Хронические расстройства мозгового кровообращения и возможности их фармакологической коррекции

П.Р. КАМЧАТНОВ[1*], Г.С. САЛЬНИКОВА[2], Н.А. МИХАЙЛОВА[2]

[1]Кафедра неврологии и нейрохирургии лечебного факультета Российского научно-исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова; [2]Городская клиническая больница №12, Москва

Chronic disorders of bran blood circulation and possibilities of their pharmacological correction

P.R. KAMCHATNOV, G.S. SALNIKOVA, N.A. MIKHAILOVA

[1]Pirogov Russian National Research State Medical University, Moscow; [2]Moscow City Hospital №12

Ключевые слова: *ишемия головного мозга хроническая, лечение, циннаризин, пирацетам, фезам.*

Key words: *chronic brain ischemia, treatment, cinnarizine, piracetam, phezam.*

Хронические расстройства мозгового кровообращения (ХРМК, дисциркуляторная энцефалопатия, хроническая ишемия головного мозга) — одна из наиболее распространенных форм цереброваскулярной патологии. Принимая во внимание, с одной стороны, увеличение частоты сердечно-сосудистых заболеваний с увеличением возраста, а, с другой, увеличение в популяции доли лиц пожилого и старческого возраста, есть основания ожидать увеличения числа пациентов с ХРМК.

Активация популяций нейронов вызывает повышение их перфузии, и, напротив, менее интенсивная работа характеризуется менее высоким уровнем кровотока (гипоперфузия). При некоторых патологических состояниях возможно сочетание зон высокого и низкого кровотока, участков усиленного и сниженного метаболизма, а уменьшение кровотока может быть компенсировано повышением экстракции кислорода и глюкозы [15]. Гипоперфузия, не вызывающая инфаркта мозга, способна вести к метаболическим расстройствам и инициации механизмов отсроченного повреждения вещества головного мозга [8]. Выраженность и локализации атрофических изменений ткани мозга при ХРМК, как правило, соответствуют степени снижения кровотока, хотя такое соответствие регистрируется далеко не всегда [34]. Отсутствие линейной зависимости между указанными показателями свидетельствует об исключительной сложности взаимоотношений мозгового кровотока и функций головного мозга, существовании многочисленных факторов, влияющих на характер этих взаимоотношений [42].

Церебральная гипоперфузия может быть связана со стенозирующим поражением магистральных артерий головы, а также микроангиопатиями, обусловленными артериальной гипертензией, сахарным диабетом, их сочетанием, некоторыми генетическими дефектами. Выраженная структурная перестройка стенки артерий малого калибра, уменьшение их просвета сопровождаются нарушением кровотока, в первую очередь, в глубинных отделах больших полушарий [25].

Нередко ХРМК развиваются вследствие стенозирующего поражения магистральных артерий головы, в частности, общих и внутренних сонных артерий, обусловленного атеросклерозом. Наиболее уязвимым при этом оказывается белое вещество на стороне стеноза, хотя клинические наблюдения свидетельствуют и о поражении коры больших полушарий [28]. Поражение мозгового вещества в этой ситуации вызвано рядом причин: непосредственно ограничением притока крови к мозгу по пораженному сосуду, формированием микроэмболий вследствие фрагментации атеросклеротической бляшки, недостаточностью коллатерального кровоснабжения по артериям виллизиева круга, пиальным артериям.

Как свидетельствуют результаты нейропсихологического тестирования, по мере прогрессирования стенозирующего процесса нарастает выраженность когнитивного дефицита, причем более выраженные нарушения регистрируются у тех пациентов, у которых пораженная артерия снабжает кровью доминантное полушарие. Расстройства высших мозговых функций наблюдается даже в условиях асимптомного стеноза, т.е. при отсутствии клинически проявляющихся транзиторных ишемических атак и инсультов на стороне пораженной артерии [24].

Наконец, серьезной причиной недостаточного поступления крови к мозгу могут быть заболевания сердца, сопровождающиеся значительным снижением сердечного выброса. Такого рода расстройства наблюдаются у пациентов, перенесших обширный инфаркт миокарда, страда-

© Коллектив авторов, 2012

Zh Nevrol Psikhiatr im SS Korsakova 2012;112:6:72

*e-mail: pavkam7@gmail.com

ющих застойной сердечной недостаточностью, грубыми нарушениями сердечного ритма, в первую очередь — постоянной формой мерцательной аритмии, полной поперечной блокадой [26, 36]. Церебральная гемодинамика оказывается уязвимой в большей степени у пациентов с нарушением ауторегуляции мозгового кровообращения, в частности, при выраженном атеросклеротическом поражении экстра- и интракраниальных артерий, микроангиопатиях. С указанными механизмами связаны, в первую очередь, расстройства исполнительских функций [22], что может быть обусловлено поражением перивентрикулярного белого вещества, обеспечивающего функционирование фронто-субкортикальных связей [16].

Необходимо иметь в виду возможность уменьшения церебральной перфузии вследствие избыточного снижения системного артериального давления, вызванного неадекватным применением антигипертензивных препаратов. Особенно аккуратного и постепенного подбора антигипертензивной терапии и снижения давления требуют пациенты с двусторонним гемодинамически значимым стенозирующим поражением внутренних сонных артерий, пожилые больные, пациенты с особенностями суточного уровня артериального давления, в частности, характеризующиеся его избыточным снижением в ночные часы [19]. Как свидетельствуют результаты масштабного исследования HYVET-COG, чрезмерное снижение системного артериального давления (систолическое — менее 110 мм рт.ст.) у пожилых не только не снижает риска развития когнитивных нарушений, но может быть ассоциировано с повышенным риском развития деменции [30]. Как и при низком сердечном выбросе, важной причиной формирования ХРМК при артериальной гипотензии является нарушение функционирования ауторегуляции мозгового кровообращения [23].

В условиях артериальной гипотензии возможно поражение не только белого, но и серого вещества коры больших полушарий, при этом наиболее уязвимыми являются области мозга, расположенные на границах территорий, кровоснабжающихся основными интракраниальными артериями — зоны водоразделов. Резкое снижение системного артериального давления может вести к критическому снижению кровотока в этих областях с формированием в коре больших полушарий мелких очагов инфаркта [10]. Наиболее часто они располагаются в передних отделах лобных и теменно-затылочных областей [37].

Одной из причин возникновения и прогрессирования ХРМК является проведение оперативных вмешательств в условиях искусственного кровообращения [3, 14]. Риск их максимально высок у больных со стенозирующим поражением внутренних сонных артерий, при наличии изъязвляющейся атеросклеротической бляшки дуги аорты, устья брахиоцефальных артерий [12].

Перенесенная острая или хроническая ишемия может вести к острому ишемическому некрозу (инфаркту) и/или запускать процессы апоптоза. Кроме того, возможны и иные механизмы в виде поражения белого вещества по типу демиелинизации, гибели аксонов клеток, увеличивающихся с течением времени участков глиоза [4]. Степень и длительность снижения кровотока определяют выраженность неврологического дефицита и темпы его прогрессирования. Кроме того, в реализации повреждающего действия ишемии принимают участие активация микроглии и матриксных металлопротеиназ, нарушение целостности гематоэнцефалического барьера, гибель олигодендроцитов [31, 33, 41]. Установлено, что наиболее уязвимыми в условиях ишемии являются холинергические нейроны [32]. В результате последовательности указанных событий развивается поражение мозгового вещества, которое выявляется не только при морфологическом, но и при нейровизаулизационном исследовании. Так, обнаруживаемые при анализе МРТ-изображений атрофия коры больших полушарий и явления лейкоареоза в значительной степени соответствуют когнитивному снижению в рамках ХРМК [32].

Одними из наиболее ранних клинических проявлений ХРМК являются когнитивные нарушения. Стойкое снижение мозгового кровотока приводит к развитию легких или умеренных сосудистых когнитивных нарушений [11]. В последующем такие пациенты характеризуются повышенным риском развития тяжелой деменции. В определенной степени выраженность и клинические особенности имеющегося когнитивного дефицита (или, в развернутой стадии заболевания, деменции) ассоциированы с локализацией и обширностью зон гипоперфузии [12].

Важно, что снижение мозгового кровотока может вести не только к развитию сосудистой деменции, но и к истинной болезни Альцгеймера. Важным механизмом, объединяющим нейродегенеративное и ишемическое поражение головного мозга, является нарушение целостности гематоэнцефалического барьера [18]. Не менее значимой является дегенерация стенок капилляров, ведущая к значительному снижению кровотока, ухудшению поступления к мозгу кислорода и глюкозы [8]. В свою очередь, их дефицит создает условия для прогрессирования нейродегенеративного процесса с вовлечением как серого, так и белого вещества [40]. У значительного числа пациентов с болезнью Альцгеймера, не имеющих признаков гипертонической микроангиопатии, и при отсутствии гемодинамически значимых стенозов сонных артерий имеются очаги малых инфарктов в коре больших полушарий преимущественно в зонах водоразделов, являющиеся следствием гипоперфузии, связанной с эпизодами снижения артериального давления [37].

Установлено, что риск развития и болезни Альцгеймера, и смешанной деменции повышен у пациентов, имеющих такие факторы сердечно-сосудистого риска, как артериальная гипертензия, сахарный диабет 2-го типа, атеросклеротическое поражение магистральных артерий головы, курение и их сочетание. У пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы максимальная плотность сенильных бляшек выявляется именно в нижней зоне смежного кровообращения (зубчатая извилина, трансэторинальная кора, субикулюм) [35].

Кардинальными направлениями лечения пациентов с ХРМК являются устранение модифицируемых факторов сердечно-сосудистого риска, контроль артериального давления и уровня гликемии, назначение антиагрегантов, статинов. Важным направлением лечения является восстановление сниженного мозгового кровотока за счет применения вазодилататоров. Имеются сведения об эффективности препаратов, обладающих сосудорасширяющим эффектом и оказывающих положительное воздействие на состояние когнитивных функций у больных с когнитивными нарушениями, причем клиническое улучшение ассоциировано с увеличением мозгового кровотока [7].

Вместе с тем, в случае сформировавшегося когнитивного дефицита у пациентов с ХРМК даже максимально возможное устранение имеющихся факторов риска, коррекция уровня артериального давления, гликемии и другие перечисленные направления терапии способны замедлить скорость прогрессирования патологического процесса, однако не в состоянии устранить имеющиеся нарушения. В этой связи особый интерес представляет возможность применения препаратов, обладающих нейротрофическим и нейропротективным действием.

С этой целью на протяжении многих лет в неврологической практике широко используется пирацетам. Препарат является прототипом всего класса ноотропных средств. Результаты многократных клинических испытаний и большой опыт применения в практической медицине показали, что пирацетам оказывает положительное влияние на состояние центральной нервной системы, ограничивает ее повреждение, обусловленное воздействием вредоносных факторов (травма, ишемия и гипоксия), дегенеративных поражений центральной нервной системы [38]. Помимо воздействия на нейромедиаторный обмен и энергетический метаболизм, пирацетам способен стимулировать процессы нейропластичности, что является основой для компенсации нарушенных функций центральной нервной системы [5]. Несомненный интерес представляет взаимодействие пирацетама не только с ГАМКергическими рецепторами, но и некоторыми другими нейромедиаторными системами головного мозга, в частности, дофаминовыми рецепторами. Указанное свойство препарата позволяет рассматривать его в качестве аддитивного средства при лечении экстрапирамидных расстройств. Продемонстрирована способность пирацетама замедлять когнитивное снижение при нейродегенеративных поражениях, расстройствах мозгового кровообращения, убедительно показана способность препарата ускорять процессы восстановления нарушенных речевых функций после перенесенного инсульта или черепно-мозговой травмы [21, 43]. Важным фармакологическим эффектом пирацетама является его способность уменьшать частоту и выраженность эпизодов системного головокружения различного, в том числе — сосудистого генеза.

Препаратом, длительное время применяющимся для лечения пациентов с цереброваскулярными расстройствами, является циннаризин, оказывающий положительное воздействие как на состояние артериального кровообращения, так и на микроциркуляцию. Положительные эффекты циннаризина получили подтверждение в результате многочисленных клинических исследований. Циннаризин широко применяется в качестве вестибулолитика при головокружении системного характера, обусловленного различными причинами (в том числе и расстройствами кровообращения в вертебрально-базилярной системе), что было продемонстрировано в ряде рандомизированных клинических исследований [20].

В последние годы в литературе обсуждается вопрос о возможности возникновения экстрапирамидных нарушений вследствие приема циннаризина. Развитие элементов акинетико-ригидного синдрома, ассоциированного с приемом циннаризина, может быть обусловлено наличием в его структуре пиперазинового ядра (такое также имеют, например, триметазидин, флунаризин и некоторые другие препараты). Именно с этими структурными особенностями молекулы препарата может быть связано наблюдающееся в ряде случаев его взаимодействие с D2-дофаминовыми рецепторами, способное приводить к нарастанию клинических проявлений экстрапирамидных нарушений у некоторых пациентов [27].

Впервые в 1984 г. в Бразилии было приведено описание наблюдения за 5 пожилыми женщинами, у которых после не менее чем полугодового приема флунаризина развился акинетико-ригидный синдром в сочетании с тремором покоя и депрессией [29]. В последующем аналогичные расстройства были описаны и при длительном применении циннаризина, что получило название флунаризин- и циннаризин-индуцированного паркинсонизма или синдрома De Melo-Souza [39]. Сообщения о связи длительного (до 12 мес) применения циннаризина с развитием экстрапирамидных нарушений появлялись и в последующем, однако, необходимо отметить, что число таких случаев исчислялось лишь десятками, и подавляющее число осложнений применения препарата было зарегистрировано в Бразилии и Аргентине. Ограниченное число зарегистрированных осложнений приема циннаризина несопоставимо с его исключительно широким применением в клинической практике. Экстрапирамидные расстройства чаще возникали при использовании препарата в достаточно высоких дозах (150 мг в сутки и более) [13]. В связи с этим нельзя исключить, что указанные побочные эффекты препарата могут быть генетически детерминированными и присущими определенным популяциям. Масштабных исследований частоты возникновения экстрапирамидных нарушений вследствие приема циннаризина не проводилось. Важно также, что все исследователи, изучавшие проблему циннаризин-индуцированного паркинсонизма, отмечают спонтанный регресс симптоматики после отмены препарата и отсутствие необходимости в проведении дополнительного корригирующего лечения. Следует также учитывать исключительно широкое применение препарата как в режиме монотерапии, так и в составе комбинированых препаратов. На основании результатов проведенных исследований сформулированы рекомендации о нецелесообразности применения циннаризина у пациентов с клинической картиной имеющихся или перенесенных ранее экстрапирамидных расстройств.

Учитывая наличие у циннаризина целого ряда положительных клинических эффектов, в настоящее время разрабатываются лекарственные формы, способные растворяться и высвобождать препарат в ротовой полости, обеспечивая тем самым ускоренное наступление клинического эффекта [9]. Предполагается применение такого препарата в качестве вестибулолитика у пациентов с поражением вестибулярного аппарата, в том числе обусловленном расстройствами мозгового кровообращения.

Учитывая многообразные положительные эффекты циннаризина и пирацетама, способность их воздействия на разные звенья патогенеза цереброваскулярных нарушений, несомненный интерес представляет возможность их комбинированного применения. Примером такой комбинации является препарат фезам, содержащий 25 мг циннаризина и 400 мг пирацетама. Назначаемые в указанных дозировках препараты оказывают положительный эффект при минимальном риске развития нежелательных побочных эффектов. Опубликованы результаты серии клинических исследований, посвященных изучению применения фезама у пациентов с различными формами це-

ребровaскулярной патологии [1, 2], рассеянным склерозом [6]. На фоне лечения отмечены улучшение когнитивных функций, нормализация показателей церебральной гемодинамики.

Приведенные данные позволяют применять фезам в комплексном лечении пациентов с хроническими расстройствами мозгового кровообращения.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Батышева Т.Т., Матвиевская О.В., Маневич Т.М., Бойко А.Н.* Фармакоэкономические аспекты лечения больных с хроническими формами нарушений мозгового кровообращения фезамом, пирацетамом, циннаризином. Трудный пациент 2004; 4: 12—17.
2. *Бойко А.Н., Кабанов А.А., Еськина Т.А. и др.* Эффективность фезама у больных хронической ишемией головного мозга. Журн неврол и психиат 2005; 105: 9: 36—41.
3. *Бокерия Л.А., Камчатнов П.Р., Ключников И.В.* Цереброваскулярные расстройства у больных с коронарным шунтированием. Журн неврол и психиат 2008; 3: 90—95.
4. *Гусев Е.И., Скворцова В.И.* Ишемия головного мозга. М: Медицина 2001; 327.
5. *Гусев Е.И., Камчатнов П.Р.* Пластичность головного мозга в норме и патологии. Журн неврол и психиат 2004; 2: 73—80.
6. *Гусев Е.И., Кольяк Е.В., Камчатнов П.Р. и др.* Вклад нарушений микроциркуляции в формирование клинической картины рассеянного склероза у больных в возрасте старше 45 лет и возможные направления коррекции сосудистой патологии. Журн неврол и психиат 2008; 5: 25—32.
7. *Камчатнов П.Р., Каралкин А.В., Чугунов А.В. и др.* Возможности патогенетической терапии больных сахарным диабетом 2-го типа и дисциркуляторной энцефалопатией. Журн неврол и психиат 2008; 3: 18—24.
8. *Baron J.* Perfusion thresholds in human cerebral ischemia: historical perspective and therapeutic implications. Cerebrovasc Dis 2001; 11: Suppl 1: 2—8.
9. *Basu B., Bagadiya A., Makwana S.* Formulation and evaluation of fast dissolving tablets of cinnarizine using superdisintegrant blends and subliming material. Adv Pharm Technol Res 2011; 2: 4: 266—273.
10. *Bladin C., Chambers B.* Clinical features, pathogenesis and computed tomographic characteristics of internal watershed infarction. Stroke 1993; 24: 1925—1932.
11. *Brun A.* Pathology and pathophysiology of cerebrovascular dementia: pure subgroups of obstructive and hypoperfusive etiology. Dementia 1994; 5: 145—147.
12. *Caffarra P., Ghetti C., Letizia C., Venneri A.* Differential Patterns of Hypoperfusion in Subtypes of Mild Cognitive Impairment. The Open Neuroimaging Journal 2008; 2: 20—28.
13. *Capell D., Laporte J.-R., Castel J.-M. et al.* Parkinsonism, tremor, and depression induced by cinnarizine and flunarizine. BMJ 1988; 297: 722—723.
14. *Charlesworth D., Likosky D. Marrin C. et al.* Development and validation of a prediction model for strokes after coronary artery bypass grafting. Ann Thorac Surg 2003; 76: 436—443.
15. *Dai W., Lopez O., Carmichael O. et al.* Mild Cognitive Impairment and Alzheimer Disease: Patterns of Altered Cerebral Blood Flow at MR Imaging Radiology 2009; 250: 3: 856—866.
16. *de Groot J., de Leeuw F., Oudkerk M. et al.* Cerebral white matter lesions and cognitive function: The Rotterdam Scan Study. Ann Neurol 2000; 47: 145—151.
17. *de la Torre J.* Cerebral hypoperfusion, capillary degeneration, and development of Alzheimer disease. Alzheimer Dis Assoc Disord 2000; 14: Suppl 1: 72—81.
18. *Farkas E., De Vos R., Steur E., Luiten P.* Are Alzheimer's disease, hypertension, and cerebrocapillary damage related? Neurobiol Aging 2000; 21: 2: 235—243.
19. *Hadjiev D., Mineva P.* Antihypertensive treatment in elderly hypertensives without a history of stroke and the risk of cognitive disorders. Acta Neurol Scand 2008; 118: 3: 139—145.
20. *Hahn A., Novotný M., Shotekov P. et al.* Comparison of cinnarizine/dimenhydrinate fixed combination with the respective monotherapies for vertigo of various origins: a randomized, double-blind, active-controlled, multicentre study. Clin Drug Investig 2011; 31: 6: 371—383.
21. *Huber W.* The role of piracetam in the treatment of acute and chronic aphasia. Pharmacopsychiatry 1999; 32: Suppl 1: 38—43.
22. *Jefferson A., Poppas A., Paul R. et al.* Systemic hypoperfusion is associated with executive dysfunction in geriatric cardiac patients. Neurobiol Aging 2007; 28: 477—483.
23. *Jefferson A., Tate D., Poppas A. et al.* Lower Cardiac Output Is Associated with Greater White Matter Hyperintensities in Older Adults with Cardiovascular Disease. J Am Geriatr Soc 2007; 55: 7: 1044—1048.
24. *Johnston S., O'Meara S., Manolio A. et al.* Cognitive Impairment and Decline Are Associated with Carotid Artery Disease in Patients without Clinically Evident Cerebrovascular Disease. Ann Intern Med 2004; 140: 237—247.
25. *Lazarus R., Prettyman R., Cherryman G.* White matter lesions on magnetic resonance imaging and their relationship with vascular risk factors in memory clinic attenders. Int J Geriatr Psychiatry 2005; 20: 274—279.
26. *Marzona I., O'Donnell M., Teo K. et al.* Increased risk of cognitive and functional decline in patients with atrial fibrillation: results of the ONTARGET and TRANSCEND studies. CMAJ 2012. DOI:10.1503/cmaj.111173.
27. *Masmoudi K., Masson H., Gras V., Andréjak M.* Extrapyramidal adverse drug reactions associated with trimetazidine: a series of 21 cases. Fundam Clin Pharmacol. 2011 Nov 2. doi: 10.1111/j.1472—8206.2011.01008.x.
28. *Mathiesen E., Waterloo K., Joakimsen O. et al.* Reduced neuropsychological test performance in asymptomatic carotid stenosis: The Tromsø Study Neurology 2004; 62: 5: 695—701.
29. *Negrotti A., Calzetti S.* A Long-term follow-up study of Cinnarizine-and Flunarizine-induced Parkinsonism. Mov Disord 1997; 12: 107—110.
30. *Peters R., Beckett N., Forette F. et al.* Incident dementia and blood pressure lowering in the Hypertension in the Very Elderly Trial cognitive function assessment (HYVET-COG): a double-blind, placebo controlled trial. Lancet Neurol 2008; 7: 8: 683—689.
31. *Rosenberg G., Sullivan N., Esiri M.* White matter damage is associated with matrix metalloproteinases in vascular dementia. Stroke 2001; 32: 1162—1168.
32. *Sarti C., Pantoni L., Bartolini L., Inzitari D.* Cognitive impairment and chronic cerebral hypoperfusion: what can be learned from experimental models. J Neurol Sci 2002; 203—204, 263—266.
33. *Shibata M., Ohtani R., Ihara M., Tomimoto H.* White Matter Lesions and Glial Activation in a Novel Mouse Model of Chronic Cerebral Hypoperfusion. Stroke 2004; 35: 2598—2603.
34. *Shimizu S., Zhang Y., Laxamana J. et al.* Concordance and Discordance Between Brain Perfusion and Atrophy in Frontotemporal Dementia. Brain Imaging and Behavior 2010; 4: 46—54.
35. *Soneira C., Scott T.* Severe cardiovascular disease and Alzheimer's disease: senile plaque formation in cortical areas. Clin Anat 1996; 9: 118—127.
36. *Sulkava R., Erkinjuntti T.* Vascular dementia due to cardiac arrhythmias and systemic hypotension. Acta Neurol Scand 1987; 76: 123—128.
37. *Suter O.-C., Sunthorn T., Kraftsik R. et al.* Cerebral Hypoperfusion Generates Cortical Watershed Microinfarcts in Alzheimer Disease. Stroke 2002; 33: 1986—1992.
38. *Taupin P.* Nootropic agents stimulate neurogenesis. Brain Cells, Inc.: WO2007104035. Expert Opin Ther Pat 2009; 19: 5: 727—730.
39. *Teive H., Munhoz R., Ferra H.* Flunarizine and cinnarizine-induced parkinsonism: 25 years of de Melo-Souza's syndrome. Arq Neuropsiquiatr 2009; 67: 3: 957.
40. *Tosun D., Schuff N., Weiner M.* An Integrated Multimodality MR Brain Imaging Study: Gray Matter Tissue Loss Mediates The Association Between Cerebral Hypoperfusion and Alzheimer's Disease. Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc 2009; 1: 6981—6984.
41. *Ueno M., Tomimoto H., Akiguchi I. et al.* Blood-brain barrier is disrupted in the white matter lesions in a rat model of chronic cerebral hypoperfusion. J Cereb Blood Flow Metab 2002; 22: 97—104.
42. *van Laar P., van der G., Mali W. et al.* Effect of cerebrovascular risk factors on regional cerebral blood flow. Radiology 2008; 246: 198—204.
43. *Zavadenko N., Guzilova L.* Sequelae of closed craniocerebral trauma and the efficacy of piracetam in its treatment in adolescents. Neurosci Behav Physiol 2009; 39: 4: 323—328.