Распространенность и лечение недементных когнитивных расстройств в пожилом возрасте

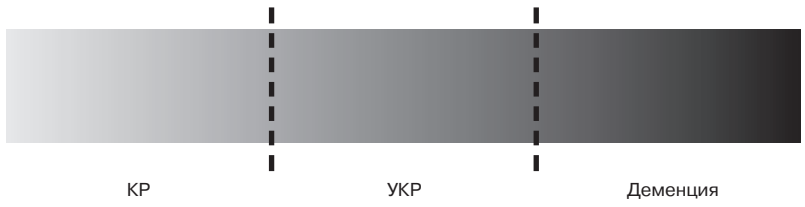
А.Б.Локшина
Кафедра нервных болезней Московской медицинской академии им. И.М.Сеченова

Вторая половина XX века во всем мире характеризовалась значительными изменениями возрастной структуры населения с тенденцией к увеличению в популяции лиц пожилого и старческого возраста. В 2000 г. в мире было около 400 млн человек в возрасте старше 65 лет. Ожидается, что к 2030 г. эта возрастная группа может увеличиться до 800 млн [1, 2, 5, 14]. Указанные демографические тенденции повышают актуальность гериатрических исследований. Одной из наиболее важных задач современной клинической медицины является профилактика и лечение заболеваний, распространенных у лиц старших возрастных групп. Сегодня врачам различных специальностей необходимо знать и учитывать в своей практической деятельности те физиологические и психологические особенности, которые характеризуют пожилых людей [4, 15, 35].

Поскольку возраст является самым сильным и независимым фактором риска нарушений высших мозговых (когнитивных) функций и деменции, число пациентов с этими расстройствами нарастает одновременно с увеличением в популяции числа лиц пожилого возраста. Если в среднем возрасте недовольство своей памятью выражают до одной трети лиц, то в возрасте старше 65 лет не менее 50% лиц предъявляют жалобы на повышенную забывчивость. По эпидемиологическим данным, частота деменции составляет не менее 5% в возрастной группе 65–69 лет и достигает до 50% у лиц старше 90 лет. Сегодня со всей определенностью можно сказать, что деменция уже не является некурабельным состоянием. В большинстве случаев современные методы симптоматической и патогенетической терапии позволяют добиться клинического улучшения или временной стабилизации состояния и повысить качество жизни пациента и его родственников.

При этом чрезвычайно важной является своевременная диагностика и как можно более раннее начало терапии когнитивных расстройств (КР). Тогда как в настоящее время, к сожалению, существует серьезная проблема несвоевременной, поздней диагностики КР уже на этапе тяжелой деменции, когда терапевтические возможности невелики. Это, во-первых, происходит из-за недостаточной информированности населения, т.е. многие люди полагают, что снижение памяти и других когнитивных функций является нормальным в пожилом и старческом возрасте. Именно поэтому пациенты и их родственники могут не обращаться к врачу вплоть до этапа развития крайне тяжелых нарушений, когда пациенты уже полностью утрачивают навыки самообслуживания или перестают узнавать окружающих.

Спектр КР в пожилом возрасте.



Еще одна причина позднего выявления КР – недостаточное знание неврологами, психиатрами, геронтологами и врачами других специальностей методов их диагностики. Очевидна объективная необходимость в овладении врачами различных специальностей простыми клинико-нейропсихологическими методами исследования – так называемыми скрининговыми шкалами диагностики когнитивных нарушений [8, 9, 14].

В последние 15–20 лет наблюдается интенсивная активизация исследований, касающихся разработки диагностических критериев, этиологии, патогенеза и лечения недементных форм КР. Раннее выявление лиц, у которых в последующем может развиться деменция, является одним из наиболее актуальных направлений исследований в области современной нейрогериатрии. Актуальность исследования недементных КР очевидна и обусловлена тем, что своевременное выявление этих нарушений несомненно повышает качество жизни больных и расширяет потенциальные возможности терапевтического воздействия, которое, в идеале, может отсрочить или даже предотвратить наступление социальной дезадаптации из-за развития деменции. Кроме того, распространенность недементных форм КР превышает распространенность деменции [4, 30, 35].

По классификации тяжести КР, предлагаемой Н.Н.Яхно, помимо тяжелых КР, или деменции, выделяются также синдром умеренного КР (УКР) и легкие когнитивные расстройства (ЛКР) [4, 5, 9, 10, 15]. В настоящее время спектр КР в пожилом возрасте может быть представлен следующим образом (см. рисунок).

УКР (*англ.* mild cognitive impairment – MCI) – снижение функций в одной или нескольких когнитивных сферах по сравнению с предшествующим более высоким уровнем в результате органического заболевания головного мозга, выходящее за рамки возрастной нормы, но не приводящее к утрате независимости и самостоятельности в повседневной жизни.

Эпидемиология УКР. Распространенность синдрома УКР требует дальнейшего изучения. Опрос более чем 60 ведущих мировых экспертов по данной проблеме показал, что распространенность УКР в возрастной группе старше 60 лет не превышает 30% [43, 44]. С этим согласуются данные широких популяционных эпидемиологических ис-

следований [20, 26, 30, 35, 53, 57, 60]. Так, согласно канадскому исследованию здоровья у пожилых (Canadian Study of Health and Aging, 1997), когнитивные нарушения, не достигающие степени деменции, отмечены у 14,9% пожилых [14, 35, 52, 58]. В результате исследования, проведенного в Италии (Italian Longitudinal Study of Aging), получены несколько меньшие цифры – 10,7% [30]. По данным немецкого исследования пожилых (Leipzig Longitudinal Study of the Aged), получены цифры – 5,1% [27]. Риск развития синдрома УКР в возрасте старше 65 лет в течение 1 года составляет 5%, а в течение 4 лет наблюдения – 19%. По данным разных авторов, в 50–65% случаев в течение 5 лет наблюдается трансформация УКР в клинически очерченную деменцию [3, 5, 14, 15, 20, 31, 35, 37, 47–52, 58]. Риск развития деменции (главным образом, альцгеймеровского типа) выше у пациентов более пожилого возраста при выявлении атрофии гиппокампа на коронарных срезах магнитно-резонансной терапии головного мозга, при семейном анамнезе деменции или носительстве аллеля ApoE ε4 [14, 16, 26, 34, 47, 55, 59]. В то же время у части пациентов (не менее 20%) КР носят относительно стационарный характер [14, 23, 34, 47, 57].

Приведенные эпидемиологические данные подчеркивают важность клинической диагностики синдрома УКР.

Клиническая и этиологическая гетерогенность УКР. УКР – достаточно новая диагностическая категория, которая на настоящий момент является практически общепринятой. Первые диагностические критерии этого состояния отражали преддементную стадию болезни Альцгеймера (БА). В настоящее время доказано, что УКР, как и деменция, является полиэтиологическим синдромом, причиной которого могут быть те же многочисленные заболевания головного мозга, которые приводят к развитию деменции [14, 22, 26, 31, 34, 37, 43, 44, 47–49, 51]. Клиническая картина синдрома УКР определяется заболеванием, лежащим в его основе.

Учитывая значительную распространенность БА среди причин деменции, большинство публикаций по данной проблеме посвящено начальным (недементным) проявлениям этого заболевания. Однако очевидно, что причиной УКР в пожилом возрасте могут быть также другие заболевания головного мозга и, прежде всего, сосудистая мозговая недостаточность, а также другие распространенные дегенеративные заболевания ЦНС, такие как деменция с тельцами Леви, фронтотемпоральная деменция, болезнь Паркинсона и др. [8–10, 14, 20, 33, 34, 46, 47].

В последние годы все больше внимания уделяется смешанной (сосудистой и нейродегенеративной) этиологии синдрома УКР в пожилом возрасте. В 1994 г. V.Hachinski [36, 40] предложил использовать термин «сосудистые когнитивные расстройства» – СКР (*англ.* vascular cognitive impairment – VCI) в случаях, когда имеется ухудшение КФ вследствие цереброваскулярных нарушений. К СКР относят как КР, не достигающие степени деменции, так и сосудистую и смешанную деменцию (БА и СД) [24, 26, 28, 36, 52, 58]. Данные последних исследований свидетельствуют о тесной взаимосвязи и общих патогенетических механизмах сосудистой мозговой недостаточности и нейродегенеративного процесса, при котором сосудистая недостаточность может играть роль «пускового» фактора [2, 9, 11, 25]. Показано, что при БА более чем в трети случаев имеются цереброваскулярные расстройства. Имеется взаимосвязь отложений амилоида и цереброваскулярных нарушений, которые, в свою очередь, могут быть обусловлены поражением эндотелия сосудов, вазоконстрикторными свойствами β-амилоида и некоторыми другими патогенетическими механизмами при БА [2, 9, 11, 25].

Таким образом, как и при деменциях, клиническая картина синдрома УКР определяется нозологической формой, лежащей в основе когнитивных нарушений. По мере развития концепции и исследований в области УКР стало очевидно, что имеется несколько основных клинических вариантов синдрома УКР [8, 10, 44, 46, 49]:

• **амнестический вариант УКР** (мономодальный вариант УКР с нарушениями памяти). В клинической картине преобладают нарушения памяти на текущие события, которые носят постепенно прогрессирующий характер. Этот тип УКР, как правило, прогрессирует в БА с частотой 10–15% ежегодно.

• **УКР с множественной когнитивной недостаточностью** (мультимодальный вариант УКР, который может быть как с нарушениями памяти, так и без таковых). Характеризуется наличием сочетанного поражения нескольких когнитивных функций: памяти, пространственной ориентировки, исполнительных функций, праксиса и др. Данный тип УКР может отмечаться на начальных стадиях различных заболеваний головного мозга, например, сосудистой мозговой недостаточности, болезни Паркинсона, фронтотемпоральной деменции и др. При этом для синдрома УКР при сосудистой мозговой недостаточности характерно преобладание симптомов подкорково-лобной дисфункции (нейродинамически-дизрегуляторный тип УКР).

• **УКР с нарушениями одной из когнитивных функций при сохранности памяти** (мономодальный вариант УКР без нарушений памяти). Возможны варианты данного синдрома с преобладанием нарушений речи или праксиса. Этот тип синдрома УКР может отмечаться на ранних стадиях таких нейродегенеративных заболеваний, как первично-прогрессирующая афазия, кортикобазальная дегенерация, деменция с тельцами Леви.

В настоящее время для диагностики УКР используются модифицированные диагностические критерии данного синдрома (MCI-revised), предложенные в 2004 г. профессорами J.Touchon и R.Petersen [50]:

• Когнитивные нарушения, по словам пациента и/или его ближайшего окружения.

• Свидетельства снижения когнитивных способностей по сравнению с исходным более высоким уровнем, полученные от пациента и/или его ближайшего окружения.

• Объективные свидетельства нарушений памяти и/или других когнитивных функций, полученные при помощи нейропсихологических тестов.

• Отсутствие нарушений привычных для пациента форм повседневной активности. Однако могут отмечаться нарушения сложных видов деятельности.

• Отсутствие деменции.

Таким образом, диагностика синдрома УКР базируется на анализе субъективных жалоб пациента на снижение памяти и умственной работоспособности, беседе с ним и его родственниками для выявления характерных клинических симптомов и данных объективных методов исследования. Для объективизации КР используются нейропсихологические методы исследования, которые должны быть достаточно простыми, но в то же время достаточно чувствительными к относительно небольшим по выраженности КР.

По нашему мнению, которое базируется на данных исследований, проведенных в Клинике нервных болезней им. А. Я. Кожевникова ММА им. И.М. Сеченова, возможна еще более ранняя диагностика когнитивных нарушений [9, 13]. В последние годы в иностранной литературе также появились упоминания об аналогичных расстройствах (subtle cognitive impairment, pre-MCI) [7, 9, 14, 26, 54].

ЛКР – субъективное и/или объективное снижение когнитивных функций различного характера, обусловленное возрастны-

ми или патологическими изменениями головного мозга, значимо не влияющее на бытовую, профессиональную и социальную деятельность [8, 9, 14].

Предлагаем следующие диагностические критерии ЛКР (Н.Н. Яхно, В.В. Захаров, А.Б. Локшина, 2005):

• Жалобы на снижение памяти или умственной работоспособности, высказанные самостоятельно или при активном расспросе врача.

• Когнитивные нарушения, полученные при клиническом и расширенном нейропсихологическом исследовании.

• Отсутствие когнитивных нарушений по результатам скрининговых шкал деменции – результат краткой шкалы оценки психического статуса не менее 28 баллов.

• Отсутствие нарушений повседневной жизненной активности.

• Отсутствие синдрома УКР.

ЛКР носят преимущественно нейродинамический характер: страдают такие характеристики когнитивных процессов, как скорость обработки информации, способность быстро переключаться с одного вида деятельности на другой, оперативная память. Предполагается, что на этой стадии КР значимо не затрудняют профессиональную и социальную активность, но их можно выявить, опираясь на субъективную оценку пациента и путем проведения нейропсихологического исследования [8, 9].

ЛКР в пожилом возрасте могут иметь многофакторную этиологию. Это связано с тем, что в патогенезе ЛКР, вероятно, немаловажную роль играют расстройства, связанные со старением, при котором в наибольшей степени могут страдать «нейродинамические» функции: быстрота реакции на внешние стимулы, способность к концентрации внимания. При этом остаются сохранными память на текущие и отдаленные события жизни, приобретенные в прошлом навыки, ориентировка во времени, пространстве и собственной личности, праксис, гнозис, речь, счет, мышление. Однако четко разделить вклад, собственно, возраста и ассоциированных с возрастом заболеваний (соматических, эмоциональных нарушений, органического заболевания головного мозга) в генез данных КР не всегда представляется возможным. Этиология ЛКР в пожилом возрасте требует уточнения при клиническом обследовании и динамического наблюдения за пациентом.

Терапия КР в пожилом возрасте преследует две основные цели: профилактику прогрессирования нарушений и уменьшение выраженности уже имеющихся расстройств с целью повышения качества жизни пациентов. Лечение пациентов с КР должно быть по возможности направлено на этиопатогенетические механизмы заболеваний, лежащих в основе когнитивных нарушений. Во всех случаях выявления КР необходимо проведение следующих мероприятий:

• диагностика и лечение дисметаболических и эмоциональных нарушений, которые сами по себе могут быть причиной КР или усугублять нарушения, связанные с органическим поражением головного мозга;

• лечение имеющихся сердечно-сосудистых заболеваний, так как это имеет важное значение при различных патогенетических вариантах синдрома УКР как при сосудистой мозговой недостаточности, так и на начальных стадиях БА, а также при их сочетании;

• лечение других сопутствующих соматических заболеваний, которые могут негативно отражаться на когнитивных функциях;

• применение нейропротекторов и заместительная нейротрансмиттерная терапия.

Применение ацетилхолинергических и глутаматергических препаратов является в настоящее время «золотым стандартом» для лечения большинства наиболее распространенных форм деменции [2, 8, 9, 14, 39, 42]. Однако на стадии УКР применение ингибиторов ацетилхолинэстеразы дало весьма противоречивые результаты [5, 38]. Это может быть связано с тем, что в патогенезе недементных КР, в отличие от деменции, в большей степени играет роль дисфункция других нейротрансмиттерных систем – дофаминергической, норадренергической, серотонинергической.

Как дофаминергическая, так и норадренергическая системы претерпевают значительные изменения в процессе старения мозга [18, 56]. Исследования с применением методов функциональной нейровизуализации свидетельствуют, что с возрастом погибает до 40% дофаминергических нейронов мезолимбической системы. Это сопровождается значительным уменьшением плотности D_1-рецепторов в префронтальной коре, которое коррелирует с выраженностью гипометаболизма в лобных отделах головного мозга, а также с состоянием когнитивных функций [5, 29, 56]. С возрастом отмечается также уменьшение активности норадренергической медиации, хотя число норадренергических нейронов не уменьшается [17, 18].

При патологическом старении изменения дофаминергической и норадренергической систем значительно превосходят физиологические [3, 4, 6]. Учитывая то, что дофаминергическая медиация лобных долей со стороны вентральной покрышки среднего мозга (так называемый мезокортикальный дофаминергический путь) играет значительную роль в обеспечении их функции, дофаминергическая недостаточность в этой области неизбежно приводит к когнитивным симптомам лобной дисфункции. Не менее важную роль играет норадренергическая система. Установлено, что лучшее запоминание эмоционально окрашенных событий связано с усилением норадренергической медиации в миндалевидном ядре и других структурах гиппокампового круга. Норадренергическая система играет также важную роль в обеспечении уровня бодрствования, что лежит в основе способности к сосредоточению [17, 18].

Таким образом, воздействие на дофаминергическую и норадренергическую системы является патогенетически обоснованным при недементных КР в пожилом возрасте. Учитывая тот факт, что КР лобно-подкоркового характера являются одним из основных и наиболее ранних признаков сосудистой мозговой недостаточности, это служит основанием для активного использования данного вида препаратов в терапии сосудистых КР.

В клинической практике из агонистов дофамина для терапии возрастных нарушений памяти и внимания применяется только пирибедил. Пирибедил является препаратом, который сочетает в себе свойства агониста дофаминовых рецепторов и блокатора пресинаптических α_2-адренорецепторов. Таким образом, данный препарат усиливает как дофаминергическую, так и норадренергическую передачу. Кроме того, помимо воздействия на церебральные нейротрансмиттерные системы, пирибедил обладает также вазоактивным действием в виде улучшения церебральной и периферической микроциркуляции, что дополнительно свидетельствует в пользу его применения при сосудистой мозговой недостаточности. Этот препарат давно и успешно применяется при болезни Паркинсона как в качестве монотерапии на ранних стадиях, так и в комбинации с препаратами леводопы на поздних этапах заболевания [6, 12].

Также уже достаточно давно отмечена его эффективность при хронических цереброваскулярных расстройствах и связанных с возрастом когнитивных нарушениях [19, 21, 56]. Клиническая эффективность пирибедила (торговое название «Пронoран») была доказана в серии двойных слепых плацебо-контроли-

руемых исследований с участием более 7000 пациентов из разных стран мира с когнитивными нарушениями возрастного характера [4–6, 9, 18, 21, 56]. Особый интерес представляет двойное слепое плацебо-контролируемое исследование Nagaraia и соавт. (2001 г.) эффективности пирибедила при синдроме УКР, проводившееся с участием 60 пациентов и показавшее статистически значимое превосходство данного препарата над плацебо [45].

Одно из первых клинических исследований пирибедила в нашей стране проведено на базе Клиники нервных болезней им. А.Я.Кожевникова ММА им. И.М.Сеченова. В этом исследовании участвовали 29 пациентов (14 мужчин и 15 женщин) с диагнозом «дисциркуляторная энцефалопатия I и II стадии». Средний возраст пациентов составил 68,4±6,4 года. Пациенты получали терапию пирибедилом в дозе 50 мг/сут в течение 3 мес. Для оценки эффективности препарата использовали расширенную батарею нейропсихологических тестов и шкал, таких как краткая шкала оценки психического статуса (КШОПС), батарея тестов для оценки лобной дисфункции, шкала деменции Маттиса, тест рисования часов, тесты на запоминание 12 слов и повторение цифр в прямом и обратном порядке, литеральные и категориальные ассоциации. Отмечено статистически достоверное улучшение когнитивных функций на фоне терапии. Прежде всего, положительные изменения отмечались в сфере памяти, внимания, психомоторных функций, абстрактного мышления. Это улучшение также сопровождалось регрессом субъективных неврологических симптомов, характерных для сосудистой мозговой недостаточности, положительной оценкой проводимой терапии со стороны пациентов. Также было показано, что исследуемый препарат оказывает положительное влияние на когнитивные симптомы лобно-подкорковой дисфункции в рамках синдрома УКР нейродинамически-дизрегуляторного характера и ЛКР. Кроме того, было выявлено, что препарат оказывает более выраженное влияние на пациентов с ЛКР, что позволяет рекомендовать его применение на более ранних стадиях развития КР при дисциркуляторной энцефалопатии [6, 9].

Одно из наиболее масштабных исследований эффективности пирибедила (Пронoран) в терапии когнитивных нарушений проведено в 2005–2007 гг. на базе амбулаторной неврологической службы в разных регионах России в рамках программы ПРОМЕТЕЙ (ПРОграММа изучЕния эффекТивности пронорана при синдроме умЕренных когнитивных расстройСтв в рамках дисциркуляторной энцефалопатии). Особенности этого исследования были подробно освещены в рамках предыдущих публикаций в данном журнале [4, 5].

В I части исследования ПРОМЕТЕЙ был показан статистически значимый положительный эффект пирибедила, применяемого в дозе 50 мг/сутки в течение 12 нед, у 543 пациентов с ЛКР или УКР возрастного или сосудистого характера по результатам таких скрининговых нейропсихологических шкал, как КШОПС и тест рисования часов [4, 5].

Во II части исследования ПРОМЕТЕЙ участвовали 2058 пациентов (1447 женщин и 611 мужчин), средний возраст которых составил 64,9±8,3 года, с диагнозом «дисциркуляторная энцефалопатия I и II стадии» с ЛКР или УКР. Пациенты принимали пирибедил в дозе 50 мг/сут в течение 12 нед. Кроме того, 49% пациентов одновременно применяли другие сосудистые и метаболические препараты. Препарат показал удовлетворительный профиль переносимости и безопасности. На фоне терапии препаратом у большинства (>85%) пациентов отмечено клиническое улучшение, по данным шкалы общего клинического впечатления, которое оценивали как умеренное или значительное. При этом не получено статистически достоверных отличий между пациентами, получавшими монотерапию пирибедилом и комбинированную терапию, ни по данным нейропсихологических шкал, ни по

шкале общего клинического впечатления. Это свидетельствовало о том, что комбинированная терапия допустима с точки зрения безопасности и переносимости, но не дает дополнительных преимуществ в плане воздействия на КР [4, 5].

Результаты данного исследования подтвердили высокую распространенность КР в повседневной амбулаторной неврологической практике. До 70% пациентов пожилого возраста, обратившихся к неврологу, имели ту или иную степень когнитивной недостаточности. Это еще раз подчеркивает важность диагностики и своевременного начала терапии КР как одного из наиболее распространенных симптомов в неврологической практике. Проведенное исследование позволяет рекомендовать краткую шкалу оценки психического статуса и тест рисования часов для широкого использования в практической деятельности неврологами и врачами других специальностей [32, 41]. Эти шкалы просты в применении, выполнение их занимает небольшое время, они дают количественную оценку полученных результатов и позволяют заподозрить наличие КР у пациента и направить его для дальнейшей диагностики и лечения на специализированный прием, в том числе в рамках центров и лабораторий по изучению нарушений памяти. Это необходимо для дальнейшей оценки выраженности и анализа качественных особенностей КР, определения синдромального, топического и нозологического диагноза, а также динамического наблюдения пациентами на фоне проводимой терапии [14].

Таким образом, на этапе недементных (легких и умеренных) КР представляется весьма перспективной стратегия воздействия на неацетилхолинергические церебральные нейротрансмиттерные системы, а именно дофаминергическую и норадренергическую. В частности, проведенные исследования продемонстрировали высокую эффективность терапии пирибедилом в дозе 50 мг (1 таблетка) 1–2 раза в день в отношении КР сосудистой этиологии легкой и умеренной выраженности. Это позволяет рекомендовать пирибедил для клинического применения при недементных когнитивных нарушениях в рамках дисциркуляторной энцефалопатии I и II стадии.

Литература

1. Артемьев Д.В., Захаров В.В., Левин О.С. и др. Старение и нейродегенеративные расстройства: когнитивные и двигательные нарушения в пожилом возрасте. М., 2005.
2. Дамулин И.В. Болезнь Альцгеймера и сосудистая деменция. Под ред. Н.Н.Яхно. М., 2002.
3. Дамулин И.В., Захаров В.В., Яхно Н.Н. Когнитивные нарушения: дифференциальная диагностика и методы лечения. Методические рекомендации. М., 2000.
4. Захаров В.В. Всероссийская программа исследований эпидемиологии и терапии когнитивных расстройств в пожилом возрасте («Прометей»). Неврол. журн. 2006; 11: 27–32.
5. Захаров В.В. Распространенность и лечение когнитивных нарушений в неврологической клинике (Результаты Всероссийского исследования «Прометей»). Consilium Medicum 2007; 10 (2): 25–9.
6. 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.
7. Захаров В.В., Ярославцева Н.В., Яхно Н.Н. Когнитивные нарушения при болезни Паркинсона. Неврол. журн. 2003; 2: 11–6.
8. Захаров В.В., Яхно Н.Н. Когнитивные расстройства в пожилом и старческом возрасте. Методическое пособие для врачей. М., 2005.
9. Локшина А.Б. Легкие и умеренные когнитивные расстройства при дисциркуляторной энцефалопатии. Дис. ... канд. мед. наук. М., 2005.
10. Локшина А.Б., Захаров В.В. Легкие и умеренные когнитивные расстройства при дисциркуляторной энцефалопатии. Неврол. журн. 2006; 11 (Приложение 1): 57–64.
11. Мхитарян Э.А. Значение сосудистых церебральных нарушений при болезни Альцгеймера. Дис. канд. мед. наук. М., 2004.
12. Обухова А.В. Применение селективного агониста D2/D3-дофаминовых рецепторов Пронорана (пирибедила) при терапии болезни Паркинсона. Неврол. журн. 2002; 3: 38–40.
13. Чарвей А. Когнитивный вызванный потенциал P 300 у пациентов с легкими и умеренными когнитивными расстройствами и у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией. Дис. канд. мед. наук. М., 2006.
14. Яхно Н.Н. Когнитивные расстройства в неврологической клинике. Неврол. журн. 2006; 11 (Приложение 1): 4–12.
15. Яхно Н.Н., Захаров В.В. Легкие когнитивные нарушения в пожилом возрасте. Неврол. журн. 2004; 1: 4–8.
16. Artero S, Tierney MC, Touchon MC et al Prediction of transition from cognitive impairment to senile dementia: a prospective longitudinal study. Acta Psych Scand 2003; 107: 390–3.
17. Aston-Jones G, Rajkowsky J, Cohen J. Role of locus coeruleus in attention and behavioral flexibility. Biol Psychiat 1999; 46: 1309–20.
18. Bäckman L, Ginovant N, Dixon R et al. Role of locus coeruleus in attention and behavioral flexibility. Biol Psychiat 1999; 46: 1309–20.
19. Bartoli G, Wichrowska E. Controlled clinical trial of piribedil in the treatment of cerebrovascular insufficiency. La Clin Ter 1976; 78 (2): 141–51.
20. Bennett DA, Wilson RS, Schneider JA et al Natural history of mild cognitive impairment in older persons. Neurology 2002; 59 (2): 13–26.
21. Bille J, Bukiwsky JV, De Ferron A et al Decline cerebral et therapeutique: une etude clinique multicenrique de Trivastal 50 retard en Neuro-Geriatrie. Psych Med 1986; 18: 609–26.
22. Bischkoph J, Busse A, Argermeyer MC. Mild cognitive impairment – a review of prevalence, incidence and outcome according to current approaches. Acta Psych Scand 2002; 106 (6): 403–10.
23. Boeve B, McCormick J, Smith G et al Mild cognitive impairment in the oldest old. Neurology 2003; 60 (3): 21–7.
24. Bowler JB, Hachinski VC. Vascular cognitive impairment: a new approach to vascular dementia. In: cerebrovascular disease. V.Hachinski, Ed.: Balliere Tindall. London, 1995; 357–76.
25. Brown W, Moody DM, Thore CR et al. Cerebrovascular pathology in Alzheimer's disease. Ann N Y Acad Sci 2002; 76–81.
26. Burns A, Zaudig M. Mild cognitive impairment in older people. The Lancet 2002; 360: 1963–5.
27. Busse A, Bischkopf J, Riedel-Heller SG et al Mild cognitive impairment: prevalence and incidence according to different diagnostic criteria. Results of the Leipzig Longitudinal Study of the Aged (LEILA 75+). Br J Psych 2003; 182: 449–54.
28. Davis HS, Rockwood K. Conceptualization of mild cognitive impairment: a review. Int J Geriatr Psych 2004; 19: 313–9.
29. DeKeyser J, Herregodts P, Ebinger G. The mesoneocortical dopamine neuron system. Neurology 1990; 40: 1660–2.
30. 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 Ger Soc 2000; 48: 775–82.
31. Dubois B, Verstichel P. Issues in diagnosis, therapeutic strategies and management of MCI disease in 2003. Results of international survey. MCI Forum 2003; 2: 1–11.
32. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. Mini-Mental State: a practical guidefor grading the mental state of patients for the clinician. J Psych Res 1975; 12: 189–98.
33. Frisoni GB, Galuzzi S, Bresciani L et al Mild cognitive impairment with subcortical vascular features. Clinical characteristics and outcome. J Neurol 2002; 249: 1423–32.
34. Golomb J, Kluger A, Garrard P, Ferris S. Clinician,s manual on mild cognitive impairment. London: Science Press, 2001.
35. 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.
36. Hachinski V. Vascular dementia: a radical redefinition. In: Vascular dementia: Etiological, pathogenetic, clinical and treatment aspects. Ed. by I.A.Carlson, C.G.Gottfries, B.Winblad. Basel etc.: S.Karger, 1994; p. 2–4.
37. Hänninen T, Hallikainen M, Tuomainen S et al. Prevalence of mild cognitive impairment: a population-based study in elderly subjects. Acta Neurol Scand 2002; 106: 148–54.
38. Jelic V, Kivipelto M, Winblad B. Clinical trials of mild cognitive impairment: lessons for the future. J Neurol Neurosurg Psych 2006; 77 (Suppl. 7): 892.
39. Knopman DS, DeKosky ST, Cummings JL. Practice parameter: diagnosis of dementia (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommitee of the American Academy of Neurology. Neurology 2001; 56: 1143–53.
40. Lindeboom J, Weinstein H. Neuropsychology of cognitive ageing, minimal cognitive impairment, Alzheimer's disease, and vascular cognitive impairment. Eur J Pharmacol 2004; 490: 83–6.
41. Lezak MD. Neuropsychology assessment. N.Y. University Press. 1983; 768.
42. Lovenstone S, Gautier S. Management of dementia. London: Martin Dunitz, 2001.
43. Medical Information Letter on MCI. MCI Forum No 3. 2004.
44. Medical Information Letter on MCI. MCI Forum No 4. 2004.
45. Nagaraia D, Jayashree S. Randomised study of the dopamine receptor agonist piribedil in the treatment of mild cognitive impairment. Am J Psychiat 2001; 158 (9): 1517–9.
46. Palmer K, Jelic V, Winblad B. Preface: mild cognitive impairment. Acta Neyrol Scand 2003; 107 (Suppl. 179): 5–6.
47. Petersen RS, Smith GE, Waring SC et al. Aging, memory and mild cognitive impairment. Int Psychogeriatr 1997; 9: 37–43.
48. Petersen RS, Smith GE, Waring SC et al Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. Arch Neurol 1999; 56: 303–8.
49. Petersen RC, Stevens JC, 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; 56: 1133–42.
50. Petersen RS, Touchon J. Consensus on mild cognitive impairment. Research and practice in Alzheimer's disease, E.A.D.C./A.D.C.S. Joint Meetihg 2005; 10: 24–32.
51. Ritchie K, Artero S, Touchon J. Classification criteria for mild cognitive impairment: a population-based validation study. Neurology 2001; 56: 37–42.
52. Rockwood K, Wentzel C, Hachinski V et al Prevalence and outcomes of vascular cognitive impairment. Neurology 2000; 54 (2): 150–60.
53. Solfrizzi V, Panza F, Colacicco AM et al Vascular risk factors, incidence of MCI, and rates of progression to dementia. Neurology 2004; 63: 1882–91.
54. Storandt M, Grant EA, Miller F et al Longitudinal course and neuropathologic outcomes in original vs revised MCI and pre-MCI. Neurology 2006; 67: 467–74.
55. Tian J, Bucks RS, Haworth J et al Neuropsychological prediction of conversion to dementia from questionable dementia: statistically significant but not yet clinically useful. J Neurol Neurosurg Psych 2003; 74: 433–8.
56. Volkov ND, Logan J, Fowler JS et al Association between age-related decline in brain dopamine activity and impairment in frontal and cingulate metabolism. Am J Psychiat 2000; 157 (1): 75–80.
57. Wahlund L-O, Pihlstrand E, Jonhagen ME. Mild cognitive impairment: expirience from a memory clinic. Acta Neurol Scand 2003; 107 (Suppl. 179): 21–4.
58. Wentzel C, Rockwood K, MacKnight C et al Progression of impairment in patients with vascular cognitive impairment without dementia. Neurology 2001; 57 (4): 11–6.
59. Wolf H, Jelic V, Gertz H-J et al A critical discussion of the role of neuroimaging in mild cognitive impairment. Acta Neurol Scand 2003; 107 (Suppl. 179): 52–76.
60. Yesavage JA, O'Hara R, Kraemer H et al Modeling the prevalence and incidence of Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. J Psychiatr Res 2002; 36: 281–6.

Индекс лекарственных препаратов

Пирибедил: ПРОНОРАН (Лаборатории Сервье)