

О.И. Мохова^{1*}, И.В. Дамулин²

ДЕМЕНЦИЯ: ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ И ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ

¹Лечебно-реабилитационный центр Минздрава России, отделение неврологии для больных с нарушением мозгового кровообращения, 125367, Москва, Россия; ²Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, кафедра нервных болезней лечебного факультета, 119991, Москва, Россия

*Мохова Ольга Игоревна. E-mail: mohovaoi@mail.ru

♦ Рассмотрены современные представления о клинических проявлениях, диагностике и лечении деменции, распространенного клинического синдрома в нейрогериатрической практике. Указано, что наиболее частыми причинами деменции в пожилом возрасте являются болезнь Альцгеймера, сосудистые поражения головного мозга, наряду с сочетанием этих этиологических факторов, а также деменция с тельцами Леви. Проанализированы подходы к диагностике когнитивных, эмоциональных и поведенческих нарушений у таких больных на основе использования нейропсихологических и психометрических шкал, охарактеризованы возможности современных методов нейровизуализации. Рассмотрены современные подходы к лечению когнитивных нарушений, в частности, особенности применения ингибиторов ацетилхолинэстеразы, обратимого блокатора постсинаптических глутаматергических NMDA-рецепторов, препаратов с вазоактивным и метаболическим действием, а также использование немедикаментозных методов лечения и профилактики когнитивных расстройств. Сделано заключение о необходимости дальнейшего изучения эффектов различных препаратов в отношении когнитивных нарушений, поведенческих расстройств и повседневной активности: обоснована целесообразность их включения в схему лечебных мероприятий у больных с деменцией с целью коррекции познавательного и поведенческого дефектов.

Ключевые слова: деменция; нейропсихологические шкалы; нейровизуализация; лечение

O.I. Mokhova¹, I.V. Damulin²

DEMENTIA: THE DIAGNOSTIC AND THERAPEUTIC ASPECTS

¹The medical rehabilitational center of the Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

²The I.M. Sechenov first Moscow medical university of Minzdrav of Russia, 119992, Moscow, Russia

♦ The article considers actual concepts concerning clinical manifestations, diagnostic and treatment of dementia as a widespread syndrome in neuro-geriatric practice. It is pointed out that the most frequent causes of dementia in old age are Alzheimer's disease, vascular lesions of brain along with combination of these etiologic factors as well dementia with Lewy bodies. The approaches are analyzed concerning diagnostic of cognitive, emotional and behavioral disorders in such patients on the basis of application of neuro-psychological and psychometric scales. The possibilities of modern techniques of neuro-visualization are characterized. The actual approaches to treatment of cognitive disorders are considered. In particular, the characteristics of application of inhibitors of acetylcholinesterase, invertible blocker of post-synaptic glutamatergic NMDA-receptors and pharmaceuticals with vasoactive and metabolic action are examined. The application of non-pharmaceutical methods of treatment and prevention of cognitive abnormalities is discussed. The conclusion is made about necessity of further study of effects of various pharmaceuticals in the case of cognitive abnormalities, behavioral disorders and everyday activities. The practicability is substantiated to include these pharmaceuticals into scheme of treatment activities in patients with dementia with the purpose to correct cognitive and behavioral defects.

Keywords: dementia, neuro-psychological scale, neuro-visualization, treatment

Деменция (от лат. de — утрата, mentos — ум; син. слабоумие) — синдром приобретенного нарушения памяти в сочетании с одним из следующих расстройств: нарушение речи, праксиса, гнозиса, — затрудняющих профессиональную деятельность или социальную адаптацию и сохраняющихся не менее 6 мес (МКБ-10).

Деменция является весьма распространенным клиническим синдромом в неврологической практике — среди лиц старше 65 лет не менее 5% соответствуют диагностическим критериям деменции, а в более старших возрастных группах встречаемость деменции увеличивается, достигая среди пациентов 90-летнего возраста 20% и более [1—3]. Наиболее частыми причинами в пожилом возрасте являются: болезнь Альцгеймера (БА), сосудистые поражения головного мозга (сосудистая деменция), смешанная деменция (изменения,

характерные для БА, в сочетании с цереброваскулярными расстройствами) и деменция с тельцами Леви [3, 4]. Указанные заболевания лежат в основе 75—80% случаев развития деменций у пожилых [5—8].

Для структурирования клинической оценки когнитивных нарушений при деменции используются специальные шкалы, одной из наиболее часто применяемых в

Деменция является весьма распространенным клиническим синдромом в неврологической практике — среди лиц старше 65 лет не менее 5% соответствуют диагностическим критериям деменции, а в более старших возрастных группах встречаемость деменции увеличивается, достигая среди пациентов 90-летнего возраста 20% и более.

клинической практике является Клиническая рейтинговая шкала деменции (КРШД) [9—11].

Нейропсихологическое обследование. Для объективизации когнитивного статуса используются нейропсихологические методы исследования [11], при этом рекомендуемым минимумом является:

Всем пациентам с выраженными и/или прогрессирующими когнитивными нарушениями показано выполнение нейровизуализационного исследования - предпочтительнее МРТ либо КТ, что позволяет получить дополнительные подтверждения органического характера нервно-психических расстройств, исключить опухоль мозга или другие объемные процессы, получить информацию о структурных особенностях основного патологического процесса с целью дифференциальной диагностики.

— краткая шкала оценки психического статуса (КШОПС), позволяющая за небольшое время провести скрининговую оценку ориентировки в месте и времени, памяти, концентрации внимания, выполнении счетных операций, реализации речевых и пространственных функций;

— батарея тестов для оценки лобной дисфункции (БТЛД), содержащая 6 нейропсихологических проб, с помощью которых изучается способность пациента к обобщению, беглость речи, программирование двигательных актов и произвольное внимание;

— тест рисования часов (ТРЧ), позволяющий оценить организацию произвольной деятельности и пространственные функции. К преимуществам метода следует отнести простоту и быстроту выполнения, высокую чувствительность как при когнитивных нарушениях, связанных с заинтересованностью задних отделов коры, так и с патологией лобных долей головного мозга [9, 12].

Для объективизации эмоциональных и поведенческих нарушений используют специальные психометрические шкалы, которые представляют собой опросники для пациента (гериатрическая шкала депрессии, опросник Бека, невропсихиатрический опросник) или рейтинговые шкалы, по которым лечащий врач может оценить тяжесть симптомов (шкала депрессии Гамильтона) [2, 5, 10, 13].

В последнее время появились сообщения об эффективности теста Mini-Cog, заключающегося в оценке непосредственного и отсроченного воспроизведения, между которыми в качестве интерферирующего задания выполняется тест рисования часов [10, 13].

Нейровизуализационные методы исследования. Важнейшую информацию о характере основного заболевания при когнитивных и других нервно-психических расстройствах органической природы дают методы нейровизуализации, в частности, компьютерная (КТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга [13—15]. Менее распространены позитронная эмиссионная томография (ПЭТ) и однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ), прежде всего из-за сложности и высокой стоимости этих методик [1, 16].

Всем пациентам с выраженными и/или прогрессирующими когнитивными нарушениями показано выполнение нейровизуализационного исследования - предпочтительнее МРТ либо КТ, что позволяет получить дополнительные подтверждения органического характера нервно-психических расстройств, исключить опухоль мозга или другие объемные процессы, получить информацию о структурных особенностях основного патологического процесса с целью дифференциальной диагностики [1, 2, 15].

Наличие сосудистых изменений на томограммах головного мозга является обязательным для подтверждения

сосудистой этиологии когнитивных нарушений. При этом наиболее надежным диагностическим признаком являются инфаркты мозга, которые проявляются кистами различного диаметра («завершенные инфаркты») или очаговыми изменениями белого и серого вещества без формирования кисты («незавершенные инфаркты») [2]. Диффузные изменения белого вещества (лейкоареоз) чаще всего отражают наличие сосудистой мозговой недостаточности, реже могут быть следствием дисметаболических, инфекционных, ликвородинамических и других патологических процессов, а также проявлением инволютивных процессов [11, 15].

Основным нейровизуализационным признаком дегенеративных заболеваний головного мозга является прогрессирующий атрофический процесс, локализация, характер и степень которого зависят от нозологической формы и тяжести заболевания [1, 13]. Для подтверждения наличия диагностически значимого атрофического процесса в ряде случаев следует выполнять повторные исследования с интервалом около 6 мес [12]. С другой стороны, на начальных стадиях нейродегенеративных процессов структурные атрофические изменения могут отсутствовать или быть выражены в минимальной степени. В этом случае отсутствие изменений при рутинных КТ- или МРТ-исследованиях не противоречит предполагаемому диагнозу нейродегенеративного заболевания.

ПЭТ и ОФЭКТ. Применение этих методов позволяет выявить изменения церебрального метаболизма и перфузии еще до формирования клинически значимой церебральной атрофии.

По данным методов нейровизуализации, в первую очередь структурной, локализация изменений зависит от нозологической формы нейродегенеративного процесса. Так, для БА характерно преимущественное поражение глубоких отделов височных долей (атрофия гиппокампа) и коры теменных долей головного мозга. При деменции с тельцами Леви отмечается значительное расширение задних рогов боковых желудочков, что свидетельствует о теменно-затылочной атрофии. Лобно-височная дегенерация характеризуется атрофией лобных и передних отделов височных долей головного мозга, нередко только с одной или преимущественно с одной стороны [16].

Нейровизуализационная картина при сосудистой деменции характеризуется наличием либо множественных корковых или подкорковых ишемических очагов (мультиинфарктная деменция), либо единичными постишемическими очагами, расположенными в областях мозга, особо значимых для мнестико-интеллектуальной деятельности (таламус, базальные ганглии, медиобазальные отделы лобных и височных долей, угловая извилина) [2]. Однако наиболее частой причиной сосудистой деменции является поражение мелких сосудов, приводящих к развитию распространенного лейкоареоза, часто сочетающегося с лакунарными инфарктами [15]. Практически всегда при

При наличии БА показано назначение центральных ингибиторов ацетилхолинэстеразы (АХЭ) и/или конкурентного блокатора глутаматергических NMDA-рецепторов мемантина.

сосудистой деменции с помощью структурной нейровизуализации выявляются признаки церебральной атрофии в виде расширения желудочков мозга и субарахноидальных пространств [5, 14].

Лечение деменции. Основными факторами, определяющими стратегию терапии когнитивных нарушений, являются выраженность нарушений и их этиология. При наличии БА показано назначение центральных ингибиторов ацетилхолинэстеразы (АХЭ) и/или конкурентного блокатора глутаматергических NMDA-рецепторов мемантина [17, 18]. Ингибиторы АХЭ центрального действия, блокируя расщепление ацетилхолина в синаптической щели, способствуют усилению ацетилхолинэргической передачи в головном мозге [14, 18, 19]. Усиление ацетилхолинэргической передачи на фоне применения ингибиторов АХЭ сопровождается улучшением памяти, внимания и других когнитивных функций, отмечаются регресс выраженности когнитивных нарушений, нормализация поведения пациентов, повышение их способности к самообслуживанию [18—20].

Несмотря на разные установки по дозированию этих лекарственных средств, назначение препаратов в нейрогерiatricкой практике базируется на ряде общих принципов.

1. Лечение начинают с небольшой дозы, которую постепенно увеличивают, контролируя переносимость препарата (отслеживая жалобы пациента, указывающие на возможные побочные эффекты).

2. Терапия должна быть непрерывной и длительной, так как несмотря на терапевтический эффект (улучшение когнитивных функций), появляющийся на 2—6-й неделе лечения, только через год непрерывного приема препарата статистически значимо снижается темп прогрессирования болезни, а при отмене препаратов состояние когнитивных функций может снова ухудшиться и вернуться к уровню, который наблюдался до начала терапии [19].

В настоящее время для лечения деменций используются следующие препараты из группы ингибиторов АХЭ:

— донепезил (арисепт, алзепил) — селективный ингибитор АХЭ. Показан положительный эффект данного препарата при БА, сосудистой и смешанной деменции [2, 18]. Назначается по 5 мг 1 раз в день, при недостаточной эффективности доза может быть увеличена до 10 мг/сут; — галантамина гидробромид (реминил) — селективный ингибитор АХЭ, агонист постсинаптических никотиновых рецепторов. Дополнительный Н-холинэргический эффект препарата повышает его терапевтическую эффективность в отношении концентрации внимания, что показано при БА, сосудистой и смешанной деменции [18, 20, 21]. Назначается по 4 мг 2 раза в день в течение 4 нед, далее доза увеличивается до 8 мг 2 раза в день. При недостаточной эффективности терапевтическая доза может быть увеличена через 4 нед до 12 мг 2 раза в день;

— ривастигмин (экселон) — селективный ингибитор АХЭ и бутирилхолинэстеразы [19, 22]. Ингибирование этих двух ферментов в синаптической щели потенциально может обеспечивать более продолжительный терапевтический эффект, что повышает преимущества ривастигмина в лечении пресенильных и быстро прогрессирующих форм деменции. Доказана эффективность этого препарата при БА, деменции с тельцами Леви и болезни Паркинсона с деменцией [1, 14, 21, 23]. Имеется также положительный опыт применения ривастигмина при сосудистой и смешанной деменции [13, 18]. Используется в виде капсул и питьевого раствора. В последние годы в клиническую практику внедрена новая пластырная форма ривастигмина (трансдермальная терапевтическая система) — экселон-пластырь [24, 25]. Эта лекарственная форма имеет преимущества по сравнению с пероральным приемом препарата, поскольку обеспечивает постоянное посту-

пление ривастигмина в кровь в течение 24 ч, устраняет колебания концентрации препарата в сыворотке крови и снижает частоту побочных явлений в 3 раза; — ипидакрин (нейромидин) — неселективный ингибитор АХЭ и блокатор калиевых каналов. В ряде двойных слепых исследований был показан положительный эффект препарата при БА, сосудистой и смешанной деменции [5, 6].

Используемые в настоящее время ингибиторы АХЭ обладают сопоставимой эффективностью [21, 26]. По достижении терапевтической дозы положительный эффект отмечается приблизительно у 50—70% пациентов и проявляется улучшением или стабилизацией памяти, других когнитивных функций, регрессом поведенческих нарушений, повышением уровня независимости и самостоятельности. При отсутствии положительного эффекта назначенный препарат следует заменить другим из группы ингибиторов АХЭ [13, 18].

При достижении удовлетворительного терапевтического эффекта назначенный препарат оставляют на неопределенно долгое время, в ряде случаев — пожизненно. Как правило, достигнутое в начале терапии улучшение сохраняется в течение 6—12 мес. Затем возможно нарастание выраженности когнитивных и других нервно-психических расстройств. Отмена препарата допустима лишь на стадии тяжелой деменции, когда нет уверенности в его эффективности, однако отмена должна быть постепенной и осторожной [13, 18].

Доказанной эффективностью при лечении деменции обладает мемантин (актинол мемантин) — обратимый блокатор постсинаптических глутаматергических NMDA-рецепторов [2, 5, 26]. Применение мемантина повышает порог генерации потенциала возбуждения постсинапти-

Немедикаментозные методы профилактики и лечения когнитивных нарушений наиболее перспективны у здоровых пожилых людей, а также на этапе умеренных когнитивных нарушений. На этапе деменции их эффективность невелика. К этим методам относятся так называемая «средиземноморская диета», тренировка памяти и внимания и рациональные физические упражнения

ческой мембраны, но не блокирует глутаматергический синапс полностью. При воздействии мемантина для передачи возбуждения необходимы более значительные концентрации глутамата в синаптической щели [17, 19, 21]. Показаниями к применению мемантина на сегодняшний день являются деменция, связанная с такими заболеваниями, как БА, деменция с тельцами Леви, сосудистая и смешанная сосудисто-дегенеративная деменция, болезнь Паркинсона с деменцией. Мемантин может назначаться в качестве монотерапии или в комбинации с ингибиторами АХЭ. По некоторым данным, комбинированная терапия дает более выраженный положительный эффект [21].

При негрубых когнитивных нарушениях в повседневной клинической практике используются препараты с вазоактивным и метаболитическим действием [2, 5, 6, 10], к которым относятся:

— ингибиторы фосфодиэстеразы: пентоксифиллин (100—200 мг 2—3 раза в день), винпоцетин (5—10 мг 2—3 раза в день), стандартизованный экстракт гинкго билоба (EGb 761 — мемоплант, танакан) (40—80 мг 2—3 раза в день) и др. Сосудорасширяющий эффект данных препаратов связан с увеличением в гладкомышечных клетках сосудистой стенки содержания цАМФ, что приводит к их расслаблению и увеличению просвета сосудов;

— блокаторы кальциевых каналов: циннаризин (25 мг 3 раза в день), нимодипин (нимотоп) (30 мг 3 раза в день). Дают вазодилатирующий эффект благодаря уменьшению внутриклеточного содержания кальция в гладкомышеч-

ных клетках сосудистой стенки. В клинической практике имеется положительный опыт применения нимодипина при сосудистых когнитивных нарушениях, при смешанных (сосудисто-дегенеративных) расстройствах, а также при «чистой» БА [23].

Механизм действия препаратов метаболического ряда заключается в изменении в пределах гомеостаза интранейрональных метаболических процессов с целью более эффективного реагирования на различные экзо- и эндогенные воздействия. К препаратам метаболического действия относятся:

— производные пирролидона: ноотропил, фенотропил и др.;

— пептидергические и аминокислотные препараты: церебролизин, актовегин, семакс, глицин и др.

Несмотря на многолетний опыт использования, схемы назначения нейропротекторных препаратов остаются эмпирическими, не имеющими доказательной базы. Традиционно сосудистые и метаболические препараты назначаются прерывистыми курсами по 2—3 мес, 1—2 курса в год [2, 5, 14, 23].

Немедикаментозные методы профилактики и лечения когнитивных нарушений наиболее перспективны у здоровых пожилых людей, а также на этапе умеренных когнитивных нарушений. На этапе деменции их эффективность невелика. К этим методам относятся так называемая «средиземноморская диета», тренировка памяти и внимания и рациональные физические упражнения [2, 5, 6, 10, 23, 27].

«Средиземноморская диета» включает ежедневное использование в рационе овощей и оливкового масла, не реже 2 раз в неделю — морепродуктов, а также небольшие (не более 150 г в день) дозы красного вина [23, 28]. Профилактический эффект диеты в отношении нарушений памяти и внимания в пожилом возрасте подтвержден в ходе ряда исследований, вероятно, в его основе — уменьшение влияния сосудистых факторов риска и повышение потребления природных антиоксидантов [23].

Следует отметить и результаты эпидемиологических исследований, в которых показано, что у лиц, занимающихся напряженным интеллектуальным трудом, реже возникают когнитивные нарушения, в случае их развития прогрессируют медленнее, чем у лиц физического труда [2, 7]. Пациенты высокого интеллектуального уровня обладают более развитыми навыками когнитивной деятельности, которые позволяют им успешнее преодолевать трудности, появляющиеся в дебюте деменции [23, 29].

Общепризнано, что как здоровым пожилым, так и лицам с незначительными нарушениями когнитивных функций показаны систематические упражнения по тренировке памяти и внимания. Эта рекомендация базируется на представлении о когнитивных функциях как об активных динамических функциональных системах, формирующихся в течение жизнедеятельности индивидуума в ходе обучения стратегиям и навыкам восприятия, обработки, запоминания и воспроизведения информации [14, 27]. Эффективность систематической тренировки памяти и внимания показана при легкой деменции и при недементных когнитивных нарушениях [2, 5, 23].

Таким образом, несмотря на разнообразие подходов к терапии когнитивных нарушений при деменции, в настоящее время отсутствует единая система оценки эффективности использования различных медицинских технологий для лечения этой патологии, не обоснованы алгоритмы выбора путей коррекции когнитивных нарушений у данных категорий больных. Целесообразным представляется дальнейший поиск и изучение эффектов применения лекарственных средств различных классов в отношении когнитивных нарушений, поведенческих расстройств и повседневной активности, обоснование целесообразно-

сти их включения в схему лечебных мероприятий у больных с деменцией с целью коррекции познавательного и поведенческого дефектов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Левин О.С. Алгоритмы диагностики и лечения деменции. М.: МЕДпресс-информ; 2011.
2. Яхно Н.Н., Захаров В.В., Локишина А.Б. и др. Деменции: Руководство для врачей. 3-е изд. М.: МЕДпресс-информ; 2011.
3. Treves T.A., Korczyn A.D. Modeling the dementia epidemic. *CNS Neurosci. Ther.* 2012; 18 (2): 175—81.
4. Gong W.P., Guo Q.H., Zhao Q.H., Hong Z. Survey of comorbidities for hospitalized patients with cognitive disorders. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* 2012; 92 (3): 156—9.
5. Захаров В.В. Нарушение когнитивных функций в пожилом возрасте. *Врач.* 2008; 9: 28—33.
6. Яхно Н.Н., Захаров В.В. Лечение легких и умеренных когнитивных нарушений. *Русский медицинский журнал.* 2007; 15 (10): 797—801.
7. Fernandez-Calvo B., Rodriguez-Pirez R., Contador I. et al. Efficacy of cognitive training programs based on new software technologies in patients with Alzheimer-type dementia. *Psicothema.* 2011; 23 (1): 44—50.
8. Garre-Olmo J., Genis Batlle D., Del Mar Fernandez M. et al. Registry of Dementia of Girona Study Group (ReDeGi Study Group). Incidence and subtypes of early-onset dementia in a geographically defined general population. *Neurology.* 2010; 75 (14): 1249—55.
9. Шпрых В.В., Суворова И.А. Нейропсихологическое тестирование в неврологии: Пособие для врачей. Иркутск: РИО ИГИУВа; 2011.
10. Шпрых В.В., Суворова И.А. Когнитивные нарушения и деменция: монография. Иркутск: РИО ИГИУВа; 2011.
11. Croisile B., Tedesco A., Bernard E. et al. Diagnostic profile of young-onset dementia before 65 years. Experience of a French Memory Referral Center. *Rev. Neurol. (Paris).* 2012; 168 (2): 161—9.
12. Pavlovic D.M., Pavlovic A.M. Mild cognitive impairment. *Srp. Arh. Celok. Lek.* 2009; 137 (7—8): 434—9.
13. Gold G., Kivari E. Vascular dementia: big effects of small lesions. *Rev. Med. Suisse.* 2011; 7 (316): 2190—3.
14. Дамулин И.В. Сосудистая деменция: патогенез, диагностика и лечение. *Фарматека.* 2010; 7: 13—8.
15. Guermazi A., Miaux Y., Rovira A. et al. Neuroradiological findings in vascular dementia. *Neuroradiology.* 2007; 49: 1—22.
16. Farid K., Petras S., Ducasse V. et al. Brain perfusion SPECT imaging and acetazolamide challenge in vascular cognitive impairment. *Nucl. Med. Commun.* 2012; 33 (6): 571—80.
17. Успенская О.В., Яхно Н.Н. Влияние мемантина на когнитивные функции пациентов с амнестическим вариантом синдрома умеренных когнитивных расстройств (клинико-психологическое и нейрохимическое исследование). *Неврологический журнал.* 2009; 14 (3): 37—40.
18. Kavirajan H., Schneider L.S. Efficacy and adverse effects of cholinesterase inhibitors and memantine in vascular dementia: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet Neurol.* 2007; 6: 782—92.
19. Dantoin T., Auriacombe S., Sarazin M. et al. Rivastigmine monotherapy and combination therapy with memantine in patients with moderately severe Alzheimer's disease who failed to benefit from previous cholinesterase inhibitor treatment. *Int. J. Clin. Pract.* 2006; 60: 110—8.
20. Елагин Е.И. Переносимость и безопасность ингибиторов холинэстеразы в лечении деменции. *Consilium medicum.* 2005; 7 (2).
21. Белоусов Ю.Б., Данилов А.Н., Зырянов С.К. Рациональные фармакотерапевтические алгоритмы ведения пациентов с болезнью Альцгеймера. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2010; 110 (7): 59—64.
22. Дамулин И.В. Использование ривастигмина при деменциях: от симптоматического эффекта к нейропротекции. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2010; 110 (9): 76—81.
23. Zakharov V.V., Yakhno N.N. Mild cognitive impairment prevention: diet, sports and treatment approach. *J. Nutr. Health Aging.* 2008; 12 (1): 86—8.
24. Emre M., Bernabei R., Blesa R. et al. Transdermal rivastigmine patch in the treatment of Alzheimer disease. *CNS Neurosci. Ther.* 2010; 16: 246—53.
25. Lefevre G., Sedek G., Jhee S. et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the novel daily rivastigmine transdermal patch compare

- with twice-daily capsules in Alzheimer's disease patients. *Clin. Pharm. Ther.* 2008; 83 (1): 106—14.
26. Суворова И.А. Нейропротекция и глутаматергическая терапия при сосудистой деменции — клинико-нейропсихологическое исследование. В кн.: Фармация и общественное здоровье: Материалы ежегодной конференции с международным участием. Екатеринбург; 2010: 580.
 27. Polvikoski T., Sulkava R. Education, the brain and dementia: neuroprotection or compensation? *Brain.* 2010; 133 (8): 2210—6.
 28. Perez L., Heim L., Sherzai A. et al. Nutrition and vascular dementia. *J. Nutr. Health Aging.* 2012; 16 (4): 319—24.
 29. Zekry D., Gold G. Management of mixed dementia. *Drugs Aging.* 2010; 27 (9): 715—28.
- REFERENCES
1. Levin O.S. M.: MEDpress-inform; 2011 (in Russian).
 2. Yakhno N.N., Zakharov V.V., Lokshina A.B. et al. M.: MEDpress-inform; 2011(in Russian).
 3. Treves T.A., Korczyn A.D. Modeling the dementia epidemic. *CNS Neurosci. Ther.* 2012; 18 (2): 175—81.
 4. Gong W.P., Guo Q.H., Zhao Q.H., Hong Z. Survey of comorbidities for hospitalized patients with cognitive disorders. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* 2012; 92 (3): 156—9.
 5. Zakharov V.V. *Vrach.* 2008; 9: 28—33 (in Russian).
 6. Yakhno N.N., Zakharov V.V. *Russkiy meditsinskiy zhurnal.* 2007; 15 (10): 797—801 (in Russian).
 7. Fernandez-Calvo B., Rodriguez-Pirez R., Contador I. et al. Efficacy of cognitive training programs based on new software technologies in patients with Alzheimer-type dementia. *Psicothema.* 2011; 23 (1): 44—50.
 8. Garre-Olmo J., Genis Batlle D., Del Mar Fernandez M. et al. Registry of Dementia of Girona Study Group (ReDeGi Study Group). Incidence and subtypes of early-onset dementia in a geographically defined general population. *Neurology.* 2010; 75 (14): 1249—55.
 9. Shprakh V.V., Suvorova I.A. *Posobie dlya vrachey.* Irkutsk: RIO IGIUVa; 2011 (in Russian).
 10. Shprakh V.V., Suvorova I.A. *Monografiya.* Irkutsk: RIO IGIUVa; 2011 (in Russian).
 11. Croisile B., Tedesco A., Bernard E. et al. Diagnostic profile of young-onset dementia before 65 years. Experience of a French Memory Referral Center. *Rev. Neurol. (Paris).* 2012; 168 (2): 161—9.
 12. Pavlovic D.M., Pavlovic A.M. Mild cognitive impairment. *Srp. Arh. Celok. Lek.* 2009; 137 (7—8): 434—9.
 13. Gold G., Kiviri E. Vascular dementia: big effects of small lesions. *Rev. Med. Suisse.* 2011; 7 (316): 2190—3.
 14. Damulin I.V. *Farmateka.* 2010; 7: 13—8 (in Russian).
 15. Guermazi A., Miaux Y., Rovira A. et al. Neuroradiological findings in vascular dementia. *Neuroradiology.* 2007; 49: 1—22.
 16. Farid K., Petras S., Ducasse V. et al. Brain perfusion SPECT imaging and acetazolamide challenge in vascular cognitive impairment. *Nucl. Med. Commun.* 2012; 33 (6): 571—80.
 17. Uspenskaya O.V., Yakhno N.N. *Nevrologicheskiy zhurnal.* 2009; 14 (3): 37—40 (in Russian).
 18. Kavirajan H., Schneider L.S. Efficacy and adverse effects of cholinesterase inhibitors and memantine in vascular dementia: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet Neurol.* 2007; 6: 782—92.
 19. Dantoine T., Auriacombe S., Sarazin M. et al. Rivastigmine monotherapy and combination therapy with memantine in patients with moderately severe Alzheimer's disease who failed to benefit from previous cholinesterase inhibitor treatment. *Int. J. Clin. Pract.* 2006; 60: 110—8.
 20. Elagin E.I. *Consilium medicum.*; 7 (2) (in Russian).
 21. Belousov Yu.B., Danilov A.N., Zyryanov S.K. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova.* 2010; 110 (7): 59—64 (in Russian).
 22. Damulin I.V. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova.* 2010; 110 (9): 76—81(in Russian).
 23. Zakharov V.V., Yakhno N.N. Mild cognitive impairment prevention: diet, sports and treatment approach. *J. Nutr. Health Aging.* 2008; 12 (1): 86—8.
 24. Emre M., Bernabei R., Blesa R. et al. Transdermal rivastigmine patch in the treatment of Alzheimer disease. *CNS Neurosci. Ther.* 2010; 16: 246—53.
 25. Lefevre G., Sedek G., Jhee S. et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the novel daily rivastigmine transdermal patch compare with twice-daily capsules in Alzheimer's disease patients. *Clin. Pharm. Ther.* 2008; 83 (1): 106—14.
 26. Suvorova I.A. *Materialy ezhegodnoy konferentsii s mezhdunarodnym uchastiem.* Ekaterinburg; 2010: 580 (in Russian).
 27. Polvikoski T., Sulkava R. Education, the brain and dementia: neuroprotection or compensation? *Brain.* 2010; 133 (8): 2210—6.
 28. Perez L., Heim L., Sherzai A. et al. Nutrition and vascular dementia. *J. Nutr. Health Aging.* 2012; 16 (4): 319—24.
 29. Zekry D., Gold G. Management of mixed dementia. *Drugs Aging.* 2010; 27 (9): 715—28.

Поступила 19.04.13