

Медикаментозна профілактика інсульту у хворих на артеріальну гіпертензію

Ю.М. Сіренко

Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска АМН України, м. Київ

Інсульт залишається однією з трьох провідних причин смертності в розвинених країнах світу [9, 14]. Усвідомлення важливості проблеми інсульту підкреслює девіз Американської асоціації серця – «Боротьба з хворобами серця та інсультом» (Fighting Heart Disease and Stroke) [27]. На жаль, протягом останнього десятиліття в Україні захворюваність на інсульт та смертність від нього достовірно зросли [1, 2]. Щороку виявляється близько 150 тисяч нових випадків інсульту, приблизно половина з яких закінчується смертю пацієнта протягом року. Традиційно в нашій країні більшу увагу проблемі інсульту приділяли за нозологічним принципом спеціалісти з неврології. Дослідження останніх років довели, що фактори ризику виникнення інсульту переважно складають сферу інтересу спеціаліста кардіолога, і його участь у первинній та вторинній профілактиці інсульту повинна бути ключовою [14, 27, 34]. Осмислення цього постулату повинно стати одним із важливих завдань вітчизняної кардіології та профілактичної медицини.

Артеріальна гіпертензія (АГ) є найбільш важливим і розповсюдженим у популяції фактором ризику розвитку інсульту [3, 37]. Ризик виникнення інсульту корелює як з величиною систолічного, так і діастолічного артеріального тиску (АТ). Ця залежність має прямий, неперервний характер, незалежний від впливу інших факторів ризику [34]. Важливо, що АГ належить до так званих модифікованих факторів, вплив яких може бути значною мірою нейтралізований [3, 9, 34]. З усіх існуючих факторів ризику контроль АГ є найбільш легким і найдешевшим засобом профілактики серцево-судинної захворюваності і смертності (в тому числі інсульту) [2].

Відповідно до сучасних рекомендацій лікування хворих на АГ, крім антигіпертензивних засобів, повинно включати модифікацію інших факторів ризику: дисліпідемії, гіперкоагуляції, рівня цукру в крові тощо [2, 3]. Не розглядаючи в статті особливих груп хворих з фібриляцією передсердь, вадами серця, стенозами високих градацій у басейні сонної артерії, цукровим діабетом і іншими та їх специфічної терапії, ми вважали за доцільне зосередити увагу читача на трьох напрямках фармакотерапії, які слід враховувати при лікуванні кожного хворого на АГ, у тому числі для профіла-

ктики інсульту: антигіпертензивні, антитромбоцитарні та антигіперхолестеринемічні засоби.

Антигіпертензивна терапія

Згідно з результатами Фремінгемського дослідження підвищений АТ (у цьому дослідженні граничний рівень АТ становив 160/95 мм рт. ст.) асоціюється з підвищенням ризику у 5–30 разів у різних вікових і статевих групах [3, 34, 37]. Загалом хворі на АГ порівняно з особами з нормальним АТ мають у 7 разів більшу частоту виникнення інсульту, у 6 разів – серцевої недостатності, в 4 рази – виникнення ішемічної хвороби серця, вдвічі – розвитку ураження периферичних артерій. Ризик виникнення основних серцево-судинних ускладнень збільшується приблизно на 30–40 % на кожні 10 мм рт. ст. підвищення систолічного АТ у хворих усіх вікових категорій і обох статей. При стійкому підвищенні діастолічного АТ на 5 мм рт. ст. ризик мозкового інсульту збільшується на 34 %, а інфаркту міокарда – на 21 %. При підвищенні діастолічного АТ на 10 мм рт. ст. ризик відповідно зростає до 56 та 37 %. Існує достовірна позитивна кореляція між рівнем АТ і загальною смертністю: ризик неупинно зростає зі збільшенням АТ. Так, наприклад, якщо очікувана тривалість життя у чоловіка 35 років при рівні АТ 120/80 мм рт. ст. становить 73,5 року, то при АТ 130/90 – 67,5 року, 140/95 – 62,5 року, 150/100 – 55 років [20, 34].

Лікування всіх типів та стадій АГ дозволяє суттєво зменшити частоту виникнення ускладнень, в тому числі інсульту. Вважають, що позитивні результати лікування зумовлені не застосуванням конкретних препаратів, а зниженням АТ як таким [1, 2, 3, 9, 27, 37]. Можливість значного зменшення смертності та захворюваності завдяки антигіпертензивному лікуванню було доведено у багатьох міжнародних та національних дослідженнях з лікування високого АТ [6, 16, 28, 29]. За останнє десятиліття було показано, що довгостроковий контроль АТ значно зменшує ризик, пов'язаний з гіпертензією: зниження на 5–6 мм рт. ст. діастолічного АТ протягом 5 років зменшує ризик розвитку інсульту приблизно на 40 %, а ішемічної хвороби серця – на 15 % [3, 14, 27, 37]. Деякі групи препаратів мають переваги, і тому, за рекомендаціями експертів ВООЗ та Міжнародного товари-

Таблиця 1

Залежність між ступенем зниження АТ і частотою розвитку інсульту та інфаркту міокарда

Зниження систолічного АТ, мм рт. ст.	Зниження діастолічного АТ, мм рт. ст.	Зниження частоти розвитку інсульту, %	Зниження частоти розвитку інфаркту міокарда, %
19	10	56	37
14	7,5	46	29
9	5	35	21

тва з вивчення гіпертензії, вони становлять основу антигіпертензивної терапії та є так званими препаратами першої лінії [3]. У рекомендаціях ВООЗ (1999) зазначено, що як препарати першої лінії слід використовувати шість класів антигіпертензивних препаратів: діуретики, β -адреноблокатори, антагоністи кальцію, α -адреноблокатори, інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ) та блокатори (антагоністи) рецепторів ангіотензину II. У рекомендаціях підкреслено, що за ефективністю зазначені препарати несуттєво відрізняються в плані зниження АТ, простоти призначення та безпечності.

За даними різних мета-аналізів, даних рандомізованих багатоцентрових досліджень, проведених у середині 1990-х років, застосування антигіпертензивної терапії приводило до зниження ризику виникнення інсульту на 34-51 % (у середньому на 40 %) [11, 23, 24, 28]. Отримані результати є однаковими як для фатального, так і нефатального інсульту. Слід зазначити, що зменшення ризику виникнення інсульту спостерігають у хворих з будь-яким ступенем підвищення АТ, а також в усіх вікових категоріях, у тому числі і у пацієнтів похилого віку. Залежність зниження ризику розвитку інсульту від ступеня досягнутого зниження АТ на фоні тривалої антигіпертензивної терапії за даними мета-аналізу R. Collins і співавторів (1990) наведено у таблиці 1 [10]. Наведені дані свідчать про існування прямо пропорційної залежності між указаними показниками у вивченому діапазоні. Максимальне зниження частоти виникнення інсульту – на 56 % – спостерігали при тривалому зниженні АТ на 20/10 мм рт. ст.

На жаль, у наведених даних мета-аналізів автори окремо не визначали вплив антигіпертензивної терапії на геморагічний та ішемічний типи інсульту. Таким чином, до теперішнього часу не існує прямих безсумнівних доказів про різний вплив антигіпертензивного лікування на частоту виникнення та смертність від різних типів інсульту. Вважають, що зниження АТ однаковою мірою приводить до зменшення частоти розвитку як ішемічного, так і геморагічного інсультів [3, 20, 37].

Результати дослідження HOT, в яке було включено 18 790 хворих, показали, що оптимальний рівень АТ, до якого його необхідно знижувати у хворих для запобігання виникненню інсульту, повинен бути достатньо низьким – 125/85 мм рт. ст. і нижче [16]. Побоювання, що низький АТ під впливом тера-

пії може погіршити мозковий кровообіг і сприяти виникненню ішемічних інсультів, не підтвердилися.

За останні роки в науковій літературі активно дискутується гіпотеза, підкріплена результатами деяких досліджень, а також мета-аналізів, про те, що необхідно не просто контролювати АТ, а що не менш важливо – за допомогою саме яких засобів [21, 25, 28, 29].

Дані дослідження ALLHAT, які з'явилися у 2000 р., показали, що при однаковому зниженні систолічного АТ у групах лікування α -адреноблокатором доксазозином (9067 пацієнтів) і діуретиком хлорталідоном (15 268 пацієнтів) кількість первинних кінцевих точок на 25% більша при застосуванні доксазозину [4]. Також виявили, що майже вдвічі збільшується ризик розвитку серцевої недостатності, незалежно від статі, віку та етнічного походження хворих. Відносний ризик виникнення інсульту був на 19% вище при застосуванні доксазозину. Один із висновків наукових експертів: α -блокатор доксазозин не можна рекомендувати як препарат першої лінії для лікування АГ.

Дискусія супроводжує появу результатів нових багатоцентрових досліджень, в яких порівнювали ефективність лікування АГ так званими «старими» (діуретиками та β -адреноблокаторами) і «новими» засобами (антагоністами кальцію та інгібіторами АПФ). Дані найновіших мета-аналізів ефективності чотирьох указаних класів ліків не виявили принципової різниці в їх ефективності: усі препарати забезпечували зниження ризику розвитку майже всіх основних ускладнень АГ (в тому числі інсульту) і зменшували показник загальної смертності [6, 25, 28].

Мета-аналіз нових досліджень показав, що лікування антагоністами кальцію порівняно з іншими класами препаратів може супроводжуватися зростанням частоти розвитку інфаркту міокарда на 12-26% (в середньому – на 20%), але при цьому достовірно знижується ризик розвитку інсульту на 2-15% (в середньому – на 12%) [6, 25, 29]. Причому результати двох мета-аналізів не показали принципової різниці між різними типами антагоністів кальцію – дигідропіридиноними та тими, що уповільнюють частоту скорочень серця [6, 25].

Важливим висновком експертів після обговорення цих результатів є те, що антагоністи кальцію не слід рекомендувати застосовувати як препарати вибору у країнах, де співвідношення захворюваності між

інфарктом міокарду та інсультом становить 1:1 і менше. У країнах Східної Європи, де це співвідношення становить приблизно 1:3, призначення антагоністів кальцію як препаратів вибору для лікування АГ матиме деякі переваги [21, 38].

Аналіз ефективності інгібіторів АПФ показав, що їх застосування у хворих без явного підвищення АТ давало достовірний позитивний результат навіть при незначному зниженні рівня АТ. Це дозволило зробити висновок про наявність додаткового протекторного ефекту інгібіторів АПФ, незалежного від їхньої антигіпертензивної дії [8, 36]. Порівняльний мета-аналіз терапії інгібіторами АПФ та іншими класами антигіпертензивних агентів не виявив беззаперечних переваг у плані запобігання розвитку інсульту: співвідношення ризику порівняно з β -адреноблокаторами і діуретиками становило 1,05, а антагоністами кальцію – 1,02. При цьому виявлено певні переваги застосування інгібіторів порівняно з антагоністами кальцію у запобіганні виникненню ускладнень ішемічної хвороби серця (співвідношення ризику – 0,82) [6].

Дуже важливими для практичної медицини стали оприлюднені в 2001 р. результати дослідження PROGRESS [8]. Було показано, що лікування хворих, які перенесли інсульт або транзиторну ішемічну атаку, комбіноване застосування препаратів периндоприл/індапамід достовірно на 28 % знижувало ризик розвитку повторного інсульту (рис. 1). Зниження частоти виникнення інсульту не залежало від тяжкості та підтипу попереднього інсульту, а найбільше зниження частоти виникнення геморагічних інсультів становило 50 %. Крім того, на фоні терапії частота розвитку серцево-судинних ускладнень, інфаркту міокарда та смертності сумарно зменшилася на 26 %. Найбільше зниження частоти нефатального інфаркту міокарда становило 38 %. У підгрупі пацієнтів, які не отримували діуретик, ризик розвитку інсульту знизився всього на 5 %. Питання ефективності монотерапії периндоприлом (без діуретика індапаміду) у таких хворих залишилося відкритим. Аналіз результатів у відповідній підгрупі хворих у дослідженні HOPE підтвердив можливість успішного лікування пацієнтів після інсульту інгібітором АПФ раміприлом [36]. Результати цих досліджень чітко продемонстрували необхідність призначення комбінації інгібітора АПФ та діуретика хворим після перенесеного інсульту для його вторинної профілактики.

Таким чином, застосування антигіпертензивних засобів дозволяє достовірно знизити ризик розвитку як первинного, так і повторного інсульту серед усіх категорій пацієнтів з АГ.

Антитромбоцитарна терапія

Доцільність призначення антитромбоцитарних засобів при церебро-васкулярних захворюваннях обґрунтована високою частотою ішемічної форми інсу-

льту (80% і більше), доведеною роллю гіперагрегації тромбоцитів у формуванні артеріального тромбозу, високим ризиком розвитку серцево-судинних ускладнень у таких хворих, а також позитивними результатами деяких багатоцентрових досліджень [5, 18, 27].

Дані останнього найбільшого мета-аналізу контрольованих досліджень, оприлюднені у лютому 2002 р., засвідчили, що лікування антитромбоцитарними засобами приводить до зниження частоти нефатального інсульту на 25%, а фатального – на 16%. Докладний аналіз показує, що застосування таких препаратів 1000 хворих протягом року зменшує ризик розвитку ішемічного інсульту на 6,9 випадку, при цьому ризик виникнення геморагічного інсульту зростає на 1,9 випадку. Сумарне зниження частоти інсультів (у тому числі невідомого типу) на 5,4 випадку на 1000 хворих на рік більш значуще, ніж потенційний ризик, тим більше що велика кількість повідомлень про зростання ризику розвитку геморагічного інсульту була пов'язана з паралельним застосуванням антитромбоцитарних засобів і гепарину [5].

Ефективність антитромбоцитарних препаратів для вторинної профілактики інсульту, оцінена у згаданому мета-аналізі, показала, що їх застосування у 1000 хворих після інсульту або транзиторної ішемічної атаки протягом 29 місяців запобігає розвитку 36 серйозних серцево-судинних ускладнень, у тому числі 25 нефатальних інсультів.

У дослідженні HOT проведена пряма оцінка впливу аспірину, який додатково призначали (75 мг на добу) до ефективної антигіпертензивної терапії (антагоніст кальцію, β -адреноблокатор та інгібітор АПФ, часто у комбінації) [16]. Дослідження продемонструвало достовірне зниження частоти ризику виникнення серцево-судинних ускладнень на 15%, але в першу чергу за рахунок зниження частоти роз-



Рис. 1. Частота розвитку повторних інсультів (в %) при комбінованому застосуванні препаратів периндоприл/індапамід: (PROGRESS).

виту інфаркту міокарда – на 36%. Частота виникнення інсульту при застосуванні аспірину та плацебо достовірно не відрізнялася. Частота фатальних геморагічних ускладнень була також однаковою. На підставі результатів дослідження HOT експертами ВООЗ і Міжнародного товариства гіпертензії (1999) розроблені рекомендації щодо застосування аспірину. Вважають, що аспірин у малих дозах (75-100 мг на добу) доцільно застосовувати у хворих з АГ, у яких АТ добре контролюється медикаментозно і у яких є високий ризик ішемічної хвороби серця, але при цьому немає ризику виникнення кровотечі із шлунково-кишкового тракту або інших місць.

Безумовно, аспірин – найбільш розповсюджений у світі препарат для терапії пацієнтів з високим ризиком ішемічної хвороби серця, що пов'язано з його абсолютною доступністю [18]. В ряді досліджень було виявлено, що ефективність аспірину при церебро-васкулярних захворюваннях може бути дещо нижчою, ніж у хворих на ішемічну хворобу серця (зниження частоти розвитку ускладнень на 15% та 30% відповідно), у жінок менш виражена, ніж у чоловіків. Крім того, препарат має значну кількість побічних ефектів при тривалому прийомі, що також обмежує кількість потенційних пацієнтів [5, 15, 30, 35]. У літературі обговорюються випадки резистентності тромбоцитів до аспірину, яка може бути спадковою або виникати на фоні його прийому. Частота зустрічальності подібного феномену сягає 10-15% випадків [12, 33]. Сьогодні продовжують активно вивчати ефективність комбінацій аспірину з іншими антиагрегантними препаратами (дипіридамолом), а також засоби, які дали б змогу досягти більшої ефективності у лікуванні, включаючи похідні тієнопіридину – тиклопідин та клопідогрель [13, 22, 33, 35].

Пряме порівняння результатів лікування хворих після перенесеного інсульту і транзиторної ішемічної атаки (3069 пацієнтів) у багатоцентровому подвійному сліпому дослідженні TASS показало, що ризик розвитку фатального та нефатального інсульту під впливом тиклопідину знизився порівняно з аспірином на 46,2% протягом першого року, 25,7% – другого, та 21% – третього року терапії [17]. Дані дослідження CAPRIE, основані на спостереженні 19 185 хворих з високим ризиком, засвідчили, що під впливом клопідогрелю (75 мг на добу) частота розвитку серцево-судинних ускладнень, у тому числі інсульту, зменшилася на 9% порівняно з аспірином (325 мг на добу) [7]. Аналіз ефективності терапії у групі хворих з перенесеним інсультом або захворюваннями периферичних артерій показав, що під впливом клопідогрелю ризик розвитку серцево-судинних ускладнень, у тому числі інсульту, зменшився на 22,7% порівняно з аспірином. Оскільки механізми дії тиклопідину та клопідогрелю ідентичні, то більшість дослідників не схильні припускати, що їх

ефективність буде відрізнятися, а певні розбіжності можуть бути тільки в частоті виникнення побічних реакцій.

За даними експериментальних та клінічних досліджень, антиагрегантний ефект похідних тієнопіридину та аспірину має різні механізми реалізації та може посилювати один одного [19, 22]. Ефективність такої комбінації вивчена переважно у хворих на ішемічну хворобу серця після установки інтракоронарних стентів. Про додаткові переваги комбінованого застосування аспірину та похідних тієнопіридину, зокрема клопідогрелю, у хворих на гостру коронарну недостатність свідчили результати дослідження CURE [12].

Таким чином, на сьогоднішній день терапія антитромбоцитарними засобами може бути ефективною для первинної та вторинної профілактики інсульту у хворих на АГ. Найбільший ефект лікування спостерігається у групах хворих високого ризику. Більшість експертів вважають, що застосування похідних тієнопіридину найбільш доцільне у хворих на церебро-васкулярні захворювання (включаючи транзиторну ішемічну атаку та інсульт) при неефективності аспірину (виникнення нових випадків або прогресування захворювання). Якщо хворий задовільно переносить аспірин, то тієнопіридини рекомендують додавати до уже призначеного аспірину.

Антигіперхолестеринемічна терапія

Гіперхолестеринемія є незалежним ризик-фактором розвитку серцево-судинних захворювань, у тому числі і інсульту. Хоча зв'язок гіперхолестеринемії з виникненням кардіоваскулярної патології та смертності – беззаперечний факт, до середини 1990-х років антигіперхолестеринемічні препарати обговорювалися тільки як додаткові засоби, і їх призначення не розглядалося серед першочергових заходів терапії атеросклерозу. Наприкінці 1994 р. були оприлюднені дані дослідження 4S (4444 хворих), які однозначно показали, що під впливом симвастатину у пацієнтів з ішемічною хворобою серця зменшився ризик кардіальної смерті порівняно з плацебо на 42%, а загальної смертності – на 30% [32]. Частота інсультів та транзиторних ішемічних атак при цьому зменшилася на 28% [26]. Аналіз результатів цього дослідження засвідчив, що позитивний ефект препарату спостерігався у всіх категоріях хворих (вік, стать, супутня патологія), незалежно від початкового рівня в крові загального холестерину та холестерину ліпопротеїдів низької щільності. З цього часу статини стали загальноприйнятим стандартом лікування хворих на ішемічну хворобу серця. Схожі результати дало дослідження CARE, де застосування правастатину протягом 5 років у хворих, які перенесли інфаркт міокарда (4159 пацієнтів), порівняно з плацебо привело до зменшення ризику

розвитку інсульту в групі правастатину склало 31% [31]. Майже аналогічні дані отримані у дослідженні LIPID: застосування правастатину протягом 6 років хворими, які перенесли інфаркт міокарда або нестабільну стенокардію (9014 пацієнтів), порівняно з плацебо привело до зменшення смертності від ішемічної хвороби серця на 24%, ризику розвитку інфаркту міокарда – на 29%, інсульту – на 19%. Для негеморагічного типу інсульту зниження ризику становило 23%, при цьому геморагічний тип інсульту спостерігався у 0,2% пацієнтів групи плацебо та 0,4% пацієнтів, які приймали правастатин (різниця недостовірна) [39].

Останні сумніви щодо доцільності застосування статинів для запобігання ризику виникнення інсульту були зняті після недавно оприлюднених результатів дослідження HPS [10]. Метою дослідження було вивчення впливу симвастатину та комплексу антиоксидантів на загальну та серцево-судинну смертність у хворих з ішемічною хворобою серця, у яких не спостерігалось початкового високого рівня загального холестерину і не було явних показань для призначення статинів. У дослідження було включено 20 536 хворих віком 40-80 років. Строк спостереження в середньому становив 5,5 року. Результати дослідження беззаперечно довели, що під впливом симвастатину загальна смертність порівняно з плацебо знизилася на 12%, від серцево-судинних причин – на 17%. Вплив симвастатину на частоту виникнення інсультів, за результатами дослідження HPS, представлено на рис. 2. Зниження частоти розвитку всіх типів інсультів сягало 27%, при цьому відзначено зниження частоти як ішемічного типу інсультів, так і геморагічного. Єдиний тип інсультів – субарахноїдальний – спостерігався дещо частіше при лікуванні симвастатином – у 0,117 % хворих, тоді, як у групі плацебо – у 0,098 % (різниця недостовірна). Не виявлено різниці між позитивним ефектом симвастатину у хворих з супутньою АГ та без неї. Хотілося б відзначити, що позитивного впливу комплексу анти-

оксидантів на частоту розвитку серцево-судинних ускладнень у цьому дослідженні не зафіксовано.

Таким чином, на сьогоднішній день є чіткі наукові докази того, що застосування статинів у хворих з ішемічною хворобою серця, включаючи супутню АГ, навіть у пацієнтів з невисоким рівнем загального холестерину у сироватці крові, приводить до зниження ризику виникнення первинного інсульту усіх типів на 20-30% і, відповідно, до зменшення ризику серцево-судинної смертності – на 17-42%. Певні розбіжності в значенні показника ефективності пов'язані з різною тяжкістю контингенту хворих, включених у кожне із наведених досліджень.

Розглядаючи підходи до лікування хворих на АГ за останні 40 років, ми стали свідками перетворення концепції «гіпотензивної терапії» на «антигіпертензивну терапію» 10-15 років тому, а на початку нового тисячоліття починає домінувати стратегія лікування пацієнтів з АГ та ризиком розвитку серцево-судинних ускладнень. На теперішньому етапі розвитку знань, залежно від конкретного ступеня ризику у конкретного пацієнта, слід розглядати три напрямки у фармакотерапії: антигіпертензивні препарати (бажано з органопротекторними властивостями), антиагреганти та антигіперхолестеринемічні засоби (майже однозначно – статини).

На закінчення статті хотілося б ще раз нагадати, що, незважаючи на значні досягнення медицини у лікуванні інсульту та реабілітації після нього, профілактичний підхід у цьому питанні буде набагато ефективнішим та значно дешевшим. Слід погодитися з твердженням, що кардіологи повинні займати більш активну позицію у питаннях первинної та вторинної профілактики інсультів, розглядаючи кожного хворого на АГ як пацієнта з достовірним ризиком розвитку цієї патології. Оскільки результати останніх досліджень дають дедалі більше доказів на користь такого підходу, то необхідність його запровадження в практику системи охорони здоров'я України не викликає сумніву.

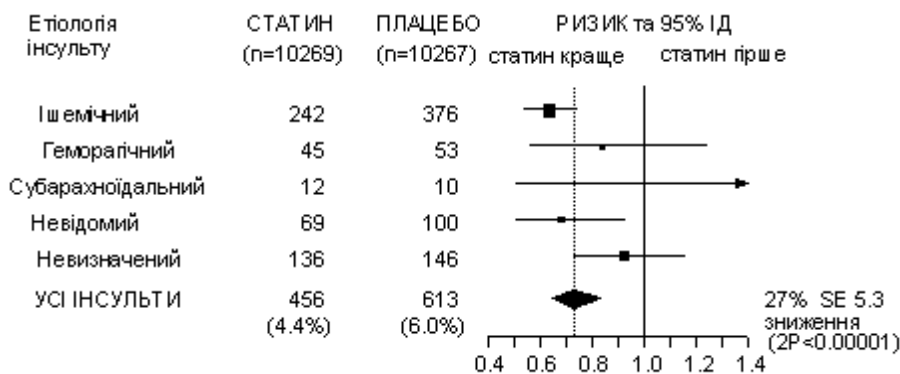


Рис. 2. Вплив симвастатину на частоту розвитку інсультів: результати дослідження HPS (ДІ – довірчий інтервал) [11]

Література

1. Організаційно-методичні заходи на виконання Національної Програми профілактики і лікування артеріальної гіпертензії в Україні / Коваленко В.М., Корнацький В.М., Свіщенко Є.П. та інші. – К., 2001. – 35 с.
2. Рекомендації Українського товариства кардіологів з профілактики та лікування артеріальної гіпертензії. – К., 2001. – 54 с.
3. 1999 WHO - ISH guidelines for the management of hypertension // *J. Hypertension*. – 1999. – Vol. 11. – P. 905-916.
4. ALLHAT Officers and Coordinators for ALLHAT Collaborative Research Group. Major cardiovascular events in hypertensive patients randomized to doxazosin vs chlorthalidone. The antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT) // *J.A.M.A.* – 2000. – Vol. 283. – P. 1967-1975
5. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomized trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients // *Brit. Med. J.* – 2002. – Vol. 324. – P. 71.
6. Blood Pressure Lowering Treatment Collaboration. Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood-pressure-lowering drugs: results of prospectively designed overviews of randomized trials // *Lancet*. – 2000. – Vol. 356. – P. 1955-1964.
7. CAPRIE Steering Committee. A randomized, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE) // *Lancet*. – 1996. – Vol. 348. – P. 1329-1339.
8. Chalmers J., MacMahon S. on behalf of the PROGRESS Management Committee. PROGRESS – Perindopril protection against recurrent stroke study: main results. 11th European meeting on hypertension. Abstracts // *J. Hypertension*. – 2001. – Vol. 19 (Suppl. 2). – P. 260.
9. Clinician's Manual on Blood Pressure and Stroke Prevention / J. Chalmers, S. MacMahon, C. Anderson, B. Neagal, A. Rodgers. Science Press, 1997. – 72 p.
10. Collins R. on behalf of HPS investigators. Heart protection study: the principal results // Oral Presentation on American Heart Association Scientific Session 2001, Anaheim, 2001.
11. Collins R., Peto R., MacMahon S. et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part II: Effects of short-term reduction in blood pressure – An overview of the unconfounded randomized drug trials in an epidemiological context // *Lancet*. – 1990. – Vol. 335. – P. 827-839.
12. CURE Study Investigators. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with non ST segment elevation acute coronary syndromes // *New. Engl. J. Med.* – 2001. – Vol. 345. – P. 494-502.
13. Easton J.D., Diener H.C., Bornstein N.M. et al. Antiplatelet therapy: view from experts // *Neurology*. – 1999. – Vol. 53 (Suppl. 4). – P. 32-37.
14. European Stroke Initiative Recommendations. Ischemic Stroke. Prophylaxis and treatment. – EUSI, 2000. – 18 p.
15. Hankey G., Sudlow C., Dunbabin D.W. Thienopyridines versus aspirin to prevent stroke and other serious vascular events in patients at high risk of vascular disease? A systematic review of the evidence from randomized trials // *Stroke*. – 2000. – Vol. 31. – P. 1779.
16. Hansson L., Zanchetti A. et al. for the HOT Study Group. Effects of intense blood pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension. Principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomized trial // *Lancet*. – 1998. – Vol. 351. – P. 1755-1762.
17. Harbison J.W., for the Ticlopidine Aspirine Stroke Study Group. Ticlopidine versus aspirin for the prevention of recurrent stroke. Analysis of patients with minor stroke from the ticlopidine aspirin stroke study // *Stroke*. – 1992. – Vol. 23. – P. 1723-1727.
18. Hennekens C.H., Dyken M.L., Fuster V. Aspirin as a therapeutic agent in cardiovascular disease. A statement for healthcare professionals from the American Heart Association // *Circulation*. – 1997. – Vol. 96. – P. 2751-2753.
19. Herbert J.M., Lemat A., Samama M., Maffrand J.P. The antiaggregating and antithrombotic activity of ticlopidine // *Thromb. Haemost.* – 1996. – Vol. 76. – P. 94.
20. Hypertension Primer. The essentials of high blood pressure. From the council on high blood pressure research American Heart Association, 1999. – 471 p.
21. Jackson P.R., Ramsay L.E. First-line treatment for hypertension // *Europ. Heart J.* – 2002. – Vol. 23. – P. 179-182.
22. Kamath S., Blann A.D., Lip G.Y.P. Platelet activation: assessment and quantification // *Europ. Heart J.* – 2001. – Vol. 22. – P. 1561-1571.
23. MacMahon S., Peto R., Cutter J. et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part II: Effects of prolonged differences in blood pressure – Evidence from nine prospective observational studies corrected for regression dilution bias // *Lancet*. – 1990. – Vol. 335. – P. 765-774.
24. MacMahon S., Rodgers A. The effects of antihypertensive treatment on vascular disease: Reappraisal of evidence in 1994 // *J. Vasc. Med. Biology* – 1994. – Vol. 4. – P. 265-271.
25. Pahor M., Psaty B.M., Alderman M.H. et al. Health outcomes associated with calcium antagonists compared with other first line antihypertensive therapies: a meta-analysis of randomized trials // *Lancet*. – 2000. – Vol. 356. – P. 1949-1954.
26. Pedersen T.R., Kjekshus J., Pyorala K. et al. Effect of simvastatin on ischemic signs and symptoms in the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) // *Amer. J. Cardiology* – 1998. – Vol. 81. – P. 333-335.
27. Primary Prevention of Ischemic Stroke. A statement for healthcare professionals from the stroke council of the American Heart Association // *Circulation*. – 2001. – Vol. 103. – P. 163-182.
28. Psaty B.M., Smith N.L., Siscovic D.S. et al. Health outcomes associated with antihypertensive therapies used as first-line agents: systematic review and meta-analysis // *J.A.M.A.* – 1997. – Vol. 277. – P. 739-745.
29. Raffenbeul W. Prognostic benefits of antihypertensive therapy: concern about another «solid» meta-analysis // *Brit. J. Cardiology* – 2000. – Vol. 7. – P. 703-708.
30. Rothrock J.F., Hart R.G. Ticlopidine hydrochloride use and treatment of stroke // *West J. Med.* – 1994. – Vol. 160. – P. 43-47.
31. Sacks F.M., Pfeffer M.A., Moye L.A. et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels // *New. Engl. J. Med.* – 1996. – Vol. 335. – P. 1001-1009.
32. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomized trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: The Scandinavian Simvastatin Survival Study // *Lancet*. – 1994. – Vol. 344. – P. 1383-1389.
33. Schafer A.I. Antiplatelet therapy // *Amer. J. Med.* – 1996. – Vol. 101. – P. 199-209.
34. Swales J., de Bono D. Cardiovascular risk factors. – London – N.Y.: Gower Medical Publishing, 1993. – 183 p.
35. Talbert R.L., Crawford K.M. Antiplatelet therapy in secondary stroke prevention // *Expert. Opin. Pharmacother.* – 2001. – Vol. 10. – P. 1609-1613.
36. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of an angiotensin-converting enzyme inhibitor, ramipril, on death from cardiovascular causes, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. // *New. Engl. J. Med.* – 2000. – Vol. 324. – P. 145-153.
37. The sixth report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. – National Institutes of Health Publication № 98-4080, 1997. – 70 p.
38. Wallis E.J., Ramsay L.E., Haq I. Et al. Is coronary risk an accurate surrogate for cardio-vascular risk for treatment decisions in mild hypertension? A population validation // *J. Hypertension*. – 2001. – Vol. 19. – P. 691-696.
39. White H.D., Simes R.J., Anderson N. et al. Pravastatin therapy and risk of stroke // *New Engl. J. Med.* – 2000. – Vol. 343. – P. 317-326.