

Хасанова Д.Р., Житкова Ю.В., Яушева Л.М.
Межрегиональный клинико-диагностический центр, Казань, Россия
420101, Казань, ул. Карбышева, д. 12а

Лекарственная терапия и когнитивное стимулирование у больных с постинсультными когнитивными нарушениями

Цель исследования — сравнение лекарственного и мультимодального подхода в лечении постинсультных когнитивных нарушений (КН).

Пациенты и методы. Обследовано 80 пациентов в раннем восстановительном периоде инсульта с постинсультными КН. Пациенты были распределены на 4 группы: получавшие только вторичную профилактику инсульта (группа сравнения, без лечения); инфузии актовегина; инфузии церебролизина; сочетание лекарственной терапии с нелекарственным когнитивным тренингом, который проводили по стандартной методике. Наблюдение и нейропсихологическую оценку осуществляли на этапе включения в исследование, а также через 3 и 6 мес после инсульта. Конечной точкой исследования считали состояние когнитивных функций через 6 мес после инсульта.

Результаты исследования и их обсуждение. На этапе включения в исследование у пациентов различных групп состояние когнитивных функций по краткой шкале оценки психического статуса и шкале лобной дисфункции не имело статистических различий. К 3-му месяцу наблюдения когнитивный статус в группах, получавших стимуляцию нейрональной пластичности, был достоверно лучше, чем у пациентов группы сравнения ($p \leq 0,05$). На 6-м месяце наблюдения достоверное улучшение когнитивных функций отмечено в группе комбинированной стимуляции по сравнению с группами, находившимися на лекарственной терапии, и группой сравнения ($p \leq 0,05$). Повседневная активность и независимое функционирование также значимо быстрее улучшались у пациентов, получавших лекарственную и комбинированную терапию. Более сложные инструментальные виды повседневной активности достоверно лучше восстанавливались на фоне комбинированной стимуляции когнитивных функций, чем только при фармакологическом стимулировании.

Подтверждена эффективность препаратов с доказанным стимулирующим влиянием на нейрональную пластичность и нелекарственного когнитивного тренинга в лечении КН в раннем восстановительном периоде инсульта. Установлена наибольшая эффективность у таких пациентов комбинированного лекарственного и нелекарственного метода лечения постинсультных КН, отражающего мультимодальный подход, в сравнении с лекарственной терапией.

Ключевые слова: постинсультные когнитивные расстройства; когнитивное стимулирование; когнитивный тренинг; мультимодальный подход.

Контакты: Юлия Владимировна Житкова; zhitkova@mail.ru

Для ссылки: Хасанова ДР, Житкова ЮВ, Яушева ЛМ. Лекарственная терапия и когнитивное стимулирование у больных с постинсультными когнитивными нарушениями. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2014;(спецвыпуск 2):22–27.

Drug therapy and cognitive stimulation in patients with poststroke cognitive impairments

*Khasanova D.R., Zhitkova Yu.V., Yausheva L.M.
Interregional Clinical and Diagnostic Center, Kazan, Russia
12a, Karbyshev St., Kazan 420101*

Objective: to compare a multimodal drug approach to treating poststroke cognitive impairments (CI).

Patients and methods. Eighty patients with poststroke CI in the early recovery period were examined. They were allocated to 4 groups: 1) secondary stroke prevention only (a comparison nontreatment group); 2) actovegin infusions; 3) cerebrolysin infusions; 4) drug therapy in combination with non-drug cognitive training using the standard procedure. Follow-ups and neuropsychological assessments were made at the inclusion in the study and 3 and 6 months after stroke. The state of cognitive functions 6 months after stroke was considered to be an endpoint of the study.

Results and discussion. At the inclusion in the study, the mini-mental state examination and the frontal lobe dysfunction scale showed no statistical differences in cognitive functions in different patient groups. At a 3-month follow-up, the cognitive status in the neuronal plasticity stimulation groups was significantly better than in the comparison group ($p \leq 0.05$). At a 6-month follow-up, there was a significant cognitive improvement in the combined stimulation group versus the drug-therapy and comparison groups ($p \leq 0.05$). Day-to-day activities and independent functioning also improved significantly more promptly in the patients receiving drug or combined therapies. More complex instrumental activities of daily living recovered significantly better during combined cognitive function stimulation than during pharmacological stimulation only.

There was evidence that the drugs with proven stimulating effects on neuronal plasticity and nondrug cognitive training were effective in treating CI in the early recovery period of stroke. The combined drug and nondrug poststroke CI treatments reflecting the multimodal approach versus drug therapy were found to be most effective in these patients.

Key words: *poststroke cognitive impairments; cognitive stimulation; cognitive training; multimodal approach.*

Contact: *Yulia Vladimirovna Zhitkova; zhitkova@mail.ru*

For reference: *Khasanova DR, Zhitkova YuV, Yausheva LM. Drug therapy and cognitive stimulation in patients with poststroke cognitive impairments. Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2014;(2S):22–27.*

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2014-2S-22-27>

Инсульт — вторая по частоте причина развития когнитивных нарушений (КН) после нейродегенеративного заболевания. В основе развития КН при цереброваскулярном заболевании лежат сосудистые изменения, определяемые при нейровизуализации. Эти изменения неспецифичны, однако КН при цереброваскулярном заболевании ассоциируются с повреждением так называемых стратегических зон, а также мультифокальным или диффузным сосудистым повреждением [1]. Выделяют два вида клинических вариантов постинсультных КН: очаговый нейропсихологический дефект, связанный с локализацией очага инсульта, и глобальный когнитивный дефект от умеренного КН до деменции различной степени тяжести. Если очаговый нейропсихологический дефект возникает непосредственно в остром периоде инсульта, то угроза развития деменции сохраняется в течение нескольких лет после инсульта. Однако чаще всего КН развиваются в раннем постинсультном периоде, при этом у 10–30% лиц наблюдается деменция [2–6]. Ведущим фактором, определяющим клиническую картину КН при цереброваскулярном заболевании, считается состояние церебрального перфузионного резерва. В то же время это открывает дополнительные возможности для терапии, связанные с улучшением перфузии мозга.

Тем не менее далеко не всегда инсульт можно считать непосредственной причиной когнитивного снижения. Примерно в 50% случаев инсульт просто демаскирует скрытый нейродегенеративный процесс [7]. Поэтому в последние годы все больше говорят о смешанном характере КН, когда множество факторов играет роль в развитии сосудистой деменции, что указывает на ее гетерогенность, особенно в пожилом возрасте [8–13].

В поисках путей воздействия на когнитивные функции было акцентировано внимание на феномене пластичности, который протекает на всех уровнях в широком временном диапазоне и является основой функциональности мозга. Способность индивида менять поведенческие реакции в ответ на воздействие внешней среды стала главным принципом нейрореабилитации. Впервые постулат о синаптической пластичности был сформулирован в 1949 г. Дональдом Хеббом, что легло в основу понимания процессов обучения и памяти. С тех пор знания о мозге значительно пополнились. Сформулирована концепция нейрональной пластичности, согласно которой возможен многоуровневый путь передачи информации (как синаптический, так и внесинаптический), регулируемый изменениями концентрации нейротрансмиттеров и приспособленный под нужды организма в конкретный момент времени. Существуют два доказанных пути стимуляции синаптической пластичности. Первый путь — лекарственный, целью которого является поддержка естественных нейробиологических процессов: нейротрофическая регуляция, нейропротекция, нейрогенез. Второй путь — нелекарственный, или когнитивный тренинг, его цель состоит в адаптации

пациента с КН к повседневной жизни. В многочисленных работах последних лет показано, что нейрогенез гиппокампа взрослого человека может быть стимулирован факторами внешней среды, при этом происходит не только стимуляция нейрогенеза, синаптогенеза и ангиогенеза, но и реорганизация коры и достоверное улучшение процессов обучения и памяти [14–21]. Точный механизм этого процесса до конца неясен, однако повседневное функционирование пациентов с КН улучшается. На основе этих открытий, был разработан и внедрен в клиническую практику метод когнитивного стимулирования [22–26, 27]. Когнитивное стимулирование — научно обоснованный нелекарственный метод лечения пациентов с деменцией легкой и умеренной степени тяжести, чаще всего альцгеймеровского типа. Эффективность этого метода подтверждена в рандомизированных клинических исследованиях и сопоставима с эффектом известной на сегодняшний день лекарственной терапии. Показаны экономическая выгода и рентабельность когнитивного стимулирования в сравнении с лекарственной терапией с учетом приносимой пользы [23, 24, 27, 28]. По данным рандомизированных клинических исследований, мнению пациентов, ухаживающих лиц и медицинского персонала, когнитивное стимулирование достоверно улучшает память и другие когнитивные функции, а также повседневное функционирование пациента и качество жизни. Положительный эффект когнитивного стимулирования сохраняется почти 6 мес. Метод когнитивного стимулирования — это, как правило, групповой тренинг, он проводится по определенной программе, которая не является догмой и должна быть адаптирована под конкретных пациентов. Однако есть ряд ключевых принципов, которые должны строго соблюдаться. Главный принцип — стимулирование умственной деятельности пациента. Обращаясь к сильным сторонам, которые есть у пациента с деменцией, например воспоминания о накопленном жизненном опыте, необходимо с помощью наводящих вопросов и поощрений стимулировать его к высказыванию новых идей, мыслей и ассоциаций. На отдельных занятиях тренируются навыки решения задач, организации и планирования, подбора ассоциации к словам, деления целого на части, пациенты участвуют в дискуссиях о сходствах и различиях и т. п. Разумеется, обучение должно проводиться деликатно, чтобы в центре внимания был сам пациент, а не его КН.

Цель исследования — сравнительное изучение лекарственного и мультимодального подходов в лечении КН.

Пациенты и методы. Обследовано 80 пациентов в раннем восстановительном периоде инсульта с постинсультными КН. Пациенты были распределены на следующие группы: 19 пациентам (11 женщин и 8 мужчин в возрасте 57–78 лет) проводили только вторичную профилактику инсульта (группа сравнения, без лечения); в дополнение к этому 23 пациента (10 женщин и 13 мужчин в воз-

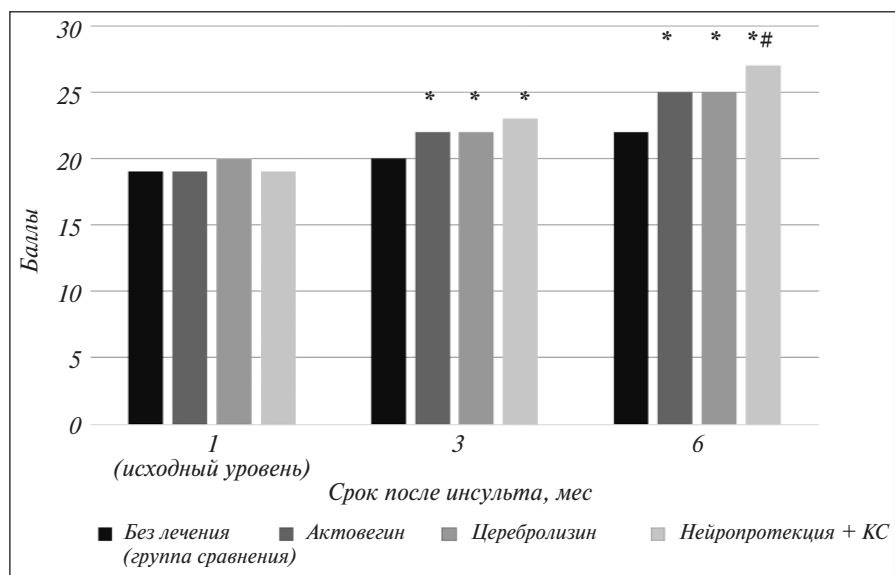


Рис. 1. Динамика когнитивных функций по КШОПС. Здесь и на рис. 2–4: КС – когнитивное стимулирование. * $p \leq 0,05$ при сопоставлении с группой сравнения, # $p \leq 0,05$ при сопоставлении групп

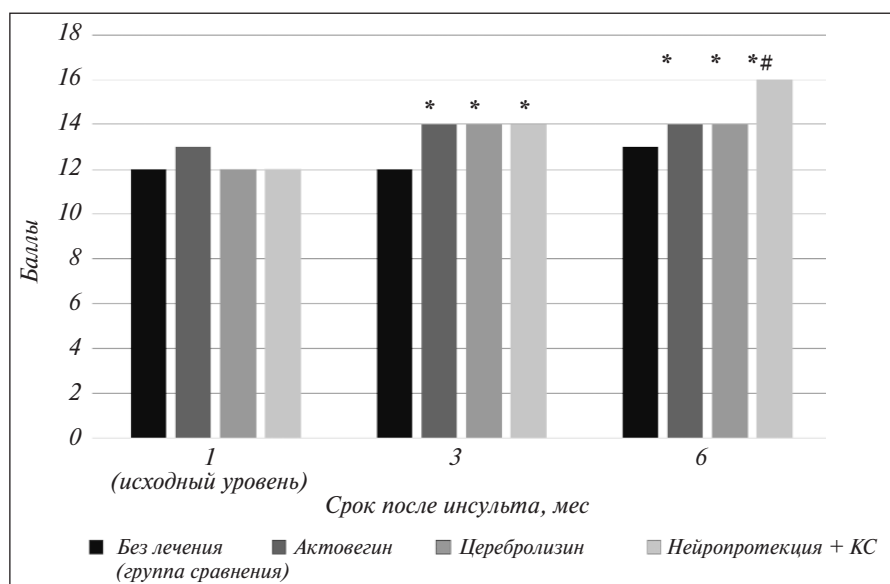


Рис. 2. Динамика показателей по ШЛД

расте 60–79 лет) получали терапию актовегином в дозе 200 мл/сут внутривенно, курсом 20 дней; 28 пациентов (15 женщин и 13 мужчин в возрасте 62–77 лет) – церебролизин в дозе 20 мл/сут внутривенно, курсом 20 дней; 10 пациентов (6 женщин и 4 мужчины в возрасте 58–80 лет) – один из указанных выше препаратов по той же схеме и когнитивный тренинг. Выбор лекарственных средств основан на имеющейся доказательной базе проведенных ранее исследований, посвященных эффективности указанных препаратов в лечении КН при цереброваскулярном заболевании, и данных о воздействии на нейропластичность [29–45].

Диагноз деменции устанавливали на основании критериев МКБ-10. В исследование включали пациентов, имеющих балл по краткой шкале оценки психического статуса

(КШОПС) ≥ 17 , без грубого неврологического дефицита (балл по шкале тяжести инсульта – NIHSS ≤ 15), без грубых нарушений зрения и слуха, без психотических и эмоционально-аффективных нарушений. Для когнитивного стимулирования отбирали пациентов, не имеющих барьера коммуникации, связанного с излишним волнением, например учитывали культуральные особенности, уровень образования, гендерный состав группы, согласно индивидуальным предпочтениям.

Срок включения в исследование – 1 мес после перенесенного инсульта. Программа когнитивного стимулирования состояла из 14 занятий, которые проводили с интервалом в 1 нед. Наблюдение и нейропсихологическую оценку осуществляли на этапе включения в исследование, а также через 3 и 6 мес после инсульта. Когнитивные функции оценивали по КШОПС и шкале лобной дисфункции (ШЛД). Повседневное функционирование – с помощью опросника Lawton и Brody (1969) с привлечением ухаживающих лиц. Для исключения психотической и эмоционально-аффективной симптоматики использовали сокращенный вариант нейропсихиатрического опросника – NPI (Kaufner D.I. и соавт. 1994). Конечной точкой являлось состояние когнитивных функций через 6 мес после инсульта.

Статистическую обработку данных проводили с помощью метода парного сравнения групп пациентов. При нормальном распределении для сравнительного анализа между группами использовали критерии Стьюдента. Различия считали достоверными при $p < 0,05$. Рассчитывали среднее значение и стандартное отклонение, а также ошибку средних величин. При отсутствии нормального распределения рассчитывали медианы 1-й и 3-й процентиля. Для сравнения групп применяли критерии Манна – Уитни.

Результаты исследования и их обсуждение. На этапе включения в исследование средний показатель по КШОПС в различных группах не имел статистических различий и составил: 19 ± 2 балла в группе сравнения, 19 ± 2 балла в группе лечения актовегином, 20 ± 1 балла в группе лечения церебролизинном и 19 ± 2 балла в группе получающих лекарственную и когнитивную стимуляцию (рис. 1). Уже к 3-му месяцу наблюдения отмечена статистически значимая разница в состоянии когнитивных функций у пациентов группы сравнения и пациентов, получавших какой-либо вид стимуляции нейрональной

пластичности: средний балл по шкале КШОПС в группе сравнения составил 20 ± 1 , в группе лечения актовегином – 22 ± 2 ($p=0,04$), в группе лечения церебролизином – 22 ± 1 ($p=0,04$) и в группе получавших лекарственную и нелекарственную стимуляцию – 23 ± 2 ($p=0,02$). На этом этапе наблюдения не было достоверных различий между группами пациентов, получавших только фармакологическую стимуляцию нейрональной пластичности, и группой пациентов с дополнительным нелекарственным тренингом (см. рис. 1). Однако к 6-му месяцу наблюдения имелись достоверно более высокие показатели по КШОПС у пациентов с дополнительным нелекарственным тренингом по сравнению с группами пациентов, которым проводили только лекарственную стимуляцию когнитивных функций: средний балл по КШОПС в группе актовегина – 25 ± 1 ($p=0,01$), в группе церебролизина – 25 ± 1 ($p=0,01$) и в группе лекарственной и нелекарственной стимуляции – 27 ± 1 . В группе сравнения средний балл по шкале КШОПС на 6-м месяце наблюдения составил 22 ± 1 , что значимо отличалось от состояния когнитивных функций у пациентов, получавших изолированную фармакологическую стимуляцию ($p=0,007$) и особенно комбинированную стимуляцию нейрональной пластичности ($p=0,003$).

Те же тенденции наблюдались при оценке по ШЛД. Исходный балл по ШЛД в разных группах не отличался статистически и составил: в группе сравнения 12 ± 2 , в группе актовегина 13 ± 1 , в группе церебролизина 12 ± 3 , в группе с комбинированной когнитивной стимуляцией 12 ± 3 (рис. 2). На 3-м месяце наблюдения обнаружены статистические различия между группой сравнения и группами, получавшими лечение: средний балл по ШЛД в группе сравнения – 12 ± 3 , в группе актовегина – 14 ± 2 ($p=0,03$), в группе церебролизина – 14 ± 1 ($p=0,03$), в группе комбинированной стимуляции – 14 ± 3 ($p=0,02$; см. рис. 2). Значимых различий в состоянии когнитивных функций по ШЛД у пациентов, получавших лекарственную и комбинированную терапию, на 3-м месяце наблюдения не выявлено. Однако на 6-м месяце наблюдения отмечена достоверная разница в состоянии когнитивных функций у пациентов, которым проводили комбинированную стимуляцию, и у пациентов, получавших изолированную лекарственную терапию: средний балл по ШЛД в группе актовегина составил 14 ± 2

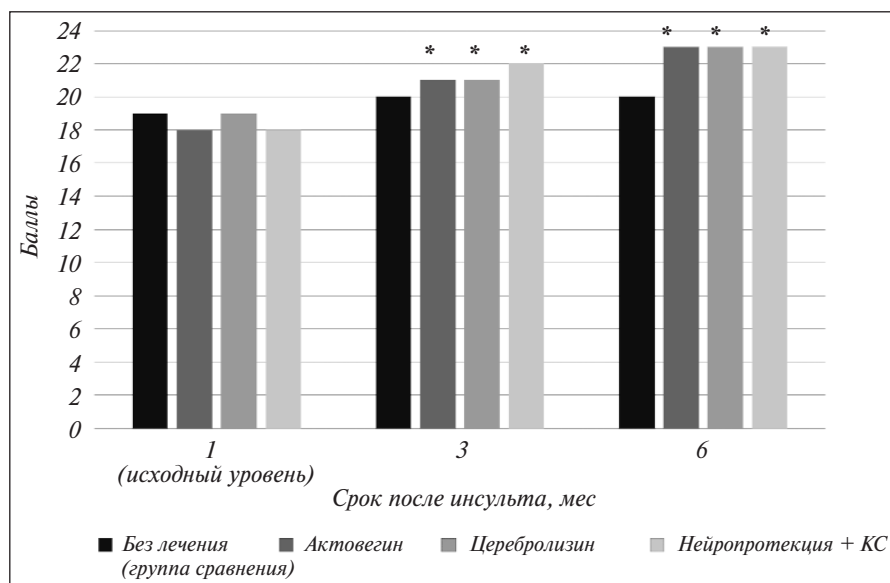


Рис. 3. Динамика базисной повседневной активности по шкале Lawton и Brody

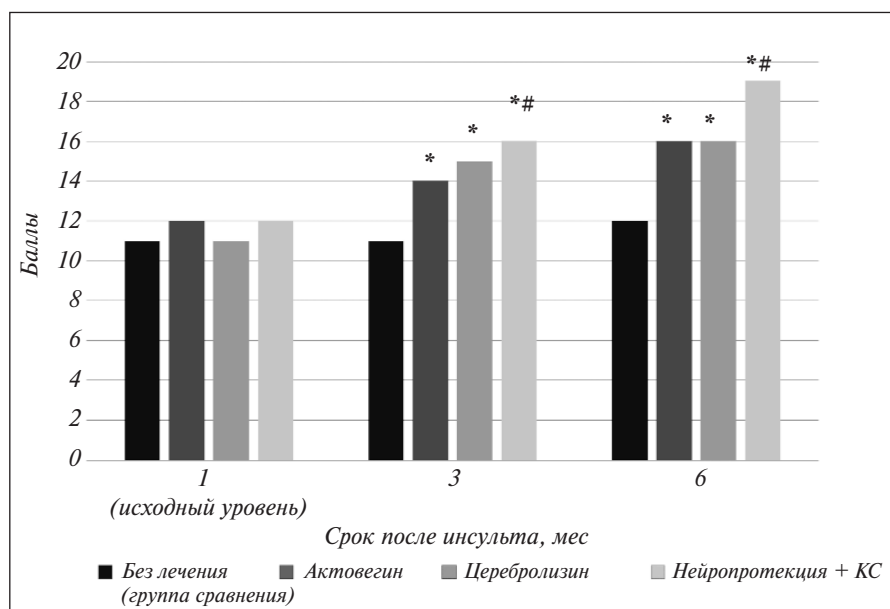


Рис. 4. Динамика инструментальной повседневной активности по шкале Lawton и Brody

($p=0,02$), в группе церебролизина – 14 ± 1 ($p=0,02$) по сравнению с 16 ± 2 в группе пациентов с комбинированной стимуляцией когнитивных функций. В группе сравнения на данном этапе наблюдения средний балл по ШЛД достигал 13 ± 1 , что также значимо отличалось от показателей у пациентов, получавших лекарственную ($p=0,01$) и комбинированную ($p=0,008$) терапию.

Однако главной задачей когнитивной стимуляции является снижение влияния поражения головного мозга на повседневную активность и улучшение независимого функционирования пациента. В связи с этим наибольший интерес представляет динамика повседневной активности пациентов по шкале Lawton и Brody. На протяжении всего периода наблюдения отмечалось улучшение повседневного функционирования во всех группах. Но темпы этого улучшения бы-

ли значимо выше в группах, в которых проводилось лечение. При этом более простые виды деятельности, связанные с самообслуживанием (базисная активность), восстанавливались одинаково хорошо как в группе с комбинированной, так и с изолированной лекарственной когнитивной стимуляцией. Статистические различия имелись только при сопоставлении групп, получавших и не получавших (группа сравнения) лечение: на 3-м месяце наблюдения в группе сравнения оценка по шкале Lawton и Brody составляла 20 баллов, в группе актовегина – 21 балл ($p=0,03$), в группе церебролизина – 21 балл ($p=0,03$), в группе комбинированного лечения – 22 балла ($p=0,02$); на 6-м месяце наблюдения соответственно 20; 23 ($p=0,01$); 23 ($p=0,01$) и 23 балла ($p=0,01$; рис. 3). В то же время более сложные инструментальные виды повседневной активности достоверно лучше восстанавливались у пациентов с комбинированной стимуляцией когнитивных функций по сравнению с пациентами, получавшими только фармакологическое стимулирование: на 3-м месяце наблюдения в группе актовегина оценка составляла 14 баллов ($p=0,02$), в группе церебролизина – 15 баллов ($p=0,03$) по сравнению с группой комбинированного лечения – 16 баллов; на 6-м месяце наблюдения в группе актовегина – 16 баллов ($p=0,02$), в группе церебролизина – 15 баллов

($p=0,01$) по сравнению с группой комбинированного лечения – 19 баллов. В группе сравнения на 3-м месяце наблюдения показатели инструментальной повседневной активности составили 11 баллов, в то время как в группе лечения актовегином – 14 баллов ($p=0,03$), в группе лечения церебролизинном – 15 баллов ($p=0,02$), в группе комбинированного лечения – 16 баллов ($p=0,01$); на 6-м месяце наблюдения в группе сравнения показатели достигали 12 баллов, а в группе актовегина – 16 баллов ($p=0,01$), в группе церебролизина – 15 баллов ($z=0,01$), в группе комбинированного лечения – 19 баллов ($p=0,008$; рис. 4).

Таким образом, на основании полученных результатов можно сделать следующие выводы. В раннем восстановительном периоде инсульта всем пациентам необходимо исследование когнитивных функций с целью своевременного выявления КН. Подтверждена эффективность у таких пациентов препаратов с доказанным стимулирующим влиянием на нейрональную пластичность и нелекарственного когнитивного тренинга. В раннем восстановительном периоде инсульта установлена наибольшая эффективность комбинированного лекарственного и нелекарственного метода лечения постинсультных КН, отражающего мультимодальный подход, в сравнении с лекарственной терапией.

ЛИТЕРАТУРА

- Roman GC, Tatemichi TK, Erkinjuntti T, et al. Vascular dementia: diagnostic criteria for research studies. Report of NINDS-AIREN International Work Group. *Neurology*. 1993;43(2):250–60. DOI: <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.43.2.250>.
- Pohjasvaara T, Erkinjuntti T, Vataja R, Kaste M. Dementia three months after stroke. Baseline frequency and effect of different definitions for dementia in the Helsinki Aging Memory Study (SAM) cohort. *Stroke*. 1997;28(4):785–92. DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/01.STR.28.4.785>.
- Kase CS, Wolf PA, Kelly-Hayes M, et al. Intellectual decline after stroke: the Framingham study. *Stroke*. 1998;29(4):805–12. DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/01.STR.29.4.805>.
- Tatemichi TK, Desmond DW, Mayeux R, et al. Dementia after stroke: baseline frequency, risks and clinical features in a hospitalized cohort. *Neurology*. 1992;42(6):1185–93. DOI: <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.42.6.1185>.
- Tatemichi TK, Paik M, Bagiella E, et al. Risk of dementia after stroke in a hospitalized cohort. *Neurology*. 1994;44(10):1885–91. DOI: <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.44.10.1885>.
- Barba R, Martinez-Espinosa S, Rodriguez-Garcia E, et al. Poststroke dementia: clinical features and risk factors. *Stroke*. 2000;31(7):1494–501. DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/01.STR.31.7.1494>.
- Pasquier F, Leys D. Why are stroke patients prone to develop dementia? *J Neurol*. 1997;244(3):135–42. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s004150050064>.
- Jellinger KA, Attems J. Prevalence of dementia disorders in the oldest-old: an autopsy study. *Acta Neuropathol*. 2010 Apr;119(4):421–33. DOI: [10.1007/s00401-010-0654-5](https://doi.org/10.1007/s00401-010-0654-5). Epub 2010 Mar 4.
- Brunnström B, Gustafson L, Passant U, Englund E. Prevalence of dementia subtypes: a 30-year retrospective survey of neuropathological reports. *Arch Gerontol Geriatr*. 2009;49(1):146–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.archger.2008.06.005>.
- Fö rst H, Einhä upl KM. Diagnose und Differentialdiagnose der Demenzen. In: Beyreuther K, Einhä upl KM, Fö rst H, Kurz A (Hrsg). *Demenzen. Grundlagen und Klinik*. Stuttgart: Thieme; 2002. С. 43–70.
- Вахнина НВ. Сосудистые когнитивные нарушения. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2014;(1):74–9. [Vakhnina NV. Vascular cognitive impairment. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2014;(1):74–9. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2014-1-74-79>.
- Локшина АБ. Тяжелая деменция: диагностика, ведение пациентов, профилактика осложнений. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2014;(1):54–60. [Lokshina AB. Severe dementia: diagnosis, patient management, prevention of complications. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2014;(1):54–60. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2014-1-54-60>.
- Преображенская ИС. Деменция – эпидемиология, клиническая картина, диагностика, подходы к терапии. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2013;(4):71–7. [Preobrazhenskaya IS. Dementia: epidemiology, clinical picture, diagnosis, approaches to therapy. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2013;(4):71–7. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2013-2459>.
- Van Praag H, Christie BR, Sejnowski TJ, Gage FH. Running enhances neurogenesis, learning and long-term potentiation in mice. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1999;96(23):13427–31. DOI: <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.96.23.13427>.
- Van Praag H, Shubert T, Zhao C, Gage FH. Exercise enhances learning and hippocampal neurogenesis in aged mice. *J Neurosci*. 2005;25(38):8680–5. DOI: <http://dx.doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1731-05.2005>.
- Komitova M, Mattsson B, Johansson BB, Eriksson PS. Enriched environment increases neural stem/progenitor cell proliferation and neurogenesis in the subventricular zone of stroke-lesioned adult rats. *Stroke*. 2005;36(6):1278–82. DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/01.STR.0000166197.94147.59>.
- Kempermann G, Kuhn HG, Gage G. More hippocampal neurons in adult mice living in an enriched environment. *Nature*. 1997;386(6624):493–5. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/386493a0>.
- Gould E, Beylin A, Tanapat P, et al. Learning enhances adult neurogenesis in the hippocampal formation. *Nature Neurosci*. 1999;2(3):260–5. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/6365>.

19. Cao L, Jiao X, Zuzga DS, et al VEGF links hippocampal activity with neurogenesis, learning, 2010, 61–70 and memory. *Nat Genet.* 2004;36(8):827–35. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/ng1395>.
20. Fabel K, Fabel K, Tam B, et al. VEGF is necessary for exercise-induced adult hippocampal neurogenesis. *Eur J Neurosci.* 2003;18(10):2803–12. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1460-9568.2003.03041.x>.
21. Matthew J, Cao L. VEGF a mediator of the effect of experience on hippocampal neurogenesis. *Curr Alzheimer Res.* 2006;3(1):29–33. DOI: <http://dx.doi.org/10.2174/156720506775697133>.
22. Spector A, Orrell M, Davies S, Woods B. Can reality orientation be rehabilitated? Development and piloting of an evidence based programme of cognition-based therapies for people with dementia. *Neuropsychological Rehabilitation.* 2001;11(3–4):377–97. DOI: <http://dx.doi.org/10.1080/09602010143000068>.
23. Spector A, Thorgrimsen L, Woods B, et al. Efficacy of an evidence-based cognitive stimulation therapy programme for people with dementia: Randomised Controlled Trial. *Br J Psychiatry.* 2003;183:248–54. DOI: <http://dx.doi.org/10.1192/bjp.183.3.248>.
24. Spector A, Aguirre E, Orrell M. Translating research into practice: a pilot study examining the use of Cognitive Stimulation Therapy (CST) after a one-day training course. *Non-pharmacological Therapies in Dementia Journal.* 2010;1(1):61–70.
25. Spector A, Gardner C, Orrell M. The impact of Cognitive Stimulation Therapy groups on people with dementia: views from participants, their carers and group facilitators. *Aging Ment Health.* 2011 Nov;15(8):945–9. DOI: 10.1080/13607863.2011.586622. Epub 2011 Jul 4.
26. Woods RT. Non-pharmacological techniques. In: Qizilbash N. Evidence-based dementia practice. Oxford: Blackwell; 2002. С. 428–46.
27. Orrell M, Spector A, Thorgrimsen L, Woods B. A pilot study examining the effectiveness of maintenance Cognitive Stimulation Therapy (MCST) for people with dementia. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2005;20(5):446–51. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/gps.1304>.
28. Knapp M, Thorgrimsen L, Patel A, et al. Cognitive Stimulation Therapy for people with dementia: cost effectiveness analysis. *Br J Psychiatry.* 2006;188:574–80. DOI: <http://dx.doi.org/10.1192/bjp.bp.105.010561>.
29. Herrmann WM, Bohn-Olszewsky WJ, Kuntz G. Actovegin infusion treatment in patients with primarily degenerative dementia of the Alzheimer type and multiinfarct dementia. *Z Geriatr.* 1992;(5):46–55.
30. Oswald WD, Steiger W, Oswald B, Kuntz G. Die Verbesserung fluidier kognitiver leistung als indicator fuer die klinische Wirksamkeit einer nootropen Substanz. Eine Placebo-kontrollierte Doppelblind-Studie mit Actovegin. *Zeitschrift für Gerontopsychologie und psychiatrie.* 1991;(4):209–20.
31. Kanowski S. Confirmed Clinical Efficacy of Actovegin in Elderly patients with Organic Brain Syndrome. *Pharmacopsychiatrie.* 1995;4(28):125–33. DOI: <http://dx.doi.org/10.1055/s-2007-979604>.
32. Rettig K, Lehmann F. Biometric report on the study «Tizentrische, doppelblinde, randomisierte placebokontrollierte Studie zur Wirksamkeit und Unbedenklichkeit von ACTO-HORM bei Patienten mit organischem Psychosyndrom» Study 89 HIMO, 13.06.1992. Unpublished report.
33. Ückert B. Medical report on the AFB-KFB study (08/0390-90) «Doppelblinde, placebokontrollierte, randomisierte Phase III-Prüfung zur Wirksamkeit und Verträglichkeit von Actovegin forte Dragees bei ambulanten Patienten mit leichtem bis mittelgradigem organischem Psychosyndrom». 13.07.1992. Unpublished report.
34. Schumann G. A multi-centre, national, double-blind, placebo-controlled and randomised phase III study to evaluate the efficacy and safety of ActoHorm 2000 pro infusione and ActoHorm coated tablets in moderate dementia. Date of final report by Retting K: 03.01.2001. Unpublished report.
35. Ladurner G, Kalvach P, Moessler H. Neuroprotective treatment with Cerebrolysin in patients with acute stroke: a randomized controlled trial. *J Neural Transm.* 2005;112(3):415–28. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00702-004-0248-2>.
36. Chen CC, Wei ST, Tsai SC, et al. Cerebrolysin enhances cognitive recovery of mild traumatic brain injury patients: double-blind, placebocontrolled, randomized study. *Br J Neurosurg.* 2013;27(6):803–07. DOI: 10.3109/02688697.2013.793287. Epub 2013 May 8.
37. Chen N, Yang M, Guo J, et al. Cerebrolysin for vascular dementia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 Jan 31;1:CD008900. DOI: 10.1002/14651858.CD008900.pub2.
38. Heiss WD, Brainin M, Bornstein NM, et al. Cerebrolysin in patients with acute ischemic stroke in Asia: results of a double-blind, placebo-controlled randomized trial. *Stroke.* 2012;43(3):630–6. DOI: 10.1161/STROKEAHA.111.628537. Epub 2012 Jan 26.
39. Wei Z-H, He Q-B, Wang H, et al. Meta-analysis: the efficacy of nootropic agent Cerebrolysin in the treatment of Alzheimer's disease. *J Neural Transm.* 2007;114(5):629–34. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00702-007-0630-y>. Epub 2007 Feb 23
40. Виленский БС, Кузнецов АН, Виноградов ОИ. Новое направление применения церебролизина — повторное курсовое введение препарата больным, перенесшим полусферный ишемический инсульт. *Неврологический журнал.* 2007;12(1):44–6. [Vilenskii BS, Kuznetsov AN, Vinogradov OI. Modern approach to cerebrolysin administration — repeated course treatment on this medicine in patients with the history of recurrent hemispherical ischemic stroke. *Nevrologicheskii zhurnal.* 2007;12(1):44–6. (In Russ.)]
41. Гаврилова СИ, Кольхалов ИВ, Коровайцева ГИ и др. ApoE-генотип и эффективность нейротрофической и холинергической терапии при болезни Альцгеймера. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2005;105(4):27–34. [Gavrilova SI, Kolykhalov IV, Korovaitseva GI, et al. ApoE-genotype and efficacy of neurotrophic and cholinergic therapy in Alzheimer's disease. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova.* 2005;105(4):27–34. (In Russ.)]
42. Guekht AB, Moessler H, Novak PH, Gusev EI. Cerebrolysin in Vascular Dementia: Improvement of Clinical Outcome in a Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Multicenter Trial. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2011 Jul-Aug;20(4):310–8. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2010.01.012. Epub 2010 Jul 24.
43. Калын ЯБ, Сафарова ТП, Шешенин ВС, Гаврилова СИ. Сравнительная эффективность и безопасность антидепрессивной моно- и мультимодальной терапии у пожилых больных депрессией (опыт клинического применения в геронтопсихиатрическом стационаре). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2014;114(6–2):20–9. [Kalyn YaB, Safarova TP, Sheshenin VS, Gavrilova SI. Comparative efficiency and safety anti-depressive mono- and multimodal therapy at elderly patients with a depression (experience of clinical application in a gerontopsychiatric hospital). *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova.* 2014;114(6–2):20–9. (In Russ.)]
44. Чуканова ЕИ. Сравнительный анализ эффективности Церебролизина при лечении пациентов с хронической ишемией мозга. *Фармакоэкономические аспекты. Трудный пациент.* 2011;9(1):1–7. [Chukanova EI. The comparative analysis of efficiency of Tserobrolizin at treatment of patients with chronic ischemia of a brain. *Farmakoekonomichesky aspects. Trudnyi patient.* 2011;9(1):1–7. (In Russ.)]
45. Шпрах ВВ, Суворова ИА. Эффективность длительной терапии сосудистой деменции. *Клиническая медицина.* 2011;89(5):57–60. [Shprakh VV, Suvorova IA. Efficacy of prolonged therapy of vascular dementia. *Klinicheskaya meditsina.* 2011;89(5):57–60. (In Russ.)]

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