

DOI: 10:31082/1728-452X-2018-194-8-51-55

ГИПОПЕРФУЗИЯ ГОЛОВНОГО МОЗГА ПРИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ. НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ ЛЕЧЕБНОЙ ТАКТИКИ

КОЗЛОВСКИЙ В.И.

доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой факультетской терапии Витебского государственного медицинского университета, Беларусь



Козловский В.И.

Обсуждены вопросы нарушений микроциркуляторного русла как основной причины гипоперфузии и поражения головного мозга, отмечена необходимость применения наряду с антигипертензивной терапией препаратов, улучшающих деформируемость и агрегацию эритроцитов. Эффективность данного подхода подтверждена при лечении 554 пациентов с артериальной гипертензией II степени. В основной группе (n=268) пациенты получали антигипертензивные препараты и Кавинтон форте (30 мг/сутки), в контрольной (n=286) - только антигипертензивные препараты. Кавинтон назначался курсами по 3 месяца с перерывом 1 месяц. По истечении 5 лет у получавших Кавинтон форте отмечалось достоверное снижение числа инсультов и летальных исходов.

Ключевые слова: гипоперфузия головного мозга, артериальная гипертензия, лечение.

ТҰЖЫРЫМ

АРТЕРИАЛДЫ ГИПЕРТЕНЗИЯ КЕЗІНДЕГІ БАС МИЫНЫҢ ГИПОПЕРФУЗИЯСЫ. ЕМДЕУ ТАКТИКАСЫНЫҢ КЕЙБІР АСПЕКТІЛЕРІ

В.И. КОЗЛОВСКИЙ

Витеб мемлекеттік медициналық университет, Беларусь

Гипоперфузия мен бас миы зақымдануының негізгі себебі ретіндегі микроциркуляторлы ағын бұзылыстарының мәселелері талқыланған және антигипертензивті терапиямен қатар эритроциттердің деформациялылығы мен агрегациясын жақсартатын препараттарды пайдалану қажеттілігі атап өтілген. Емдеудің осы жолының тиімділігі артериалды гипертензия II дәрежесіндегі 554 пациентті емдеу кезінде расталған. Негізгі топтағы (n=268) пациенттер антигипертензивті препараттарды және Кавинтон форте қабылдап отырған (тәулігіне 30 мг), бақылау тобында (n=286) – тек антигипертензивті препараттарды. Кавинтон курс бойынша 3 айдан тағайындалған, арасындағы үзіліс 1 ай. 5 жыл өткен соң Кавинтон форте қабылдағандарда инсульт пен өлім-жітімнің шынайы төмендегендігі атап өтілген.

Негізгі сөздер: бас миының гипоперфузиясы, артериалды гипертензия, емдеу.

SUMMARY

CEREBRAL HYPOPERFUSION IN ARTERIAL HYPERTENSION. SOME ASPECTS OF MEDICAL TACTICS

KOZLOVSKY VI

Vitebsk State Medical University, Belarus

The problems of microcirculatory disorders as the main cause of hypoperfusion and brain lesions were discussed, along with antihypertensive therapy, drugs improving the deformability and aggregation of erythrocytes. The effectiveness of the approach was confirmed in the treatment of 554 patients with grade II arterial hypertension. In the main group, 268 patients received antihypertensive drugs and Cavinton forte 30 mg per day, in the control group 286 patients - only antihypertensive drugs. Cavinton forte was appointed courses for 3 months with a break of 1 month. After 5 years, the patients receiving Cavinton forte had a significant decrease in the number of strokes, lethal outcomes.

Keywords: cerebral hypoperfusion, arterial hypertension, treatment.

Артериальная гипертензия является наиболее частой и значимой причиной поражений жизненно важных органов. Развитие инсультов, инфарктов миокарда, поражение почек сопровождается значительными социальными потерями, связанными с временной и стойкой нетрудоспособностью, а также с летальными исходами [7].

Следует отметить, что поражения головного мозга наиболее часто связаны с хроническим снижением кровоснабжения, расстройствами микроциркуляции, что сопровождается формированием поражений субкортикальных структур в виде лакунарных инфарктов, лейкоареоза, а в дальнейшем и значительной атрофии головного мозга [8, 14].

Хроническая церебральная ишемия или гипоперфузия головного мозга - это состояние, возникающее в связи с прогрессирующей недостаточностью кровоснабжения головного мозга, приводящее к структурным церебральным изменениям и развитию очаговых неврологических

расстройств. В странах СНГ для описания патологических расстройств до настоящего времени используется термин «дисциркуляторная энцефалопатия».

Основными причинами развития хронической недостаточности мозгового кровообращения являются артериальная гипертензия и атеросклероз, мелкие эмболии с поверхности атеросклеротически измененных сосудов, фибризованных клапанов, из дилатированных камер сердца, внешняя компрессия сосудов, нарушения сердечного ритма, аномалии сосудов, наследственные ангиопатии, венозная патология, церебральный амилоидоз, сахарный диабет, васкулиты, заболевания крови и артериальная гипотензия [4, 5].

При ультразвуковых методах исследования брахиоцефальных сосудов, ангиографии сосудов головного мозга гемодинамически значимые стенозы выявляют только у 20-30% пациентов, перенесших ишемический инсульт. В остальных случаях нарушения мозгового кровотока ассо-

Таблица 1 - Препараты, рекомендованные для первичного выбора лечения (JNC-8)

Группа препаратов	Препараты выбора
Диуретики	гидрохлортиазид 12,5-50 мг хлорталидон 12,5-25 мг индапамид 1,25-2,5 мг триамтерен 100 мг спиронолактон 25-50 мг амилорид 5-10 мг триамтерен 100 мг фуросемид 20-80 мг дважды в сутки торасемид 10-40 мг
Ингибиторы АПФ, блокаторы рецепторов ангиотензина II	Ингибиторы АПФ: лизиноприл, беназеприл, фосиноприл, квинаприл 10-40 мг рамиприл 5-10 мг трандолаприл 2-8 мг Блокаторы рецепторов ангиотензина II: лозартан 50-100 мг кандесартан 8-32 мг валсартан 80-320 мг олмесартан 20-40 мг телмисартан 20-80 мг
Бета-блокаторы	Метопролола сулцинат 50-100 мг и тартрат 50-100 мг дважды в сутки небиволол 5-10 мг пропранолол 40-120 мг дважды в сутки карведилол 6,25-25 мг дважды в сутки бисопролол 5-10 мг лабеталол 100-300 мг дважды в сутки
Блокаторы кальциевых каналов	Дигидропиридины: амлодипин 5-10 мг нифедипин ER 30-90 мг Не дигидропиридины: дилтиазем ER 180-360 мг верапамил 80-120 мг 3 раза в сутки или верапамил ER 240-480 мг
Вазодилаторы	гидралазин 25-100 мг дважды в сутки миноксидил 5-10 мг теразосин 1-5 мг доксасосин 1-4 мг перед сном
Центрально действующие препараты	клонидин 0,1-0,2 мг дважды в сутки метилдопа 250-500 мг дважды в сутки гуанфацин 1-3 мг

Таблица 2 - Основные подходы к предупреждению поражений церебрального кровотока у пациентов с артериальной гипертензией

• Коррекция факторов риска
• Антигипертензивные средства
• Улучшение церебральной циркуляции
• Устранение неврологических и психопатологических синдромов
• Антитромботическая терапия
• Нейропротективная терапия
• Коррекция дислипотеинемии
• Реконструктивные операции на крупных артериях

цированы с расстройствами реологических свойств крови, системными гемодинамическими нарушениями и микроэмболиями. В этом случае наиболее «уязвимыми» являются зоны головного мозга, питающиеся мелкими перфорантными артериями, в частности глубокие подкорковые структуры. Непосредственной причиной нарушения мозгового кровотока являются повышение агрегации эритроцитов и тромбоцитов, образование лейко-цитарно-тромбоцитарных агрегатов, повышение адгезии лейкоцитов к сосудистой стенке, снижение деформируемости эритроцитов [5].

При артериальной гипертензии нарушение кровотока в мелких сосудах обусловлено не только снижением числа функционирующих капилляров, но и повреждением сосудистой стенки с десквамацией эндотелиальных клеток, формированием микроаневризм. Разрывы микроаневризм сопровождаются различной выраженностью микрогеморрагий, появлением свободного гемоглобина в периваскулярных зонах и приводят к формированию как локальной воспалительной реакции, так и последующего фиброза [16].

Следует отметить, что эритроцитарный компонент микроциркуляции наиболее значим в формировании гипоперфузии головного мозга, так как состояние эритроцитов в основном определяет повышенную вязкость крови как в связи с их большим количеством, так и в связи с возможностью блокады кровотока агрегированными эритроцитами (сладж-феномен), блокадой капиллярного кровотока при снижении их деформируемости (гибкости). Так, для свободного прохождения по капиллярам (средний диаметр 5 мкм), эритроциту диаметром 7 мкм надо изменить форму и предстать в виде «пули». Если эритроцит жесткий, что встречается достаточно часто при артериальной гипертензии, то он блокирует капиллярный кровоток.

В наших предварительных исследованиях определено, что при расстройствах микроциркуляции происходит не только повреждение эндотелия, но и эритроцитов [11, 16]. Это обусловлено не только образованием нитей фибрина в сосудистом русле и «рассечении» ими эритроцитов в потоке, но и в связи с разрушением их агрегатов эритроцитов, повреждениях жестких эритроцитов в турбулентном кровотоке. Внутрисосудистый гемолиз и выход содержимого эритроцита в сосудистое русло ассоциирован со значительным повышением агрегации как тромбоцитов, так и эритроцитов, повышением активности перекисного окисления липидов, локальным снижением продукции оксида азота, острым повышением артериального давления [16]. Оказалось, что такие маркеры повреждения эритроцитов, как шизоциты крови, уровень свободного гемоглобина у пациентов с артериальной гипертензией достоверно коррелируют с повышением числа инсультов и инфарктов миокарда [11].

Эти данные указывают на необходимость разработки новых подходов к коррекции расстройств микроциркуляции у пациентов с артериальной гипертензией, нацеленных прежде всего на эритроцитарный компонент, на предупреждение и снижение агрегации, повышение деформируемости эритроцитов, а также на снижение их повреждаемости в сосудистом русле.

Антигипертензивная терапия пациентов с артериальной гипертензией является одним из убедительно доказанных факторов снижения инсультов и инфарктов (табл. 1) [7, 15]. Однако одного снижения артериального давления для уменьшения риска развития повреждений головного мозга недостаточно, необходим комплексный подход с коррекцией имеющихся факторов риска,

Таблица 3 - Как избежать поражения подкорковых структур головного мозга?

<ul style="list-style-type: none"> • Не снижать артериальное давление избыточно. Так, в JNC-8 у пациентов с артериальной гипертензией в возрасте старше 60 лет целевое артериальное давление рекомендовано меньше 150/90 мм рт. ст., ранее было 140/90 мм рт. ст.
<ul style="list-style-type: none"> • Не применять мощные вазодилататоры короткого действия, провоцирующие синдром обкрадывания
<ul style="list-style-type: none"> • При значительном поражении субкортикальных структур не применять препараты, снижающие сердечный выброс
<ul style="list-style-type: none"> • Контролировать ортостатические реакции

Таблица 4 - Свойства, которыми должен обладать препарат для предупреждения поражений головного мозга при артериальной гипертензии

<ul style="list-style-type: none"> • Достоверно снижать проявления гипоперфузии головного мозга - улучшать когнитивные расстройства, снижать двигательные нарушения
<ul style="list-style-type: none"> • Снижать повреждение эндотелия, гипертрофию гладкой мускулатуры сосудов и воспалительные процессы в них
<ul style="list-style-type: none"> • Снижать повреждающие эффекты гипоксии
<ul style="list-style-type: none"> • Улучшать кровоток в мелких церебральных сосудах за счет: <ul style="list-style-type: none"> увеличения количества функционирующих капилляров; улучшения реологических свойств эритроцитов: снижения их агрегации (сладж) и повышения деформируемости; уменьшения адгезии лейкоцитов к сосудистой стенке (нейтрофилов и моноцитов); отсутствия как системного, так и локального синдрома обкрадывания; снижения воспалительной реакции в сосудах

Таблица 5 - Выбор препарата, активно влияющего на некоторые показатели микроциркуляции

Препарат	Деформируемость эритроцитов	Агрегация тромбоцитов	Адгезия лейкоцитов	Тонус мелких сосудов	Купирование воспалительной реакции в микрососудах
Аспирин	-	++	+	-	+?
Циннаризин	+	+	+		?
Пентоксифиллин	++	+	+	++	?
Ксантинола никотинат	+	+	+	++	?
Винпоцетин	+++	++	+	++	++

лечением сопутствующих заболеваний, коррекцией дислипидемии, при необходимости приемом антикоагулянтов. При тяжелых поражениях сосудистой системы головного мозга и брахиоцефальных сосудов необходимы реконструктивные оперативные методы лечения (табл. 2) [13, 14].

Следует отметить, что ядром клинической картины гипоперфузии головного мозга и ее отличительной особенностью являются: двигательные, когнитивные и психические нарушения [5, 14]. Однако препараты, активно снижающие артериальное давление, не исключают патологическую симптоматику энцефалопатии, зачастую уменьшают церебральный кровоток или вызывают синдромы обкрадывания. Все это существенно затрудняет индивидуальный выбор медикаментозной терапии у пациентов с артериальной гипертензией. Этот факт особо выделила группа экспертов в национальных рекомендациях по диагностике и лечению артериальной гипертензии в США (JNC8). «... Рекомендации, рассмотренные в этом руководстве, предоставляют клиницистам анализ сведений, базирующихся на результатах рандомизированных клинических исследований, о том, что известно, а что - нет о пороговых и целевых уровнях артериального давления и о стратегиях медикаментозного лечения артериальной гипертензии. Однако они не должны заменять клиническую оценку ситуации, а решения о тактике лечения должны приниматься индивидуально для каждого пациента, учитывая его клинические характеристики и сопутствующие обстоятельства» (JNC8, Раздел «Ограничения документа») [7].

Так какие существуют возможности, чтобы предупредить поражения подкорковых структур головного мозга, питаемых перфорантными мелкими сосудами? Имеющиеся данные в литературе представлены в таблице 3. Прежде всего, при отчетливой симптоматике гипоперфузии головного мозга не следует применять препараты, снижающие церебральный кровоток, провоцирующие выраженные ортостатические реакции, особенно ортостатическую гипотензию, не назначать лекарственные средства, вызывающие синдром обкрадывания.

В выборе дополнительного препарата в комплексе с антигипертензивными препаратами для лечения пациентов с артериальной гипертензией и гипоперфузией головного мозга рационально учесть его влияние как на основные клинические синдромы, так и на эффективность воздействия на реологические свойства крови и снижения повреждений эндотелия, а также эритроцитов. В кратком виде эти положения сформулированы и представлены в таблице 4.

Убедительно доказано, что ухудшение реологических свойств крови определяется преимущественно эритроцитарным компонентом, прежде всего агрегацией и деформируемостью эритроцитов. Поэтому необходим выбор препаратов, максимально эффективных в отношении этого компонента микроциркуляции.

Отчетливое снижение агрегации эритроцитов и повышение их деформируемости, улучшение реологических свойств крови отмечается при лечении ингибиторами фосфодиестеразы, такими как пентоксифиллин и винпоцетин (Кавинтон). Эти препараты также обеспечивают достаточно значительное снижение агрегации тромбоцитов, лейкоцитарно-тромбоцитарной суспензии, что связано с накоплением в клеточных элементах цАМФ [6, 11].

На наш взгляд, для коррекции церебральной гипоперфузии наиболее оптимальным является выбор между пентоксифиллином и винпоцетином (Кавинтоном), так как другие препараты

Таблица 6 - Сравнение эффектов винпоцетина и пентоксифиллина

Показатель	Винпоцетин	Пентоксифиллин
Ингибитор фосфодиэстеразы	+	+
Повышение деформируемости эритроцитов	+++	++
Системный эффект	-	+
Коронарное обкрадывание	-	+
Избирательное действие на микрососуды головного мозга	+	-
Улучшение венозного кровотока сосудов головного мозга	+	-
Блокада фактора NF-kB и снижение транскрипции провоспалительных генов	++	-

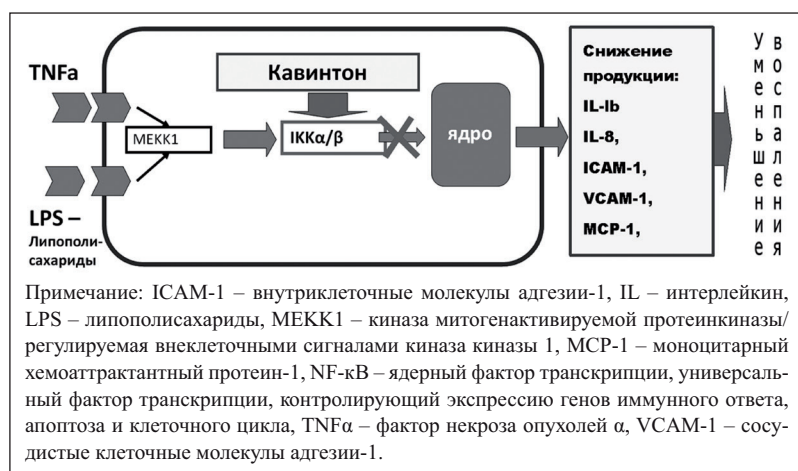


Рисунок - Винпоцетин ингибирует выраженность воспалительной реакции путем подавления активности NF-kB, независимо от эффектов на ФДЭ-1 [8, 9]

Таблица 7 - Характеристика основной и контрольной групп

Показатель	Основная группа (n=268)	Контрольная группа (n=286)
Мужчины	112	131
Женщины	156	155
Средний возраст, лет	53,4±8,6	54,5±7,2
Среднее АД, мм рт. ст.	в начале наблюдения	142,1±12,3
	в конце наблюдения	137,3±8,7
Принимаемые препараты		
Лизиноприл	136	145
Гипотиазид	26	28
Периндоприл	37	44
Эналаприл	59	68
Индапамид	57	63
Метопролол	43	49
Бисопролол	56	62
Леркамен	17	18
Амлодипин	21	26

мало влияют на агрегацию эритроцитов или на их деформируемость (табл. 5).

Преимуществом применения Кавинтона является избирательность воздействия на церебральную гемодинамику, отсутствие синдрома обкрадывания (в том числе коронарного), наличие «регулирующего» влияния на венозный компонент церебрального кровотока (табл. 6) [6, 9, 12].

Противовоспалительные эффекты Кавинтона связаны с блокадой универсального фактора транскрипции (NF-kB), контролирующего экспрессию генов иммунного ответа, апоптоза и клеточного цикла. Результатом является снижение продукции: фактора некроза опухолей-α - TNFα, интерлейкина - IL, макрофагального воспалительного протеина-2 - MIP-2, моноцитарного хемоаттрактантного протеина-1 - MCP-1, сосудистых молекул адгезии-1 - VCAM-1, факторов, обуславливающих развитие воспалительного процесса в сосудистой стенке [8, 9].

В эксперименте на животных получены убедительные морфологические доказательства снижения ремоделирования гладкой мускулатуры при длительном применении винпоцетина, уменьшение повреждения в связи с перевязкой каротидной вены у мышей [1-3].

В Российской Федерации проведен целый ряд достаточно крупных исследований, доказывающих эффективность Кавинтона у лиц с артериальной гипертензией и дисциркуляторной энцефалопатией [18-24]. Так, исследование КАЛИПСО включало 4 865 пациентов, Кавинтон применялся на начальном этапе внутривенно капельно до 50 мг в сутки, затем внутрь по 30 мг в сутки в течение 97 дней. Получены существенные изменения клинической картины: снижение головной боли - у 82% пациентов, несистемного головокружения - у 75%, шума в ушах - 46%, улучшение памяти - у 41%, походки - у 52%, настроения - у 68% [23].

В исследовании СОКОЛ оценивали эффективность применения Кавинтона у пациентов с артериальной гипертензией, перенесших ишемический инсульт. Основная группа включала 344 (52%) пациента, Кавинтон назначался на 5-14-й день от начала инсульта. В группе сравнения было 317 (48%) человек. Длительность наблюдения - 102-111 дней. В результате отмечено, что у пациентов после ишемического инсульта Кавинтон уменьшает двигательные и чувствительные расстройства в 2,3 раза, речевые расстройства - в 2,6 раза, более чем в 2 раза снижает жалобы на нарушение памяти, в 3 раза - на нарушение внимания и обеспечивает достоверно большую независимость в повседневной жизни.

Ранее были опубликованы результаты комплексной терапии пациентов с артериальной гипертензией II степени короткодействующими препаратами (адельфан, каптоприл, нифедипин) и Кавинтоном, проведенной в 1980-1990 годах. Тогда на фоне 5-летней терапии было получено снижение числа острых нарушений церебрального кровотока и летальных исходов. Появление пролонгированных новых антигипертензивных средств вновь потребовало ответить на вопрос, может ли Кавинтон быть столь же успешным на фоне современной антигипертензивной терапии [17].

Были обследованы 554 пациента с артериальной гипертензией II степени, риск 2-3. Все они разделялись на основную и контрольную группы (табл. 7), сопоставимые по гендерному составу, среднему возрасту и антигипертензивной терапии ($p > 0,05$). В основной группе пациенты получали антигипертензивные препараты и Кавинтон форте в дозе 30 мг в сутки, а в контрольной - только антигипертензивные препараты. Кавинтон назначался курсами по 3 месяца с перерывом 1 месяц. Длительность наблюдения - 5 лет. Результаты лечения оценивали по числу инсультов, инфарктов миокарда, летальных исходов, количеству госпитализаций, связанных с сердечно-сосудистой патологией (табл. 8).

В результате определено, что у пациентов, получавших Кавинтон форте, отмечается достоверное снижение числа инсультов, летальных исходов. Было достоверно меньшее число лиц, нуждающихся в госпитализации в связи с сердечно-сосудистой патологией. Кроме этого, отмечалась достаточно отчетливая тенденция в снижении числа инфарктов миокарда. В основной группе отмечалось высоко достоверное снижение суммарного числа неблагоприятных событий (инсультов, инфарктов миокарда, летальных исходов) на 38,2% ($p < 0,001$).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Cai Y, Knight W.E., Guo S, et al. // J. Pharmacol. Exp. - 2012. - Vol.343 (2). - P.479-488.
- 2 Cai Y, Li J.-D., Yan C. // Biochem. Biophysical Res. Com. - 2013. - Vol.434 (3). - P.439-444.
- 3 Cai Y, Miller C.L., Nagel D.J., et al. // Arterioscler. Thromb. Vase. Biol. - 2011. - Vol.31 (3). - P.616623.
- 4 Coull B.M., Williams L.S., Goldstein L.B., et al. // Stroke. - 2002. - Vol.33. - P.1934.
- 5 Dirnagl U, Iadecola C, Moskowitz M.A. // Trends Neurosci. - 1999. - Vol.22. - P.391-397.
- 6 Horvath B, Marton Z, Halmosi R, et al. // Clin. Neuropharmacol. - 2002. - Vol.25, N1. - P.37-42.
- 7 James P.A., Ortiz E, et al. // JAMA. - 2014. - Vol.311, N5. - P.507-520.
- 8 Jeon K.-I., Xu X., Aizawa T., et al. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. - 2010. - Vol.107, N21. - P.97959800.
- 9 Medina A.E. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. - 2010. - Vol.107, N22. - P.9921-9922.
- 10 Wang H, Zhang K, Zhao L, et al. // Neurosci. Lett. - 2014. - Vol.566. - P.247-251.
- 11 Акуленок А.В. Дифференцированное применение антигипертензивных средств у пациентов с артериальной гипертензией II степени с учетом повреждения эндотелия и эритроцитов: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. - Гродно, 2016.
- 12 Атрощенко И.Е. Особенности влияния Кавинтона на состояние мозговой гемодинамики у больных артериальной гипертензией. Тезисы докладов X съезда терапевтов Беларуси. - Минск, 2001. - С.11.

Полученные данные подтверждают эффективность применения Кавинтона форте в комплексе с современной антигипертензивной терапией. Причем, прежде всего достигается снижение числа инсультов и летальных событий. Нельзя исключить, что улучшение реологических свойств, прежде всего эритроцитов, когнитивных и двигательных функций, нормализация церебрального кровотока являются своеобразными системными эффектами действия Кавинтона, что проявляется снижением поражений сердечно-сосудистой системы, суммарного числа неблагоприятных событий, а также необходимости госпитализации.

Возможно, полученные результаты связаны и с более выраженными эффектами антигипертензивных препаратов, однако это менее вероятно, так как среднее артериальное давление, как в начале, так и в конце лечения достоверно не отличалось.

С учетом выявленных новых эффектов, связанных со снижением воспалительной реакции и повреждения эндотелия, а также гипертрофии гладкой мускулатуры сосудистой стенки, предстоит по-новому взглянуть на роль Кавинтона в комплексной терапии ряда патологических состояний, прежде всего ассоциированных с сосудистой патологией головного мозга.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В последние годы появились новые данные об эффектах Кавинтона, что иначе позволило взглянуть на лечение и профилактику ряда патологических состояний, сопровождающихся гипоперфузией головного мозга и, прежде всего артериальной гипертензии.

Включение Кавинтона курсами по 3 месяца в комплекс стандартной антигипертензивной терапии в течение 5 лет обеспечивает достоверное снижение частоты развития инсультов и летальных исходов.

13 Болوماتов Н.В. Рентгенэндоваскулярные методы диагностики и лечения цереброваскулярной патологии: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. - М., 2014. - 271 с.

14 Дамулин ИВ, Парфенов В.А, Скоромец А.А., Яхно Н.Н. Болезни нервной системы / Под редакцией Н.Н. Яхно, Д.Р. Штульмана. - М., 2003. - Т.1. - С.231-302.

15 Диагностика, лечение и профилактика артериальной гипертензии: Нац. Рекомендации / Мрочек А.Г. и др. - Минск, 2010. - 50 с.

16 Козловский В.И., Акуленок А.В. Низкоинтенсивный гемоллиз при атеросклерозе и артериальной гипертензии. - Витебск, 2016. - 281 с.

17 Козловский В.И., Фисенко В.П. Кавинтон (винпоцетин): фармакологические эффекты, принципы действия и применение в клинической практике. - Минск, 2014. - 140 с.

18 Танашия М.М., Домашенко М.А. // Нервные болезни. - 2011. - №2. - С.12-14.

19 Танашия М.М., Лагода О.В. // РМЖ. - 2012. - Т.20, №29. - С.1532-1534.

20 Танашия М.М., Лагода О.В., Федин А.И. и др. // Журнал неврол. и психиатрии им. С.С.Корсакова. - 2007. - Т.107, №10. - С.41-43.

21 Танашия М.М., Максимова М.М., Домашенко М.А. // РМЖ. - 2011. - №30. - С.1854-1856.

22 Чуканова Е.И. // Качественная клиническая практика. - 2001. - №1. - С.72-75.

23 Чуканова Е.И. // Журн. неврол. и психиатрии. - 2010. - №12. - С.49-52.

24 Чуканова Е.И. // РМЖ. - 2005. - №6. - С.19-24.

Данная статья впервые была опубликована в журнале "Медицинские новости", №11, 2017.