

Парфенов В.А.<sup>1</sup>, Неверовский Д.В.<sup>2</sup><sup>1</sup>Кафедра нервных болезней и нейрохирургии и Клиника нервных болезней им. А.Я. Кожеевникова ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Россия;<sup>2</sup>Городская поликлиника №44, Санкт-Петербург, Россия<sup>1</sup>119021, Москва, ул. Россолимо, 11;<sup>2</sup>192071, Санкт-Петербург, Будапештская ул., 20

## Ведение пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией в амбулаторной практике

В амбулаторной практике наблюдается чрезмерная диагностика дисциркуляторной энцефалопатии (ДЭ), под маской которой часто скрываются другие заболевания.

**Цель исследования** – совершенствование дифференциальной диагностики ДЭ на основании комплексного обследования пациентов, включая нейропсихологическое тестирование.

**Пациенты и методы.** Обследовано 50 пациентов (10 мужчин и 40 женщин) в возрасте от 45 до 75 лет (средний возраст  $68,5 \pm 9,0$  года), которые наблюдались в поликлинике с диагнозом ДЭ в среднем в течение 1,5 года. У всех пациентов проводили оценку когнитивных функций, эмоционального статуса, отоневрологическое обследование (при головокружении), специальное анкетирование (при головной боли); пациентов с тревожными и(или) депрессивными расстройствами консультировал психиатр.

**Результаты и обсуждение.** Только у 9 (18%) пациентов установлены сосудистые когнитивные нарушения (КН) и признаки сосудистого поражения головного мозга по данным нейровизуализации, что может быть расценено как ДЭ. У 5 (10%) пациентов выявлены КН и изменения при нейровизуализации, более характерные для болезни Альцгеймера (БА), чем для ДЭ. У остальных 36 (72%) пациентов установлены другие заболевания (первичная головная боль, периферическая вестибулопатия, первичные тревожные и депрессивные расстройства и др.), при которых не обнаружено КН. Диагностика и эффективное лечение этих заболеваний в большинстве случаев привели к быстрому положительному результату. Ведение пациентов с ДЭ и БА было направлено на профилактику инсульта, улучшение когнитивных функций, при этом отмечена эффективность акатинола мемантина в комплексной терапии как ДЭ, так и БА.

**Ключевые слова:** дисциркуляторная энцефалопатия; сосудистые когнитивные нарушения; болезнь Альцгеймера; первичная головная боль; доброкачественное пароксизмальное позиционное головокружение; тревожные и депрессивные расстройства; профилактика инсульта; акатинола мемантин.

**Контакты:** Владимир Анатольевич Парфенов; [vladimirparfenov@mail.ru](mailto:vladimirparfenov@mail.ru)

**Для ссылки:** Парфенов ВА, Неверовский ДВ. Ведение пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией в амбулаторной практике. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2015;(1):37–42.

### Outpatient management of patients with dyscirculatory encephalopathy

Parfenov V.A.<sup>1</sup>, Neverovsky D.V.<sup>2</sup><sup>1</sup>Department of Nervous System Diseases and Neurosurgery and A.Ya. Kozhevnikov Clinic of Nervous System Diseases, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia; <sup>2</sup>City Polyclinic Forty-Four, Saint Petersburg, Russia<sup>1</sup>11, Rossolimo St., Moscow 119021;<sup>2</sup>20, Budapeshhtskaya St., Saint Petersburg 192071

There is outpatient hyperdiagnosis of dyscirculatory encephalopathy (DE) frequently masked by other diseases.

**Objective:** to improve the differential diagnosis of DE on the basis of a comprehensive patient examination, including neuropsychological testing.

**Patients and methods.** Fifty patients, including 10 men and 40 women, aged 45 to 75 years (mean age  $68.8 \pm 9.0$  years), who had been followed up at the polyclinic with a diagnosis of DE for an average of 1.5 years, were examined. All the patients underwent evaluations of cognitive functions and emotional status and otoneurological examination (in case of headache); a psychiatrist consulted patients with anxiety and/or depressive disorders.

**Results and discussion.** Only 9 (18%) patients were found to have vascular cognitive impairments (CIs) and signs of cerebrovascular lesions, as shown by neuroimaging, which may be regarded as DE. Five (10%) patients had CIs and neuroimaging changes that were more characteristic of Alzheimer's disease (AD) than those of DE. The remaining 36 (72%) patients were established to have other diseases (primary headache, peripheral vestibulopathy, primary anxiety and depressive disorders, etc.), in which CIs were not detected. The diagnosis and effective treatment of these diseases yielded a rapid positive result in most cases. The management of patients with DE and AD was aimed at preventing stroke and improving cognitive functions; moreover, akatinol memantine was noted to be effective in the combination therapy of both DE and AD.

**Key words:** *dyscirculatory encephalopathy; vascular cognitive impairments; Alzheimer's disease; primary headache; benign paroxysmal positional vertigo; anxiety and depressive disorders; prevention of stroke; akatinal memantine.*

**Contact:** *Vladimir Anatolyevich Pargenov; vladimirparfenov@mail.ru*

**For reference:** *Parfenov VA, Neverovsky DV. Outpatient management of patients with dyscirculatory encephalopathy. Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2015;(1):37–42.*

**DOI:** <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2015-1-37-42>

В настоящее время в нашей стране значительная часть пациентов наблюдаются в поликлинике по месту жительства с диагнозом дисциркуляторная энцефалопатия (ДЭ), критерии диагностики которой были предложены почти 40 лет назад [1, 2] и продолжают совершенствоваться [3, 4]. В большинстве стран мира в таких случаях состояние пациентов расценивается как сосудистое когнитивное нарушение – КН (умеренное сосудистое КН или сосудистая деменция), при этом лечение направлено на лекарственную и нелекарственную профилактику инсульта, улучшение когнитивных функций [5–7].

Сравнительно мало исследований, в которых у пациентов, наблюдающихся в поликлинике с диагнозом ДЭ, проводилось исследование когнитивных функций и эмоционального статуса, осуществлялся поиск других заболеваний, которые могут скрываться под маской ДЭ. Вместе с тем под маской ДЭ часто скрываются другие заболевания, многие из которых не связаны с сосудистой патологией головного мозга и имеют эффективное лечение [8–10]. Поэтому целью настоящей работы явилось крайне актуальное исследование, направленное на совершенствование дифференциальной диагностики ДЭ с использованием оценки когнитивных функций, эмоционального статуса, отоневрологического обследования (при головокружении), специального анкетирования (при головной боли), а также консультации психиатра при тревожных и(или) депрессивных расстройствах.

**Пациенты и методы.** В исследование включено 50 пациентов (10 мужчин и 40 женщин) в возрасте от 45 до 75 лет (средний возраст  $68,5 \pm 9,0$  года), которые наблюдались в поликлинике №44 Санкт-Петербурга с диагнозом ДЭ в течение 8 мес – 1,9 года (в среднем 1,5 года) и ранее получали стандартную терапию в связи с этим заболеванием.

Всем пациентам помимо неврологического, соматического и кардиологического обследования проводили: 1) нейропсихологическое исследование с использованием краткой шкалы оценки психического статуса (КШОПС), теста «батарея лобной дисфункции», теста рисования часов, теста символьно-цифрового кодирования; 2) исследование эмоционального статуса с использованием госпитальной шкалы тревоги и депрессии. Если пациенты предъявляли жалобы на головную боль, для диагностики применяли анкету, предложенную Российским обществом по изучению головной боли. Если пациентов беспокоило системное (вращательное) головокружение, проводили краткое отоневрологическое обследование: оценку вестибулоокулярных рефлексов (наличие спонтанного нистагма и позиционного нистагма при пробах Дикса–Холпайка, Мак-Клюра–Пагнини, тест Хальмаги); пробы Унтербергера. Всем пациентам выполняли магнитно-резонансную (МРТ) или компьютерную (КТ) томографию головного мозга, исследование подключичных, сонных и позвоночных артерий методом ультразвукового дуплексного сканирования, лабораторные исследования крови. При подозрении на депрессивное

и(или) тревожное расстройство осуществляли консультации специалистов, в частности психиатра и психотерапевта.

Пациенты с КН были обследованы с помощью нейропсихологических методик повторно (в течение 3–6 мес) на фоне лечения.

Результаты исследований подвергали анализу, итоговые значения приведены в формате  $M \pm \delta$  (среднее арифметическое  $\pm$  стандартное отклонение). Для анализа значимых отличий между двумя независимыми выборками использовали t-тест для независимых выборок (тест Стьюдента), метод непараметрической статистики Манна–Уитни и тест Колмогорова–Смирнова. При сравнении двух зависимых выборок использовали метод Уилкоксона; для сравнения качественных признаков – критерий  $\chi^2$ .

**Результаты.** Из 50 пациентов, наблюдавшихся в поликлинике с диагнозом ДЭ, только у 9 (18%) выявлены КН немнестического характера и признаки сосудистого поражения головного мозга по данным КТ или МРТ головного мозга. У остальных пациентов КН отсутствовали или могли быть обусловлены другим заболеванием, при этом по данным КТ или МРТ только у отдельных пациентов наблюдались признаки сосудистого поражения головного мозга. У этих пациентов в результате комплексного обследования выявлены другие заболевания, которые ранее ошибочно расценивались как ДЭ. Заключительные диагнозы у 50 пациентов, наблюдавшихся в поликлинике с диагнозом ДЭ, отражены на рисунке. В качестве иных заболеваний установлены болезнь Паркинсона (БП), кальцификация базальных ганглиев и ВИЧ-энцефалопатия.

Из 9 пациентов с ДЭ умеренные КН выявлены у 5, выраженные КН (до степени легкой деменции) – у 4. Были характерны нарушения произвольного внимания и его переключения, способности к инициации и торможению действий, их планированию, организации и контролю, трудности при одновременном выполнении нескольких действий, снижение способности к формированию понятий.

По данным МРТ «немые» лакунарные инфаркты, перивентрикулярный и субкортикальный лейкоареоз имелись у всех пациентов. При этом у пациентов с выраженными КН эти изменения соответствовали критериям сосудистой деменции. Признаки атеросклеротического поражения сонных и позвоночных артерий отмечены у всех пациентов, при этом почти у половины (у 4 из 9) из них обнаружены существенные стенозы (более половины диаметра) сонной артерии.

На основании установленного диагноза всем больным назначено лечение с целью предупреждения инсульта: антигипертензивная терапия ( $n=9$ ), антитромбоцитарные средства ( $n=5$ ) или варфарин при неклапанной фибрилляции предсердий ( $n=4$ ), статины ( $n=4$ ). Для улучшения когнитивных функций 4 пациента с выраженными КН стали получать мемантин 5 мг/сут с постепенным повышением дозы до 20 мг/сут.

На фоне лечения отмечались нормализация артериального давления у большинства (8 из 9) пациентов, сниже-

ние уровня холестерина липопротеинов низкой плотности и коэффициента атерогенности (у 3 пациентов, получавших статины). За весь период наблюдения в группе пациентов с ДЭ не развились инсульт, инфаркт миокарда или другие сосудистые события. Улучшение субъективного состояния, настроения и увеличение повседневной активности наблюдалось в большинстве (7 из 9) случаев. При повторном нейропсихологическом обследовании отмечено улучшение показателей когнитивных функций.

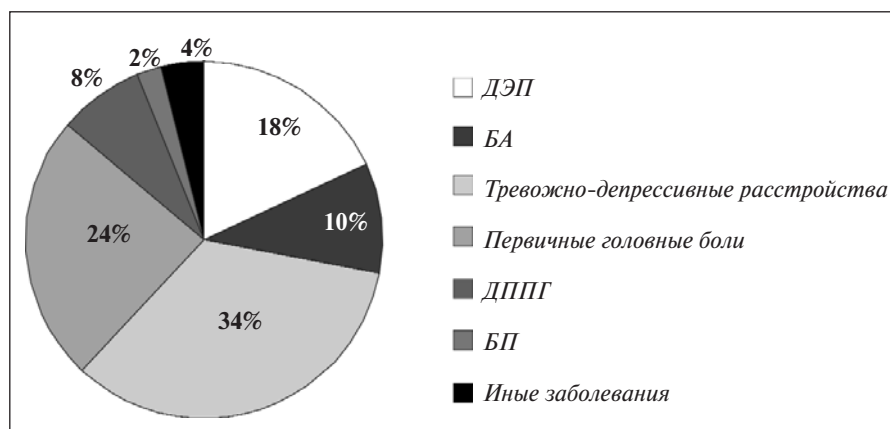
У 5 (10%) пациентов при нейропсихологическом обследовании наблюдались КН (значительные нарушения памяти, конструктивного праксиса) и изменения при КТ или МРТ, характерные для нейродегенеративного заболевания (болезни Альцгеймера – БА), в виде атрофии медиальных отделов височных долей при отсутствии или незначительных признаках сосудистого поражения головного мозга. Все пациенты были доставлены на первичный прием родственниками, которые отмечали у них грубые расстройства памяти, особенно на недавние события, нарушение ориентировки, как в пространстве, так и во времени, инертность, безучастность к происходящему. Большинство (4 из 5) пациентов не могли выходить на улицу без сопровождения. В качестве средств, улучшающих когнитивные функции, всем пациентам назначены акатинола мемантин с постепенной титрацией дозы до 20 мг/сут, а также ингибиторы центральной ацетилхолинэстеразы (2 пациента получали донепизил 5–10 мг/сут, 3 пациента – галантамин по 12 мг/сут). Все пациенты были проконсультированы психиатром, который подтвердил диагноз БА и выраженных КН, в связи с выраженными психотическими расстройствами 4 пациента получали кветиапин 25 мг/сут на ночь. Пациентам с артериальной гипертензией назначены антигипертензивные средства, у них нормализовалось артериальное давление.

За весь период наблюдения в этой группе пациентов не развились инсульт, инфаркт миокарда или другие сосудистые события. Родственники всех 5 пациентов отмечали увеличение у них повседневной активности, опрятности, нормализацию сна и относительную стабильность настроения. Повторные исследования (с интервалом 3–12 мес) когнитивных функций не показали нарастания КН.

Клинические характеристики пациентов с ДЭ и другими заболеваниями, которые длительно расценивались как ДЭ, представлены в таблице.

Как видно из данных, представленных в таблице, пациенты с другими заболеваниями, в сравнении с пациентами с ДЭ, достоверно реже имели существенный атеросклеротический ( $\geq 50\%$ ) стеноз сонной артерии, ишемическую болезнь сердца, признаки сосудистого поражения головного мозга по данным КТ или МРТ. Ни у одного из пациентов этих групп при нейропсихологическом обследовании не выявлено КН.

Всем пациентам с первичной головной болью (8 пациентов с головной болью напряжения, 3 пациента с мигренью, 1 пациент с пучковой головной болью) назначено лечение, отмечены снижение частоты и интенсивности го-



Заболевания, установленные у 50 пациентов, которые длительно наблюдались в поликлинике с диагнозом ДЭ. ДППГ – доброкачественное пароксизмальное позиционное головокружение

ловной боли, улучшение общего самочувствия. Пациенты с тревожными и(или) депрессивными расстройствами были проконсультированы психиатром, стали получать антидепрессанты и(или) анксиолитики, психотерапию; на фоне лечения зафиксированы значительное улучшение состояния, исчезновение или существенный регресс жалоб, которые расценивались как проявление хронического цереброваскулярного заболевания. У 4 пациентов с ДППГ проводилась вестибулярная гимнастика с положительным эффектом. Всем пациентам с артериальной гипертензией были назначены антигипертензивные средства с целью нормализации артериального давления.

**Обсуждение.** Результаты исследования показали, что только у 28% пациентов, наблюдающихся в поликлинике с диагнозом ДЭ, выявлены КН, при этом почти у половины из них более вероятным был диагноз БА, чем сосудистых КН или ДЭ. У остальных 72% пациентов выявлены другие заболевания, среди которых наиболее часто встречались первичная головная боль, периферическая вестибулопатия и первичные тревожные и(или) депрессивные расстройства. Большинство этих пациентов длительно наблюдались в поликлинике и получали лечение по поводу ДЭ, при этом не проводилось нейропсихологическое обследование, лечение включало преимущественно препараты, улучшающие кровоснабжение и функциональное состояние головного мозга, что отражает типичную практику амбулаторного ведения пациентов с ДЭ [9, 10].

Для хронической сосудистой патологии головного мозга, обычно определяемой в нашей стране как ДЭ и в большинстве стран как сосудистые КН, характерно нарушение исполнительных функций вследствие дисрегуляторного синдрома, обусловленного дисфункцией лобных долей [3–5]. При обследовании пациента с ДЭ необходимы тщательный сбор анамнеза, беседа с родственниками, нейропсихологическое обследование, оценка эмоционального статуса (для выявления депрессии), а также общий и биохимический анализ крови, серологические исследования на сифилис и ВИЧ-инфекцию, исследование внечерепных и внутричерепных артерий (дуплексное сканирование, транскраниальная доплерография), нейровизуализационное исследование головного мозга (КТ, МРТ).

До включения в настоящее исследование пациенты с ДЭ и БА не проходили нейропсихологического обследования,

*Клиническая характеристика пациентов с ДЭ и другими заболеваниями, которые длительно расценивались как ДЭ*

Клиническая характеристика	ДЭ (n=9; 100%)	Первичная головная боль (n=12; 100%)	Тревожные и депрессивные расстройства (n=17; 100%)	ДППГ (n=4; 100%)	Другие заболевания (n=3; 100%)
Стеноз сонной артерии ≥50%	3 (33)	0*	0*	0*	0*
Артериальная гипертензия	9 (100)	5 (42)	3 (20)*	1 (25)*	0*
Ишемическая болезнь сердца	8 (89)	0*	0*	0*	0*
КН	2 (22)	0*	0*	0*	0*
Головная боль	4 (44)	12 (100)*	7 (40)	1 (25)	0*
Головокружение	5 (56)	4 (33)	12 (70,5)	4 (100)	0*
Средняя или повышенная тревожность	2 (22)	7 (58)	17 (100)*	1 (25)	0*
Средняя или повышенная депрессия	3 (33)	1 (8)	13 (75,5)	0*	0*
Признаки сосудистого поражения головного мозга по данным КТ или МРТ	9 (100)	1 (8)*	0*	1 (25)*	0*

**Примечание.** В скобках – процент больных. \* – достоверные различия ( $p < 0,05$ ) в сравнении с группой ДЭ.

которое, к сожалению, крайне редко проводится в амбулаторных условиях, и поэтому даже в случаях выраженных КН они не получали акатинола мемантин и(или) ингибиторы центральной ацетилхолинэстеразы, которые являются наиболее эффективными средствами при выраженных КН [5–7].

Ведение пациентов с ДЭ (сосудистыми КН) направлено на профилактику инсульта и прогрессирование цереброваскулярного заболевания, улучшение когнитивных функций, эмоционального статуса и коррекцию других возможных нарушений [5–7]. Важно отметить, что до включения в исследование все пациенты с ДЭ получали в основном курсовое лечение вазоактивными и метаболитическими препаратами с целью улучшения кровоснабжения головного мозга, при этом не проводилась адекватная профилактика инсульта, при выраженных КН не назначались противодementные средства. Полученные данные отражают реальную ситуацию в нашей стране: недостаточно эффективная терапия сосудистой патологии головного мозга и БА, когда пациенты не получают эффективной профилактики инсульта и лекарственных средств, способных улучшить когнитивные функции.

Ведение пациентов с БА основывается на психологических и поведенческих методах лечения, социальной и бытовой помощи, для улучшения когнитивных функций эффективны когнитивный тренинг и лекарственные средства: акатинола мемантин и(или) ингибиторы центральной ацетилхолинэстеразы [11]. Большинство пациентов с БА длительно (несколько лет) состояли на учете в поликлинике с диагнозом ДЭ и получали, как правило, курсовое лечение

препаратами для улучшения кровоснабжения головного мозга, при этом не использовались противодementные средства. Результаты нашего исследования указывают на плохую диагностику БА: часто пациенты даже классическими проявлениями заболевания наблюдаются с ошибочным диагнозом хронического сосудистого поражения головного мозга. У наших пациентов назначение даже комбинированной противодementной терапии (акатинола мемантин + ингибитор центральной ацетилхолинэстеразы) привело лишь к незначительному улучшению, что во многом связано с тем, что все они имели выраженную степень КН.

Результаты исследования показывают эффективность применения акатинола мемантина в амбулаторной практике у пациентов с ДЭ и БА. Применение мемантина гидрохлорида (акатинола мемантин), неконкурентного антагониста N-метил-D-аспартат (NMDA) рецепторов, может рассматриваться как патогенетическая терапия при БА и других деменциях, направленная на уменьшение эксцитотоксичности и патологического накопления кальция в нейронах [3–5, 11].

Эффективность и безопасность акатинола мемантина установлены в нескольких рандомизированных двойных слепых плацебоконтролируемых исследованиях как при легкой [12], так и при умеренной и выраженной деменции [13, 14]. Показано, что добавление акатинола мемантина к ингибиторам центральной ацетилхолинэстеразы на стадии умеренной и выраженной деменции сопровождается улучшением как когнитивных функций, так и поведения пациентов, облегчает уход за ними [15, 16]. Комбинированный



анализ трех больших плацебоконтролируемых исследований, посвященных применению акатинола мемантина при умеренной или выраженной деменции, показал достоверное улучшение поведения пациентов, включая показатели возбуждения и агрессивности [17]. В более позднем метаанализе установлено положительное влияние акатинола мемантина на поведение пациентов, при этом отмечено, что такое лечение ассоциируется с улучшением состояния обслуживающих лиц и отдалает время, когда необходимо направить пациента в интернат в связи с тяжестью его состояния [18]. Длительное наблюдение (22,5 мес) пациентов, страдающих умеренной или выраженной деменцией, показало, что комбинированная терапия (донепизил+акатинола мемантин) приводит к достоверному улучшению показателей шкалы деменции и повседневной жизненной активности пациентов [19]. При наблюдении 943 пациентов с БА установлено, что комбинированная терапия достоверно увеличивает время, которое пациент может находиться в семье, поскольку не требуется его госпитализация в интернат [20]. Улучшение под влиянием акатинола мемантина когнитивных функций при легкой или умеренной сосудистой деменции показано в двух больших рандомизированных плацебоконтролируемых исследованиях; при этом нежелательные реакции в группе пациентов с сосудистой деменцией, принимавших

мемантин, были минимальны в сравнении с группой плацебо, что особенно важно в случаях высокого риска нежелательных реакций [21, 22]. В настоящее время применение мемантина рассматривается как возможное средство лечения таких нарушений поведения, как повышенная возбудимость и агрессивность у пациентов с деменцией [18].

Таким образом, только у части пациентов, наблюдающихся в поликлинике с диагнозом ДЭ, диагноз ДЭ или БА устанавливается после комплексного обследования, включая нейропсихологическое тестирование. У значительной части пациентов выявляются другие заболевания (первичная головная боль, периферическая вестибулопатия, первичные тревожные и депрессивные расстройства и др.), при которых нет КН и признаков сосудистого поражения по результатам КТ или МРТ. Диагностика и эффективное лечение этих заболеваний в большинстве случаев приводят к положительному результату. Ведение пациентов с ДЭ и БА направлено на профилактику инсульта, улучшение когнитивных функций, эмоционального статуса и коррекцию других возможных нарушений. Результаты исследования показывают эффективность акатинола мемантина при ДЭ и БА, которая в амбулаторной практике обычно скрывается под маской ДЭ и часто диагностируется только на стадии выраженных КН.

## ЛИТЕРАТУРА

- Шмидт ЕВ, Лунев ДК, Верещагин НВ. Сосудистые заболевания головного и спинного мозга. Москва: Медицина; 1976. С. 227–44. [Shmidt EV, Lunev DK, Vereshchagin NV. *Sosudistye zabolevaniya golovnogo i spinnogo mozga* [Vascular diseases of a head and spinal cord]. Moscow: Meditsina; 1976. P. 227–44].
- Шмидт ЕВ. Классификация сосудистых поражений головного и спинного мозга. Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 1985;(9):1281–8. [Schmidt EV. Classification of vascular damages of a head and spinal cord. *Zhurnal nevropatologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 1985;(9):1281–8. (In Russ.)].
- Яхно НН. Когнитивные расстройства в неврологической клинике. Неврологический журнал. 2006;11(Прил. 1):4–12. [Yakhno NN. Cognitive frustration in neurologic clinic. *Nevrologicheskii zhurnal*. 2006;11(Suppl. 1):4–12. (In Russ.)].
- Яхно НН, Захаров ВВ, Локшина АБ и др. Деменции. Москва: МЕД-пресс-информ; 2011. [Yakhno NN, Zakharov VV, Lokshina AB, et al. *Dementsii* [Dementias]. Moscow: MED-press-inform; 2011].
- O'Brien J, Ames D, Gustafson L, et al., editors. Cerebrovascular disease, cognitive impairment and dementia. 2<sup>nd</sup> ed. London, New York: Martin Dunitz; 2004.
- Gorelick PB, Scuteri A, Black SE, et al. Vascular contributions to cognitive impairment and dementia: a statement for healthcare professionals from the american heart association/american stroke association. *Stroke*. 2011 Sep;42(9):2672–713. doi: 10.1161/STR.0b013e3182299496. Epub 2011 Jul 21. Review.
- Gorelick PB, Pantoni L. Advances in vascular cognitive impairment. *Stroke*. 2013 Feb;44(2):307–8. doi: 10.1161/STROKEA-NA.111.000219. Epub 2013 Jan 15. Review.
- Яхно НН, Парфенов ВА, Алексеев ВВ. Головная боль. Москва: Ремедиум; 2000. С. 45–52. [Yakhno NN, Parfenov VA, Alekseev VV. *Golovnaya bol'* [Headache]. Moscow: Remedium; 2000. P. 45–52].
- Парфенов ВА. Дисциркуляторная энцефалопатия: дифференциальный диагноз и лечение. Клиницист. 2008;(1):38–44. [Parfenov VA. Dyscirculatory encephalopathy: differential diagnosis and treatment. *Klinitsist*. 2008;(1):38–44. (In Russ.)].
- Парфенов ВА, Замерград МВ, Мельников ОА. Головокружение: диагностика и лечение, распространенные диагностические ошибки. Москва: МИА; 2011. [Parfenov VA, Zamergrad MV, Mel'nikov OA. *Golovokruzhenie: diagnostika i lechenie, rasprostranennye diagnosticheskie oshibki* [Dizziness: diagnostics and treatment, widespread diagnostic mistakes]. Moscow: MIA; 2011].
- Парфенов ВА, Захаров ВВ, Преображенская ИИ. Когнитивные расстройства. Москва: Ремедиум; 2014. 192 с. [Parfenov VA, Zakharov VV, Preobrazhenskaya II. *Kognitivnyye rasstroistva* [Cognitive frustration]. Moscow: Remedium; 2014. 192 p.].
- Peskind ER, Potkin SG, Pomara N, et al. Memantine treatment in mild to moderate Alzheimer disease: a 24-week randomized, controlled trial. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2006 Aug;14(8):704–15.
- Winblad B, Poritis N. Memantine in severe dementia: results of the 9M-Best Study (Benefit and efficacy in severely demented patients during treatment with memantine). *Int J Geriatr Psychiatry*. 1999 Feb;14(2):135–46.
- Reisberg B, Doody R, Stoffler A, et al. Memantine in moderate-to-severe Alzheimer's disease. *N Engl J Med*. 2003 Apr 3;348(14):1333–41.
- Tariot PN, Farlow MR, Grossberg GT, et al. Memantine treatment in patients with moderate to severe Alzheimer's disease already receiving donepezil: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2004 Jan 21;291(3):317–24.
- Van Dyck CH, Schmitt FA, Olin JT; Memantine MEM-MD-02 Study Group. A responder analysis of memantine treatment in patients with Alzheimer disease maintained on donepezil. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2006 May;14(5):428–37.
- Wilcock GK, Ballard CG, Cooper JA, Loft H. Memantine for agitation/aggression and psychosis in moderately severe to severe Alzheimer's disease: a pooled analysis of 3 studies. *J Clin Psychiatry*. 2008 Mar;69(3):341–8.
- Grossberg GT, Pejovic V, Miller ML, Graham SM. Memantine therapy of behavioral symptoms in community-dwelling patients with moderate to severe Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2009;27(2):164–72. doi: 10.1159/000200013. Epub 2009 Feb 5. Review.
- Atri A, Shaughnessy LW, Locascia JJ, Growdon JH. Long-term course and effectiveness of combination therapy in Alzheimer's disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2008

Jul-Sep;22(3):209–21. doi:  
10.1097/WAD.0b013e31816653bc.

20. Lopez OL, Becker JT, Wahed AS, et al. Long-term effects of the concomitant use of memantine with cholinesterase inhibition in Alzheimer disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2009 Jun;80(6):600–7.

doi: 10.1136/jnnp.2008.158964.  
Epub 2009 Feb 9.

21. Orgogozo JM, Rigaud AS, Stomffler A, et al. Efficacy and safety of memantine in patients with mild to moderate vascular dementia: a randomized, placebo-controlled trial (MMM 300). *Stroke*. 2002 Jul;33(7):1834–9.

22. Wilcock G, Mombius HJ, Stomffler A; MMM 500 Group. A double-blind, placebo-controlled multicentre study of memantine in mild to moderate vascular dementia (MMM500). *Int Clin Psychopharmacol*. 2002 Nov;17(6):297–305.

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.