

Медикаментозные и немедикаментозные методы коррекции когнитивных нарушений

В.В.Захаров

Кафедра нервных болезней ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова Минздрава России

Актуальность проблемы нарушений высших психических функций для неврологов, психиатров и врачей других специальностей не вызывает сомнений. Когнитивные расстройства лишают пациента профессиональной и социально-бытовой компетентности, приводят к значительному эмоциональному дистрессу как у самого пациента, так и у окружающих его лиц. Чрезвычайно велики экономические потери общества в связи с когнитивными расстройствами, вызванные не только расходами на лечение и уход (прямыми расходами), но и вынужденным отказом родственников от профессиональной или иной общественно полезной деятельности. Пациенты с когнитивными нарушениями (КН) хуже выполняют рекомендации врачей по лечению сопутствующих заболеваний и в целом характеризуются более высокими показателями смертности, чем сверстники с нормальными когнитивными функциями. Следует отметить, что КН могут дезадаптировать пациентов в большей степени, чем двигательные и другие неврологические расстройства. К примеру, пациент с нижним парапарезом благодаря креслу-каталке может вернуть себе способность к передвижению и в ряде случаев может продолжать вести активный образ жизни, в то время как для пациентов с когнитивными расстройствами использование каких-либо вспомогательных приспособлений абсолютно невозможно [1].

Распространенность КН весьма велика, особенно среди лиц пожилого возраста. По данным сплошных популяционных исследований, 15–25% лиц старше

65 лет имеют когнитивные расстройства, выходящие за пределы возрастной нормы [2, 3]. Еще более велика распространенность когнитивных расстройств среди неврологических пациентов. Скрининг КН с помощью наиболее простых экспресс-методик на амбулаторном неврологическом приеме показал, что не менее 70% пациентов пожилого возраста, обратившихся к врачу по какой-либо причине, имеют КН различной степени выраженности [4].

С практических позиций очень важна оценка тяжести КН. Наибольшую медико-социальную значимость, безусловно, имеют выраженные КН (деменция), так как такие пациенты инвалидизированы из-за когнитивной недостаточности. Однако деменция крайне редко развивается быстро. Как правило, слабоумие является результатом многолетнего течения патологического процесса. Начальные стадии дементирующих заболеваний длительное время могут быть бессимптомными. Так, по некоторым данным бессимптомный период самого частого дементирующего заболевания – болезни Альцгеймера (БА) – продолжается в течение не менее 10 лет. За бессимптомным периодом болезни обычно длится продромальный период, который также может измеряться годами. В это время имеются жалобы и объективные признаки когнитивной недостаточности, однако пациенты сохраняют независимость и самостоятельность. Очевидно, что наибольшие перспективы имеет лечение начальных стадий когнитивной недостаточности, когда потенциально можно предотвратить или отсрочить наступление деменции [5, 6].

Согласно классификации академика Н.Н.Яхно выделяют легкие, умеренные и выраженные КН [1]. Легкие КН присутствуют на самых начальных симптомных стадиях церебральных заболеваний. Они представ-

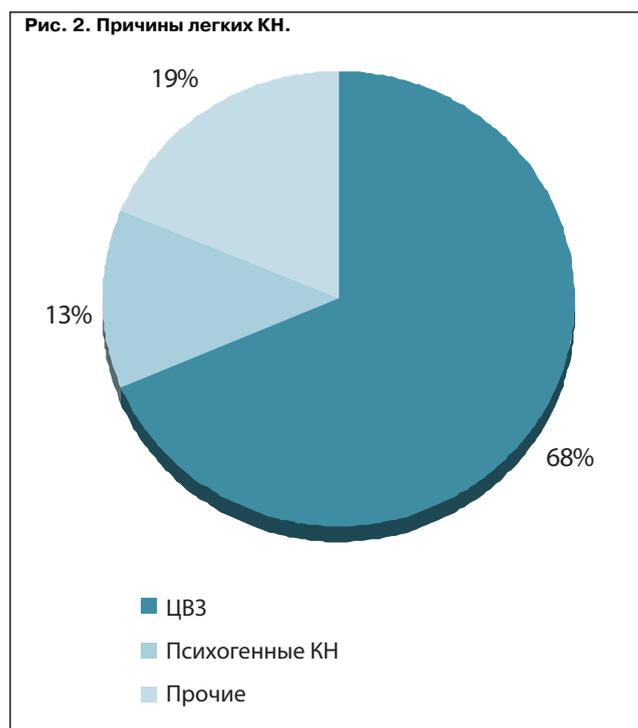
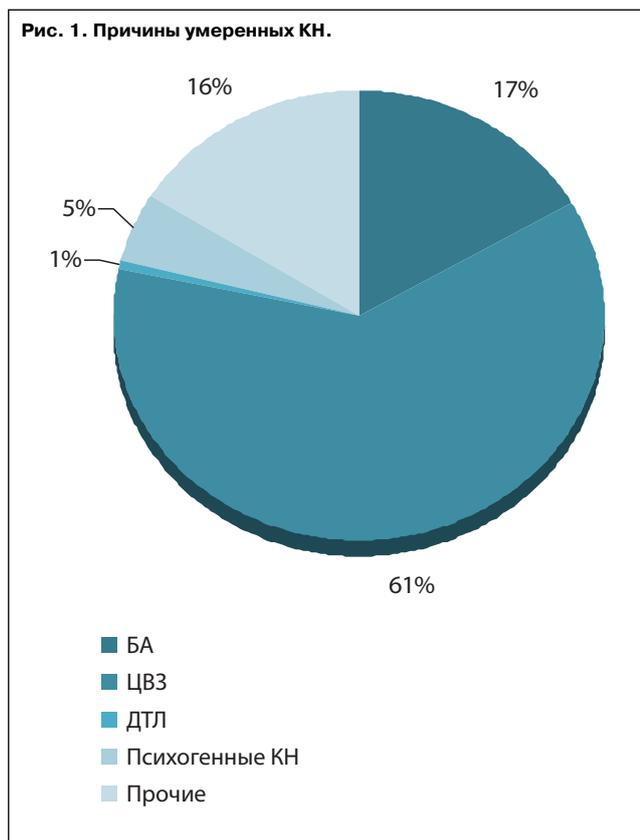


Таблица 1. Базисная терапия деменции

Группа препаратов	Препараты
Ингибиторы церебральной ацетилхолинэстеразы	Донепезил, ривастигмин, галантамин, ипидакрин
Блокаторы НМДА-рецепторов	Мемантин

Таблица 2. Медикаментозная терапия легких и умеренных КН

Группа препаратов	Препараты
Дофаминергические и норадренергические препараты	Проноран
Вазоактивные препараты	Винпоцетин, экстракт гинкго билоба, пентоксифиллин, ницерголин, дигидроэргокриптин
Нейрометаболические препараты	Пирацетам и другие производные пирролидона, Церебролизин, Актовегин, цитиколин, этилметилдигидропиридина сукцинат и др.

ляют собой уменьшение толерантности к мнестико-интеллектуальным нагрузкам: пациенты быстрее устают, часто жалуются на снижение умственной работоспособности или уровня концентрации внимания, которое возникает на фоне утомления. В то же самое время объективное нейропсихологическое исследование может не выявлять отклонений от среднестатистических нормативов, или эти отклонения незначительны (так называемые субъективные когнитивные расстройства).

Умеренные КН представляют собой уже сформировавшийся клинически очерченный синдром, который, однако, не лишает пациента самостоятельности. При умеренных КН имеются жалобы когнитивного характера (которые высказывает либо сам пациент, либо окружающие его лица) и объективное подтверждение этих жалоб, т.е. результаты нейропсихологических тестов отклоняются от среднестатистических показателей. Как уже было сказано выше, пациенты с умеренными КН сохраняют самостоятельность, профессиональные и социально-бытовые компетенции, но повседневная деятельность требует от них больших усилий и сопровождается большим, чем в норме, психофизиологическим напряжением. Особенности трудности пациенты испытывают в непривычных для себя видах деятельности [1, 6].

Главным диагностическим критерием выраженных КН (в том числе деменции) являются ограничения в повседневной жизни вследствие расстройств высших психических функций и формирование хотя бы частичной зависимости от окружающих. Пациенты с выраженными КН не могут продолжать работать в прежнем объеме и качестве, хуже справляются со своими семейными и социально-бытовыми обязанностями [1, 6].

Расстройства когнитивных функций – это полиэтиологический синдром, который развивается в результате различных заболеваний головного мозга. Однако нозологическая диагностика когнитивных расстройств не всегда проста на стадии легких и умеренных КН из-за их мягкости и, следовательно, стертости клинической картины. Нередко определенный нозологический диагноз можно установить лишь в процессе динамического наблюдения за пациентом. Зарубежными авторами высказывается мнение, что в структуре умеренных КН, как и в структуре деменции, наибольший удельный вес занимает БА [6]. Однако по результатам анализа базы данных лаборатории нарушений памяти Клиники нервных болезней им. А.Я.Кожевникова самой частой причиной как легких, так и умеренных когнитивных расстройств в российской популяции являются цереброваскулярные заболевания (ЦВЗ) – инсульт и хрони-

ческие формы недостаточности мозгового кровообращения (рис. 1, 2) [7]. Впрочем, к этим данным следует относиться с осторожностью, так как клинически крайне трудно заподозрить нейродегенеративный процесс в отсутствие деменции.

Однако подходы к ведению пациентов с КН в настоящее время в меньшей степени зависят от их этиологии, но определяются главным образом тяжестью КН. Это объясняется отсутствием патогенетической терапии основных нозологических форм КН, таких как БА, деменция с тельцами Леви (ДТЛ), лобно-височная дегенерация (ЛВД) и другие нейродегенеративные заболевания. В то же время данные исследований свидетельствуют о разном ответе на проводимую терапию у пациентов с легкими и умеренными (недементными) и с выраженными КН (деменцией) [8].

При деменции, связанной с БА, цереброваскулярной патологией и дегенеративным процессом с тельцами Леви, препаратами 1-го выбора являются ингибиторы церебральной ацетилхолинэстеразы и мемантин (табл. 1) [9]. При легких и умеренных КН, не достигающих выраженности деменции, лечение начинают с дофаминергических, норадренергических, вазоактивных и нейрометаболических препаратов (табл. 2) [10]. На этапе легких и умеренных КН, а также начальных стадиях деменции показаны немедикаментозные методы улучшения когнитивных функций в виде рационального питания, когнитивного тренинга и физических упражнений.

КН и характер питания

По ретроспективным данным, приверженность так называемой средиземноморской диете уменьшает риск развития деменции в пожилом возрасте [11, 12]. Средиземноморская диета включает ежедневное употребление овощей и фруктов, включение в рацион не реже одного раза в неделю морепродуктов, употребление цитрусовых и оливкового масла. Профилактические свойства средиземноморской диеты, вероятно, связаны с повышенным содержанием ненасыщенных жирных кислот и природных антиоксидантов (витамины С и Е), что влияет как на сосудистые факторы риска, так и на нейродегенеративный процесс. Вероятно, различие в пищевых пристрастиях объясняет различия в распространенности КН в северных и южных странах [2, 3]. В то же время проспективные исследования медикаментозных препаратов, содержащих витамины, не показало достоверного влияния на выраженность КН или степень риска деменции [13].

Физическая активность и КН

Имеются многочисленные свидетельства благоприятного эффекта физической активности в отношении когнитивных функций. Так, согласно азиатско-тихоокеанскому исследованию (Honolulu-Asia Aging Study) пешие прогулки (не менее 2 миль в день) уменьшают риск деменции приблизительно в 2 раза, в том числе у генетически предрасположенных лиц [14]. S.Rovio и соавт. показали, что аэробные физические упражнения в среднем возрасте (не менее 2 раз в неделю) также уменьшают риск КН [15]. Согласно канадскому исследованию высокий уровень физической деятельности связан с уменьшением риска как КН в целом, так и деменции в частности [16].

Точного объяснения влияния физической активности на когнитивные функции не существует. Предполагается несколько механизмов. Во-первых, физическая активность способствует уменьшению индекса массы тела, в то время как абдоминальное ожирение является установленным фактором риска КН. Во-вторых, умеренная физическая активность способствует профилактике многих сердечно-сосудистых заболеваний и, следовательно, уменьшает риск развития сосудистых

КН. Кроме того, обсуждается прямой нейропротективный эффект физических упражнений. Так, по данным S.Colcombe и соавт., при использовании нейровизуализации с морфометрической методикой было показано, что физическая активность способствует замедлению темпа церебральной атрофии [17].

Уровень образования и КН

Существуют противоречивые данные о связи уровня образования и интеллектуальной активности в течение жизни с развитием КН. В канадском исследовании было показано, что риск деменции в 2 раза выше у лиц с уровнем образования менее 6 лет по сравнению с лицами с уровнем образования 13 лет и более [18]. С этим согласуются результаты работы французских исследователей, которые свидетельствуют, что у фермеров и работников сферы обслуживания КН встречаются достоверно чаще, чем среди лиц интеллектуального труда [19].

Данные наблюдения обычно трактуются с позиций концепции «когнитивного резерва». Предполагается, что более высокий уровень образования и интеллектуальных способностей в преморбиде способствует более длительному состоянию компенсации на начальных этапах дементирующего процесса. Так, в исследовании Y.Stern и соавт. было показано, что при одинаковой выраженности КН изменения в мозге у лиц с менее высоким уровнем образования были значительно мягче, т.е. возможности компенсации у данных лиц существенно меньше [20].

В то же время в Рочестерском эпидемиологическом исследовании не было показано связи между уровнем образования, профессией и риском когнитивных расстройств [21].

Гипотеза «когнитивного резерва» не может объяснить все имеющиеся данные. Так, в Исследовании монахинь (Nun study) была найдена достоверная отрицательная корреляция между качеством раскрытия темы в школьных сочинениях, написанных в старших классах, и наличием церебральных альцгеймеровских патоморфологических изменений (сенильные бляшки, нейрофибрилярные клубочки) в пожилом возрасте. Любопытно, что отсутствовала подобная связь с числом орфографических и грамматических ошибок [22]. Связь лингвистических способностей в молодости с церебральными морфологическими изменениями в пожилом возрасте может свидетельствовать о прямом нейропротективном эффекте интеллектуальной активности. Однако возможно и другое объяснение: генетическая предрасположенность к нейродегенеративным заболеваниям может иметь очень ранние субклинические проявления в виде, в частности, недостаточной выразительности речи. Неслучайно многие родственники пациентов с БА сообщают врачу, что пациент всю жизнь был рассеянным и забывчивым.

Когнитивный тренинг

Когнитивный тренинг представляет собой специальные программы тренировки памяти, внимания и других когнитивных функций, направленные на поддержание оптимального уровня мнестико-интеллектуальной деятельности. Данные программы включают специальные методики, направленные на повышение мотивации пациента к запоминанию и воспроизведению, обучение эффективным стратегиям запоминания (так называемым мнемоническим приемам). Благоприятный эффект оказывают также упражнения, развивающие способность длительно поддерживать надлежащий уровень внимания, активное включение эмоциональной поддержки (как известно, эмоционально окрашенная информация запоминается лучше) и воображения. В то же время механическое заучивание какой-либо информации (например, стихов), разгадыва-

ние кроссвордов, как свидетельствуют многие работы, малоэффективно [23–25].

Когнитивный тренинг показан как здоровым пожилым с целью профилактики, так и лицам с начальными стадиями когнитивной недостаточности. По данным международных исследований, эффективность систематической тренировки памяти и внимания доказана у пациентов с легкой деменцией, а также при недементных (легких и умеренных) КН [23–25]. По нашему опыту трехмесячная программа когнитивного тренинга способствовала умеренному улучшению когнитивных функций у пациентов с легкой сосудистой деменцией.

Ацетилхолинергическая и глутаматергическая терапия

Ингибиторы ацетилхолинэстеразы (донепезил, ривастигмин, галантамин), согласно общепринятым международным рекомендациям, показаны при БА с синдромом деменции легкой и умеренной выраженности. Есть также положительный опыт использования данных препаратов при сосудистой деменции, смешанной сосудисто-дегенеративной патологии, ДТЛ, болезни Паркинсона с деменцией. Предпринимались исследования эффективности данных препаратов при умеренных КН. На фоне длительного (2–3 года) использования донепезила и галантамина отмечалось достоверное улучшение когнитивных функций у данной категории пациентов, что, однако, не приводило к снижению заболеваемости деменцией [8, 9].

Для лечения деменции также широко используется антагонист N-метил-D-аспартат (НМДА)-рецепторов мемантин. Исследования влияния долгосрочного применения данного препарата на заболеваемость деменцией не проводилось. Однако по нашему опыту препарат может оказывать положительный симптоматический эффект в отношении выраженности расстройств при синдроме умеренных КН [26].

Вазоактивная терапия

При сосудистой этиологии или при наличии значимого сосудистого этиологического компонента КН целесообразны мероприятия, направленные на оптимизацию церебрального кровотока. В первую очередь речь идет о максимально возможной компенсации базисного сосудистого заболевания. По соответствующим показаниям проводится антигипертензивная, гиполипидемическая, антитромбоцитарная терапия. Есть данные, что адекватное лечение базисного сосудистого заболевания способствует вторичной профилактике нарастания выраженности КН [27–31]. Однако симптоматический эффект данной терапии в отношении уже имеющих КН требует дальнейших уточнений. В то же время положительный симптоматический эффект в отношении когнитивных функций описан у препаратов, воздействующих на церебральную микроциркуляцию (см. табл. 2).

Нейрометаболическая терапия

К так называемым нейрометаболическим препаратам (см. табл. 2) относятся лекарственные средства, воздействующие на различные аспекты нейронального метаболизма: утилизацию глюкозы и кислорода, процессы перекисного окисления липидов, трансмембранный транспорт, синтез белков и нейротрансмиттеров. На фоне их применения отмечается изменение функциональных свойств нейронов, образование внутриклеточных органелл, рост дендритов и образование новых синапсов. Воздействие нейрометаболических препаратов неспецифично: их эффективность отмечается как при ряде физиологических состояний (естественные возрастные изменения когнитивных функций, утомление), так и при заболеваниях головного мозга (инсульт, хроническая недостаточность моз-

гового кровообращения, нейродегенеративный процесс). При этом отмечается улучшение, прежде всего, концентрации внимания, памяти, нейродинамики когнитивных процессов [10].

Дофаминергическая и норадренергическая терапия

Весьма перспективным терапевтическим подходом к легким и умеренным КН различной этиологии является воздействие на дофаминергическую и норадренергическую нейротрансмиттерные системы. Когнитивные функции являются интегративными функциями головного мозга: когнитивный процессинг обеспечивается взаимодействием различных церебральных отделов. В обеспечении данного взаимодействия процессы синаптической передачи, опосредованные различными нейротрансмиттерами, играют ключевую роль. Как уже говорилось выше, в лечении деменции наиболее хорошо зарекомендовали себя ацетилхолинергические и глутаматергические препараты. В то же время на этапе недементных КН их эффект менее выражен, что может отражать различную нейрохимию выраженных и менее выраженных КН.

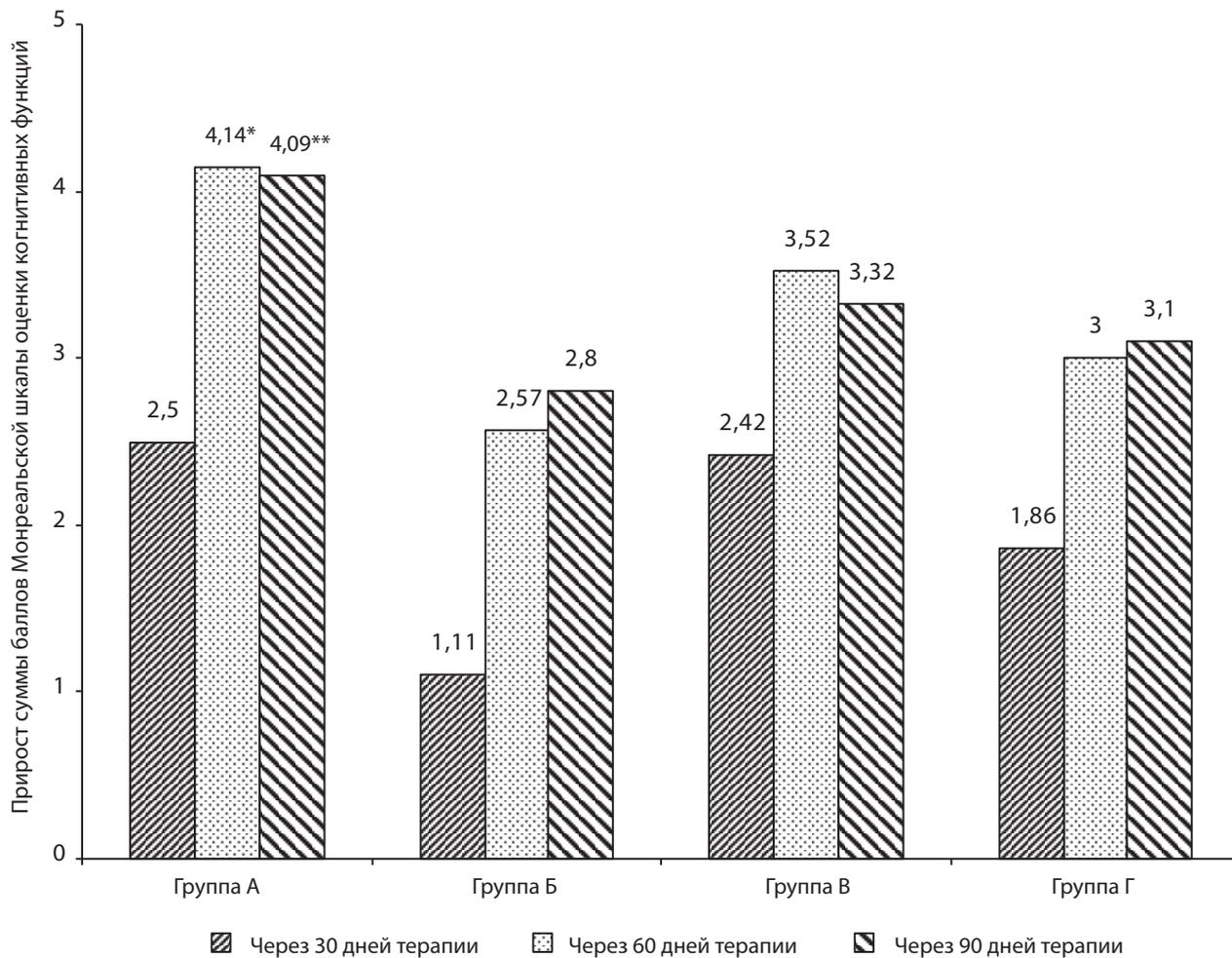
В последние годы была показана значительная роль изменений в дофаминергической и норадренергической системах в патогенезе легких и умеренных КН. Как известно, дофаминергическая и норадренергическая медиация играет важную роль в обеспечении когнитивных функций [32, 33]. Так, дофаминергические проекции из ствола мозга в лобные доли (мезокортикальный дофаминергический путь) участвуют в обеспечении процессов программирования и контроля, за которые отвечает лобная кора [32, 34, 35]. Церебральная норадренергическая система (проекция голубоватого ядра в различные корковые отделы) связана с процессами памяти и внимания [33].

Препаратом, оказывающим как дофаминергический, так и норадренергический эффект, является пирибедил (Проноран, «Лаборатории Сервье»). Проноран действует как прямой агонист D₂/D₃-рецепторов к дофамину и как антагонист пресинаптических α₂-адренорецепторов, усиливающий активность церебральной норадренергической системы. Кроме того, по данным экспериментальных методов исследования, на фоне применения Пронорана увеличивается церебральное и периферическое кровоснабжение, что создает дополнительные преимущества при лечении пациентов с КН сосудистой этиологии [36, 37].

По данным международных исследований, на фоне применения Пронорана отмечается положительная динамика показателей памяти, концентрации внимания, активности и гибкости интеллектуальных процессов, а также регресс субъективных неврологических симптомов: головной боли, несистемного головокружения, повышенной утомляемости и т.д. [36, 37]. Так, D.Nagaradia и S.Jayashree (2001 г.) использовали Проноран у 60 пациентов с синдромом умеренных КН в двойном слепом клиническом исследовании и получили более чем двукратное увеличение частоты когнитивного улучшения по краткой шкале оценки психического статуса по сравнению с плацебо [38]. По нашим данным, терапия Пронораном способствует улучшению прежде всего в сфере памяти, внимания, абстрактного мышления и психомоторных способностей [39].

В 2004–2005 гг. эффективность Пронорана в виде монотерапии и в сочетании с сосудистой и/или нейрометаболической терапией оценивалась в рамках широкой наблюдательной программы ПРОМЕТЕЙ. Терапией получали 574 пациента в возрасте от 60 до 89 лет, средний возраст – 69,5±5,5 года, с легкими или умеренными КН. Было зафиксировано статистически значимое улучшение результата краткой шкалы оценки психического статуса и теста рисования часов, которое от-

Рис. 3. Прирост баллов в мокатесте на фоне терапии Пронораном (группа А), пирацетамом (группа Б), стандартным экстрактом гинкго билоба (группа В) и винпоцетином (группа Г).



*Различия достоверны по сравнению с группами Б, В и Г на 60-й день терапии ($p < 0,05$);
 **различия достоверны по сравнению с группами Б, В и Г на 90-й день терапии ($p < 0,05$).

мечалось уже на 6-й неделе лечения и еще более увеличивалось к окончанию 12-недельного наблюдения [4]. Важно подчеркнуть, что не было достоверной разницы между монотерапией Пронораном и комбинацией данного препарата с другими лекарственными средствами. Это свидетельствует, что когнитивное улучшение было связано в первую очередь с воздействием на дофаминергическую и норадренергическую системы.

Сопоставление эффективности Пронорана с вазоактивной и нейрометаболической терапией проводилось в рамках исследования ФУЭТЕ. Наблюдались 189 пациентов, из них 139 женщин и 57 мужчин, в возрасте от 42 до 82 лет, средний возраст – $63,6 \pm 8,5$ года, с легкими или умеренными когнитивными расстройствами на фоне артериальной гипертензии или церебрального атеросклероза. Пациенты были распределены на 4 группы, сопоставимые по полу, возрасту, образованию и выраженности КН. Первая группа получала Проноран, 2-я – пирацетам, 3-я – стандартный экстракт гинкго билоба и 4-я – винпоцетин. Срок наблюдения составил 3 мес. На фоне проводимой терапии отмечался регресс как субъективных, так и объективных когнитивных расстройств во всех сравниваемых терапевтических группах. Однако величина терапевтического эффекта начиная со 2-го месяца наблюдения была достоверно большей в группе Пронорана (рис. 3) [22].

Важными преимуществами Пронорана являются удобство применения (1 таблетка 1 раз в день) и хороший профиль безопасности и переносимости. Риск

возникновения нежелательных явлений (сонливость, небольшое снижение артериального давления) крайне невелик.

Таким образом, когнитивные расстройства различной этиологии требуют комплексного подхода с использованием как медикаментозных, так и немедикаментозных средств. Такой комплексный подход позволяет улучшить качество жизни пациентов и их родственников и максимально отсрочить развитие тяжелых осложнений. При этом целесообразно как можно более раннее начало терапевтических мероприятий.

Литература

1. Яхно Н.Н. Когнитивные расстройства в неврологической клинике. Неврол. журн. 2005; 11 (Прил. 1): 4–12.
2. DiCarlo A, Baldereschi M, Amaducci L et al. Cognitive impairment without dementia in older people: prevalence, vascular risk factors, impact on disability. The Italian Longitudinal Study on Aging. J Am Geriatr Soc 2000; 48: 775–82.
3. Graham JE, Rockwood K, Beattie EL et al Prevalence and severity of cognitive impairment with and without dementia in an elderly population. Lancet 1997; 349: 1793–6.
4. Захаров В.В. Всероссийская программа исследований эпидемиологии и терапии когнитивных расстройств в пожилом возрасте («Прометей»). Неврол. журн. 2006; 11: 27–32.
5. Дамулин И.В. Болезнь Альцгеймера и сосудистая деменция. Под ред. Н.Н.Яхно. М., 2002; с. 85.
6. Golomb J, Kluger A, Garrard P, Ferris S. Clinician's manual on mild cognitive impairment. London: Science Press Ltd, 2001; 56.
7. Яхно Н.Н., Преображенская И.С., Захаров В.В. и др. Распространенность когнитивных нарушений при неврологических заболеваниях (анализ работы специализированного амбулаторного приема). Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2012; 2: 30–4.

8. Jelic V, Kivipelto M, Winblad B. *Clinical trials in mild cognitive impairment: lessons for the future.* *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006; 77 (7): 892.
9. Левин О.С. *Диагностика и лечение деменции в клинической практике.* М.: МЕДпресс-информ, 2010; с. 256.
10. Преображенская И.С. *Легкие и умеренные когнитивные нарушения – клинические проявления, этиология, патогенез, возможности использования ноотропной терапии.* *Фарматека.* 2013; s4–13: 14–8.
11. Scrameas N, Stern Y, Tang MX et al. *Mediterranean diet and risk for Alzheimer's disease.* *Ann Neurol* 2006; 59 (6): 877–9.
12. Solfrizzi V, Colacicco AM, D'Introno A et al. *Dietary intake of unsaturated fatty acids and age-related cognitive decline: a 8.5 year follow-up of the Italian Longitudinal Study on Aging.* *Neurobiol Aging* 2006; 27 (11): 1694–704.
13. *Heart Protection Study collaborative Group.* MRC/BHF Heart Protection Study of antioxidant vitamin supplementation in 20 536 high-risk individuals: a randomised placebo controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 23–33.
14. Abbott RD, White RD, Ross GW et al. *Walking and dementia in physically capable elderly men.* *J Am Med Assoc* 2004; 292 (12): 1447–53.
15. Rovio S, Kareholt I, Helkala EL et al. *Leisure-time physical activity at midlife and the risk of dementia and Alzheimer's disease.* *Lancet Neurol* 2005; 4 (11): 705–11.
16. Laurin D, Verreault R, Lindsay J et al. *Physical activity and risk of cognitive impairment and dementia in elderly persons.* *Arch Neurol* 2001; 58 (3): 498–504.
17. Colcombe SJ, Erickson KI, Raz N et al. *Aerobic fitness reduces brain tissue loss in aging humans.* *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2003; 58 (2): 176–80.
18. McDowell I, Xi G, Lindsay J, Tierney M. *Mapping the connection between education and dementia.* *J Clin Exp Neuropsychol* 2007; 29 (2): 127–41.
19. Dartigues JF, Gagnon M, Letenneur L et al. *Principal life-time occupation and cognitive impairment in French elderly cohort (PAQUID).* *Am J Epidemiol* 1992; 135 (9): 981–8.
20. Stern Y, Alexander GE, Probovnik I, Mayeux R. *Inverse relationship between education and parietotemporal perfusion deficit in AD.* *Ann Neurol*; 32 (3): 371–5.
21. Beard CM, Kokmen E, Offord KP, Kurland LT. *Lack of association between Alzheimer's disease and education, marital status or living arrangement.* *Neurology* 1992; 42 (11): 2063–5.
22. Snowdon DA, Kemper SJ, Mortimer JA et al. *Linguistic ability in early life and cognitive function AD in late life: findings from the Nun Study.* *Ann NY Acad Sci* 2000; 903: 34–8.
23. Olazarán J, Muniz R, Reisberg B et al. *Benefit of cognitive-motor intervention in MCI and mild-to-moderate AD.* *Neurology* 2004; 63 (12): 2348–53.
24. Rapp S, Brenes G, Marsb AP. *Memory enhancement training for older adults with mild cognitive impairment: a preliminary study.* *Aging and mental health* 2002; 6 (1): 5–11.
25. Smidt IW, Berg IG, Deelman BG. *Memory training for remembering names: initial results in the healthy elderly.* *Tijdschr Gerontol Geriatr* 1997; 28 (4): 155–62.
26. Яхно Н.Н., Преображенская И.С., Захаров В.В., Мхитарян Э.А. *Эффективность акатинила мемантина у пациентов с недементными когнитивными расстройствами. Результаты многоцентрового клинического наблюдения.* *Неврол. журн.* 2010; 15 (2): 52–8.
27. Tzourio C, Andersen C, Chapman N et al. *Effects of blood pressure lowering with perindopril and indapamide therapy on dementia and cognitive decline in patients with cerebrovascular disease.* *Arch Intern Med* 2003; 163: 1069–75.
28. Scramer J, Luder S, Kulschevski A et al. *Morbidity and mortality after stroke – Eprosartan compared with nitrendipine for secondary prevention (MOSES).* *Stroke* 2005; 36: 1218–26.
29. Forette F, Seux ML, Staessen J et al. *Prevention of dementia in randomized placebo-controlled systolic hypertension in Europe (SYS-EUR) trial.* *Lancet* 1998; 352: 1347–51.
30. Prince MJ, Bird AS, Blizard RA, Mann AH. *Is the cognitive function of older patients affected by anti-hypertensive treatment? Results from 54 months of the Medical Research Council's trial of hypertension in older adults.* *Br J Med* 1992; 304: 405–12.
31. Парфенов В.А., Старчина Ю.А. *Когнитивные нарушения у пациентов с артериальной гипертензией.* *Неврология, нейронпсихиатрия, психосоматика.* 2011; 1: 27–33.
32. DeKeyser J, Herregodts P, Ebinger G. *The mesoneocortical dopamine neuron system.* *Neurology* 1990; 40: 1660–2.
33. Aston-Jones G, Rajkowsky J, Cohen J. *Role of locus coeruleus in attention and behavioral flexibility.* *Biol Psychiatry* 1999; 46: 1309–20.
34. Bäckman L, Ginovart N, Dixon R et al. *Age-related cognitive deficits mediated by changes in the striatal dopamine system.* *Am J Psychiatry* 2000; 157: 635–7.
35. Volkow N, Wang G, Fowler J et al. *Parallel loss of presynaptic and post-synaptic dopamine markers in normal aging.* *Ann Neurol* 1998; 44 (1): 143–7.
36. Bille J, Bukivsky JV, de Ferron A et al. *Decline cerebral et thérapeutique: une étude clinique multicentrique de Trivastal 50 retard en Neuro-Geriatrie.* *Psych Med* 1986; 18: 609–26.
37. Scholing WE. *A double-blind study using psychometric tests Trivastal versus a reference compound.* *Temp Medical* 1982; 114.
38. Nagaraja D, Jayashree S. *Randomised study of the dopamine receptor agonist piribedil in the treatment of mild cognitive impairment.* *Am J Psychiatry* 2001; 158 (9): 1517–9.
39. Захаров В.В., Локишина А.Б. *Применение препарата проноран (пирибедил) при легких когнитивных расстройствах у пожилых больных с дисциркуляторной энцефалопатией.* *Неврол. журн.* 2004; 2: 30–5.
40. Яхно Н.Н., Захаров В.В. *Лечение недементных когнитивных нарушений у пациентов с артериальной гипертензией и церебральным атеросклерозом.* *Неврол. журн.* 2012; 4: 49–55.

