

ПРОБЛЕМА ВЫБОРА УРОВНЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ, ОПТИМАЛЬНОГО ДЛЯ БОЛЬНЫХ В ОСТРОМ ПЕРИОДЕ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА

А.Э. Попельщикова¹, А.Н. Калягин², М.В. Родиков¹, П.В. Лебедева¹, М.Н. Улитина¹, Д.П. Калинин¹

¹ Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, Россия

² Иркутский государственный медицинский университет, Россия

THE PROBLEM OF CHOICE LEVEL OF BLOOD PRESSURE IN ACUTE PERIOD OF ISCHEMIC STROKE COMFORTABLE FOR PATIENTS

A.E. Popelysheva¹, A. N. Kalyagin², M.V. Rodikov¹, P.V. Lebedeva¹, M.N. Ulitina¹, D.P. Kalinsky¹

¹ Krasnoyarsk state medical university, Russia

² Irkutsk state medical university, Russia

© Коллектив авторов, 2011

Проведен обзор литературы, посвященный проблеме ведения больных с артериальной гипертензией в остром периоде ишемического инсульта. Представлены современные сведения об уровне артериального давления у данной группы пациентов на фоне кардиальной патологии и без нее, а также необходимости назначения и степени агрессивности антигипертензивной терапии.

Ключевые слова: ишемический инсульт, артериальная гипертензия, артериальное давление, антигипертензивная терапия.

In this article we present a review the problem of managing patients with hypertension in acute period of ischemic stroke. We present current information about the level of blood pressure in these patients against the background of cardiac pathology and without it, and the need for purpose and the degree of aggressiveness of antihypertensive therapy.

Key words: ischemic stroke, arterial hypertension, blood pressure, antihypertensive therapy.

Заболеваемость инсультом в Российской Федерации (РФ) ежегодно увеличивается на 3% и составляет 2,5–3 человека на 1000 для городского населения, и 1,9 человек для сельского у лиц в возрасте 25–65 лет, что делает это заболевание общенациональной проблемой. После 35 лет частота ишемического инсульта (ИИ) у лиц женского пола превышает таковой показатель у лиц мужского пола на 32%, а в возрасте старше 55 лет удваивается с каждым десятилетием жизни независимо от пола [1]. По статистике в РФ первичный инсульт регистрируется каждые 1,5 минуты [2] и занимает второе место (21,4%) в структуре общей смертности населения, уступая лишь ишемической болезни сердца (25,7%) [3]. В 2001–2007 гг. постинсультная летальность составила $1,17 \pm 0,06$ на 1000 человек в год, что почти в 2,5–3 раза превышает показатели экономически развитых стран [4], где отмечено снижение заболеваемости и смертности более чем на 30%. Результаты эпидемиологического исследования в Северных районах Манхэттена (NOMASS) показали, что в течение 30 дней с момента развития ИИ умирает

8%, первого года – 21% (20–25%), 3 лет – 31%, 5 лет – 43% пациентов [5]. «Сосудистые» факторы являлись причиной смерти в 72% случаев летальных исходов в сроки до 30 дней и 43% случаев в более поздние сроки [6, 7]. Инсульт – заболевание с высокой смертностью и в большей части случаев основная причина стойкой утраты трудоспособности. В РФ проживает более 1 млн человек [8] с инсультом в анамнезе, 80% из которых являются инвалидами. Известно, что 31% пациентов, перенесших инсульт, требуют посторонней помощи для ухода за собой, около 20% не могут самостоятельно ходить. И лишь 20% выживших больных возвращаются к прежней работе, причем полная профессиональная реабилитация достигается в 3–6% случаев [9, 10]. Отмечено, что у 2/3 пациентов после сосудистой катастрофы наблюдаются остаточный неврологический дефицит разной степени выраженности. Сочетание неотложных мер в острейшем периоде инсульта и ранней интенсивной реабилитации позволяет добиться уменьшения на 5–6% количества больных, нуждающихся в постоянном уходе, и

возвращает к прежней трудовой деятельности до 40% пациентов [11, 12].

Инсульт – одно из наиболее зависимых от уровня артериального давления (АД) заболеваний. Риск развития инсульта при наличии артериальной гипертензии (АГ) повышается от 2 до 4 раз [13]. Частота последней составляет 20% среди взрослого населения в развитых странах (у людей старше 65 лет она достигает 50% и более). У лиц с АД более 160/95 мм рт. ст. риск развития инсульта возрастает приблизительно в 4 раза, а с АД более 200/115 мм рт. ст. – в 10 раз по сравнению с нормотензивными пациентами [14]. Этот риск находится в прямой зависимости от повышения как систолического (САД), так и диастолического АД (ДАД) во всех возрастных группах [15]. Показано, что рост САД и ДАД на 1 мм рт. ст. способствует увеличению риска фатального инсульта на 1% у женщин, и 3% (для САД) и 1% (для ДАД) – у мужчин [16]. В исследовании UKITA (1991) снижение уровня систолического АД на 12 мм рт. ст., а диастолического АД на 5 мм рт. ст. ассоциировалось с уменьшением риска развития инсульта на 34% ([17, 18, 19]. Повышение ДАД на 7,5 мм рт. ст. у нормотензивных пациентов сопровождается увеличением риска инсульта почти в 2 раза [20, 21, 22].

Независимо от этиологии ишемии мозга в первые минуты и часы, ее всегда сопровождает каскад патобиохимических изменений, приводящий к тяжелому функционально-морфологическому повреждению вещества мозга. Это обусловлено снижением мозгового кровотока, который при неблагоприятном течении инсульта заканчивается необратимым повреждением нервной ткани по механизмам некроза и апоптоза (1, 3, 5, 8, 11, 24, 25). Церебральная гипоксия очень редко бывает локальным процессом, т.к. депрессия регуляторно-трофических функций нервной системы за счет местного или диффузного нейронального повреждения быстро ведет к системным расстройствам. Известно, что АГ развивается у 75–93% больных в остром периоде мозгового инсульта независимо от ее наличия в анамнезе [23–27] как компенсаторная реакция, развивающаяся для поддержки адекватной перфузии головного мозга (ГМ) после развития ишемии. Однако расстройство ауторегуляции мозгового кровообращения (АМК), возникающее при инсульте, и крайняя степень вазодилатации вследствие локального ацидоза, приводят к падению церебрального перфузионного давления и ставят мозг в непо-

средственную зависимость от системного АД. Резкое снижение повышенного АД в условиях срыва АМК создает реальную угрозу гипоперфузии мозга и расширения объема его повреждения прежде всего за счет зоны «ишемической полутени». Более того, нарушение АМК носит глобальный характер и не ограничивается зоной фокальной ишемии, поэтому формальная «нормализация» АД может способствовать развитию необратимого повреждения ГМ, особенно в зоне пенумбры, а по данным ряда авторов, могут пострадать и ранее неповрежденные участки мозга [28]. Опасность особенно велика у пациентов с длительно существовавшей высокой АГ, выраженным диффузным поражением системы мелких мозговых артерий, стенозами магистральных мозговых артерий [29, 30]. При гемодинамическом подтипе инсульта (на фоне снижения минутного объема сердца и/или системного АД) кровотока дистальнее стенозированного участка сосуда может падать критически, более того, гемодинамические нарушения в данном случае могут способствовать росту ранее имеющегося пристеночного тромба. Неслучайно в литературе неоднократно описаны случаи нарастания неврологического дефицита на фоне резкого снижения АД в остром периоде инсульта.

Ретроспективный анализ исследования NINDS (1995 г.), с использованием тромболитической терапии у больных с инсультом на фоне артериальной гипертензии (АГ) в сравнении с группой плацебо (n = 291 и 333) показал, что между группами пациентов, получавших и не получавших антигипертензивную терапию (АГТ), не было различий в исходе инсульта. Не было получено положительного влияния от редукции АД на исход инсульта и в некоторых других исследованиях. Например, в исследовании INWEST, оценивавшем парентеральный эффект антагониста кальция нимодипина, было показано, что течение и исход инсульта ухудшались, если на фоне применения препарата происходило снижение уровня ДАД (примерно у 60% пациентов исходно ДАД < 60 мм рт. ст.). Аналогичные результаты были получены в исследовании BEST, в котором использование бета-адреноблокаторов (атенолол, пропранолол) в острый период ишемического инсульта привело к ухудшению исходов течения инсульта. В 2000 г. был опубликован Кохрановский обзор 32 исследований, включавших 5368 больных, который показал, что β-блокаторы и антагонисты кальция могут повышать уровень смертности и инвалидизации, однако из-за вы-

сокой вариабельности исходного АД правомерность этого вывода остается под вопросом. В другом, более современном Кокрановском обзоре, основанном на анализе 12 исследований, включающем 1153 больных, было показано, что в настоящий момент нет объективных данных, позволивших оценить влияние коррекции АД в острой фазе инсульта на его исход. Наоборот, по данным американской ассоциации сердца (АНА), увеличение САД после 24 ч инсульта на каждые 10 мм рт. ст. увеличивало риск тяжести неврологической симптоматики на 20%. АД в момент поступления и в течение первых 6 ч от начала инсульта не являлось предиктором риска неврологических осложнений у больных с ИИ в отличие от последующих 6–24 часов заболевания. И значения САД на 12-ти и 36-ти часах после инсульта независимо от уровня АД являлись прогностическими показателями исхода ИИ, и для кардиоэмболического подтипа инсульта характеризовали тяжесть неврологических осложнений в течение первых 3 недель. В исследовании MOSES, при оценке отдаленного постинсультного (и после ТИА) периода, АГТ у больных с АГ обеспечила снижение риска повторных инсультов на 25%. Подобные результаты, а именно: снижение риска частоты первичных и повторных ишемических инсультов на 28%, 36% и 42% – получены в исследованиях PROGRESS, Sist-Eur и SHEP соответственно. Безусловно, данные этих исследований трудно сопоставить из-за различий в характеристиках пациентов и прежде всего из-за неодинакового исходного уровня АД и тяжести инсульта, а приведенные выше сведения (в первую очередь нарушение механизмов ауторегуляции мозгового кровообращения (АМК) в первые дни после инсульта рождают обоснованные опасения, что слишком раннее назначение регулярной АГТ может привести к снижению перфузии мозга, вызвать ухудшение неврологического статуса и замедлить восстановление имеющегося дефицита.

В ряде исследований убедительно доказана способность АГТ снижать риск повторного инсульта и других ишемических эпизодов, связанных с поражением сердечно-сосудистой системы, а также уменьшать смертность. Опубликованный метаанализ 37 исследований, включающий более 9000 пациентов, показал, что АГТ (со снижением САД в среднем на 14,6 мм рт. ст.), начинающаяся в первые дни после инсульта, может приводить к снижению смертности от сердечно-сосудистых причин и инвалидизации

при 3-месячном наблюдении. В то же время при более или менее значительном снижении САД польза АГТ уменьшалась.

Остается вопрос, не имеющий пока однозначного доказательного ответа: в какие сроки после произошедшего инсульта надо начинать регулярную гипотензивную терапию? По данным М.А. Гуревич, начинать АГТ с определением целевого уровня редукции АД необходимо к концу первой недели после инсульта, по ESO (2008 г.) – не ранее 2 суток, а по данным АНА (2008 г.) – не ранее 24 часов. Дело в том, что большинство исследований доказывали пользу АГТ как метода вторичной профилактики и рекомендовали ее начало спустя несколько недель после инсульта. Однако в последние годы накапливаются данные, свидетельствующие о безопасности и целесообразности раннего начала АГТ, то есть в первые часы/дни после инсульта. В результатах редукции повышенного АД указываются снижение смертности, уменьшение риска развития и нарастания отека мозга (ОМ), геморрагической трансформации инфаркта мозга, а также снижение вероятности осложнений, связанных с сопутствующей патологией (например ишемией миокарда). Это подтверждают и экспериментальные данные, указывающие на уменьшение размеров инфаркта мозга при снижении АД. В рандомизированном исследовании ACCESS (n = 342, 2003 г.) было показано, что назначение блокатора ангиотензиновых рецепторов (БРА), кандесартана в первую неделю после инсульта хотя и не приводит к улучшению его исхода через 3 мес. (по сравнению с более поздним назначением препарата), но существенно снижает частоту кардиоваскулярных эпизодов и смертность в течение 1 года после инсульта. В исследовании СННIPS, (n = 179, 2006 г.) у пациентов с инсультом (у 25 он был геморрагическим) с САД > 160 мм рт. ст. было выявлено, что АГТ (ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) лизиноприл или β -блокатор лабеталол), назначаемая в первые 36 ч после инсульта, во-первых, не приводит к раннему нарастанию неврологического дефицита, а во-вторых, вызывает достоверное снижение смертности в половине случаев в течение последующих 3-х месяцев, по сравнению с более поздним назначением препаратов. Целевым в данном исследовании был уровень САД 145–155 мм рт. ст. или снижение САД на 15 мм рт. ст. В небольших исследованиях было показано, что периндоприл (ИАПФ) и лозартан (БРА) не приводят к снижению церебральной перфузии, оцениваемой с

помощью ОФЭКТ, если назначаются в первые 2–7 дней после появления симптомов инсульта.

Еще один нерешенный вопрос – это оптимальный уровень АД, который следует удерживать у пациента с инсультом. Согласно существующим рекомендациям, основанным скорее на экспертном суждении и теоретических допущениях, чем на данных контролируемых исследований, во-первых, пероральную АГТ, ранее принимаемую больным, следует отменить, во-вторых, АД в первые сутки ИИ следует снижать только при резком повышении АД. При этом пороговые цифры, требующие снижения АД, колеблются в разных рекомендациях от 180 до 220 мм рт. ст. по САД и от 100 до 120 мм рт. ст. по ДАД. В частности, согласно рекомендациям Европейской организации инсульта (European Stroke Organization – ESO) экстренное снижение АД следует проводить только в том случае, если при повторном измерении САД превышает 220 мм рт. ст., а ДАД – 120 мм рт. ст. Исключения составляют пациенты, которым планируется проведение тромболитической терапии (ТЛТ). У этой категории больных АД должно быть снижено, если его уровень превышает 185/110 мм рт. ст., а в последующие за ТЛТ сутки оно должно поддерживаться на уровне, не более 180/105 мм рт. ст. Согласно рекомендациям Американской кардиологической ассоциации (АНА), прием ранее назначенных гипотензивных препаратов должен быть возобновлен после того, как в течение 24 часов состояние пациента стабилизируется. Контроль АД в острой фазе инсульта подразумевает и необходимость его повышения, если АД оказывается излишне низким, что также служит фактором неблагоприятного исхода инсульта. Прежде всего необходим поиск возможной причины падения АД (исключение инфаркта миокарда, расслаивающей аневризмы аорты, остановки синусового узла, отказа электрокардиостимулятора, фибрилляции желудочков, тромбоэмболии легочной артерии и т. д.), так как у 70% пациентов с ИИ наблюдается различная степень патогенетически значимой патологии сердца. Некоторые клиники в РФ и за рубежом используют упрощенную схему расчета повышения АД до целевого уровня – это увеличение АД на 10% выше показателей, к которым ранее был адаптирован больной или снижение АД до уровня, превышающего привычные значения АД на 10–20 мм рт. ст. В исследовании Hwa Kyoung Shin и соавторов, увеличение АД до уровня мягкой АГ позволило снизить объем инфаркта мозга на

48% без увеличения его отека. В последние годы предложена методика индуцированной (управляемой) гипертензии, предусматривающая активное повышение АД (на 10–20%) в первые часы ИИ, однако в небольших клинических испытаниях, проведенных на данный момент, не удалось продемонстрировать улучшения исхода инсульта. Возможно, достигаемое при повышении АД увеличение перфузии ГМ уравновешивается повышенным риском ОМ и геморрагической трансформации инфаркта мозга (ГТИМ), или наоборот, недостаточно для поддержания адекватной перфузии ГМ. На сегодняшний день индуцированная гипертензия остается экспериментальным методом лечения. Однако имеются случаи, при которых на фоне сохраняющейся высокой АГ (АД = 180–220/100–110 мм. рт. ст.) необходимо экстренное использование АГТ, например, при наличии кровоизлияния в мозг, развитии острой гипертонической энцефалопатии, ГТИМ, расслаивающей аневризмы аорты, острой сердечной или почечной недостаточности, при среднем АД ≥ 130 мм рт. ст., злокачественной гипертензии. В любом случае следует избегать снижения АД более чем на 15–20% в сутки, чтобы не допустить снижения мозговой перфузии. Мнение об осторожной редукции АД в первые сутки после инсульта является общепринятой. В подтверждение неагрессивного снижения АД, улучшающего клиническое течение и исход инсульта, является исследование ТИСА, основанные на анализе данных более тысячи госпитализированных больных, в котором прежде всего было подтверждена U-образная зависимость между уровнем АД при поступлении и исходом инсульта через 3 месяца, отмечены прогностически неблагоприятные уровни САД (>181 мм рт. ст. и <136 мм рт. ст.). С лучшим прогнозом связано умеренное снижение САД на 10–27 мм рт. ст. в первые 8 ч (спонтанное или под влиянием АГТ). Если же САД в первые 8 ч снижалось на более значимую величину (как правило, вследствие АГТ), то риск неблагоприятного исхода возрастал почти в 10 раз. В исследовании была отмечена корреляция возраста пациента с величиной модификации АД в остром периоде ИИ, где безопасным уровнем снижения САД у больных до 76 лет было 10–27 мм рт. ст. (в зависимости от исходного уровня АД), а у пациентов старше 76 лет 14–15 мм рт. ст. У больных старше 80 лет при снижении САД более чем на 27 мм рт. ст. риск неблагоприятного исхода возрастал более чем в 20 раз. Неблагоприятный исход отмечался у почти половины

пациентов с невысоким САД при поступлении (<166 мм рт. ст.), которым тем не менее на этапе оказания экстренной помощи проводилась АГТ, и лишь у 10% больных, которым АГТ проводилась при уровне САД выше 166 мм рт. ст. Необходимо отметить, что U-образная связь между уровнем АД и исходом инсульта была выявлена в другом, ретроспективном исследовании IST (n = 17398), где наименьшая частота ранних и отсроченных неблагоприятных исходов (смерть, инвалидность) отмечалась на уровне САД 160–180 мм рт. ст. Некоторые авторы предлагают считать уровни АД 160/90 мм рт. ст. (у лиц без анамнеза гипертонии) и 180/100 мм рт. ст. (у лиц с предшествующей стойкой АГ) целевыми в острой фазе инсульта. Это, вероятно, связано с патоморфологическими изменениями экстра- и интракраниальных сосудов, усугубляющимися с увеличением возраста пациентов и развитием цереброваскулярной недостаточности. В НИИ неврологии РАМН была предложена тактика безопасной редукции АД при цереброваскулярной патологии с учетом степени АГ – снижение САД на 20% и ДАД на 15% при АГ 1 степени, а также 2-й и 3-й степеней при условии относительной сохранности адаптационного цереброваскулярного резерва (АЦР). При выраженных нарушениях в системе АМК редукция САД не должна превышать 15%, а ДАД – 10% от стартового уровня. Клиническими маркерами выраженного истощения АЦР считают: появление

головокружения, головной боли, резкой мышечной слабости, болей в сердце, сердцебиения, нарастания показателей остаточного азота в крови и т. п., которые можно расценивать как плохо переносимое редуцированное АД. По результатам опубликованного в 2010 г. исследования группы пациентов 66–96 лет (n = 54), перенесших ИИ, было отмечено отсутствие корреляции между возрастом, тяжестью инсульта при поступлении, историей АГ, наличием фибрилляции предсердий и исходным уровнем АД и степенью тяжести неврологической симптоматики (шкала NIHSS) и когнитивных нарушений. Однако была установлена обратная зависимость между снижением АД в течение первых суток и последующей недели с тяжестью симптомов по шкале NIHSS. Поэтому АГТ в острой фазе инсульта должна сопровождаться тщательным мониторингом состояния неврологических функций и системной гемодинамики (АД и ЧСС), которая должна проводиться по принципу: чем выше уровень АД, тем чаще следует проводить его мониторинг (табл.).

Следует обращать внимание на важность устранения факторов, которые способны рефлекторно провоцировать подъем АД, например необходимость купирования возбуждения, боли, контроль за мочеиспусканием. Это позволяет избежать экстренного применения гипотензивных средств и тем самым уменьшить риск опасной редукции АД у больных с инсультом.

Частота мониторингирования АД в зависимости от его уровня в острый период инсульта

Уровень АД, мм рт. ст.	≥230/140, среднее АД ≥150	≥180/110, среднее АД ≥130	≤180/110, среднее АД ≤130
Частота мониторингирования	Через каждые 5 мин	Через каждые 15 мин	Через каждые 30 мин

Выводы

Вопрос о снижении повышенного АД, степени его редукции до оптимального уровня, а также сроках начала АГТ в острой фазе инсульта, остаются дискуссионными. Необходимо индивидуализировать подходы к снижению АД у больных с ИИ. Исследования первого десятилетия 21 века показали, что длительное отсутствие редукции АД увеличивает риск геморрагической трансформации ишемического инсульта, тяжесть кардиальной патологии и летальность от сердечно-сосудистых заболеваний после инсульта в течение первого года. Безопасный уровень снижения АД в остром периоде

инсульта зависит не только от возраста, фоновой (соматической) патологии, объема поражения ткани мозга, но и от состояния адаптационного цереброваскулярного резерва. Сам термин адаптационного цереброваскулярного резерва, хотя и используется в научной литературе, не имеет способов комплексной морфологической, физиологической и функциональной оценки. Все это ограничивает цели АГТ не только как профилактики повторных сердечно-сосудистых осложнений, но и основного компонента комплексного лечения инсульта, увеличивающего продолжительность жизни.

Литература

1. *Leys D., Henon H., Pasquier F.* The role of cerebral infarcts in vascular dementia. In: Research and Practice in Alzheimer's Disease. Volume 5. B. Vellas [et al.] (eds.). Paris: Serdi Publisher, 2001; P. 123–128.
2. *Верткин, А.Л.* Нейропротективная терапия в остром периоде инсульта: шаг вперед / Верткин А.Л., Наумов А.В., Шамулинова М.Н. [и др.] // РМЖ. – 2007. – Т. 15, № 4. – С. 220–224.
3. *Гусев, Е.И.* Эпидемиология инсульта в России / Е.И. Гусев, Л.В. Скворцова, Л.В. Стаховская, В.В. Киликовский, Н.Ю. Айриян // Consilium medicum. Неврология. – 2003. – Спец. выпуск. – С. 5–7.
4. *Афанасьев, В.В.* Патопфизиология и нейропротективная терапия ишемического повреждения головного мозга / В.В. Афанасьев, С.А. Румянцева, Е.В. Силина // Журн. Мед. Совет – 2008. – № 9/10. – С. 1–3.
5. Murray C.J.L. Global mortality, disability, and the contribution of risk factors: Global Burden of Disease Study / C.J.L. Murray, A.D. Lopez // Lancet. – 1997. – № 349 (9063). – P. 1436–1442.
6. *Hankey, G.J.* Thienopyridines or aspirin to prevent stroke and other serious vascular events in patients at high risk of vascular disease? A systematic review of the evidence from randomized trials / G.J. Hankey, C.L. Sudlow, D.W. Dunbabin // Stroke. – 2000. – V. 31, №7. – P. 1779–1784.
7. *Sacco, R.L.* Risk factors and outcomes for ischemic stroke / R.L. Sacco // Neurology. – 1995. – № 45, suppl. 1. – P. 10–14.
8. *Виленский, Б.С.* Современная тактика борьбы с инсультом / Б.С. Виленский. – СПб.: Фолиант, 2005. – 288 с.
9. *Гусев, Е.И.* Ишемия головного мозга / Е.И. Гусев, В.И. Скворцова. – М.: Медицина. 2001. – 328 с.
10. *Гуревич, М.А.* Артериальная гипертензия, когнитивные расстройства и мозговой инсульт: особенности терапии / М.А. Гуревич // Кардиология. – 2006. – №8. – С. 13–15.
11. *Парфенов, В.А.* Артериальная гипертензия и гипотензивная терапия при ишемическом инсульте / В.А. Парфенов, Н.В. Вахнина // Неврол. журн. – 2001. – № 4. – С. 19–22.
12. *Sacco, R.L.* Guidelines for preventing of stroke in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack / R.L. Sacco, R. Adams, G. Albers [et al.] // Stroke. – 2006. – № 37. – P. 577–617.
13. *Суслина, З.А.* Сосудистые заболевания головного мозга: Эпидемиология. Основы профилактики. – 2-е изд., дополн. и перераб. / З.А. Суслина, Ю.Я. Варакин, Н.В. Верещагин. – М.: МЕДпресс-информ, 2009. – 352 с.
14. *Инсульт.* Практическое руководство для ведения больных / Ч.П. Варлоу [и др.]. – СПб.: Политехника, 1998. – 629 с.
15. *Парфенов, В.А.* Артериальная гипертензия и гипотензивная терапия при ишемическом инсульте / В.А. Парфенов, Н.В. Вахнина // Неврол. журн. – 2001. – № 4. – С. 19–22.
16. *Palmer, A.J.* Relation between blood pressure and stroke mortality / A.J. Palmer, C.J. Bulpitt, A.E. Fletcher [et al.] // Hypertension. – 1992. – № 20. – P. 601–605.
17. *Kjeldsen, S.E.* Effects of losartan on cardiovascular morbidity and mortality in patients with isolated systolic hypertension / S.E. Kjeldsen [et al.] // JAMA. – 2002. – № 288. – P. 1491–1498.
18. *Collins, R.* Blood pressure, stroke and coronary disease. Part 2. Short – term reduction in blood pressure: overview of randomized drug trial in their epidemiological context / R. Collins, R. Peto, S. Mac Mahon [et al.] // Lancet. – 1990. – № 335. – P. 827–838.
19. *McMahon, S.* Antihypertensive agents as the stroke prevention / S. McMahon, A. Rodgers // Cerebrovasc. Dis. – 1994. – №4, suppl. 1. – P. 11–15.
20. *Инсульт.* Практическое руководство для ведения больных / Ч.П. Варлоу [и др.]. – СПб.: Политехника, 1998. – 629 с.
21. *Хеннерицы, М.Дж.* Инсульт / М.Дж. Хеннерицы, Ж. Богуславски, Р.Л. Сакко. – М.: МЕДпресс-информ, 2008. – 223 с.
22. *Chalmers, J.* Clinician's manual on blood pressure and stroke prevention. Second ed. / J. Chalmers. London, 2000. – 129 p.
23. *Гусев, Е.И.* Эпидемиология инсульта в России / Е.И. Гусев, В.И. Скворцова, Л.В. Стаховская // Журн. неврол. и псих. им. С.С. Корсакова. – 2003. – Вып. 8. – С. 4–9; Прил.: Инсульт.
24. *Скоромец, А.А.* Нервные болезни / А.А. Скоромец, А.П. Скоромец, Т.А. Скоромец. – М.: Медпресс-информ, 2005. – 544 с.
25. *Фейгин, В.Л.* Эпидемиология мозгового инсульта в Сибири / В.Л. Фейгин Ю.П. Никитин, Т.Е. Виноградова [и др.] // Журн. неврол. и псих. им. С.С. Корсакова. – 2001. – Т. 101, №1. – С. 52–57.
26. *Фонякин, А.В.* Артериальная гипертензия и инсульт: стратегия и тактика антигипертензивной терапии / А.В. Фонякин // Здоровье Украины. – 2007. – № 6 (1). – С. 9–11.

27. Шмидт, Е.В. Мозговой инсульт. Заболеваемость и смертность / Е.В. Шмидт, Т.А. Макинский // Журн. неврол. и псих. им. С.С. Корсакова. – 1979. – Т. 79, №4. – С. 427–432.

28. Левин, О.С. Контроль артериального давления в остром периоде инсульта / О.С. Левин, Н.И. Усольцева, М.А. Дударова // Болезни сердца и сосудов. – 2010. – №1. – С. 53–60.

29. Очерки ангионеврологии: посвящается 100-летию со дня рождения Е.В. Шмидта / Н.В. Верещагин [и др.]. – М.: Атмосфера, 2005. – 359 с.

30. Шмидт, Е.В. Мозговой инсульт. Заболеваемость и смертность / Е.В. Шмидт, Т.А. Макинский // Журн. неврол. и псих. им. С.С. Корсакова. – 1979. – Т. 79, №4. – С. 427–432.

А.Э. Попельшева

тел.: 8-902-982-96-92

e-mail: p-anna-1972@mail.ru