

Когнитивные нарушения второй половины жизни: сквозь призму соматического здоровья с учетом механизмов развития

О.А.Скугаревский

Почему когнитивные (познавательные) способности – чрезвычайно значимый маркер благополучия в пожилом возрасте?

Познавательные способности (когниции) человека определяют его поведение на протяжении жизни. Сами же когниции представляют собой неразделимое единство



взаимодействующих психических функций: памяти, внимания, механизмов эмоционально-волевого контроля деятельности, способность человека к планированию своего поведения и предвидению его результатов (исполнительские функции), сохранность работы сенсорных систем организма, позволяющих

гибко ориентироваться в пространстве и пр.. К сожалению, многие из этих функций с возрастом ослабевают. Зачастую степень этих нарушений выходит за пределы «возрастной нормы». Разную степень нарушений когнитивного функционирования принято обозначать в континууме между легким когнитивным расстройством (ЛКР) и деменцией.

Жалобы на память у пожилого человека и их клиническая значимость

По-видимому, субъективные жалобы на память обладают относительной клинической значимостью. На их основании нельзя однозначно предполагать начало необратимых болезненных расстройств, приводящих к слабоумию хотя бы потому, что жалобы на плохую память часто наблюдаются у лиц с выраженными депрессивными переживаниями на фоне сохранности познавательной сферы. В свою очередь, депрессия – частый нежелательный

Диагностические критерии легкого когнитивного расстройства

- Жалобы на снижение памяти
- Сохранность ежедневной активности в быту
- Отсутствие деменции
- Легкие определяемые нарушения когнитивного функционирования (MMSE) с учетом возраста и образования

Критерии диагностики деменции (МКБ-10, DSM-IV)

А. Утрата интеллектуальных способностей, что препятствует социальному или профессиональному функционированию;

Б. Ухудшение памяти;

В. По меньшей мере один из следующих признаков:

1. Нарушение способности к абстрактному мышлению.
2. Снижение критики.
3. Афазия, апраксия, агнозия или конструктивная недостаточность.
4. Изменение личности.

Г. Отсутствует помрачение сознания.

«спутник» пожилого возраста и требует особого внимания, поскольку может быть ранним предвестником собственно когнитивных нарушений.

Длительные наблюдения за людьми, предъявлявшими жалобы на снижение памяти, но имеющими сохранный когнитивный статус в целом установили малую вероятность ослабления когнитивных функций на протяжении ближайших 3,5 лет. Однако, жалобы на плохую память приобретают иное «звучание» в отдаленной перспективе, если

**Категории
нейропсихиатрических
симптомов при состояниях,
связанных с когнитивным
дефицитом:**

- Моторные нарушения
- Ажитация
- Тревога
- Апатия
- Бред и ложные узнавания
- Депрессия/дисфория
- Расторможенность
- Эйфория
- Галлюцинации
- Иллюзии
- Обсессивно-
компульсивные
симптомы

учитывать наличие у человека подтвержденной с помощью специфических тестов когнитивной дисфункции или повреждения белого вещества головного мозга. В этом случае есть основание ожидать развитие деменции в последующие годы наблюдения.

Деменции – приобретенные необратимые состояния. С учетом этиологии подавляющая доля пациентов страдает от состояний, находящихся в диапазоне от преимущественно сосудистой до дегенеративной (наглядный пример – деменция при болезни Альцгеймера) причины. В случае развития деменции расстройства памяти у пожилых людей можно считать «входными воротами» иных проявлений несостоятельности. Наряду с мнестическими нарушениями как правило выявляются ряд **нейропсихиатрических симптомов**: депрессия, тревога, расстройства сна, подозрительность и бредовые феномены, расстройства сознания и пр.. Известно, что

психопатологические проявления депрессивного, тревожного спектров, раздражительность являются частым «спутником» клинически выраженной деменции. При ЛКР имеет место сходный спектр симптомов, а их частота составляет от 35% до 85% наблюдений с большей долей у стационарных пациентов. Выявление нейропсихиатрических симптомов на фоне начальных проявлений когнитивных расстройств обсуждается с позиции их значимости в отношении *неблагоприятной динамики* состояния и его усугубления в направлении деменции. Особого внимания заслуживают проявления депрессии и тревоги у пожилых пациентов. Исследования дают основание предполагать, что примерно в 2 раза чаще за депрессивной симптоматикой скрываются ЛКР или деменция и примерно в половине случаев повторяющейся депрессии у пожилого человека можно ожидать сопутствующего диагноза, связанного с когнитивной дисфункцией. Что касается коморбидных тревожных проявлений, то наличие в клинической картине ЛКР тревоги повышает риск негативной динамики ЛКР и его перехода в деменцию, а этот риск нарастает по мере увеличения количества симптомов тревоги, хотя эти данные не столь однозначны. Лечебные вмешательства при таких проявлениях, возникших на фоне когнитивных нарушений, требуют комплексного подхода, учитывающего характер органического поражения головного мозга.

По мере нарастания нарушений в области социального функционирования, такие люди проявляют непоследовательность в выполнении врачебных назначений, становятся не критичными к происходящим с ними изменениям, неуживчивыми в контактах и, как следствие, – ограниченными в плане получения социальной поддержки. Поэтому, нарушения познавательного функционирования в целом и нарушения памяти в частности должны обоснованно находиться в поле зрения компетентного врача-интерниста (терапевта).

Феномен **легкого когнитивного расстройства** (ЛКР) касается нарушений когнитивного функционирования по своей тяжести недостаточных для диагностики синдрома деменции и занимает промежуточное положение между когнитивными изменениями в процессе нормального старения и самыми ранними проявлениями деменции. Легкое когнитивное расстройство объединяет группу родственных состояний

на основании когнитивных (прежде всего мнестических) нарушений при сохранности ежедневного функционирования индивида.

В конце 80-х – начале 90-х годов широко распространенным термином для обсуждаемой группы феноменов было понятие «ассоциированного с возрастом нарушения памяти», которое включало: жалобы на ухудшение памяти; снижение как минимум на одно стандартное отклонение показателей тестов памяти относительно средних значений таковых у здоровых молодых людей; сохранное интеллектуальное функционирование; отсутствие деменции и расстройств, которые могут вызвать нарушение памяти. В настоящее время эта категория используется существенно реже. Среди наиболее устоявшихся и широко используемых определений ЛКР следует отметить *критерии амнестического типа ЛКР*:

- жалобы на ухудшение памяти;
- объективное подтверждение расстройств памяти на основании оценки по соответствующим тестам с учетом коррекции на возраст и полученное образование;
- сохранный уровень общего когнитивного функционирования;
- сохранный уровень ежедневной бытовой активности;
- отсутствие деменции.

На сегодняшний день в литературе можно встретить ряд терминов, имеющих отношение к феномену ЛКР: «минимальные когнитивные повреждения», «мнестические нарушения», «сомнительная деменция», «ассоциированный с возрастом когнитивный дефицит», «когнитивное снижение, связанное с возрастом», «когнитивное повреждение без деменции» и пр.. В подгруппу ЛКР относят ряд *диагностических типов*, объединенных, прежде всего по характеру возможных последствий: (а) амнестический - значимые мнестические нарушения, прогностически связан с болезнью Альцгеймера (БА); (б) неамнестический - без значимых нарушений памяти, может прогрессировать в другие синдромы – фронтотемпоральную деменцию, первичную прогрессирующую афазию, деменцию с тельцами Леви. Важно, однако, помнить, что в ряде случаев отмечается стационарное течение ЛКР, когда не происходит прогрессирования расстройства до уровня деменции.

Эпидемиологические данные о распространенности ЛКР неутешительны. От 2% до 30% в общей популяции и от 6% до 85% контингента стационарных больных (средние показатели – порядка 40%) имеют его проявления. В среднем порядка 3% лиц старше 60 лет и 15% лиц в возрасте старше 75 лет может быть поставлен диагноз ЛКР. Люди с такими расстройствами, к сожалению, составляют значительный «резерв» категории лиц с деменцией. В среднем за один год доля больных деменцией пополняется на 10% за счет лиц, страдающих ЛКР.

Обоснованность практического интереса к проблеме ЛКР бесспорна и определяется, в частности, результатами длительного наблюдения за такими пациентами. В целом, можно констатировать, что:

- с каждым последующим годом катамнестического наблюдения отмечается примерно 10% «переход» ЛКР в деменцию, а через 8-10 лет от 50 до 80% наблюдаемых пациентов становятся дементными. При этом скорость прироста деменции за счет ЛКР выше в наблюдениях, базирующихся на выборке стационарных пациентов по сравнению с исследованиями общей популяции;
- скорость нарастания когнитивных нарушений у лиц с ЛКР выше, чем у здоровых, но ниже, чем у больных с ранними проявлениями болезни Альцгеймера;
- по мере увеличения продолжительности наблюдения за людьми, страдающими ЛКР, темп преобразования расстройства в деменцию уменьшается и даже в 10-летнем катамнезе существенная доля лиц имеет сохранный интеллект и не становятся слабоумными.

Последний тезис определяет явную целесообразность вмешательства на этапе проявлений легкого когнитивного расстройства по предупреждению его дальнейшего прогрессирования.

Причины ЛКР группируются по критерию вероятностной связи с развитием расстройства. Спектр этиологических факторов ЛКР распространяется далеко за пределы болезни Альцгеймера и включает разнообразные соматические, неврологические и психиатрические расстройства. Так, первая группа причин охватывает состояния, которые могут служить самостоятельным **достаточным основанием** для повреждения мозгового функционирования и которые могут быть подтверждены при клиническом обследовании и/или на основании вспомогательных (лабораторных, нейровизуализационных) тестов:

Болезнь Паркинсона, болезнь Гентингтона, тяжелая ЧМТ, инфекционные процессы в головном мозге, большого размера опухоли интрацеребральной локализации, мозговое кровоизлияние, обширные инфаркты мозга, распространенные патологические процессы в белом веществе полушарий, тяжелая депрессия, психотические расстройства, продолжительная и тяжелая алкогольная интоксикация, интоксикация препаратами (в т.ч. пролонгированное использование высоких доз бензодиазепинов), выраженный дефицит тиамина или витамина B12, некомпенсированный сахарный диабет или патология щитовидной железы.

Нейровизуализационные признаки повреждения белого вещества полушарий головного мозга являются частой находкой при обследовании людей в возрасте старше 60 лет, особенно при наличии у них сопутствующих цереброваскулярных заболеваний или их факторов риска. Накоплен значительный багаж доказательств о связи повреждений белого вещества и наличием глобальных или селективных когнитивных повреждений, особенно при большей выраженности структурных повреждений мозговой ткани. Наиболее частыми когнитивными доменами, претерпевающими нарушения при повреждении белого вещества являются: исполнительские функции, скорость психических процессов и внимание. Важно отметить и наличие сопряженных отношений между наличием депрессии, манифестирующей в позднем возрасте, и признаками повреждения белого вещества. Иными словами, манифестация депрессии у пожилого человека должна насторожить клинициста в отношении вероятности структурных повреждений головного мозга, которые могут быть достаточными для развития легкого когнитивного расстройства.

Вторая группа причин охватывает состояния, которые имеют **тесную причинно-следственную связь** с легким когнитивным расстройством, но которые трудно распознать при клинической оценке и/или на основании вспомогательных (лабораторных, нейровизуализационных) тестов:

Продромальные стадии болезни Альцгеймера, деменции с тельцами Леви, фронтотемпоральной деменции, сосудистой деменции, болезни Паркинсона, множественной системной атрофии, болезни Гентингтона.

Третья группа состояний имеет **слабую взаимосвязь с ЛКР**. При такого рода состояниях ЛКР может иметь место в целом в группе пациентов, но установление причинной связи у конкретного индивида проблематично:

Легкая черепно-мозговая травма, транзиторные ишемические атаки, эпилепсия, расстройства, сопровождающиеся хроническим или временным нарушением мозговой перфузии (гипер/гипотензия, стеноз сонной артерии, распространенный атеросклероз, кардиохирургические вмешательства), легкая депрессия, биполярное аффективное расстройство, тревожные расстройства, компенсированный сахарный диабет или заболевание щитовидной железы, легкий дефицит тиамина или витамина B12, сердечная недостаточность, синдром обструктивного апноэ сна, хронические обструктивные болезни легких, анемия,

тяжелые формы болезней печени и почек, потеря слуха, «нормальное старение», страх деменции, психосоциальные проблемы, связанные с работой, проблемы взаимоотношений, кризовые биографические периоды, соматические расстройства.

Почему важно выявлять людей с ЛКР?

Профилактические и лечебные вмешательства в отношении лиц, страдающих легким когнитивным расстройством, могут:

- не допустить/замедлить развитие деменции;
- облегчить усугубляющиеся с возрастом характерологические изменения, затрудняющие конструктивное взаимодействие пожилого человека и лиц, осуществляющих уход и лечение, улучшив тем самым процесс сотрудничества с медицинским персоналом и социальными службами;
- снизить вероятность/тяжесть сопутствующих нейropsychиатрических симптомов (тревога, депрессия, расстройства сна, подозрительность и пр.) за счет влияния на ткань мозга;
- облегчить бремя ухода за лицами, страдающими нарушениями познавательных функций.

Нейробиологическая основа когнитивных нарушений в пожилом возрасте. Факторы риска и защиты в отношении когнитивных нарушений у людей во второй половине жизни. По-видимому, невозможно провести жесткую границу между дегенеративными и сосудистыми процессами в головном мозге у пожилых людей, приводящими к формированию дефицита познавательных функций. Несмотря на то, что «чистые» формы болезни Альцгеймера (с ведущей ролью процессов, приводящих к дегенерации мозговой ткани) и сосудистой деменции (первостепенная роль сосудистых катастроф) существуют и могут быть диагностированы, попытка ограничиться лишь этими двумя крайностями в классификации деменции приведет к упрощению взглядов на эту патологию у большинства пожилых людей, наблюдаемых в реальной клинической практике.

Ряд приведенных ниже фактов подчеркивает «взаимопроникновение» дегенеративных и сосудистых патофизиологических механизмов развития когнитивных нарушений во второй половине жизни, установленных на модели болезни Альцгеймера и сосудистой деменции. Так, при болезни Альцгеймера:

- имеет место неопределенность клинической значимости бета-амилоидных бляшек и нейрофибриллярных клубков – классических патологических признаков болезни Альцгеймера;
- наличие этих морфологических признаков у когнитивно сохранных пожилых людей;
- присутствие характерных сосудистых изменений на аутопсии мозга большинства больных БА и при нейровизуализационных исследованиях. Например, перивентрикулярные повреждения белого вещества, подобные таковым при болезни Бинсвангера (гипертензионной энцефалопатии), отмечаются почти у 60% больных БА. Большие зоны инфарктов, микроинфарктов, лакуны, инфаркты белого вещества могут быть выявлены приблизительно у 1/3 и более больных БА.

В свою очередь, сосудистый фактор:

- играет важную роль в развитии или манифестации болезни Альцгеймера;
- может напрямую влиять на развитие нейропатологии, характерной для БА, либо приводить к атеросклерозу, нарушениям мозговой перфузии, метаболизма и дисфункции нейронов. Сосудистый фактор ответственен за цереброваскулярную патологию, обусловленную мелкими и крупными сосудами и инфарктами. В результате суммирование различных типов повреждений, инсультов, даже с минимальными или вовсе отсутствующими клиническими проявлениями (т.е. немые инфаркты) приводит к

прогрессированию когнитивного снижения у лиц, страдающих БА, и проявлению синдрома деменции. Показано, в частности, что наличие лагун в головном мозге повышает риск клинических проявлений деменции при БА более чем в 20 раз, т.е. цереброваскулярные заболевания способствуют «проявлению» болезни Альцгеймера, особенно в старческом возрасте;

- в соответствии с современными критериями (дифференциальной) диагностики сосудистой деменции (NINDS-AIREN), отсутствуют четкие пороговые нейровизуализационные характеристики, свидетельствовавшие бы о размерах и распределении кортикальных инфарктов между пациентами с и без деменции.

Таким образом, на современном уровне представлений можно говорить о ряде общих биологических механизмов, ответственных за формирование когнитивного дефицита у лиц пожилого возраста и структурные повреждения мозга при развитии деменций сосудистого генеза или при болезни Альцгеймера. Среди них показана роль:

- дефицита нейромедиаторов;
- токсических эффектов глутамата;
- патологической активации клеток микроглии и астроцитов, что приводит к воспалительным и пролиферативным процессам, активации оксидантного стресса;
- ослабление тканевых механизмов нейропротекции (снижение продукции фактора роста нервов (NGF), нейротропного фактора мозга и т.д.).

В связи с этим существует несколько принципиальных биологических механизмов, ответственных за развитие когнитивного снижения и деменции в пожилом возрасте.

Гипотеза амилоидного каскада констатирует, что за формирование патологического субстрата при болезни Альцгеймера – образование токсичных для мозговой ткани амилоидных бляшек – ответственен нарушенный процесс ферментативного расщепления белка-предшественника амилоида. В результате в ткани мозга внеклеточно формируются скопления β -амилоида. Последний способствует развитию цитотоксических реакций, опосредованных оксидантным стрессом и механизмами тканевого воспаления, приводящих к гибели холинергические нейроны. В свою очередь, повреждение холинергических нейронов (в частности, нейронов базального ядра Мейнерта, играющих принципиальную роль в формировании памяти¹) приводит к ранним проявлениям нарушений памяти и, с другой стороны, дает основание для оправданности назначения лекарственных средств, призванных восстановить холинергическую нейротрансмиссию. По аналогии с патогенезом атеросклероза (патологическое отложение холестерина), при деменции при болезни Альцгеймера отложение β -амилоида может быть результатом двух процессов – его избыточного образования, либо недостаточной элиминации. В частности, гипергликемия при сахарном диабете – одна из причин, затрудняющих элиминацию нерастворимого β -амилоида из мозговой ткани. Научная основа гипотезы амилоидного каскада получена благодаря находкам генетического полиморфизма у лиц с наследственными формами болезни Альцгеймера (при мутациях в 1, 14 и 21 хромосомах). Блокада механизмов амилоидного каскада, - важный путь предотвращения деменции.

Закономерным следствием гипотезы амилоидного каскада является механизм, связанный с затруднением «очистки» мозга от амилоида. Речь идет о белке аполипопротеине E (апо-E). Он играет важную роль в транспорте холестерина, а также в

¹ Повреждение холинергических нейронов базальных ядер переднего мозга за счет отложения амилоида совпадает с первыми клиническими едва уловимыми признаками нарушений памяти. Впоследствии их дисфункция прогрессивно распространяется на другие отделы мозга за счет их проективных связей с гиппокампом, миндалинами, корковыми отделами, что соответствует диагностически выраженной деменции, утрате функциональной независимости субъекта.

обеспечении таких функций нейрона, как восстановление при повреждении, рост и обеспечение сохранности миелиновой оболочки и клеточной мембраны. Известны 3 полиморфных аллеля гена апо-Е, находящегося в 19 хромосоме. В нормальных условиях апо-Е, связываясь с амилоидом, удаляет его, предотвращая развитие деменции. Наличие у индивида одной или двух аллелей полиморфного гена апо-Е (4-го подтипа) увеличивает риск развития болезни Альцгеймера, а непосредственно у больных выявляется большая выраженность амилоидных отложений.

Холинергическая теория постулирует, что нарушения памяти и сопутствующих когнитивных процессов связано с поражением холинергической системы мозга. Следствием этого является дефицит холинергической нейротрансмиссии. Ацетилхолин (АХ) синтезируется в холинергических нейронах из двух субстратов – холина и ацетилкоэнзима А. Источником холина является пища, а также он поступает из межклеточного пространства. Ацетилкоэнзим А формируется в митохондриях нейрона при метаболизме глюкозы. Под влиянием холинацетилтрансферазы из холина и ацетилкоэнзима А образуется АХ. Действие АХ прекращается под влиянием одного из двух ферментов – ацетилхолинэстеразы (АХЭ) и бутирилхолинэстеразы (БХЭ). Различия АХЭ и БХЭ определяются их различным генетическим происхождением, различным распределением в тканях организма и разным влиянием на субстрат. АХЭ присутствует прежде всего в холинергических нейронах (а также в кишечнике, скелетных мышцах, клетках красной крови, лимфоцитах и плаценте). БХЭ также находится и в мозговой ткани, прежде всего в ее глиальном компоненте (а также в кишечнике, плазме, скелетных мышцах, плаценте и печени). БХЭ может также присутствовать и в амилоидных бляшках.

Синдром холинергического дефицита вследствие дегенерации, ограниченной базальным ядром Мейнерта переднего мозга, теоретически может быть ответственным за ограниченные проблемы кратковременной памяти в отсутствие иных признаков деменции, что рассматривается в рамках *легкого когнитивного расстройства*. При повреждении холинергических нейронов за счет сосудистого фактора или хронического алкоголизма можно рассчитывать на терапевтический эффект ингибиторов АХЭ.

Глутаматэргическая гипотеза когнитивного дефицита объясняет механизмы нейрональной дегенерации с позиции механизмов эксайтотоксичности. Избыточное отложение β -амилоида приводит к образованию цитотоксических субстанций. Индукция нейротоксических воспалительных реакций, активация микроглии и астроцитов, высвобождение цитокинов и свободных радикалов приводит к образованию токсичных нейрофибриллярных тяжей внутри нейрона (за счет гиперфосфорилиции тау-протеина). В дополнение к этому амилоидные бляшки способствуют чрезмерному высвобождению глутамата в синапсах, вызывая гиперактивацию глутаматных рецепторов и последующую гибель нейрона. Экспериментальные данные предполагают, что повышение активности постсинаптических NMDA-рецепторов может способствовать усилению фосфорилирования тау-протеина в микротубулах нейронов, способствуя дополнительному формированию нейрофибриллярных тяжей.

Таким образом, по-видимому, смешанные механизмы патогенеза определяют подавляющее количество клинических случаев когнитивного дефицита и деменции с учетом взаимовлияния процессов образования бета-амилоида и нейрофибриллярных клубков (ключевой патоморфологической субстрат болезни Альцгеймера) и нарушений сосудистой перфузии головного мозга. Систематический обзор литературы свидетельствует, что профилактика и лечение факторов кардиоваскулярного риска уменьшает и замедляет темпы прогрессирования смешанной деменции. Поэтому терапевтические вмешательства при легком когнитивном расстройстве должны предусматривать возможность влияния на максимально широкий спектр

биопсихосоциальных причин с учетом доказанной эффективности терапевтического эффекта используемых методов / препаратов.

Факторы риска/протективные факторы в отношении когнитивных нарушений в пожилом возрасте

Обсужая вопрос **протективных факторов** в отношении когнитивного снижения во второй половине жизни, речь идет о вмешательстве по актуализации структурного и когнитивного резервов мозга, что могло бы противостоять прогрессированию нарушений познавательных функций в позднем возрасте. В частности, под *структурным резервом* принято понимать повышение количества нейронов головного мозга и их синаптической плотности. В свою очередь *когнитивный резерв* представляет собой «результатирующую» величину от взаимодействия врожденного уровня интеллекта и жизненного опыта индивида, что в итоге реализуется в развитие навыков, способствующих лучшей адаптации к мозговому повреждению. Указанные компоненты когнитивного резерва мозга наряду с сосудистой и стрессовой гипотезами формирования когнитивного дефицита (в рамках факторов жизненного стиля) при старении имеют прямую связь с механизмами мозга, ответственными за процессы нейропластичности.

Среди **факторов, связанных с жизненными событиями** особого внимания заслуживают следующие: нарушения развития плода, низкий уровень образования, профессиональная занятость (в т.ч. профессиональный статус родителей) и статус питания [Whalley L. et al., 2006]. В частности, весомость вклада этих факторов в развитие когнитивных нарушений подтверждается тем, что в эпидемиологическом плане порядка 70% деменций отмечается в развивающихся странах, чему сопутствует низкий вес при рождении, низкий уровень (либо полное отсутствие) образования, плохое социально-экономическое окружение. В исследовании (NunStudy) было показано, что при посмертном исследовании мозга пожилых людей в возрасте старше 75 лет меньшее количество патоморфологического субстрата болезни Альцгеймера (β -амилоида) было обнаружено у тех индивидов, у кого в возрасте 20 лет была сложнее грамматическая структура языка и большая плотность идей.

Кроссекционные и проспективные когортные исследования надежно свидетельствуют о том, что **умственная и физическая активность** в любом возрасте (даже в пожилом) способствует снижению скорости когнитивного снижения и уменьшению риска развития деменции [Taaffe D.R., 2008, Valenzuela & Sachdev, 2006]. Метаанализ (29000 респондентов) констатирует, что сложные виды умственной деятельности в среднем возрасте способствуют снижению риска деменции наполовину [Valenzuela M.J., Sachdev P., 2006]. «Протективный вклад» физических упражнений (3 и более раз в неделю) может составлять порядка 35% снижения риска деменции. На сегодняшний день принято считать, что к «идеальным» типам активности, обладающими протективными свойствами в отношении когнитивного снижения, следует относить разнообразную физическую активность (вне профессиональных обязанностей), когнитивную деятельность, ориентированную на изучение нового, решение проблем, воспоминание, задачи на стратегические навыки, а также обязательно общение с другими людьми. Среди биологических механизмов, реализующих протективный эффект комплексных видов активности в отношении когнитивного снижения и деменции обсуждается, в частности, обусловленная ими активация нейротрофинов (в т.ч. инсулиноподобного фактора роста - IGF-1), что, в свою очередь, ослабляет процессы гиперфосфорелирования, свойственного, например, болезни Альцгеймера.

Статус питания. Протективный **эффект алкоголя** в отношении развития когнитивных нарушений второй половины жизни касается лишь умеренного потребления алкоголя и только лицами, не имеющими актуальных когнитивных проблем. В среднем возрасте лица, которые практически не употребляют алкоголь (менее 1 дозы в неделю)

или употребляют его в больших количествах (более 4 доз в день), достигая пожилого возраста, имеют сходные риски развития когнитивных дисфункций при прочих равных условиях по сравнению с умеренно пьющими (1-3 дозы в неделю). Лица, употребляющие алкоголь в умеренных количествах (1-3 дозы в неделю), имеют минимальные риски развития деменции в проспективном наблюдении. Что касается типа алкогольных напитков, то, по-видимому, вино оказывается предпочтительным по сравнению с пивом и крепким алкоголем [Orgogozo et al, 1997 (PAQUID), Ruitenberg et al., 2002 (Rotterdam study); Truelsen et al., 2002 (Copenhagen study); Jarvenpaa et al., 2005].

Роль жирных кислот, потребляемых с пищей, в патогенезе развития когнитивных нарушений второй половины жизни опосредована рядом механизмов: модулирующим эффектом на прогрессирование атеросклероза, тромбообразование и воспаление. Потребление *морепродуктов*, содержащих большое количество полиненасыщенных жирных кислот, по-видимому может считаться одним из надежных протективных факторов. В частности, большие проспективные исследования указывают на то, что потребление жирных сортов рыбы как минимум 1 раз в неделю способствует снижению риска когнитивного дефицита (и развития деменции при болезни Альцгеймера) на 30%. [Barberger-Gateau et al., 2002]. Развивая эту идею, следование «средиземноморской диете» в плане протективного эффекта носит «дозозависимый» характер. Указывается, что ее принципы способствуют как предупреждению развития ЛКР, так и задержке прогрессирования когнитивного дефицита от ЛКР до деменции [Scarmeas et al., 2006, 2009].

Успешное использование природных *антиоксидантов* – полифенолов – с профилактической целью для снижения риска развития деменции подтвердилось в длительном когортном наблюдении (1836 недементных субъектов, наблюдение 7-9 лет). Потребление 3 и более раз в неделю овощных и фруктовых соков способствовало развитию ожидаемого эффекта наиболее отчетливо, причем протективное действие было особенно наглядным среди подгруппы малоактивных субъектов и носителей апо-Е4 [Dai Q. et al., 2006].

Антиоксидантный механизм протективного эффекта флавоноидов может лежать в основе объяснения протективных свойств чая, шоколада, а также вина [Nurk et al., 2009.]. В популяционном исследовании пожилых людей в Норвегии (2031 чел., 70-74 года) было установлено, что потребление этих продуктов и их протективный эффект имеет дозозависимый характер. Причем показано, что максимально «эффективным» оказалось потребление 10 г шоколада в день, 75-100 мл вина/день и практически линейный характер зависимости от чая. Антиоксидантный эффект при потреблении кофе может способствовать снижению риска когнитивного снижения, наряду со снижением риска развития сахарного диабета. Показано, что потребление 3-5 чашечек кофе в средние годы жизни способствует снижению риска деменции в пожилом возрасте на 65% [Eskelinen et al., 2009].

Среди *сердечно-сосудистых факторов риска* особого внимания заслуживает гипертензия, гиперхолестеринемия и гипергомоцистеинемия, ожирение, сахарный диабет. В целом можно заключить, что с повышением количества факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (сахарный диабет, гипертензия, актуальное курение в пожилом возрасте и т.д.) увеличивается и риск развития болезни Альцгеймера.

Практически все из идентифицированных факторов риска сосудистого генеза являются *модифицируемыми*, т.е. подлежащими коррекции при своевременном выявлении. Причем вопрос профилактики деменций ложится прежде всего на плечи врачей-интернистов (терапевтов), курирующих отклонения соматического статуса больных в средние годы их жизни. Исследования свидетельствуют, что в плане защиты когнитивного потенциала во второй половине жизни критическим фактором является **стабильность артериального давления** в среднем возрасте, т.е. задолго до пожилого возраста. В то же время у больных гипертонической болезнью накануне развития деменции в пожилом возрасте артериальное давление имеет тенденцию снижаться. Своевременное выявление и лечение артериальной гипертензии в средние годы жизни уменьшает риск развития деменции в целом (в т.ч. при болезни Альцгеймера) на 60%, причем снижение риска происходит, по-видимому, поступательно с каждым последующим годом лечения гипертонии.

В повышение риска развития деменции свой патогенетический вклад вносит как гипер-, так и гипотензия. Низкое систолическое артериальное давление связано с когнитивным повреждением в старческом возрасте (≥ 80 лет) [Nilson et al., 2007.]. Бесспорным подтверждением исключительной роли хронических соматических заболеваний, связанных с возрастом, в развитии когнитивного снижения и деменции в пожилом возрасте является феномен *«немного» инфаркта мозга*. Его случайное выявление отмечено у 17-60% лиц с заболеваниями коронарных артерий, в 32% наблюдений фибрилляции предсердий, у 20-86% больных артериальной гипертензией, 13-82% больных сахарным диабетом и в 25-85% наблюдений за больными с почечной недостаточностью. Важно подчеркнуть, что депрессия, манифестирующая в пожилом возрасте, также может служить внешним «маркером» немых инфарктов мозга (а, следовательно, и обусловленных ими когнитивных нарушений). Развитие депрессии в пресенильном возрасте по данным ряда исследований сопровождалось выявлением немых инфарктов мозга в 51,4% наблюдений, а в старческом – в 93,7% случаев [Fujikawa T. et al., 1993; Nebes R.D. et al., 2000; Starkstein S.E. et al., 1988; Jiang W. et al., 2001; Bell-McGinty S., 2002]. Существует несколько причин обсуждать **депрессию как фактор риска развития когнитивных нарушений в пожилом возрасте**. Во-первых, идиопатическая депрессия может вызывать когнитивный дефицит у пожилых, который может сохраняться по миновании аффективной симптоматики. Во-вторых, наблюдения надежно указывают на то, что пожилые лица, у которых нет деменции, но есть сердечно-сосудистые заболевания, подтвержденные инфаркты белого вещества головного мозга, инсульты, имеют большую частоту депрессивных расстройств по сравнению с теми, у которых нет ишемических повреждений. В третьих, эпидемиологические исследования указывают, что сами по себе сердечно-сосудистые заболевания увеличивают риск развития депрессии у пожилых. И, наконец, у пожилых лиц, не страдающих деменцией, но имеющих депрессию, обнаруживаются меньшие размеры гиппокампа по сравнению с теми, у кого нет депрессии. Таким образом, депрессия во второй половине жизни наряду с собственно изолированным диагнозом, должна быть оценена с позиции возможного нейропсихиатрического симптома в рамках когнитивного снижения (или предшествующего ему). В то же время депрессия в пожилом возрасте, будучи

ФАКТОРЫ ЗАЩИТЫ КОГНИТИВНОГО ПОТЕНЦИАЛА

- уровень образования;
- уровень физической активности и активный жизненный стиль;
- уровень потребления алкоголя;
- антиоксидантный статус организма;
- рыбий жир;
- антигипертензивные препараты;
- статины;
- нестероидные противовоспалительные препараты;
- эстрогены.

взаимосвязанной с повышенным риском развития легкого когнитивного расстройства, может быть в своем развитии независима от сосудистой причины.

Взаимоотношение **уровня холестерина** сыворотки крови и риска развития когнитивных нарушений и деменции (в т.ч. при болезни Альцгеймера) не носит линейного характера. По-видимому, фенотип апо-Е4, высокий уровень холестерина и уровень артериального давления в среднем возрасте – независимые факторы риска [Kivipelto et al., 2001]. По ряду наблюдений, уровень холестерина и артериального давления у больных болезнью Альцгеймера был не выше, чем в контрольной группе. С другой стороны, имеет место постепенное снижение уровня холестерина с **возрастом** [Kivipelto et al., 2002]. Причем, большая *скорость снижения* наблюдается у тех, у кого развивается деменция. Данная закономерность была прослежена на протяжении 15 лет до постановки диагноза деменции и дает основания обсуждать ее с позиции раннего индикатора доклинического статуса.

Использование статинов с профилактической целью в отношении когнитивного снижения на сегодняшний день не получило надежного подтверждения. Несмотря на многогранный биологический эффект этой группы препаратов (снижение холестерина, ЛПНП, антиоксидантный компонент действия, противовоспалительный эффект, положительное влияние на эндотелий, дозозависимое снижение бета-амилоида в плазме и спинно-мозговой жидкости), рандомизированные контролируемые исследования и данные метаанализов не подтверждают их профилактической роли в отношении когнитивного снижения [Heart Protection Study. Lancet 2002; Zhou B. et al., 2007].

Гипергомоцистеинемия является независимым фактором риска развития повторных инсультов, а также очаговых и диффузных изменений белого вещества головного мозга. Кроме того, у лиц с высоким уровнем гомоцистеина в сыворотке крови более значительны церебральная атрофия и атрофия гиппокампа. Повышение уровня гомоцистеина в сыворотке крови приводит к увеличению риска развития как сосудистой деменции, так и болезни Альцгеймера. В настоящее время показано, что с повышением уровня гомоцистеина в сыворотке крови у клинически здоровых пожилых связана более низкая оценка по шкале MMSE (скрининговая оценка когнитивных функций) и нарушения исполнительных функций, а также скорость психомоторных реакций, мнестические расстройства и снижение способности к усвоению нового материала. В основе развития когнитивных нарушений при гипергомоцистеинемии лежит несколько механизмов – церебральная микроангиопатия, эндотелиальная дисфункция, оксидантный стресс, увеличение нейротоксичности β -амилоида и апоптоз. Гомоцистеиновая кислота, метаболит гомоцистеина, обладает эксайтотоксическими свойствами, стимулируя NMDA-рецепторы. При этом происходит избыточное поступление ионов кальция в клетки и образование большого числа свободных радикалов. Ситуация еще больше усугубляется, поскольку воздействие гомоцистеина на сосуды приводит к церебральной ишемии, гипоксии и повреждению нейронов. В частности, на фоне повышения уровня гомоцистеина в сыворотке крови развивается оксидантный стресс, приводящий, в свою очередь, к повреждению стенок сосудов, пролиферации сосудистых элементов и развитию протромботического состояния. В процессе развития оксидантного стресса особое значение придается усилению перекисного окисления липидов низкой плотности. Повышаются агрегационные свойства тромбоцитов. Все это приводит к развитию клинически явных и асимптомных церебральных инфарктов. Важно подчеркнуть, что для возникновения когнитивных нарушений у лиц пожилого возраста, связанных с гипергомоцистеинемией, требуется довольно продолжительный период времени, что открывает определенные возможности для превентивной терапии. Причиной гипергомоцистеинемии у лиц пожилого и старческого возраста в большинстве случаев является дефицит витамина В₁₂ и фолиевой кислоты, что связано с нарушением реметилирования гомоцистеина крови (по некоторым данным, подобные изменения

отмечаются почти у 30% пожилых). В большинстве случаев для лечения гипергомоцистеинемии достаточно употребление с пищей повышенных доз витамина В₁₂, фолиевой кислоты или бетаина. Кроме того предполагается, что применение этих витаминов позволяет предотвратить развитие болезни Альцгеймера, однако весомых доказательств этому пока нет. Пиридоксин (витамин В₆) является кофактором ферментов, участвующих в реакциях транссульфурирования; при этом его использование с терапевтической целью при высоком уровне гомоцистеина в сыворотке крови (несмотря на снижение риска возникновения острых нарушений мозгового кровообращения) не всегда сопровождается нормализацией уровня гомоцистеина. Имеются экспериментальные данные, свидетельствующие о том, что антиоксиданты – витамины Е и С – способны предотвращать обусловленные действием гомоцистеина нарушения памяти. Хотя связь между увеличением содержания гомоцистеина и нарушением когнитивного функционирования установлена, влияние снижения его концентрации на когнитивное и общее функционирование надежно не подтверждено.

Гормональный статус организма, обеспечивающий репродуктивный потенциал в средние годы жизни, способствует сохранению и когнитивного статуса. Эстрогены, являющиеся трофическим фактором для нейронов, могут, по-видимому, способствовать улучшению когнитивного функционирования. Наблюдения, устанавливающие связь между жизненными событиями, ассоциированными с гормональным статусом, и когнитивным функционированием во второй половине жизни, предполагают наличие взаимовлияний между половыми стероидами и когнитивным функционированием [Ryan J., 2008; Hogervost E. et al, 2002.]. В частности показано, что раннее наступление менархе связано с лучшими показателями когнитивного функционирования во второй половине жизни (зрительная память и скорость психомоторных реакций), равно как и длительность репродуктивного периода женщины (тест беглости речи). В то же время ранние роды были сопряжены с худшими показателями глобального когнитивного функционирования. Однако, попытка использования гормонально заместительной терапии (ГЗТ) с целью предотвращения когнитивного снижения не увенчалась успехом. Не исключено также, что назначение ГЗТ при уже имеющихся ранних признаках когнитивного снижения может ускорять его.

В настоящее время значение **воспалительных процессов в этиологии деменции** убедительно подтверждают данные биохимических, нейропатологических и эпидемиологических исследований. Первичные воспалительные цитокины, например интерлейкины IL-1b и IL-6, и α 2-макроглобулин содержатся в большем количестве в головном мозге пациентов с болезнью Альцгеймера. Нейропатологические особенности болезни Альцгеймера включают накопление микроглии и астроцитов вокруг сенильных бляшек, что в итоге способствует активации каскада комплемента. Считают, что эти воспалительные изменения приводят к дальнейшему образованию отложений амилоида и повреждению нейронов. Основанные на этих представлениях попытки использования нестероидных противовоспалительных препаратов для профилактики когнитивного снижения и деменций в пожилом возрасте не дали на сегодняшний день обнадеживающих результатов. Возможно, иной механизм развития противовоспалительного эффекта (не блокада циклооксигеназы) критически значим для этой цели. Не исключено, что некоторые нестероидные противовоспалительные препараты влияют на отложение амилоида, ингибируя секретазу, независимо от активности циклооксигеназы (Weggen *et al*, 2001). В проводящихся в настоящее время испытаниях исследуются возможные эффекты таких веществ.

Ожирение как модифицируемый фактор риска когнитивного снижения следует оценивать в возрастном аспекте. Несомненно, избыточная масса тела и ожирение (как составной компонент метаболического синдрома) в среднем возрасте сопряжены с худшим когнитивным функционированием во второй половине жизни. Так, с наличием

метаболического синдрома связано 23% повышение риска деменции на протяжении 4 последующих лет наблюдения, причем риск повышается ступенеобразно с увеличением компонентов метаболического синдрома [Yaffe et al., 2009]. Согласно лонгитудинальному исследованию (продолжительность 5,4 года) когнитивного статуса пожилых людей в США (2798 чел., ср. возраст 74,7 лет), низкая масса тела в пожилом возрасте (индекс массы тела ниже 20 кг/м²) зачастую связана с когнитивным дефицитом, а констатируемая избыточная масса тела и, даже в большей степени, ожирение имеют протективный эффект.

Нейропсихиатрические «мишени» вмешательств при когнитивных нарушениях у пожилых людей. Терапевтические подходы к лечению когнитивных нарушений подразделяются на нефармакологические и фармакологические. Нефармакологические стратегии разворачиваются на фоне коррекции сопутствующих соматических страданий, которые могут быть причиной (и/или фактором риска) развития ЛКР (в частности, сосудистые факторы риска). Они включают в себя, как правило, когнитивные и психосоциальные вмешательства, стимулирование физической активности. В целом, коррекция модифицируемых факторов риска деменции – значимый ресурс стабилизации когнитивного функционирования пожилых людей.

На сегодняшний день доказательная медицина при легком когнитивном расстройстве рекомендует воздерживаться от назначения специфических фармакологических средств (в частности, центральных ингибиторов ацетилхолинэстеразы), предпочитая нефармакологические вмешательства. При лечении деменции (сосудистой или при болезни Альцгеймера) препаратами выбора являются центральные ингибиторы АХЭ, экстракт Гинкго Билоба, мемантин.

Что касается подходов к оценке эффективности терапии когнитивных нарушений в структуре деменции при болезни Альцгеймера и ЛКР, то важно обратить внимание на наличие определенного рассогласования. На фоне относительной эффективности назначений препаратов из группы ингибиторов холинэстеразы при легких и умеренных проявлениях болезни Альцгеймера этот эффект оказывается слабовыраженным/отсутствующим для лиц с ЛКР. В отсутствие специфического лечения ЛКР на сегодняшний день в качестве его терапии предпочтение отдается лечению сопутствующих нарушений и факторов риска когнитивных дисфункций. Однако, учитывая причинную общность когнитивных нарушений при ЛКР и деменции при болезни Альцгеймера, большую долю амнестического подтипа ЛКР (имеющего высокий риск преобразования в деменцию альцгеймеровского типа) в эпидемиологическом спектре всех его форм, представляется возможным допустить, что *вывод о неэффективности препаратов из группы ингибиторов АХЭ при ЛКР хотя бы отчасти является ложноотрицательным из-за указанных выше различий в подходах к диагностике расстройств (базирующихся на нейропсихологических тестах или структурированных клинических оценках)*. Среди иных возможных причин этого следует рассматривать, несомненно, гетерогенность клинических проявлений ЛКР, а также медленное прогрессирование болезни на ранней стадии. Сравнительная эффективность ингибиторов ацетилхолинэстеразы (АХЭ) у пациентов с легкими и умеренными проявлениями болезни Альцгеймера сопоставима (донепезил, галантамин, ривастигмин). Их использование при такого рода состояниях позволяет отсрочить глобальное ухудшение когнитивного функционирования как минимум на 6 месяцев. У пациентов с ЛКР применение ингибиторов АХЭ зачастую сопровождается нежелательными явлениями и, по мнению ряда исследователей, не все препараты этого класса могут быть рекомендованы. Если по некоторым данным донепезил может отсрочить прогрессирование ЛКР в деменцию (несмотря на малую величину эффекта и значимые побочные явления), использование галантамина сопряжено с увеличением частоты смертельных исходов, а терапевтический

эффект витамина E отсутствует. С учетом возможной «отягчающей» роли депрессии у пожилых в плане маркера прогрессирования ЛКР в деменцию, донепезил, возможно, обладает способностью снижать повышенный риск перехода ЛКР в деменцию на фоне депрессивного расстройства.

Обсуждая вопросы эффективности фармакотерапии больных ЛКР, хотелось бы вернуться к зарегистрированному в настоящее время на белорусском рынке препарату из группы центральных ингибиторов ацетилхолинэстеразы, предназначенному для терапии когнитивных нарушений при деменции – ипидакрину (нейромидин, амиридин). Ипидакрин был синтезирован в СССР в институте азотной промышленности и продуктов органического синтеза под названием «амиридин». В 1988 г. препарат был разрешен к применению как стимулятор нервно-мышечной передачи для лечения заболеваний периферической нервной системы, а в 1990 – для лечения болезни Альцгеймера. Патенты на его использование были приобретены США, Великобританией, Швейцарией, Францией, Италией.

Механизм действия и клинические эффекты. В силу своего химического строения (ипидакрин является производным 4-аминопиридина) препарат способствует высвобождению ацетилхолина из пресинаптических терминалей холинергических нейронов и влияет на К- и Na-каналы. Кроме того, опосредованно увеличивается скорость вхождения ионов кальция в терминаль аксона. Блокада К-каналов вызывает удлинение периода возбуждения в пресинаптическом волокне во время прохождения импульса, что в свою очередь обеспечивает выход больших количеств ацетилхолина в синаптическую щель. С влиянием на Na-каналы связывают слабые седативные и анальгезирующие свойства ипидакрина. Кроме указанных механизмов действия препарата предполагается его влияние также на ГАМК-ергическую систему и обмен катехоламинов.

Основным показанием для назначения ипидакрина (нейромидина) в клинической практике, учитывая способность ингибировать ацетилхолинэстеразу, является болезнь Альцгеймера. Причем этот эффект носит дозо-зависимый и обратимый характер, развивающийся на фоне низкой токсичности препарата. Препарат быстро поступает в головной мозг, накапливается он преимущественно в коре больших полушарий и гиппокампе - структурах, которые наиболее подвержены поражению при болезни Альцгеймера.

Сравнительные клинические исследования эффектов ипидакрина (нейромидина), пирацетама или физостигмина в отношении влияния на память свидетельствует о существенно более высокой активности первого. Принимая во внимание холинергический эффект препарата, нейромидин — единственный препарат, обладающий способностью влиять на все звенья в передаче возбуждения в холинергических нейронах. Он увеличивает длительность потенциалов действия пресинаптического нервного волокна, способствует увеличению выброса медиатора в синаптическую щель, уменьшает метаболизм ацетилхолина вследствие ингибирования холинэстеразы, повышает функциональную активность постсинаптического нервного образования как путем усиления медиаторных воздействий, так и в результате прямого мембранного эффекта. В отличие от этого ингибиторы холинэстеразы, включая физостигмин, действуют лишь на одно звено в этой цепи — на метаболизм ацетилхолина в синаптической щели. Поэтому есть основания обсуждать в сравнительном аспекте более разностороннее влияние нейромидина на нарушения у больных болезнью Альцгеймера и другими формами расстройств памяти, сопровождающихся дефицитом холинергической трансмиссии.

Помимо ацетилхолинэстеразы ипидакрин (нейромидин) способен ингибировать и другой фермент, разрушающий ацетилхолин – бутирилхолинэстеразу. Несмотря на определенное химическое сходство, эти два фермента действуют отдельно и кодируются различными генами. В центральной и периферической нервной системе мембраны клеток

содержат и тот, и другой фермент, однако в эритроцитах содержится только ацетилхолинэстераза, а плазме крови – бутирилхолинэстераза. При болезни Альцгеймера бутирилхолинэстераза выявлена в сенильных бляшках, нейрофибриллярных клубочках и в стенке сосудов (при амилоидной ангиопатии). Предполагается, что этот фермент участвует в образовании сенильных бляшек. Результаты экспериментальных и клинических исследований свидетельствуют о том, что ингибирование бутирилхолинэстеразы сопровождается улучшением способности к обучению, памяти и зрительно-пространственных функций. Было показано, что по мере прогрессирования болезни Альцгеймера активность ацетилхолинэстеразы в определенных участках головного мозга снижается, а активность бутирилхолинэстеразы - повышается. Учитывая этот факт, представляется более предпочтительным, особенно на поздних стадиях заболевания, назначение препаратов, способных ингибировать и ацетилхолинэстеразу, и бутирилхолинэстеразу, – ингибирование только ацетилхолинэстеразы может быть недостаточным для достижения необходимого терапевтического эффекта.

Ипидакрин также рассматривается в качестве препарата, способного влиять на процессы пластичности. Возможно, что это связано с особенностями его действия. Существуют различные подтипы М-холинергических рецепторов, при этом при болезни Альцгеймера М₁-рецепторы остаются относительно сохранными, в то время как патологические изменения в основном затрагивают пресинаптически расположенные М₂-рецепторы. Ипидакрин обладает свойствами частичного агониста М₂-холинергических рецепторов, которые располагаются в нервной и кардиальной ткани. Именно с этими свойствами ипидакрин связывают его способность влиять на механизмы нейропластичности, отражением которых является изменение длиннолатентных потенциалов нейронов СА1 области гиппокампа. Этот эффект также носит дозозависимый характер.

Таким образом, клинический феномен легкого когнитивного расстройства объединяет группу родственных состояний на основании когнитивных (прежде всего мнестических) нарушений при сохранности функционирования субъекта. Внимание к проблеме ЛКР оправдано, поскольку его проявления могут быть предвестником деменций позднего возраста, в том числе – болезни Альцгеймера. Современный уровень знаний о проблеме ЛКР не позволяет выделить однозначные точные предвестники прогрессирования ЛКР в деменцию. И, напротив, относительная терапевтическая эффективность фармакологических вмешательств в плане стабилизации когнитивного статуса больных деменцией (как минимум, легкой и средней степени тяжести) не находят однозначного отклика у больных ЛКР. В качестве средства, ориентированного на восстановление когнитивного функционирования в пожилом возрасте обсуждается ипидакрин (нейромидин, амиридин), сравнительные профили эффектов которого (ожидаемых и побочных) среди препаратов группы ингибиторов ацетилхолинэстеразы выгодно определяют его терапевтический потенциал.