

УДК 616.12-008.331.1-08

Сравнительный анализ когнитивной функции у пациентов с гипертонической болезнью на фоне приема пирибедила

Е.В. ПОРТНОВА, Н.Н. КРЮКОВ

Самарский государственный медицинский университет

Портнова Екатерина Валерьяновна

аспирант кафедры внутренних болезней.

443096, г. Самара, ул. Клиническая, д. 35, кв. 37

тел. (846) 2412-460, e-mail: lika155@mail.ru

В исследование включено 39 пациентов, страдающих гипертонической болезнью 2-й стадии. Пациенты были разделены на две группы. В группе сравнения (n=17) пациенты получали антигипертензивное лечение и гиполипидемическую терапию. В основной группе (n=22) дополнительно к комплексному лечению проводили курс терапии пирибедилом. Длительность терапии составляла 90 дней. Эффективность проводимого лечения оценивалась на основании жалоб пациента, данных MoCa-теста. Полученные данные показали, что применение лечения, включающего пирибедил, позволило улучшить когнитивную функцию пациентов. У пациентов группы сравнения динамика показателей свидетельствовала о менее выраженной стабилизации состояния.

Ключевые слова: гипертоническая болезнь, когнитивная функция, пирибедил.

Comparative analysis of cognitive function in patients with hypertension receiving piribedil

E.V. PORTNOVA, N.N. KRUKOV

Samara State Medical University

39 patients with hypertension of the second stage were surveyed in research. Patients were divided into two groups. Patients of the experimental group (n=17) received an antihypertensive treatment and hypocholesterolemic therapy. Patients of the main group (n=22) in addition to complex treatment had a course of piribedil therapy. Duration of therapy was 90 days. The effectiveness of the treatment was estimated on the basis of complaints of patients and MoCa test. The findings showed that a complex of treatment including piribedil allowed improving the cognitive function of patients. A change in indicators of patients of the experimental group was indicative of less expressed stabilization of state.

Key words: hypertension, cognitive function, piribedil.

Артериальная гипертония (АГ) является одним из важнейших социально-значимых заболеваний ввиду ее широкой распространенности, высокой летальности и мощного риска развития сердечно-сосудистых осложнений [1].

По материалам обследования, проведенного в рамках целевой Федеральной программы «Профилактика и лечение АГ в Российской Федерации», распространенность АГ среди населения в 2009 г. составила 40,8% (у мужчин — 36,6%, у женщин — 42,9%), осведомленность больных АГ о наличии заболевания составляет 83,9-87,1%, принимают антигипертензивные препараты 69,5% больных АГ, из них эффективно лечатся 27,3%, а контролируют АД на

целевом уровне 23,2% пациентов [2]. Распространенность АГ в Российской Федерации в 2006 г., по данным того же автора, 39,5% (среди женщин выше, чем среди мужчин — 40,4% против 37,2), осведомленность о наличии АГ — 77,9% (выше среди женщин — 80,3% против 75 у мужчин), лечатся 59,4% населения (женщины — 63,1% против 53,1% среди мужчин), причем эффективно 21,5% (22,5% женщин и 20,5% мужчин) [3]. Таким образом, к 2009 г. распространенность АГ в РФ продолжает увеличиваться. Однако осведомленность населения о наличии заболевания возросла почти на 10%, так же как и количество пациентов, принимающих антигипертензивные препараты, достигло

69,5% по сравнению с 59,4% по данным 2006 года. Однако по-прежнему остается низким процент пациентов, которые лечатся эффективно. Вклад АГ и ее осложнений в смертность лиц среднего возраста в 1999 г. составлял 40% [4].

В настоящее время в структуре причин смертности населения России смертность от болезней системы кровообращения увеличилась и составляет 55,4%. Из них на долю цереброваскулярных болезней — одного из основных осложнений артериальной гипертензии — приходится 37,6% [5].

По данным ВОЗ, в 2008 году в мире от ССЗ умерло 17,3 млн человек. К 2030 г. эта цифра составит 23,6 млн человек, главным образом за счет болезней сердца, цереброваскулярных заболеваний и их осложнений, которые, по прогнозам, останутся единственными основными причинами смерти населения Земного шара [6]. Вероятно, это связано с тем, что происходит сокращение численности населения на фоне общего старения популяции и роста количества пожилых людей. Так, в настоящее время в РФ из 143 474 000 человек 46 772 524 — люди пожилого возраста [7, 8].

Цереброваскулярная патология на фоне артериальной гипертензии является одной из главных причин когнитивных нарушений в пожилом возрасте. Нарушения когнитивных процессов, выявляемые при нейропсихологическом тестировании, но не приводящие к социальной дезадаптации, классифицируются как додементные формы изменения интеллекта. Интерес к ним обусловлен очевидным увеличением распространенности деменции в последние десятилетия. Гипертоническая болезнь, как известно, поражает сосуды небольшого калибра. Анатомические особенности кровоснабжения головного мозга таковы, что при гипертоническом артериолосклерозе поражаются в первую очередь подкорковые базальные ганглии и глубинные отделы белого вещества [9].

Патоморфологически в указанных структурах выявляются лакунарные инфаркты и лейкоареоз. В данных случаях поражение глубинных отделов белого вещества головного мозга приводит к разобщению лобных долей и подкорковых базальных ганглиев. Результатом этого процесса становится вторичная дисфункция лобных долей головного мозга. В когнитивной сфере это проявляется недостаточностью «исполнительных» функций: снижается внимание, уменьшается скорость обработки информации, нарушается способность к обобщениям, выявлению сходств и различий, вынесению умозаключений. В мнестической сфере отмечается нарушение кратковременной (оперативной) памяти при относительной сохранности памяти на события жизни. Следует заметить, что данные о распространенности сосудистой деменции носят весьма приблизительный характер и этому вопросу посвящено сравнительно небольшое число работ [10].

Л. Backman и соавт. показали, что с возрастом уменьшается число и плотность дофаминовых рецепторов в структуре мозга и сокращается содержание дофамина в подкорковых образованиях головного мозга. Как следствие, кроме моторных — обеднение мимики, брадифрения, согбенная поза, шаркающая походка, развиваются и «дофамин-чувствительные» когнитивные симптомы. С возрастом на фоне сосудистых заболеваний снижается быстрота реакции, становится труднее усваивать и реализовывать новую программу действия, снижается уровень внимания и объем оперативной памяти. Наиболее значительные изменения происходят в возрастном промежутке между 45-60 годами. В дальнейшем прогрессирование возрастных когнитивных нарушений происходит крайне медленно [11].

В нашей стране наиболее серьезным исследованием в этой области, организованным кафедрой нервных болезней ММА им. И.М. Сеченова, стала всероссийская

программа «ПРОМЕТЕЙ» [12]. Было установлено, что у пациентов старше 60 лет субъективные расстройства памяти и умственная утомляемость имеют место у 83% пациентов. Объективно подтверждаемые с помощью тестов, когнитивные нарушения разной степени выраженности встречаются у 68% пациентов. Додементные расстройства составляют 44%. У 17% пожилых лиц, обратившихся к неврологу и имевших жалобы на снижение памяти, при кратком нейропсихологическом исследовании не выявляются отклонения, тогда как у 52% из них констатированы додементные когнитивные нарушения, а почти у 1/3 диагностирована деменция. Полученные данные вполне сопоставимы с результатами ряда других авторов, показавших, что отчетливые додементные когнитивные расстройства могут иметь место у 11-25% лиц пожилого возраста [13-15].

В последнее десятилетие проведены исследования, посвященные когнитивному дефициту на фоне сердечно-сосудистой патологии у пожилых пациентов. Крупные исследования, включавшие пациентов среднего возраста, не проводились. Не достигнут консенсус по тактике ведения пациентов с этой патологией для профилактики церебро-васкулярных осложнений. С практической точки зрения оценку когнитивной дисфункции следует рассматривать как один из перспективных путей раннего прогнозирования интеллектуально-мнестических расстройств, которые длительное время могут протекать бессимптомно на фоне основного заболевания сердечно-сосудистой системы. В настоящее время наиболее надежным способом объективизации состояния когнитивных функций является нейропсихологическое тестирование. Часто употребляемая в мировых исследованиях шкала MMSE не способна выявить додементные формы когнитивных нарушений. Чувствительность ее 18%, специфичность — 100%. Рекомендованными к применению являются следующие шкалы — тест слухоречевой памяти Рея, тест батареи лобной доли, тест избирательного напоминания Бушке, «логическая память» Векслеровской шкалы памяти, тест рисования часов и т.д. Но некоторые из них также малоинформативны для додементных нарушений, а на проведение некоторых из них уходит много времени.

Необходимо, чтобы используемые шкалы были валидизированы по отношению к додементным когнитивным нарушениям, поскольку значительное число нейропсихологических методов, разработанных для оценки когнитивных нарушений у пациентов с деменцией, нечувствительны к более легким формам когнитивных расстройств [15-17]. Такой шкалой является Монреальская шкала оценки когнитивных функций (MoCA-тест), чувствительность которой к додементным формам когнитивной дисфункции составляет 90%. Специфичность метода — 87% [18, 19].

Исходя из вышесказанного, для определения когнитивной функции у недостаточно леченых пациентов в исследовании использовался MoCA-тест. Учитывая недостаточность медиаторных систем в развитии когнитивного дефицита, мы исследовали действие пирибедила, усиливающего как дофаминергическую, так и норадренергическую передачу, на выраженность когнитивных нарушений. Это, возможно, позволит осуществлять профилактику развития деменции у пациентов с ГБ [20].

Цель исследования — провести сравнительный анализ показателей когнитивной функции пациентов с гипертонической болезнью II стадии, 1-2-й степени повышения артериального давления (АД), неэффективно леченых и не достигавших целевых цифр АД без сопутствующей патологии на фоне приема пирибедила.

Материал и методы исследования

В исследование принимали участие 39 пациентов мужского и женского пола. Все имели клинически установленный диагноз гипертонической болезни (ГБ) II стадии с

уровнем артериального давления 1–2-й степени. Диагноз гипертонической болезни верифицирован на основании данных анамнеза, клинической картины, данных биохимического анализа крови, инструментальных методов обследования — электрокардиографии (ЭКГ), эхокардиографии, суточного мониторирования артериального давления, ультразвукового исследования почек, дуплексного сканирования брахиоцефального ствола (ДС БЦС). Больных отбирали с помощью методики стратифицированной рандомизации с применением критериев включения и исключения. Группу контроля составляли 40 практически здоровых мужчин и женщин с нормальными цифрами АД. Все исследуемые были сопоставимы по полу, возрасту, индексу массы тела, получаемой антигипертензивной терапии и сопутствующей патологии.

Наряду с антигипертензивной терапией, с гиполипидемической целью применяли ранее назначенные, наиболее изученные и эффективные статины (розувастатин-10мг, аторвастатин-20 или 40 мг и симвастатин-40мг) в произвольных дозировках.

Критериями включения пациентов в исследование были установленный диагноз ГБ II стадии, 1–2-й степени повышения артериального давления (АД) длительностью не менее 2 лет, в соответствии с критериями Российских рекомендаций по диагностике и лечению артериальной гипертензии 2010 года; II стадия заболевания была выставлена на основании наличия ГЛЖ по данным ЭХО-КГ; подписанное информативное согласие на участие в исследовании; пациенты, лечащиеся нерегулярно, не достигающие целевых уровней АД; наличие среднего или высшего образования.

В исследование не включались пациенты с сопутствующей патологией, способствующей развитию аритмий сердца — стенокардией, инфарктом миокарда в анамнезе, клапанной патологии сердца, заболеваниями щитовидной железы, кардиомиопатией, хронической сердечной недостаточностью, фракцией выброса (ФВ) сердца менее 50%, признаками желудочкового предвозбуждения, синдромом слабости синусового узла; была исключена почечная и печеночная недостаточность. Болезни, способствующие развитию когнитивного дефицита, — злоупотребление алкоголем, наркомания, органическая церебральная патология, травмы головного мозга, наличие психических расстройств, включая диагностированную депрессию, ожирение, сахарный диабет, транзиторную ишемическую атаку (ТИА), острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), атеросклеротические стенозы сонных артерий; возраст более 60 лет и менее 45 лет; длительность ГБ более 10 лет; полные БНПГ; тромбоэмболические эпизоды различной локализации в анамнезе; тяжелые острые или хронические заболевания; прием препаратов, влияющих на когнитивную функцию; вторичный характер артериальной гипертензии; регулярное лечение с контролем АД на уровне целевых цифр; результат краткой шкалы оценки психического статуса (шкала MMSE) менее 26 баллов [21].

Таблица 2.
Клинические проявления у обследованных пациентов

Жалобы пациентов	Пациенты с ГБ (n=39)
Ощущения тяжести в голове, частые головные боли	31 (79,4%)
Головокружения	25 (64,1%)
Трудности в подборе слов	18 (46,1%)
Раздражительность, быстрая утомляемость	34 (87,1%)
Дневная сонливость	22 (56,4%)
Ослабление интереса к окружающему	19 (48,7%)
Ослабление памяти	30 (76,9%)

По Монреальской шкале оценки когнитивных функций (MoCa-тест) имели менее 26 баллов 39 пациентов, включенных в исследование. Тестирование по Монреальской шкале оценки когнитивных функций проводилось по стандартной методике (www.mocatest.org). Эта шкала оценивает различные сферы: внимание и концентрацию, исполнительные функции, память, речь, зрительно-конструктивные навыки, абстрактное мышление, счет и ориентацию. Время для проведения MoCa-теста составляет не более 7–10 мин. Максимально возможное количество баллов — 30; 26 баллов и более считается нормальным. MoCa-тест представляет собой краткий когнитивный инструмент скрининга с высокой чувствительностью и специфичностью (90 и 87% соответственно) для выявления когнитивной дисфункции у пациентов со значениями теста MMSE более 26 [15–17].

Методом случайной рандомизации 39 пациентов были поделены на две группы. В первой, основной (n=22), пациенты получали препарат пирибедил в дозе 50 мг/сутки в один прием в течение 3 месяцев и ранее назначенную терапию. Группа сравнения оставалась только на ранее назначенной терапии. Базовая терапия достоверно не отличалась в обеих группах.

При проведении статистической обработки полученных результатов применялся параметрический метод Стьюдента, использовался пакет прикладных программ STATISTICA 6 с компьютерной обработкой программы StatSoft с использованием статистического анализа медицинских данных (О.Ю. Реброва).

Результаты исследования и их обсуждение

Клиническая характеристика пациентов, принимавших участие в исследовании, представлена в таблице 1.

Таблица 1.
Клиническая характеристика пациентов

Показатели	Контрольная n=40	Основная n=39
Возраст, лет	51,0±0,8	53,6±0,7
ИМТ, кг/м ²	27,2±0,6	27,9±0,3
САД, мм рт. ст.	115,3±1,4	144,2±2,2*
ДАД, мм рт. ст.	72,5±1,2	85,9±1,2*
Время АГ, лет	0	6,5±0,2*

*Примечания: * — достоверная разница с контрольной группой (p<0,05)*

Мужчин и женщин в основной группе было 20/19 соответственно, средний возраст пациентов составлял 53,6±0,7 года.



Таблица 3.
Динамика клинических проявлений у обследованных пациентов

Клинические проявления у больных	Основная группа (n=22)		Группа сравнения (n=17)	
	Исходно	Через 3 мес.	Исходно	Через 3 мес.
Ощущения тяжести в голове, частые головные боли	17 (77,3%)	8 (36,4%)	14 (82,1%)	12 (70,8%)
Головокружения	14 (64,6%)	7 (31,8%)	11 (64,2%)	10 (58,1%)
Трудности в подборе слов	10 (45,5%)	5 (22,7%)	8 (47,4%)	8 (47,4%)
Раздражительность, быстрая утомляемость	19 (86,4%)	5 (22,7%)	15 (88,1%)	14 (82,1%)
Дневная сонливость	12 (54,5%)	6 (27,3%)	10 (58,1%)	12 (70,8%)
Ослабление интереса к окружающему	8 (36,4%)	6 (27,3%)	11 (64,2%)	12 (70,8%)
Ослабление памяти	18 (84,4%)	10 (45,5%)	12 (70,8%)	10 (58,1%)

Таблица 4.
Динамика показателей нейропсихологического тестирования обследуемых пациентов

Когнитивные функции	Основная группа (n=22)		Группа сравнения (n=17)	
	Исходно	Через 3 мес.	Исходно	Через 3 мес.
Внимание и счет	4,8±0,4	5,5±0,4*	4,7±0,3	4,5±0,4
Память	3,7±0,5	3,8±0,9	3,9±0,3	3,8±0,6
Речь	5,3±1,1	5,5±1,4	5,7±1,3	5,4±1,4
Мышление и абстракция	1,3±0,4	1,6±0,3*	1,2±0,5	1,1±0,6
Праксис	4,3±0,4	4,8±0,6*	4,4±0,5	4,6±0,4
Общий балл МоСа теста	24±0,8	26±0,4*	24±1,2	25±0,6

* $p < 0,05$ — достоверная разница с контрольной групп через 3 месяца

Исследования второй половины XX века свидетельствуют, что возрастное ухудшение когнитивных функций начинается достаточно рано, а именно с 30-40 лет. Когнитивная дисфункция характеризуется жалобами на ослабление памяти, снижение умственной работоспособности и интереса к окружающему, дневной сонливостью, раздражительностью, быстрой утомляемостью и другими расстройствами, преимущественно нейродинамической или дизрегуляторной природы. Как правило, указанные нарушения сопровождаются легким снижением фона настроения, жалобами на головную боль, несистемное головокружение, шум, тяжесть или ощущение «несвежести» в голове, быструю утомляемость, могут быть также нарушения сна. Основные жалобы исследуемой группы пациентов с ГБ представлены в таблице 2.

Длительность лечения прибибидом основной группы составила в среднем $81 \pm 6,6$ дней. Динамика жалоб на фоне лечения представлено в таблице 3.

Имели $24 \pm 0,8$ балла 39 пациентов с ГБ, включенных в исследование, что достоверно отличалось от показателей контрольной группы — $27 \pm 1,6$. В результате проведенного исследования у пациентов были выявлены изменения показателей когнитивной функции, динамика данных ней-

ропсихологического тестирования (НПТ) представлена в таблице 4.

При проведении НПТ через 3 месяца пациентам группы сравнения трудно было сосредоточиться на выполнении заданий и это сопровождалось замедленностью выполнения тестов — $8 \pm 0,4$ мин. ($6 \pm 0,4$ мин. в основной группе; $p < 0,05$). Память страдала незначительно, и ее показатели недостоверно отличались в двух группах.

Проведенное исследование показало положительное влияние применения прибибида на когнитивные функции: счет, праксис, нейродинамические функции — быструю истощаемость больного, резкое сужение объема внимания и нарушение его концентрации, что подтверждает достоверное улучшение общего балла МоСа-теста на фоне лечения.

В серии работ, в которых использовались методы функциональной нейровизуализации, было выявлено, что снижение активности дофаминергической системы у пожилых лиц достоверно коррелирует с выраженностью нейропсихологических симптомов лобной дисфункции, о чем свидетельствует наше исследование [22].

В целом полученные нами данные подтверждают результаты других авторов, показавших эффективность при-

менения пирибедила у пациентов с когнитивными нарушениями. Так, по данным D. Nagaraja, S. Jayashree (2001) [19], пирибедил в дозе 50 мг/сутки вызывал улучшение когнитивных функций, оцениваемое по MMSE у 63,3% пациентов с когнитивной дисфункцией. G. Bartoli, E. Wichrowska (1976) показали, что пирибедил в сравнении с плацебо приводит к достоверному уменьшению выраженности нарушений внимания, памяти и аффективных расстройств у пациентов с цереброваскулярной недостаточностью. В исследовании В.В. Захарова и А.Б. Локшиной (2004) [20] у больных с умеренным когнитивным расстройством пирибедил способствовал уменьшению выраженности когнитивных нарушений, связанных с лобной дисфункцией, параллельно уменьшая такие субъективные проявления, как головная боль, головокружение, снижение памяти, нарушения сна, утомляемость.

В нашем же исследовании жалоба на снижение памяти не имела решающего значения в диагностике когнитивных нарушений. Так, из 30 пациентов, которые предъявляли жалобы на снижение памяти, когнитивные функции оставались нормальными у 18 человек (60%), а в 32% случаев у пациентов с ГБ, не предъявлявших жалоб на снижение памяти, была выявлена когнитивная дисфункция.

Механизм действия пирибедила, по данным зарубежных авторов, связан с активацией дофаминовых рецепторов в лимбической системе и лобной коре, а также с блокадой α_2 -адренорецепторов, способствующей усилению норадренергической передачи в тех же отделах мозга. А также, как показывают экспериментальные данные, пирибедил, блокируя α_2 -адренорецепторы, приводит к усилению высвобождения ацетилхолина, что может вносить вклад в улучшение когнитивных функций [20].

Выводы

1. У пациентов с ГБ длительностью 6,5±0,2 года, моложе 60 лет определяется достоверное снижение когнитивной функции мозга по сравнению со здоровыми людьми.

2. Используемая в нашем исследовании Монреальская шкала оценки когнитивных функций (MoCa-тест) является валидизированной. Имеет высокий процент чувствительности и специфичности к ранним формам когнитивной дисфункции (90 и 87% соответственно). Время проведения теста было 8±0,4 мин. у пациентов в исследуемой группе.

3. Жалобы на ослабление памяти, снижение умственной работоспособности и интереса к окружающему, дневную сонливость, раздражительность, быструю утомляемость и другие жалобы преимущественно нейродинамической или дисрегуляторной природы не имели решающего значения в диагностике когнитивных нарушений.

4. Учитывая положительные эффекты пирибедила на когнитивные функции, делает его назначение перспективным для лечения и профилактики прогрессирования когнитивного дефицита.

ЛИТЕРАТУРА

1. Чазова И.Е., Ратова Л.Г. Комбинированная терапия артериальной гипертонии. — М.: Медиа Медика, 2007. — 183 с.
2. Шальнова С., Кукушкин С., Манюшкина Е., Тимофеева Т. Артериальная гипертония и приверженность терапии // Врач. — 2009. — № 12. — С. 39-42.
3. Шальнова С.А., Баланова Ю.А., Константинов В.В. и др. Артериальная гипертония: распространенность, осведомленность, прием антигипертензивных препаратов и эффективность лечения среди населения Российской Федерации // Российский кардиологический журнал. — 2006. — № 4. — С. 45-50.
4. Шальнова С.А. Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний и показатели ожидаемой продолжительности жизни населения России: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — М., 1999.
5. Оганов Р.Г., Масленикова Г.Я.. Профилактика сердечно-сосудистых и других неинфекционных заболеваний — основа улучшения демографической ситуации в России // Кардиоваскул. тер. и профил. — 2005. — № 3(1). — С. 4-9.
6. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/ru/index.html> ВОЗ. Сердечно-сосудистые заболевания // Информационный бюллетень. — 2011. — № 317.
7. Артемьев Д.В., Захаров В.В., Левин О.С. Старение и нейродегенеративные расстройства: когнитивные и двигательные нарушения в пожилом возрасте // Методические рекомендации. — М., 2005. — 48 с.
8. Маркин С.П. Нарушение когнитивных функций во врачебной практике // Методическое пособие. — Воронеж, 2008. — 42 с.
9. Яхно Н.Н., Захаров В.В. Легкие когнитивные расстройства в пожилом возрасте // Неврол. журн. — 2004. — Т. 9, № 1. — С. 4-8.
10. Дамулин И.В. Сосудистая деменция. Медэксперт Институт поликлинической медицины. — 2009. — № 4 (6). — С. 38-42.
11. Backman L., Ginovart N., Dixon R. et al. Age-related cognitive deficits mediated by changes in the striatal dopamine system // Am J Psychiatr. — 2000. — Vol. 157. — С. 635-637.
12. Захаров В.В. Всероссийская программа исследований эпидемиологии и терапии когнитивных расстройств в пожилом возрасте («Прометей») // Неврол. журн. — 2006. — Т. 11. — С. 27-32.
13. Гаврилова С.И. Мягкое когнитивное снижение — доклиническая стадия болезни Альцгеймера? // Consilium medicum. — 2005. — Т. 7, № 2. — С. 153-157.
14. 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. — Vol. 48. — P. 775-782.
15. Freitas S. et al. Montreal Cognitive Assessment: validation study for mild cognitive impairment and Alzheimer disease // Alzheimer Dis Assoc Disord. — 2013 Jan. — Vol. 27, № 1. — P. 37-43.
16. Hachinski et al. National Institute of Neurological Disorders and Stroke-Canadian Stroke Network vascular cognitive impairment harmonization standards // Stroke. — 2006 Sep. — Vol. 37, № 9. — P. 2220-41.
17. Third Canadian Consensus Conference on Diagnosis and Treatment of Dementia, Alzheimer's & Dementia // The Journal of the Alzheimer's Association. — October 2007. — Vol. 3, Issue 4.
18. Nasreddine Z.S., Phillips N.A., Bédirian V., Charbonneau S., Whitehead V., Collin I., Cummings J.L., Chertkow H. The Montreal Cognitive Assessment (MoCA): A Brief Screening Tool For Mild Cognitive Impairment // Journal of the American Geriatrics Society. — 2005. — Vol. 53. — P. 695-699.
19. Nagaraja D., Jayaashree S. Randomized study of the dopamine receptor agonist piribedil in the treatment of mild cognitive impairment // Am J Psychiatry. — 2001. — Vol. 158. — P. 1517-9.
20. Захаров В.В., Локшина А.Б. Применение препарата проноран (пирибедил) при легких когнитивных расстройствах у пожилых больных с дисциркуляторной энцефалопатией // Неврол. журн. — 2004. — Vol. 2. — P. 30-5.
21. Folstein M.F., Folstein S.E., McHugh P.R. Mini-Mental State. A practical method for grading the cognitive state // Int J Psychiatric Research. — 1975. — Vol. 12. — P. 189-98.
22. Яхно Н.Н., Лавров А.Ю. Изменения центральной нервной системы при старении. Нейродегенеративные болезни и старение (Руководство для врачей) / под ред. И.А. Завалишина, Н.Н. Яхно, С.И. Гавриловой. — М., 2001. — С. 242-61.