

Умеренные когнитивные расстройства: роль Пронорана в их коррекции

А.А.Пилипович✉

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова» Минздрава России. 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2
✉ aapilipovich@mail.ru

Статья посвящена проблеме умеренных когнитивных нарушений, их распространенности, этиологии, особенностям патогенеза, принципам терапии и профилактики развития деменции. Приведены данные по эффективности терапии когнитивных расстройств агонистом дофаминовых рецепторов – пирибедилом (Проноран®).

Ключевые слова: умеренные когнитивные расстройства, профилактика деменции, терапия когнитивных расстройств, пирибедил, Проноран.

Для цитирования: Пилипович А.А. Умеренные когнитивные расстройства: роль Пронорана в их коррекции. Consilium Medicum. 2017; 19 (2.3. Неврология и Ревматология): 38–42.

REVIEW

Moderate cognitive disorders: the role of Pronoran in their correction

А.А.Pilipovich✉

I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 119991, Russian Federation, Moscow, ul. Trubetskaia, d. 8, str. 2
✉ aapilipovich@mail.ru

Abstract

The article is devoted to the problem of moderate cognitive impairment, their prevalence, etiology, pathogenesis peculiarities, the principles of therapy and prevention of dementia development. The data on the efficacy of cognitive disorders therapy with the dopamine receptor agonist – piribedil (Pronoran®).

Key words: moderate cognitive disorders, prophylaxis of dementia, therapy of cognitive disorders, piribedil, Pronoran.

For citation: Pilipovich A.A. Moderate cognitive disorders: the role of Pronoran in their correction. Consilium Medicum. 2017; 19 (2.3. Neurology and Rheumatology): 38–42.

Проблема когнитивных расстройств с каждым годом приобретает все большую значимость. Население земли стареет, а возраст является ведущим фактором риска возникновения когнитивных расстройств. Прогнозируется, что заболеваемость деменцией во всем мире будет увеличиваться почти вдвое каждые 20 лет (достигнув 65,7 млн человек в 2030 г. и 115,4 млн – в 2050 г.). В России

число пациентов, страдающих деменцией, уже сейчас превышает 1,5 млн человек [1].

Наиболее частой причиной когнитивных расстройств является болезнь Альцгеймера (БА), ею болеют примерно 16% женщин и 11% мужчин в возрасте 71 года [2]. На БА, сосудистую деменцию и их сочетание (смешанная деменция) приходится в сумме 75–80% всех случаев, оставшуюся

Таблица 1. Основные причины когнитивных нарушений [4, 5]

Нейродегенеративные заболевания БА Деменция с тельцами Леви Лобно-височная дегенерация Первичная прогрессирующая афазия Задняя корковая атрофия Кортикобазальная дегенерация Болезнь Паркинсона Прогессирующий надъядерный паралич Болезнь Гентингтона Спинно-церебеллярные дегенерации Другие нейродегенеративные заболевания	Дисметаболические и токсические энцефалопатии Гипоксическая энцефалопатия Печеночная энцефалопатия Почечная энцефалопатия Гипогликемическая энцефалопатия Дистиреоидная (гипотиреоз, тиреотоксикоз) энцефалопатия Дефицитарные состояния (В ₁ , В ₂ , В ₁₂ , фолиевая кислота, белки) Интоксикации промышленные и бытовые Лекарственные интоксикации (анксиолитики, антидепрессанты, холинолитики, гипнотики, нейролептики, антиконвульсанты и пр.)
Сосудистые заболевания головного мозга Инфаркт мозга Мультиинфарктное состояние Хроническая церебральная ишемия Геморрагический инсульт Сочетанное сосудистое поражение головного мозга	Нейроинфекции и демиелинизирующие заболевания ВИЧ-ассоциированная энцефалопатия Губчатый энцефалит Прогессирующие панэнцефалиты Острые и подострые менингиты и энцефалиты Прогессирующий паралич Рассеянный склероз Прогессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия
Смешанные (сосудисто-дегенеративные) когнитивные нарушения	Черепно-мозговые травмы
Ликвородинамические нарушения Нормотензивная (арезорбтивная) гидроцефалия Внутричерепная гипертензия	Опухоли головного мозга, паранеопластические состояния
Нарушения сна и бодрствования	Эмоциональные и другие психические расстройства (депрессии, шизофрения и др.)

Факторы риска	
Немодифицируемые	Модифицируемые
Возраст Семейный анамнез	Алкоголизм Атеросклероз Гипертензия Гиперхолестеринемия Депрессия Диабет Высокий уровень гомоцистеина в крови Курение Низкая физическая и умственная активность

часть составляют более редкие нейродегенеративные заболевания, черепно-мозговые травмы и опухоли мозга, паранеопластические состояния, нарушения ликвородинамики, демиелинизирующие и нейроинфекционные заболевания и пр. Всего насчитывают около 100 причин развития когнитивных расстройств (табл. 1) [3].

Возраст и отягощенный наследственный анамнез являются безусловными и не поддающимися коррекции (немодифицируемыми) факторами риска возникновения когнитивных расстройств. Нормальное старение само по себе вызывает ряд инволютивных изменений (уменьшаются объем мозга, численность нейронов и глиальных клеток, количество дендритов, синапсов и рецепторов, снижается содержание медиаторов, уровень метаболизма и перфузии мозга), в результате чего происходит ослабление оперативной памяти, концентрации внимания, снижается скорость реакции, мыслительная деятельность замедляется. При благополучном старении эти изменения выражены незначительно и не мешают человеку жить и функционировать на работе и в быту. Но чаще всего к нормальному старению присоединяются патологические процессы, обусловленные соматическими и неврологическими заболеваниями, что стимулирует развитие когнитивного дефицита.

Существует целый ряд модифицируемых факторов риска развития когнитивных нарушений, в том числе так называемые «сосудистые» факторы риска: гипертоническая и ишемическая болезни сердца, нарушения сердечного ритма, гиперлипидемия, ожирение, сахарный диабет, неправильный образ жизни, которые создают неблагоприятный фон, не только провоцирующий развитие острой и хронической ишемии мозга, но и стимулирующий нейродегенеративные процессы. Основные факторы риска развития когнитивных нарушений приведены в табл. 2.

В настоящее время активно разрабатывается и внедряется профилактика деменции путем раннего воздействия на факторы риска развития когнитивных нарушений. Например, БА имеет 10-летнюю преддементную или продромальную фазу, включающую в себя ряд этапов, предшествующих появлению полного синдрома деменции. Это обстоятельство в свое время привело к разработке новых критериев диагностики БА, которые идентифицируют продромальный период, иначе говоря – период умеренных когнитивных расстройств (УКР) [6]. Продромальный период существует у большинства деменций. Основные критерии диагностики УКР (по J.Touchon, R.Petersen) включают:

- жалобы на когнитивные проблемы со слов самого пациента или его семьи;
- снижение когнитивных способностей по сравнению с исходным более высоким уровнем;
- объективно выявляемое при клиническом исследовании когнитивное расстройство (памяти или других функций);
- отсутствие влияния когнитивного дефекта на повседневную активность (могут отмечаться легкие нарушения сложных видов деятельности);

- отсутствие тяжелых когнитивных расстройств – деменции.

Выделение в отдельную нозологическую единицу синдрома УКР имеет принципиальное значение, поскольку тактика его лечения и прогноз отличается от таковых при деменции. По эпидемиологическим данным УКР имеются примерно у 15–20% людей в возрасте 65 лет и старше, более чем у 1/2 из них через 3–5 лет развивается деменция, чаще всего альцгеймеровского типа [7], в общей популяции населения того же возраста эта цифра гораздо меньше [8]. У 20% пациентов с УКР при последующем наблюдении отмечается улучшение когнитивных функций [1]. Первоочередной задачей в случае УКР является предотвращение дальнейшего прогрессирования процесса или, по крайней мере, отдаление стадии деменции, поскольку, как известно, когнитивные нарушения, достигшие степени деменции, регрессируют крайне редко (только около 5% случаев при своевременном обнаружении и терапии могут быть обратимы).

Обратимые когнитивные расстройства:

- дисметаболическая энцефалопатия (дефицит витамина В₁₂, фолиевой кислоты, тиамин, печеночная, уремиическая энцефалопатия);
- эндокринные заболевания (гипотиреоз, тиреотоксикоз, инсулинома);
- заболевания, сопровождающиеся сердечной и дыхательной недостаточностью;
- алкогольная энцефалопатия;
- системные заболевания (системная красная волчанка, саркоидоз, васкулиты);
- инфекционные заболевания (нейросифилис, нейроборрелиоз);
- нормотензивная гидроцефалия;
- в некоторых случаях опухоли мозга;
- расстройства тревожно-депрессивного ряда.

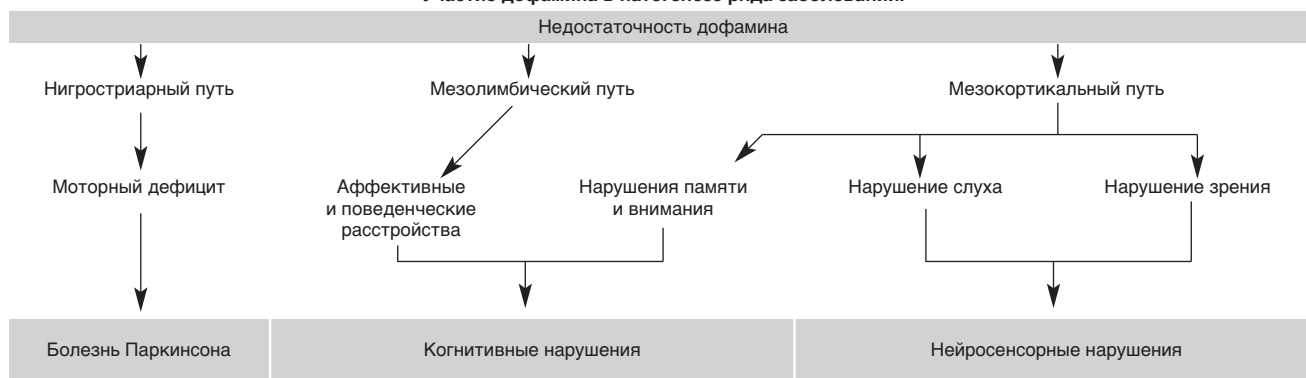
Концепция УКР четко опирается на рамки общественного здравоохранения [11], в котором определены 3 формы профилактики:

- 1) первичная профилактика подразумевает работу со всем населением для снижения риска развития деменции;
- 2) вторичная профилактика включает манипуляции с лицами, имеющими высокий риск ее возникновения, т.е. страдающими УКР;
- 3) третичная профилактика проводится тем, у кого уже есть деменция, для уменьшения выраженности и прогрессирования симптоматики.

Первичная профилактика деменции практически всегда включает рекомендации по коррекции поведения и образа жизни, которые улучшают общее состояние здоровья. Например, недавно было показано, что совместное уменьшение на 10–25% основных 7 факторов риска (диабет, ожирение, гипертензия, курение, депрессия, низкая физическая и умственная активность) может предотвратить до 1,1–1,3 млн случаев БА в мире [9]. Хотелось бы подчеркнуть важность появления концепции УКР, которая позволяет рассматривать данное состояние как состояние риска развития деменции. Это создает возможность для проведения вторичной профилактики, направленной на отсрочку (или в идеале предотвращения) развития деменции.

Методы, предлагаемые для первичной профилактики, работают и в качестве вторичной [10], более того, их популярность и спрос у пациентов с УКР постоянно растет. Вместе с тем ведется поиск средств медикаментозной коррекции когнитивных расстройств. Общепринятых рекомендаций по специфической фармакотерапии УКР до сих пор не разработано. Используются препараты нейротрофического и нейрометаболического действия, вазоактивные препараты и средства, влияющие на основные нейромедиаторные системы, обеспечивающие когнитивные функции (холинергическую, глутаматергическую, дофа-

Участие дофамина в патогенезе ряда заболеваний.



мин- и адренергическую). Уровень эффективности данных средств очень варьирует с точки зрения доказательной медицины. Если в отношении фармакотерапии деменции достигнута относительная определенность – доказанной клинической эффективностью обладают ингибиторы ацетилхолинэстеразы и антагонисты NMDA-рецепторов к глутамату, то в отношении УКР эффективность данных групп препаратов пока не подтверждена [8].

Большой доказательной базой в плане терапии УКР обладает пирибедил (Проноран®) – препарат из группы агонистов дофаминовых рецепторов (АДР), обладающий двойным дофамин- и адренергическим действием. Сначала пирибедил применялся в качестве терапии болезни Паркинсона, но по мере изучения свойств препарата показания к его назначению расширились и теперь включают:

- болезнь Паркинсона;
- УКР.

Такое разноплановое применение обусловлено своеобразным спектром действия препарата, отличающим его от других АДР. Основные фармакодинамические свойства пирибедила:

- 1) частичный АДР D₂ и D₃;
- 2) антагонист α₂A- и α₂C-адренорецепторов;
- 3) низкое сродство к серотониновым 5-НТ-рецепторам (низкий риск развития психотических нарушений);
- 4) незначительное сродство к гистаминергическим и холинергическим рецепторам.

Как уже говорилось, возрастные изменения в головном мозге сопровождаются потерей нейронов и снижением метаболизма, особенно это касается дофаминергических образований лобных и подкорковых отделов. С возрастом уменьшаются количество и биодоступность дофаминовых D₂-рецепторов базальных ганглиев, что негативно отражается на выполнении когнитивных тестов. Снижение маркеров дофаминергической системы коррелирует с нарушением функции лобной коры, снижением внимания, памяти и ослаблением метаболизма в префронтальной и передней поясной коре [11]. Таким образом, даже эта небольшая дофаминовая недостаточность играет значимую роль в возрастном снижении когнитивных функций. Естественно, что при нейродегенеративных и цереброваскулярных заболеваниях гибель нейронов и медиаторная дисфункция только увеличиваются, поэтому восполнение дофаминергического дефицита является полезным для любых вариантов УКР [12]. Участие дофамина в патогенезе ряда заболеваний наглядно продемонстрировано на рисунке. Хорошо известно, что недостаток дофамина в нигростриарной области головного мозга приводит к развитию двигательных нарушений – синдрому паркинсонизма. В то же время дефицит в мезолимбических и мезокортикальных областях вызывает нарушения настроения, поведенческие расстройства, когнитивный дефицит и нейро-сенсорную недостаточность.

Поскольку пирибедил сочетает в себе дофамин- и адренергические свойства, соответственно он улучшает и

норадренергическую передачу, которая необходима для когнитивной деятельности (поддержания активного бодрствования, адекватного уровня внимания, процессов запоминания). Блокируя α₂-адренорецепторы, пирибедил способствует усилению норадренергической передачи в лимбической системе и лобной коре. Кроме того, блокада α₂-адренорецепторов приводит к усилению высвобождения ацетилхолина в лобной коре и дорсальном гиппокампе, что также может улучшать когнитивные процессы [13]. Сочетанное влияние пирибедила на несколько нейромедиаторных систем усиливает ноотропный эффект.

Есть данные о нейропротекторных возможностях пирибедила – антиоксидантное действие, способность уменьшать продукцию свободных радикалов [14]. Кроме того, показано, что на фоне его применения увеличивается церебральное и периферическое кровоснабжение, что важно для терапии пациентов с когнитивными нарушениями при цереброваскулярных заболеваниях [15].

Отдельного упоминания заслуживает умеренный антидепрессивный эффект пирибедила. Это свойство всей группы АДР оказывается очень кстати для пациентов пожилого возраста с сосудистой патологией головного мозга, чрезвычайно часто имеющих депрессивную симптоматику. Полученные в ряде исследований данные о заметном уменьшении депрессии на фоне приема пирибедила [16] связывают с его дофаминергическим воздействием на мезолимбическую систему, а также с норадренергическими эффектами. Недавно была обнаружена способность пирибедила уменьшать апатию – очень немногие препараты доказали свою эффективность в отношении этого состояния [17, 18].

Положительное влияние пирибедила при УКР было показано в 14 международных клинических исследованиях с участием более 7 тыс. пациентов. В 90-дневном рандомизированном двойном слепом исследовании обнаружено достоверное уменьшение под влиянием пирибедила показателей когнитивного дефицита по Краткой шкале оценки психического статуса (Mini-Mental State Examination – MMSE) у 63,3% пациентов, тогда как в группе плацебо улучшение отмечалось лишь у 26,7% [19]. Показаны положительное влияние на такие параметры мышления, как осмысление, рассуждение, разработка стратегий и решение проблем [20], достоверное улучшение показателей памяти и внимания, нормализация биоэлектрической активности мозга [21].

Для терапии когнитивных расстройств достаточной является доза 50 мг, т.е. 1 таблетка в день. Данная дозировка считается эффективной и безопасной, хорошо переносится пациентами. Например, в исследовании Corradino терапия пирибедилом 50 мг в течение 3 мес привела к улучшению когнитивных функций на 33% (особенно памяти) и повышению уровня бодрствования на 34% [22]. На фоне данной дозировки отмечается улучшение не только когнитивных функций, но и ряда сенсорных показателей и жалоб астено-депрессивного характера. Происходит досто-

верное уменьшение зрительных, слуховых расстройств и головокружений (у 41, 71 и 84% пациентов соответственно) [23, 24], депрессивной и тревожной симптоматики [25–27], пациенты меньше жалуются на головные боли, утомляемость, забывчивость, шум в голове.

Российскими учеными был проделан ряд исследований по изучению эффективности препарата Проноран® (пирибедил) при УКР:

- Исследование эффективности Пронорана при легких когнитивных расстройствах и УКР сосудистого характера (29 пациентов) показало достоверное уменьшение выраженности нарушений памяти, абстрагирования и диспрактических расстройств [28].
- Исследование ПРОМЕТЕЙ (более 2 тыс. пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией и УКР) показало «значительное» или «умеренное» улучшение когнитивных показателей у 67% пациентов через 12 нед терапии препаратом Проноран® [29].
- Исследование ФУЭТЕ (189 пациентов с УКР на фоне артериальной гипертензии и церебрального атеросклероза) показало регресс субъективных жалоб и объективных когнитивных расстройств в 4 сравниваемых терапевтических группах (Проноран®, пирацетам, экстракт гинкго билоба, винпоцетин), однако выраженность улучшения была достоверно большей в группе Пронорана [30].
- Исследование эффективности Пронорана (55 пациентов с УКР) показало умеренное/выраженное улучшение у пациентов как с дисрегуляторным (сосудистым) типом УКР (36 и 43%), так и с амнестическим (альцгеймеровским) типом УКР (44 и 36% пациентов) [31].
- Сравнительное исследование эффективности Пронорана с гинкго билоба (35 пациентов с УКР на фоне дисциркуляторной энцефалопатии) в 3 сравниваемых терапевтических группах (Проноран®, Проноран® + гинкго билоба, гинкго билоба) показало достоверное улучшение в группе Пронорана, значительно превосходящее группу монотерапии гинкго билоба [32].

Таким образом, эффективность и безопасность применения Пронорана при диагнозе УКР подтверждены в многократных зарубежных и отечественных клинических исследованиях. Показана целесообразность его назначения при различных формах УКР (сосудистой и нейродегенеративной). Препарат Проноран® оказывает положительное действие на когнитивные функции большинства пациентов, улучшая мышление, память и внимание, кроме того, он положительно влияет на нейросенсорный дефицит у пожилых и улучшает качество жизни больных. Рекомендуется начинать применение данного препарата на стадии легких когнитивных расстройств как можно раньше, поскольку препарат Проноран® эффективен при додементных когнитивных нарушениях.

Литература/References

1. Левин О.С. Диагностика и лечение деменций в клинической практике. М.: МЕДпресс-информ, 2010. / Levin O.S. Diagnostika i lechenie dementsii v klinicheskoi praktike. M.: MEDpress-inform, 2010. [in Russian]
2. Smith G, Chandler M, Locke DE et al. Behavioral Interventions to Prevent or Delay Dementia: Protocol for a Randomized Comparative Effectiveness Study. JMIR Res Protoc 2017; 6 (11): e223.
3. Пилипович А.А. Умеренные когнитивные расстройства. Consilium Medicum. 2016; 2: 44–9. / Pilipovich A.A. Moderate cognitive disorders. Consilium Medicum. 2016; 18 (2): 44–9.
4. Захаров В.В. Современные подходы к терапии когнитивных нарушений, не достигающих выраженности деменции. Эффективная фармакотерапия. Неврология и психиатрия. 2013; 1: 56–62. / Zakharov V.V. Sovremennye podkhody k terapii kognitivnykh narushenii, ne dostigaiushchikh vyrazhennosti dementsii. Effektivnaia farmakoterapiia. Nevrologiia i psikiatriia. 2013; 1: 56–62. [in Russian]
5. Яхно Н.Н., Захаров В.В., Локшина А.Б. и др. Деменции: руководство для врачей. 4-е изд. М.: МЕДпресс-информ, 2013. / Yakhno N.N., Zakharov V.V., Lokshina A.B. i dr. Dementsii: rukovodstvo dlia vrachei. 4-e izd. M.: MEDpress-inform, 2013. [in Russian]

6. Albert MS, DeKosky ST, Dickson D et al. The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2011; 7 (3): 270–9.
7. Mitchell AJ, Shiri-Feshki M. Rate of progression of mild cognitive impairment to dementia – meta-analysis of 41 robust inception cohort studies. *Acta Psychiatr Scand* 2009; 119 (4): 252–65.
8. Cooper C, Li R, Lyketsos C, Livingston G. Treatment for mild cognitive impairment: systematic review. *Br J Psychiatry* 2013; 203 (3): 255–64.
9. Barnes DE, Yaffe K. The projected effect of risk factor reduction on Alzheimer's disease prevalence. *Lancet Neurol* 2011; 10 (9): 819–28.
10. Smith GE, Bondi MW. *Mild Cognitive Impairment and Dementia: Definitions, Diagnosis, and Treatment*. Oxford; New York: Oxford University Press, 2013.
11. Volkow N, Wang G, Fowler J et al. Parallel loss of presynaptic and postsynaptic dopamine markers in normal aging. *Ann Neurol* 1998; 1: 143–7.
12. Halliday G, Barker R, Rowe D. *Non-dopamine lesions in Parkinson's disease*. Oxford University Press, 2011; p. 314.
13. Nagaraja D, Jayashree S. Randomized study of the dopamine receptor agonist priribedil in the treatment of mild cognitive impairment. *Am J Psychiatry* 2001; 9: 1517–9.
14. Calzi F, Bellasio R, Guiso G et al. Effect of priribedil and its metabolite, S584, on brain lipid peroxidation in vitro and in vivo. *Eur J Pharmacol* 1997; 5 (338): 185–90.
15. Захаров В.В., Локшина А.Б. Применение препарата Проноран (пирибедил) при легких когнитивных расстройствах у пожилых больных с дисциркуляторной энцефалопатией. *Неврол. журн.* 2004; 2: 30–5. / Zakharov V.V., Lokshina A.B. *Primenenie preparata Pronoran (piribedil) pri legkikh kognitivnykh rasstroistvakh u pozhilykh bol'nykh s distsirkulyatornoi entsefalopatiei*. *Nevrol. zhurn.* 2004; 2: 30–5. [in Russian]
16. Brocco M, Dekeyne A, Papp M, Millan MJ. Antidepressant-like properties of the anti-Parkinson agent, priribedil, in rodents: mediation by dopamine D2 receptors. *Behav Pharmacol* 2006; 17 (7): 559–72.
17. Schrag A, Sauerbier A, Chaudhuri KR. New clinical trials for nonmotor manifestations of Parkinson's disease. *Mov Disord* 2015; 30 (11): 1490–504.
18. Thobois S, Lhommée E, Klinger H et al. Parkinsonian apathy responds to dopaminergic stimulation of D2/D3 receptors with priribedil. *Brain* 2013; 5 (136): 1568–77.
19. Kahvecioglu U, Özkaynak S, Zadiqoglu A et al. Efficacy of priribedil on age – related cognitive decline. *Medical J Akdeniz University Cilt XII, Sayı 1–3*. 1995.
20. Ollat H. Dopaminergic insufficiency reflecting cerebral ageing: value of a dopaminergic agonist, priribedil. *J Neurol* 1992; 239 (Suppl. 1): 13–6.
21. Пилипович А.А. Биоэлектрическая активность головного мозга у пациентов с болезнью Паркинсона. *Врач.* 2012; 4: 107–12. / Pilipovich A.A. *Bioelektricheskaia aktivnost' golovnogogo mozga u patsientov s bolezniu Parkinsona*. *Vrach.* 2012; 4: 107–12. [in Russian]
22. Corradino et al. Trivastal retard 50 in everyday medical practice. Its value in the treatment of dizziness, tinnitus and memory disorders. *Trib Med* 1988; 3: 39–42.
23. Corbe C, Arnaud F, Brault Y et al. Effect of a dopaminergic agonist, priribedil (Trivastal 50 mg LP), on visual and spatial integration in elderly subjects. *J Neurol* 1992; 239: 22–7.
24. Lassare P, Coppolani T. National multicenter trial in 6000 patients of trivastal retard, 1 tablet per day, in treatment of cerebral insufficiency. *Vie Med* 1980; 61: 39–50.
25. Пилипович А.А. Влияние Пронорана на депрессивные расстройства при болезни Паркинсона. *Consilium Medicum*. 2012; 9: 62–5. / Pilipovich A.A. *Vliianie Pronorana na depressivnyye rasstroistva pri bolezni Parkinsona*. *Consilium Medicum*. 2012; 9: 62–5. [in Russian]
26. Федорова Н.В., Ким И.П. Лечение болезни Паркинсона. *Журн. неврологии и психиатрии*. 2002; 2: 68–75. / Fedorova N.V., Kim I.P. *Lechenie bolezni Parkinsona*. *Zhurn. neurologii i psikiatrii*. 2002; 2: 68–75. [in Russian]
27. Ziegler M, Rondot P. Activity of priribedil in Parkinson's disease: a multicenter study. *Presse Med* 1999; 28: 1414–8.
28. Артемьев Д.В., Захаров В.В., Левин О.С. и др. Старение и нейродегенеративные расстройства: когнитивные и двигательные нарушения в пожилом возрасте. М., 2005. / Artem'ev D.V., Zakharov V.V., Levin O.S. i dr. *Starenie i neurodegenerativnyye rasstroistva: kognitivnye i dvigatel'nye narusheniia v pozhilom vozraste*. М., 2005. [in Russian]
29. Захаров В.В. Всероссийская программа исследований эпидемиологии и терапии когнитивных расстройств в пожилом возрасте («Прометей»). *Неврол. журн.* 2006; 11: 27–32. / Zakharov V.V. *Vserossiiskaia programma issledovaniia epidemiologii i terapii kognitivnykh rasstroistv v pozhilom vozraste* («Prometei»). *Nevrol. zhurn.* 2006; 11: 27–32. [in Russian]
30. Яхно Н.Н., Захаров В.В. Срачунская Е.Я. и др. Лечение недементных когнитивных нарушений у пациентов с артериальной гипертензией и церебральным атеросклерозом. (По результатам российского мультицентрового исследования ФУЭТЕ). *Неврол. журн.* 2012; 4: 49–55. / Yakhno N.N., Zakharov V.V. Srachunskaiia E.Ya. i dr. *Lechenie nedementnykh kognitivnykh narushenii u patsientov s arterial'noi gipertenziei i tserebral'nym aterosklerozom*. (Po rezul'tatam rossiiskogo mul'titsentrovogo issledovaniia FUETE). *Nevrol. zhurn.* 2012; 4: 49–55. [in Russian]
31. Левин О.С., Голубева Л.В. Гетерогенность умеренного когнитивного расстройства: диагностические и терапевтические аспекты. *Consilium Medicum*. 2006; 8 (2): 106–12. / Levin O.S., Golubeva L.V. *Geterogenost' umerennogo kognitivnogo rasstroistva: diagnosticheskie i terapevticheskie aspekty*. *Consilium Medicum*. 2006; 8 (2): 106–12. [in Russian]
32. Ганькина О.А. и др. Влияние пирибедила на умеренные когнитивные нарушения при дисциркуляторной энцефалопатии. *Журн. неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова*. (Прил. Геронтология). 2014; 6 (2): 61–6. / Gankina O.A. i dr. *Vliianie piribedila na umerennyye kognitivnyye narusheniia pri distsirkulyatornoi entsefalopatii*. *Zhurn. neurologii i psikiatrii im. S.S.Korsakova*. (Pril. Gerontologiya). 2014; 6 (2): 61–6. [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Пилипович Анна Александровна – канд. мед. наук, доц. каф. нервных болезней ИПО ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова». E-mail: aapilipovich@mail.ru