

Гиляревский С. Р.

НИИ «Скорой помощи» им. Н. В. Склифосовского, 129090, Москва, Б. Сухаревская пл., д. 3.

«ДОРОЖНАЯ КАРТА» ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ РАЗВИТИЯ ТЯЖЕЛЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ С ПОМОЩЬЮ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНЫХ СРЕДСТВ: ДВА ПУТИ – ОДНО РЕШЕНИЕ

УДК 616.12–085

АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ, МИКРОАЛЬБУМИНУРИЯ, САХАРНЫЙ ДИАБЕТ, СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ
ARTERIAL HYPERTENSION, MICROALBUMINURIA, DIABETES MELLITUS, HEART FAILURE

РЕЗЮМЕ

Несмотря на достаточно большое число исследований, в которых предпринималась попытка доказательства эффективности применения антигипертензивных средств для профилактики развития тяжелых осложнений ССЗ, в ходе выполнения далеко не всех клинических испытаний удалось подтвердить гипотезу об эффективности исследуемых препаратов. Сочетанное применение индапамида и периндоприла, несомненно, занимает особое место среди тактик применения антигипертензивных препаратов. Прежде всего за счет успешной доказательной истории: результаты нескольких клинических рекомендаций, рассмотренных ранее, свидетельствовали об эффективности и безопасности сочетанного применения индапамида и периндоприла, как в виде препарата нолипрел, содержащего постоянные дозы индапамида и периндоприла, так и в виде одновременного приема этих средств как отдельных препаратов.

SUMMARY

Despite quite a great number of the studies, within the framework of which attempts were made to prove the efficiency of antihypertensive drug administration for the prevention of severe complications of the cardiovascular diseases, not all clinical studies managed to confirm the hypothesis about efficiency of the investigated drugs. combined administration of Indapamid and Perindopril undoubtedly has a special place among the approaches of antihypertensive drug administration. First of all, due to a successful evidence based history: the results of several clinical recommendations considered earlier proved the efficiency and safety of combined administration of Indapamid and Perindopril, both as Noliprel containing fixed doses of Indapamid and Perindopril and as separate drugs administered simultaneously.

«В американской культуре термин «Дорожная карта» (Roadmap) в одном из переносных смыслов значит «план, как двигаться дальше», планы на будущее, на перспективу; наглядное представление сценария развития»

Википедия

«Дорожная карта» профилактики осложнений ССЗ с помощью антигипертензивных средств у больных СД 2 типа

Диабетическая нефропатия становится все более частой причиной развития терминальной стадии почечной недостаточности [1]. Особенно тесная связь отмечается между уровнем АД и вероятностью ухудшения функции почек. В мире существует однозначное мнение экспертов, входящих в состав комитетов по созданию клинических рекомендаций, о том, что уровень АД у больных с СД и хроническими заболеваниями почек должен достигать 130/80 мм рт. ст. или менее [2].

Микроальбуминурия (МАУ) относится к прогностическим факторам развития диабетической нефропатии и преждевременного развития ССЗ [3–5]. В связи с этим, в соответствии с Европейскими рекомендациями по лечению АГ и Американскими стандартами по лечению СД, больным СД показано применение тестов для определения МАУ [6, 7].

Повышенная активность ренин-ангиотензиновой системы влияет на ухудшение функции почек у больных диабетической нефропатией и больных с 3 и 4 стадией хронического заболевания почек при наличии МАУ или макроальбуминурии [8, 9]. Применение иАПФ и блокаторов рецепторов АП

(БРА) приводит к замедлению темпов снижения скорости клубочковой фильтрации и скорости экскреции альбумина. Лечение больных с ранними стадиями заболевания может иметь преимущества. Прием иАПФ приводит к увеличению периода до развития МАУ у больных АГ, СД, нормаальбуминурией и нормальной функцией почек [10]. Эффективность применения нолипрела форте у широкого круга больных СД 2 типа была доказана в ходе выполнения исследования ADVANCE [11]. Результаты этого исследования свидетельствовали о том, что добавление к стандартной терапии больных СД 2 типа комбинированного препарата, содержащего постоянные дозы периндоприла и индапамида, по сравнению с плацебо не только хорошо переносится и приводит к снижению риска развития тяжелых осложнений сосудистых заболеваний, включая снижение общей смертности на 14%, но также обуславливает снижение частоты развития МАУ на 21%.

Однако оставалось неизвестным, приводит ли применение БРА к такому же эффекту у больных с ранними стадиями СД [12, 13]. В ходе выполнения исследования ROADMAP (Randomized Olmesartan And Diabetes MicroAlbuminuria Prevention) предполагалось проверить гипотезу о том, что прием олмесартана медоксомила по 40 мг/сут по сравнению с плацебо предупреждает развитие МАУ или увеличивает продолжительность периода до развития МАУ у больных СД 2 типа с нормаальбуминурией и является хотя бы одним дополнительным ФР развития осложнений ССЗ. Оценивались комбинированный показатель частоты развития осложнений ССЗ и смертности от осложнений ССЗ, а также частота развития осложнений почечных заболеваний. В исследование включали пациентов в возрасте 18–75 лет с СД 2 типа. Кроме того,

для включения в исследование у больных должны были отмечаться нормаальбуминурия и хотя бы один дополнительный ФР развития ССЗ – дислипидемия, АГ, ожирение или курение более 5 сигарет в день.

Больных распределяли в группу приема олесартана по 40 мг 1 раз в сутки (n=2232) или группу приема плацебо (n=2215). Если в ходе выполнения исследования выявлялась МАУ, больных переводили на открытый прием олесартана в дозе 40 мг/сут. Средний уровень АД в группе олесартана достигал 125,7/74,3 мм рт. ст., в группе плацебо – 128,7/76,2 мм рт. ст. Через 48 мес после рандомизации уровень АД менее 130/80 мм рт. ст. в группе олесартана и группе плацебо достигался почти у 80 и 71% больных соответственно.

Основной показатель времени до выявления МАУ в группе олесартана по сравнению с группой плацебо увеличился на 23% (отношение риска 0,77 при 95% ДИ от 0,63 до 0,94; p=0,01). Однако в группе олесартана по сравнению с группой плацебо больше больных умерло от осложнений ССЗ (15 и 3 больных соответственно; p=0,01), что в основном было обусловлено развитием смертельного ИМ в группе олесартана при отсутствии таких неблагоприятных исходов в группе плацебо, а также более высокой частотой внезапной смерти в группе олесартана по сравнению с группой плацебо (такой исход развивался у 7 и 1 больного соответственно). Наибольшее число смертельных исходов (12 из 18) отмечалось в подгруппе больных (n=1104), у которых до включения в исследование диагностировалась ИБС.

На основании анализа результатов исследования ROADMAP, эксперты Администрации США по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов не одобрили олесартан к применению в качестве препарата для профилактики МАУ у больных СД 2 типа [14].

Таким образом, при выборе антигипертензивного препарата для лечения больного с СД 2 типа следует учитывать не только его влияние на МАУ, но в первую очередь – на риск смерти. Применение БРА олесартана в ходе исследования ROADMAP сопровождалось снижением частоты развития МАУ, но увеличением риска смерти от осложнений ССЗ. В то же время результаты исследования ADVANCE свидетельствовали о том, что применение нолипрела форте у широкого круга больных СД 2 типа приводит как к снижению частоты развития МАУ, так и общей смертности и смертности от осложнений ССЗ.

«Дорожная карта» профилактики развития повторного инсульта за счет применения антигипертензивных средств

Инсульт – вторая среди наиболее частых причин смерти: в мире ежегодно от инсульта умирают около 5 млн. человек [15]. Кроме того, около 15 млн. человек переносят несмертельный инсульт, после которого примерно у 30% больных сохраняются признаки инвалидности. АГ рассматривается, как наиболее сильный прогностический фактор развития инсульта, а снижение уровня АД, особенно при его выраженном повышении (например, при уровне САД выше 160 мм рт. ст.), приводит к снижению риска развития инсульта [16]. В ходе выполнения исследования PROGRESS (Perindopril pROtection aGainst REcurrent Stroke Study) [17] снижение АД с помощью сочетанного применения иАПФ и диуретика приводило к снижению риска развития повторного инсульта.

Результаты нескольких других исследований стали основанием для предположения о том, что применение блокаторов ренин-ангиотензиновой системы может быть эффективным у больных с инсультом за счет дополнительных механизмов действия, которые не зависят от гипотензивного эффекта [18]. В ходе выполнения исследования HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation) применение иАПФ рамиприла приводило к снижению частоты развития инсульта у больных с ранее диагностированными ССЗ или СД, при котором имеется высокий риск развития осложнений, несмотря на небольшое снижение уровня АД; причем снижение риска развития инсульта отмечалось как у больных с ранее перенесенным инсультом, так и в его отсутствие [19, 20]. Результаты другого, более позднего исследования [21] свидетельствовали о том, что применение эпросартана по сравнению с АСа²⁺ приводит к снижению общей частоты развития повторного инсульта и преходящего нарушения мозгового кровообращения (но не первого повторного инсульта) у больных с ранее перенесенным инсультом, несмотря на одинаковое снижение АД. В ходе выполнения одного небольшого исследования применение БРА, начатое вскоре после инсульта, приводило к снижению смертности и частоты развития осложнений ССЗ, несмотря на отсутствие снижения АД [22]. Следует отметить, что в большинстве случаев больных включали в эти исследования через несколько месяцев или лет после перенесенного инсульта. В то же время возможные преимущества приема БРА в ранние сроки после инсульта не были точно установлены.

Напомним еще раз, что результаты исследования PROGRESS [17], включавшего больных, ранее переносивших инсульт или преходящее нарушение мозгового кровообращения (ПНМК), свидетельствовали о том, что использование гибкого режима антигипертензивной терапии, включавшей периндоприл во всех случаях и индапамид у 58% участников, приводило к снижению АД в среднем на 9/4 мм рт. ст. и риска развития инсульта более чем на 25%. В целом в ходе исследования в течение 4 лет ежегодная частота развития инсульта снизилась с 3,8 до 2,7%. Отмечалось снижение риска развития как смертельного инсульта или инсульта, приводящего к инвалидности, так и риска развития менее тяжелого инсульта, а также снижение риска развития как ишемического инсульта, так и внутримозгового кровоизлияния.

Следует отметить, что риск развития инсульта снижался не только в тех случаях, когда считалось, что у больных имеется АГ, но и у больных с нормальным АД, т. е. в подгруппе больных, у которых при включении в исследование средний уровень АД был 136/79 мм рт. ст. Снижение относительного риска инсульта было сходным при ишемическом и геморрагическом характере ранее перенесенного сосудисто-мозгового заболевания, при включении в исследование вскоре после последнего нарушения мозгового кровообращения или в отдаленные сроки после его развития, а также у больных, которые принадлежали к восточной или западной популяции. Кроме снижения риска развития инсульта, отмечалось снижение почти на 25% риска развития тяжелых осложнений ИБС и сходное снижение риска развития любого тяжелого осложнения сосудистого заболевания.

Такое преимущество исследуемых режимов терапии было достигнуто у больных, которые получали также стандартную терапию, включавшую антиагреганты в большинстве случаев ранее перенесенного ишемического инсульта или ПНМК, а около 50% – гипотензивные препараты, отличные от исследуемых. Польза от применяемой терапии отмечалась на фоне

низкой частоты прекращения приема исследуемых препаратов, связанной с развитием побочных эффектов. Таким образом, полученные результаты позволяли устранить ту клиническую неопределенность, которая существовала по поводу полезности и безопасности использования антигипертензивной терапии у больных, ранее переносивших инсульт (ишемический или геморрагический), а также ПНМК. Более того, полученные в ходе исследования данные об эффективности терапии как при наличии АГ, так и в ее отсутствие, свидетельствуют о том, что результаты ранее выполненных обсервационных исследований [23], указывающие на наличие отрицательной связи между уровнем АД и риском развития повторного инсульта у больных без АГ, были обусловлены вмешивающимися факторами. Это еще раз подчеркивает важность полученных в ходе этого РКИ данных, как о направлении, так и выраженности лечебного эффекта [24, 25].

В то же время в ходе выполнения исследования PRoFESS (Prevention Regimen for Effectively avoiding Second Strokes) [26], которое продолжалось в течение 2,5 лет, применение БРА телмисартана по 80 мг/сут по сравнению с плацебо в дополнение к другим антигипертензивным препаратам в ранние сроки после развития инсульта не приводило к статистически значимому снижению риска развития повторного инсульта, тяжелых осложнений ССЗ или частоты развития новых случаев СА. Следует отметить, что различие между группами по уровню САД в целом достигало лишь 3,8 мм рт. ст., а ДАД – 2,0 мм рт. ст.

Точно также небольшое снижение АД с помощью БРА кандесартана не приводило к положительным эффектам у больных с повышенным АД в острой фазе инсульта в ходе выполнения исследования SCAST (Scandinavian Candesartan Acute Stroke Trial) [27]. Более того, полученные данные позволяют предположить, что прием кандесартана по сравнению с плацебо оказывает отрицательное действие в такой клинической ситуации.

Следует отметить трудность сравнения результатов трех клинических испытаний антигипертензивных средств, посвященных оценке эффективности их применения с целью вторичной профилактики инсульта по сравнению с плацебо. Эти исследования различались по срокам начала терапии после перенесенного инсульта, особенностям базовой терапии в обеих группах, а также по выраженности различий в уровне АД между группой вмешательства и контроля. Однако как бы том ни было, исследование PROGRESS, в ходе которого сочетанное применение периндоприла и индапамида приводило к статистически значимому снижению риска развития повторного инсульта, остается единственным успешным испытанием антигипертензивных средств для вторичной профилактики инсульта.

«Дорожная карта» профилактики развития осложнения у больных АГ 80 и более лет

Известно, что снижение АД эффективно для профилактики инсульта и других осложнений сосудистых заболеваний, включая СН [28]. В течение последнего десятилетия появились данные о преимуществах применения антигипертензивной терапии в различных группах больных АГ и при использовании широкого спектра препаратов [29]. Однако в клинических рекомендациях, как опубликованных ранее [30], так и относительно недавно [6], указывалось на отсутствие убедительных данных об эффективности лечения АГ у больных 80 лет и старше. Хотя установлено, что риск развития инсульта постепенно увеличивается с повышением АД более 115/75 мм рт. ст., сила

связи между уровнем АД и риском развития инсульта уменьшается с увеличением возраста [28]. Результаты эпидемиологических исследований почти во всех случаях свидетельствовали об обратной связи между уровнем АД и риском смерти у лиц 80 и более лет [31–35], что, возможно, отражает увеличение риска, связанного с применением антигипертензивных препаратов или наличием других заболеваний, при которых отмечается снижение АД (таких как рак, деменция, ИМ и СН).

Результаты ретроспективного когортного анализа данных о больных 80 лет и старше, из которых 84,5% получали антигипертензивные препараты, указывали на меньшую продолжительность жизни у тех, у кого уровень САД был менее 140 мм рт. ст.; причем такие результаты отмечались даже после выполнения анализа с учетом известных ФР смерти [36]. В рандомизированных контролируемых испытаниях, в которые включались больные пожилого возраста, лица в возрасте 80 и более лет обычно не участвовали [11, 12], а если больных такого возраста и включали в исследования, то их число было слишком небольшим для выявления возможных преимуществ терапии [39–42]. Данные, полученные в ходе мета-анализа результатов лечения АГ в этой возрастной группе, свидетельствовали о том, что преимущество терапии, проявлявшееся в снижении риска развития инсульта на 36%, может компенсировать возможное развитие побочных эффектов, за счет которых отмечалось близкое к статистически значимому увеличение общей смертности ($p=0,05$) [43]. Однако такие в целом положительные результаты мета-анализа не были надежными, поскольку добавление данных одного гипотетического правильно спланированного исследования, в ходе выполнения которого эффективность препарата не выявлялась бы, делало результаты мета-анализа статистически незначимыми.

Результаты предварительного исследования HYPET (HYPertension in the Very Elderly Trial) [44] совпадали с данными, полученными при мета-анализе. В обоих случаях они свидетельствовали о том, что лечение АГ приводило к снижению риска развития инсульта, однако при этом увеличивался риск смерти от любой причины; так что на каждый случай инсульта, предотвращенного за счет терапии, приходился один летальный исход по любой другой причине.

Именно в таком контексте было предпринято исследование HYPET, в котором предполагалось оценить относительную эффективность и риск применения антигипертензивных препаратов у больных АГ в возрасте 80 лет или старше.

В исследование включались больные в возрасте 80 лет и старше (возраст подтверждался национальными удостоверениями личности) со стойкой АГ, которую диагностировали при постоянном повышении АД до 160 мм рт. ст.

В соответствии с результатами рандомизации больных распределяли в группу приема индапамида (с длительным высвобождением лекарственного вещества, по 1,5 мг 1 раз в сутки) или группу изолированного применения соответствующего плацебо. Во время каждого визита (или в другое время, выбранное по усмотрению исследователя) при необходимости для достижения желаемого уровня АД к лечению добавляли периндоприл (по 2 или 4 мг 1 раз в сутки) или соответствующее плацебо. Желаемый уровень САД достигал 150 мм рт. ст. и менее, ДАД – менее 80 мм рт. ст.

Эффективность терапии оценивали с помощью основного показателя частоты развития любого инсульта (смертельного и несмертельного), а также дополнительных показателей: общая смертность, смертность от осложнений ССЗ и смертность от инсульта.

Результаты второго промежуточного анализа, выполненного в июле 2007 г. после получения данных о 140 случаях развития инсульта, свидетельствовали о том, что в группе активного лечения по сравнению с группой плацебо отмечалось статистически значимое снижение основного показателя частоты развития любого инсульта (ОР=0,59 при 95% ДИ от 0,40 до 0,88; $p=0,009$), а также о непредполагаемом снижении общей смертности (ОР=0,76 при 95% ДИ от 0,62 до 0,93; $p=0,007$). В связи с этим по этическим соображениям было принято решение о прекращении исследования.

Через 2 года в группе активной терапии и группе плацебо желаемый уровень АД был достигнут у 48,0 и 19,9% больных соответственно ($p<0,001$). К этому времени в группе активной терапии применяли только индапамид, индапамид в сочетании с периндоприлом по 2 мг/сут и индапамид в сочетании с периндоприлом по 4 мг/сут – 25,8, 23,9 и 49,5% больных соответственно; в группе периндоприла частота использования соответствующих плацебо достигала 14,2, 13,4 и 71,8% соответственно. Таким образом, через 2 года более 75% больных в группе активной терапии применяли сочетанную терапию индапамидом и периндоприлом.

В группе активного лечения и группе плацебо смертельный или несмертельный инсульт (частота развития таких исходов была включена в основной комбинированный показатель) развивался у 51 и 69 больных соответственно. (частота развития этих исходов снизилась на 30% при 95% ДИ от -1 до 51%; $p=0,06$). Такие данные соответствовали возможности предотвращения 11 инсультов (при 95% ДИ от 0 до 21) при использовании активной терапии в течение 2 лет у 1000 больных или предотвращению 1 инсульта при лечении в течение такого же периода 94 больных. В целом в ходе выполнения исследования умер 431 больной, а общая смертность достигала 53,1 на 1000 человеко/лет. В группе активного лечения по сравнению с группой плацебо отмечалось статистически значимое снижение общей смертности на 21% (при 95% от 4 до 35%; $p=0,02$). Кроме того, частота развития смертельного инсульта при использовании активного лечения по сравнению с плацебо снижалась на 39% (при 95% ДИ от 1 до 62; $p=0,05$). Однако в группе активного

лечения по сравнению с группой плацебо не было отмечено статистически значимого снижения смертности от осложненных заболеваний сердца и наблюдалась лишь тенденция к снижению смертности от осложнений ССЗ на 23% (при 95% ДИ от -1 до 40; $p=0,06$). В то же время в группе активного лечения отмечалось статистически значимое снижение частоты развития смертельной и несмертельной СН на 64% (при 95% ДИ от 42 до 78; $p<0,001$), а также частоты развития любого осложнения ССЗ (смерть от осложнений ССЗ, инсульт, ИМ или СН) на 3% (при 95% ДИ от 18 до 47%; $p<0,001$).

Преимущества применения активной терапии начинали отмечаться в течение первого года лечения. Комбинированный показатель частоты развития смертельного и несмертельного инсульта, а также общая смертность и смертность от осложнений ССЗ существенно не изменились после выполнения анализа с учетом таких факторов, как пол, возраст, исходный уровень САД в положении больного сидя и ранее перенесенные ССЗ.

Результаты анализа, выполненного в зависимости от реально применявшегося лечения, свидетельствовали о статистически значимом снижении риска развития инсульта в группе активного лечения по сравнению с группой плацебо на 34% (при 95% ДИ от 5 до 5%; $p=0,03$), а также о снижении риска развития СН на 72% (при 95% ДИ от 52 до 83%; $p<0,001$) и риска смерти от осложнений ССЗ на 27% (при 95% ДИ от 3 до 45%; $p=0,03$). Кроме того, применение активной терапии по сравнению с плацебо приводило к статистически значимому снижению общей смертности на 28% (при 95% ДИ от 12 до 41%; $p=0,001$) и смертности от инсульта на 5% (при 95% ДИ от 7 до 67%; $p=0,02$).

Таким образом, впервые были получены данные о том, что применение антигипертензивной терапии с использованием индапамида (как в сочетании с периндоприлом, так и в его отсутствие) у больных в возрасте 80 лет и старше эффективно для снижения риска развития тяжелых осложнений ССЗ. Пока нет других доказательств эффективности применения антигипертензивных средств у больных 80 и более лет, так что сочетание периндоприла и индапамида может считаться терапией первого ряда для лечения АГ в этой возрастной группе.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. USRDS: the United States Renal Data System. *Am J Kidney Dis.* 2003;42 (6 Suppl 5):1–230.
2. Bakris GL, Williams M, Dworkin L et al. Preserving renal function in adults with hypertension and diabetes: a consensus approach. National Kidney Foundation Hypertension and Diabetes Executive Committees Working Group. *Am J Kidney Dis.* 2000;36 (3):646–661.
3. Mogensen CE. Urinary albumin excretion in early and long-term juvenile diabetes. *Scand J Clin Lab Invest.* 1971;28 (2):183–193.
4. Viberti GC, Hill RD, Jarrett RJ et al. Microalbuminuria as a predictor of clinical nephropathy in insulin-dependent diabetes mellitus. *Lancet.* 1982;1 (8287):1430–1432.
5. de Zeeuw D, Parving HH, Henning RH. Microalbuminuria as an early marker for cardiovascular disease. *J Am Soc Nephrol.* 2006;17 (8): 2100–2105.
6. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A et al. 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). *J Hypertens.* 2007;25 (6):1105–1187.
7. Standards of medical care in diabetes – 2009. *Diabetes Care.* 2009;32: (Suppl 1):S13–S61.
8. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med.* 2001;345 (12):861–869.
9. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2001;345 (12):851–860.
10. Ruggenti P, Fassi A, Ilieva AP et al. Preventing microalbuminuria in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2004;351 (19):1941–1951.
11. Patel A; ADVANCE Collaborative Group. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2007;370 (9590):829–840.
12. Bilous R, Chaturvedi N, Sjølie AK et al. Effect of candesartan on microalbuminuria and albumin excretion rate in diabetes: three randomized trials. *Ann Intern Med.* 2009;151 (1):11–20.
13. Mauer M, Zinman B, Gardiner R et al. Renal and retinal effects of enalapril and losartan in type 1 diabetes. *N Engl J Med.* 2009;361 (1):40–51.
14. FDA Drug Safety Communication: Safety Review Update of Benicar (olmesartan) and cardiovascular events. Available at: www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm251268.htm
15. Murray CJL, Lopez AD. Global mortality, disability, and the contribution of risk factors: Global Burden of Disease Study. *Lancet.* 1997;349 (9063):1436–1442.
16. Turnbull F; Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomised trials. *Lancet.* 2003;362 (9395):1527–1535.
17. PROGRESS Collaborative Study Group. Randomised trial of perindopril based blood pressure-lowering regimen among 6108 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet.* 2001;358 (9287):1033–1041.
18. Lonn EM, Yusuf S, Jha P et al. Emerging role of angiotensin-converting enzyme inhibitors in cardiac and vascular protection. *Circulation.* 1994;90 (4):2056–2069.

19. Bosch JJ, Yusuf S, Pogue J et al. Use of ramipril in preventing stroke: double blind randomised trial. *BMJ*. 2002;324 (7339):699–702.
20. Yusuf S, Sleight P, Pogue J et al. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med*. 2000;342 (3):145–153.
21. Schrader J, Luders S, Kulschewski A et al. Morbidity and Mortality After Stroke, Eprosartan Compared with Nitrendipine for Secondary Prevention: principal results of a prospective randomized controlled study (MOSES). *Stroke*. 2005;36 (6):1218–1226.
22. Schrader J, Luders S, Kulschewski A et al. The ACCESS Study: evaluation of Acute Candesartan Cilexetil Therapy in Stroke Survivors. *Stroke*. 2003;34 (7):1699–1703.
23. Irie K, Yamaguchi T, Minematsu K, Omae T. The J-curve phenomenon in stroke recurrence. *Stroke*. 1993;24 (12):1844–1849.
24. Collins R., MacMahon S. Reliable assessment of the effects of treatment on mortality and major morbidity, I: clinical trials. *Lancet*. 2001;357 (9253):373–380.
25. MacMahon S., Collins R. Reliable assessment of the effects of treatment on mortality and major morbidity, II: observational studies. *Lancet*. 2001;357 (9254):455–462.
26. Yusuf S, Diener HC, Sacco RL et al. Telmisartan to prevent recurrent stroke and cardiovascular events. *N Engl J Med*. 2008;359 (12):1225–1237.
27. Sandset EC, Bath PMW, Dalius GB et al. The angiotensin-receptor blocker candesartan for treatment of acute stroke (SCAST): a randomised, placebo-controlled, double-blind trial. *Lancet*. 2011;377 (9767):741–750.
28. Lawes CM, Bennett DA, Feigin VL, Rodgers A. Blood pressure and stroke: an overview of published reviews. *Stroke*. 2004;35 (4):1024–1033.
29. Neal B, MacMahon S, Chapman N. Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood-pressure-lowering drugs: results of prospectively designed overviews of randomised trials. *Lancet*. 2000;356 (9246):1955–1964.
30. 1999 World Health Organization-International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension. Guidelines Subcommittee. *J Hypertens*. 1999;17 (2):151–183.
31. Mattila K, Haavisto M, Rajala S, Heikinheimo R. Blood pressure and five year survival in the very old. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1988;296 (6626):887–889.
32. Langer RD, Criqui MH, Barrett-Connor EL et al. Blood pressure change and survival after age 75. *Hypertension*. 1993;22 (4):551–559.
33. Rastas S, Pirttila T, Viramo P et al. Association between blood pressure and survival over 9 years in a general population aged 85 and older. *J Am Geriatr Soc*. 2006;54 (6):912–918.
34. van Bommel T, Woittiez K, Blauw GJ et al. Prospective study of the effect of blood pressure on renal function in old age: the Leiden 85-Plus Study. *J Am Soc Nephrol*. 2006;17 (9):2561–2566.
35. Satish S, Freeman DH Jr, Ray L, Goodwin JS. The relationship between blood pressure and mortality in the oldest old. *J Am Geriatr Soc*. 2001;49 (4):367–374.
36. Oates DJ, Berlowitz DR, Glickman ME et al. Blood pressure and survival in the oldest old. *J Am Geriatr Soc*. 2007;55 (3):383–388.
37. Coope J, Warrender TS. Randomised trial of treatment of hypertension in elderly patients in primary care. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1986;293 (6555):1145–1151.
38. MRC Working Party. Medical Research Council trial of treatment of hypertension in older adults: principal results. *BMJ*. 1992;304 (6824):405–412.
39. Amery A, Birkenhager W, Brixko P et al. Mortality and morbidity results from the European Working Party on High Blood Pressure in the Elderly trial. *Lancet*. 1985;1 (8442):1349–1354.
40. Dahlof B, Lindholm LH, Hansson L et al. Morbidity and mortality in the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension (STOP-Hypertension). *Lancet*. 1991;338 (8778):1281–1285.
41. SHEP Cooperative Research Group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension: final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). *JAMA*. 1991;265 (24):3255–3264.
42. Staessen JA, Fagard R, Thijs L et al. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension: the Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial investigators. *Lancet*. 1997;350 (9080):757–764.
43. Gueyffier F, Bulpitt C, Boissel JP et al. Antihypertensive drugs in very old people: a subgroup meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet*. 1999;353 (9155):793–796.
44. Bulpitt CJ, Beckett NS, Cooke J et al. Results of the pilot study for the Hypertension in the Very Elderly Trial. *J Hypertens*. 2003 Dec; 21 (12):2409–2417.

МАТЕРИАЛ ПОСТУПИЛ В РЕДАКЦИЮ 06/11/2011