так и тяжесть течения уже существующих артериальной гипертензии, сахарного диабета, нарушений сердечного ритма, инсомнии, которые в свою очередь являются факторами риска развития как сосудис-



тых, так и нейродегенеративных когнитивных расстройств [2, 39]. Таким образом, своевременная диагностика и лечение депрессии имеют в том числе и патогенетическое значение.

Препараты выбора для лечения депрессии – антидепрессанты, не оказывающие влияния на выраженность когнитивных нарушений или способствующие их уменьшению, чаще всего ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина [40–43]. В то же время некоторые лекарственные препараты, применяемые для лечения когнитивных расстройств, например препараты гинкго билоба, оказывают и легкий антидепрессивный эффект, поэтому могут быть полезны для уменьшения выраженности как когнитивных нарушений, так и сопутствующей либо вызвавшей их депрессии [44–46].

В настоящее время лечение когнитивных нарушений любой этиологии проводится как лекарственными, так и нелекарственными методами. Лекарственные методы подразделяются на патогенетическую, базисную симптоматическую и неспецифическую терапию. Нелекарственные методы включают когнитивный и моторный тренинг, психотерапию, когнитивную стимуляцию.

Патогенетическая терапия когнитивных нарушений в пожилом возрасте направлена на своевременное выявление и лечение сердечно-сосудистой патологии и сосудистых факторов риска, чтобы снизить риск развития как сосудистых, так и нейродегенеративных когнитивных нарушений. Многочисленные клинические исследования показали, что адекватная коррекция сердечно-сосудистой и иной соматической патологии даже без дополнения схемы лечения препаратами базисной симптоматической терапии позволяет достичь существенной положительной динамики когнитивных функций, а также отсрочить риск дальнейшего развития когнитивных нарушений и наступления деменции [47–50].

Пациента необходимо проинформировать о необходимости изменения образа жизни: кроме отказа от курения следует придерживаться правильного питания (употреблять в пищу преимущественно овощи, фрукты, рыбу и мясо птицы, избегая животных жиров и мяса), при наличии избыточного веса позаботиться о его снижении, а также повысить как физическую, так и умственную активность.

Важно своевременно выявлять симптомы БА, желательно до наступления у пациентов деменции. В настоящее время в рамках клинических исследований благополучно завершили фазу II и перешли в фазу III клинических испытаний три лекарственных препарата, соединяющихся с амилонидным белком по принципу «моноклональное антитело – антиген», образующих таким образом способное выводиться из вещества головного мозга соединение. Доклинические и клинические исследования этих препаратов (солетазумаб, гантенерумаб и кренезумаб) показали их высокую эффективность и достаточную безопасность. Таким образом, при условии успешного прохождения последней фазы клинических исследований эти препараты будут зарегистрированы и станут первыми патогенетическими средствами для лечения БА [2].

Базисная симптоматическая терапия когнитивных нарушений у пожилых включает два класса лекарственных препаратов: ингибиторы ацетилхолинэстеразы и антагонисты NMDA-рецепторов.

Ингибиторы ацетилхолинэстеразы – препараты, восполняющие дефицит церебрального ацетилхолина и соответственно показанные для лечения состояний, сопровождающихся дефицитом церебрального ацетилхолина: БА, смешанной деменции, деменции с тельцами Леви. Данные об эффективности этой фармакотерапевтической группы у пациентов с когнитивными нарушениями, не достигающих степени деменции, отсутствуют [51].

Антагонисты NMDA-рецепторов действуют на ионные каналы, облегчая тем самым постсинаптическую передачу и способствуя стабилизации клеточной мембраны [1, 30, 52–62]. Эффективность антагонистов NMDA-рецепторов доказана в многочисленных клинических исследованиях как при сосудистых когнитивных нарушениях, так и при БА и сходных с ней состояниях (деменция с тельцами Леви). Преимущество препаратов этой фармакотерапевтической группы заключается в том, что их можно применять у пациентов с легкими и умеренными когнитивными нарушениями, то есть когнитивными расстройствами, не достигающими степени деменции [39, 57, 63–66].

Для лечения когнитивных нарушений в пожилом возрасте широко применяются препараты на основе гинкго билоба. В настоящее время в распоряжении врачей имеется стандартизированная лекарственная форма экстракта листьев гинкго EGb 761, которая выпускается под коммерческими названиями Мемоплант и Танакан. Экстракт гинкго билоба EGb 761 показал эффективность в лечении как сосудистых, так и нейродегенеративных когнитивных нарушений [67, 68]. Экстракт, как правило, хорошо переносится и оказывает положительное влияние на выраженность когнитивных и эмоциональных расстройств.

Согласно исследованиям, EGb 761 (Мемоплант) положительно влияет на мозговую кровоток, нейрональный метаболизм, облегчает нейротрансмиттерную синаптическую передачу, а также предположительно оказывает нейропротективное действие в условиях гипоксии [44, 69, 70]. В многочисленных исследованиях были показаны антиоксидантные свойства препарата [46, 71, 72], что немаловажно, поскольку свободнорадикальное окисление – один из ключевых моментов патогенеза и сосудистых, и нейродегенеративных когнитивных расстройств [45, 73].

психиатрия



Всемирная федерация обществ по биологической психиатрии в 2014 г. опубликовала рекомендации по применению лекарственных препаратов для лечения разных видов деменции, основанные на анализе данных рандомизированных контролируемых клинических исследований. Только для лечения деменции при болезни Альцгеймера были получены достаточные данные для высоких уровней доказательности (уровень В) и степени убедительности рекомендаций (градация С). Был получен одинаковый положительный эффект при применении ингибиторов холинэстеразы (донепезила, галантамина, ривастигмина), модуляторов NMDA-рецепторов (мемантина) и антиоксиданта – экстракта гинкго билоба EGb 761. Отмечалось, что прием донепезила, галантамина и ривастигмина связан со значительными побочными эффектами, в то время как при применении EGb 761 или мемантина побочных эффектов практически не возникало или их количество было минимальным [74].

Эффективность EGb 761 (Мемоплант) в лечении сосудистых когнитивных нарушений была доказана в ряде двойных слепых плацебоконтролируемых исследований. Препарат применялся в дозах от 120 до 240 мг/сут в течение периода от нескольких недель до одного года [75–77]. Положительный эффект главным образом касался сферы внимания, увеличения темпа психических процессов, скорости и качества обработки информации, припоминания запоминаемых пациентами слов, то есть тех когнитивных симптомов, которые преимущественно наблюдаются у пациентов с сосудистыми когнитивными расстройствами. Препарат способствовал улучшению субъективного самочувствия пациентов: нормализовались настроение и сон, уменьшалась выраженность таких симптомов, как шум в голове, несистемное головокружение и постуральная неустойчивость. Совокупность данных клинических исследова-

ний позволила определить, что препарат показан пациентам с сердечно-сосудистой патологией и сосудистыми факторами риска, предъявляющим жалобы на снижение познавательных функций. Препарат может также применяться в качестве профилактического средства в соответствующих группах риска до развития когнитивных расстройств.

Интересен опыт применения EGb 761 (Мемоплант) у пациентов с БА. Так, в плацебоконтролируемом клиническом исследовании В. Hofferberth приняли участие 40 больных старческого возраста с деменцией альцгеймеровского типа: 21 пациент получал EGb 761 и 18 – плацебо [78]. Через три месяца приема EGb 761 в дозе 240 мг/сут больные лучше выполняли нейропсихологические тесты на память и внимание, у них увеличилась скорость психомоторных реакций, нормализовались настроение и сон. Положительное влияние препарата отмечалось после четырех недель от начала лечения. Сходные результаты были представлены в работах W. Weitbrecht и W. Jansen [79, 80].

S. Kanowsky изучал эффективность EGb 761 у пациентов с деменцией альцгеймеровского типа и у пациентов с сосудистой деменцией [80]. 222 пациента получали EGb 761 в дозе 240 мг/сут в течение 24 недель. Оценивались результаты выполнения нейропсихологических тестов и поведенческих нарушений по формализованным шкалам в динамике. После лечения было отмечено улучшение внимания и мнестической функции, положительное влияние на поведенческие нарушения.

Пациентам с когнитивными расстройствами, не достигающими степени деменции, показаны немедикаментозные методы лечения. Активно применяются такие методы, как когнитивный, моторный тренинг, когнитивная стимуляция, психотерапевтические методы воздействия, арт-терапия, музыкотерапия, медитация. Наибольшее распространение

получили когнитивный и моторный тренинги, нередко объединяемые в общую программу когнитивно-моторного тренинга. Когнитивный тренинг в свою очередь подразделяется на компенсаторный и восстановительный. В первом случае когнитивные упражнения направлены на развитие сохранных познавательных функций, во втором – на восстановление утраченных когнитивных функций.

Исследования показывают высокую эффективность когнитивно-моторного тренинга при условии получения пациентами патогенетического лечения и в ряде случаев базовой симптоматической терапии. Так, R. Kawashima оценивал эффективность обучающей терапии у пациентов с БА и сосудистой деменцией [82]. Группа контроля получала стандартную лекарственную терапию. Интервенционная группа выполняла специальные упражнения: требовалось рассказать историю и решить арифметические задачи. Данные методы, по мнению авторов, должны были увеличить объем рабочей памяти и, как следствие, развить абстрактное мышление и повысить скорость решения задач. Занятия проводились три – пять раз в неделю по 15 минут каждое. В результате через шесть месяцев исследования выраженность когнитивных расстройств в основной группе достоверно уменьшилась, в то время как в контрольной группе она несколько увеличилась.

T. Ngandu и соавт. провели предварительное двойное слепое рандомизированное контролируемое исследование клинической эффективности мультидоменного подхода к профилактике ухудшения когнитивных функций у пожилых, находившихся в группе риска в отношении развития когнитивных расстройств [83]. В исследовании были включены 1260 человек в возрасте 60–77 лет. Участники были рандомизированы в соотношении 1:1 в две группы: мультидоменную группу интервенции (диета, физические упражнения,



МЕМОПЛАНТ

ВОССТАНАВЛИВАЕТ КОГНИТИВНЫЕ ФУНКЦИИ



УЛУЧШАЕТ НЕЙРОТРАНСМИССИЮ

- ▶ Улучшает энергетический обмен¹
- ▶ Ускоряет синтез нейротрансмиттеров²
- ▶ Стимулирует нейрогенез³
- ▶ Повышает нейропластичность⁴



Реклама

- ¹ S. Hoyer, H. Lanner, M. Noeldner, S.S. Chatterjee. Damaged neuronal energy metabolism and behavior are improved by Ginkgo biloba extract (EGb[®] 761). Journal of Neuronal Transmission (1999) 106: 1171-1188.
- ² T. Yoshitake, S. Yoshitake and J Kehr. The Ginkgo biloba extract EGb[®] 761 and its main constituent flavonoids and ginkgolides increase extracellular dopamine levels in the rat prefrontal cortex. British Journal of Pharmacology (2010). Feb 1; 159(3): 659-68. Epub 2010 Jan 25.
- ³ F. Tchantchou, Y. Xu, Y. Wu, Y. Christen, Y. Luo. EGb[®] 761 enhances adult hippocampal neurogenesis and phosphorylation of CREB in transgenic mouse model of Alzheimer's disease. The FASEB Journal article fj.06-7649com. Published online March 13, 2007.
- ⁴ W.E. Mueller, J. Heiser, K. Leuner. Effects of the standardized Ginkgo biloba extract EGb[®] 761 on neuroplasticity International Psychogeriatrics (2012), Vol. 24, Supplement 1, S21-S24.



когнитивный тренинг, мониторинг сосудистых факторов риска) и группу контроля (общие советы по здоровью). Окончательное исследование результатов было выполнено на анализе показателей 591 участника группы интервенции и 599 пациентов группы контроля.

Интервенция диетой проводилась на основе Финских рекомендаций по питанию и включала три индивидуальных занятия и семь – девять групповых. На индивидуальных занятиях подбирались диета, на групповых проводились дискуссии и выполнялись практические упражнения для того, чтобы пациентам было легче изменить образ жизни. Участникам советовали:

- 10–20% ежедневной энергии получать от протеинов;
- 25–35% – от жиров, при этом < 10% – от насыщенных и трансжирных кислот, 10–20% – от мононенасыщенных жирных кислот, 5–10% – от полиненасыщенных жирных кислот (в том числе 2,5–3 г/сут омега-3 жирных кислот);
- 45–55% – от углеводов;
- 5% – от алкоголя.

Кроме того, рекомендовалось употреблять пищевые волокна 25–35 г/сут и не злоупотреблять солью (менее 5 г/сут). Пациенты ели больше фруктов и овощей, цельнозерновых продуктов, а также нежирных молочных и мясных продуктов, ограничивали прием сахарозы менее 50 г/сут, использовали растительный маргарин и рапсовое масло вместо сливочного, включали в рацион рыбу, по крайней мере две порции в неделю.

Физические упражнения выполнялись под руководством физиотерапевта в тренажерном зале, были направлены на тренировку мышечной силы, аэробную нагрузку. В общий план физических упражнений были включены упражнения на улучшение пострального баланса.

Когнитивный тренинг в группах проводился психологом, индивидуальный тренинг включал в себя

тренинг с использованием компьютерных программ и был направлен на тренировку различных познавательных функций.

Пациенты основной группы демонстрировали достоверно лучшие результаты в отношении положительной динамики когнитивных функций. Межгрупповые различия достигли статистической достоверности через год наблюдения [83].

Эффективность моторного тренинга в отношении когнитивных расстройств неоднократно обсуждалась в различных исследованиях. Было установлено, что физические упражнения положительно влияют на состояние церебрального метаболизма, а также на функциональную активность сердечно-сосудистой системы. Следует отметить, что физические упражнения способствуют таким процессам, как ангиогенез и артериогенез (возникновение новых капилляров и увеличение в диаметре существующих сосудов), что подтверждает пользу этого метода при сосудистых когнитивных расстройствах [84].

Стандартных программ моторного тренинга не существует. Некоторые сложности представляет и анализ динамики отдельных когнитивных функций на фоне моторного тренинга. Так, в исследовании N. Gates и соавт. с участием пациентов с умеренными когнитивными расстройствами было показано, что аэробные нагрузки положительно воздействуют на скорость психических процессов, но не улучшают память в отличие от тренинга с сопротивлением, который может оказывать влияние и на мнестические функции [85]. Учитывая тот факт, что большая часть исследований выполнена без учета нозологической формы, вопросы выбора вида моторного тренинга в зависимости от этиологии когнитивных нарушений требуют дальнейшего изучения.

Интересны исследования, посвященные эффективности комбинированной терапии, сочетающей медикаментозные и нелекарствен-

ные методы. Так, L. Israel и соавт. оценивали эффективность когнитивного тренинга и приема EGb 761 у пациентов с умеренными когнитивными нарушениями [86, 87]. Пациенты либо получали EGb 761 в дозе 160 мг/сут, либо проходили когнитивный тренинг, либо одновременно принимали препарат и посещали занятия. Оказалось, что и прием EGb 761, и тренинг оказывали положительное влияние на когнитивные функции пациентов по сравнению с плацебо. Однако сопоставление результатов, полученных в группе монотерапии и группе комбинированной терапии, показало, что в группе комбинированной терапии (прием EGb 761 и когнитивный тренинг) эффект был достоверно выше.

Лечение когнитивных нарушений любой степени выраженности у пациентов пожилого возраста должно быть комплексным и включать патогенетическое лечение, базовую симптоматическую терапию, а также нелекарственные методы (когнитивный и моторный тренинг). Важным представляется применение препарата EGb 761 (Мемоплант) у больных с различной патологией на разных стадиях когнитивных расстройств. Так, препарат высокоэффективен у пациентов с сосудистыми когнитивными нарушениями, преимущественно на стадии легких и умеренных когнитивных расстройств. EGb 761 (Мемоплант) – препарат выбора для профилактики когнитивных нарушений в группах риска развития сосудистых когнитивных расстройств (пациенты с сердечно-сосудистой патологией и сосудистыми факторами риска, с жалобами на снижение работоспособности, внимания, настроения без объективных когнитивных нарушений). Необходимо отметить усиление эффекта когнитивно-моторного тренинга при приеме EGb 761 и возможный антидепрессивный эффект препарата, что важно ввиду высокой коморбидности эмоциональных и когнитивных расстройств. *



Литература

1. Гаврилова С.И. Фармакотерапия болезни Альцгеймера. М.: Пульс, 2003.
2. Парфенов В.А., Захаров В.В., Преображенская И.С. Когнитивные расстройства. М.: Ремедиум, 2014.
3. Barker W.W., Luis C.A., Kashuba A. et al. Relative frequencies of Alzheimer disease, Lewy body, vascular and frontotemporal dementia, and hippocampal sclerosis in the State of Florida Brain Bank // *Alzheimer Dis. Assoc. Disord.* 2002. Vol. 16. № 4. P. 203–212.
4. Преображенская И.С. Постинсультные когнитивные расстройства: причины, клинические проявления, лечение // *Фарматека.* 2013. № 9. С. 49–53.
5. Petersen R.C., Stevens J.C., Ganguli M. et al. Practice parameter: early detection of dementia: mild cognitive impairment (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology // *Neurology.* 2001. Vol. 56. № 9. P. 1131–1142.
6. Petersen R.C. Mild cognitive impairment as a diagnostic entity // *J. Intern. Med.* 2004. Vol. 256. № 3. P. 183–194.
7. Cerebrovascular disease, cognitive impairment and dementia / ed. by J. O'Brien, D. Ames, L. Gustafson et al. London: Martin Dunitz, 2004.
8. Leys D., Pasquier F., Parnetti L. Epidemiology of vascular dementia // *Haemostasis.* 1998. Vol. 28. № 3–4. P. 134–150.
9. Левин О.С. Когнитивные нарушения в практике невролога. М., 2006.
10. Чердак М.А., Парфенов В.А. Когнитивные расстройства у пациентов, перенесших ишемический инсульт: обзор // *Неврологический журнал.* 2011. Т. 16. № 6. С. 37–44.
11. Яхно Н.Н., Захаров В.В. Сосудистые когнитивные расстройства // *PMЖ.* 2005. Т. 13. № 12. С. 789–793.
12. Palmer K., Wang H.X., Backman L. et al. Differential evolution of cognitive impairment in nondemented older persons: results from the Kungsholmen Project // *Am. J. Psychiatry.* 2002. Vol. 159. № 3. P. 436–442.
13. Hershey L.A., Olszewski W.A. Ischemic vascular dementia // *Handbook of Demented Illnesses* / ed. by J.C. Morris. New York: Marcel Dekker, Inc, 1994. P. 335–351.
14. Blessed G., Tomlinson B.E., Roth M. The association between quantitative measures of dementia and of senile changes in the cerebral gray matter of elderly subjects // *Br. J. Psych.* 1968. Vol. 114. № 512. P. 797–811.
15. Del Ser T., Bermejo F., Portera A. et al. Vascular dementia. A clinicopathological study // *J. Neurol. Sci.* 1990. Vol. 96. № 1. P. 1–17.
16. Tomlinson B.E., Blessed G., Roth M. Observation of the brain of demented old people // *J. Neurol. Sci.* 1970. Vol. 11. № 3. P. 205–242.
17. Lin H.J., Wolf P.A., Beiser A.S. et al. Incidence of dementia after stroke: the Framingham study // *Neurology.* 1997. Vol. 48. № 3. Suppl. 2. P. A283.
18. Pohjasvaara T., Erkinjuntti T., Ylikoski R. et al. Clinical determinants of post-stroke dementia // *Stroke.* 1998. Vol. 29. № 1. P. 75–81.
19. Kim G.H., Lee J.H., Seo S.W. et al. Hippocampal volume and shape in pure subcortical vascular dementia // *Neurobiol. Aging.* 2015. Vol. 36. № 1. P. 485–491.
20. Li X., Li D., Li Q. et al. Hippocampal subfield volumetry in patients with subcortical vascular mild cognitive impairment // *Sci. Rep.* 2016. Vol. 6. ID 20873.
21. Чердак М.А., Яхно Н.Н. Постинсультные когнитивные расстройства // *Журнал неврологии им. Б.М. Маньковского.* 2013. № 1. С. 31–37.
22. Яхно Н.Н., Парфенов В.А., Климов Л.В. Когнитивные расстройства при ишемическом инсульте в каротидной системе // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2003. Т. 113. S9. С. 171.
23. Barba R., Castro M.D., del Mar Morin M. et al. Prestroke dementia // *Cerebrovasc. Dis.* 2001. Vol. 11. № 3. P. 216–224.
24. Fu C., Chute D.J., Farag E.S. et al. Comorbidity in dementia: an autopsy study // *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2004. Vol. 128. № 1. P. 32–38.
25. Hulette C.M. Brain banking in the United States // *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 2003. Vol. 62. № 7. P. 715–722.
26. Knopman D.S., Parisi J.E., Boeve B.F. et al. Vascular dementia in a population-based autopsy study // *Arch. Neurol.* 2003. Vol. 60. № 4. P. 569–575.
27. Парфенов В.А. Артериальная гипертония и инсульт // *Неврологический журнал.* 2001. Т. 6. № 6. С. 4–7.
28. Вахнина Н.В., Никитина Л.Ю., Парфенов В.А., Яхно Н.Н. Постинсультные когнитивные нарушения // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2008. Т. 108. S22. С. 16–21.
29. Захаров В.В., Вахнина Н.В. Инсульт и когнитивные нарушения // *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2011. № 2. С. 8–16.
30. Парфенов В.А., Вахнина Н.В., Никитина Л.Ю. Когнитивные нарушения после инсульта и их лечение мемантином // *Клиническая геронтология.* 2005. Т. 11. № 8. С. 49–52.
31. Преображенская И.С., Яхно Н.Н. Сосудистые когнитивные нарушения: клинические проявления, диагностика, лечение // *Неврологический журнал.* 2007. Т. 12. № 5. С. 45–50.
32. Захаров В.В., Вахнина Н.В. Особенности ведения пациентов с постинсультными когнитивными нарушениями // *Атмосфера. Нервные болезни.* 2011. Т. 3. С. 14–20.
33. Климов Л.В., Парфенов В.А. Когнитивные нарушения в остром периоде ишемического инсульта // *Неврологический журнал.* 2006. Т. 11. S1. С. 53–57.
34. Парфенов В.А. Постинсультная депрессия: распространенность, патогенез, диагностика, лечение // *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2012. № 4. С. 84–88.
35. Andersen G., Vestergaard K., Ingeman-Nielsen M., Lauritzen L. Risk factors for post-stroke depression // *Acta Psychiatr. Scand.* 1995. Vol. 92. № 3. P. 193–198.
36. Andersen G., Vestergaard K., Riis J.O., Lauritzen L. Incidence of post-stroke depression during the first year in a large unselected stroke population determined using a valid standardized rating scale // *Acta Psychiatr. Scand.* 1994. Vol. 90. № 3. P. 190–195.
37. Hackett M.L., Yapa C., Parag V., Anderson C.S. The frequency of depression after stroke: a systematic review of observational studies // *Stroke.* 2005. Vol. 36. № 6. P. 1330–1340.

психиатрия



38. *Robinson R.G.* Neuropsychiatric consequences of stroke // *Annu. Rev. Med.* 1997. Vol. 48. P. 217–229.
39. *Захаров В.В., Вахнина Н.В.* Когнитивные нарушения при депрессии // *Эффективная фармакотерапия.* 2015. Вып. 1. Неврология и психиатрия. № 1. С. 18–27.
40. *Захаров В.В., Вахнина Н.В., Громова Д.О., Тараповская А.А.* Диагностика и лечение когнитивных нарушений после инсульта // *Медицинский совет.* 2015. № 10. С. 14–21.
41. *Conradi H.J., Ormel J., de Jonge P.* Presence of individual (residual) symptoms during depressive episodes and periods of remission: a 3-year prospective study // *Psychol. Med.* 2011. Vol. 41. № 6. P. 1165–1174.
42. *Jorge R.E., Robinson R.G., Arndt S., Starkstein S.* Mortality and poststroke depression: a placebo-controlled trial of antidepressants // *Am. J. Psychiatry.* 2003. Vol. 160. № 10. P. 1823–1829.
43. *Royall D.R., Cordes J.A., Román G. et al.* Sertraline improves executive function in patients with vascular cognitive impairment // *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* 2009. Vol. 21. № 4. P. 445–454.
44. *Clostre F.* From the body to the cell membrane: the different levels of pharmacological action of Ginkgo biloba extract // *Presse Med.* 1986. Vol. 15. № 31. P. 1529–1538.
45. *Deby C., Deby-Dupont G., Dister M., Pincmail J.* Efficiency of Ginkgo biloba extract (EGb 761) in neutralizing ferryl ion-induced peroxidations: therapeutic implications // *Advances in Ginkgo biloba extract research.* Vol. 2. Ginkgo biloba extract (EGb 761) as a free-radical scavenger / ed. by C. Ferradini, M.T. Droy-Lefaix, Y. Christen. Paris: Elsevier, 1993. P. 13–26.
46. *Holgado-Madruga M., de Castro S., Macias-Nunez J.F.* Effects of Ginkgo biloba extract (EGb 761) on brain aging and oxygen free-radical metabolism in the rat // *Advances in Ginkgo biloba extract research.* Vol. 4. Effects of Ginkgo biloba extract (EGb 761) on aging and age-related disorders / ed. by Y. Christen, Y. Courtois, M.T. Droy-Lefaix. Paris: Elsevier, 1995. P. 71–76.
47. *Виленский Б.С.* Инсульт. СПб., 1995. С. 12.
48. *Дамулин И.В., Парфенов В.А., Скоромец А.А., Яхно Н.Н.* Нарушения кровообращения в головном и спинном мозге // *Болезни нервной системы. Руководство для врачей / под ред. Н.Н. Яхно. М., 2005. С. 231–302.*
49. *Парфенов В.А., Старчина Ю.А., Яхно Н.Н.* Эпросартан (Теветен) в профилактике повторного инсульта и когнитивных нарушений // *Неврологический журнал.* 2007. Т. 12. № 1. С. 46–51.
50. *Skoog I., Gustafson D.* Clinical trials for primary prevention in dementia // *Dementia therapeutic research / ed. by K. Rockwood, S. Gauthier. London; New York: Taylor a Francis, 2006. P. 189–212.*
51. *Baskys A., Hou A.C.* Vascular dementia: pharmacological treatment approaches and perspectives // *Clin. Interv. Aging.* 2007. Vol. 2. № 3. P. 327–335.
52. *Дамулин И.В.* Болезнь Альцгеймера и сосудистая деменция / под ред. Н.Н. Яхно. М., 2002.
53. *Захаров В.В.* Глутаматергическая терапия в восстановительном периоде после ишемического инсульта // *Эффективная фармакотерапия.* 2014. Вып. 42. Неврология и психиатрия. № 4. С. 6–15.
54. *Захаров В.В.* Медикаментозная терапия в восстановительном периоде инсульта // *Фарматека.* 2015. № 9. С. 80–87.
55. *Areosa S.A., Sheriff F., McShane R.* Memantine for dementia // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2005. Vol. 20. № 3. CD003154.
56. *Butefisch C.M.* Plasticity in the human cerebral cortex: lessons from the normal brain and from stroke // *Neuroscientist.* 2004. Vol. 10. № 2. P. 163–173.
57. *Kleiser B., Diepers M., Geiger S. et al.* Combined therapy with flunarizine and memantine of experimental intracerebral hematoma in rats // *Neurol. Psych.* 1995. Vol. 3. P. 219–224.
58. *Lomo T.* The discovery of long-term potentiation // *Philos. Trans. R Soc. Lond. B Biol. Sci.* 2003. Vol. 358. № 1432. P. 617–620.
59. *Parson C.G., Danysz W., Quack G.* Memantine is a clinically well tolerated N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor antagonist a review of preclinical data // *Neuropharmacology.* 1999. Vol. 38. № 6. P. 735–767.
60. *Petrilli S., Durufle A., Nicolas B. et al.* Prognostic factors in recovery of the ability to walk after stroke // *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* 2002. Vol. 11. № 6. P. 330–335.
61. *Thomas S.J., Grossberg G.T.* Memantine: a review of studies into its safety and efficacy in treating Alzheimer's disease and other dementias // *Clin. Interv. Aging.* 2009. Vol. 4. P. 367–377.
62. *Ziemann U., Muellbacher W., Hallett M., Cohen L.G.* Modulation of practice-dependent plasticity in human motor cortex // *Brain.* 2001. Vol. 124. Pt. 6. P. 1171–1181.
63. *Левин О.С., Юнищенко Н.А., Дударова М.А.* Эффективность акатинола мемантина при умеренно выраженном когнитивном расстройстве // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2009. Т. 109. № 7. С. 36–42.
64. *Яхно Н.Н., Преображенская И.С., Захаров В.В., Мхитарян Э.А.* Эффективность мемантина у пациентов с недементными когнитивными расстройствами. Результаты многоцентрового клинического наблюдения // *Неврологический журнал.* 2010. Т. 15. № 2. С. 52–58.
65. *Orgogozo J.M., Rigaud A.S., Stöfler A. et al.* Efficacy and safety of memantine in patients with mild to moderate vascular dementia a randomized, placebo-controlled trial (MMM 300) // *Stroke.* 2002. Vol. 33. № 7. P. 1834–1839.
66. *Wilcock G., Möbius H.J., Stöfler A.* A double-blind, placebo-controlled multicentre study of memantine in mild to moderate vascular dementia (MMM500) // *Int. Clin. Psychopharmacol.* 2002. Vol. 17. № 6. P. 297–305.
67. *Kleijnen J., Knipschild P.* Ginkgo biloba // *Lancet.* 1992. Vol. 340. № 8828. P. 1136–1139.
68. *Warburton D.M.* Clinical Psychopharmacology of Ginkgo biloba extract // *Rokan – Ginkgo biloba. Recent results in pharmacology and clinic / ed. by E.W. Funfeld. Berlin: Heidelberg; New York; London; Paris; Tokyo: Springer, 1988. P. 327–345.*
69. *Grylewski R.J., Korbut R., Robak J., Swies J.* On the mechanism of antithrombotic action of flavinoids // *Biochem. Pharmacol.* 1987. Vol. 36. № 3. P. 317–322.
70. *Spinnewyn B.* Ginkgo biloba extract (EGb 761) protects against delayed neuronal death in gerbil // *Advances in Ginkgo biloba*



- extract research. Effects of Ginkgo biloba extract (EGb 761) on central nervous system / ed. by Y. Christen, J. Costentin, M. Lacour. Paris: Elsevier, 1992. P. 113–118.
71. Gardes-Albert M., Ferradini C., Sekaki A., Droy-Lefaix M.T. Oxygen-centered free radicals and their interaction with Egb 761 or CP 202 // *Advances in Ginkgo biloba extract research*. Vol. 2. Ginkgo biloba extract (EGb 761) as a free-radical scavenger / ed. by C. Ferradini, M.T. Droy-Lefaix, Y. Christen. Paris: Elsevier, 1993. P. 1–12.
 72. Packers L., Haramaki N., Kawabata T. et al. Ginkgo biloba extract (EGb 761): antioxidant action and prevention of oxidative stress-induced injury // *Advances in Ginkgo biloba extract research*. Vol. 4. Effects of Ginkgo biloba extract (EGb 761) on aging and age-related disorders / ed. by Y. Christen, Y. Courtois, M.T. Droy-Lefaix. Paris: Elsevier, 1995. P. 23–48.
 73. Sram R.J., Binkova B., Stejskalova J., Topinka J. Effect of Egb 761 on lipid peroxidation, DNA repair and anti-oxidase activity // *Advances in Ginkgo biloba extract research*. Vol. 2. Ginkgo biloba extract (EGb 761) as a free-radical scavenger / ed. by C. Ferradini, M.T. Droy-Lefaix, Y. Christen. Paris: Elsevier, 1993. P. 27–38.
 74. Ihl R., Bunevicius R., Frölich L. et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry guidelines for the pharmacological treatment of dementias in primary care // *Int. J. Psychiatry Clin. Pract.* 2015. Vol. 19. № 1. P. 2–7.
 75. Arrigo A. Die Behandlung der chronischen zerebrovaskulären Insuffizienz mit Ginkgo biloba extrakt // *Therapiwoche*. 1986. Vol. 36. P. 5208–5218.
 76. Dieli G., LaMantia V., Saetta M., Constanzo E. Studio clinico in doppio cieco del Tanakan nell'insufficienza cerebrale cronica // *Lav. Neuropsihiatr.* 1981. Vol. 68. P. 3–15.
 77. Halama P., Bartsch G., Meng G. Hirnleistungsstörungen vaskularer Genese. Randomisierte Doppelblindstudie zur Wirksamkeit von Ginkgo-biloba-Extrakt // *Fortschr. Med.* 1988. Vol. 106. P. 402–412.
 78. Hofferberth B. The efficacy of Egb 761 in patients with senile dementia of the Alzheimer type, a double blind placebo-controlled study on different level of investigation // *Hum. Psychopharmacol.* 1994. Vol. 9. № 3. P. 215–222.
 79. Weitbrecht W.U., Jansen W. Primary degenerative dementia: therapy with Ginkgo biloba extract. Placebo-controlled double-blind and comparative study // *Fortschr. Med.* 1986. Vol. 104. № 9. P. 199–202.
 80. Weitbrecht W.U., Jansen W. Doubleblind and comparative (Ginkgo biloba versus placebo) therapeutic study in geriatric patients with primary degenerative dementia a preliminary evaluation // *Effects of Ginkgo biloba extract on organic cerebral impairment* / ed. by A. Agnoli, J.R. Rapin, V. Scapagnini, W.V. Weitbrecht. London: John Libbey Eurotext Ltd., 1985. P. 91–99.
 81. Kanowski S. Proof of efficacy of the Ginkgo biloba special extract (Egb 761) in outpatients suffering from primary degenerative dementia of the Alzheimer's type and multi-infarct dementia // *Advances in Ginkgo biloba extract research*. Vol. 4. Effects of Ginkgo biloba extract (EGb 761) on aging and age-related disorders / ed. by Y. Christen, Y. Courtois, M.T. Droy-Lefaix. Paris: Elsevier, 1995. P. 149–158.
 82. Kawashima R. Mental exercises for cognitive function: clinical evidence // *J. Prev. Med. Public Health*. 2013. Vol. 46. Suppl. 1. P. 522–527.
 83. Ngandu T., Lehtisalo J., Solomon A. et al. A 2 year multidomain intervention of diet, exercise, cognitive training, and vascular risk monitoring versus control to prevent cognitive decline in at-risk elderly people (FINGER): a randomised controlled trial // *Lancet*. 2015. Vol. 385. № 9984. P. 2255–2263.
 84. Schmidt W., Endres M., Dimeo F., Jungehulsing G.J. Train the vessel, gain the brain: physical activity and vessel function and the impact on stroke prevention and outcome in cerebrovascular disease // *Cerebrovasc. Dis.* Vol. 35. № 4. P. 303–312.
 85. Gates N., Fiatarone Singh M.A., Sachdev P.S., Valenzuela M. The effect of exercise training on cognitive function in older adults with mild cognitive impairment: a meta-analysis of randomized controlled trials // *Am. J. Geriatr. Psychiatry*. 2013. Vol. 21. № 1. P. 1086–1097.
 86. Israel L., Myslinski M., Dell'Accio E. et al. Onset of memory disorders: specific and combined contribution of memory-training programs and Ginkgo biloba (Egb 761) treatment // *Advances in Ginkgo biloba extract research*. Vol. 4. Effects of Ginkgo biloba extract (EGb 761) on aging and age-related disorders / ed. by Y. Christen, Y. Courtois, M.T. Droy-Lefaix. Paris: Elsevier, 1995. P. 119–130.
 87. Israel L., Dell'Accio E., Martin G., Hugonot R. Extrait de Ginkgo biloba et exercices d'entraînement de la mémoire. Evaluation comparative chez des personnes âgées ambulatoires // *Psychol. Med.* 1987. Vol. 19. P. 1431–1439.

психиатрия

Cognitive Training and Drug Therapy for Memory Disorders in Elderly

A.A. Naumenko, I.S. Preobrazhenskaya

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Contact person: Irina Sergeevna Preobrazhenskaya, irinasp2@yandex.ru

The article presents modern approaches to treatment of cognitive impairment. Discussed in details the etiology, mechanisms of pathogenesis, cardiovascular and neurodegenerative cognitive disorders, as well as symptomatic and pathogenetic therapy with some aspects of cognitive-motor training.

Key words: vascular cognitive impairment, vascular dementia, Alzheimer's disease, cognitive disorders in the elderly, etiology, treatment, cognitive-motor training, EGb 761