

## ТРАНЗИТОРНЫЕ ИШЕМИЧЕСКИЕ АТАКИ КАК ОСЛОЖНЕНИЕ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ

Г.Н. Гороховская, А.П. Кондрахин, А.И. Мартынов

Московский государственный медико-стоматологический университет

Транзиторные ишемические атаки как осложнение артериальной гипертонии

Г.Н. Гороховская, А.П. Кондрахин, А.И. Мартынов

Московский государственный медико-стоматологический университет.

Представлены данные о связи артериальной гипертонии (АГ), транзиторных ишемических атак (ТИА) и инсультов. Описаны патофизиология, клиника и диагностика ТИА. Обсуждаются возможности различных классов антигипертензивных препаратов предупреждать нарушения мозгового кровообращения. Рассматриваются иные терапевтические и хирургические подходы к лечению ТИА у больных АГ.

**Ключевые слова:** транзиторные ишемические атаки, инсульт, артериальная гипертония, нарушения мозгового кровообращения  
*Rational Pharmacother. Cardiol.* 2005; 3: 41-46

Transient ischemic attack as an arterial hypertension complication

G.N. Gorochovskaya, A.P. Kondrachin, A.I. Martinov

Moscow state medico-stomatology university

Data about relations between arterial hypertension, transient ischemic attacks (TIA) and strokes are presented. Pathophysiology, clinic and diagnosis of TIA are described. Possibilities of different classes of antihypertensive drugs to prevent cerebral blood flow disturbances are discussed. Other therapeutic and surgery approaches to the TIA therapy in hypertensive patients are considered.

**Key words:** transient ischemic attacks, stroke, arterial hypertension, cerebral blood flow disturbances  
*Rational Pharmacother. Cardiol.* 2005; 3: 41-46

Артериальная гипертония (АГ) является важнейшим фактором риска развития нарушений мозгового кровообращения и одной из причин развития хронических форм недостаточности кровоснабжения головного мозга, нарушений когнитивной функции, ишемического и геморрагического инсультов (первичного и повторного) [1-4]. Транзиторная ишемическая атака (ТИА) примерно одинаково часто предшествует всем типам ишемического инсульта. Риск развития инсульта у больных с ТИА составляет около 4-5% в год. Между ишемическим инсультом и ТИА не существует качественных различий; все, что приводит к ишемическому инульту, при менее длительном воздействии может привести и к ТИА. Так, в результате эпидемиологических исследований установлена прямая линейная зависимость частоты первичного инсульта от уровня артериального давления (АД), в том числе в диапазоне нормальных его значений [5,6]. Риск развития повторного инсульта прямо связан с уровнем АД. Чем выше АД, тем больше риск ин-

сульта [7,8]. Отмечается взаимосвязь между риском развития инсульта и уровнем АД [12,30], которая сохраняется не только у больных АГ, но и у лиц, имеющих АД ниже среднестатистического уровня [9,10]. Риск развития инсультов возрастает на 80% с увеличением диастолического АД (ДАД) на каждые 10 мм рт.ст., а на фоне гипотензивной терапии количество фатальных и нефатальных инсультов снижается на 35-40% при снижении ДАД на 5-6 мм рт.ст. [11,12]. При мета-анализе 45 популяционных исследований у 450 тыс. человек, наблюдавшихся в течение от 5 до 30 лет, отмечена достоверная зависимость числа инсультов от уровня ДАД, особенно у лиц молодого возраста [15]. Не существует минимального уровня АД, при достижении которого риск развития инсульта перестает снижаться. В 75% случаев инсульт развивается у лиц с нормальным АД [5,16]. Неконтролируемое высокое АД является причиной развития более чем половины инсультов. Однако нормализация уровня АД позволяет предотвратить инсульт у больных АГ,

даже не имевших ишемической болезни мозга.

## Клиника

Транзиторные ишемические атаки являются эпизодом очаговой церебральной дисфункции преимущественно сосудистого генеза и характеризуются внезапным началом и завершением, но всегда менее 24 ч. Длительность клинических проявлений ТИА обычно не превышает 10-15 мин, затем неврологическая симптоматика полностью исчезает, поэтому пациенты, перенесшие ТИА, далеко не всегда оценивают их должным образом и зачастую не обращаются за медицинской помощью [17]. ТИА часто возникают однократно в течение жизни, а могут повторяться до нескольких раз в день [18]. Для объяснения природы ТИА были предложены три теории. Первая – теория вазоспазма. Спазм артерий первоначально был описан М. Raynaud как причина гангрены конечностей, затем эта теория была перенесена на мозговое кровообращение [19]. Osler использовал вазоспастическую теорию для объяснения преходящих атак афазии и паралича. Вазоспазм оставался наиболее популярной теорией для объяснения ТИА в первой половине XX века [20], затем появились новые теории. Тем не менее вазоспазм вновь стал рассматриваться как одна из причин преходящей монокулярной слепоты [17] или преходящих нарушений движения и чувствительности, не относящихся к мигрени. Вторая теория – гемодинамическая. Мысль о снижении кровотока как причины церебральной ишемии принадлежит Ramsay Hunt, который провел аналогию между перемежающейся хромотой и окклюзией сонной артерии [21]. Denny-Brown предположил, что причиной ТИА может быть эпизодическая недостаточность виллизиевого круга [22]. Резко возрос интерес к гемодинамическим аспектам ТИА с тех пор, как стало известно о первой успешной реконструктивной операции на сонной артерии. Вера в гемодинамическую теорию привела к возрастающему числу производимых эндалтерэктомий [23]. Однако постоянное сужение артерий не могло объяснить наличие ТИА у большинства больных. Вероятно, патогенез ТИА был более сложным. Поэтому появилась третья теория – тромбоемболическая, в основе которой лежали наблюдения о взаимодействии между инсультом и атероматозными поражениями бифуркации сонной артерии [24]. С.М. Fisher [24] отметил, что у некоторых пациентов гемиплегии предшествовал эпизод монокулярной слепоты противоположного глаза. В результате офтальмоскопических исследований автор установил, что во время преходящей монокулярной слепоты белые массы (он считал, что это были эмболы) продвигались медленнее через ретинальные артерии. Эти изменения были подтверждены

Ross Russell, в то время как другие исследователи видели атероматозные эмболы в ретинальных сосудах, которые не двигались, а оставались плотно фиксированными [25]. После этих прямых наблюдений глазного дна, благодаря дополнительным, но непрямым аргументам было подтверждено мнение об артериальной эмболии как важной причине ТИА.

Во время проведения каротидной эндалтерэктомии наблюдались свежие и рыхлые тромбы, прикрепленные к атероматозной бляшке в каротидной бифуркации у больных с ТИА. У пациентов с эпизодическим поражением как мозга, так и глаза два вида атак случались одна после другой и почти никогда одновременно. Если больные продолжают испытывать ТИА после закупорки внутренней сонной артерии, то часто имеет место дополнительное атероматозное поражение общей сонной артерии [26]. По мнению Г.Н. Авакяна (2001), имеющийся клинический опыт показывает, что до развития инфаркта мозга о сужении сосуда обычно «предупреждают» ТИА в бассейне средней мозговой артерии [27]. Техника транскраниального доплеровского мониторинга открыла непрерывный поток преходящих сигналов высокой интенсивности, вероятно, небольших эмболов у пациентов с симптомами поражения сонной артерии [28]. Эти сигналы исчезают после каротидной эндалтерэктомии [29]. В настоящее время артерио-артериальная эмболия из атероматозных бляшек может являться наиболее важным фактором для объяснения ТИА. Однако единой объединяющей теории возникновения ТИА до сих пор не существует.

## Диагностика

Диагноз ТИА не может базироваться на каком-либо специальном диагностическом тесте [17,18]. Необходимо опираться на сочетание клинических признаков, в основе которых лежат сходные патофизиологические механизмы и которые приводят к сходным последствиям (вызывают очаговую ишемию мозга или глаза). Необходимо также проведение компьютерной томографии (КТ) или магнитно-резонансной томографии (МРТ) для дифференциальной диагностики инсульта и ТИА [30,31]. Однако мнения о диагностической ценности этих методов различны. Одни авторы предполагают, что при ТИА, которая длится менее 24 ч, но имеет соответствующую анатомическую зону, результат необходимо оценивать как «церебральный инфаркт с преходящими симптомами». Другие авторы считают, что распознавание ишемических поражений с помощью КТ и МРТ зависит от времени проведения исследования и разрешающей способности сканера, а также от квалификации исследователя [32]. Соответствующая зона на КТ и МРТ может не быть следствием инфаркта, возникающего

во время ТИА, либо это может быть старый инфаркт или даже старое кровоизлияние [33]. В настоящее время нет возможности установить существенных различий в клинических проявлениях, преобладании сосудистых факторов риска и характеристиках ТИА у пациентов с наличием или отсутствием соответствующего инфаркта на КТ [26]. Выявление при КТ или МРТ предположительно ишемических очагов в соответствующей области мозга у пациентов с клиническими проявлениями ТИА не должно быть причиной изменения диагноза на инсульт [32, 34]. Надо отметить, что в 95% случаев ишемический инсульт и ТИА связаны с эмболическими или тромбоемболическими последствиями атеросклероза артерий большого и среднего калибра, с заболеванием внутренних сосудов малого диаметра или с кардиогенной эмболией. Атеротромбоемболия в 50 % случаев является причиной ТИА.

### Лечение

Лечение ТИА при АГ нужно рассматривать с двух сторон: это лечение острого состояния, возникающего при ТИА, и лечение АГ, которое направлено на предупреждение повторных ТИА и снижение риска развития инсульта [35].

Схемы лечения острого состояния, возникающего при ТИА, хорошо разработаны – это назначение антикоагулянтов прямого (гепарин) и непрямого действия (варфарин), антиоксидантов (мексидол, витамин Е), препаратов, улучшающих микроциркуляцию (реополиглюкин, кавинтон, вимпоцетин, пентоксифиллин), ноотропного ряда (пирацетам) и поддержание АД на оптимальном уровне. Надлежащий контроль системного АД у пациентов с длительным анамнезом АГ улучшает церебральное кровоснабжение. Однако имеется мнение, что выраженное снижение АД нежелательно у больных с сосудистой деменцией, поскольку это может грозить ухудшением функций мозга. Е.И. Гусев и Н.В. Верещагин считают нецелесообразным снижение САД ниже 160 мм рт. ст. у больных с отчетливой цереброваскулярной патологией и длительно страдающих АГ с привычными высокими показателями АД (САД более 200 мм рт. ст.). В этих случаях достижение целевого САД (140 мм рт. ст.) требует комбинации препаратов в высоких дозах и сопровождается ухудшением мозгового кровообращения (по данным инструментальных методов исследования) [9]. Достижение целевого АД у этой категории больных имеет особое значение, так как пациенты, перенесшие инсульт или ТИА, относятся к группе повышенного риска развития повторного мозгового и/или сердечно-сосудистого осложнения. При этом степень риска прямо пропорциональна уровню АД. Такие выводы позволяют сделать результаты ис-

следования PROGRESS (более 6000 больных) [36]. Так как больные АГ пожилого возраста, как правило, имеют сопутствующие заболевания и факторы риска, многие врачи опасаются побочных эффектов, связанных с выраженным снижением АД [37]. Однако крупные рандомизированные исследования показывают значимое снижение сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности у больных АГ пожилого возраста, которые подвергались активному антигипертензивному лечению. Международные рекомендации по АГ настойчиво предлагают снижать АД у больных пожилого возраста до целевого уровня [38]. Международное руководство WHO-ISH подчеркивает клиническое значение продолжающегося в настоящее время международного рандомизированного исследования HYVET, включающего 2100 больных АГ старше 80 лет, чтобы определить преимущества антигипертензивного лечения у пациентов очень пожилого возраста [23].

Ингибиторы АПФ сочетают в себе свойства подавлять ренин-ангиотензин-альдостероновую прессорную систему и активировать калликреин-кининовую депрессорную систему регуляции АД. Ингибиторы АПФ снижали риск повторного инсульта по данным четырехлетнего исследования PROGRESS. Снижение АД под влиянием периндоприла сопровождалось уменьшением риска развития фатального и нефатального повторного мозгового инсульта [39].

Бета-адреноблокаторы снижают АД за счет отрицательного ино- и хронотропного эффекта. Они также подавляют повышенную активность симпатикоадреналовой и ренин-ангиотензиновой систем. Бета-адреноблокаторы обладают высокой антигипертензивной активностью, выраженным эффектом в отношении снижения сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности [40,41]. Исследования (НАРНУ, 1987; МАРНУ, 1988) показали, что β-адреноблокаторы предупреждают цереброваскулярные осложнения при АГ. По данным мета-анализа терапия β-адреноблокаторами приводит к снижению риска развития инсульта в среднем на 29%, хотя менее существенно, чем применение тиазидных диуретиков [5].

Последние два десятилетия в лечении АГ активно используются антагонисты кальция. Результаты ряда исследований (STONE, 1996, NORDIL 2000) свидетельствуют об эффективности этих препаратов. Лечение АГ антагонистами кальция по сравнению с другими антигипертензивными средствами (диуретики, β-адреноблокаторы, иАПФ) ассоциируется со снижением риска инсульта [42].

Среди перечисленных антигипертензивных препаратов отсутствуют препараты центрального действия, которые первыми начали применяться около 40 лет назад. Их применение было основано на том,

что в патогенезе АГ главная роль отводится центральной нервной системе [43]. Однако такие препараты, как клофелин, метилдопа, резерпин довольно часто вызывали серьезные побочные явления – сонливость, депрессию, сексуальные расстройства, «синдром отмены». Созданы современные препараты, которые действуют на имидазолиновые рецепторы ( $I_1$ ) [44,45,46]. Эти рецепторы находятся в вентролатеральной части рострального отдела ствола мозга и в проксимальных канальцах почек [40,43,47]. Было установлено, что эти структуры не реагируют на катехоламины, а реагируют на химические соединения, сходные с имидазолином. Именно поэтому эти рецепторы были названы имидазолиновыми [48].

К таким препаратам относится рилменидин. Воздействуя на имидазолиновые рецепторы головного мозга, эти препараты уменьшают симпатическую импульсацию, в результате чего снижается периферическое сопротивление, активность ренин-ангиотензиновой системы и обратное всасывание натрия. Maiese и соавт. провели исследование на животных с очаговой церебральной ишемией после перевязки средней мозговой артерии. Рилменидин на 33% уменьшал площадь церебрального инфаркта при неизменном уровне АД. Нейропротективное действие рилменидина обусловлено его влиянием на имидазолиновые рецепторы и не зависит от действия препарата на местный мозговой кровоток и АД [50]. В клиническом исследовании был изучен эффект рилменидина на функции эндотелия и тромбоцитов у больных эссенциальной гипертензией [51]. Так, у этих больных было обнаружено повышение фактора Виллебранда, тромбомодулина (маркеры дисфункции эндотелия), спонтанной и индуцированной агрегации тромбоцитов и уровня  $\beta$ -тромбоглобина плазмы. В результате лечения было выявлено снижение указанных показателей, что свидетельствовало о наличии у рилменидина нормализующего эффекта в отношении эндотелия сосудов и циркулирующих тромбоцитов. Таким образом, агонисты имидазолиновых рецепторов открывают новые возможности в терапии АГ с ТИА [43,49,52].

Применение антигипертензивных препаратов приводит к контролируемому снижению АД, к значительному уменьшению риска развития мозговой и сердечно-сосудистой патологии [53]. Но эти препараты не способны улучшить ситуацию в уже имеющемся или формирующемся очаге ишемии, где метаболизм клетки значительно изменяется. Нарушаются ионные процессы в клетке, меняется клеточная мембрана, которая не способна сохранить клетку в условиях нарастающей ишемии и ацидоза. Возникает накопление недоокисленных жирных кислот. К ишемическим процессам присоединяется воспалительная

реакция [54]. Восстановление кровообращения в ишемизированной зоне имеет два пути – это инвазивное вмешательство (что не всегда возможно) и неинвазивный метод применения фармакологических препаратов [55]. Препараты ноотропного ряда способны уменьшать потребность тканей в кислороде и повышать устойчивость организма к гипоксии [56]. Пирацетам по скорости и интенсивности воздействия на нарушенное сознание, неврологические расстройства, интеллект оказался активнее других препаратов. В экспериментах отмечено активирующее действие милдроната на ЦНС. У больных с ишемическим инсультом милдронат после 2-3-недельного курса способствует регрессу симптоматики неврологического дефицита и улучшает показатели мозгового кровообращения. Милдронат способен перераспределять поток крови в пользу ишемизированной зоны, не вызывая феномен обкрадывания [57].

Лечение больных с ТИА может включать хирургическое вмешательство и ангиопластику при ишемии в вертебробазиллярном бассейне. Нет доказательств того (т. е. нет больших клинических исследований), что хирургическое вмешательство улучшает прогноз у больных с ТИА или инсультом в вертебробазиллярном бассейне. Существует несколько хирургических методов лечения, однако далеко не безопасных: 1) эндартерэктомия при тяжелом каротидном стенозе для улучшения коллатерального кровообращения через вилизиев круг в основную артерию, дистально от тяжелого стеноза или окклюзии позвоночной или основной артерий; 2) резекция и анастомоз, резекция и имплантация, шунтирование или эндартерэктомия при стенозе проксимального отдела позвоночной артерии; 3) освобождение позвоночной артерии от сдавления фиброзными образованиями или остеопитами; 4) различные экстра-интракраниальные варианты шунтирования стенозированной или закупоренной позвоночной артерии. Ангиопластика стенозированной позвоночной и даже основной артерий также проводилась, но нет достаточных доказательств того, что риск в этих случаях превышает пользу. Однако ряд исследований (European Carotid Surgery Trialists` Collaborative Group, 1991; North American Symptomatic carotid Endarterectomy Trial Collaborators, 1991; Mayberg et al., 1991) указывает, что у больных с ТИА эндартерэктомия в каротидном бассейне при тяжелых стенозах во внутренней сонной артерии полностью устраняет риск ишемического инсульта в том же бассейне в течение последующих нескольких лет [58,59]. Более того, с учетом раннего риска хирургической смерти или инсульта баланс хирургического риска и долговременного преимущества явно в пользу хирургического лечения в сочетании с медикаментозной терапией (т.е. лечение гипертонии).

нии, прекращения курения, дезагреганты и т.д.)

## Заключение

Таким образом, неконтролируемое повышенное АД приводит к риску возникновения ТИА и другим сосудистым катастрофам. Контроль АД является необходимым звеном в профилактике всех сосудистых осложнений (инсульт, инфаркт). Своевременное обследование больного с повышенным АД, детальный опрос дают возможность на ранних этапах выявить нарушения церебрального кровообращения. Раннее

лечение способно предупредить ТИА, инсульт и инвалидизацию больного. При назначении больным АГ современных антигипертензивных препаратов необходимо учитывать такие патологические изменения, как дисфункция эндотелия, состояние тромбоцитарного гемостаза и др. Необходим контроль не только АД на фоне гипотензивной терапии, но и состояния мозгового кровотока, особенно у пожилых больных. При неэффективности медикаментозной терапии возможно, при соответствующих показаниях, оперативное вмешательство.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Гогин Е.Е. Гипертоническая болезнь. Медицина, «Известия»-1997:400
2. Кобалава Ж.Д., Моисеев В.С. Прогресс во вторичной профилактике инсультов (Основные результаты исследования PROGRESS). //Клиническая фармакология и терапия, 2001, 10(4); 39-41
3. Фомина И. Г., Парфёнов В. А., Оганов Р. Г. PROGRESS во вторичной профилактике инсульта. Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2002, 1; 1; 61-67
4. Чазова И.Е, Дмитриев В.В. Предотвращение повторного инсульта возможно (результаты исследования Progress). //Consilium medicum, Кардиология, репринт; 3-6
5. Шевченко О. П., Праскурничий Е. А., Яхно Н.Н. и др. Артериальная гипертензия и церебральный инсульт. Москва, 2001, С.192
6. Manchia G., Zancetti A., Agabiti-Rosei E. et al. Ambulatory blood pressure is superior to clinic blood pressure in predicting treatment-induced regression of left ventricular hypertrophy // Circulation.-1997.,№95.P.1464-1470
7. Сорокумов В.А. Борисов А.В. Практическая ангионеврология сегодня. Инсульт. Часть I. №1-2, 1999 г.
8. Чазова И.Е. Артериальная гипертензия. Стандарты сегодняшнего дня и нерешенные проблемы. //Сердце, том 1 № 5(5), 2002; 217- 219
9. Кобалава Ж.Д. Современные проблемы артериальной гипертензии. Выпуск № 6 С.48
10. Чазова И. Е. Рациональная антигипертензивная терапия: уменьшение риска сердечно-сосудистых осложнений – не только результат снижения артериального давления (по результатам исследования LIFE) //Артериальная гипертензия, том 9, №1, 2003; 5-8
11. Оганов Р. Г. Профилактическая кардиология: от гипотез к практике. Кардиология, 1999, №39 (2), С. 4-9
12. Поздняков Ю. М, Волков В. С. Профилактика заболеваний сердечно-сосудистой системы. - М, 1997
13. Горбунов В.М. Значение исследования различных видов вариабельности артериального давления у больных артериальной гипертензией //Кардиология. - 1997. - N 1. - С.66-69
14. Елисеев О.М., Ощепкова Е.В. Сердечно-сосудистые заболевания и современные возможности профилактики инсульта. //Терапевтический архив. Том 72, №8, 2002;1-8
15. Чазова И.Е, Дмитриев В.В. Предотвращение повторного инсульта возможно (результаты исследования Progress). //Consilium medicum, Кардиология, репринт; 3-6
16. Mancía G., Camba P.L., Omion S. et al. Ambulatory blood pressure monitoring// J.Hypertens. - 1996. -Vol. 14,№6.P.361-368
17. Ворлоу Ч.П., Деннис М.С., ван Гейн Ж. и др. Инсульт. Практическое руководство для ведения больных // Пер. с англ. СПб. 1998- 629 С
18. Парфёнов В.А. Транзиторные ишемические атаки. www.medlinks.ru/article.phpsid-2573
19. Raynaud M. De L'asphyxie locale et de la gangrene symmetrique des extremities. Paris: L Leclerc. 1862
20. Osler W. Transient attacks of aphasia and paralysis in states of high blood pressure and arteriosclerosis. Can Med Assoc 1911.J 1: 919-26
21. Hunt J.R. The role of the carotid arteries ,in the causation of vascular lesions of the brain, with remarks on special features of the symptomatology. Am J Med Sci 147:704-13
22. Denny-Brown D. The treatment of recurrent cerebrovascular symptoms and the question of « vasospasm» Med Clin North Am1951 35: 1457-74
23. 1999 World Health Organization. International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension. Guidelines Subcommittee. J Hypertens. 1999;17:151-183
24. Fisher CM Transient monocular blindness associated with hemiplegia. Arch Ophthalmol 47: 167-203
25. Gaimi G., Contorno A., Serra A. et al. Red cell metabolic parameters and rheological determinants in essential hypertension. // Clin. Hemorheol. - 1993. -V.13.-P.35-44
26. Верещагин Н.В., Моргунов В.А., Гулевская Т.С. Патология головного мозга при атеросклерозе и артериальной гипертензии. М., 1997; 228 С
27. Авакян Г.Н. Ишемический инсульт. Лечащий врач № 5, 1998 <http://www.osp.ru/doctore/1998/05/39.htm>
28. Lowe G.D.J.// Clinical Science.1985.Vol.68.Pp.419-425
29. Siebler M, Sitzer M, Rose G, Benfeldt D, Steinmetz H Silent cerebral embolism caused by neurologically symptomatic high-grade carotid stenosis: event rates before and after carotid endarterectomy. Brain 1993. 116: 1005-15
30. Гусев Е. И., Буссе О., Мартынов М. Ю., Зальбек Р. Полушарные транзиторные ишемические атаки и ишемические инсульты с обратимым неврологическим дефицитом: клинико-томографические соотношения. //Всероссийский съезд неврологов, 7-й: материалы. Нижний Новгород, 1995, №207
31. Мартынов М. Ю., Кушнеров М., Зальбек Р., Буссе О. Нейровизуализационное исследование у больных с преходящими нарушениями мозгового кровообращения. //Неврологический журнал, №5, 1998

32. Мартынов М.Ю. Особенности суточной динамики преходящих и стойких ишемических нарушений мозгового кровообращения. // оригинальные статьи. 1997. с.42-46.
33. Симоненко В.Б., Широков Е.А. Основы кардионеврологии. Издание второе, переработанное и дополненное. М.: «Медицина», 2001.
34. Koudstaal P, van Gijn J., Ladder J. et al. The Dutch Transient Ischemic Attack Study Group: Transient ischemic attacks with and without a relevant infarct on computed tomographic scans can not be distinguished clinically // Arch. Neurol. – 1991. – Vol. 48. - P. 916-920.
35. Суслина З.А., Танащян М.М. и соавт. Основные принципы лечения ишемического инсульта // Клиническая медицина. - 2001. - №5. - С. 15-19.
36. PROGRESS collaborative group. Randomized trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischemic attack // Lancet. - 2001/-№ 358/-P/1033-1041
37. Weber M. Am J Geriatr Cardiol. 2000;9:12-15.
38. The seventh report of the Joint National Committee on detection, evaluation, and treatment of high blood pressure (JNC-VII). JAMA. 2003;289:2560-2572.
39. Карпов Ю.А. Ингибиторы АПФ: от снижения артериального давления до профилактики осложнений и улучшения прогноза. // Сердце, том 1 № 4(4), 2002; 192-194.
40. Чазова И.Е. Агонисты имидазолиновых рецепторов – препараты первого ряда в лечении артериальной гипертензии. Артериальная гипертензия. Том 8 №4; 144-146.
41. Чазова И.Е. Результаты исследования эффективности и переносимости ретардной формы индапамида у пациентов с изолированной систолической артериальной гипертензией. Consilium medicum, 2002, том 4, №11; 592-595.
42. Карпов Ю.А. Лечение артериальной гипертензии выбор первого препарата. // Русский медицинский журнал. Том 9, № 10 (129), 2001; 396-400
43. Небиеридзе Д.В., Рогов В.А., Оганов Р.Г. Агонисты имидазолиновых рецепторов: новое поколение препаратов центрального действия с новыми возможностями контроля артериальной гипертензии. // Российский кардиологический журнал № 6 (32)/2001; 2-7.
44. Bricca G., Dontenwill M., Molines A., Feldman J., Belcourt A., Bousquet P. Evidence for the existence of a homogenous population of imidazoline receptors in the human brainstem. Eur J Pharmacol 1988;150:401-402.
45. Parini A. Du recepteur alpha-2 adrenergique au recepteur imidazolique-guanidinique: un concept en evolution. Lettre du Pharmacologue 1989;6(Suppl) :3.
46. Parini A., Coupry I., Graham R.M., Uzielli I., Atlas D., Lanier S.M. Characterization of an imidazoline-guanidinium receptor site distinct from the alpha 2-adrenergic receptor. J Biol Chem 1989;264:1/1874.
47. Шустов С.Б., Барсуков А.В., Ливенцова О.О., Конев А.В., Куликов А.Н., Ал-Язиди М.А. Агонист имидазолиновых рецепторов – рациональный выбор в терапии пациентов молодого возраста с артериальной гипертензией. // Артериальная гипертензия. Том 8 №4; 128-131.
48. Pahor M, Psaty B., Alderman M. et al. Health outcomes associated with calcium antagonists compared with other first-line antihypertensive therapies: a meta-analysis of randomised controlled trials. Lancet, 2000, 356, 1949-1955.
49. Арабидзе Г. Г., Кацкельсон Л. А., Быков А. В., Балишанская Т. И. Кардиология. - 1995. - № 10. - С. 28-33
50. Maiese K., Pek L., Berger S.B. Reis D.J. Reduction in focal cerebral ischemia by agents acting at imidazole receptors, J.Cereb. Blood Flow Metab. 1992; 12: 53-63
51. Remkova A., Kratochvilova. Effect of the new centrally acting anti-hypertensive agent rilmenidine on endothelial and platelet function in essential hypertension, J. Hum Hypertens. 2002 Aug; 16(8):529-31
52. Остроумова О. Д., Корсакова Н. К., Баграмова Ю. А. Деменция и артериальная гипертензия у пожилых больных: возможности препарата Физиотенз. // Русский медицинский журнал, том 10, №1 (145), 2002; 7-10.
53. Одинак М.М., Вознюк И.А., Янишеский С.Н. Ишемия мозга. Нейропротективная терапия. Дифференциальный подход. Санкт-Петербург, ВМедА. 2002 г.-77С.
54. Asaka.N., Muranaka.Y. Hayashi. Y., Kurimoto. T., Miyake. H., Cardioprotective profile of MET -88 in isolated perfused rat heart.// eur.heart J.1994,15,suppl.595.93
55. Kirimoto., Nobori., Y., et al/ beneficial effect of MET-88, A  $\gamma$ -butyrobetani hydroxylase inhibitor, energy metabolism in ischemic dog hearts.// arh.int Pharmacody. Ter.1996,331 (2),163-178.
56. Румянцева Г.М., Чинкина О.В., Левина М.Г., Артюхова М.Г., Перевертова Ю.Г. Особенности терапевтического действия препарата ноотропного ряда Луцетам. Качественная клиническая практика № 1, 2002. www.medi.ru/doc/9920106.htm
57. Калвиньш И.Я. Милдронат механизм действия и перспективы его применения. ПАО «Гриндекс» Рига, 2001
58. European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group, 1991; Lancet 337:1235-43
59. Mayberg MR, Wilson E, Yatsu A et al. for the Veterans Affairs Cooperative Studies Programe 309 Trialis Group 1991, J, Am Med Assoc 266: 3289-64