

<https://doi.org/10.26442/2075082X.2020.1.200039>

Обзор

Доказательная база в отношении целевых уровней артериального давления у пациентов, перенесших инсульт: фокус на гериатрическую популяцию

О.Д. Остроумова¹, М.С. Черняева²¹ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия;²ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ, Москва, Россия

✉ostroumova.olga@mail.ru

Аннотация

Артериальная гипертензия (АГ) является весьма значимым и самым распространенным фактором риска развития инсульта, а снижение артериального давления (АД) – наиболее эффективное действие для предотвращения инсульта у пациентов с АГ. Данная статья представляет обзор существующих рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) и метаанализов по изучению оптимальных целевых уровней АД у пациентов с АГ и церебральными событиями в анамнезе с фокусом на гериатрическую популяцию. В результате анализа литературных данных получены противоречивые результаты: РКИ показали преимущества более низких целевых АД, лишь в 2 из них целевой уровень систолического АД (САД) был менее 130 мм рт. ст., причем средний возраст пациентов, включенных в РКИ, варьировал от 60 до 68 лет, число лиц старше 75 лет было незначительным, а некоторые исследования исключали пациентов старше 85 лет. Ряд субанализов, проанализированных РКИ, обнаружил J-образную кривую взаимосвязи между достигнутыми уровнями АД и риском развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. Один из них показал, что при снижении АД ниже САД – 120 мм рт. ст. и ДАД – 65 мм рт. ст. более высокое АД ассоциировано с более низким риском развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. Другой продемонстрировал, что риск повторного инсульта и риск последующих неблагоприятных событий статистически значимо выше у пациентов со средним уровнем САД ниже 120 мм рт. ст., чем у больных с уровнем САД 130–139 мм рт. ст. Опубликованный в Кокрановской базе метаанализ не показал значимых преимуществ снижения АД < 130/85 мм рт. ст. против стандартного снижения АД < 140–160/90–100 мм рт. ст., тогда как другой метаанализ выявил некоторые преимущества более интенсивного снижения АД для профилактики повторного инсульта. Существующие исследования не учитывали гетерогенность гериатрической популяции и не включали больных с синдромом старческой астении и полиморбидных пациентов, а также не учитывали тип перенесенного инсульта для выработки дифференцированного подхода к тактике снижения АД у пациентов всех возрастных групп. Поэтому в отношении рекомендованных экспертами ЕОК/ЕОАГ (Европейское общество кардиологов/Европейское общество артериальной гипертензии) в 2018 г. целевые уровни АД 120–129/70–79 мм рт. ст. (в возрасте 18–65 лет) и 130–139/70–79 мм рт. ст. (в возрасте 65 лет и старше) для пациентов с АГ и церебральными событиями в анамнезе, сохраняются определенные сомнения относительно преимуществ более низких целевых значений АД для профилактики повторного инсульта и других неблагоприятных сердечно-сосудистых событий для всей популяции гериатрических пациентов, особенно пациентов старше 75 лет, что требует организации специально спланированных рандомизированных исследований.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, инсульт, целевые уровни артериального давления, пожилые и очень пожилые пациенты, вторичная профилактика инсульта.**Для цитирования:** Остроумова О.Д., Черняева М.С. Доказательная база в отношении целевых уровней артериального давления у пациентов, перенесших инсульт: фокус на гериатрическую популяцию. Системные гипертензии. 2020; 17 (1): 51–61. DOI: 10.26442/2075082X.2020.1.200039

Evidence base regarding target levels of arterial pressure in patients after a stroke: focus on a geriatric population

[Review]

Olga D. Ostroumova¹, Marina S. Cherniaeva²¹Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia;²Central State Medical Academy of the President of the Russian Federation, Moscow, Russia

✉ostroumova.olga@mail.ru

For citation: Ostroumova O.D., Cherniaeva M.S.

Evidence base regarding target levels of arterial pressure in patients after a stroke: focus on a geriatric population. Systemic Hypertension. 2020; 17 (1): 51–61.

DOI: 10.26442/2075082X.2020.1.200039

Abstract

Arterial hypertension (AH) is a very significant and most common risk factor for stroke, and lowering blood pressure (BP) is the most effective action to prevent stroke in patients with AH. This article provides an overview of existing randomized clinical trials (RCTs) and meta-analyses to study the optimal target BP levels in patients with AH and cerebral events with a history of focusing on the geriatric population. As a result of the analysis of literature data, we obtained contradictory results: RCTs showed the benefits of lower target BP, in only two of them the target level of systolic BP (SBP) was less than 130 mm Hg, and the average age of patients included in the RCTs varied from 60 to 68 years, the number of patients older than 75 years was insignificant, and some studies excluded patients older than 85 years. Several subanalyses analyzed by RCTs found a J-shaped relationship between BP levels achieved and the risk of adverse cardiovascular events. One of them showed that with a decrease in BP below the SBP – 120 mm Hg and DBP – 65 mm Hg higher BP was associated with a lower risk of cardiovascular events. Another one showed that the risk of re-stroke and the risk of subsequent adverse events was statistically significantly higher in patients with an average level of SBP below 120 mm Hg than in patients with a level of SBP of 130–139 mm Hg. The meta-analysis published in the Cochrane database did not show significant advantages of lowering BP < 130/85 mm Hg versus standard lowering BP < 140–160/90–100 mm Hg, while another meta-analysis revealed some advantages of a more intense decrease in BP for the prevention of re-stroke. Existing studies did not take into account the heterogeneity of the geriatric population and did not include patients with frailty and multimorbidity patients, and did not take into account the type of stroke to develop a differentiated approach to the tactics of lowering BP in patients of all age groups. Therefore, in relation to the recommended ESC/ESH experts in 2018, target BP levels of 120–129/70–79 mm Hg (aged 18–65 years) and 130–139/70–79 mmHg (aged ≥65 years) for patients with AH and a history of cerebral events, there are still some doubts about the benefits of lower target BP values for the prevention of re-stroke and other cardiovascular events for the entire population of geriatric patients, especially patients older than 75, so specially designed randomized controlled trials are needed.

Key words: arterial hypertension, stroke, target blood pressure, old and very old patients, secondary stroke prevention.

Снижение артериального давления (АД) на фоне антигипертензивной терапии является эффективной мерой профилактики инсульта, как первого, так и повторного [1, 2]. В Рекомендациях по лечению больных артериальной гипертензией (АГ), представленных ЕОК/ЕОАГ (Европейское общество кардиологов/Европейское общество артериальной гипертензии) в 2018 г. [1], эксперты рекомендуют воз-

обновлять антигипертензивную терапию (АГТ) через несколько дней после инсульта и сразу после транзиторной ишемической атаки (ТИА) вне зависимости от ранее проводимого лечения с целью предупреждения повторного инсульта и других сердечно-сосудистых событий – ССС (уровень доказанности 1А). Несмотря на то, что снижение риска инсульта на фоне АГТ у пациентов с высоким нормальным АД оконча-

тельно не доказано, в ряде плацебо-контролируемых рандомизированных исследований (РКИ) с участием пациентов, перенесших инсульт или ТИА, показано, что снижение АД на фоне АГТ у данной категории пациентов способствовало уменьшению риска повторного инсульта [3, 4].

Эксперты ЕОК/ЕОАГ в рекомендациях 2018 г. [1] советуют снижать систолическое АД (САД) всем больным АГ после ишемического инсульта (ИИ) или ТИА до целевых значений 120–129 мм рт. ст. у пациентов в возрасте 18–65 лет без хронической болезни почек – ХБП (уровень доказанности IIa B) и до уровня 130–139 мм рт. ст. у пациентов в возрасте 65 и старше и/или с ХБП (уровень доказанности I A), диастолическое АД (ДАД) – до 70–79 мм рт. ст. у всех пациентов (уровень доказанности IIa B). Однако в рекомендациях подчеркивается, что целевые значения уровня АД для предотвращения повторного инсульта у пациентов, уже перенесших цереброваскулярные события, окончательно не установлены, и эксперты рассматривают рекомендуемые целевые уровни АД в контексте того, что инсульт является одним из основных кардиоваскулярных событий, для которых, в свою очередь, во многих метаанализах показаны преимущества более низких достигнутых уровней АД [1].

На сегодняшний день проведены 6 крупных РКИ по изучению целевых уровней АД у пациентов с АГ и церебральными событиями в анамнезе: The Secondary Prevention of Small Subcortical Strokes (SPS3) [5], Perindopril protection against recurrent stroke study (PROGRESS) [3], Prevention Regimen For Effectively Avoiding Second Strokes (PROFESS) [6], Post-stroke Antihypertensive Treatment Study (PATS) [4], Morbidity and Mortality After Stroke, Eprosartan Compared With Nitrendipine for Secondary Prevention study (MOSES) [7] и Recurrent Stroke Prevention Clinical Outcome Study (RESPECT) [8]. Дизайн этих исследований и характеристика включенных пациентов представлены в табл. 1, основные результаты изложены в табл. 2. Два исследования продолжают в настоящее время – Efficacy and safety study of nimodipine to prevent mild cognitive impairment after acute ischemic strokes (NICE) [9], Optimal blood pressure and cholesterol targets for preventing recurrent stroke in hypertensives (ESH-CHL-SHOT) [10]. Также в последние годы опубликованы результаты 2 метаанализов – в 2018 г. [11] и 2019 г. [8].

В крупном РКИ SPS3 [5], в котором приняли участие 3020 пациентов (средний возраст 63 года) с перенесенным лакунарным инсультом (180 дней и менее перед рандомизацией), период наблюдения в среднем 3,7 года, показаны некоторые преимущества достижения целевого уровня САД < 130 мм рт. ст. для данной категории больных. Так, при анализе 2 групп пациентов [с более высоким целевым САД 130–149 мм рт. ст. (среднее САД через 1 год 138 мм рт. ст. (95% доверительный интервал – ДИ 137–139 мм рт. ст.)) и более низким целевым САД < 130 мм рт. ст. (среднее САД через 1 год 127 мм рт. ст. (95% ДИ 126–128 мм рт. ст.)) годовая частота рецидивов инсульта в группе с более высокими целевыми уровнями САД составила 2,77% (n=152) по сравнению с 2,25% (n=125) в группе с более низкими целевыми уровнями САД (относительный риск – ОР 0,81, 95% ДИ 0,64–1,03; p=0,08). Аналогичные тенденции наблюдались в отношении снижения частоты возникновения инвалидности или смертельного исхода вследствие инсульта (ОР 0,81, 95% ДИ 0,53–1,23; p=0,32) и в отношении комбинированной конечной точки: инсульт (ИИ или геморрагический)/инфаркт миокарда или смерть от сердечно-сосудистых заболеваний (ОР 0,84, 95% ДИ 0,68–1,01; p=0,10). Тем не менее статистически значимо данные параметры не различались между группами более высокого и более низкого целевого уровня АД. Только риск внутричерепных кровоизлияний был статистически значимо ниже (на 63%) в группе пациентов с более низкими целевыми уровнями АД (ОР 0,37, 95% ДИ 0,14–0,89; p=0,03). При этом серьезные побочные эффекты встречались редко (менее 2% случаев) и чаще отмечались у пациентов в группе более низкого целевого значения САД (23 против 15 случаев; ОР 1,53, 95% ДИ 0,80–2,93; p=0,20), од-

нако эти различия статистически незначимы. Наиболее распространенным побочным эффектом были синкопальные состояния (0,5% в группе более низкого целевого уровня САД против 0,8% в группе более высокого целевого уровня САД; p=0,14).

Следует отметить, что исследование SPS3 проводилось у пациентов широкой возрастной категории – 30 лет и старше, и хотя средний возраст лиц составил 63±11 лет, лишь 16% (494/3020) участников были в возрасте 75 лет и старше на момент начала исследования, из которых чуть более 1/2 (58%; 288/494) – в возрасте от 75 до 79 лет, 1/3 (31%; 153/494) – от 80 до 84 лет и всего 11% (53/494) – 85 лет и старше. Поэтому применение результатов исследования SPS3 для пожилой и очень пожилой популяции пациентов остается спорным, даже с учетом рандомизации участников исследования SPS3 по возрасту, ввиду того, что пожилая популяция весьма гетерогенна и включает в себя в больших, которые не вошли в исследование SPS3 согласно критериям исключения. Так, критериями исключения из исследования SPS3 были пациенты с полиморбидной патологией, имеющие ХБП (скорость клубочковой фильтрации ниже 40 мл/мин/1,73 м²), обострение язвенной болезни желудка или двенадцатиперстной кишки, рецидивирующее желудочно-кишечное или кровотечение из мочеполовых путей (высокий риск кровотечений), внутричерепное кровоизлияние (исключая травматическое) или геморрагический инсульт в анамнезе, инсульт, затрагивающий кору головного мозга, или окклюзия артерий сетчатки (кортикальный и ретинальный инсульт соответственно)/ТИА в анамнезе, а также пациенты со старческой астенией и/или потерей независимости: инвалидизирующий инсульт (4 балла и более по шкале Рэнкин), пациенты с деменцией [менее 24 баллов по шкале краткой оценки психического статуса (от англ. Mini-mental State Examination – MMSE)], пациенты с низким комплаенсом и не желающие повторно посещать клинику. Еще одним ограничением исследования SPS3, не позволяющим экстраполировать его результаты на более широкий круг пациентов, стал тот факт, что в нем участвовали только пациенты с лакунарным инсультом, другие типы инсультов были критерием невключения в данное исследование.

В рамках исследования SPS3 [5] не проводилась рандомизация больных в группы различных целевых уровней ДАД. Однако в специальном субанализе исследования SPS3 [12] проанализирована взаимосвязь между достигнутыми уровнями САД и ДАД и первичными и вторичными конечными точками. В результате выявлена J-образная связь между достигнутым уровнем САД и ДАД и риском развития повторного инсульта любой этиологии, ИИ, основных сосудистых событий и смертностью от всех причин. Самый низкий риск развития всех конечных точек, в том числе повторного ИИ и геморрагического инсульта, отмечен при уровне САД в диапазоне от 120 до 128 мм рт. ст. (среднее 124 мм рт. ст.) и ДАД от 65 до 70 мм рт. ст. (среднее 67 мм рт. ст.). Более высокие уровни САД и ДАД ассоциированы с повышенным риском развития неблагоприятных событий. Напротив, при снижении АД ниже данных значений (САД < 120 мм рт. ст., ДАД < 65 мм рт. ст.) авторы наблюдали обратные ассоциации: более высокое АД ассоциировано с более низким риском развития неблагоприятных событий. Например, повышение САД > 124 мм рт. ст. на одно стандартное отклонение (11,1 мм рт. ст.) связано с повышением общей смертности (скорректированный ОР 1,9, 95% ДИ 1,4–2,7), при снижении САД на одно стандартное отклонение ниже 124 мм рт. ст. взаимосвязь была обратной (скорректированный ОР 0,29, 95% ДИ 0,10–0,79; p < 0,001 для взаимодействия). Аналогично, повышение ДАД > 67 мм рт. ст. на одно стандартное отклонение (8,2 мм рт. ст.) ассоциировано с повышенным риском развития инсульта (ОР 2,2; 95% ДИ 1,4–3,6), тогда как снижение ДАД также имело обратную взаимосвязь (ОР 0,34, 95% ДИ 0,13–0,89), p=0,02 для взаимодействия. Интересно, что достигнутый уровень ДАД по сравнению с САД оказался более значимым предик-

Таблица 1. Дизайн исследований и характеристики включенных пациентов [3]
Table 1. Studies design and characteristics of patients included in the studies [3]

Название исследования, автор, год	Число пациентов	Средний возраст, лет	Пациенты с АГ, %	Средняя длительность периода наблюдения, лет	Вид перенесенного цереброваскулярного события для включения в исследование	Среднее время до рандомизации
SPS3. O. Benavente и соавт., 2013 (РКИ) [5]	3020	63±11	75	3,7±2,0	Лакунарный инсульт (перенесенный ≤180 дней)	62 дня
Субанализ SPS3, M. Odder и соавт., 2016 (наблюдательный анализ) [12]	2747	63±11	75	3,7±2,0		
Субанализ SPS3, C. White и соавт., 2015 (наблюдательный анализ) [13]	3020 <75 лет (2526); ≥75 лет (494)	63±11 <75 лет (60,1±8,4) ≥75 лет (79,9±3,8)	75	3,7±2,0 <75 лет (3,7±2,1) ≥75 лет (3,5±1,9)		
PROGRESS, S. MacMahon и соавт., 2001 (РКИ)	6105	64±10	100; АГ при АД> 160/90 мм рт. ст.	3,9	Инсульт (ишемический или внутримозговое кровоизлияние), перенесенный в течение предыдущих 5 лет, но не ранее чем через 2 нед после последнего сосудистого события до включения в исследование Характеристика типов инсульта: • ИИ – 4314 (71%) • внутримозговое кровоизлияние – 660 (11%) • инсульт неизвестной этиологии – 282 (5%) • ТИА или транзиторное ухудшение зрения (amaurosis fugax) – 1370 (22%)	8 (2–21) мес
Субанализ PROGRESS, H. Arima и соавт., 2006 (наблюдательный анализ) [14]	6105	64±10	100; АГ при АД> 160/90 мм рт. ст.	3,9		
Субанализ PROGRESS, H. Arima и соавт., 2011 (наблюдательный анализ) [15]	4283	63±9	100; АГ при АД> 160/90 мм рт. ст.	3,9		
PATS, PATS Collaborating Group, 1995 (РКИ) [4]	5665	60	Нет данных	2	У 71% пациентов последний перенесенный инсульт был ишемическим Доля пациентов, включенных после ТИА, – 11,8%	Нет данных
PROFESS, S. Yusuf и соавт., 2008 (РКИ) [6]	20332	66,2 ±8,6	74	2,5	ИИ менее чем за 90 дней до рандомизации или в течение 90–120 дней, но если у них было по крайней мере 2 дополнительных фактора риска: СД, АГ, курение в настоящее время, ожирение, предыдущее сосудистое заболевание (инсульт, инфаркт миокарда или заболевание периферических артерий), повреждение органов-мишеней (ретинопатия, гипертрофия левого желудочка или микроальбуминурия, гиперлипидемия TOAST классификация перенесенного инсульта: • атеротромботический инсульт 5805 (28,6%) • кардиоэмболический инсульт 369 (1,8%) • лакунарный инсульт 10 578 (52,0%) • инсульт другой установленной этиологии 416 (2,0%) • инсульт неустановленной этиологии (криптогенный) 3148 (15,5%) • отсутствует 16 (0,1%) • ТИА – 25%	15 дней
Субанализ PROFESS, B. Ovbiagele и соавт., 2011 (наблюдательный анализ) [16]	20330	66,1 ±8	74	2,44		
Субанализ PROFESS, R. Weber и соавт., 2012 (наблюдательный анализ) [17]	1014	66,1	74	2,5		
RESPECT, K. Kitagawa и соавт., 2019 (РКИ) [8]	1263	67,2±8,8	100	3,9±1,5	Инсульт, перенесенный в течение предыдущих 3 лет Из них: • 1074 (85%) с ИИ • 189 (15%) с внутримозговым кровоизлиянием	4,6 мес (межквартильный интервал 1,7–13,0 мес)
MOSES, J. Schrader и соавт., 2005 (РКИ) [7]	1405	68	100	2,5±1,3	Пациенты с церебральными явлениями в течение последних 24 мес (подтвержденные компьютерная томография или МРТ головного мозга) Из них: • инсульт 825 (61%) • ТИА 370 (27%) • инсульт с обратимым неврологическим дефицитом 83 (6%) • геморрагический инсульт 74 (6%)	348 дня

Примечание. TOAST (Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment) – критерии патогенетических подтипов ИИ.

Таблица 2. Результаты исследований Table 2. Results of the studies			
Название исследования, автор, год	Группы сравнения		Выводы
	более интенсивный контроль АД	менее интенсивный контроль АД	
SPS3, O. Benavente и соавт., 2013 (РКИ) [5]	САД <130 мм рт. ст. (среднее САД через 1 год – 127 мм рт. ст.; 95% ДИ 126–128 мм рт. ст.)	САД 130–149 мм рт. ст. (среднее САД через 1 год – 138 мм рт. ст.; 95% ДИ 137–139 мм рт. ст.)	В группе САД <130 мм рт. ст. у пациентов с недавно перенесенным лакунарным инсультом не выявлено статистически значимого снижения риска возникновения повторных инсультов (ИИ и геморрагического). В группе САД <130 мм рт. ст. выявлено статистически значимое снижение риска внутримозговых кровоизлияний
Субанализ SPS3, M. Odden и соавт., 2016 (наблюдательный анализ) [12]	САД <130 мм рт. ст. (среднее САД через 3,7±2,0 года 126±9,9 мм рт. ст.)	САД 130–149 мм рт. ст. (среднее САД через 3,7±2,0 года 137±9,2 мм рт. ст.)	У пациентов с инсультом в анамнезе выявлена J-образная связь между достигнутым уровнем САД и ДАД и риском развития повторного инсульта, сосудистых событий и смертностью от всех причин. Наименьший риск развития неблагоприятных событий выявлен при САД от 120 до 128 мм рт. ст. (среднее САД – 124 мм рт. ст.) и ДАД от 65 до 70 мм рт. ст. (среднее ДАД – 67 мм рт. ст.)
	Среднее ДАД – 69,4±7,5 мм рт. ст.	Среднее ДАД – 75,3±7,9 мм рт. ст.	
Субанализ SPS3, C. White и соавт., 2015 (наблюдательный анализ) [13]	САД <130 мм рт. ст. (среднее САД – 125±16 мм рт. ст.)	САД 130–149 мм рт. ст. (среднее САД – 137±15 мм рт. ст.)	У пациентов ≥75 лет с перенесенным инсультом не выявлено взаимосвязи между достижением более низкого целевого уровня САД (<130 мм рт. ст.) и снижением риска развития повторного инсульта. С другой стороны, у пациентов в группе ≥75 лет и перенесенным инсультом в анамнезе показана польза достижения САД <130 мм рт. ст. в плане снижения сердечно-сосудистой смертности
PROGRESS, S. MacMahon и соавт., 2001 (РКИ) [3]	Группа активного лечения: АД 138/82 мм рт. ст.	Группа плацебо: АД 147/86 мм рт. ст.	У пациентов с инсультом или ТИА в анамнезе в группе активного лечения (среднее достигнутое АД 138/82 мм рт. ст.) годовая частота повторных инсультов составила 2,7%, в группе плацебо – 3,8%. В группе активного лечения отмечается статистически значимое снижение риска развития всех видов инсульта (фатального и нефатального, ИИ и геморрагического), а также статистически значимое снижение риска развития больших ССС
Субанализ PROGRESS, H. Arima и соавт., 2006 (наблюдательный анализ) [14]	САД <120 мм рт. ст. (среднее САД 112 мм рт. ст.) САД 120–139 мм рт. ст. (среднее САД 130 мм рт. ст.) САД 140–159 мм рт. ст. (среднее САД 148 мм рт. ст.) САД ≥160 мм рт. ст. (среднее САД 168 мм рт. ст.)	САД 112 мм рт. ст. (среднее САД 112 мм рт. ст.) САД 120–139 мм рт. ст. (среднее САД 130 мм рт. ст.) САД 140–159 мм рт. ст. (среднее САД 148 мм рт. ст.) САД ≥160 мм рт. ст. (среднее САД 168 мм рт. ст.)	У лиц с инсультом или ТИА в анамнезе самый низкий риск повторного инсульта отмечен у пациентов с самыми низкими уровнями АД (медиана 112/72 мм рт. ст.), риск повторного инсульта прогрессивно увеличивался по мере увеличения АД
Субанализ PROGRESS, H. Arima и соавт., 2011 (наблюдательный анализ) [15]	ИСАГ (среднее АД 145/77 мм рт. ст.) ИДАГ (среднее АД 125/91 мм рт. ст.) СДАГ (среднее АД 151/93 мм рт. ст.)	ИСАГ (среднее АД 145/77 мм рт. ст.) ИДАГ (среднее АД 125/91 мм рт. ст.) СДАГ (среднее АД 151/93 мм рт. ст.)	У пациентов с ИДАГ с инсультом или ТИА в анамнезе снижение АД обеспечивает такое же снижение риска основных ССС, как и у пациентов с ИСАГ и СДАГ
RATS, RATS Collaborating Group, 1995 (РКИ) [4]	Группа активного лечения: среднее АД за 3 года наблюдения составило 144/87 мм рт. ст.	Группа плацебо: среднее АД за 3 года наблюдения составило 149/89 мм рт. ст.	У пациентов с инсультом или ТИА в анамнезе снижение АД на 5/2 мм рт. ст. на фоне антигипертензивной терапии привело к уменьшению частоты фатального и нефатального инсульта на 29%. Средний достигнувший уровень САД в группе активного лечения был выше 140 мм рт. ст.
PROFESS, S. Yusuf и соавт., 2008 (РКИ) [6]	Группа терапии БРА. Среднее АД 135/78 мм рт. ст.	Группа плацебо: среднее АД 139/80 мм рт. ст.	В группе БРА чаще отмечались гипотония или обморок, что привело к статистически значимо более частому прекращению участия в исследовании в группе БРА по сравнению с группой плацебо ($p < 0,001$ и $p = 0,004$ соответственно)

Таблица 2. Результаты исследований (Окончание)
 Table 2. Results of the studies (Ending)

Название исследования, автор, год	Группы сравнения		Выводы	
	более интенсивный контроль АД	менее интенсивный контроль АД		
Субанализ PROFESS, V. Ovbjagete и соавт., 2011 (наблюдательный анализ) [16]	<p>Очень низкий – нормальный АД в группе БРА</p> <ul style="list-style-type: none"> • <120 мм рт. ст.; среднее АД 113,4±5,7/70,4±6,55 мм рт. ст.; низкий нормальный • 120 – <130 мм рт. ст.; среднее АД 125,3±2,83/76,1±6,19 мм рт. ст.; высокий нормальный • 130 – <140 мм рт. ст.; среднее АД 134,8±2,89/80,0±6,39 мм рт. ст.; высокий • 140 – <150 мм рт. ст.; среднее АД 144,3±2,89/83,0±7,07 мм рт. ст.; очень высокий • ≥150 мм рт. ст.; среднее АД 160,5±10,81/88,3±8,99 мм рт. ст. 	<p>У пациентов с инсультом или ТИА в анамнезе риск последующих ССС был статистически значимо выше у пациентов со средним уровнем САД <120 мм рт. ст., чем у пациентов с уровнем САД 130–139 мм рт. ст.</p>	<p>Нет данных</p>	
Субанализ PROFESS, R. Weber и соавт., 2012 (наблюдательный анализ) [17]	<p>Пациенты без «немых» инфарктов мозга по данным МРТ</p> <p>Число пациентов с АГ – 74,9%</p>	<p>Пациенты с «немыми» инфарктами мозга, обнаруженными при МРТ</p> <p>Число пациентов с АГ – 78,3%</p>	<p>У пациентов с инсультом или ТИА в анамнезе и «немыми» инфарктами мозга, обнаруженными на МРТ, констатирован более высокий риск повторного инсульта, других ССС и смертности от всех причин по сравнению с больными с инсультом или ТИА в анамнезе без «немых» инфарктов мозга на МРТ</p>	<p>Нет данных</p>
RESPECT, K. Kitagawa и соавт., 2019 (РКИ) [8]	126,7/77,4 мм рт. ст.	133,2/77,7 мм рт. ст.	<p>У пациентов с АГ и перенесенным инсультом в анамнезе снижение АД <120/80 мм рт. ст. в сравнении со снижением АД ≥140/90 мм рт. ст. не показало статистически значимого преимущества в плане снижения риска развития повторных инсультов</p>	<p>Неблагоприятные события, связанные с гипотонией, такие как обморок и головокружение, были редкими, их частота сопоставима между группами</p>
MOSES, J. Schrader и соавт., 2005 (РКИ) [7]	<p>Среднее достигнутое АД в группе БРА 136,0±15,6/80,2±8,8 мм рт. ст.</p> <p>Среднее достигнутое АД в группе АК 137,5±16,7/80,8±8,9 мм рт. ст.</p>	<p>У пациентов с АГ и инсультом в анамнезе выявлено снижение риска развития комбинированной конечной точки смертность от всех причин/ССС/цереброваскулярные события в группе лечения БРА по сравнению с группой лечения АК</p>	<p>Частота развития головокращения и гипотонии была сопоставима между группами</p>	

тором риска развития ИИ и больших ССС, тогда как достигнутый уровень САД имел более тесную прогностическую связь со смертностью от всех причин.

Особого внимания заслуживают результаты еще одного субанализа исследования SPS3, проведенного С. White и соавт. [13]. Его целью было сравнение безопасности терапии и частоты клинических исходов в группах более высокого и более низкого уровней достигнутого САД (137 ± 15 и 125 ± 16 мм рт. ст. соответственно) между пациентами моложе 75 лет (средний возраст $60,1 \pm 8,4$ года, $n=2526$) и 75 лет и старше (средний возраст $79,9 \pm 3,8$ года, $n=494$).

При оценке клинических исходов отмечено, что у пациентов 75 лет и старше чаще встречались внутричерепные кровоизлияния (ОР 2,31, 95% ДИ 1,10–4,83); инвалидность вследствие перенесенного инсульта или смертельный инсульт (ОР 1,94, 95% ДИ 1,19–3,17) и смерть от всех причин (ОР 3,38, 95% ДИ 2,52–4,54), чем у пациентов моложе 75 лет. Между двумя возрастными группами не было различий по риску развития повторного инсульта [ИИ и геморрагического] (ОР 1,29, 95% ДИ 0,95–1,75) или инфаркта миокарда (ОР 0,92, 95% ДИ 0,47–1,80). У пациентов моложе 75 лет риск повторного инсульта был меньше в группе с более низким целевым САД, чем в группе с более высоким целевым САД (ОР 0,77, 95% ДИ 0,59–1,01), тогда как в группе пациентов 75 лет и старше в группах с меньшим целевым САД и более высоким целевым САД повторный инсульт встречался с одинаковой частотой (ОР 1,01, 95% ДИ 0,59–1,73), различия между 2 возрастными группами статистически незначимы ($p=0,39$). В группе пациентов 75 лет и старше более низкий целевой уровень САД ассоциирован со значительно меньшим количеством инвалидизирующих и смертельных инсультов (ОР 0,40, 95% ДИ 0,17–0,96), подобной взаимосвязи не выявлено в группе пациентов моложе 75 лет (ОР 1,03, 95% ДИ 0,63–1,67), однако различия между двумя возрастными группами оказались статистически незначимыми ($p=0,19$). Более низкие целевые значения САД также ассоциированы со снижением ОР сердечно-сосудистой смертности в группе пациентов 75 лет и старше (ОР 0,42, 95% ДИ 0,18–0,98), тогда как в группе пациентов моложе 75 лет такой взаимосвязи не обнаружено (ОР 1,17, 95% ДИ 0,68–2,01; $p=0,049$ между двумя возрастными группами). После корректировки по полу, расе и этнической принадлежности, наличию сахарного диабета (СД), АГ, ишемической болезни сердца, гиперлипидемии и статусу курения в группе 75 лет и старше сохранялась значимая взаимосвязь между снижением риска сердечно-сосудистой смертности у пациентов с более низким целевым уровнем САД (ОР 0,43, 95% ДИ 0,16–0,92; $p=0,03$). Таким образом, данный субанализ не показал взаимосвязи между более низкими значениями САД и снижением риска повторного инсульта у пациентов в более старшей возрастной группе с перенесенным инсультом в анамнезе (средний возраст 80 лет), также у данной категории лиц более низкое целевое САД гораздо чаще сопряжено с неустойчивостью в положении стоя. С другой стороны, у пациентов в группе 75 лет и старше и перенесенным инсультом в анамнезе данный субанализ выявил пользу достижения более низких целевых значений САД в плане снижения сердечно-сосудистой смертности. Возможно, такие неоднозначные данные связаны с тем, что субанализ исследования SPS3 включал в себя неравнозначные по численности группы пациентов [лишь 16% (494/3020) участников были в возрасте 75 лет и старше на момент начала исследования] и не учитывал особенности их функционального статуса, наличие старческой астении, а также ряда сопутствующих заболеваний, наиболее часто встречаемых в пожилой когорте пациентов (большие с ХБП III–V стадии и выраженными когнитивными расстройствами не принимали участие в исследовании). Поэтому для более точного понимания целевых уровней АД для вторичной профилактики инсультов у лиц пожилого и старческого возраста, особенно у категории «хрупких» пациентов, необходимы специально спланированные исследования.

При анализе безопасности и переносимости более низких значений САД в разных возрастных группах обнаружено, что процент больных с ортостатической гипотензией, зарегистрированной хотя бы один раз в течение исследования, был значительно выше в группе более высокого целевого САД, чем в группе с более низким целевым САД в обеих возрастных группах (в группе пациентов 75 лет и более 65% при более высоких целевых уровнях АД и 53% при более низких целевых уровнях АД; $p=0,008$; в группе пациентов моложе 75 лет – 62% в группе более высокого целевого уровня АД и 57% в группе более низкого целевого уровня АД; $p=0,01$; при сравнении разных возрастных групп между собой – $p=0,82$).

В целом пациенты более старшего возраста чаще сообщали о следующих симптомах, связанных со снижением АД: нечеткость (расплывчатость) зрения в положении стоя (7% в группе пациентов 75 лет и старше; 6% в группе пациентов моложе 75 лет; $p=0,64$), сердцебиение в положении стоя (5% в группе пациентов 75 лет и старше; 3% в группе пациентов моложе 75 лет; $p=0,48$), осложнения гипотензии (0,39% на человека в год в группе пациентов 75 лет и старше; 0,32% на человека в год в группе пациентов моложе 75 лет; $p=0,67$), которые включали в себя ортостатические обмороки (0,17% в группе пациентов 75 лет и старше; 0,13% в группе пациентов моложе 75 лет; $p=0,73$), инсульт, ассоциированный с гипотонией (0,06% в группе пациентов 75 лет и старше; 0,02% в группе пациентов моложе 75 лет; $p=0,44$), падения с травмой, ассоциированные с гипотонией (0,06% в группе пациентов 75 лет и старше; 0,02% в группе пациентов моложе 75 лет; $p=0,44$). Статистически значимо чаще в группе пациентов 75 лет и старше встречалась неустойчивость в положении стоя (для группы пациентов 75 лет и старше – 32%; для группы пациентов моложе 75 лет – 23%; $p<0,001$). В группе лиц 75 лет и старше сердцебиение в положении стоя значимо чаще встречалось у пациентов с более низким целевым САД (при более высоком целевом САД – 2%, при более низком целевом САД – 17%; $p=0,03$). Не было различий в частоте возникновения ортостатической гипотензии в группах пациентов 75 лет и старше и пациентов моложе 75 лет (в обеих группах – 59%; $p=0,82$). Дополнительно проведен анализ частоты встречаемости побочных эффектов, ассоциированных со снижением АД, в группе пациентов 75 лет и старше, для этого их разделили еще на 3 возрастные категории: пациенты в возрасте от 75 до 79 лет (58%); от 80 до 84 (31%); 85 и старше (11%). Несмотря на то что у очень пожилых пациентов (85 лет и старше) было больше эпизодов ортостатической гипотензии (58, 58,2 и 64,2 соответственно; $p=0,69$) и сообщалось о большем количестве симптомов, связанных со снижением АД, о которых упоминалось выше, в группе очень пожилых пациентов (85 лет и старше) статистически значимо чаще встречалась только нечеткость (расплывчатость) зрения в положении стоя (7,9, 2 и 16,3% соответственно; $p=0,002$).

В более раннем РКИ PROGRESS [3] изучалось влияние рутинного снижения АД на риск развития инсульта и других серьезных ССС у пациентов, перенесших инсульт или ТИА. Всего в рандомизированную двойную слепую фазу вступили 6105 пациентов (средний возраст 64 ± 10 лет, среднее базовое АД $147/86$ мм рт. ст.), из них 2916 больных АГ (48%; среднее исходное АД $159/94$ мм рт. ст.) и 3189 без АГ (52%; среднее исходное АД $136/79$ мм рт. ст.). В данном исследовании под АГ понимали уровень АД $>160/90$ мм рт. ст. на визите включения. Далее 3051 пациенту назначено активное лечение антигипертензивным(и) препаратом(ами), 3054 пациента получали плацебо. За период наблюдения (в среднем – 3,9 года) в группе активного лечения АД снизилось в среднем на $9/4$ мм рт. ст., 307 (10%) пациентов перенесли инсульт [по сравнению с 420 (14%) пациентами в группе плацебо], относительное снижение риска повторного инсульта составило 28% (95% ДИ 17–38; $p<0,0001$). В группе активного лечения также статистически значимо снизился риск ССС [относительное снижение риска 26% (95% ДИ 16–34); $p<0,05$]. Наблюдалась аналогич-

ное снижение риска развития инсульта в подгруппах пациентов с АГ и без (все $p < 0,01$). Причем более интенсивное снижение АД, зарегистрированное в подгруппе комбинированной АГТ (в среднем на 12/5 мм рт. ст.), ассоциировалось с большим снижением риска повторного инсульта на 43% (ДИ 30–54; $p < 0,05$). В группе монотерапии АД снизилось в среднем на 5/3 мм рт. ст., при этом статистически значимого снижения риска повторного инсульта не отмечено.

Одной из задач субанализа исследования PROGRESS, которое провели Н. Агита и соавт., стало изучение связи между достигнутыми уровнями АД и риском развития повторного инсульта. В результате авторы показали, что самый низкий риск повторного инсульта отмечен у пациентов с самыми низкими уровнями АД (медиана 112/72 мм рт. ст.), причем увеличение риска повторного инсульта прогрессивно увеличивалось по мере роста АД. Несмотря на то, что побочные эффекты, приводящие к прекращению лечения, были более частыми при более низких исходных уровнях АД, серьезных осложнений не зарегистрировано. Результаты анализа в отношении достигнутого уровня ДАД в рамках данной публикации не представлены, однако авторы пишут о наличии сходных закономерностей для диапазона достигнутых уровней ДАД от 72 до 102 мм рт. ст., где по мере увеличения уровня ДАД росла частота развития больших ССС [14].

В более позднем субанализе исследования PROGRESS Н. Агита и соавт. [15] показали, что снижение АД очень важно для пациентов с изолированной диастолической АГ – ИДАГ (САД < 140 мм рт. ст. и ДАД \geq 90 мм рт. ст.), в той же степени, как и для пациентов с изолированной систолической АГ – ИСАГ (САД \geq 140 мм рт. ст. и ДАД < 90 мм рт. ст.) и систоло-диастолической АГ – СДАГ (САД \geq 140 мм рт. ст. и ДАД \geq 90 мм рт. ст.). Конечной точкой являлось большое ССС (нефатальный инсульт, нефатальный инфаркт миокарда или сердечно-сосудистая смерть). В анализ были включены 1923 пациента с ИСАГ (среднее исходное АД 154 \pm 12/81 \pm 6 мм рт. ст.; средний возраст 68 \pm 9 лет), 315 больных с ИДАГ (среднее исходное АД 132 \pm 5/93 \pm 4 мм рт. ст.; средний возраст 58 \pm 9 лет) и 2045 пациентов с СДАГ (среднее базовое АД 161 \pm 15/97 \pm 7 мм рт. ст.; средний возраст 63 \pm 9 лет). За средний период наблюдения 3,9 года снижение АД на фоне проводимой АГТ составило в среднем 8,8/3,8 мм рт. ст. в группе ИСАГ, 6,2/2,3 мм рт. ст. в группе ИДАГ и 10,0/4,4 мм рт. ст. в группе СДАГ. Активная АГТ привела к снижению ОР развития больших ССС на 27% (95% ДИ 10–41) у пациентов с ИСАГ, на 28% (95% ДИ 29–60) у больных с ИДАГ и на 32% (95% ДИ 17–45) у пациентов с СДАГ, причем снижение АД и риска больших ССС было стабильно выше в подгруппе комбинированной терапии, чем в подгруппе монотерапии (средняя разница САД 12,3 мм рт. ст. против 3,9 мм рт. ст., 7,7 мм рт. ст. против 4,3 мм рт. ст. и 13,5 мм рт. ст. против 5,2 мм рт. ст. соответственно; относительное снижение риска больших ССС – 34% против 16%, 63% против 78% и 45% против 10%; p гомогенности 0,26; 0,009 и 0,03 для пациентов с ИСАГ, ИДАГ, СДАГ соответственно).

Средний возраст пациентов, принимающих участие в исследовании PROGRESS, составил 64 \pm 10 лет в диапазоне от 26 до 91 года, и примерно 2/3 (67%) были в возрасте 60 лет и старше. Тем не менее, как и в большинстве исследований по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний, большинство пожилых пациентов в исследовании PROGRESS были в «молодой старшей» возрастной группе (61–75 лет), и только 11% участников были старше 75 лет. Специального субанализа по разным возрастным подгруппам пациентов в исследовании PROGRESS не проводилось.

Другое двойное слепое плацебо-контролируемое исследование PATS [4] проведено с целью определения возможности АГТ в снижении риска фатального и нефатального инсульта у пациентов с АГ и инсультом или ТИА в анамнезе. В исследовании приняли участие 5665 пациентов из Китая (средний возраст 60 лет). Среднее САД за время 3-летнего периода наблюдения составило 149 мм рт. ст. в группе плацебо и 144 мм рт. ст.

в группе активного лечения, среднее ДАД – 89 и 87 мм рт. ст. соответственно. Трехлетняя частота фатального и нефатального инсульта составила 12,3 на 100 пациентов, получавших плацебо, и 9,4 на 100 пациентов – при приеме антигипертензивных препаратов, ОР составил 0,71 ($p = 0,0009$). Для случаев смерти от всех причин ОР 0,91 ($p > 0,05$). Результаты этого исследования показывают, что у пациентов с инсультом или ТИА в анамнезе снижение АД на 5/2 мм рт. ст. на фоне АГТ обуславливает уменьшение частоты фатального и нефатального инсульта на 29%. Необходимо отметить, хотя данное исследование показывает, что снижение АД сопровождается существенным снижением частоты инсульта, при этом средний уровень достигнутого САД > 140 мм рт. ст.

В многоцентровом исследовании PROGRESS с участием 20 332 пациентов (средний возраст – 66 лет, число пациентов старше 75 лет – 15,8% (3218/20332), недавно перенесших ИИ [6], оценивали результаты АГТ блокатором рецепторов ангиотензина II (БРА) 1-го типа телмисартаном, начатой вскоре после развития инсульта (средний интервал составил 15 дней) в сравнении с плацебо телмисартана. Первичной конечной точкой был повторный инсульт, вторичной – ССС (смерть от сердечно-сосудистых причин, рецидивирующий инсульт, инфаркт миокарда либо новая или усугубляющаяся сердечная недостаточность) и новые случаи СД. Среднее АД на момент начала исследования составляло 144/83 мм рт. ст., в процессе наблюдения среднее снижение АД в группе терапии БРА составило 3,82/1,97 мм рт. ст. В общей сложности у 880 (8,7%) пациентов в группе терапии БРА и 934 (9,2%) пациентов в группе плацебо развился повторный инсульт (ОР в группе терапии БРА 0,95, ДИ 95% 0,86–1,04; $p = 0,23$). Это статистически незначимое различие было примерно одинаковым для разных подтипов инсульта. Последующий анализ показал, что число пациентов с рецидивом инсульта в течение первых 6 мес составило 347 (3,4%) человек в группе терапии БРА по сравнению с 326 (3,2%) в группе плацебо (отношение рисков 1,07, 95% ДИ 0,92–1,25). Через 6 мес у 533 (5,3%) пациентов в группе терапии БРА произошел повторный инсульт по сравнению с 608 (6,0%) в группе плацебо (отношение рисков 0,88, 95% ДИ 0,78–0,99). Разница в эффектах, которые наблюдались в течение двух периодов, была статистически значимой ($p = 0,04$). Большие ССС имели место у 1367 (13,5%) пациентов в группе терапии БРА и 1463 (14,4%) – в группе плацебо (ОР 0,94, 95% ДИ 0,87–1,01; $p = 0,11$).

В субанализе исследования PROGRESS, проведенного В. Овбиаге и соавт. [16], оценена взаимосвязь между достигнутым уровнем САД с клиническими исходами. Все 20 330 пациентов (средний возраст 66,1 \pm 8,6 года), принявшие участие в исследовании PROGRESS, были разделены на 5 групп в соответствии со средним достигнутым уровнем САД: очень низкий – нормальный (ниже 120 мм рт. ст.; среднее АД 113,4 \pm 5,7/70,4 \pm 6,55 мм рт. ст.; средний возраст 65,2 \pm 9,03 года), низкий нормальный (120 – < 130 мм рт. ст.; среднее АД 125,3 \pm 2,83/76,1 \pm 6,19 мм рт. ст.; средний возраст 65,2 \pm 8,6 года), высокий нормальный (130 – < 140 мм рт. ст.; среднее АД 134,8 \pm 2,89/80,0 \pm 6,39 мм рт. ст.; средний возраст 65,9 \pm 8,46 года), высокий (140 – < 150 мм рт. ст.; среднее АД 144,3 \pm 2,89/83,0 \pm 7,07 мм рт. ст.; средний возраст 66,8 \pm 8,48 года) и очень высокий (150 мм рт. ст. и выше; среднее АД 160,5 \pm 10,81/88,3 \pm 8,99 мм рт. ст.; средний возраст 67,2 \pm 8,36 года). В результате анализа показано, что частота первичной конечной точки (повторный инсульт) была наибольшей в группе с очень высоким уровнем САД (150 мм рт. ст. и выше; 14,1%; 95% ДИ 13,0–15,2%), за которой следовала группа с высоким САД (8,7%; 95% ДИ 7,9–9,5%), группа с очень низким нормальным САД (8,0%; 95% ДИ 6,8–9,2%), группа с низким нормальным САД (7,2%; 95% ДИ 6,4–8,0%), а затем группа с высоким нормальным САД (130–139 мм рт. ст.; 6,8%; 95% ДИ 6,1–7,4%). В развитии вторичной конечной точки (инсульт/инфаркт миокарда/сердечно-сосудистая смерть) обнаружены сходные закономерности. В то же время смертность от всех причин и сердечно-сосудистая смертность были самы-

ми высокими в группе с очень низким нормальным САД [ниже 120 мм рт. ст.; 9,2% (95% ДИ 7,9–10,5%) и 3,1% (95% ДИ, 2,3–3,9%) соответственно] и группе с очень высоким САД [9,2% (95% ДИ 8,3–10,1%) и 3,2% (95% ДИ 2,6–3,7%) соответственно].

В многофакторном анализе по сравнению с группой с высоким нормальным уровнем САД (130–139 мм рт. ст.) риск развития повторного инсульта был статистически значимо выше в группе с очень низким нормальным САД (скорректированный ОР 1,29; 95% ДИ 1,07–1,56), в группе с высоким САД (скорректированный ОР 1,23; 95% ДИ 1,07–1,41) и в группе с очень высоким САД (скорректированный ОР 2,08; 95% ДИ 1,83–2,37). По сравнению с группой с высоким нормальным уровнем САД (130–140 мм рт. ст.) риск развития неблагоприятных ССС был статистически значимо выше в группах с очень низким нормальным САД (скорректированный ОР 1,31; 95% ДИ 1,13–1,52), с низким нормальным САД (скорректированный ОР 1,16; 95% ДИ 1,03–1,31), высоким САД (скорректированный ОР 1,24; 95% ДИ 1,11–1,39) и очень высоким САД (скорректированный ОР 1,94; 95% ДИ 1,74–2,16).

У пациентов в возрасте 75 лет и старше с очень низким нормальным уровнем САД (ниже 120 мм рт. ст.) наблюдалось больше событий, по сравнению с теми, кто был моложе 65 лет с таким же уровнем САД (ниже 120 мм рт. ст.) – отношение шансов (ОШ) первичная конечная точка 1,02 (95% ДИ 1,01–1,04), ОШ вторичная конечная точка 1,05 (95% ДИ, 1,04–1,06). Такая же тенденция прослеживалась и для пациентов в группе с очень высоким уровнем САД (150 мм рт. ст. и выше): ОШ первичная конечная точка 1,00 (95% ДИ 0,99–1,01), ОШ вторичная конечная точка 1,007 (95% ДИ 0,999–1,016). Обращает на себя внимание тот факт, что диспропорция более выражена у пациентов с очень низким нормальным уровнем САД (ниже 120 мм рт. ст.), чем среди пациентов в группе с очень высоким уровнем САД (150 мм рт. ст. и выше). Анализ частоты сосудистых событий по времени и средней категории САД показал, что J-образная связь между уровнем АД и исходом была наиболее заметной в течение первых 180 дней после ИИ, учитываемого при рандомизации, и наблюдалась как для первичной, так и для вторичной конечной точки. Следовательно, данное исследование показало, что среди пациентов с недавним некардиоэмболическим ИИ уровня достигнутого САД в очень низком нормальном (ниже 120 мм рт. ст.), высоком (140–150 мм рт. ст.) или очень высоком (150 мм рт. ст. и выше) диапазоне ассоциированы с повышенным риском повторного инсульта. Кроме того, у пациентов 75 лет и старше гораздо чаще наблюдались первичная и вторичная конечные точки по сравнению с теми, кто был моложе 65 лет.

Другой, более поздний, субанализ исследования PROFESS R. Weber и соавт. [17] проведен для оценки распространенности «немых» инфаркта головного мозга (silent brain infarction – SBI), выявленной при магнитно-резонансной томографии (МРТ), в подгруппе пациентов с недавним некардиоэмболическим ИИ (включенных в основное исследование PROFESS) и для оценки возможного повышенного риска развития повторного инсульта и других ССС у данной категории пациентов. Первичной конечной точкой был первый повторный инсульт любого типа, вторичными конечными точками – комбинированная конечная точка (инсульт/инфаркт миокарда/сердечно-сосудистая смерть), другие сосудистые события [тромбоэмболия легочной артерии, сосудистые заболевания сетчатки, которые не были проявлением окклюзии артерий сетчатки, тромбоз глубоких вен, центральный венозный тромбоз (тромбоз венозных синусов головного мозга), окклюзия периферических артерий или ТИА] и смерть от всех причин.

В общей сложности МРТ выполнено у 1014 больных в течение 120 дней после инсульта [средний возраст 66,1 года, пациенты старше 75 лет – 152/1014 (15%); пациенты с АГ – 774/1014 (76,3%)]. Среднее время от ИИ до исходного МРТ составило 8,0 (±15,7) дня. «Немые» ишемические инфаркты головного мозга выявлены у 207 (20,4%) пациентов [средний

возраст 66,2 года, пациенты старше 75 лет – 34/207 (16,4%); пациенты с АГ – 162/207 (78,3%)]. Для дальнейшего сравнения подобрана группа пациентов без «немых» инфарктов мозга на МРТ, сопоставимая по числу пациентов (n=207), полу, возрасту, базовым демографическим характеристикам, сосудистым факторам риска и медикаментозной терапии. За время среднего периода наблюдения 2,5 года у 27 (13,0%) пациентов с наличием «немых» инфарктов мозга и 19 (9,2%) больных в контрольной группе без «немых» инфарктов мозга развился повторный инсульт (скорректированное ОШ 1,42, 95% ДИ 0,79–2,56; $p=0,24$). Повторный ИИ произошел у 24 (11,6%) пациентов с «немыми» инфарктами головного мозга и 17 (8,2%) контрольной группы. Геморрагический инсульт произошел у 3 (1,4%) больных с «немыми» инфарктами мозга и 2 (1%) группы контроля. Выявленные различия статистически незначимы. Аналогично, не было статистически значимой разницы по всем вторичным конечным точкам между пациентами с наличием/отсутствием «немых» инфарктов головного мозга. Так, комбинированная конечная точка отмечена у 33 (15,9%) пациентов с наличием «немых» инфарктов по сравнению с 24 (11,6%) в контрольной группе (ОШ 1,38, 95% ДИ 0,81–2,33; $p=0,24$). Другие сосудистые события произошли у 8 (3,9%) пациентов с «немыми» инфарктами мозга по сравнению с 9 (4,3%) в группе контроля (ОШ 0,88, 95% ДИ 0,32–2,41; $p=0,80$). Четырнадцать (6,8%) пациентов с «немыми» инфарктами мозга умерли по сравнению с 6 (2,9%) в группе контроля (ОШ 2,33, 95% ДИ 0,90–6,07; $p=0,08$). По сравнению с общим числом 788 пациентов, у которых не было признаков «немых» инфарктов мозга на МРТ, у 207 лиц с «немыми» инфарктами мозга были значительно более высокая частота рецидивов инсульта (13,0% против 8,0%; ОШ 0,58, 95% ДИ 0,36–0,94; $p=0,03$) и коэффициент смертности (6,8% против 3,2%; ОШ 0,45, 95% ДИ от 0,23 до 0,89; $p=0,02$). Авторы показали, что, хотя у пациентов с перенесенным инсультом и наличием «немых» инфарктов головного мозга, обнаруженных при МРТ, был более высокий риск развития повторного инсульта, других сосудистых событий и более высокая смертность от всех причин по сравнению с пациентами, перенесшими инсульт, но без «немых» инфарктов мозга по данным МРТ, однако эти различия не были статистически значимы после поправки на возраст, пол и число участников.

В исследовании MOSES [7] сравнивали эффективность лечения АГ представителем класса БРА эпросартаном и антагонистом кальция (АК) нитрендипином для вторичной профилактики инсульта. В нем приняли участие 1405 пациентов, из них 681 – в группе БРА (средний возраст 67,7±10,4 года, среднее достигнутое АД 137,5±16,7/80,8±8,9 мм рт. ст.) и 671 пациент в группе АК (средний возраст 68,1±9,5 года, среднее достигнутое АД 136,0±15,6/80,2±8,8 мм рт. ст.). В среднем за 2,5±1,3 года наблюдения частота развития первичной конечной точки (смертность от всех причин/ССС/цереброваскулярные события) составила 13,3 на 100 пациентов в группе БРА против 16,7 на 100 пациентов в группе АК (ОР 0,79, 95% ДИ 0,66–0,96; $p=0,014$). Всего произошло 236 цереброваскулярных событий: 102 в группе БРА и 134 в группе АК (ОР 0,75, 95% ДИ 0,58–0,97; $p=0,026$), из них ИИ в группе БРА 31 против 39 в группе АК, ТИА – 66 против 92 соответственно и внутримозговых кровоизлияний 5 против 3 соответственно. Необходимо подчеркнуть, что в исследовании MOSES среднее достигнутое АД было больше 130 мм рт. ст. в обеих группах (136,0±15,6/80,2±8,8 и 137,5±16,7/80,8±8,9 мм рт. ст.).

Одним из последних опубликованных исследований по изучению преимуществ более интенсивного лечения АГ (целевое АД<120/80 мм рт. ст.) над стандартным лечением АГ (целевое АД<140/90 мм рт. ст.) в профилактике повторных инсультов у пациентов, которые перенесли инсульт в анамнезе, представлено учеными из Японии [8]. В проспективном многоцентровом открытом РКИ RESPECT участвовали 1263 пациента в возрасте от 50 до 85 лет (средний возраст 67,2±8,8 года), перенесших инсульт в течение предыдущих 3 лет. Первичной

конечной точкой являлся повторный инсульт (ИИ и геморрагический), вторичные конечные точки включали: отдельно повторный ишемический инсульт, анализ подтипа ИИ (атеротромботический инфаркт, кардиоэмболический инфаркт, лакунарный инфаркт или инфаркт вследствие другой и неизвестной этиологии), повторный геморрагический инсульт, субарахноидальное кровоизлияние, ТИА, инфаркт миокарда, смерть от всех причин, а также комбинированные ССС (сердечно-сосудистая смерть/нефатальный инсульт/нефатальный инфаркт миокарда) и совокупность смерти от всех причин/нефатального инсульта/нефатального инфаркта миокарда. Серьезные неблагоприятные события определены как те, которые были смертельными или опасными для жизни, приводили к клинически значимой или постоянной инвалидности, требовали госпитализации или оценены как значительная опасность либо вред, требовавший медицинского или хирургического лечения. Среднее время наблюдения составило $3,9 \pm 1,5$ года.

Среднее достигнутое АД в группе стандартной АГТ составило $133,2/77,7$ мм рт. ст. (95% ДИ $132,5-133,8/77,1-78,4$ мм рт. ст.), в группе интенсивной АГТ – $126,7/77,4$ мм рт. ст. (95% ДИ $125,9-127,2/73,8-75,0$ мм рт. ст.). Годовая частота повторного инсульта в группе стандартного лечения составила $2,26\%$ по сравнению с $1,65\%$ в группе интенсивного лечения (ОР $0,73$, 95% ДИ $0,49-1,11$; $p=0,15$). Что касается вторичных конечных точек, то частота геморрагического инсульта была ниже в группе интенсивного лечения ($0,04\%$ на пациента в год) по сравнению с таковой в стандартной группе ($0,46\%$ на пациента в год; ОР $0,09$, 95% ДИ $0,01-0,70$; $p=0,02$). Тем не менее частота ИИ ($1,60\%$ на пациента в год в группе интенсивной терапии против $1,76\%$ на пациента в год в группе стандартной терапии), подтипы ИИ и смертность были схожими и статистически значимо не отличались. Серьезные побочные эффекты сопоставимы между двумя группами. Неблагоприятные события, связанные с гипотонией, такие как обморок и головокружение, также были редкими и сопоставимы между группами. Исследование RESPECT показало незначительное снижение частоты возникновения повторного инсульта в группе интенсивной АГТ по сравнению с группой стандартной терапии АГ (ОР $0,73$, 95% ДИ $0,49-1,11$), которое не достигло статистической значимости ($p=0,15$).

Далее авторы провели метаанализ 4 исследований – 3 исследования, которые проведены ранее и в которых изучалось влияние более интенсивного снижения АД на риск возникновения повторного инсульта [5, 18, 19], а также исследование RESPECT: риск развития повторного инсульта был ниже в группе более интенсивного снижения АД (ОР $0,78$, 95% ДИ $0,64-0,96$; $p=0,02$). Однако при анализе по типу повторного инсульта обнаружено, что польза более интенсивного снижения АД прослеживается только для снижения риска геморрагического инсульта (ОР $0,25$, 95% ДИ $0,07-0,90$), но не ИИ (ОР $0,88$, 95% ДИ $0,71-1,08$). Обновленный метаанализ поддерживает гипотезу о целевом уровне АД $<130/80$ мм рт. ст. для вторичной профилактики инсульта у пациентов с АГ. Однако этот метаанализ не позволяет экстраполировать данные на всю популяцию пожилых пациентов, так как имеет ряд ограничений: в исследовании, вошедшие в метаанализ, включены пациенты в возрасте до 85 лет, средний возраст не превышает 67 лет, в них не принимали участие больные с множественной сопутствующей патологией, деменцией, старческой астенией.

В 2018 г. в Кокрановской базе данных T. Zonneveld и соавт. [11] опубликовали крупный обзор по проблеме снижения АД для предотвращения рецидивов инсульта, крупных сосудистых событий и деменции у пациентов с инсультом или ТИА в анамнезе. Целью данного обзора стало изучение эффективности антигипертензивных препаратов, прием которых начат по меньшей мере через 48 ч после постановки диагноза инсульта, для профилактики повторного инсульта, больших ССС и деменции у пациентов с инсультом или ТИА в анамнезе. Вторичные цели заключались в том, чтобы выявить

группы антигипертензивных препаратов, применение которых сопряжено со снижением риска повторного инсульта, а также определить оптимальное целевое САД для предотвращения повторного инсульта, крупных сосудистых событий и деменции. Для проведения анализа в обзор включено 13 РКИ, 2 из которых продолжаются в настоящее время: NCT01220622 по исследованию влияния нимодипина, начатого через 7 дней после ИИ, на смертность через 6 мес (NICE) [9] и исследование NCT01563731 по изучению влияния 3 различных целевых уровней САД (ниже $145-135$ мм рт. ст., ниже $135-125$ мм рт. ст. и ниже 125 мм рт. ст.) на риск развития повторного инсульта и неблагоприятных ССС у пациентов, перенесших инсульт или ТИА (ESH-CHL-SHOT) [10].

При изучении оптимального целевого САД для предотвращения повторного инсульта, крупных сосудистых событий и деменции у людей с инсультом или ТИА в анамнезе авторы сравнили результаты интенсивного снижения АД против стандартного, причем интенсивное снижение АД определяли как целевое АД $<130/85$ мм рт. ст., а стандартное снижение АД – как целевое АД $<140-160/90-100$ мм рт. ст. Данные 3 исследований (3632 участника) были доступны для анализа риска возникновения повторного инсульта любого типа, большого ССС, инфаркта миокарда и смерти от всех причин [5, 18, 20]. Объединенный ОР развития повторного инсульта в группе пациентов интенсивного снижения АД составил $0,80$ (95% ДИ $0,63-1,00$); для большого ССС – ОР $0,58$ (95% ДИ $0,23-1,46$), инфаркта миокарда – ОР $0,90$ (95% ДИ $0,58-1,38$) и смерти от всех причин – ОР $1,08$ (95% ДИ $0,83-1,39$).

Данные 2 исследований (3549 участников) доступны для анализа риска возникновения сердечно-сосудистой смерти (PAST-BP 2016; SPS3 2013) [5, 18] – объединенный ОР в группе пациентов интенсивного снижения АД составил $0,87$ (95% ДИ $0,56-1,35$). Данные 2 исследований (3103 участника) доступны для анализа риска возникновения ИИ и геморрагического инсульта [5, 20]. Объединенный ОР развития ИИ в группе пациентов интенсивного снижения АД составил $0,86$ (95% ДИ $0,67-1,09$), геморрагического инсульта – ОР $0,42$ (95% ДИ $0,17-1,02$). Данные одного исследования (3020 участников) доступны для анализа времени до возникновения повторного инсульта [5]: ОР $0,81$ (95% ДИ $0,64-1,03$). Данные одного исследования (всего 83 участника) доступны для анализа когнитивных расстройств и деменции [20]: ОР $5,12$ (95% ДИ $0,25-103,48$).

Авторы этого крупного Кокрановского обзора [11] на основании полученных данных сделали заключение, что полученные результаты не позволяют сделать выводы относительно оптимального целевого уровня САД у пациентов с перенесенным инсультом или ТИА в анамнезе.

В настоящее время проходит крупное многонациональное мультицентровое РКИ ESH-CHL-SHOT (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01563731, <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01563731>) [10], целью которого является подтверждение гипотезы о том, что у пожилых пациентов с перенесенным инсультом или ТИА АГТ, направленная на снижение САД до более низкого целевого уровня (ниже $135-125$ мм рт. ст.) или даже до более низких значений (ниже 125 мм рт. ст.) по сравнению с обычно рекомендуемыми значениями САД (ниже $145-135$ мм рт. ст.), будет приводить к большему снижению риска повторного инсульта, частоты сердечно-сосудистых исходов и постинсультных когнитивных нарушений/деменции. Параллельно будет рассмотрена эффективность более и менее интенсивного снижения холестерина липопротеинов низкой плотности. В 2013 г. А. Zanchetti и соавт. представили протокол исследования ESH-CHL-SHOT [10], согласно которому в нем должны принять участие 7500 пациентов в возрасте 65 лет и старше (2500 в Европе, 5000 в Китае) с АГ и перенесших инсульт или ТИА за 1–6 мес до рандомизации.

Будут сравниваться 3 целевых уровня САД (ниже $145-135$ мм рт. ст.; ниже $135-125$ мм рт. ст.; ниже 125 мм рт. ст., различия между группами 8 мм рт. ст.) и 2 целевых уровня холестерина

липопротеинов низкой плотности (2,8–1,8 ммоль/л и ниже 1,8 ммоль/л). Ежегодно пациентам будет проводиться суточное мониторирование АД. Предполагаемое время наблюдения – 5 лет.

Первичной конечной точкой в исследовании ESH-CHL-SHOT является время до развития повторного инсульта (фатального и нефатального). Вторичными конечными точками являются: время до первого большого ССС (любое первое серьезное ССС), а также комбинированная конечная точка (сердечно-сосудистая смертность/нефатальный инсульт/нефатальный инфаркт миокарда/чрескожное коронарное вмешательство/декомпенсация сердечной недостаточности, потребовавшая госпитализации); оценка когнитивных функций по шкале MoCA (от англ. Montreal Cognitive Assessment) и оценка инвалидности для пациентов с деменцией по шкале DAD (Disability Assessment for Dementia).

Результаты данного исследования будут представлять большой интерес как с научной точки зрения, так и с практической, поскольку позволят сформулировать более четкие представления относительно целевых значений САД у пациентов старше 65 лет, страдающих АГ и имеющих цереброваскулярные события в анамнезе. Следует подчеркнуть, что специально спланированных исследований на эту тему у пациентов старше 65 лет в таком объеме до настоящего времени не проводилось. Исследование ESH-CHL-SHOT предполагает рандомизацию пациентов с учетом типа перенесенного инсульта (ИИ, геморрагический инсульт или ТИА), возраста пациентов (65–75 лет, старше 75 лет) и сопутствующей патологии (СД 2-го типа, фибрилляция предсердий). Тем не менее включение пациентов с синдромом старческой астении и зависимых от посторонней помощи больных (4 балла и более по шкале Рэнкен), а также пациентов с тяжелой ХБП (креатинин сыворотки крови выше 250 мкмоль/л) в исследование ESH-CHL-SHOT не предполагается.

Заключение

Таким образом, в настоящее время в связи с малочисленностью и противоречивостью имеющихся данных сделать однозначное заключение об оптимальных целевых уровнях АД у пациентов пожилого и особенно старческого возраста, перенесших инсульт, не представляется возможным. В проведенных в настоящее время РКИ (SPS3, PROGRESS, PROGRESS и PATS, MOSES и RESPECT) целевой уровень САД < 130 мм рт. ст. достигнут лишь в 2 исследованиях (SPS3 и RESPECT), при этом средний возраст пациентов в исследовании SPS3 составлял 63±11 лет, а число лиц старше 75 лет не превышало 16%, средний возраст пациентов в исследовании RESPECT – 67,2±8,8 года, а пациенты старше 85 лет не включались в этот анализ.

Неоднозначные данные получены по данным недавних метаанализов. Опубликованный в 2018 г. в Кокрановской базе метаанализ не показал значимых преимуществ снижения АД < 130/85 мм рт. ст. против стандартного снижения АД < 140/90–100 мм рт. ст., тогда как в метаанализе японских ученых, опубликованном в 2019 г. и включающем 4 исследования (дополнительно в него включены результаты исследования RESPECT), выявлены некоторые преимущества более интенсивного снижения АД для профилактики повторного инсульта.

Представляется очень важной необходимостью учитывать тип перенесенного инсульта для выработки дифференцированного подхода к тактике снижения АД у пациентов всех возрастных групп, однако пациенты с перенесенным геморрагическим инсультом принимали участие только в 3 исследованиях (PROGRESS, MOSES и RESPECT), причем их доля в общей выборке не превышала 15% (11, 6 и 15% соответственно), лишь одно РКИ изучало целевые уровни АД у пациентов с лакунарным инсультом в анамнезе (SPS3), в 2 других исследованиях принимали участие только пациенты с ИИ и ТИА (PROGRESS и PATS).

Все проведенные в настоящее время исследования не учитывали гетерогенность гериатрической популяции и не включали пациентов с синдромом старческой астении и полиморбидных пациентов.

Согласно результатам исследования SPS3 для пациентов в возрасте 65–70 лет целесообразно снижение САД < 130 мм рт. ст., так как при САД 120–128 мм рт. ст. показан наименьший риск развития повторного инсульта, однако эти результаты получены не в специально спланированном РКИ, а в субанализе, также в исследование включены только пациенты с лакунарным инсультом, исключая другие типы церебральных событий. Число лиц старше 75 лет в этом исследовании не превышало 500 человек и включало лишь «крепких» пожилых пациентов, все перечисленные ограничения данного исследования не позволяют в полной мере экстраполировать результаты исследования SPS3 на больных более старшие возрастные группы. Тем не менее заслуживает внимания выявленный в этом исследовании факт снижения сердечно-сосудистой смертности в подгруппе более низких значений целевого уровня АД (менее 130 мм рт. ст.).

Субанализ исследования PROGRESS показал минимальный риск развития неблагоприятных ССС при САД < 120 мм рт. ст. (среднее САД 112 мм рт. ст.), однако следует учитывать, что очень большой процент пациентов, участвующих в этом исследовании, был без АГ, у них в принципе риск развития инсульта ниже. При этом отдельного анализа по больным АГ с достигнутым уровнем ниже 120 мм рт. ст. и/или 130 мм рт. ст. не проводилось, также не осуществлялся специальный субанализ у пациентов старческого возраста.

С другой стороны, субанализ исследования PROGRESS не подтвердил дальнейшего статистически значимого снижения риска при 120–129 мм рт. ст. по сравнению с 130–139 мм рт. ст., хотя подобная тенденция имела место. По пациентам 75 лет и старше отдельного субанализа исследования PROGRESS также не проводилось.

Особое внимание следует обратить на тот факт, что в 2 исследованиях из 3, где проводился подобный субанализ, найдена J-образная кривая взаимосвязи между достигнутыми уровнями АД и риском развития неблагоприятных ССС. В SPS3 при снижении АД ниже САД 120 мм рт. ст. и ДАД 65 мм рт. ст. авторы наблюдали обратные ассоциации: более высокое АД ассоциировано с более низким риском развития неблагоприятных ССС. В субанализе исследования PROGRESS у пациентов с инсультом или ТИА в анамнезе риск повторного инсульта и последующих неблагоприятных событий (инсульт/инфаркт миокарда/сердечно-сосудистая смерть) был статистически значимо выше у пациентов со средним уровнем САД < 120 мм рт. ст., чем у больных с уровнем САД 130–139 мм рт. ст. Подобная J-образная кривая не обнаружена в исследовании PROGRESS, но в нем принимали участие и пациенты с нормальным АД.

Следовательно, несмотря на то, что для пациентов с АГ и перенесенным ИИ или ТИА в анамнезе эксперты ЕОК/ЕОАГ в рекомендациях 2018 г. определяют целевые уровни АД в возрасте 18–65 лет 120–129/70–79 мм рт. ст., а в возрасте 65 лет и старше – 130–139/70–79 мм рт. ст., сохраняются определенные сомнения относительно преимуществ более низких целевых значений АД для профилактики повторного инсульта и других неблагоприятных ССС для всей популяции гериатрических пациентов, особенно лиц старше 75 лет и/или с наличием синдрома старческой астении, деменции, в связи с малочисленностью и противоречивостью полученных данных, большим количеством ограничений в проведенных РКИ, что требует организации специально спланированных рандомизированных исследований.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература/References

- 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J* 2018; 39 (33): 3021–104. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy339
- Чазова И.Е., Жернакова Ю.В. от имени экспертов. Клинические рекомендации. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Системные гипертензии. 2019; 16 (1): 6–31. DOI: 10.26442/2075082X.2019.1.190179 [Chazova I.E., Zhernakova Yu.V. on behalf of the experts. Clinical guidelines. Diagnosis and treatment of arterial hypertension. *Systemic Hypertension*. 2019; 16 (1): 6–31. DOI: 10.26442/2075082X.2019.1.190179 (in Russian).]
- PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 2001; 358: 1033–41. DOI: 10.1016/S0140-6736(01)06178-5
- PATS Collaborating Group. Post-stroke antihypertensive treatment study. A preliminary result. *Chin Med J (Engl)* 1995; 108: 710–7.
- Benavente OR, Coffey CS, Conwit R et al. Blood-pressure targets in patients with recent lacunar stroke: The sps3 randomised trial. *Lancet* 2013; 382: 507–15. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)60852-1
- Yusuf S, Diener HC, Sacco RL et al. Telmisartan to prevent recurrent stroke and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2008; 359: 1225–37. DOI: 10.1056/NEJMoa0804593
- Schrader J, Lüders S, Kulschewski et al. A 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): 1218–26. DOI: 10.1161/01.STR.0000166048.35740.a9
- Kitagawa K, Yamamoto Y, Arima H et al. Effect of Standard vs Intensive Blood Pressure Control on the Risk of Recurrent Stroke: A Randomized Clinical Trial and Meta-analysis. *JAMA Neurol* 2019; E1–E10. DOI: 10.1001/jamaneurol.2019.2167
- Wang P, Wang Y, Feng T et al. Rationale and design of a double-blind, placebo-controlled, randomized trial to evaluate the safety and efficacy of nimodipine in preventing cognitive impairment in ischemic cerebrovascular events (NICE). *BMC Neurology* 2012; 12: 88. DOI: 10.1186/1471-2377-12-88
- Zanchetti A, Liu L, Mancia G et al. Blood pressure and LDL-cholesterol targets for prevention of recurrent strokes and cognitive decline in the hypertensive patient: design of the European Society of Hypertension-Chinese Hypertension League Stroke in Hypertension Optimal Treatment randomized trial. *J Hypertens* 2014; 32 (9): 1888–97. DOI: 10.1097/HJH.0000000000000254
- Zonneveld TP, Richard E, Vergouwen MD et al. Blood pressure-lowering treatment for preventing recurrent stroke, major vascular events, and dementia in patients with a history of stroke or transient ischaemic attack. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; 7: CD007858. DOI: 10.1002/14651858.CD007858.pub2
- Odden MC, McClure LA, Sawaya BP et al. Achieved blood pressure and outcomes in the Secondary Prevention of Small Subcortical Strokes Trial. *Hypertension* 2016; 67: 63–9. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.06480
- White CL, Szychowski JM, Pergola PE et al. Can blood pressure be lowered safely in older adults with lacunar stroke? The Secondary Prevention of Small Subcortical Strokes study experience. *J Am Geriatr Soc* 2015; 63: 722–9. DOI: 10.1111/jgs.13349
- Arima H, Chalmers J, Woodward M et al. Lower target blood pressures are safe and effective for the prevention of recurrent stroke: the PROGRESS trial. *J Hypertens* 2006; 24: 1201–8. DOI: 10.1097/01.Hjh.0000226212.34055.86
- Arima H, Anderson C, Omai T et al. Effects of blood pressure lowering on major vascular events among patients with isolated diastolic hypertension: the perindopril protection against recurrent stroke study (PROGRESS) trial. *Stroke* 2011; 42 (8): 2339–41. DOI: 10.1161/STROKEAHA.110.606764
- Ovbiagele B, Diener HC, Yusuf S et al. Level of systolic blood pressure within the normal range and risk of recurrent stroke. *JAMA* 2011; 306 (19): 2137–44. DOI: 10.1001/jama.2011.1650
- Weber R, Weimar C, Wanke I et al. Risk of recurrent stroke in patients with silent brain infarction in the Prevention Regimen for Effectively Avoiding Second Strokes (PROFESS) imaging substudy. *Stroke* 2012; 43 (2): 350–5. DOI: 10.1161/STROKEAHA.111.631739
- Mant J, McManus RJ, Roalfe A et al. Different systolic blood pressure targets for people with history of stroke or transient ischaemic attack: PAST-BP (Prevention After Stroke-Blood Pressure) randomised controlled trial. *BMJ* 2016; 352: i708. DOI: 10.1136/bmj.i708
- Bath PM, Scutt P, Blackburn DJ et al. Intensive versus guideline blood pressure and lipid lowering in patients with previous stroke: main results from the pilot "Prevention of Decline in Cognition After Stroke Trial" (PODCAST) randomised controlled trial. *PLoS One* 2017; 12 (1): e0164608. DOI: 10.1371/journal.pone.0164608
- Blackburn DJ, Krishnan K, Fox L et al. Prevention Of Decline in Cognition After Stroke Trial (PODCAST): a study protocol for a factorial randomised controlled trial of intensive versus guideline lowering of blood pressure and lipids. *Trials* 2013; 14: 401. DOI: 10.1186/1745-6215-14-401

Информация об авторах / Information about the authors

Остроумова Ольга Дмитриевна – д-р мед. наук, зав. каф. терапии и полиморбидной патологии ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: ostroumova.olga@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0795-8225>

Черняева Марина Сергеевна – канд. мед. наук, доц. каф. внутренних болезней и профилактической медицины ФГБУ ДПО ЦГМА УД Президента РФ. E-mail: Pilya.ru@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3091-7904>

Olga D. Ostroumova – D. Sci. (Med.), Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: ostroumova.olga@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0795-8225>

Marina S. Cherniaeva – Cand. Sci. (Med.), Central State Medical Academy of the President of the Russian Federation. E-mail: Pilya.ru@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3091-7904>

Статья поступила в редакцию / The article received: 28.01.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 30.03.2020