

В.А. Парфенов, С.В. Вербицкая

Кафедра нервных болезней ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва

Профилактика инсульта на основе снижения артериального давления и исследование POWER

Артериальная гипертензия рассматривается как независимый и важнейший фактор риска развития инсульта, а снижение повышенного артериального давления (АД) — как наиболее эффективная профилактика инсульта. Приведены международные рекомендации и результаты крупных рандомизированных плацебоконтролируемых исследований по использованию различных антигипертензивных средств для профилактики инсульта. Обсуждается оптимизация профилактики инсульта в амбулаторной практике. Представлены предварительные результаты исследования POWER, посвященного оценке безопасности и эффективности снижения АД на основе применения эпросартана, блокатора рецепторов к ангиотензину.

Ключевые слова: профилактика инсульта, артериальная гипертензия, антигипертензивные средства, эпросартан, исследование POWER.

Контакты: Владимир Анатольевич Парфенов vladimirparfenov@mail.ru

Blood pressure lowering-based prevention and the POWER trial

V.A. Parfenov, S.V. Verbitskaya

Department of Nervous System Diseases, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow

Arterial hypertension is regarded as an independent and most important risk factor for stroke and its most effective prevention is to lower elevated blood pressure (BP). International guidelines on and the results of large randomized placebo-controlled trials of different antihypertensive drugs used to prevent stroke are given. How to optimize the outpatient prevention of stroke is discussed. The preliminary results of the POWER trial evaluating the safety and efficacy of eprosartan, an angiotensin receptor blocker, in reducing BP are presented.

Key words: stroke prevention, arterial hypertension, antihypertensive agents, eprosartan, POWER trial.

Contact: Vladimir Anatolyevich Parfenov vladimirparfenov@mail.ru

Профилактика инсульта — не только медицинская, но и социальная проблема, потому что инсульт занимает 2–3-е место среди причин смертности населения и 1-е место среди причин инвалидности у людей среднего и пожилого возраста [1–7]. Массовая стратегия профилактики инсульта заключается в достижении позитивных сдвигов благодаря изменению образа жизни, отказу от вредных привычек (курение, злоупотребление алкоголем), рациональному питанию, повышению физической активности, нормализации повышенной массы тела, снижению артериального давления (АД). Стратегия высокого риска предусматривает раннее выявление лиц, имеющих высокий риск развития инсульта (артериальная гипертензия, фибрилляция предсердий, значительный стеноз внутренней сонной артерии и др.), и проведение у них профилактических мероприятий.

Артериальная гипертензия выявляется у 30% населения, при этом ее частота увеличивается в пожилом и старческом возрасте [8]. С учетом увеличения средней продолжительности жизни в ближайшие годы можно ожидать нарастание частоты артериальной гипертензии. Длительное наблюдение людей в возрасте 55–65 лет (Фрамингемское исследование), которые имели нормальное АД, показало, что к 80–85 годам у большинства из них (90%) уже развивается артериальная гипертензия [9].

Артериальная гипертензия — независимый и важнейший фактор риска инсульта

Артериальная гипертензия — независимый и важнейший фактор риска развития инсульта, инфаркта миокарда, других сердечно-сосудистых заболеваний, а также смертности от них [5–7]. Между степенью повышения как систолического, так и диастолического АД и риском инсульта установлена прямая связь во всех возрастных группах. Метаанализ 45 исследований, включавший около 45 000 пациентов с артериальной гипертензией, показал, что повышение диастолического АД на каждые 10 мм рт. ст. ассоциируется с увеличением риска развития инсульта почти в 2 раза [10].

Чем выше АД (начиная с систолического АД >115 мм рт. ст. и диастолического >75 мм рт. ст.), тем больше риск смерти от инфаркта миокарда и инсульта [11]. Повышение систолического АД на 20 мм рт. ст. или диастолического АД на 10 мм рт. ст. примерно в 2 раза увеличивает риск смерти от инфаркта миокарда или инсульта. Увеличение каждого из четырех показателей АД (систолическое, диастолическое, среднее и пульсовое) ассоциируется с риском развития смертельного инсульта.

Статистические расчеты показывают, что вероятность возникновения инсульта максимальна при высокой степе-

ни артериальной гипертензии (АД 180/110 мм рт. ст.). Однако такие пациенты составляют менее четверти всей популяции гипертоников, поэтому среди больных инсультом преобладают лица с мягкой (I степенью) артериальной гипертензией [12].

У больных, перенесших инсульт или транзиторную ишемическую атаку (ТИА), риск развития повторного инсульта также находится в прямой зависимости от уровня как систолического, так и диастолического АД. Чем выше АД после перенесенного инсульта или ТИА, тем больше риск развития повторного инсульта. Повышение уровня систолического АД на 12 мм рт. ст., а диастолического АД на 5 мм рт. ст. ассоциируется с увеличением риска развития инсульта в среднем на 34% [12]. Такая зависимость отмечается у пациентов не только с артериальной гипертензией, но и с нормальным АД после перенесенного инсульта.

Уменьшение риска инсульта на основе снижения артериального давления

Снижение повышенного АД сопровождается уменьшением риска развития инсульта при различной степени артериальной гипертензии во всех возрастных группах, поэтому нормализация АД, требующая в большинстве случаев постоянного приема антигипертензивных средств, — одно из наиболее эффективных направлений профилактики инсульта. В среднем снижение диастолического АД на 5–6 мм рт. ст. ассоциируется с 35–44% снижением частоты развития инсульта [13]. Чем значительнее снижается АД на фоне антигипертензивной терапии, тем более существенно уменьшается риск развития инсульта [14]. Примерно треть (30–40%) инсультов можно предупредить путем постепенного снижения АД [15]. Метаанализ нескольких исследований показывает, что снижение систолического АД на 10 мм рт. ст. и диастолического на 5 мм рт. ст. на 40% уменьшает риск смертельного инсульта и на 30% — риск смерти от инфаркта миокарда или другой сосудистой причины [11].

Нормализация АД может быть достигнута у большинства больных артериальной гипертензией, но в значительной части случаев это требует комбинации двух и более лекарственных средств. Для снижения АД могут быть использованы различные группы антигипертензивных средств, а также их комбинации. Диуретики, бета-адреноблокаторы, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (АПФ), блокаторы рецепторов к ангиотензину II, антагонисты кальция, снижая повышенное АД, уменьшают риск развития инсульта, инфаркта миокарда и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. Конкретные лекарственные средства или их комбинация подбираются индивидуально с учетом переносимости и сочетанных заболеваний. Основную роль в профилактике развития инсульта, инфаркта миокарда и смертности от них играет стойкая нормализация АД. Ингибиторы АПФ несколько более эффективны, чем антагонисты кальция, в отношении снижения риска развития инсульта и, напротив, антагонисты кальция несколько более эффективны, чем ингибиторы АПФ, в отношении снижения риска возникновения инфаркта миокарда [14].

В снижении АД, помимо использования антигипертензивных средств, большое значение отводится изменению образа жизни: снижению избыточной массы тела, диете с ограничением употребления соли, богатой фруктами,

овощами, продуктами с низким содержанием жиров, регулярной физической активности на свежем воздухе, отказу от злоупотребления алкоголем [5–7].

Важно отметить, что значительная часть пациентов с артериальной гипертензией не знает о своем заболевании, из знающих о нем лечится только около половины, эффективного результата (снижение АД <140/90 мм рт. ст.) достигает меньше половины тех, кто лечится. Поэтому измерение АД при обращении за медицинской консультацией, улучшение информированности населения о необходимости его контроля и постоянного лечения в случае выявления артериальной гипертензии для достижения нормального АД, диспансерное наблюдение таких пациентов — одно из наиболее реальных направлений снижения частоты развития инсульта.

Анализ 7 рандомизированных контролируемых исследований, включавших 15 527 больных, которые перенесли ТИА или инсульт и наблюдались в течение 2–5 лет, показал, что лечение антигипертензивными средствами приводит к достоверному снижению повторного инсульта (на 24%), инфаркта миокарда (на 21%) и тенденции к снижению смертности от сердечно-сосудистых заболеваний [16]. Снижение частоты инсульта установлено при использовании диуретиков, ингибиторов АПФ, комбинации ингибиторов АПФ с диуретиком, но оно не обнаружено при применении бета-адреноблокаторов [16, 17]. Чем значительнее снижалось АД на фоне лечения, тем существеннее снижалась частота развития инсульта [16].

В один из последних метаанализов включено 10 рандомизированных контролируемых исследований, посвященных эффективности применения антигипертензивных средств у пациентов, перенесших ТИА или инсульт [18]. Результаты этого анализа также показали, что антигипертензивная терапия снижает риск развития повторного инсульта и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний, однако при этом не выявлено достоверного снижения частоты развития инфаркта миокарда и общей смертности.

Пациентам, перенесшим ишемический инсульт (ИИ) или ТИА, рекомендуется постепенно (в течение нескольких месяцев) снизить АД до 140/90 мм рт. ст., в случае сахарного диабета (СД) и почечной недостаточности — до 130/80 мм рт. ст. [5–7].

Примерно у 20% больных, перенесших ИИ или ТИА, имеется существенный стеноз (сужение >70% диаметра) или окклюзия сонных артерий, наличие которых уменьшает эффективность снижения АД при антигипертензивной терапии. Метаанализ нескольких исследований показал, что у больных, перенесших инсульт или ТИА, риск развития повторного инсульта повышается при снижении систолического АД <130 мм рт. ст. в случае одностороннего стеноза сонной артерии >70% диаметра и снижении систолического АД <150 мм рт. ст. в случае двустороннего стеноза сонной артерии >70% диаметра [19]. Оптимальный уровень АД, которого следует достигать в этой группе больных, остается неясным.

В исследовании PROGRESS изучалось влияние гипотензивной терапии на частоту развития инсульта у больных, перенесших инсульт или ТИА [20]. В качестве основного препарата был выбран периндоприл — один из наиболее изученных представителей класса ингибиторов АПФ. Для усиления гипотензивного эффекта был присоединен диуретик индапамид, хорошо зарекомендовавший себя в ранее проведенных исследованиях. В исследование было включено

но 6105 больных, в течение предшествующих 5 лет перенесших инсульт или ТИА. Наблюдение продолжалось в среднем 4,2 года. В группе принимавших периндоприл и индапамид частота повторного инсульта уменьшилась у пациентов не только с артериальной гипертензией (в среднем на 33%), но и с нормальным АД (в среднем на 22%). В подгруппе больных, получавших периндоприл в комбинации с индапамидом, снижение риска инсульта было наиболее значительным (в среднем на 43%); у этих больных более выражены были и снижение АД (в среднем на 12/5 мм рт. ст.).

На основании результатов исследования PROGRESS в международных рекомендациях по ведению больных, перенесших инсульт или ТИА, антигипертензивная терапия рекомендуется как больным, страдающим артериальной гипертензией, так и больным с нормальным АД [5–7]. Антигипертензивные средства назначаются вне острейшего периода (спустя 1 сут или более). Оптимальный уровень АД, которого следует достигнуть, индивидуален, но надо стремиться к постепенному снижению АД и его поддержанию на уровне <140/90 мм рт. ст.

В исследовании MOSES проведено сравнение эффективности блокатора кальциевых каналов нитрендипина и блокатора рецепторов ангиотензина II эпросартана у больных с систолической артериальной гипертензией, перенесших инсульт [21]. В качестве первичной конечной точки оценивалась комбинация общей смертности и общего числа сердечно-сосудистых (любого сердечно-сосудистого события, в том числе инфаркта миокарда и сердечной недостаточности) и цереброваскулярных событий. Оба режима лечения привели к достаточно быстрому, стабильному и абсолютно сопоставимому снижению АД. Через 3 мес у 75,5% больных, леченных эпросартаном, и у 77,7% больных, леченных нитрендипином, отмечалась нормализация АД. В конце периода наблюдения уровень АД составил соответственно 137/80,7 и 136/80,2 мм рт. ст. В группе больных, леченных эпросартаном, установлено достоверное снижение частоты развития повторных инсультов на 25%, общей смертности и всех сосудистых событий в среднем на 20% по сравнению с группой больных, леченных нитрендипином.

В настоящее время обсуждаются возможные механизмы, которые вызывают более значительное снижение частоты инсульта при использовании блокаторов рецепторов ангиотензина II [22]. Среди этих механизмов – уменьшение гипертрофии левого желудочка сердца, предупреждение расширения левого желудочка и развития аритмии, уменьшение эндотелиальной дисфункции, снижение прогрессирования атеросклероза и сосудистое ремоделирование вследствие уменьшения уровня биологических маркеров атеросклероза. Особый механизм защиты головного мозга (нейропротективное действие) может быть связан с активацией ангиотензином II рецепторов 2-го типа, что может привести к дополнительному расширению мелких церебральных артерий и улучшению коллатерального кровообращения. Важно отметить, что ингибиторы АПФ уменьшают содержание ангиотензина II, поэтому среди лекарственных средств, подавляющих активность ренин-ангиотензивной системы, только блокаторы рецепторов ангиотензина II обеспечивают стимуляцию ангиотензиновых рецепторов 2-го типа, сохраняя высокую концентрацию ангиотензина II.

С учетом повышения риска инсульта, инфаркта миокарда, других сосудистых событий и смерти от них при вы-

соком нормальном АД в 2003 г. была предложена новая классификация артериальной гипертензии, согласно которой АД <120/80 мм рт. ст. расценивается как нормальное, а АД в пределах 120–139/80–89 мм рт. ст. как повышенное нормальное, или предгипертония [23]. В случае предгипертонии для снижения АД рекомендуется изменение образа жизни (уменьшение избыточной массы тела, увеличение физической активности, рациональное питание и др.). Применение антигипертензивных средств показано при АД >140/90 мм рт. ст., однако возможно (при наличии дополнительных факторов риска), что их назначение эффективно и в случае предгипертонии.

Вопросы оптимизации вторичной профилактики инсульта на основе снижения артериального давления в амбулаторной практике

К сожалению, вторичная профилактика инсульта не получила необходимого распространения в нашей стране. Больные, перенесшие ИИ или ТИА, часто не принимают постоянно антигипертензивные средства и/или не достигают существенного снижения АД [1, 4, 24].

Многие больные, перенесшие ТИА или инсульт, не проводят профилактику повторного инсульта из-за недостаточной информированности об эффективных средствах лечения. Сравнительно часто больные, перенесшие ТИА или инсульт, не наблюдаются в поликлинике после выписки из больницы. Значительная часть больных регулярно (или курсами) принимает лишь препараты, улучшающие мозговое кровообращение и метаболические процессы в головном мозге, но при этом не использует антигипертензивные препараты и другие эффективные средства вторичной профилактики инсульта.

Важный аспект антигипертензивной терапии – регулярность приема антигипертензивных средств и адекватный контроль АД. К сожалению, многие больные артериальной гипертензией, перенесшие ТИА или инсульт, принимают гипотензивные средства нерегулярно, чаще всего в период ухудшения самочувствия. Головная боль и головокружение нередко расцениваются как надежные критерии уровня АД и необходимости приема антигипертензивных средств [1, 24]. Отсутствие этих жалоб, общее хорошее самочувствие больные принимают за выздоровление, при котором не требуются ни контроль АД, ни тем более прием антигипертензивных средств. Однако артериальная гипертензия обычно бессимптомна (ее еще называют «тихим убийцей»), а приписываемые ей симптомы, например головная боль, нередко являются сочетанными первичными головными болями, чаще всего головной болью напряжения.

С 2005 по 2010 г. на базе поликлиники № 151 Москвы наблюдались 326 пациентов (159 мужчин и 167 женщины) в возрасте от 37 до 87 лет (средний возраст 64 года), перенесших ИИ в сроки от 3 мес до 4 лет (в среднем 1,1 года) [25]. Пациенты находились под наблюдением от 6 мес до 5 лет (средний период наблюдения 4,1±1,7 года).

До начала наблюдения только 23% пациентов регулярно принимали антигипертензивные средства. В дальнейшем все 326 пациентов стали принимать антигипертензивные препараты, однако их постоянный прием продолжил

281 пациент (86%). Остальные 45 (14%) отказались от регулярного приема этих препаратов в основном из-за нежелания лечиться, неверного представления о вреде длительного приема лекарств, что отражает относительно низкую медицинскую культуру этой части населения.

За период наблюдения в группе пациентов, перенесших ИИ, развилось 89 повторных инсультов (из них 75 ИИ, 5 геморрагических и 9 неустановленного характера) и 28 инфарктов миокарда. За этот период умерло 47 (14%) пациентов, из них 21 (6%) от повторного инсульта, 15 (5%) от инфаркта миокарда и 11 (3%) от других причин.

Основные сосудистые события достоверно чаще развивались у пациентов, которые регулярно не принимали антигипертензивные препараты. В группе пациентов, регулярно использовавших антигипертензивные средства, инсульт развился у 22%, инфаркт миокарда у 4%, в группе нерегулярного приема соответственно у 58 и 40% ($p < 0,001$). В группе пациентов, регулярно принимающих антигипертензивные средства, за период наблюдения от инсульта и инфаркта умерло 5%, в группе нерегулярного приема — 47% ($p < 0,001$).

Таким образом, у больных, перенесших ТИА или ИИ, эффективна антигипертензивная терапия, которая снижает риск не только инсульта, но и инфаркта миокарда и смерти от других сердечно-сосудистых заболеваний. Увеличение числа пациентов, регулярно принимающих антигипертензивные средства и достигающих нормализации АД, — одно из важнейших направлений ведения пациентов в амбулаторной практике. В связи с этим особый интерес представляют результаты исследования POWER.

Исследование POWER

Исследование POWER (Physicians' Observational Work on Patient Education According to their Vascular Risk — наблюдательная работа врачей по образованию пациентов с целью снижения риска сосудистых заболеваний) — большое открытое исследование, посвященное оценке безопасности и эффективности снижения АД у пациентов с различным риском сосудистых заболеваний на основе применения эпросартана, блокатора рецепторов к ангиотензину [26]. Продолжительность наблюдения пациентов на фоне лечения эпросартаном составляет 6 мес.

Исследование проводится в Бахрейне, Бельгии, Болгарии, Греции, Канаде, Катар, Кувейте, Объединенных Арабских Эмиратах, Польше, России, Саудовской Аравии, Таиланде, Хорватии, Швеции, Южной Африке, Южной Корее. Практикующие врачи (врачи общей практики или кардиологи) включают в исследование пациентов с мягкой или умеренной артериальной гипертензией (систолическое АД $> 140/90$ мм рт. ст.), которым планируется лечение эпросартаном или у которых недостаточно эффективна используемая антигипертензивная терапия, или они плохо переносят другие антигипертензивные средства.

Демографическая характеристика 26 192 пациентов, включенных в исследование POWER

Демографические показатели	Среднее значение ($M \pm \delta$)
М.	52,3*
Ж.	47,7*
Средний возраст, годы	61,3 \pm 12,2
Рост, см	168,5 \pm 9,2
Масса тела, кг	80,2 \pm 15,4
Индекс массы тела, кг/м ²	28,2 \pm 4,8
Курение (в настоящее время)	25,3*
Примечание. * — показатели в процентах.	

Лечение начинают с 600 мг эпросартана, при отсутствии существенного эффекта через 1 мес к лечению добавляют другие антигипертензивные средства, предпочтение отдается 12,5 мг гидрохлортиазида. Выбор эпросартана, блокатора рецепторов к ангиотензину II, обусловлен данными о его эффективности и безопасности, широким использованием в большинстве стран мира [27]. Большое значение имеют и результаты исследования эпросартана во вторичной профилактике ИИ, которые показали его преимущество перед блокатором кальциевых каналов нитрендипином [21].

Эффективность лечения оценивается по степени снижения АД в конце лечения (первичная оценка эффективности). АД измеряют в начале исследования, через 1—3 и 6 мес. Также изучается (вторичная оценка эффективности) изменение общего риска сосудистых заболеваний через 6 мес (по специальной шкале — SCORE).

С мая 2005 г. по октябрь 2009 г. в исследование включено 29 754 пациента (в 4158 исследовательских центрах) [28]. В этой группе 26 192 пациента (старше 18 лет) приняли, по крайней мере, одну дозу эпросартана, и у них был оценен уровень АД исходно и не менее чем на одном последующем визите. Демографические характеристики включенных в исследование пациентов приведены в таблице.

В течение всего периода наблюдения примерно по трети пациентов получали только эпросартан, комбинацию двух или трех антигипертензивных средств. Комбинированная терапия чаще назначалась пожилым людям при наличии СД или имеющегося заболевания сердечно-сосудистой системы.

Исходное среднее АД составило 160,4 \pm 14,3/93,6 \pm 9,7 мм рт. ст., среднее пульсовое АД — 66,9 \pm 14,3 мм рт. ст. Изолированная систолическая артериальная гипертензия диагностирована в 24,9% случаев, систолодиастолическая — в 72,5%. За период лечения систолическое АД снизилось в среднем на 25,8 \pm 14,4 мм рт. ст., диастолическое — на 12,6 \pm 9,5 мм рт. ст., пульсовое — на 13,2 \pm 13,5 мм рт. ст. ($p < 0,001$ по сравнению с исходным уровнем). Эффективность антигипертензивной терапии отмечена во всех подгруппах, включая пациентов с СД и другими факторами высокого риска сердечно-сосудистых осложнений. Примерно 62% пациентов достигли нормальных значений АД (систолическое < 140 мм рт. ст., диастолическое < 90 мм рт. ст.) в конце исследования. Более чем у 90% пациентов следует положительно оценить

эффективность лечения, если использовать критерии снижения систолического АД <140 мм рт. ст. и/или на 15 мм рт. ст., диастолического АД <90 мм рт. ст. и/или на 10 мм рт. ст.

Вследствие снижения АД на 40% уменьшился риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, оцениваемый по шкале SCORE. Побочные эффекты отмечены только у 1,8% пациентов за весь период лечения.

Таким образом, наблюдение большой группы пациентов в течение 6 мес показало эффективность и относи-

тельную безопасность снижения АД, основанного на приеме эпросартана (в виде монотерапии или комбинации с другими лекарственными средствами). Полученные данные согласуются с одним из последних метаанализов, посвященных оценке эффективности и безопасности эпросартана [29]. Эпросартан используется всего 1 раз в сутки, что повышает приверженность пациентов длительному лечению и эффективность лекарственного средства [30].

ЛИТЕРАТУРА

1. Шевченко О.П., Праскурничий Е.А., Яхно Н.Н., Парфенов В.А. Артериальная гипертония и церебральный инсульт. М., 2001; 192 с.
2. Сулина З.А., Гераскина Л.А., Фонакин А.В. Артериальная гипертония, сосудистая патология мозга и антигипертензивное лечение. М.: Медиаграфикс, 2006; 200 с.
3. Скворцова В.И., Губский Л.В., Стаховская Л.В. и др. Ишемический инсульт. В кн.: Неврология, национальное руководство. Под ред. Е.И. Гусева, А.И. Коновалова, В.И. Скворцовой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009; 592–615.
4. Парфенов В.А., Хасанова Д.Р. Ишемический инсульт. М.: МИА, 2012; 288 с.
5. Sacco R.L., Adams R., Albers G. et al. Guidelines for Prevention of Stroke in Patients With Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack: A Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association Council on Stroke: Co-Sponsored by the Council on Cardiovascular Radiology and Intervention: The American Academy of Neurology affirms the value of this guideline. *Stroke* 2006;37:577–617.
6. European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee; ESO Writing Committee. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack. *Cerebrovasc Dis* 2008;25:457–507.
7. Furie K.L., Kasner S.E., Adams R.J. et al. Guidelines for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke or Transient Ischemic Attack A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2011;42:227–76.
8. Rosamond W.F., Furie K., Go A. et al. Heart disease and stroke statistics—2008 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation* 2008;117:e125–e146.
9. Vasan R.S., Larson M.G., Leip E.P. et al. Impact of high-normal blood pressure on the risk of cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2001;345:1291–7.
10. Prospective Studies Collaboration. Cholesterol, diastolic blood pressure, and stroke: 13,000 strokes in 450,000 people in 45 prospective cohorts. *Lancet* 1995;346:1647–53.
11. Lewington S., Clarke R., Qizilbash N. et al. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002;360:1903–13.
12. Chalmers J., MacMahon S., Anderson C. et al. Clinician's manual on blood pressure and stroke prevention. 2nd ed. London, 2000; 129 p.
13. Neal B., MacMahon S., Chapman N. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood-pressure-lowering drugs: results of prospectively designed overviews of randomised trials. *Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration*. *Lancet* 2000;356:1955–64.
14. Verdecchia P., Staessen J.A., Angeli F. et al. Usual versus tight control of systolic blood pressure in non-diabetic patients with hypertension (Cardio-Sis): an open-label randomised trial. *Lancet* 2009;374:525–33.
15. Lawes C.M.M., Bennett D.A., Feigin V.L., Rodgers A. Blood pressure and stroke: an overview of published reviews. *Stroke* 2004;35:776–85.
16. Rashid P., Leonardi-Bee J., Bath P.P. Blood Pressure Reduction and Secondary Prevention of Stroke and Other Vascular Events. *Stroke* 2003;34:2741–8.
17. Zhang H., Thijs L., Staessen J.A. Blood Pressure Lowering for Primary and Secondary Prevention of Stroke. *Hypertension* 2006;48:187–95.
18. Lakhan S.E., Sapko M.T. Blood pressure lowering treatment for preventing stroke recurrence: a systematic review and meta-analysis. *Int Arch Med* 2009;2:30.
19. Rothwell P.M., Howard S.C., Spence J.D. For the Carotid Endarterectomy Trialists' Collaboration. Relationship between Blood Pressure and Stroke Risk in Patients With Symptomatic Carotid Occlusive Disease. *Stroke* 2003;34:2583–92.
20. 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.
21. Schrader J., Luders S., Kulschewski A. et al. Mortality and morbidity after stroke, Eprosartan compared with Nitrendipine for secondary prevention. Principal results of a prospective randomised controlled study (MOSES). *Stroke* 2005;36:1218–26.
22. Schrader J., Kulschewski A., Dendorfer A. Inhibition of the renin-angiotensin system and the prevention of stroke. *Am J Cardiovasc Drugs* 2007;7:25–37.
23. Chobanian A.V., Bakris G.L., Black H.R. et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003;289:2560–72.
24. Парфенов В.А., Рыжак А.А. Неврологические аспекты оптимизации антигипертензивной терапии. *Неврол журн* 2003;2:26–9.
25. Вербицкая С.В., Парфенов В.А. Вторичная профилактика инсульта в амбулаторных условиях. *Неврол журн* 2011;1:17–21.
26. De Backer G., Petrella J.R., Goudev A.R. et al. Design and methodology of POWER, an open-label observation of the effect of primary care interventions on total cardiovascular risk in patients with hypertension. *Fundam Clin Pharmacol* 2011; nov 4 [Epub ahead of print].
27. Plosker G.L. Eprosartan: a review of its use in hypertension. *Drugs* 2009;69:2477–99.
28. Goudev A., Berrou J.-P., Pathak A. Effect of eprosartan-based therapy on systolic blood pressure and total cardiovascular risk in a large international population: preliminary report of the observational POWER study. *Vascular Health and Risk Management* 2012;8:563–8.
29. Xu F.Y., Yang B., Shi D. et al. Antihypertensive effects and safety of eprosartan: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Clin Pharmacol* 2012;68:195–205.
30. Flack J.M., Nasser S.A. Benefits of once-daily therapies in the treatment of hypertension. *Vasc Health Risk Manag* 2011;7:777–87.