

Подходы к лечению дисциркуляторной энцефалопатии: от полипрагмазии к рациональной комбинированной терапии

К. м. н. Ю.Э. Азимова

Дисциркуляторная энцефалопатия (ДЭ), или хроническая ишемия мозга, представляет собой синдром прогрессирующего многоочагового или диффузного поражения головного мозга, клинически проявляющегося неврологическими и/или психическими нарушениями и обусловленного хронической сосудистой мозговой недостаточностью и/или повторными эпизодами острых нарушений мозгового кровообращения [7].

Диагностические критерии ДЭ включают:

- Клинические, анамнестические и инструментальные признаки поражения головного мозга.
- Клинические, анамнестические и инструментальные симптомы острой или хронической церебральной дисциркуляции.
- Наличие связи между нарушением гемодинамики и развитием клинической, нейропсихологической и психической симптоматики.
- Клинические и параклинические признаки прогрессирования сосудистой мозговой недостаточности.

Подтверждением сосудистого генеза заболевания является наличие очаговой, как правило, многоочаговой, неврологической симптоматики. Другой признак сосудистой энцефалопатии – клинически, анамнестически или нейровизуализационно подтвержденный инсульт, при этом обязательными критериями являются два и более перенесенных инсульта или один перенесенный инсульт, который убедительно связан с имеющимися симптомами. По данным нейровизуализации у пациентов с ДЭ выявляются инфаркты и диффузные изменения субкортикального белого вещества головного мозга. К нейровизуализационным маркерам ДЭ относятся увеличение размера желудочков мозга, увеличение размеров субарахноидальных пространств и корковая атрофия, лейкоареоз, очаговые изменения.

Факторы риска развития ДЭ – возраст пациента, артериальная гипертензия, атеросклероз сосудов головного мозга, сахарный диабет, повышение вязкости крови, курение. Все это является также факторами риска развития и других форм сердечно-сосудистой патологии – ишемической болезни сердца (ИБС), облитерирующего эндартериита. Важно отметить, что факторы риска развития ДЭ обладают кумулятивным эффектом: так, сочетание артериальной гипертензии и сахарного диабета повышают риск развития ДЭ

в 6 раз, а сочетание артериальной гипертензии и заболеваний сердца – в 3 раза. В то же время у пациентов, страдающих атеросклерозом и артериальной гипертензией, имеются, как правило, несколько форм сосудистой патологии. Так, 42% пациентов с ИБС и 36% с ДЭ страдают облитерирующим эндартериитом. 24% имеют сочетание ИБС, ДЭ и облитерирующего эндартериита, 22% – ДЭ и облитерирующего эндартериита, 4% – ИБС и ДЭ. Доказано, что сочетание ИБС и облитерирующего эндартериита практически облигатно сопровождается развитием ДЭ [21].

Сочетание нескольких форм сердечно-сосудистой патологии в значительной степени увеличивает кратность визитов пожилых пациентов к врачам различных специальностей, а также является одной из основных причин формирования полипрагмазии. Каждый специалист в среднем выписывает пациенту 3,9 препаратов различных фармакологических групп [16]. Такое чрезмерное и нерациональное использование лекарственных средств приводит к потенцированию побочных эффектов, в частности, развитию ортостатической гипотензии, снижению концентрации внимания, нарушению сна и настроения. В крупном исследовании, проведенном в 2007 году и включившим в себя 7904 пожилых лиц 65-85 лет, было показано, что



74% пациентов назначалось по крайней мере одно нерациональное сочетание лекарственных средств. В среднем, каждый пациент, принявший участие в исследовании, получал 11,9 различных препаратов, из них 9 – на регулярной основе и 2,9 – по необходимости. 65% пациентов получали более 10 препаратов одновременно, при этом 86% из них был выписан по крайней мере один тип психотропных лекарственных средств, в основном из группы бензодиазепинов длительного действия [18, 19].

Шведским национальным комитетом по здравоохранению были предложены рекомендации по рациональному назначению лекарственных препаратов у пожилых лиц [18]:

- избегать назначения бензодиазепинов с длительным периодом полувыведения;

- не назначать препараты с антихолинергическим действием (антигистаминные средства, трициклические антидепрессанты, спазмолитики, антипсихотические средства, антихолинергические препараты для лечения болезни Паркинсона, противоязвенные препараты класса Ia, антихолинергические противорвотные средства);

- регулярное использование двух или более препаратов одной фармакологической группы можно расценивать как нерациональное назначение с высоким риском побочных эффектов;

- не рекомендуется сочетать препараты следующих фармакологических групп: противоязвенные средства, препараты железа, препараты кальция, препараты калия, диуретики, тиазиды, бета-блокаторы, блокаторы кальциевых каналов, препараты, воздействующие на ренин-ангиотензиновую систему, сердечные гликозиды, эстроген-содержащие препараты, НПВС, опиоидные анальгетики, кортикостероиды для системного введения, антихолинергические препараты для лечения болезни Паркинсона, антипсихотики, анксиолитики, снотворные, трициклические антидепрессанты, антигистаминные средства для системного введения;

- избегать назначения трех и более психотропных средств.

Когнитивные нарушения при ДЭ

В исследовании, выполненном в клинике нервных болезней им. А.Я. Кожевникова, было показано, что на I и II стадии ДЭ когнитивные нарушения присутствуют в 88% случаев [6]. Их выраженность при ДЭ может варьировать от легких и умеренных нарушений до деменции. В основе развития когнитивных нарушений при ДЭ лежит поражение глубинных отделов белого вещества головного мозга, что приводит к разобщению передних корковых и подкорковых отделов мозга с формированием

вторичной дисфункции лобных долей головного мозга [6]. Так как лобная дисфункция является ведущим патофизиологическим механизмом развития когнитивных расстройств, то ядром их клинической картины является снижение активности психических процессов, трудности переключения когнитивных программ и недостаточность контроля текущей когнитивной деятельности [6].

Ранними симптомами развития когнитивных нарушений при ДЭ являются психомоторная замедленность, увеличение времени реакции, брадифрения, снижение концентрации внимания, повышенная утомляемость при умственных нагрузках, снижение объема оперативной памяти, трудности в обучении, приобретении новых знаний и навыков. Характерны инертность когнитивной деятельности, затруднение переключения когнитивных программ, персеверации [6]. Первичные корковые функции – речь, праксис, гнозис, счет страдают редко. Типичным клиническим признаком является флюктуация когнитивного дефицита, в том числе в течение суток. К вечеру, когда пациент утомлен, когнитивный дефект, как правило, нарастает. Для когнитивных нарушений при ДЭ также характерно внезапное возникновение нарушений в одной или нескольких сферах, ступенеобразное прогрессирование, наличие другой очаговой неврологической симптоматики.

симптомы

Таблица 1. Критерии легких и умеренных когнитивных нарушений [14]

Синдром легких когнитивных нарушений (Яхно Н.Н., Захаров В.В., Локшина А.Б., 2007)	
1.	Жалобы на снижение памяти и/или других когнитивных функций.
2.	Минимальные когнитивные нарушения преимущественно нейродинамического характера, полученные при расширенном нейропсихологическом исследовании.
3.	Отсутствие нарушений повседневной жизненной активности.
4.	Отсутствие когнитивных нарушений по результатам четырех основных нейропсихологических тестов (краткая шкала оценки психического статуса, батарея тестов на лобную дисфункцию, тест рисования часов, шкала деменции Матисса).
5.	Отсутствие синдрома УКР.
Синдром умеренных когнитивных нарушений (Touchon J., Petersen R., 2004)	
1.	Наличие когнитивных нарушений со слов пациента и/или его ближайшего окружения.
2.	Свидетельства снижения когнитивных способностей по сравнению с исходным более высоким уровнем, полученные от пациента и/или его ближайшего окружения.
3.	Объективные свидетельства нарушений памяти и/или других когнитивных функций, полученные при помощи нейропсихологических тестов.
4.	Нет нарушений привычных для пациента форм повседневной активности, однако могут отмечаться умеренные нарушения сложных видов деятельности.
5.	Отсутствие деменции

Рациональная фармакотерапия особенно актуальна для пациентов с ДЭ, так как клиническая картина этого заболевания складывается из трех основных типов расстройств: когнитивных, двигательных и эмоционально-аффективных.

Когнитивный дефект часто сочетается с эмоционально-аффективными и поведенческими нарушениями. Как правило, развитие когнитивных нарушений предшествует формированию других объективных неврологических расстройств, таких как нарушение походки [20]. По мере прогрессирования заболевания когнитивный дефект нарастает, приводя к развитию сосудистой деменции, в то время как коррекция факторов риска, а также патогенетическая терапия могут существенно замедлить прогрессирование когнитивного дефицита. Следовательно, ранняя диагностика и терапия когнитивных нарушений у пациентов с ДЭ чрезвычайно важна для их прогноза пациентов. Были предложены диагностические критерии легких и умеренных когнитивных нарушений, представленные в таблице 1.

Для диагностики и оценки когнитивных нарушений неврологи используют скрининговые нейропсихологические тесты, такие как краткая шкала оценки психического статуса, батарея лобных тестов [21]. Однако врачами общей практики когнитивные расстройства диагностируются недостаточно часто: игнорирование явных признаков деменции, уверенность врача в некурабельности когнитивных нарушений, отсутствие опыта для проведения когнитивных тестов. Для скрининговой диагностики когнитивных нарушений на этапе первичного звена здравоохранения может использоваться тест «Мини-ког». Он включает в себя три задания:

- Повторить за врачом и запомнить три не связанных между собой слова (например, стул, квадрат, яблоко).

- Нарисовать циферблат со стрелками и поставить время (например, без пятнадцати час).

- Назвать три слова, которые было необходимо запомнить в начале теста.

Если пациент вспомнил все три слова, то грубых когнитивных нарушений нет, если не вспомнил ни одного – когнитивные нарушения есть. Если пациент вспомнил два или одно слово, то анализируется рисунок часов. Если рисунок правильный, то грубых когнитивных нарушений нет, если имеются ошибки – когнитивные расстройства присутствуют. Чувствительность теста составляет 99%, специфичность – 93% (для сравнения: чувствительность краткой шкалы оценки психического статуса (КШОПС) составляет 91%, специфичность – 92%). Тест «Мини-ког» может использоваться у лиц с нарушениями речи, языковым барьером. Его проведение занимает немного времени. Положительные результаты теста являются показанием для расширенного нейропсихологического обследования [17].

Двигательные нарушения при ДЭ

Двигательные расстройства при ДЭ обусловлены в первую очередь дефектом центральных механизмов управления произвольными движениями: в начале заболевания проявляются общей замедленностью, нарушением стояния и ходьбы, которые пациенты зачастую интерпретируют как головокружение. Ранними маркерами двигательных расстройств при дисциркуляторной энцефалопатии являются нарушения инициации ходьбы, «застывания», патологическая асимметрия шага. В дальнейшем при прогрессировании заболевания отмечаются

замедление темпа ходьбы, «осторожная» походка при сохраненной скорости (укорачивание длины шага, напряжение и разведение рук), увеличение частоты шага. В дальнейшем возникает нарушение контроля динамического равновесия, которое можно выявить при толчковых пробах, единичных падениях. В развернутой стадии ДЭ выявляются нарушения базовых локомоторных характеристик: нарушение ритма ходьбы в виде затруднения инициации, неравномерности первых шагов, топтания, эпизодов застывания, снижения скорости ходьбы. Развитие ДЭ приводит к возникновению лобной атаксии, нарушению динамического контроля, падениям без внешней причины, большому снижению скорости ходьбы, усугублению шаговой асимметрии [2, 3].

Эмоционально-аффективные нарушения при ДЭ

Эмоционально-аффективные нарушения при дисциркуляторной энцефалопатии представлены, прежде всего, депрессией, которая развивается у 60% пациентов с ДЭ после 65 лет и имеет прогрессивное течение. Сосудистая депрессия была впервые описана Alexopoulos G.S. с соавт. [15], ее критерии включают в себя:

- Позднее начало депрессии.
- Клинические и/или радиологические признаки сосудистого поражения субкортикального белого вещества обоих полушарий.
- Наличие болезни малых сосудов и/или хронических цереброваскулярных факторов риска (артериальная гипертензия, диабет, стеноз сонной артерии, фибрилляция предсердий и гиперлипидемия).

Симптомы сосудистой депрессии могут быть одними из первых проявлений ДЭ. К ранним ее симптомам относят снижение фона настроения, нейропсихологические изменения с нарушением исполнительных функций, большую склонность к психомоторной заторможенности, трудности постижения сути, понимания ситуации в целом (insight), снижение повседневной активности [9]. Таким образом, сосудистая депрессия облигатно сочетается с симптомами неврологического и нейропсихологического дефицита.

ИНСТЕНОН®

Этофиллин / Гексобендин / Этамиван

Мощный комбинированный активатор метаболизма и кровообращения ГОЛОВНОГО МОЗГА

Инстенон®
таблетки, покрытые оболочкой

Регистрационное удостоверение
П № 014738/02-2003 от 24.01.2003

Инстенон®
раствор для инъекций

Регистрационное удостоверение
П № 014738/01-2003 от 24.01.2003



NYCOMED

Еще одной клинической особенностью сосудистой депрессии является доминирование соматических ее симптомов – нарушение сна, аппетита, повышенной утомляемости, снижения внутренней энергии. Это приводит к недостаточной диагностике данного состояния: зачастую депрессия у пациентов с цереброваскулярной патологией рассматривается как эмоциональная реакция на наличие хронического заболевания. Однако в основе развития сосудистой депрессии лежит органическое поражение головного мозга, прежде всего двустороннее поражение белого вещества. Наличие у пациента с ДЭ депрессии негативно влияет на когнитивные и двигательные функции, является фактором риска развития инсульта, ИБС, инфаркта миокарда, сахарного диабета.

Основной целью терапии ДЭ является профилактика дальнейшего прогрессирования заболевания и развития острых нарушений мозгового кровообращения, а также возможная коррекция уже имеющихся нарушений. Ведение пациентов с ДЭ должно включать в себя, прежде всего, контроль факторов риска – артериальной гипертензии, гиперлипидемии, сахарного диабета, заболеваний сердца. Антитромбоцитарная терапия показана пациентам, уже перенесшим ишемический инсульт, а также больным с высоким риском кардиоэмболического инсульта при мерцательной аритмии, наличии искусственного клапана сердца, ревматическом поражении клапанов сердца, недавно перенесенном инфаркте миокарда, наличии внутрисердечного тромба.

Патогенетическая терапия ДЭ включает в себя назначение нейрометаболических и вазоактивных препаратов, ангиопротекторов, антиоксидантов, блокаторов кальциевых каналов, при этом преимущество имеют препараты с комбинированным действием.

К таким лекарственным средствам относится препарат Инстенон, представляющий собой комбинацию гексабендина, обладающего нейрометаболическим действием, и этамивана, являющегося стимулятором ЦНС.

Эффективность Инстенона в отношении восстановления мнестических функций, концентрации внимания, скорости мышления и работоспособности у пожилых пациентов доказана в плацебо-контролируемых исследованиях [22, 23].

Изучение влияния Инстенона на когнитивные функции у пациентов с ДЭ [5] показало, что препарат оказался действенным для большинства больных, при этом большая эффективность отмечается у пациентов с ДЭ II стадии и отсутствием деменции, хотя у больных ДЭ III стадии с наличием деменции положительный эффект был также отмечен.

Показано, что Инстенон влияет в первую очередь на восстановление когнитивных функций, улучшая как память, так и нейродинамические показатели. Наибольшая эффективность Инстенона отмечена в отношении таких нейродинамических функций, как способность решать одновременно несколько задач, устойчивость к интерференции, активный поиск следа памяти, что связано с повышением уровня произвольного внимания [5]. Таким образом, Инстенон улучшает когнитивные функции за счет повышения уровня внимания и эффективности обработки информации, что может быть связанным как с влиянием этамивана на ГАМК-ергические нейроны ретикулярной формации, так и за счет нейрометаболического действия гексабендина. Инстенон также положительно влияет на восстановление психомоторной функции, что было объективно подтверждено пробой на рецептурную координацию [5]. Прием Инстенона также улучшает общее самочувствие пациентов с ДЭ: уменьшает головокружение, шум в голове, утомляемость, что в значительной степени улучшает качество жизни этой категории больных.

Инстенон особенно показан пациентам с сочетанной сердечно-сосудистой патологией, так как улучшает не только церебральную, но и системную гемодинамику за счет увеличения значений показателей сердечного выброса (минутный объем кровотока, систолический индекс) [13]. Эффективность Инстенона сочетается с его высокой безопасностью [6, 8, 10, 12], что позволяет широко использовать препа-

рат у пожилых пациентов. Особенно это касается больных, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения и находящихся в восстановительном периоде. Инстенон повышает толерантность пациентов к физической нагрузке, обладает положительным инотропным действием, что позволяет активно проводить кинезиотерапевтические реабилитационные мероприятия [1, 4, 11].

По показаниям пациентам с ДЭ может назначаться симптоматическая терапия. При наличии депрессии необходимо назначение антидепрессантов, при этом у пожилых пациентов предпочтение должно отдаваться селективным ингибиторам обратного захвата серотонина (СИОЗС) и селективным ингибиторам обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСН) [9]. При развитии агрессии, бреда и галлюцинаций назначаются нейролептики, причем предпочтение отдается атипичным. Следует избегать назначения бензодиазепинов с длительным периодом полувыведения.

Таким образом, в ведении пациентов с ДЭ используются различные лекарственные средства: препараты для коррекции факторов риска развития ДЭ (гипотензивные, антитромбоцитарные, нормализующие липидный обмен, противодиабетические, кардиальные), средства патогенетической терапии (вазоактивные, нейрометаболические, нейропротективные, ноотропные), а также препараты для симптоматической терапии (антидепрессанты, транквилизаторы, снотворные, препараты для лечения вестибулопатии). Назначение препаратов нескольких классов формирует развитие полипрагмазии, увеличивает риск нежелательных явлений и лекарственных взаимодействий, кроме этого, повышает затраты на лечение. Комбинированное действие Инстенона позволяет использовать препарат для коррекции спектра сердечно-сосудистых, неврологических и нейропсихологических расстройств. Это дает возможность избежать формирования полипрагмазии, и, как следствие, развития нежелательных явлений и лекарственных взаимодействий, что особенно важно для лиц пожилого возраста, имеющих сочетанную сердечно-сосудистую патологию.

Н.М. Невзоров, Т.Г. Разова, Ю.Н. Маркевич

Цераксон. Применение, эффективность и безопасность у больных ОНМК в условиях скорой медицинской помощи

1. Труды I Национального конгресса «Кардионеврология». Москва, 1–2 декабря. 2008. 390 с.
2. Одинак М.М., Вознюк И.А., Янишевский С.Н. Инсульт. Ишемическая полутьня. Вопросы патогенеза, патоморфологии и защиты обратимого повреждения головного мозга. СПб.: ВмедА. 2005. 48 с.
3. Кадыков А.С., Шахпаронова Н.В. Сосудистые заболевания головного мозга: справочник. М.: Миклош. 2007. 192 с.
4. Джанашия П.Х., Потешкина Н.Г., Селиванова Г.Б. Артериальная гипертензия. М.: Миклош. 2007. С. 109–168.
5. Бокарев И.Н., Киселева З.М. Артериальные гипертонии и их лечение. М.: Медицинское информационное агентство. 2005. С. 114–168.
6. Невзоров Н.М., Разова Т.Г., Маркевич Ю.Н. Мозговой инсульт. Анализ и организационные вопросы догоспитального этапа. Данные ССМП города Вологды // Врач скорой помощи. 2008. № 10. С. 41–49.
7. Суслина З.А., Варакин Ю.Я., Верещагин Н.В. Сосудистые заболевания головного мозга. М.: МЕДпресс-информ. 2006. 254 с.
8. Нейропротекция при острой и хронической недостаточности мозгового кровообращения / Под ред. А.А. Скоромца, М.М. Дьяконова. СПб.: Наука. 2007. 200 с.
9. Бурчинский С.Г. Новые возможности нейропротекции // Международный неврологический журнал. 2006. № 4 (8). 191 с.
10. Davalos A., Castillo J., Alvarez-Sabin J., Secades J.J., Mercadal J., Lopez S., Cobo E., Warach S., Sherman D., Clark W.M., Lozano R. Oral citicoline in acute ischemic stroke: An individual patient data pooling analysis of clinical trials // Stroke. 2002. Vol. 33. P. 2850–57.
11. Secades J.J., Alvarez-Sabin J., Rubio F., Lozano R., Davalos A., Castillo J. Citicoline in intracerebral hemorrhage: a double-blind, randomized, placebocontrolled, multi-center pilot study // Cerebrovasc. Dis. 2006. Vol. 21.

Ю.Э. Азимова

Подходы к лечению дисциркуляторной энцефалопатии: от полипрагмазии к рациональной комбинированной терапии

1. Белоусов Ю.Б., Упницкий А.А., Леонова М.В. Комплексное исследование респираторной и сердечно-сосудистой систем при курсовом лечении инстеноном. Инстенон: новые аспекты применения в клинической практике. Сборник научных статей. М., 1995. С. 5–13.
2. Брыжахина В.Г., Дамулин И.В. Статолокомоторные нарушения у пожилых больных с дисциркуляторной энцефалопатией и сосудистой деменцией // Вестн. практ. невролог. 2003. № 7. С. 17–21.
3. Брыжахина В.Г., Дамулин И.В., Яхно Н.Н. Нарушения ходьбы и равновесия при дисциркуляторной энцефалопатии. Сообщение 1 // Неврологический журнал. 2004. № 9. С. 11–16.
4. Гудкова В.В., Стаховская Л.В., Шеховцова К.В., Скворцова В.И. Постинсультный период: патофизиологические процессы, клинические проявления и лечение // Фарматека. 2006. № 19. С. 25–28.
5. Захаров В.В., Дамулин И.В., Орышич Н.А. Использование инстенона при дисциркуляторной энцефалопатии. // Неврологич. журн. 1999. Т. 6. С. 3944.
6. Захаров В.В., Локшина А.Б. Когнитивные нарушения при дисциркуляторной энцефалопатии // РМЖ. 2005. № 3. С. 42–47.
7. Захаров В.В., Яхно Н.Н. Нарушения памяти // М.: ГеотарМед. 2003. С. 150.
8. Камчатнов П.Р. Дисциркуляторная энцефалопатия у больных с заболеваниями внутренних органов: возможности лекарственной терапии // Фарматека. 2006. № 13. С. 44–49.
9. Канер А.М. Депрессия при неврологических заболеваниях // М.: Литтерра. 2007. 159 с.
10. Сайкова Л.А., Васильев Н.С., Пустозеров В.Г. с соавт. Применение инстенона при хронических цереброваскулярных заболеваниях. Инстенон. Опыт клинического применения. Сборник научных статей. СПб. 1999. С. 27–28.
11. Стаховская Л.В., Гудкова В.В. Место дисциркуляторной энцефалопатии в структуре цереброваскулярных заболеваний. Вопросы диагностики и лечения // Consilium medicum. 2009. № 2. С. 25–29.
12. Яворская С.А. Применение Инстенона в неврологической практике // РМЖ. 2005.
13. Ярохно Н.Н., Бондарева З.Г. и соавт. Опыт применения инстенона и актовегина в кардиологической практике // Новосибирск: Изд. каф. неотл. терапии Новосибирского мединст.
14. Яхно Н.Н., Захаров В.В. Легкие когнитивные нарушения в пожилом возрасте // Неврологический журнал. 2004. № 1. С. 4–8.
15. Alexopoulos G.S., Meyers B.S., Young R.C., et al. Vascular depression hypothesis // Arch. Gen. Psychiatry. 1997. V. 54. P. 915–922.
16. Bergman A., Olsson J., Carlsten A. et al. Evaluation of the quality of drug therapy among elderly patients in nursing homes // Scand. J. Prim. Health Care. 2007. Vol. 25 (1) P. 9–14.
17. Borson S., Scanlan J., Brush M. et al. The mini-cog: a cognitive 'vital signs' measure for dementia screening in multi-lingual elderly // Int. J. Geriatr. Psychiatry. 2000. Vol. 15. P. 1021–1027.
18. Bressler R., Bahl J.J. Principles of drug therapy for the elderly patient // Mayo Clin. Proc. 2003. V. 78. P. 1564–77.
19. Garfinkel D., Zur-Gil S., Ben-Israel J. The war against polypharmacy: a new cost-effective geriatric-palliative approach for improving drug therapy in disabled elderly people // Isr. Med. Assoc. J. 2007. Vol. 9. № 6. P. 430–4.
20. Lovenstone S., Gauthier S. Management of dementia. London: Martin Dunitz, 2001.
21. Poredos P., Jug B. The prevalence of peripheral arterial disease in high risk subjects and coronary or cerebrovascular patients // Angiology. 2007. Vol. 58. P. 309–315.
22. Saletu B., Grünberger J. Antihypoxidotic and nootropic drugs: proof of their encephalotropic and pharmacodynamic properties by quantitative EEG investigations // Prog Neuropsychopharmacol. 1980. Vol. 4. P. 469–489.
23. Scholing W.E., Clausen H.D. The influence of instenon on creative mental functions during aging // Wien. Klin. Wochenschr. 1974. Vol. 86. P. 190–194.
24. Wilcock G.K., Bucks R.S., Rockwood K. Diagnosis and management of dementia. A manual for memory disorders team // Oxford, N.Y.: Oxford University Press. 1999. P. 251.