

ЦЕРЕБРОПРОТЕКТИВНЫЕ ЭФФЕКТЫ ГИПОТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ: ВСЕ ЛИ ПРЕПАРАТЫ ОДИНАКОВЫ?

УДК: 615.225.2

Линчак Р.М.

Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова

Резюме

Приводится обзор литературных данных, посвященных сравнительной эффективности различных классов гипотензивных препаратов с точки зрения их церебропротективной эффективности. На основании результатов многоцентровых исследований и их мета-анализов делается вывод о предпочтительности блокаторов ангиотензиновых рецепторов, антагонистов кальция и диуретиков с точки зрения первичной профилактики инсульта. Подчеркивается недостаточность доказательных данных для окончательного суждения о преимуществах какого-либо класса препарата с целью вторичной профилактики мозгового инфаркта. Тем не менее, результаты законченных исследований позволяют рекомендовать комбинацию периндоприла и индапамида, назначение диуретиков и блокатора ангиотензиновых рецепторов эпросартана с этой целью.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, инсульт, терапия, профилактика.

Мозговой инсульт (МИ), по-прежнему, остается важнейшей медико-социальной проблемой в России, что, в первую очередь, определяется высокой частотой летальности и инвалидизации. В структуре общей и кардиоваскулярной смертности в нашей стране МИ занимает второе место (23,4%), уступая «лидерство» лишь инфаркту миокарда [4]. При этом в течение последних нескольких десятков лет в странах Западной Европы удалось достичь заметных успехов в лечении данной патологии, тогда как в РФ летальность при МИ продолжает увеличиваться и составляет в абсолютных цифрах 175 на 100 тыс. населения. В течение года от этого заболевания в России умирает 48% пациентов, в 31% случаев требуется посторонняя помощь, и только лишь 8% выживших лиц способны восстановить профессиональную деятельность [4].

Взаимосвязь МИ и артериальной гипертензии (АГ) к настоящему времени хорошо изучена. АГ является самым частым фактором риска среди больных с инсультом – 98,9%, тогда как встречаемость других известных и доказанных факторов, способствующих возникновению МИ, более чем вдвое ниже – дислипидемии – 44,7%, курения – 39,4%, мерцательной аритмии – 14,4% [5]. При этом чрезвычайно важным является тот факт, что распространенность АГ является чрезвычайно высокой при различных формах и типах инсульта (рис. 1).

Эти данные приводят к выводу, что на сегодняшний день усилия по первичной и вторичной профилактике МИ в нашей стране, по крайней мере, в области борьбы с корригируемыми факторами риска, следует признать неудовлетворительными. В то же время, тот факт, что

CEREBROPROTECTIVE EFFECTS OF THE HYPOTENSIVE THERAPY: ARE THE ALL MEDICATIONS IDENTICAL?

Linchak R.M.

Review of the literary data, devoted to the comparative efficiency of various classes of the hypotensive medications according to their cerebroprotective efficiency, on the basis of results from multi-institutional study and their meta-analyses the conclusion about preferability of blockers of the angiotensive receptors, calcium and diuretic antagonist according to the primary preventive prophylaxis of apoplexy, is made. Insufficiency of evidences for the final judgement about advantages of any medication class is emphasized with purpose of secondary preventive prophylaxis of the cerebral infarct. Nevertheless, the results of the completed researches allow to recommend combination of Perindopril and Indapamide, recommend the diuretics and blockers of Eprosartan angiotensive receptors for this the purpose.

Keywords: arterial hypertension, apoplexy, therapy, prophylaxis.

антигипертензивная терапия приводит к значительному снижению риска инсульта, был доказан более 15 лет назад [10]. Результаты мета-анализа 17 рандомизированных плацебо-контролируемых исследований убедительно продемонстрировали пользу снижения артериального давления (АД) в плане профилактики целого ряда сердечно-сосудистых заболеваний (рис. 2). Снижение систолического АД на 10–12 мм рт. ст. и/или диастолического АД на 5–6 мм рт. ст. приводит к снижению риска сердечной недостаточности на 53%, инсульта – на 38%, ИБС – на 16%, сердечно-сосудистой смертности – на 21%. Интересно, что выгода снижения АД с точки зрения предупреждения инсульта оказалась более чем в два раза большей, чем в профилактике развития ИБС.

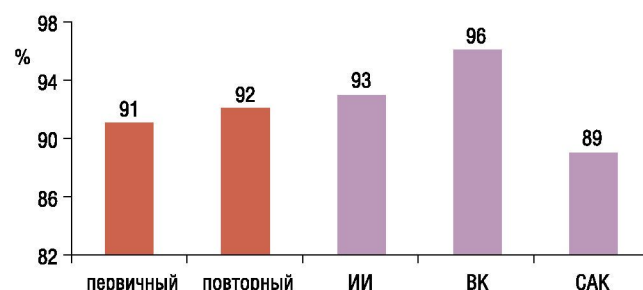


Рис. 1. Частота артериальной гипертензии при первичном и повторном МИ и различных типах острых нарушений мозгового кровообращения (согласно Скворцовой В.И. и др., 2005). ИИ – ишемический инсульт, ВК – внутримозговое кровоизлияние, САК – субарахноидальное кровоизлияние

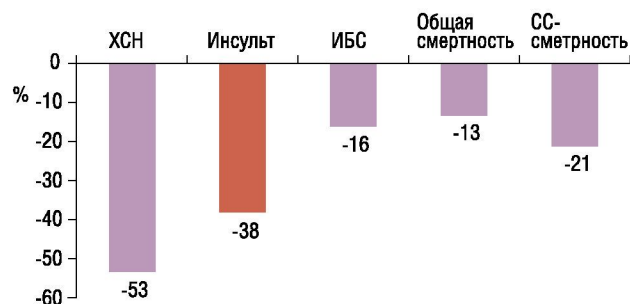


Рис. 2. Снижение относительного риска развития различных заболеваний на фоне антигипертензивного лечения

Эти данные были получены в группах пациентов, принимавших в основном, бета-адреноблокаторы (БАБ) или диуретики (Д) – препаратов, исторически синтезированных раньше остальных применяющихся на сегодняшний день гипотензивных средств, и поэтому названных «старыми».

Вместе с тем, следует подчеркнуть, по крайней мере, два принципиальных соображения в этой связи. Во-первых, уже в 80-х гг. прошлого столетия были получены данные о том, что большинству пациентов с АГ для достижения целевого АД требуется применение 2 и более препаратов. В последующем эти результаты были неоднократно подтверждены (рис. 3). В связи с этим, следует говорить об эффективности не какого-либо конкретного препарата или группы препаратов, а эффективности режима терапии, основанной на каком-либо препарате (группе препаратов). Во-вторых, результаты мета-анализа R. Collins и соавт. (1990), показали наличие неодинаковой церебропротективной эффективности у Д и БАБ. Особенно это стало ясно после получения данных исследований MRC и MRC-II [14, 15]. Оказалось, что при одном и том же уровне АД частота МИ в группе лиц, принимавших диуретик, была достоверно меньшей, чем среди пациентов, получавших бета-блокатор (рис. 4). Тогда сформировалось мнение о диуретиках как об «эталонном» церебропротективном классе препаратов.

С появлением новых классов препаратов, и в первую очередь, ингибиторов АПФ (ИАПФ) и антагонистов кальция (АК) закономерным стал вопрос об их сравнительной эффективности по сравнению со «старыми» по влиянию на сердечно-сосудистые осложнения у больных с АГ, в частности, по способности предупреждать развитие МИ.

Мета-анализ BPLTTC (2003) показал, что ИАПФ обладают худшим церебропротективным потенциалом по сравнению с диуретиками и/или бета-адреноблокаторами (рис. 5) [7]. В частности, в самом крупном трайле, когда-либо проводившемся у больных с АГ, ALLHAT с включением более 43 тыс. пациентов, было показано, что режим терапии, основанный на ИАПФ лизиноприле, сопровождается достоверным повышением риска инсульта на 15% по сравнению с группой лиц, принимавших диуретик хлорталидон [6].

В то же время сравнения эффективности режимов терапии, основанных на антагонистах кальция и «старых»



Рис. 3. Частота использования комбинированной гипотензивной терапии для достижения целевых уровней АД в рандомизированных многоцентровых исследованиях

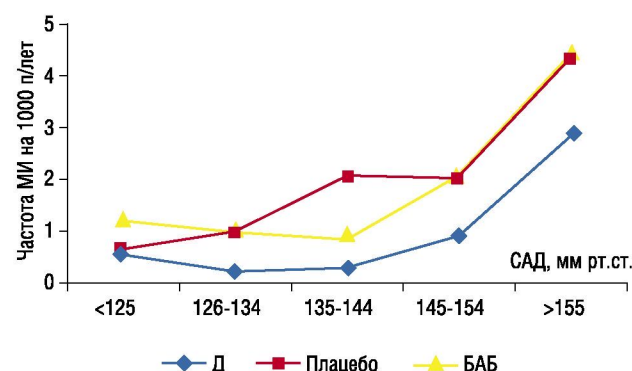


Рис. 4. Частота развития инсульта при различных уровнях систолического АД в группах лиц, леченных диуретиком (Д), бета-адреноблокатором (БАБ) или плацебо в исследовании MRC

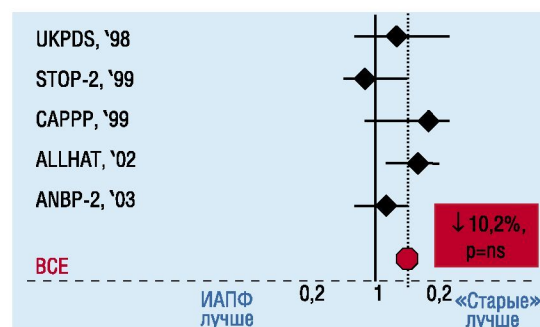


Рис. 5. Частота развития инсульта на фоне режимов гипотензивной терапии, основанной на ИАПФ и «старых» препаратов (результаты мета-анализа BPLTTC, 2003)

препаратах, показало, что первые обладают значимым преимуществом по сравнению с Д и БАБ с точки зрения снижения риска инсульта. Мета-анализ J. Staessen и соавт. (2005) с включением результатов крупнейших исследований последних лет продемонстрировал, что АК способны снизить риск МИ на 8% в большей степени, чем «старые» классы гипотензивных средств (рис. 6) [23]. При исключении из анализа исследований с участием подгруппы верапамила преимущество антагонистов кальция возрастало до 10%. Эти данные позволили рассматривать именно антагонисты кальция (преимущественно дигидропиридиновые) в качестве препаратов с наилучшей це-

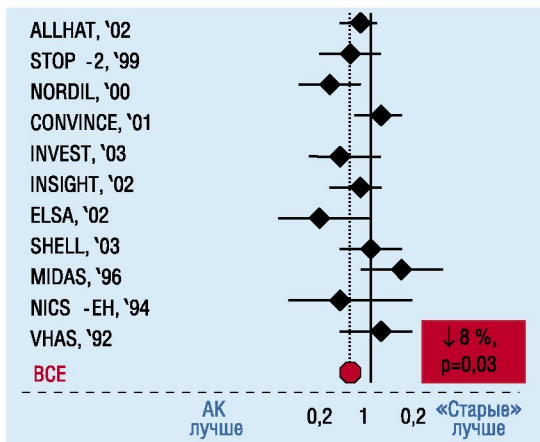


Рис. 6. Частота развития инсульта на фоне режимов гипотензивной терапии, основанной на АК и «старых» препаратов (результаты мета-анализа Staessen J. et al., 2005)

ребропротективной эффективностью, что подчеркнуто в европейских рекомендациях ESH/ESC (2007) [27].

Проспективное рандомизированное двойное слепое исследование LIFE, в которое было включено 9193 больных в возрасте 55–80 лет с АГ и признаками гипертрофии левого желудочка, расставило все точки над «I» в отношении сравнительной эффективности «старого» БАБ атенолола и «нового» блокатора ангиотензиновых рецепторов (БАР) лосартана предупреждать развитие МИ [11]. Риск развития инсульта в группе лосартана достоверно снизился на 25% по сравнению с группой атенолола. Чуть позже еще один представитель класса БАР валсартан продемонстрировал сходную эффективность с «эталонным» в отношении профилактики инсульта АК амлодипином в исследовании VALUE [24]. В уже упоминавшемся мета-анализе BPLTTC (2003) было показано, что БАР снижают риск возникновения МИ на 21% по сравнению со всеми остальными классами гипотензивных средств [7]. Вместе с тем, следует также упомянуть о последнем из опубликованных рандомизированных исследований ONTARGET с участием 25 619 лиц старше 55 лет высокого кардиоваскулярного риска, результаты которого были доложены в марте 2008 г. S. Yusuf на ежегодной сессии Американской коллегии кардиологов [25]. Обследуемые пациенты были разделены на три подгруппы в зависимости от режимов терапии, основанных соответственно на ИАПФ рамиприле, БАР телмисартане или комбинации обоих препаратов. В результате исследования не было обнаружено преимуществ БАР по сравнению с ИАПФ либо комбинированным лечением с точки зрения профилактики инсульта.

Различная степень cerebroпротективной активности разных групп препаратов сегодня объясняется их отличием в воздействии на ренин-ангиотензиновую систему. Препараты, в результате действия которых происходит увеличение уровня ангиотензина-II (Д, АК, БАР), обладают доказано лучшей cerebroпротективной эффективностью в отличие от средств, уменьшающих уровень

ангиотензина-II. Полагают, что непосредственный механизм защитного действия последнего гормона связан с констрикцией более крупных церебральных артерий, что предупреждает дистальное русло от образования аневризм Шарко-Бушара и их разрывов [3, 8].

Ранее уже упоминалось, что в подавляющем большинстве случаев для достижения целевого АД требуется применение комбинации антигипертензивных препаратов. В этой связи чрезвычайно важными представляются результаты исследования ASCOT-BPLA с участием 19257 больных с АГ старше 40 лет, в котором исходно проверялась гипотеза о различной эффективности комбинации «старых» (Д+БАБ) и «новых» (АК+ИАПФ) препаратов [17]. Оказалось, что риск развития МИ в группе комбинированной терапии «новыми» препаратами высоко достоверно снизился на 23%. Причем, различиями в достигнутом уровне АД между группами можно было объяснить лишь часть разницы в частоте развития инсультов (не более 11–14%). Остальная часть разницы была объяснена наличием органопротективных свойств амлодипина и периндоприла.

Таким образом, к настоящему времени сложилось представление о том, что предлагаемые в качестве препаратов первой линии классы гипотензивных средств обладают разным cerebroпротективным потенциалом. С этой точки зрения более предпочтительными выглядят БАР, АК и Д, причем, первые два класса, по-видимому, следует признать «эталонными» в отношении способности предупреждать развитие МИ.

Однако, все, что было сказано ранее о cerebroпротективной способности различных препаратов и их комбинаций, относилось к первичной профилактике инсульта. Вторичная профилактика МИ имеет ряд отличий и особенностей, обусловленных, в первую очередь тем, что пациенты, перенесшие острое нарушение мозгового кровообращения, имеют более выраженные структурно-функциональные повреждения центральной нервной системы, а также дисбаланс регуляторных систем, в том числе контролирующих уровень АД.

И в этой связи представляется целесообразным найти ответы на ключевые вопросы, возникающие при лечении подобной популяции пациентов. *Первый.* Существует ли выгода от снижения АД у лиц, перенесших инсульт? *Второй.* При каком уровне исходного АД следует начинать гипотензивную терапию? *Третий.* Какой целевой уровень АД требуется достичь, и должен ли он быть универсальным для всех пациентов этой группы? *Четвертый.* Существуют ли преимущества каких-либо препаратов?

Связь между уровнем АД и риском повторного инсульта остается столь же сильной, как и при первичном нарушении мозгового кровообращения [2, 20], поэтому вопрос о необходимости антигипертензивного лечения у лиц, перенесших МИ, вполне правомерен. Положительный ответ на него был получен в мета-анализе T. Robinson и соавт. (2004) исследований, в которых сравнивалась

эффективность гипотензивных средств против плацебо (рис. 8) [19]. В целом гипотензивная терапия привела к достоверному снижению относительного риска развития повторного инсульта на 24% по сравнению с плацебо. Особенно значимыми оказались результаты исследования PROGRESS, в котором на фоне комбинированного лечения периндоприлом и индапамидом удалось достичь 43%-го снижения риска повторного МИ, фатального/инвалидизирующего МИ – на 38%, а геморрагического МИ – на 50% [18]. Помимо редукции вероятности развития инсульта антигипертензивная терапия у лиц, перенесших нарушение мозгового кровообращения в анамнезе, ассоциируется со снижением риска развития сердечных событий [27].

Ответ на второй вопрос был убедительно продемонстрирован в том же исследовании PROGRESS (рис. 9) [18]. Оказалось, что выгода от дополнительного снижения АД имеется как у лиц с АГ, так и у пациентов с высоким нормальным АД. При этом, подтвердился известный тезис о том, чем выше исходный уровень АД, тем большей пользы можно достичь при снижении этого показателя. Результаты этого исследования нашли свое отражение и в официальном рекомендательном документе ESH/ESC (2007), где даются указания на желательность антигипертензивного лечения не только у пациентов с АГ, но и у лиц с нормальным повышенным АД [27].

В последних отечественных [1] и европейских [27] рекомендациях по диагностике и лечению АГ в качестве

целевого уровня АД предлагается его значения $\leq 130/80$ мм рт. ст. Однако следует признать, что в реальной клинической практике достижение таких цифр АД у многих пациентов может оказаться крайне затруднительным. В вышеупомянутых документах указывается на то, что снижение систолического АД зачастую достигается намного сложнее, чем диастолического. Кроме того, во многих случаях переносимость низких значений АД значительно хуже, чем привычных САД 140–160 мм рт. ст., особенно у лиц пожилого возраста, которые составляют большинство больных с МИ.

Кроме того, такой универсальный подход к уровню целевого АД подвергается некоторому сомнению. На основании анализа литературных данных, посвященных определению оптимального АД у лиц, перенесших нарушение мозгового кровообращения, в зависимости от состояния проходимости магистральных артерий головы, исходной степени АГ, а также типа инсульта, проф. А.В. Фонакин (2007) пришел к выводу о целесообразности определения различных целевых уровней АД в зависимости от вышеперечисленных факторов. Автор считает, что для пациентов с ишемическими церебральными событиями в анамнезе следует стремиться к достижению трех основных целевых уровня систолического АД:

- систолическое АД 150–160 мм рт.ст. как минимально допустимое – для пациентов с АГ III степени и/или симптомным двусторонним каротидным стенозом $\geq 70\%$;
- систолическое АД 135–140 мм рт.ст. – для больных с АГ II степени и/или симптомным односторонним каротидным стенозом $\geq 70\%$;
- систолическое АД 120–130 мм рт.ст. – для пациентов с АГ I степени, высоким нормальным АД и отсутствием выраженного поражения магистральных артерий головы, а также для больных, перенесших геморрагический инсульт.

Более того, в исследовании MOSES было впервые продемонстрировано, что снижение САД ниже 120 мм рт. ст. сопровождается повышением риска повторного церебрального события [21].

В рекомендациях Европейской организации по инсульту (2008) указывается, что абсолютные значения

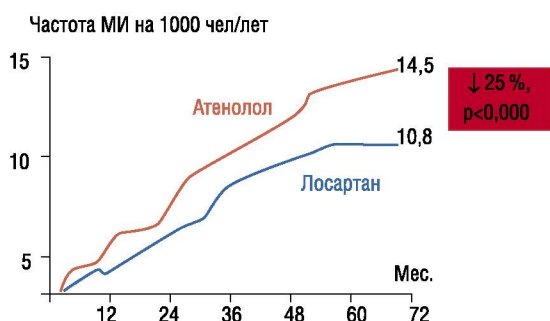


Рис. 7. Частота развития инсульта на фоне режимов гипотензивной терапии, основанной на Атенололе и Лозартане в исследовании LIFE

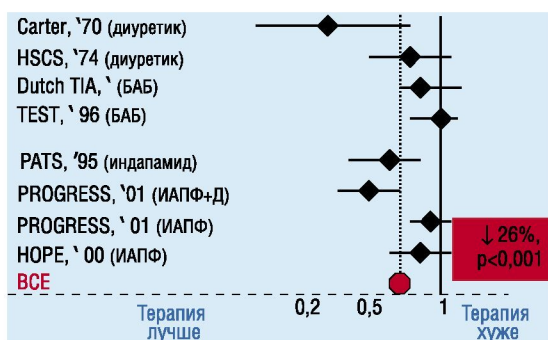


Рис. 8. Частота развития повторного инсульта в различных исследованиях у лиц с анамнезом нарушения мозгового кровообращения (мета-анализ Robinson T. et al., 2004)

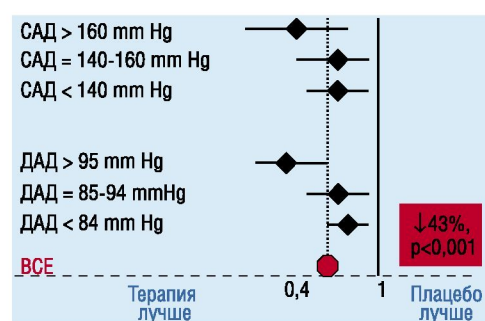


Рис. 9. Риск развития повторного инсульта в зависимости от исходного уровня систолического (САД) или диастолического (ДАД) артериального давления в исследовании PROGRESS

целевого АД и степень его снижения неизвестны и должны быть индивидуализированы, однако подчеркивается тезис о пользе уменьшения АД на 10/5 мм рт. ст. от исходного уровня [12]. Акцентируется внимание на том, что у больных с гемодинамическим типом инсульта, а также у лиц с билатеральным стенозом сонных артерий не следует значительно снижать АД.

Ну и, наконец, четвертый вопрос – о наличии каких-либо преимуществ одних препаратов над другими – один из наиболее сложных и малоизученных. В уже упоминавшихся отечественных и европейских рекомендательных документах [1, 27] подчеркивается, что в настоящее время доказанным можно считать необходимость снижения АД. Однако данных о различной церебропротективной эффективности разных классов препаратов во вторичной профилактике инсульта явно недостаточно и поэтому могут быть использованы все классы антигипертензивных препаратов и их рациональные комбинации.

Первые исследования по вторичной профилактике инсульта (Carter A.B., 1970; HSCSG, 1974) весьма убедительно продемонстрировали высокую эффективность тиазидных диуретиков в этом вопросе [9, 13]. Чуть позже в исследовании PATS (1995) был подтвержден церебропротективный потенциал тиазидоподобного диуретика индапамида [16]. В то же время, в проекте Dutch TIA (1992) прием бета-адреноблокаторов сопровождался незначительным и недостоверным снижением риска повторного инсульта [22].

Особый интерес представляют данные исследования PROGRESS [18]. В это исследование были рандомизированы 6105 пациентов, перенесших нарушение мозгового кровотока в течение 5 лет до включения с целью сравнения двух тактик – активной терапии (ИАПФ периндоприл с возможным добавлением диуретика индапамида) и плацебо. Средняя длительность наблюдения составила 3,9 лет. В группе активной терапии на фоне большего снижения АД удалось достичь достоверного снижения риска повторного инсульта на 28% по сравнению с плацебо. Однако наибольшие дискуссии разгорелись при раздельном анализе эффективности внутри группы активной терапии – ИАПФ против Д или их комбинации. Оказалось, что в группе комбинированного лечения периндоприлом и индапамидом риск повторного инсульта снизился на 43% ($p < 0,05$), тогда как в группе периндоприла снижение составило лишь 15% и было недостоверным. Было высказано мнение, что достигнутые положительные эффекты в данном исследовании были достигнуты, в основном благодаря индапамиду. В качестве аргумента приводилось исследование PATS [16], где была продемонстрирована способность индапамида снижать риск повторных цереброваскулярных событий у лиц, перенесших инсульт или ТИА, на 29% при снижении АД всего лишь на 5/2 мм рт. ст. от исходного уровня. В исследовании PROGRESS периндоприл показал сходную гипотензивную эффективность (снижение АД на 4,9/2,8 мм рт. ст.), однако при этом снижение риска инсульта оказалось значительно меньшим и не достоверным по

сравнению с плацебо. Тогда же высказана мысль, что индапамид (или его комбинация с ИАПФ) превосходит ИАПФ по церебропротективному потенциалу во вторичной профилактике инсульта. В то же время, следует подчеркнуть, что в этом исследовании исходно не планировалась оценка сравнительной эффективности разных препаратов у лиц, перенесших инсульт.

Данные вышеперечисленных исследований заставили вновь обратиться к гипотезе А. Фурнье, объяснявшей различную эффективность различных классов препаратов в первичной профилактике инсультов разной способностью влияния на активность ренин-ангиотензиновой системы из-за стимуляции рецепторов 2-го типа к ангиотензину-II. В частности, было показано, что препараты, которые повышают уровень этого нейrogормона (Д, АК, БАР) обладают лучшей церебропротективной эффективностью, чем классы средств, не обладающие подобными свойствами (БАБ, ИАПФ).

Первым исследованием, в котором исходно была поставлена задача изучения преимуществ того или иного препарата у лиц, перенесших инсульт или транзиторную ишемическую атаку, стало MOSES [21]. Это проспективное, рандомизированное, контролируемое испытание, в которое вошли 1405 больных с АГ I-II ст. из 312 центров Германии и Австрии. Исходный уровень АД в обеих группах, рандомизированных для приема эпросартана против нитрендипина, был сопоставимым и составил 151,9/87,5 мм рт. ст. и 152/87 мм рт. ст. соответственно. К концу исследования монотерапия имела место в 34,4% и 33,1% соответственно, а целевое систолическое АД менее 140 мм рт. ст. сохранялось у 72,6% пациентов группы эпросартана и 73,3% соответственно. Было установлено, что в группе эпросартана наблюдалось высоко достоверное снижение общей смертности на 21% и повторных цереброваскулярных событий (инсультов и транзиторных ишемических атак) на 25% ($p < 0,01$, рис. 10).

Эти данные стали весомым аргументом в пользу выбора именно БАР в качестве в качестве гипотензивных препаратов выбора при вторичной профилактике инсультов. Однако в 2008 г. были опубликованы результаты испытания PROFESS [26], в котором изучалась эффектив-

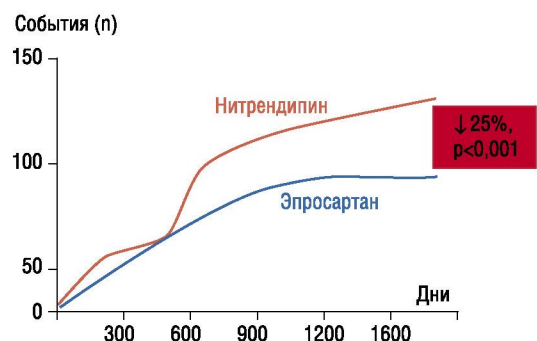


Рис. 10. Частота повторных инсультов и транзиторных ишемических атак у больных с АГ, получавших эпросартан или нитрендипин в исследовании MOSES

ность БАР телмисартана в профилактике повторного инсульта, других сердечно-сосудистых событий и диабета при его назначении в первые 4 месяца после инсульта. В 695 центрах 35 стран, в т.ч. России, было включено 20 332 пациента, разделенных на две сопоставимых по возрасту и полу группы – приема телмисартана и плацебо. Несмотря на достоверно более выраженное снижение АД в группе активной терапии, частота первого повторного инсульта зафиксирована у 8,7% пациентов в группе БАР против 9,2% больных в группе плацебо ($p=0,23$). Вторичный анализ продемонстрировал сходную эффективность телмисартана и плацебо в первые 6 месяцев терапии (3,4% против 3,2% в контроле). Однако спустя 6 месяцев эффективность БАР оказалась несколько выше (5,3% против 6,0%, $p=0,04$). Частота основных сердечно-сосудистых событий между группами также оказалась сопоставимой и статистически не значимой – 13,5% в группе телмисартана против 14,5% в группе плацебо. И вновь в первые 6 месяцев межгрупповых различий не было (4,7% против 4,3% в контроле), но спустя 6 месяцев БАР был несколько более эффективным (8,8% против 10,1% в контроле, $p=0,004$). Коррекция на различия в уровнях АД существенно не изменила полученных результатов ни для инсульта, ни для основных сердечно-сосудистых событий. Данные этого проекта ставят под сомнение тезис о наличии класс-специфичных эффектов всех представителей БАР, по крайней мере, у больных с перенесенным нарушением мозгового кровообращения в анамнезе.

Таким образом, вопрос предпочтительного выбора антигипертензивного препарата у лиц, перенесших инсульт или ТИА, в настоящее время еще нельзя считать решенным. Тем не менее, результаты проведенных исследований позволяют, на наш взгляд, в качестве препаратов первой линии сделать выбор в пользу тиазидных (а также тиазидоподобного индапамида) диуретиков или блокатора ангиотензиновых рецепторов эпросартана. Не следует с этой целью применять телмисартан, а также бета-адреноблокаторы. В рекомендациях ВНОК по АГ 2008 г. [1] подчеркивается нецелесообразность назначения препаратов, вызывающих ортостатическую гипотонию. Этот эффект наиболее выражен у альфа-адреноблокаторов. В случае недостаточного снижения АД в качестве второго шага целесообразна комбинация Д и БАР. Кроме того, выбор конкретного препарата должен осуществляться с учетом целого ряда других факторов, таких как сопутствующая патология (н-р, при наличии клинически выраженной ИБС следует комбинировать препараты первой линии с бета-адреноблокаторами или антагонистами кальция), суточный профиль АД (н-р, при варианте «night-peaker» целесообразно назначение препарата в вечерние часы для того, чтобы максимальный гипотензивный эффект был реализован в ночные часы, а также для профилактики значительных утренних подъемов АД) и др.

Литература

1. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертензии и Всероссийского на-

учного общества кардиологов 2008. Приложение к журналу Кардиоваскулярная терапия и профилактика.

2. Конради А.О. Артериальная гипертензия у больных, перенесших инсульт. Сердце 2006; 5 (4): 184–6.
3. Котовская Ю.В., Кобалава Ж.Д. Комбинированная терапия артериальной гипертензии и цереброваскулярная болезнь. Сердце 2005; 4 (3): 142–50.
4. Сковрцова В.И. Инсульт – мультидисциплинарная проблема (часть I). Ж. Неврологии и психиатрии им. С.С. Косакова. 2007; 25–7.
5. Сковрцова В.И., Стаховская Л.В., Айриян Н.Ю. Проблема инсульта в Российской Федерации. Сердце. 2005; 4 (6): 309–11.
6. ALLHAT Collaborative Research Group. JAMA. 2002; 288: 2981–2997
7. Blood Pressure-Lowering Treatment Trialists Collaboration. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively designed overviews of randomized trials. Lancet 2003; 362: 1527–45.
8. Brown M.J, Brown J. Does angiotensin II protect against strokes? Lancet. 1985; 291: 97–104.
9. Carter A.B. Hypotensive therapy in stroke survivors. Lancet 1970; 1: 485–9.
10. Collins R, Peto R., MacMahon S. et al. Blood pressure, stroke and coronary heart disease. Part 2 Short-term reductions in blood pressure: Overview of randomised drug trials in their epidemiologic context. Lancet, 1990; 335: 827–38.
11. Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. Lancet 2002; 359: 995–1003.
12. Guidelines for Management of Ischaemic Stroke and Transient Ischaemic Attack 2008 The European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee and the ESO Writing Committee. Cerebrovasc Dis 2008; 25: 457–507.
13. Hypertension-Stroke Cooperative Study Group. Effect of antihypertensive treatment on stroke recurrence. JAMA. 1974; 229: 409–18.
14. Medical research council working party. Medical research council trial to treatment of hypertension in older adults: principal results. BMJ. 1992; 304: 405–12.
15. MRC Working Party. Medical Research Council Trial of treatment of hypertension in older adults: principal results. Br Med J 1992; 304:405–12.16.
16. PATS Collaborative Group. Post-stroke antihypertensive treatment study. A preliminary result. Chin Med J. 1995; 108: 710–17.
17. Poulter N, Sever P. Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial. History, results and implications for the management of high blood pressure. Birmingham: Sherborne Gibbs Ltd 2005.
18. PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood pressure-lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. Lancet 2001; 358: 1033–41.
19. Robinson TG, Potter JF. Blood pressure in acute stroke. Age and Ageing 2004; 33: 6–12.
20. Rogers A, MacMahon S, Gamble G, et al. Blood pressure and the risk of stroke in patients with cardiovascular disease. BMJ 1996; 313: 147.
21. Schrader J, Luders S, Kulschewski A, et al. Morbidity and Mortality after Stroke-Eprosartan Compared With Nitrendipine for Secondary Prevention (MOSSES). Stroke. 2005; 36: 1218–1226.
22. Silent stroke in patients with transient ischemic attack or minor ischemic stroke. The Dutch TIA Trial Study Group. Stroke 1992; 23(9): 1220–4.
23. Staessen J., Li Y., Thijs L. et al. Blood pressure reduction and cardiovascular prevention: an update including the 2003–2004 secondary prevention trials. Hypertens Res. 2005; 28(5): 385–407.
24. Stevo Julius S., Kjeldsen S., Brunner H. et al. Value Trial: long-term blood pressure trends in 13449 patients with hypertension and high cardiovascular risk. Am J Hypertens 2003; 16: 544–48.
25. The ONTARGET Investigators. Telmisartan, ramipril or both in patients at high risk for vascular events // N. Engl. J. Med. – 2008. – Vol. 358. – P. 1547–59.
26. Yusuf S., Diener H.-C., Sacco R.L. et al. Telmisartan to Prevent Recurrent Stroke and Cardiovascular Events. N Engl J Med. September 18, 2008; 359: 1225–37.
27. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). Journal of Hypertension 2007; 25: 1105–87.

Контактная информация

Линчак Р.М.

Национальный медико-хирургический Центр им. Н.И. Пирогова
105203, г. Москва, ул. Нижняя Первомайская, 70

ruslanlinchak@mail.ru