

АКТУАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА

НА ОСНОВЕ СОВРЕМЕННЫХ ЗАРУБЕЖНЫХ РЕКОМЕНДАЦИЙ

Статья освещает вопросы фармакотерапии болезни Альцгеймера, основанной на рекомендациях Национального института старения США. Рассмотрены возможности ранней доклинической диагностики заболевания с использованием лабораторных и нейровизуализационных маркеров бета-амилоида, нейронального повреждения. Определена роль мемантина, антагониста NMDA-рецепторов, в регуляции эксайтотоксичности при деменции альцгеймеровского типа. Показана эффективность мемантина, одобренного в США и Европе для лечения болезни Альцгеймера средней и тяжелой степени. Отмечены сочетаемость с другими лекарственными препаратами при комбинированной терапии, благоприятный профиль безопасности и хорошая переносимость препарата.

Ключевые слова: болезнь Альцгеймера, мемантин, зарубежные рекомендации.

M.V. NESTEROVA, MD, Prof.

Ural State Medical University

TOPICAL ISSUES OF DIAGNOSIS AND TREATMENT OF ALZHEIMER'S DISEASE BASED ON MODERN FOREIGN GUIDELINES

The article highlights the issues of pharmacotherapy of Alzheimer's disease based on the guidelines of the USA National Institute on Aging. It discusses the potential of early diagnosis in preclinical stages of the disease using laboratory and beta-amyloid neuroimaging markers, neuronal damage. The role of NMDA receptors antagonist memantine in the regulation of excitotoxicity in dementia of the Alzheimer's type was determined. The efficacy of memantine approved in the US and Europe for the treatment of moderate and severe Alzheimer's disease is demonstrated. The paper notes its compatibility with other drugs used in the combination therapy, favourable safety profile and good drug tolerance.

Keywords: Alzheimer's disease, memantine, foreign guidelines.

У 8–10% людей пожилого возраста выявляется деменция разной степени выраженности, причем количество лиц, страдающих выраженными когнитивными расстройствами, каждые 10 лет удваивается из-за роста численности населения преклонного возраста [1, 2, 14, 24]. В связи с этим текущее столетие небезосновательно называют столетием эпидемии деменции.

Основной причиной, приводящей к развитию синдрома деменции (по DSM V – к «большому нейрокогнитивному расстройству»), является ряд возраст-зависимых патологий. Известно, что от 50 до 70% случаев деменции связаны с болезнью Альцгеймера (БА), до 20% обусловлены сосудистой (СД) и/или смешанной деменцией (СмД). Оставшиеся 10% приходятся на лобно-височную дегенерацию, деменцию с тельцами Леви, деменцию при болезни Паркинсона (БП), прогрессирующий надъядерный паралич, болезнь Хантингтона и др. [6, 8, 28–30].

При изучении таких нейродегенеративных заболеваний нервной системы, как БА и БП, все больше внимания уделяется выявлению доклинических стадий. Ранняя диагностика этих заболеваний открывает широкие перспективы для повышения эффективности лечебных и социальных мероприятий при указанной патологии [15–18, 21].

БА является хроническим нейродегенеративным заболеванием, приводящим к прогрессирующему ухудшению когнитивных функций и снижению функциональной активности пациента [14, 18–21, 30]. Существующие критерии в практике невролога (МКБ-10, NINDS – ADRDA)

позволяют осуществлять диагностику БА только на стадии выраженных когнитивных нарушений, достигающих уровня деменции [7].

Критерии NINDS – ADRDA помогают установить только возможный и вероятный диагноз БА, в то время как для достоверного диагноза необходимо наличие специфических клинико-патоморфологических изменений. Это, в свою очередь, приводило к поздней или постмортальной диагностике БА.

Существующие критерии в практике невролога (МКБ-10, NINDS – ADRDA) позволяют осуществлять диагностику БА только на стадии выраженных когнитивных нарушений, достигающих уровня деменции

Исследования последних лет показали, что накопление бета-амилоида – необходимое, но недостаточное условие для клинической манифестации заболевания. Предполагают, что некоторые лица резистентны к нейропатологическим изменениям альцгеймеровского типа вследствие церебрального резерва, защитных генетических или других факторов [4, 5].

В связи с этим эксперты американского Национального института старения (National Institute on Aging, NIA) и Альцгеймеровской ассоциации предложили четкое разграничение клинических проявлений, патоморфологиче-

ских и патофизиологических процессов при развитии БА. Было решено, что если прижизненно обнаруживаются типичные патофизиологические признаки, отражающие патоморфологические изменения альцгеймеровского типа, то можно диагностировать заболевание на ранних стадиях.

Исследования продолжаются в плане поиска маркеров, отражающих другие звенья патогенеза нейродегенеративного процесса, таких как клеточная гибель (маркеры апоптоза), синаптическое повреждение, оксидантный стресс (изопростан), воспаление (цитокины)

Совершенствование диагностики обусловлено активным внедрением в клиническую практику новых лабораторных и нейровизуализационных методов. К ним относятся определение бета-амилоида, тау-протеина и фосфорилированного тау-протеина в цереброспинальной жидкости (ЦСЖ), позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) с F18-дезоксиглюкозой (ФДГ) и лигандами амилоида (питтсбургское вещество – PIB), волюметрическая магнитно-резонансная томография (МРТ) [11–13, 24–26]. Биомаркеры альцгеймеровской патологии предложено разделять на две категории: биомаркеры, отражающие амилоидоз, – снижение уровня бета-амилоида в ЦСЖ и отложение амилоида по данным ПЭТ с PIB; биомаркеры, отражающие нейрональную дегенерацию, – повышение уровня тау-протеина и фосфорилированного тау-протеина в ЦСЖ, снижение метаболизма в теменно-височных областях по данным ПЭТ с ФДГ, атрофия средней, базальной и латеральной височной коры, а также медиальной и латеральной теменной коры по данным МРТ. Исследования продолжаются в плане поиска маркеров, отражающих другие звенья патогенеза нейродегенеративного процесса, таких как клеточная гибель (маркеры апоптоза), синаптическое повреждение, оксидантный стресс (изопростан), воспаление (цитокины) [4, 6, 24]. Бета-амилоид может служить индикатором БА на ранних, додементных стадиях заболевания. Он может определяться за 10–20 лет до развития клинических симптомов. Биомаркеры нейронального повреждения становятся значимыми на более продвинутых стадиях заболевания, являясь индикаторами распространения и прогрессирования патофизиологического процесса [8].

Включение различных биомаркеров в диагностический алгоритм основывается на следующих положениях:

- накопление бета-амилоида является первым патологическим признаком и предшествует клиническим симптомам; это необходимое, но недостаточное условие для развития клинических симптомов когнитивных нарушений;
- биомаркеры синаптической дисфункции (по данным ПЭТ с ФДГ и функциональной МРТ) могут быть информативными на ранних стадиях, особенно при наличии изоформы гена ароЕ4;
- волюметрическая МРТ как маркер гибели нейронов имеет диагностическое значение на более поздних ста-

диях и коррелирует с выраженностью когнитивных нарушений;

- значимость биомаркеров различается на разных стадиях заболевания;

- использование нейровизуализационных маркеров более информативно для определения стадии заболевания и меняется по мере его прогрессирования [13, 25].

Экспертами NIA выделены три стадии БА: бессимптомная доклиническая; преддементная; деменция [1, 3, 5, 8]. На бессимптомной доклинической стадии использование биомаркеров является основным методом [1, 5]. Эти изменения могут соответствовать категории «легких когнитивных нарушений» [1, 5]. Кроме того, эту же доклиническую стадию предложено диагностировать у лиц с носительством патологической изоформы гена ароЕ, а также у носителей аутосомно-доминантных мутаций. B. Dubois et al. предложили выделять бессимптомных лиц, имеющих риск развития БА и доклиническую БА. Это пациенты с наличием биомаркеров альцгеймеровской патологии, у которых может не развиться клиническая стадия, и лица с носительством аутосомно-доминантных мутаций, что предполагает обязательное дальнейшее прогрессирование заболевания.

Преддементная стадия БА соответствует умеренному когнитивному нарушению (УКН). Критерии диагностики УКН как преддементной стадии БА разработаны в двух вариантах – с использованием только клинических признаков и с дополнительным определением биомаркеров [3–5]. Клинические признаки УКН сопоставимы с ранее предложенными критериями R. Petersen (1999) [9, 10] и включают следующие признаки (табл. 1).

Целесообразно дополнить клинические критерии результатами лабораторных и инструментальных методов обследования. Однако изменение уровня биомаркеров бета-амилоида может наблюдаться не только при БА, но и при амилоидной ангиопатии; изменение уровня тау-протеина часто встречается при других нейродегенеративных заболеваниях, а также при прионовой патологии. В связи с этим предложено выделять следующие группы пациентов с УКН в зависимости от степени вероятности преддементной стадии БА [11–13] (табл. 2).

B. Dubois и M.L. Albert [3, 4] для выявления пациентов с УКН альцгеймеровского типа предложили термин «продромальная БА» со следующими критериями диагностики:

Таблица 1. Клинические критерии преддементной стадии болезни Альцгеймера

Признаки, подтверждающие наличие преддементной стадии БА

1. Ухудшение когнитивных функций по сравнению с имевшимся уровнем (со слов пациента, его близких или по данным врачебного осмотра)
2. Объективное подтверждение нарушений в одной или более когнитивных сферах, включая память
3. Сохранение независимости в повседневной жизни

Признаки, отрицающие наличие преддементной стадии БА

1. Наличие деменции
2. Сосудистая травматическая или токсическая этиология когнитивных нарушений

Таблица 2. Критерии диагностики преддементной стадии болезни Альцгеймера с помощью биомаркеров

Вероятность преддементной стадии БА	Признаки
Высокая	Отсутствие маркеров бета-амилоида и нейродегенерации
Средняя	Наличие маркеров бета-амилоида или нейродегенерации
Сомнительная	Результаты исследования маркеров бета-амилоида и нейродегенерации малоинформативны
Низкая	Отсутствие маркеров бета-амилоида и нейродегенерации

1) нарушение эпизодической памяти «гиппокампального типа» (дефицит свободного запоминания, не улучшающегося при подсказке), не приводящее к тяжелому повреждению повседневной функциональной активности и недостаточное для установления деменции; 2) наличие биомаркеров, подтверждающих развитие альцгеймеровской патологии (снижение уровня бета-амилоида в ЦСЖ, отложение бета-амилоида по данным ПЭТ с лигандами амилоида).

Принцип, положенный в основу диагностики УКН, ориентированный на клинические критерии, сохраняется в критериях NIA и для стадии деменции (табл. 3).

Таблица 3. Общие критерии деменции (согласно NIA)

Уменьшение способности выполнять прежнюю работу или повседневные обязанности
Снижение когнитивных функций по сравнению с предыдущим функциональным уровнем
Когнитивные нарушения диагностируются на основании: • информации, полученной от пациента и его близких; • объективной оценки (беседа или нейропсихологическое тестирование, последнее необходимо, когда анамнез и оценка когнитивного статуса в рутинной беседе недостаточно информативны)
Когнитивные и поведенческие нарушения затрагивают как минимум две сферы: • память; • регуляторные функции; • зрительно-пространственную функцию; • речь; • изменения личности; • поведение
Нет бреда или большого психического расстройства

По сравнению с критериями МКБ-10 в новых общих критериях деменции не делается акцента на нарушениях памяти, что ранее являлось обязательным условием. Кроме того, наряду со снижением когнитивных функций равное значение имеют аффективные и поведенческие нарушения, что повышает точность диагностики фронто-темпоральной деменции.

Внесены изменения в критерии деменции альцгеймеровского типа. При этом сохранено выделение вероятной

и возможной БА и дополнительно включены критерии установления этих форм (патофизиологические маркеры). Нейровизуализация рассматривается как метод, исключающий другие причины когнитивных нарушений [25, 26]. Таким образом, установление диагноза БА проводится методом исключения.

Повышение уровня достоверности диагноза вероятной БА достигается также при наличии документального подтверждения прогрессирования заболевания и мутаций в соответствующих генах. Наличие патофизиологических признаков патологии альцгеймеровского типа повышает точность диагноза, особенно при наличии маркеров как бета-амилоида, так и нейронального повреждения (табл. 4, 5).

Анализ новых критериев БА позволяет заключить, что сделан серьезный шаг на пути повышения эффективности ранней диагностики заболевания. Еще недавно не все исследователи признавали необходимость включения в диагностический алгоритм обследования пациентов с когнитивными нарушениями методов нейровизуализации, которые сегодня прочно вошли в повседневную клиническую практику. Хотя в настоящее время в России

Таблица 4. Клинические критерии вероятной болезни Альцгеймера

Наличие общих критериев деменции
Наличие дополнительных признаков: • малозаметное начало; • наличие данных о прогрессировании когнитивных нарушений в сочетании с более выраженным дефицитом: • амнестический вариант – нарушение памяти, затрудняющее обучение и воспроизведение недавно полученной информации в сочетании с другими когнитивными нарушениями; • неамнестический вариант: нарушения речи (трудности подбора слов) + дефицит в другой когнитивной сфере; зрительно-пространственные нарушения + дефицит в другой когнитивной сфере; дисрегуляторные нарушения + дефицит в другой когнитивной сфере
Диагноз вероятной деменции альцгеймеровского типа не может быть установлен, если имеются: • выраженная цереброваскулярная болезнь; • признаки деменции с тельцами Леви; • доминирующие поведенческие нарушения; • признаки первичной прогрессирующей афазии; • признаки других неврологических или соматических заболеваний, которые могут влиять на когнитивные функции

Таблица 5. Клинические критерии возможной болезни Альцгеймера

Атипичное течение (клинические критерии соответствуют БА, но отмечается острое начало или нет сведений о прогрессировании заболевания)
Этиология носит смешанный характер; клинические критерии соответствуют БА, но имеются данные о наличии: • сопутствующей цереброваскулярной болезни; • признаков деменции с тельцами Леви; • доминирования поведенческих нарушений; • признаков первичной прогрессирующей афазии; • признаков других неврологических или соматических заболеваний, которые могут влиять на когнитивные функции

малодоступны методы верификации накопления бета-амилоида, маркеры нейронального повреждения, такие как ПЭТ с ФДГ, ОФЭКТ, МРТ с морфометрией, все шире используются не только в научных целях, но и на практике.

Основное действие мемантина заключается в обратимом блокировании постсинаптических глутаматных рецепторов. Известно, что глутамат в норме принимает участие в функционировании систем памяти и обучения. При развитии деменции происходит активация глутаматной нейротрансмиссии с гиперстимуляцией постсинаптических рецепторов

Фармакотерапия деменции при БА включает два основных класса препаратов: ингибиторы ацетилхолинэстеразы (ИХЭ) и антагонисты NMDA (N-метил-D-аспартат)-рецепторов. Использование ингибиторов холинэстеразы для лечения БА основано на подтвержденной патоморфологически, гистохимически, экспериментально и клинически теории, согласно которой когнитивные, поведенческие и функциональные расстройства при альцгеймеровской деменции объясняются дефицитом прежде всего ацетилхолина [18, 20, 21]. Для снижения холинергического дефицита могут применяться следующие препараты:

- предшественники ацетилхолина (цитиколин, холина альфосцерат);
- препараты, способствующие высвобождению ацетилхолина в синапсе (блокаторы калиевых каналов, такие как ипидакрин и др.);
- агонисты M- и H-холинорецепторов, способные усиливать действие ацетилхолина на постсинаптические рецепторы (галантамин);
- ИХЭ, блокирующие распад ацетилхолина (ривастигмин, донепезил, галантамин, ипидакрин);
- трофические факторы, повышающие жизнеспособность холинергических нейронов (церебролизин).

В качестве комбинированного лечения, а также в случае непереносимости или наличия противопоказаний для назначения ИХЭ может и должен быть использован мемантин, относящийся к группе антагонистов NMDA-рецепторов [19–21].

Мемантин был синтезирован в 1968 г. компанией Elli Lilly. Основное действие мемантина заключается в обратимом блокировании постсинаптических глутаматных рецепторов. Известно, что глутамат в норме принимает участие в функционировании систем памяти и обучения. При развитии деменции происходит активация глутаматной нейротрансмиссии с гиперстимуляцией постсинаптических рецепторов. Это, в свою очередь, вызывает эффект эксайтотоксичности, ведущий к повреждению и гибели нервных клеток под действием нейромедиаторов, способных гиперактивировать NMDA- и AMPA-рецепторы в результате избыточного входа кальция в нервные клетки. Кроме того, в ряде исследований было продемонстрировано, что мемантин способен замедлять прогрессирующее нейродегенеративное процесса за счет торможения

формирования APP (предшественник бета-амилоида, amyloid precursor protein) – трансмембранного белка, являющегося основным компонентом амилоидных бляшек при БА, а также в результате устранения фосфорилирования тау-белка, что не свойственно ни ингибиторам холинэстеразы, ни другим антидементным препаратам.

Мемантин рекомендован Европейским медицинским агентством (EMA) и Американской федеральной администрацией по контролю за продуктами и лекарственными средствами (FDA) в качестве препарата для лечения деменции при БА [20, 23, 27]. Препарат рекомендуется при умеренной степени БА в случае непереносимости или противопоказаний к применению ИХЭ и при тяжелой степени БА. Также существуют клинические исследования по применению мемантина при других типах деменции, в т. ч. при СмД [19–21].

Мемантин – один из наиболее безопасных и хорошо переносимых препаратов для терапии деменции. Побочные эффекты проявляются в основном при ускоренном титровании дозы в виде психомотормного возбуждения, беспокойства, головокружения, головной боли, утомляемости, инсомнии, тошноты, которые чаще всего устраняются снижением дозовой нагрузки. Мемантин помимо ИХЭ хорошо сочетается также с другими лекарственными средствами, в частности с препаратами кардио- и вазотропного действия, широко применяемыми в комплексной терапии СД и как сопутствующая терапия при БА и других формах деменций у пациентов с патологией сердечно-сосудистой системы. Противопоказанием к приему препарата является только повышенная чувствительность к нему.

Мемантин помимо ИХЭ хорошо сочетается также с другими лекарственными средствами, в частности с препаратами кардио- и вазотропного действия, широко применяемыми в комплексной терапии СД и как сопутствующая терапия при БА и других формах деменций у пациентов с патологией сердечно-сосудистой системы

Рекомендуют начинать терапию мемантином с дозы 5 мг/сут, еженедельно увеличивая ее на 5 мг вплоть до суточной дозы в 20 мг. Указанная схема рекомендуется при нормальном клиренсе креатинина (более 30 мл/мин). Если данный показатель менее 30 мл/мин, суточная доза не может превышать 10 мг/сут и должна быть разделена на два приема. С учетом специфики больных и вытекающих проблем с комплаентностью возможность приема препарата 1 р/сут является важным фактором. Поэтому была разработана форма, содержащая 20 мг активного вещества в одной таблетке, которая позволяет осуществлять однократный прием в сутки и при этом поддерживать оптимальную концентрацию препарата в плазме.

Мемантин является эффективным средством не только для лечения когнитивных нарушений, но и для уменьшения поведенческих расстройств, в частности агрессии,

ажитации, и рекомендуется с этой целью (уровень доказательств 1a, A). В ряде исследований показано положительное влияние препарата на некоторые поведенческие и психопатологические симптомы БА даже при отсутствии видимого улучшения или ухудшения когнитивных функций [23, 27]. При возникновении перерыва в приеме препарата и его возобновлении следует повторно провести курс титрования дозы, начиная с 5 мг/сут, несмотря на предшествующую максимальную дозу.

Все вышеперечисленное позволяет выделить следующие клинические преимущества мемантина:

- эффективность при различных формах деменций – БА, СД, СМД;
- воздействие на широкий спектр клинической симптоматики;

■ эффективность при клинических формах различной степени тяжести – от легкой до тяжелой.

Таким образом, мемантин – патогенетический лекарственный препарат, занимающий особое место в базисной антидементной терапии БА, действующий на основные патогенетические звенья заболевания и его прогрессирования. Хорошая переносимость мемантина, отсутствие серьезных побочных эффектов и сочетаемость с другими лекарственными препаратами позволяют рекомендовать его как базовое средство в комплексной фармакотерапии БА и смешанных дегенеративных процессов.



Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.

ЛИТЕРАТУРА

- Albert MS, DeKosky ST, Dickson D et al. The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging–Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheim Dement*, 2011, 7(3): 270–279.
- Davis DG, Schmitt FA, Wekstein DR et al. Alzheimer neuropathologic alterations in aged cognitively normal subjects. *J neuropathol exp neurol*, 1999, 58(4): 376–388.
- Dubois B, Feldman H, Jacova C et al. Revising the definition of Alzheimer's disease: a new lexicon. *Lancet neurol*, 2010, 9(11): 1118–1127.
- Jack CR, Knopman DS, Jagust WJ et al. Hypothetical model of dynamic biomarkers of the Alzheimer's pathological cascade. *Lancet neurol*, 2010, 9(1): 119–128.
- Jack CR, Albert MS, Knopman DS et al. Introduction to the recommendations from the National Institute on Aging–Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*, 2011, 7(3): 257–262.
- Knopman DS, Parisi JE, Salviati A et al. Neuropathology of cognitively normal elderly. *J neuropathol exp neurol*, 2003, 62(11): 1087–1095.
- McKhann G, Drachman D, Folstein M et al. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS–ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology*, 1984, 34(7): 939–944.
- McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging–Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheim Dement*, 2011, 7(3): 263–269.
- Petersen RC. Mild cognitive impairment. *J int med*, 2004, 256(3): 183–194.
- Petersen RC, Smith GE, Waring SC et al. Mild Cognitive Impairment: Clinical Characterization and Outcome. *Arch neurol*, 1999, 56(3): 303–308.
- Sheline YI, Morris JC, Snyder AZ et al. APOE4 allele disrupts resting state fMRI connectivity in the absence of amyloid plaques or decreased CSF Abeta42. *J neurosci*, 2010, 30(50): 17035–17040.
- Sperling RA, Aisen PS, Beckett LA et al. Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging–Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheim Dement*, 2011, 7(3): 280–292.
- Vemuri P, Wiste HJ, Weigand SD et al. Serial MRI and CSF biomarkers in normal aging, MCI, and AD. *Neurology*, 2010, 75(2): 143–151.
- Гаврилова С.И. Руководство по гериатрической психиатрии. 2-е изд. 2013. /Gavrilova SI. Guide on geriatric psychiatry. 2nd ed. 2013.
- Гаврилова С.И. Средства для лечения болезни Альцгеймера. В кн. Рациональная фармакотерапия в психиатрической практике. Гл. 12. М.: Литтерра, 2012. С. 283. /Gavrilova SI. Drugs for the treatment of Alzheimer's disease. In the book Rational Pharmacotherapy in Psychiatric Practice. Ch. 12. Moscow: Litterra, 2012. P. 283.
- Гаврилова С.И., Колыхалов И.В. Использование тестовой оценки в качестве показателя эффективности терапии деменции, обусловленной болезнью Альцгеймера, в клинической практике. *Ж. невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*, 2014, 12: 47–52. /Gavrilova SI, Kolykhalov IV. Use of a test score as an indicator of the efficacy of dementia therapy due to Alzheimer's disease in clinical practice. *Zh. Nevropatologii i Psikiatrii im. S.S. Korsakova*, 2014, 12: 47–52.
- Гаврилова С.И., Калып Я.Б., Сафарова Т.П., Яковлева О.Б., Шешенин В.С., Корнилов В.В., Шипилова Е.С. Оптимизация антидепрессивной терапии в условиях геронтопсихиатрического стационара. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*, 2015, 6: 24–32. /Gavrilova SI, Kalyn YaB, Safarova TP, Yakovleva OB, Sheshenin VS, Kornilov VV, Shipilova ES. Optimization of antidepressant therapy in the gerontopsychiatric hospital settings. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii im. S.S. Korsakova*, 2015, 6: 24–32.
- Гаврилова С.И. Руководство по гериатрической психиатрии. М.: Пульс, 2014, 383 с. /Gavrilova SI. Guide on geriatric psychiatry. Moscow: Pulse, 2014, 383 p.
- Дамулин И.В. Сосудистая деменция: патогенез, диагностика и лечение. *Фарматека*, 2010, 7: 13–18. /Damulin IV. Vascular dementia: pathogenesis, diagnosis and treatment. *Farimateka*, 2010, 7: 13–18.
- Колыхалов И.В. Глутаматергическая терапия болезни Альцгеймера. *Фарматека. Специальный выпуск. Психиатрия/Неврология*, 2015: 44–49. /Kolykhalov IV. Glutamatergic therapy of Alzheimer's disease. *Farimateka. Spetsialnyy Vypusk. Psikiatriya/Nevrologiya*, 2015: 44–49.
- Левин О.С. Алгоритмы диагностики и лечения деменции. М.: МЕДпресс-информ, 2011. /Levin OS. Dementia diagnosis and treatment algorithms. M.: MEDPRESS-INFORM, 2011.
- Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем. Десятый пересмотр (МКБ-10). Т. 1 (часть 1). Женева: ВОЗ, 1995: 315, 510–551. /International Statistical Classification of Diseases and Health Related Problems. The tenth revision (ICD-10). T. 1 (part 1). Geneva: WHO, 1995: 315, 510–551.
- Михайлова Н.М. Мемантин (Акатинол) в лечении сосудистой деменции (обзор). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*, 2015, 11: 91–99. /Mikhailova NM. Memantine (Acatinol) in the treatment of vascular dementia (review). *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii im. S.S. Korsakova*, 2015, 11: 91–99.
- Пономарев В.В. Нейродегенеративные заболевания. Руководство для врачей. СПб.: Фолиант, 2013. 200 с. /Ponomarev VV. Neurodegenerative diseases. A guide for practitioners. SPb.: Foliant, 2013. 200 p.
- Одинак М.М., Емелин А.Ю., Декан В.С. и др. Современные возможности нейровизуализации в диагностике деменций. *Психиатрия*, 2009, 1(37): 57–61. /Odinak MM, Emelin AYU, Dean VS. Advanced capabilities of neuroimaging in the diagnosis of dementia. *Psikhiatriya*, 2009, 1 (37): 57–61.
- Одинак М.М., Емелин А.Ю., Лобзин В.Ю. и др. Церебральная перфузия и когнитивные нарушения у больных с сосудистой деменцией. *Мед. академ. журн.*, 2011, 11(1): 58–64. /Odinak MM, Emelin AYU, Lobzin VYU, et al. Cerebral perfusion and cognitive impairment in patients with vascular dementia. *Med Akad Zhurn*, 2011, 11 (1): 58–64.
- 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. /Uspenskaya OB, Yakhno NN. The impact of memantine on the cognitive function of patients with an amnesic variant for the moderate cognitive impairment syndrome (clinical-psychological and neurochemical study). *Nevrologicheskij Zhurnal*, 2009, 14 (3): 37–40.
- Шпрах В.В., Суворова И.А. Когнитивные нарушения и деменции: монография. Иркутск: РИО ИГИУВа, 2011. /Shprah VV, Suvorova IA. Cognitive impairment and dementia: monograph. Irkutsk: RIO of IGIVU, 2011.
- Яхно Н.Н., Захаров В.В. Лечение легких и умеренных когнитивных нарушений. *РМЖ*, 2007, 15(10): 797–801. /Yakhno NN, Zakharov VV. Treatment of mild and moderate cognitive impairment. *RMJ*, 2007, 15 (10): 797–801.
- Яхно Н.Н., Захаров В.В., Локшина А.Б. и др. Деменции: рук-во для врачей. 3-е изд. М.: МЕДпресс-информ, 2011, 272 с. /Yakhno NN, Zakharov VV, Lokshina AB, et al. Dementia: guide for practitioners. 3rd ed. Moscow: MEDpress-inform, 2011, 272 p.