

Артериальная гипертензия с угрозой развития мозгового инсульта: клинические особенности, суточные профили артериального давления и терапия антагонистами рецепторов ангиотензина II

В.Б. Симоненко^{1,2}, А.Я. Фисун^{1,2}, Е.А. Широков¹, В.Ф. Жуков¹, В.А. Игонин²,
И.С. Денишчук^{1,2}, А.В. Куроедов¹, Ю.В. Овчинников^{1,2}, М.В. Брижань²

¹Второй Центральный военный клинический госпиталь имени П.В. Мандрыка, ²Государственный институт усовершенствования врачей МО РФ, Москва, Россия

Arterial hypertension with stroke risk: clinical features, circadian blood pressure profiles, angiotensin II antagonist treatment

V.B. Simonenko^{1,2}, A.Ya. Fisun^{1,2}, E.A. Shirokov¹, V.F. Zhukov¹, V.A. Igonin², I.S. Denishchuk^{1,2},
A.V. Kuroedov¹, Yu.V. Ovchinnikov^{1,2}, M.V. Brizhan²

¹P.V. Mandryka Second Central Military Clinical Hospital, ²State Institute for Continuous Medical Education, Ministry of Education of the Russian Federation. Moscow, Russia.

Цель. Уточнить клинические особенности артериальной гипертензии (АГ) у больных, которые в ближайшие сроки наблюдения (≤ 12 месяцев) перенесли мозговой инсульт (МИ).

Материал и методы. Проведено сравнение частоты выявления отдельных факторов риска (ФР), пораженных органов-мишеней и наличия ассоциированных заболеваний в двух группах больных: I – 500 больных АГ, не переносивших МИ, средний возраст $64,8 \pm 6,2$ лет; II – 467 больных АГ, перенесших МИ, средний возраст $66,2 \pm 4,3$ лет. Использованы следующие методы: суточное мониторирование артериального давления, дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий, эхокардиография.

Результаты. В ближайшие сроки перед развитием МИ у больных можно выделить «синдром неблагоприятного прогноза», который включает ряд клинико-инструментальных симптомов, отражающих «напряженность» воздействия ФР и «агрессивность» сердечно-сосудистого ремоделирования. У больных АГ угрожаемой развитием МИ отмечено перераспределение суточных профилей АД в пользу non-dippers, over-dippers и night-peakers.

Заключение. Длительная антигипертензивная терапия эпросартаном у больных АГ, неосложненной и осложненной ранее МИ, позволяет добиваться многоцелевых эффектов – достижения целевых уровней АД и нормализации суточных профилей АД.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, мозговой инсульт, суточное мониторирование АД, эпросартан.

Aim. To investigate arterial hypertension (AH) clinical features in patients who suffered stroke (S) in previous 12 months.

Material and methods. Prevalence of various risk factors (RF), target organ damage and associated pathology, was compared in two groups: Group I – 500 S-free AH patients, mean age 64.8 ± 6.2 years; Group II – 467 AH patients with S, mean age 66.2 ± 4.3 years. 24-hour blood pressure monitoring, brachiocephalic artery duplex scanning, and echocardiography were performed in all participants.

Results. In pre-S period, a syndrome of “poor prognosis” could be identified, that included some clinical and instrumental symptoms of aggressive RF influence and cardiovascular remodeling. In AH patients with high S risk, circadian BP profiles were disturbed, with increased prevalence of non-dippers, over-dippers, and night-peakers.

Conclusion. Long-term antihypertensive therapy with eprosartan in AH patients with or without S, demonstrated multiple beneficial effects: target BP level achievement, and circadian BP profile normalization.

Key words: Arterial hypertension, stroke, 24-hour blood pressure monitoring, eprosartan.

Артериальная гипертония (АГ) является ведущей причиной сердечно-сосудистых расстройств, определяет структуру общей заболеваемости и смертности населения как в России, так и в большинстве других стран [2,7,13,14,20,25]. Лидирующие позиции при этом принадлежат наиболее грозному осложнению АГ — мозговому инсульту (МИ) [1,3,4,6,8,18].

Несмотря на несомненные успехи в диагностике, стратификации риска, лечении и профилактике АГ, определении основных механизмов ее формирования, патогенеза развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО), создании новых классов эффективных антигипертензивных препаратов, выработке подходов к немедикаментозной и медикаментозной коррекции повышенного артериального давления (АД), практические врачи не всегда правильно определяют категорию больных АГ, наиболее угрожаемую по развитию ССО. В большинстве наблюдений для достижения целевых уровней АД в этой группе больных зачастую назначаются препараты, которые приводят лишь к «косметической» коррекции повышенного АД, а органо-протективные эффекты при лечении АГ не достигаются. При установлении объема лечебных вмешательств у больных АГ зачастую не учитываются особенности ее течения, которые подразумевают различные варианты суточного профиля АД (СПАД); последний оценивается у больных по результатам суточного мониторирования АД (СМАД).

Отечественные и зарубежные публикации последних лет по этой проблеме сводятся, в основном, к анализу результатов применения ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента, кальциевых антагонистов и β -адреноблокаторов [10,19,23]. Другие классы антигипертензивных препаратов, в частности антагонисты рецепторов к ангиотензину II, в этой связи упоминаются значительно реже, несмотря на то, что их возможности представляются весьма перспективными, т.к. большинство эффектов, связанных с поражением сердечно-сосудистой системы, и в т.ч. сосудов головного мозга, находит свою реализацию через стимуляцию ангиотензиновых рецепторов; поэтому их блокада представляется важной и необходимой при лечении АГ и профилактике ее осложнений [11,15,16,21,22].

Дискутабельными остаются вопросы лече-

ния АГ у отдельных категорий пациентов. Это касается, прежде всего, антигипертензивной терапии у пожилых больных с хроническими формами сосудистой патологии мозга, дисциркуляторной энцефалопатией (ДЭ) и у больных, перенесших мозговой инсульт (МИ) [5,12].

Своевременное и адекватное решение этих вопросов позволит предотвратить развитие тяжелых сосудистых церебральных осложнений АГ.

Цель исследования — изучение клинических особенностей, СП АД и эффектов длительного приема антагонистов рецепторов ангиотензина II у больных АГ до и после развития МИ.

Материал и методы

Настоящее исследование состояло из трех этапов. В рамках первого этапа изучались клинические особенности АГ у 500 больных в возрасте 37–78 лет (средний возраст $64,8 \pm 6,2$), течение которой ранее не осложнялось МИ (I группа) и клинических особенностей АГ у 467 больных в возрасте 44–76 лет (средний возраст $66,2 \pm 4,3$), течение которой осложнялось МИ (II группа). Средняя длительность наблюдения за больными в I группе составила $5,5 \pm 1,3$ лет, во II — $4,7 \pm 1,7$ лет. В обеих группах отсутствовали больные с вторичными (симптоматическими) формами АГ; ее наличие исключалось по результатам реализованной поэтапной схемы обследования больных АГ в условиях специализированных кардиологических отделений [9,17].

У всех больных, наблюдавшихся в рамках первого этапа исследования, были детально проанализированы характер и длительность течения АГ, частота диагностики различных ее степеней по результатам измерения АД по стандартной методике во время визита к врачу (степени АГ были классифицированы в соответствии с рекомендациями ВОЗ—МОАГ—ДАГ I) [9], эффективность проводимого лечения.

В рамках второго этапа исследования изучались показатели СМАД и СПАД у 112 больных высокого и очень высокого риска АГ, неосложненной МИ, и у 72 больных очень высокого риска АГ, осложненной неинвазирующим МИ из тех групп, которые были определены на первом этапе. У больных АГ, осложненной МИ, СМАД выполнялось как минимум дважды — в течение 12 месяцев до его развития и в течение 12 месяцев после его возникновения.

У всех больных АГ и 30 мужчин с нормальным уровнем АД из контрольной группы (средний возраст — $36,2 \pm 3,1$ лет), при оценке результатов СМАД анализировались колебания среднесуточного систолического (САД) и диастолического АД (ДАД), среднесуточная частота сердечных сокращений (ЧСС), среднесуточные индексы времени (ИВ), индексы площади (ИП), суточные индексы (СИ), вариабельность (Var) и СПАД — *dippers*, *over-dippers*, *non-dippers* и *night-peakers*. Все пациенты, которые были включены во второй этап исследования, за две недели до его начала прекращали прием ранее назначенных антигипертензивных препаратов.

Третий этап исследования был посвящен изучению влияния длительной терапии — до 18 месяцев эпросартаном (Теветен®, Солвей Фарма, Германия) на показатели СМАД и СПАД у 40 больных высокого и очень высокого риска АГ, неосложненной МИ, и 42 больных очень высокого риска АГ, осложненной неинвалидизирующим МИ. В группы больных с очень высоким риском не были включены пациенты с другими ассоциированными заболеваниями, которые бы принимали иные препараты, влияющие на АД.

Результаты обследования больных АГ в рамках третьего этапа исследования оценивались до начала приема эпросартана мезилата, через 4 и 12 недель, 6, 12 и 18 месяцев.

Результаты и обсуждение

Анализ оценки категорий риска и основных факторов, которые определяют их стратификацию, у больных АГ, как осложненной, так неосложненной МИ, показал, что основными клиническими признаками, которые указывают на возможное развитие МИ при АГ, являются: нахождение больного в категории высокого и очень высокого риска; наличие у больных АГ II-III степени, а также появление изолированной систолической АГ (ИСАГ); кризовое течение АГ; сочетания факторов риска (ФР) — возраста, курения, повышения общего холестерина (ОХС), избыточной массы тела (МТ) и нарушения толерантности к глюкозе (НТГ); формирование гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ), сопряженной, прежде всего, с ишемической болезнью сердца (ИБС); сопутствующие сосудистые заболевания, гипертоническая ретинопатия и сахарный диабет (СД); отсутствие эффективного и регулярного антигипертензивного лечения.

В ближайшие годы перед развитием МИ 76% больных АГ уже находились в категории высокого и очень высокого риска; только в 23% случаев отмечена АГ I степени. Частота распространения ИСАГ у этих больных составила 21% при высоком и 24% при очень высоком риске, что в 4 раза больше, чем у больных АГ, ранее не осложнявшейся МИ.

Кризовое течение АГ накануне развития МИ отмечалось в 42% наблюдений у больных в I группе, в то время как во II группе частота этого признака составила 11%.

Следует отметить значительно большую частоту выявления у больных АГ II группы перед возникновением МИ напряженности воздействия сочетаний отдельных ФР. При всех категориях риска (от среднего до очень высокого) сочетания пяти и более ФР отмечены в 87%, 76% и 74% случаев, что вдвое превышало такие же показатели в I группе больных. Отдельные ФР у больных АГ I и II групп по своей распространенности достоверного различия не имели.

Подобные закономерности отмечены и при изучении частоты распространения пораженных органов-мишеней (ПОМ) в обеих группах больных АГ. Тем не менее, в I группе больных в полтора раза чаще (54% при высоком и 60% при очень высоком риске), чем во II группе (31% и 45% соответственно), имели место сочетания трех и более ПОМ. Важнейшими из них были: ГЛЖ, ультразвуковые или рентгеновские признаки атеросклеротических поражений, генерализованные или очаговые сужения артерий сетчатки.

Среди ассоциированных заболеваний в обеих группах больных АГ наиболее часто диагностировались заболевания сердца, в абсолютном большинстве в форме ИБС — 63% и 82% соответственно. В группе больных АГ, осложненной МИ, в ближайшее время перед его развитием частота цереброваскулярных заболеваний, прежде всего ДЭ и транзиторных ишемических атак (ТИА), была в 4,5 раза больше, чем у больных АГ неосложненного течения, а частота других сосудистых заболеваний и гипертонической ретинопатии в 3 раза, СД в 1,5 раза. Сочетания отдельных, ассоциированных с АГ, заболеваний (три и более) в I группе больных составила 48%, а во II вдвое

Таблица 1

Типы СПАД в группах больных АГ, неосложненной и осложненной МИ

Типы СПАД	Группа больных АГ, неосложненной МИ (n=112)		Группа больных АГ, неосложненной МИ до его возникновения (n=72)		Группа больных АГ, неосложненной МИ после его возникновения (n=72)	
Dippers	67	59,7	21	29,2	28	38,9
Non-dippers	34	30,4	34	47,2	28	38,9
Over-dippers	7	6,3	11	15,3	10	13,9
Night-takers	4	3,6	6	8,3	6	8,3

меньше – 24%.

Представляется важным тот факт, что, несмотря на наличие очевидных показаний к полноценной коррекции АГ, в I и II группах больных, реальный охват антигипертензивным лечением не превышал 45%, а показатели достижения целевых уровней АД в I группе были ниже в 1,5 раза, чем во II.

У больных АГ, угрожаемой в отношении развития МИ, при сравнении с группой больных АГ неосложненного течения, происходит перераспределение СПАД в сторону неблагоприятных типов: non-dippers-, over-dippers- и night-peakers (таблица 1).

Показано, что в обеих группах пациентов наиболее значимыми параметрами, характеризующими суточную динамику АД, являются: среднесуточные САД и ДАД, ИВ САД и ИВ ДАД, Вар САД и Вар ДАД, а частота выявления прогностически неблагоприятных типов СПАД напрямую зависит от степени выраженности факторов, обуславливающих суммарный риск развития МИ у больных АГ.

Длительная монотерапия эпросартаном в эффективных дозах проявляет себя у пациентов I и II групп положительными эффектами, связанными с достижением целевых значений

АД (таблица 2).

Значимые снижения среднесуточных величин АД и показателей, отражающих «нагрузку давлением» (ИВ и Вар) были отмечены в обеих группах больных уже к концу 4 недели лечения. Однако максимальный, начальный, антигипертензивный эффект эпросартана наблюдался к исходу 6 месяцев приема препарата в эффективных дозах.

В период оценки долгосрочных влияний антигипертензивной терапии – через 12 и 18 месяцев, наблюдалось снижение показателей, характеризующих степень выраженности АГ в I и II группах больных.

На рисунках 1, 2 представлена динамика СПАД у больных I и II групп на фоне приема эпросартана. Учитывая, что в группах пациентов, которые наблюдались на третьем этапе исследования, их число было не столь значительным по сравнению с предыдущими этапами, был представлен анализ соотношения вариантов dippers и других вариантов – non-dippers, over-dippers и night-peakers, суммарно.

С увеличением продолжительности антигипертензивной терапии в обеих группах больных АГ значимо снижалась доля пациентов с прогностически неблагоприятными вариан-

Таблица 2

Средние значения за сутки, ИВ и Вар САД и ДАД у больных АГ, неосложненной и осложненной МИ, на фоне лечения эпросартаном мезилатом

Показатели АД	Исходное АД	Через 4 недели	Через 12 недель	Через 6 месяцев	Через 12 месяцев	Через 18 месяцев
Среднесуточные:						
САД, мм рт. ст.	164±8,2	147±6,2	140±6,4*	142±5,6*	136±5,1**	130±5,0**
	171±7,7	149±6,4*	147±7,0*	140±7,4**	141±6,4**	134±6,8**
ДАД, мм рт. ст.	98±7,0	82±6,4	80±5,7	78±6,0*	76±5,8*	74±6,1*
	99±7,3	83±6,2	84±7,2	79±7,2	74±6,2**	76±5,8*
Среднесуточные:						
ИВ САД, %	44±3,6	30±3,2**	24±3,7***	20±2,2***	18±2,4***	21±2,6***
	46±4,6	34±3,0*	26±3,2**	22±2,4***	20±3,1***	22±3,7***
ИВ ДАД, %	28±4,1	17±3,6	17±3,7	14±2,9**	12±2,7**	14±3,0**
	32±3,8	16±3,3**	18±4,1*	17±2,8**	16±3,1**	18±3,4**
Среднесуточные:						
Вар САД, %	29±2,5	18±3,2*	16±3,3*	14±2,5***	16±2,7**	14±2,5***
	31±4,0	21±2,8*	20±3,6*	18±3,1*	16±3,3**	18±4,2*
Вар ДАД, %	21±2,4	12±2,1**	14±2,8**	13±1,9*	12±2,0**	14±2,2*
	22±2,6	15±2,5	13±2,4*	14±2,6*	14±3,0	16±3,1

Примечание: в числителе приведены данные о группе больных АГ, неосложненной МИ, а в знаменателе – о группе больных АГ, осложненной МИ; знаком (*) отмечены достоверные отличия от исходных показателей - * - p<0,05, ** - p<0,01, *** - p<0,001.



Рис. 1 Частота различных вариантов СПАД у больных АГ, неосложненной МИ, на фоне лечения эпросартана мезилатом

тами СПАД. Перед началом лечения лица с этими вариантами СПАД в I группе составили 60%, а во II – 67%.

К исходу 4 недели лечения снижение этого количества в обеих группах больных было не столь значительно – по 55% (снижение на 8% и 28% от исходной). При продолжительности наблюдения до 12 недель относительное число пациентов с прогностически неблагоприятными вариантами СПАД составило 35% и 53% соответственно – снижение на 47% и 22%; через 6 месяцев 30% и 37% соответственно – снижение на 50% и 46%; через 12 месяцев 32% и 43% соответственно – снижение на 47% и 36%; через 18 месяцев 35% и 43% соответственно – снижение на 42% и 36%.

Таким образом, применение эпросартана у больных АГ, неосложненной МИ, и у больных АГ, осложненной МИ, приводит к нормализации основных показателей СМАД, характеризующих как степень его повышения, так и отражающих «нагрузку давлением». На фоне лечения больных этой категории отмечены убедительные среднесрочные и долгосрочные антигипертензивные эффекты; выраженность краткосрочных эффектов приема эпросартана оказалась меньшей.

Одновременно с достижением целевых уровней АД в I и II группах больных даже на этапе оценки краткосрочных эффектов лечения отмечена нормализация СПАД у большинства больных, которая сохранялась в дальнейшем через 12–18 месяцев наблюдения.

В результате настоящего исследования удалось показать, что существуют клинические особенности АГ у больных, которые не переносили МИ и перенесли его ранее. Показано, что тяжесть АГ и риск возникновения МИ обуславливают



Рис. 2 Частота различных вариантов СПАД у больных АГ, осложненной МИ, на фоне лечения эпросартана мезилатом

не только и не столько степень повышения АД, а иные составляющие – сочетания негативных ФР, возникновение прогностически неблагоприятных СПАД и «агрессивность» сердечно-сосудистого ремоделирования, которые и становятся основой органических поражений и возникновения иных ассоциированных с АГ заболеваний.

Полученные результаты корректирующих вмешательств с использованием антагониста рецепторов ангиотензина II, эпросартана, на повышенное АД свидетельствуют, что они эффективнее там, где препарат оказывает многоцелевое действие. Эпросартан у больных АГ при высоком и очень высоком риске, неосложненной МИ, и у больных АГ, осложненной МИ, ранее убедительно продемонстрировал свое позитивное влияние на достижение не только целевых уровней АД, но и нормализацию СПАД.

На XXVI Конгрессе Европейского общества кардиологов в Мюнхене 2004 впервые были представлены первые результаты исследования MOSES (Mortality and Morbidity after Stroke: Eprosartan and Nitrendipine in Secondary prevention) [19], которые свидетельствуют о том, что именно эпросартан приводит к эффективному снижению АД у больных, которые ранее уже перенесли МИ; значимость его сопоставима с эффектами, доказанными в других многоцентровых исследованиях – Syst-Eur (Systolic hypertension - Europe) [24]. Среди больных этой категории отмечено достоверное снижение общей смертности на 20%, повторных МИ и ТИА – на 25%, первичных ССО – на 30%.

Результаты настоящего исследования позволяют смотреть на перспективы применения антагонистов рецепторов ангиотензина II не только у больных АГ, ранее не осложнявшейся

МИ, но и для профилактики повторных «мозговых катастроф» при АГ, осложнявшейся МИ.

Выводы

- У больных АГ, которая в течение ближайшего года осложнялась МИ, наиболее часто наблюдались следующие клинические особенности, свидетельствующие о вероятности его развития: стратификация больных в категории высокого и очень высокого риска; АГ II–III степеней и формирование ИСАГ; кризовое течение АГ; наличие сочетаний ФР, связанных с возрастом, курением, повышением ОХС, избыточной МТ и НТГ; формирование ГЛЖ, сопряженной с ИБС; сопутствующие сосудистые заболевания, гипертоническая ретинопатия и СД; отсутствие должного антигипертензивного лечения.

Литература

1. Алексеева Л.А., Вахлаков А.Н., Багаева Н.Е. и др. Острые нарушения мозгового кровообращения у больных артериальной гипертензией. *Кремлевская медицина. Клин вест* 2003; 2: 21-3.
2. Арабидзе Г.Г., Белоусов Ю.Б., Карпов Ю.А. Артериальная гипертензия. Справочное руководство для врачей. Москва «Ремедиум» 1999; 139 с.
3. Варакин Ю.Я., Верещагин Н.В., Арабидзе Г.Г., Суслина З.А. Артериальная гипертензия и профилактика инсульта. Москва 1996; 32 с.
4. Верещагин Н.В., Моргунов В.А., Гулевская Т.С. Патология головного мозга при атеросклерозе и артериальной гипертензии. Москва 1997; 228 с.
5. Верещагин Н.В., Суслина З.А., Гераскина Л.А., Фонакин А.В. Антигипертензивная терапия при сосудистой патологии мозга: успехи, спорные и нерешенные вопросы. *Кремлевская медицина. Клин вест* 2003; 2: 7-10.
6. Виленский Б.С. Инсульт: профилактика, диагностика и лечение. СПб «Фолиант» 2002; 397 с.
7. Гогин Е.Е. Гипертоническая болезнь. Москва 1997; 400 с.
8. Гусев Е.И., Скворцова В.И. Ишемия головного мозга. Москва «Медицина» 2001; 327 с.
9. ДАГ 1. Профилактика, диагностика и лечение первичной артериальной гипертензии в Российской Федерации. *Кардиология* 2000; 3: 5-30.
10. Кобалава Ж.Д., Моисеев В.С. Прогресс во вторичной профилактике инсультов (основные результаты исследования PROGRESS). *Клин фармакол тер* 2001; 4: 39-42.
11. Курбанова Д.Р., Елисеева М.Р., Каримова Б.Ш., Турсунов Р.Р. Клиническая эффективность эпросартана и его влияние на регрессию гипертрофии левого желудочка у больных эссенциальной гипертензией. *Кардиоваск тер профил* 2003; 2(1): 4-8.
12. Мартынов М.Ю., Бойко А.Н., Петухов Е.Б. и др. Применение эпросартана мезилата для контроля уровня артериального давления у больных с ишемическим инсультом. *Ж неврол психиат* 2002; 4: 26-30.
13. Оганов Р.Г. Вклад сердечно-сосудистых и других неинфекционных заболеваний и здоровье населения России. *Сердце* 2003; 2(8): 58-61.
14. Оганов Р.Г. Эпидемиология артериальной гипертензии в России и возможности профилактики. *Тер архив* 1997; 69(8): 66-9.
15. Оганов Р.Г., Небиеридзе А.В. Метаболические эффекты блокаторов рецепторов ангиотензина II. *Кардиология* 2002; 42(3): 35-9.
16. Ольбинская Л., Андрушишина Т. Клиническая эффективность и перспективы применения Эпросартана (Теветена). *Врач* 2003; 3: 43-5.
17. Чазова И.Е. Алгоритм диагностики и лечения артериальной гипертензии. *Cons med* 2002; 4(3): 130-4.
18. Collins R, Peto R, Mac Mahon S, et al. Blood pressure, stroke and coronary heart disease / Part 2. Short term reduction in blood pressure. Overview of randomized drug trials in their epidemiologic. *Lancet* 1990; 335: 827-38.
19. Kupperts H. Mortality and Morbidity after Stroke - Eprosartan vs. Nitrendipine in Secondary Prevention (MOSES) - (Randomized comparison of eprosartan and nitrendipine in blood pressure control after cerebral ischemia). *Cardiovascular Risk Manag* 2003; 13: 2-3.
20. Levine DM, Lawrence WJ, Deads SG. Health Education for Hypertensive Patients. *JAMA* 1979; 241(16): 1700-3.
21. Messeri F, Weber M, Brunner H. Angiotensin II receptor inhibition. A new therapeutic principle. *Arch Intern Med* 1996; 156: 1957-65.
22. Ohlstein E, Brooks D, Feuerstein G, Ruffolo RJr. Inhibition of sympathetic outflow by the angiotensin II receptor antagonist, eprosartan, but not losartan, valsartan or imbesartan: relationship to differences in prejunction angiotensin II receptor blockade. *Pharmacology* 1997; 55: 244-51.
23. PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of perindopril-based blood pressure-lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke and transient ischaemic attack. *Lancet* 2001; 358: 1033-41.
24. Staessen JA, Fagard R, Thijs L, et al. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. *Lancet* 1998; 351: 1755-62.
25. Whelton PK. Epidemiology of hypertension. *Lancet* 1994; 344: 101-6.

Поступила 11/04-2005