

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

В.Б. Симоненко<sup>1,2</sup>, А.Я. Фисун<sup>1,2</sup>, Е.А. Широков<sup>1</sup>, В.Ф. Жуков<sup>1</sup>, В.А. Игонин<sup>2</sup>,  
И.С. Денищук<sup>1,2</sup>, А.В. Куроедов<sup>1</sup>, Ю.В. Овчинников<sup>1,2</sup>, М.В. Брижан<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Второй Центральный военный клинический госпиталь имени П.В. Мандрыка, <sup>2</sup>Государственный 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<sup>1,2</sup>, A.Ya. Fisun<sup>1,2</sup>, E.A. Shirokov<sup>1</sup>, V.F. Zhukov<sup>1</sup>, V.A. Igonin<sup>2</sup>, I.S. Denishchuk<sup>1,2</sup>,  
A.V. Kuroedov<sup>1</sup>, Yu.V. Ovchinnikov<sup>1,2</sup>, M.V. Brizhan<sup>2</sup>

<sup>1</sup>P.V. Mandryka Second Central Military Clinical Hospital, <sup>2</sup>State 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 ( $\leq 12$  месяцев) перенесли мозговой инсульт (МИ).

**Материал и методы.** Проведено сравнение частоты выявления отдельных факторов риска (ФР), пораженный 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  $64.8 \pm 6.2$  years; Group II - 467 AH patients with S, mean age  $66.2 \pm 4.3$  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  $\beta$ -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 лечения 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 мозговую 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 1) [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 неинвазивным 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 неинвалидирующим 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 пораженный 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 меньше – 24%.

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)	
	Число	Процент	Число	Процент	Число	Процент
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

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

Рис. 2 Частота различных вариантов СПАД у больных АГ, осложненной 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

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 корригирующих 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 гипертонией. *Кремлевская медицина. Клинический вестник* 2003; 2: 21-3.
2. Арабидзе Г.Г., Белоусов Ю.Б., Карпов Ю.А. Артериальная гипертония. Справочное руководство для врачей. Москва «Ремедиум» 1999; 139 с.
3. Варакин Ю.Я., Верещагин Н.В., Арабидзе Г.Г., Суслина З.А. Артериальная гипертония и профилактика инсульта. Москва 1996; 32 с.
4. Верещагин Н.В., Моргунов В.А., Гулевская Т.С. Патология головного мозга при атеросклерозе и артериальной гипертонии. Москва 1997; 228 с.
5. Верещагин Н.В., Суслина З.А., Гераскина Л.А., Фоякин А.В. Антигипертензивная терапия при сосудистой патологии мозга: успехи, спорные и нерешенные вопросы. *Кремлевская медицина. Клинический вестник* 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 гипертонии в Российской Федерации. *Кардиология* 2000; 3: 5-30.
10. Кобалава Ж.Д., Моисеев В.С. Прогресс во вторичной профилактике инсультов (основные результаты исследования PROGRESS). *Клиническая фармакология и терапия* 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 гипертонией. *Кардиоваскулярная профилактика* 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. *Журнал неврологии и психиатрии* 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 гипертонии в России и возможности профилактики. *Терапевтический 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 гипертонии. *Consilium medicum* 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. Kuppens 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 Management* 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