

В.В. Захаров

Кафедра нервных болезней ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва

Нарушения памяти и сна в амбулаторной практике

Представлены клинические случаи, которые наглядно демонстрируют, что как при сосудистой, так и при нейродегенеративной патологии головного мозга уже на начальных стадиях в неврологическом статусе преобладают когнитивные и эмоционально-поведенческие нарушения. При этом среди поведенческих расстройств важнейшее место занимают нарушения сна. Поэтому невролог должен обладать современными знаниями данной проблемы и практическими навыками диагностики нервно-психических нарушений. Только учет всех клинических особенностей позволяет назначить эффективное лечение, способное улучшить качество жизни пациента и его родственников, предотвратить или отсрочить наступление тяжелых осложнений.

Ключевые слова: расстройства сна, когнитивные нарушения, лечение.

Контакты: Владимир Владимирович Захаров zakharovenator@gmail.com

Memory and sleep disorders in an outpatient setting

V.V. Zakharov

Department of Nervous System Diseases, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow

The paper describes cases that clearly demonstrate that the neurological status shows a preponderance of cognitive, emotional, and behavioral disorders in both cerebral vascular and neurodegenerative diseases just at the early stages. At the same time sleep disorders occupy the most important place among the behavioral disorders. So a neurologist must have advanced knowledge of this problem and practical skills in diagnosing neuropsychological disorders. Only consideration of all their clinical features allows the use of effective treatment that is able to improve the quality of life in a patient and his relatives, to prevent or delay the occurrence of severe complications.

Key words: sleep disorders, cognitive impairments, treatment.

Contact: Vladimir Vladimirovich Zakharov zakharovenator@gmail.com

Снижение памяти и расстройства ночного сна — весьма распространенные причины обращения пациентов, особенно пожилого возраста, к врачу-неврологу. По статистике, не менее 25% пожилых людей не довольны качеством своего сна [1]. Распространенность когнитивных расстройств в пожилом и старческом возрасте также весьма велика: по данным популяционных эпидемиологических исследований, не менее 5% лиц старше 65 лет имеют деменцию и еще 10–15% — когнитивные нарушения, не достигающие выраженности деменции [2–4]. Когнитивные и диссомнические расстройства нередко встречаются одновременно. Наиболее часто подобное сочетание наблюдается при хронической недостаточности мозгового кровообращения, последствиях инсульта или иного острого повреждения мозга, при нейродегенеративных заболеваниях. Частое сосуществование диссомнических и когнитивных расстройств может быть обусловлено их взаимовлиянием. Хорошо известно, что расстройство сна предрасполагает к развитию когнитивного дефицита. В частности, недостаток сна вызывает снижение концентрации внимания и нарушение процесса консолидации памяти. При ведении больного необходимо учитывать всю полноту имеющейся симптоматики; коррекция неврологических расстройств может привести к значимому улучшению качества жизни пожилых пациентов.

Приводим собственные наблюдения.

Больная Б., 69 лет, инженер, жалуется на «тяжесть», чувство «несвежести» в голове («как будто ударили пыльным

мешком»), которые мешают сосредоточиться. Также отмечает рассеянность и повышенную забывчивость, быструю утомляемость при физических и умственных нагрузках, иногда головную боль сдавливающего характера, умеренной интенсивности.

В настоящее время не работает, проживает вдвоем с мужем. Имеет взрослого сына (46 лет), который живет отдельно с женой и двумя детьми. Пациентка полностью независима и самостоятельна в повседневной жизни: обслуживает себя, выполняет всю необходимую домашнюю работу, ходит в магазин, оплачивает коммунальные счета. Однако в последнее время из-за повышенной утомляемости и неприятных ощущений в голове вынуждена ограничивать активность и несколько раз в течение дня ложиться «отдохнуть». При этом, по словам пациентки, не засыпает («сна вообще нет ни днем, ни ночью»). Из-за повышенной утомляемости стала тяготиться общением с внуками, потому что «они очень шумные и от них начинает болеть голова».

В анамнезе: в течение последних 10 лет — артериальная гипертензия с подъемами артериального давления (АД) до 180/110 мм рт. ст. при «рабочем» АД 150–160/80–90. По поводу артериальной гипертензии получает энап 10 мг 2 раза в день. Установлена гиперлипидемия: холестерин липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) — 3,5 ммоль/л, липопротеинов высокой плотности — 1,7 ммоль/л. Однократно была зафиксирована гипергликемия натощак (6,5 ммоль/л), в настоящее время уровень глюкозы на верхней границе нормы. Гиполипидемической терапии не получает. Инфаркта миокарда, инсульта не было.

При осмотре: в ясном сознании, контактна, поведенческие реакции адекватные, правильно ориентирована в месте и времени. Эмоционально лабильна, фон настроения снижен. При активном расспросе отмечает выраженные нарушения сна: утверждает, что в течение многих лет почти каждую ночь испытывает трудности при засыпании, часами лежит в постели без сна, а чаще всю ночь проводит, «не сомкнув глаз». Нарушения сна вызывают у пациентки очень серьезный эмоциональный дистресс: признается, что уже «боится постели», при мысли, что нужно идти спать, сразу явственно представляет, «как будет мучиться», и начинает нервничать. Считает нарушение ночного сна одной из главных причин повышенной утомляемости днем. Жалуется также на повышенную раздражительность, чрезмерную обидчивость, слезливость («слезы близко»). Аппетит не нарушен, больная повышенного питания (масса тела 87 кг при росте 164 см).

При оценке когнитивного статуса выявлены умеренное снижение памяти, концентрации внимания, замедленность мышления. При тестировании по краткой шкале оценки психического статуса (КШОПС) — 27 баллов. Ошибки допустила в серийном счете ($93 - 7 = 84$), не припомнила одно слово из трех, неточно назвала дату. Батарея лобных тестов — 15 баллов: одну ошибку допустила в пробе на обобщения (в ответ на вопрос, что общего между пальто и курткой, сказала «пальто длинное, а куртка короткая»), назвала 8 слов на букву «С» и одну ошибку допустила в пробе на динамический праксис. Тест вербальных ассоциаций — 8 слов на букву «С», 11 животных. Часы нарисовала правильно.

В неврологическом статусе выявляются рефлексы орального автоматизма, легкая неустойчивость в позе Ромберга и при ходьбе.

По органам и системам — без существенной патологии.

Диагноз: дисциркуляторная энцефалопатия II стадии. Синдром умеренных когнитивных нарушений. Сосудистая депрессия.

Были назначены: Танакан® 80 мг 3 раза в день, эсциталопрам 10 мг однократно утром. Рекомендовано также заменить антигипертензивный препарат энап на препарат длительного действия нолипрел, начать прием розувастатина в дозе 5 мг однократно вечером.

Через 1 мес отмечает значительное улучшение симптоматики: уменьшились неприятные ощущения в голове, возросла работоспособность. При повторном нейропсихологическом тестировании зафиксирована положительная динамика в виде увеличения числа литеральных и категориальных ассоциаций (до 12 и 14 соответственно), КШОПС — 30 баллов, батарея лобных тестов — 17 (остается одна ошибка в пробе на «динамический праксис»). На фоне проводимой терапии АД за период наблюдения не поднималось выше 140/90 мм рт. ст., уровень ЛПНП уменьшился до 2,5 ммоль/л. Однако сохраняются нарушения сна.

Рекомендовано продолжить терапию, добавить Циркадин 2 мг 1 раз в день за 1 ч до сна. На этом фоне ночной сон также нормализовался, о чем пациентка сообщила при следующем визите через 2 мес.

Комментарий. У пациентки пожилого возраста наблюдаются характерные проявления синдрома дисциркуляторной энцефалопатии в виде сосудистых когнитивных и эмоциональных расстройств. Пациентка полностью самостоятельна в повседневной жизни, когнитивные расстройства отражаются в жалобах и воспроизводятся в нескольких от-

носительно несложных тестах, поэтому могут быть квалифицированы как умеренные. О сосудистой природе когнитивных нарушений свидетельствуют их клинические особенности (преобладание «лобных» расстройств — брадифрени, снижения концентрации внимания — над мнестическими нарушениями, отсутствие первичных агнозии, афазии и апраксии), сочетание с эмоциональными расстройствами, наличие плохо контролируемой артериальной гипертензии и метаболического синдрома (ожирение, гиперлипидемия, транзиторная гипергликемия).

О наличии эмоциональных расстройств свидетельствуют жалобы на подавленность, лабильность настроения, раздражительность, снижение мотивации (ложится «отдохнуть», не хочет общаться с внуками и др.). Депрессия в значительной степени соматизирована, что типично для эмоциональных нарушений сосудистой природы: жалобы пациентки на повышенную утомляемость и неприятные ощущения в голове можно трактовать как соматические симптомы депрессии.

Важной проблемой является нарушение сна. С нашей точки зрения, оно связано в первую очередь с сосудистой депрессией. Однако наряду с этим выявляются признаки первичной инсомнии, такие, как «агнозия сна». Пациентка утверждает, что в течение многих лет у нее практически полностью отсутствует ночной сон, что абсолютно невозможно, исходя из общих психофизиологических представлений, и свидетельствует о нарушении адекватного восприятия длительности ночного и дневного сна. Давность диссомнических расстройств оценивается пациенткой в несколько лет, что, по-видимому, превышает давность эмоциональных нарушений.

Рекомендовано поменять антигипертензивный препарат в связи с его неэффективностью, добавить к терапии гиполипидемические средства. В качестве патогенетической терапии синдрома дисциркуляторной энцефалопатии назначен Танакан®, который хорошо зарекомендовал себя в лечении синдрома умеренных когнитивных нарушений сосудистой и дегенеративной природы [5–7]. На фоне такого комплексного подхода через 1 мес наблюдения отмечено значительное улучшение самочувствия и объективных показателей когнитивных функций, однако сохранялись диссомнические расстройства, что подтверждает предположение о первичном их характере. В связи с этим при повторном визите был назначен пролонгированный препарат мелатонина (Циркадин). Диссомнические расстройства существенно регрессировали, что согласуется с данными литературы об эффективности Циркадина [8, 9].

Больной М., 53 года, слесарь, 4 мес назад перенес ишемический инсульт (ИИ) в бассейне левой средней мозговой артерии. До этого чувствовал себя неплохо, к врачам не обращался. Длительное время злоупотреблял алкоголем, курил с 20 лет, в последние годы по одной пачке сигарет в день. Инсульт случился на работе: пациент внезапно почувствовал небольшое несистемное головокружение, слабость и онемение в правых конечностях. Был госпитализирован, при этом впервые в жизни зафиксировано высокое АД (200/120 мм рт. ст.). Нарушений сердечного ритма и проводимости, гемодинамически значимых стенозов церебральных артерий не выявлено. При компьютерной томографии (КТ) головного мозга в 1-е сутки после развития симптоматики очаговых из-

менений не обнаружено. При магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга, выполненной через 3 нед, определялся участок повышенной интенсивности МР-сигнала на T2-взвешенных изображениях размером 11,5 см в области внутренней капсулы справа. Помимо этого, выявлялись феномен выраженного диффузного перивентрикулярного и субкортикального свечения на T2-взвешенных и FLAIR-изображениях (лейкоареоз), единичные мелкие кисты в таламусе с двух сторон. Во время госпитализации назначена антигипертензивная (бисопролол 5 мг, диротон 10 мг), антитромбоцитарная (тромбо АСС 100 мг) терапия, проводились внутривенные вливания цитиколина.

В настоящее время в неврологическом статусе сохраняется правосторонний центральный гемипарез со снижением мышечной силы до 4 баллов в руке и ноге, незначительная гемигипестезия справа всех видов чувствительности.

Инициатором обращения к врачу стала супруга пациента. Она отмечает, что на фоне удовлетворительного восстановления двигательного дефекта возникли новые особенности поведения пациента, которые вызывают беспокойство. По ее словам, супруг, который в настоящее время находится на больничном листе, «не только не работает, но и по дому ничего не хочет делать, ничем не интересуется, только сидит до глубокой ночи перед телевизором, а потом спит полдня и еще может после обеда задремать. В общем, день с ночью у него совсем перепутался. Раньше пусть пил, да нормальный был мужик, а сейчас хоть и не пьет, а какой-то совсем стал тупой: порой десять раз ему нужно одно и то же повторить, чтобы дошло».

Сам пациент активных жалоб на расстройства памяти и сна не предъявляет, но при активном расспросе признает существование проблемы, которую объясняет следующим образом: «Ничего не делаешь, поэтому нет усталости, ляжешь в постель, а сна нет ни в одном глазу. Думаешь, а что я буду лежать просто так, включаю телевизор, а там бокс, это я люблю смотреть. Только под телевизор и могу заснуть. Засыпаю в два-три, а то и в четыре утра. Ну и понятно, потом спишь до двенадцати, до часа. А жена сердится».

При оценке когнитивных функций: КШОПС — 26 баллов (2 ошибки в серийном счете, забыл одно слово из трех, неправильно срисовал пятиугольники). Батарея лобной дисфункции — 12 баллов (2 ошибки в пробе на обобщения, в пробе на ассоциации назвал всего 5 слов, 2 ошибки в пробе на «динамический праксис»). В тесте рисования часов часть цифр была расположена вне циферблата. Эмоциональное состояние ровное, настроение не снижено.

При исследовании неврологического статуса, за исключением центрального гемипареза и гемигипестезии, других очаговых нарушений не выявлено.

По органам и системам — без особенностей. На фоне проводимой антигипертензивной терапии АД в пределах 150/90 мм рт. ст.

Заключение: последствия ИИ в бассейне правой средней мозговой артерии. Дисциркуляторная энцефалопатия III стадии. Синдром умеренных когнитивных нарушений. Диссомния.

Назначен Танакан® 80 мг 3 раза в день, Циркадин 2 мг однократно вечером, даны рекомендации по гигиене сна. На фоне указанной терапии нормализовался цикл сон—бодрствование, улучшились когнитивные показатели. Мышечная сила в паретичных конечностях восстановилась до нормы, через 6 мес после инсульта оставалась лишь анизорефлексия D>S.

Комментарий. У мужчины позднего среднего возраста (по критериям ВОЗ средний возраст — до 65 лет) на фоне артериальной гипертензии, злоупотребления алкоголем и курением развился ИИ. Исходя из наличия артериальной гипертензии, отсутствия гемодинамически значимых стенозов церебральных артерий и кардиальной патологии, локализации и размеров ишемического очага предполагаемый подтип ишемического инсульта — лакунарный инфаркт. Об этом же говорит достаточно благоприятное течение восстановительного периода.

Причиной обращения к врачу через 4 мес после ИИ стали изменения в когнитивной и поведенческой сфере. Подобные изменения не редкость: по статистике, у каждого 3-го пациента после инсульта, в том числе с быстрым регрессом симптомов или минимальными неврологическими расстройствами, в течение следующего года развивается деменция, а еще у 50% — недементные когнитивные расстройства. При этом инсульт далеко не всегда является единственной причиной когнитивных и поведенческих расстройств: чаще инсульт декомпенсирует уже существующее поражение головного мозга сосудистой или нейродегенеративной природы. У описываемого пациента при МРТ выявляются выраженный лейкоареоз, единичные «немые» инфаркты типичной для гипертонической микроангиопатии локализации, что свидетельствует о предынсультном сосудистом поражении головного мозга.

Когнитивные нарушения не достигают выраженности деменции, так как не приводят к утрате самостоятельности и могут быть квалифицированы как умеренные. Сам пациент жалоб когнитивного характера не предъявляет, но они отчетливо звучат в словах супруги и подтверждаются данными нейропсихологического исследования. При этом, согласно нейропсихологическим данным, выявляется отчетливый лобно-подкорковый тип нарушений: снижение беглости речи, нарушение динамического праксиса, импульсивность в тесте рисования часов и пробах на обобщения. Указанный характер расстройств свидетельствует об их сосудистой этиологии.

Когнитивные нарушения сочетаются с конгруэнтными поведенческими расстройствами в виде снижения активности, мотивации и инициативы, что также связано с дисфункцией лобной коры, которая отвечает за психическую активизацию и побуждения. Следует обратить внимание на то, что апатико-абулические расстройства у пациента не вызваны депрессией: фон настроения ровный, подавленность и тоска отсутствуют. Нарушения сна также частично связаны с поведенческими особенностями. В силу снижения мотивации и инициативы пациент большую часть времени пассивен, много спит днем, испытывает трудности с засыпанием ночью, поэтому инсомния обусловлена нарушением гигиены сна.

В лечении пациента использовали Танакан® в качестве корректора недементных когнитивных нарушений и пролонгированный препарат мелатонина (циркадин) с целью уменьшения выраженности диссомнических расстройств. Важную роль сыграла разъяснительная работа (соблюдение гигиены сна: лечь и встать в одно время, исключить дневной сон). Однако с учетом когнитивных и поведенческих особенностей пациента только немедикаментозные методы вряд ли были бы эффективны из-за безразличия пациента.

Пациент А., 45 лет, предприниматель. Жалуется на головную боль, двустороннюю, сдавливающего характера, более выраженную в вечернее время, частотой 2–3 раза в неделю, обычно после умственных и эмоциональных перегрузок, повышенную утомляемость, трудности концентрации внимания, беспокойный ночной сон.

В течение последних 2–3 лет в связи с профессиональной деятельностью испытывает серьезные физические и эмоциональные перегрузки: по словам пациента, работает по 12–14 ч в сутки, часто без выходных, не менее 2 раз в неделю ездит в командировки, в том числе в отдаленные регионы России.

Из анамнеза: всегда отличался хорошим здоровьем. Однако в последний год было зафиксировано несколько эпизодов повышения АД (в связи с головной болью пациент измерял себе АД, при этом оно составляло 150–170/90–100 мм рт. ст.). Артериальной гипертензией страдал его отец, который скончался в 75 лет от инфаркта миокарда.

При осмотре: в ясном сознании, контактен, критичен, поведенческие реакции адекватные. Во время беседы с пациентом обращают на себя внимание быстрая «истощаемость» и отвлекаемость, уровень концентрации внимания явно снижен. Сам пациент объясняет это плохим ночным сном накануне. По его словам, из-за напряженного графика работы, частых переездов со сменой часовых поясов, «сплю не когда все нормальные люди — по ночам, а когда придется, по 4–6 часов в сутки. А в последнее время — вообще караул! — выдается время поспать, а сон не идет, все время мысли о работе крутятся в голове, совсем не могу отвлечься. Раньше, чтобы расслабиться, иногда выпивал по 100–150 граммов, а сейчас уже и это «не берет», да и нельзя же так — совсем спиться можно». Фон настроения в норме, подавленное или тоскливое настроение отрицает.

Оценка когнитивного статуса выявляет легкие нарушения концентрации и памяти, снижение темпа когнитивных процессов. По КШОПС набирает 28 баллов: допустил ошибку в пробе на «серийный счет», не вспомнил одно слово из трех. Батарея лобных тестов — 16 баллов: ошибки допущены в пробе на «динамический праксис». Тест вербальных ассоциаций — 11 слов на букву «С», 15 животных. Тест рисования часов — без патологии.

В неврологическом статусе — без очаговой патологии.

Соматической патологии не выявлено, АД 150/90 мм рт. ст., частота сердечных сокращений 78 в минуту.

Заключение: дисциркуляторная энцефалопатия I стадии. Легкие когнитивные нарушения. Первичная психофизиологическая инсомния. Эпизодическая головная боль на протяжении.

Рекомендовано: бисопролол 5 мг для контроля АД, Танакан® 80 мг 3 раза в день, циркадин 2 мг однократно вечером. Даны рекомендации по гигиене сна: стараться ложиться и вставать в одно время, исключить прием алкоголя.

При осмотре через 3 мес сообщил о значительном уменьшении частоты и выраженности головной боли. Возросла работоспособность, существенно уменьшились трудности с засыпанием. АД 120–130/80–85 мм рт. ст.

Комментарий. В представленном клиническом примере предположительно был поставлен диагноз дисциркуляторной энцефалопатии I стадии. У пациента, несомненно, имеется артериальная гипертензия, которая носит семейный характер (высокие цифры АД отмечались также у его отца), а в неврологическом статусе — когнитивные наруше-

ния в виде снижения концентрации внимания и снижения темпа когнитивных процессов. Когнитивные нарушения являются одним из основных факторов, снижающих качество жизни пациента, так как главные жалобы — быстрая утомляемость при умственной работе и трудности сосредоточения. Головная боль, судя по описанию, является головной болью напряжения. Она возникает, как правило, после интенсивной умственной работы и также может рассматриваться как проявление утомления.

Выраженность когнитивных расстройств следует оценить как легкую, так как они не препятствуют профессиональной и общественной активности, а формальные показатели простых скрининговых нейропсихологических шкал остаются в пределах среднестатистической нормы. Преобладание в структуре когнитивных расстройств нарушений концентрации говорит о преимущественно нейродинамической природе указанных нарушений.

Наличие легких когнитивных расстройств нейродинамического характера у пациента с артериальной гипертензией делает вполне обоснованным предположение о начальных проявлениях недостаточности кровоснабжения головного мозга, так как известно, что когнитивная недостаточность является самым первым признаком хронического цереброваскулярного заболевания. Отсутствие очаговой неврологической симптоматики не противоречит диагнозу, так как когнитивные расстройства в силу анатомо-физиологических особенностей кровоснабжения головного мозга опережают развитие другой неврологической симптоматики. Однако в данном случае можно обсуждать и другие причины когнитивных расстройств, такие, как выраженные нарушения цикла сон–бодрствование и злоупотребление алкоголем. При назначении терапии когнитивных расстройств следует учитывать все эти факторы.

Причиной нарушенного засыпания является высокий уровень психического напряжения («не могу отвлечься, мысли о работе крутятся в голове») — так называемая психофизиологическая инсомния. Вероятно, немалую роль при этом играет и частая смена часовых поясов, что ведет к нарушению физиологических циркадных ритмов, и злоупотребление алкоголем.

Для терапии нарушений сна назначен Циркадин. Согласно данным исследований, этот препарат может применяться не только в пожилом, но и в среднем возрасте [10]. В процессе лечения циркадином возмещается возрастной дефицит мелатонина, происходит нормализация суточных циркадных ритмов. Препарат, не изменяя нормальную структуру ночного сна, способствует уменьшению психофизиологического напряжения, которое в данном случае препятствует засыпанию [11]. Для коррекции легких когнитивных нарушений назначен Танакан®. Помимо вазоактивного действия, он обладает также нейрометаболическим эффектом, активизирует церебральные нейротрансмиттерные системы [5]. Поэтому такая терапия оказывает неспецифический ноотропный эффект и способствует регрессу когнитивных нарушений не только сосудистой, но и иной природы. В данном случае можно говорить о многофакторном генезе когнитивных расстройств (артериальная гипертензия, эмоциональные перегрузки, нарушения сна, злоупотребление алкоголем). В качестве антигипертензивной терапии был назначен би-

сопролол с учетом тахикардии, которая также может быть связана со злоупотреблением алкоголем. На фоне указанной терапии наблюдалось значительное уменьшение выраженности всех имеющихся расстройств.

Таким образом, приведенные клинические случаи демонстрируют, что как при сосудистой, так и при нейродегенеративной патологии головного мозга уже на начальных ее стадиях в неврологическом статусе преобладают когнитивные и эмоционально-поведенческие наруше-

ния. При этом среди поведенческих расстройств важнейшее место занимают нарушения сна. Поэтому невролог должен обладать современными знаниями данной проблемы и практическими навыками диагностики нервно-психических нарушений. Только учет всех клинических особенностей позволяет назначить эффективное лечение, способное улучшить качество жизни пациента и его родственников, предотвратить или отсрочить наступление тяжелых осложнений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Михайлова Н.М. Нарушения сна в пожилом и старческом возрасте. Клинические рекомендации по лечению. РМЖ 2003;28:1610–3.
2. Захаров В.В. Всероссийская программа исследований эпидемиологии и терапии когнитивных расстройств в пожилом возрасте («Прометей»). Неврол журн 2006;11:27–32.
3. DiCarlo A., Baldereschi M., Amaducci L. et al. Cognitive impairment without dementia in older people: prevalence, vascular risk factors, impact on disability. Italian Longitudinal Study on Aging. J Am Ger Soc 2000;48:775–82.
4. Graham J.E., Rockwood K., Beattie E.L. et al. Prevalence and severity of cognitive impairment with and without dementia in an elderly population. Lancet 1997;349:1793–6.
5. Захаров В.В. Применение танакана в нейрогерiatricческой практике. Неврол журн 1997;5:42–9.
6. Яхно Н.Н., Захаров В.В., Локшина А.Б. и др. Танакан (Egb 761) в терапии умеренных когнитивных нарушений (мультицентровое исследование). Журн неврол и психиатр 2006;106(12):41–6.
7. Andrieux S., Amouyal K., Renish W. et al. The consumption of vasodilators and Ginkgo biloba (Egb 761) in a population of 7598 women over the age of 75 years. Res pract Alzheimer dis 2001;5:57–68.
8. Lemoine P., Nir T., Laudon M., Zisapel N. Prolonged-release melatonin improves sleep quality and morning alertness in insomnia patients aged 55 years and older and has no withdrawal effects. J Sleep Res 2007;16:372–80.
9. Wade A.G., Ford I., Crawford G. et al. Efficacy of prolonged release melatonin in insomnia patients aged 55–80 years: quality of sleep and next-day alertness outcomes. Curr Med Res Opin 2007;23(10):2597–605.
10. Wade A.G., Ford I., Crawford G. et al. Nightly treatment of primary insomnia with prolonged release melatonin for 6 months: a randomized placebo controlled trial on age and endogenous melatonin as predictors of efficacy and safety. BMC Med 2010;8:51.
11. Luthringer R., Muzet M., Zisapel N., Staner L. The effect of prolonged-release melatonin on sleep measures and psychomotor performance in elderly patients with insomnia. Int Clin Psychopharmacol 2009;24(5):239–49.