

# Гипертоническая энцефалопатия как общетерапевтическая проблема

*А.В. Фоякин, Л.А. Гераскина*

Гипертонические изменения сосудистой системы и вещества головного мозга сопровождаются развитием различных церебральных нарушений, клинические проявления которых зависят от длительности, тяжести, особенностей течения артериальной гипертонии (АГ) [1]. В России хронические прогрессирующие сосудистые заболевания головного мозга, обусловленные АГ, известны под названием “гипертоническая энцефалопатия” (ГЭ). Этот термин был предложен еще в конце 50-х годов XX столетия учеными Института неврологии Г.А. Максудовым и Е.В. Шмидтом для обозначения прогрессирующего диффузного поражения головного мозга, обусловленного нарастающим ухудшением кровоснабжения мозговой ткани.

На сегодняшний день остается актуальной клиническая классификация ГЭ по стадиям заболевания. Для больных ГЭ I стадии помимо жалоб на утомляемость, головные боли, головокружение, снижение внимания, памяти характерно наличие рассеянной органической неврологической микросимптоматики в сочетании с астеническим синдромом. При ГЭ II стадии наблюдаются увеличение интенсивности жалоб, более отчетливая неврологическая симптоматика в виде оживления рефлексов орального автоматизма, координаторных и двигательных расстройств с формированием вестибуло-атактического, пирамидного, псевдобульбарного, экстрапирамидного синдромов, а также усиление интеллектуально-мнестических и эмоциональных нарушений. У больных ГЭ III стадии неврологические расстройства выражены значительно более, при этом, как правило, имеется сочетание нескольких перечисленных синдромов. В этой стадии заболевания нарушается социальная и бытовая адаптация, больные утрачивают трудоспособность [1].

Уже в начальный период формирования сосудистой мозговой недостаточности при АГ до появления неврологической симптоматики использование ультразвуковых и нейровизуализационных методов диагностики позволяет обнаружить характерные особенности мозговой и центральной гемодинамики, а также субклиническое очаговое церебральное повреждение. Нарушения церебральной перфузии представлены снижением кровотока в лобных и теменных регионах. Распространенных фокальных и диффузных из-

менений вещества мозга при начальных проявлениях недостаточности кровоснабжения мозга еще нет, однако единичные “немые” малые глубинные инфаркты мозга выявляются приблизительно у 10% больных даже в эту наиболее раннюю стадию цереброваскулярных расстройств [2].

При ГЭ I стадии выявляются более выраженные структурные изменения сердечно-сосудистой системы. У половины больных имеется атеросклеротическое поражение экстракраниальных артерий. Интракраниальные артерии также претерпевают структурную перестройку, о чем свидетельствует значимое повышение индексов сопротивления в сочетании с отчетливой тенденцией к снижению скоростных параметров кровотока и функциональной сосудистой гипореактивностью (по данным транскраниальной доплерографии). В результате существенно ухудшается церебральная перфузия – не только в лобных и теменных сегментах, но и в полушариях мозга в целом. В условиях имеющихся циркуляторных нарушений прогрессируют изменения вещества мозга: у трети больных выявляются малые глубинные инфаркты, в том числе множественные, в ряде наблюдений визуализируется лейкоареоз.

При ГЭ II и III стадии стенозирующее атеросклеротическое поражение экстракраниальных артерий обнаруживается у подавляющего большинства (80%) пациентов, а у 20% больных выявляется патология и интракраниальных сосудов (стенозы внутренней сонной, средней мозговой артерии, разобщение виллизиева круга). Помимо перечисленных изменений у больных с выраженными стадиями ГЭ имеется характерная гипертоническая трансформация интракраниальных артерий, приводящая к утолщению их стенок, сужению диаметра просвета и увеличению сосудистого сопротивления, что подтверждается повышенными значениями пульсативного и резистенс-индекса. Для больных ГЭ II и III стадии характерно наличие выраженных структурных изменений вещества мозга, как очаговых (57% больных), так и диффузных (25%), что сопряжено с редукцией мозгового кровотока [3].

Однако головной мозг является не единственной мишенью АГ. Патогенетические механизмы гипертонического повреждения едины для всей сердечно-сосудистой системы, поэтому наряду с церебральными нарушениями параллельно формируются и другие органые осложнения, среди которых наиболее значимыми оказываются, прежде всего, кардиальные. Так, уже при ГЭ I стадии обнаруживаются признаки гипертонического ремоделирования сердца по типу гипертрофии и диастолической дисфункции левого желудочка, в ряде наблюдений сопровождающиеся расши-

Научный центр неврологии РАМН, Москва.

**Андрей Викторович Фоякин** – докт. мед. наук, ведущий научный сотрудник, руководитель лаборатории кардионеврологии.

**Людмила Александровна Гераскина** – докт. мед. наук, старший научный сотрудник.

рением левых камер сердца. Клиническим отражением данной перестройки является хроническая сердечная недостаточность (ХСН), диагностируемая у 50–70% больных. Кроме того, у 20% пациентов выявляется стенокардия напряжения. При ГЭ II и III стадии гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ) сопровождается диастолической дисфункцией у 65% больных, а ХСН имеется более чем у 80% больных [4].

Очевидно, что больной ГЭ не может считаться исключительно “неврологическим” пациентом. Более того, стертость начальных симптомов церебральных нарушений, их минимальная выраженность заставляют пациента, в первую очередь, обратиться к терапевту, кардиологу, семейному врачу, а среди предъявляемых жалоб доминируют утомляемость, головные боли, головокружение, снижение внимания, негрубые расстройства памяти, которые связываются с повышенными значениями артериального давления (АД).

Учитывая прогредиентный характер ГЭ и кардиальных нарушений (прежде всего ХСН), течение которых наиболее неблагоприятно при неконтролируемой АГ, основу лечения больных должна составлять базисная антигипертензивная терапия. Главная цель этого лечения заключается в предупреждении развития и прогрессирования органических осложнений АГ посредством торможения патологических процессов в сердечно-сосудистой системе и в улучшении прогноза заболевания. Чем раньше начато лечение и осуществляется адекватный контроль уровня АД, тем вероятнее снижение имеющегося субъективного дискомфорта, обратимость легких мнестических нарушений и меньше риск инвалидизирующих неврологических расстройств, которые при ГЭ II и особенно III стадии носят, как правило, необратимый характер.

### Терапевтические мишени антигипертензивного лечения при ГЭ

Как сказано выше, основными инструментами достижения главной цели лечения являются торможение патологических процессов в сердечно-сосудистой системе и возможность обратного развития развившихся аномальных гипертензиогенных изменений. В настоящее время одними из важнейших мишеней воздействия считают ГЛЖ, эндотелиальную дисфункцию, артериальную ригидность.

Многочисленными современными исследованиями установлено, что ГЛЖ является независимым фактором риска сердечно-сосудистой заболеваемости и смерти, а также основным доклиническим проявлением поражения сердечно-сосудистой системы, которое повышает риск инфаркта миокарда, инсульта, ХСН, внезапной сердечной смерти и общей смертности [5]. По данным Корнельского и Фремингемского исследований, при наличии ГЛЖ риск смертельных и несмертельных осложнений повышается в 2–4 раза независимо от возраста, пола и других факторов риска [6]. Выделяют несколько механизмов, предположительно играющих роль в ассоциации ГЛЖ с повышенным сердечно-сосудистым риском: нарушение диастолической, а иногда и систолической функции, дисфункция автономной нервной

системы и уменьшение сердечной реактивности на  $\beta$ -адренергическую стимуляцию, предрасположенность к желудочковым аритмиям и уменьшение коронарного резерва [7]. При этом сочетание безболевого ишемии миокарда и сложных желудочковых аритмий является наиболее мощным предиктором сердечно-сосудистой смерти у больных АГ с ГЛЖ [8]. С учетом вышеизложенного одним из критериев выбора антигипертензивного препарата служит его способность влиять на регрессию ГЛЖ, тем самым оказывая кардиопротективное действие и снижая риск развития сердечно-сосудистых осложнений [9].

Другой важнейшей терапевтической мишенью является сосудистая стенка, наиболее ранним маркером повреждения которой служит эндотелиальная дисфункция – начальное звено в цепи развития органических осложнений АГ [10]. Среди прочих характеристик сосудистой стенки значительное внимание уделяется артериальной ригидности, повышение которой рассматривается как фактор риска сердечно-сосудистых событий и инсульта [11]. Артериальная ригидность (или жесткость) является интегративной функциональной характеристикой и в обобщенном виде отражает трансформацию сосудистой стенки, обусловленную атеросклеротическими, гипертоническими и возрастными изменениями. Эта характеристика касается в большей степени артерий, имеющих эластический каркас: аорты, магистральных артерий, крупных артерий распределения. Аортальная ригидность обнаруживает высокую прогностическую значимость и для коронарной болезни сердца, и для инсульта [11]. В ходе исследований, проводимых на европейской популяции, показано также, что индекс артериальной жесткости, рассчитанный по данным амбулаторного суточного мониторирования АД, является сильным предиктором инсульта помимо традиционных факторов риска, включающих среднее АД и пульсовое АД [12].

Физиологический смысл артериальной эластичности (или, наоборот, жесткости, ригидности) заключается в способности демпфировать систоло-диастолические колебания потока крови, обусловленные циклическим выбросом крови из левого желудочка, обеспечивая его непрерывность и достаточную стабильность на уровне тканей [13]. При ухудшении эластических свойств кровь выбрасывается в “жесткую” артериальную систему. При этом, во-первых, происходит генерирование повышенного систолического АД и уменьшение диастолической отдачи, что приводит к снижению диастолического АД [13]. Во-вторых, ускоренное отражение пульсовой волны способствует повышению пикового и конечного систолического давления в восходящей аорте, что сопровождается увеличением постнагрузки на левый желудочек с последующим развитием ГЛЖ и ХСН. Смещение возвращения отраженной волны из диастолы в позднюю систолу способствует дальнейшему снижению диастолического АД, которое определяет распределение кровотока и тканевую перфузию. В частности, установлено нарушение коронарного кровотока и ухудшение кардиальной перфузии при повышении ригидности аорты [14]. Кро-

ме того, в современной литературе существует термин “Pulse wave encephalopathy”, которым обозначают церебральные расстройства, ассоциирующиеся с изменениями белого вещества мозга вследствие избыточной артериальной пульсации на фоне повышенной сосудистой жесткости даже при отсутствии АГ и других этиологических факторов церебрального повреждения [15].

По нашим данным показатели эндотелийзависимой вазомоторной функции были снижены, но сопоставимы в группах больных, как с начальными цереброваскулярными расстройствами, так и при прогрессивных стадиях ГЭ. Параметры артериальной эластичности обнаружили обратную взаимосвязь с тяжестью и длительностью АГ, возрастом больных, а также с наличием деформаций и атеросклеротических изменений магистральных артерий головы. При этом у больных ГЭ II и III стадии выявлено выраженное снижение эластических свойств сосудистой стенки [16].

Повышение интереса к артериальной жесткости вызвано кардинальным изменением терапевтических подходов и преимущественным развитием превентивной медицины. В частности, рекомендуется раннее выявление субклинических маркеров поражения органов-мишеней, что позволяет оптимизировать терапию и предотвратить грозные кардиальные и церебральные осложнения [17].

С учетом вышеизложенного важным критерием выбора антигипертензивного препарата служит его способность влиять на функцию эндотелия, регрессию ГЛЖ и улучшать эластические свойства сосудистой стенки, что лежит в основе церебро- и кардиопротективного действия. При проведении сравнительных исследований установлено, что наиболее эффективны в достижении обратного ремоделирования сердца ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) и блокаторы рецепторов ангиотензина II, которые устраняют механический стресс и воздействие на миокард ангиотензина II [18]. Следует отметить, что все гипотензивные препараты примерно одинаково уменьшают механическую нагрузку на миокард путем снижения АД, и только ингибиторы АПФ оказывают непосредственное действие на ангиотензин II. Причем в большей степени регрессу ГЛЖ способствуют ингибиторы АПФ, имеющие повышенное сродство к тканевой ренин-ангиотензин-альдостероновой системе – квинаприл, периндоприл, рамиприл и трандолаприл, которые устраняют дисфункцию эндотелия и ассоциированный с ней дисбаланс факторов воспаления, пролиферации, вазодилатации/вазоконстрикции, предупреждая в тканях действие ангиотензина II. Некоторые современные антагонисты кальция по эффективности влияния на ГЛЖ также оказались сопоставимы с ингибиторами АПФ. Прежде всего речь идет об амлодипине и нифедипине ультрадлительного действия, на фоне терапии которыми масса ЛЖ снизилась на 10–19%, сходно с эффектом ингибиторов АПФ.

Принципиальная возможность успешного медикаментозного воздействия на эластические свойства магистральных артерий подтверждена исследованием Venetos

et al. [19]. В целом уменьшение артериальной ригидности может быть достигнуто с помощью антигипертензивных препаратов в результате снижения давления растяжения. Наряду с этим выявлены существенные различия во влиянии лекарственных средств на артериальную жесткость при сопоставимом снижении АД, что позволяет предполагать наличие непосредственного воздействия на эластические свойства сосудистой стенки. Доказано ангиопротективное влияние блокаторов рецепторов ангиотензина II [20], антагонистов кальция [21], некоторых  $\beta$ -адреноблокаторов (небиволол) [22]. Однако наибольшее количество информации накоплено в отношении позитивного воздействия на жесткость артерий ингибиторов АПФ [23]. Эти препараты вызывают комплекс изменений на уровне ренин-ангиотензин-альдостероновой, симпатической автономной систем, модулируют эндотелиальную функцию, воспалительный ответ (на уровне молекул адгезии, воспалительных молекул), что приводит (синергично с реакцией в ответ на стимуляцию механорецепторов) к изменению соотношения коллаген I типа/коллаген III типа и как следствие – других клеточных и тканевых структур, ответственных за податливость стенки [24]. Вместе с тем необходимо установить в крупных проспективных исследованиях, как влияет на риск инсульта редукция повышенной артериальной жесткости.

### Улучшение прогноза заболевания

Как вытекает из предшествующего раздела, уменьшение патологических изменений в сердце и сосудистом русле у больных с ГЭ является промежуточной задачей; основная цель – предотвращение развития тяжелых сосудистых мозговых и фатальных кардиальных осложнений. Результаты различных метаанализов, в которые включены десятки тысяч больных, свидетельствуют о том, что систематическая антигипертензивная терапия позволяет снизить относительный риск и частоту инсультов на 20–50%. Основные правила антигипертензивной терапии при сосудистой патологии мозга соответствуют общим принципам, которыми руководствуются терапевты: непрерывность, регулярность, использование препаратов современных классов. Вместе с тем приоритетный выбор конкретного антигипертензивного препарата по сей день считается важнейшим аспектом лечения АГ у больных с цереброваскулярной патологией.

Мнение о равнозначности различных антигипертензивных средств для предупреждения сердечно-сосудистых осложнений АГ было подвергнуто пересмотру после опубликования данных совокупного метаанализа, включившего 179 122 участника, получавших лечение диуретиками, ингибиторами АПФ, антагонистами кальция,  $\beta$ -адреноблокаторами [25]. Впервые было установлено, что антагонисты кальция более эффективно предупреждали развитие инсульта, тогда как ингибиторы АПФ оказались предпочтительнее для профилактики коронарных событий. Гипотеза, выдвинутая для объяснения церебропротективного преимущества антагонистов кальция, первоначально ограни-

чивалась представлением о более выраженном гипотензивном действии препаратов этого класса. Однако дополнительные расчеты не подтвердили этого мнения, так как “выгода” сохранялась и при стандартизации выборок по степени снижения АД и оценке снижения риска на единицу редукации АД. Добавочная эффективность антагонистов кальция частично может быть объяснена их антисклеротическим действием. Так, в исследовании European Lacidipine Study in Atherosclerosis (ELSA) использование лацидипина по сравнению с ателололом приводило к статистически значимому уменьшению прогрессирования атеросклероза сонных артерий, причем антиатеросклеротическое действие лацидипина не было связано напрямую с гипотензивным эффектом [26].

Позже “избирательность” антигипертензивных средств в отношении предупреждения первого инсульта была продемонстрирована в исследовании LIFE, в котором сравнивали эффективность блокатора ангиотензиновых рецепторов и β-адреноблокатора [27]. Это исследование можно считать первым, где было показано превосходство одного гипотензивного препарата над другим в плане уменьшения риска инсульта при одинаковом снижении АД у пациентов с АГ и ГЛЖ. Продemonстрировано, что гипотензивная терапия на основе лозартана в сравнении с терапией на основе ателолола при одинаковой степени снижения АД уменьшила на 13% частоту комбинированной конечной точки, включавшей инсульт, инфаркт миокарда и смерть от сердечно-сосудистых причин. Полученные результаты объяснялись более отчетливой регрессией ГЛЖ и уменьшением частоты связанной с ней фибрилляции предсердий как причины ишемических нарушений мозгового кровообращения. Таким образом, снижение риска новых случаев фибрилляции предсердий является еще одним потенциально полезным эффектом антигипертензивной терапии на пути церебропротекции.

Необходимо подчеркнуть, что достижение целевых уровней АД является важнейшим условием эффективности предупреждения развития и прогрессирования ГЭ. В большинстве случаев для этого используют комплекс антигипертензивных препаратов, выбор которых определяется, в том числе, наличием и характером перечисленных ранних предикторов органного поражения. Однако при лечении больных с ГЭ врач встречается не только с проблемой тактики антигипертензивной терапии. Повседневной реальностью является необходимость назначения антисклеротических и антитромботических препаратов. Наличие атеросклероза экстра- и интракраниальных артерий, клинических проявлений коронарной патологии подразумевают лечение статинами. В настоящее время существует убедительная доказательная база для назначения этих гиполипидемических средств пациентам не только с ИБС, но также по “церебральным” показаниям – после перенесенных транзиторных ишемических атак либо ишемического инсульта [28]. На фоне 5-летнего лечения аторвастатином в дозе 80 мг/сут показано дополнительное снижение риска

повторных ишемических нарушений мозгового кровообращения на 16%, коронарных событий – на 35% и в целом сердечно-сосудистых осложнений – на 26%. Такой же глобальный превентивный эффект оказывает и лечение антитромботическими препаратами, прежде всего антитромботическими – доказанными средствами профилактики как цереброваскулярных нарушений, так и коронарных осложнений, которые являются нередким событием у больных ГЭ.

### Симптоматическая терапия и улучшение качества жизни

Однако даже при устойчивой нормализации АД требуется достаточный отрезок времени для уменьшения или исчезновения субъективной симптоматики. При ГЭ II и особенно III стадии выраженные сосудистые и мозговые изменения носят, как правило, необратимый характер, и проведение одной лишь антигипертензивной терапии не всегда способно улучшить качество жизни пациента, поэтому назначение дополнительных средств является обычной и оправданной тактикой врача-невролога.

Существует мнение, что АГ является болезнью образа жизни современного человека, и это позволяет рассматривать ее как психосоматическую проблему, которая предопределяет решение вопросов взаимоотношения соматического, психического, социального единства с точки зрения современного понимания и видения психосоматики [29]. Одно из важных мест при оценке оптимальности лечения АГ занимает качество жизни – многогранное понятие, под которым подразумевают степень удовлетворения человека своим физическим, психическим и социальным состоянием [30]. Улучшение качества жизни и уменьшение выраженности симптомов заболевания при ГЭ традиционно достигается с помощью целого ряда нейротрофических, вазоактивных, антиоксидантных и психотропных препаратов, назначаемых, как правило, повторными курсами.

Перечень используемых средств (циннаризин, энцефабол, гинкго билоба, церебролизин и т.д.) весьма обширен, и выбор конкретного лекарства зависит как от его предполагаемого симптом-ориентированного действия, так и от личного опыта врача. Учитывая множественность клинических симптомов и многоплановость механизмов их появления, существует высокий риск полипрагмазии, поэтому предпочтение отдается препаратам с полимодальным действием. Одним из них является винпоцетин (Кавинтон), который более 30 лет применяется как в нашей стране, так и еще в 40 странах мира. Ведущий фармакологический эффект Кавинтона проявляется в нормализации сосудистого тонуса и улучшении мозгового кровотока. Это связано с тем, что препарат препятствует поглощению вазодилататора аденозина эритроцитами и таким образом увеличивает его содержание в крови. Ингибируя фосфодиэстеразу, Кавинтон повышает концентрацию цАМФ в гладкой мускулатуре, причем по степени выраженности данного эффекта он значительно превосходит все прочие вазодилататоры. Ценным эффектом Кавинтона является его

способность улучшать реологические свойства крови, восстанавливая оптимальный уровень микроциркуляции [31].

Исключительный интерес клиницистов вызывает возможность Кавинтона активно воздействовать на церебральный метаболизм. Установлена в экспериментальных условиях и впоследствии подтверждена клиническими исследованиями у пациентов с расстройствами мозгового кровообращения способность препарата улучшать энергообеспечение головного мозга в условиях ишемии за счет повышения утилизации глюкозы. Кроме того, нейропротекторное действие Кавинтона реализуется за счет уменьшения повреждающего действия аминоксинаргических нейротрансмиттеров, в первую очередь – аспартата и глутамата [32].

Положительный эффект применения Кавинтона у больных с различными формами ГЭ в наибольшей степени выражен в отношении коррекции нарушений высших корковых функций, памяти, эмоционально-волевой сферы, а также астенического синдрома [33]. Более чем в 50% наблюдений отмечено улучшение при вестибулоатактических нарушениях. В дополнение к этому у большинства больных, пролеченных Кавинтоном, значительно уменьшалась степень выраженности цефалгического синдрома и достигалось улучшение физических, психических и социальных аспектов качества жизни [34]. Максимальная эффективность Кавинтона наблюдалась у больных с неглубоким неврологическим дефицитом, на ранних стадиях формирования ГЭ, тогда как у пациентов старших возрастных групп, при наличии грубого атрофического процесса, локальных структурных поражениях мозгового вещества эффект препарата может снижаться.

Применение комплексного лечения с включением Кавинтона форте на ранних этапах хронической ишемии головного мозга при артериальной гипертонии в сочетании с атеросклерозом оказывает положительное влияние как на общемозговые и очаговые неврологические симптомы, так и на когнитивные функции [34]. Мультицентровое исследование выявило, что действие Кавинтона возрастает при увеличении доз и длительности курса терапии. Было установлено, что инфузионный метод применения препарата в начале курса лечения приводит к более выраженному терапевтическому улучшению с точки зрения скорости наступления и выраженности эффекта [35]. Была разработана схема инфузионного применения данного препарата с постепенным титрованием дозы от 20 до 50 мг/сут в течение 7–10 дней с последующим приемом Кавинтона форте по 10 мг 3 раза в день в течение 3 мес [35]. Целесообразны повторные курсы 2–3 раза в год с применением новых форм раствора Кавинтона 25 мг № 10, 50 мг № 5 и Кавинтона форте 10 мг № 90.

Таким образом, понимание ГЭ как общетерапевтической проблемы основано на общности факторов риска и патогенетических механизмов кардио- и цереброваскулярных осложнений АГ. Параллелизм их развития и течения естественным образом определяет единые подходы к ле-

чению и профилактике сердечно-сосудистых заболеваний в терапевтической и ангионеврологической клинике. Соответственно, ведение пациента с ГЭ должно осуществляться в рамках тесного взаимодействия представителей нескольких врачебных специальностей. Унифицированная терапевтическая тактика позволит избежать лекарственной полипрагмазии, улучшить прогноз заболевания, качество жизни и уменьшить риск серьезных сердечно-сосудистых осложнений.

### Список литературы

1. Ганнушкина И.В., Лебедева Н.В. Гипертоническая энцефалопатия. М., 1987.
2. Суслина З.А. и др. Артериальная гипертония, сосудистая патология мозга и антигипертензивное лечение. М., 2006.
3. Oishi M. et al. // Can. J. Neurol. Sci. 1998. V. 25. P. 70.
4. Гераскина Л.А. и др. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2006. № 3. С. 22.
5. Devereux R.B. // Amer. Heart J. 2000. V. 139. P. 9.
6. Koren M. et al. // Ann. Intern. Med. 1991. V. 114. P. 345.
7. Agabiti-Rosel E. // Cardiovasc. Pharmacol. 1994. V. 23. P. 42.
8. Trimarco B. et al. // Amer. J. Cardiol. 1988. V. 62. P. 745.
9. Сидоренко Б.А., Преображенский Д.В. // Кардиология. 1998. Т. 38. № 5. С. 80.
10. Yang Z., Ming X.-F. // Clin. Med. Res. 2006. V. 4. P. 53.
11. Mattace-Raso F.U. et al. // Circulation. 2006. V. 113. P. 657.
12. Hansen T.W. et al. // J. Hypertension. 2006. V. 24. P. 2247.
13. Safar M.E., London G.M. The arterial system in human hypertension // Textbook of Hypertension / Ed. by Swales J.D. London, 1994. P. 85–102.
14. Watanabe H. et al. // J. Amer. Col. Cardiol. 1993. V. 21. P. 1497.
15. Bateman G.A. // Neuroradiology. 2002. V. 44. P. 740.
16. Гераскина Л.А. Цереброваскулярные заболевания при артериальной гипертонии: кровоснабжение мозга, центральная гемодинамика и функциональный сосудистый резерв: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. М., 2008. <http://www.neurology.ru>
17. Guidelines for the management of arterial hypertension (2007). The Task Force for the management of the European Society of Hypertension (ESH) and the European Society of Cardiology (ESC) // J. Hypert. 2007. V. 25. P. 1105.
18. Klingbeli A. et al. // Amer. J. Med. 2003. V. 115. P. 41.
19. Benetos A. et al. // Circulation. 2002. V. 105. P. 1202.
20. Agata J. et al. // Circ. J. 2004. V. 68. P. 1194.
21. Chen C.H. et al. // J. Amer. Coll. Cardiol. 2000. V. 35. P. 1697.
22. McEniery C.M. et al. // Hypertension. 2004. V. 44. P. 305.
23. Williams B. et al. // Circulation. 2006. V. 113. P. 1213.
24. Орлова Я.А., Агеев Ф.Т. // Сердце. 2006. Т. 5. № 2. С. 65.
25. Verdecchia P. et al. // Hypertension. 2005. V. 46. P. 386.
26. Zanchetti A. et al. // Circulation. 2002. V. 106. P. 2422.
27. Dahlof B. et al. for the LIFE Study Group // Lancet. 2002. V. 359. P. 995.
28. Amarengo P. et al. for the SPARCL investigators // N. Engl. J. Med. 2006. V. 355. P. 549.
29. Бройтигам В. и др. Психосоматическая медицина: Пер. с нем. М., 1999.
30. Зайцев В.П. Психические расстройства и сердечно-сосудистая патология / Под ред. Смуглевича А.Б., Сыркина А.Л. М., 1994.
31. Суслина З.А. и др. // Рус. мед. журн. 2002. Т. 10. № 25. С. 1170.
32. Rischke R., Krieglstein J. Protective effect of vinpocetine against brain damage caused by focal or global cerebral ischemia // Pharmacology of Cerebral Ischemia / Ed. by Krieglstein J., Oberpichler H. Stuttgart, 1990. P. 527–532.
33. Танамян М.М. и др. // Журн. неврол. и психиатр. им. С.С. Корсакова. 2007. № 10. С. 41.
34. Доронин Б.М. и др. // Журн. неврол. и психиатр. им. С.С. Корсакова. 2008. № 12. С. 48.
35. Чуканова Е.И. // Журн. неврол. психиатр. им. С.С. Корсакова. 2009. № 9. С. 35. ●