

Артериальная гипертония у лиц старше 80 лет: проблема может быть успешно решена

Ю.А. КАРПОВ

ФГУ Российский кардиологический научно-производственный комплекс Росмедтехнологий, 121552 Москва, ул. 3-я Черепковская, 15а

Arterial Hypertension: The Problem Can Be Successfully Solved

YU.A. KARPOV

Russian Cardiology Scientific and Production Center, ul. Tretiya Cherepkovskaya 15a, 121552 Moscow, Russia

В рекомендациях Европейского общества по артериальной гипертонии/Европейского общества кардиологов (ЕОАГ/ЕОК) от 2007 г. отмечается, что данные по влиянию антигипертензивной терапии на риск развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов старше 80 лет отсутствуют. В недавно завершившемся исследовании HYVET у 3845 больных АГ старше 80 лет, средний возраст 83,5 года, критерий включения — артериальное давление (АД) более 160 мм рт.ст., целевой уровень АД менее 150/80 мм рт.ст. на фоне приема 1,5 мг индапамида ретард с добавлением 2–4 мг периндоприла и без него наблюдалось снижение риска развития фатального и нефатального инсульта на 30% при 95% доверительном интервале (ДИ) от 1 до 51; $p=0,06$; снижение риска смерти от всех причин 21% (при 95% ДИ от -4 до 35; $p=0,02$); снижение риска смерти от сердечно-сосудистых причин на 23% (при 95% ДИ от -1 до 40; $p=0,06$) и снижение риска развития сердечной недостаточности на 64% (при 95% ДИ от 42 до 78; $p<0,001$). Таким образом, снижение повышенного АД у лиц старше 80 лет приводит к значительному снижению общей смертности, частоты развития фатального инсульта и сердечной недостаточности, улучшению прогноза жизни.

It has been noted in recommendations of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (2007) that there are no data on effects of antihypertensive therapy on risk of development of cardiovascular complications in patients older than 80 years. In the recently completed study HYVET on 3845 patients aged >80 years (mean age 83 years) with arterial pressure (AP)>160 mm Hg as criterion of inclusion, and target AP below 150/80 mm Hg at the background of 1.5 mg of indapamide retard with or without addition of 2–4 mg of perindopril, 30% lowering of risk of development of fatal and nonfatal stroke (95% confidence interval [CI] -1 to 51, $p=0.06$), 21% lowering of risk of all-cause death (95%CI 4 to 35, $p=0.02$), 23% lowering of risk of cardiovascular death (95%CI -1 to 40, $p=0.06$), and 64% lowering of risk of development of heart failure (95%CI 42 to 78 $p<0.001$) were observed. Thus lowering of elevated AP in persons older than 80 years leads to substantial decrease of total mortality, rate of development of fatal stroke and heart failure, improvement of prognosis of life.

Key words: hypertension; old age; perindopril; indapamide.

Повышенное артериальное давление (АД) является одним из основных независимых факторов риска развития инсульта и ишемической болезни сердца (ИБС), а также сердечно-сосудистых осложнений — инфаркта миокарда (ИМ) и сердечной недостаточности [1, 2]. В наибольшей степени это относится к больным пожилого возраста, поскольку частота развития и неблагоприятное прогностическое значение артериальной гипертонии (АГ) с увеличением возраста существенно увеличивается [3, 4]. В то же время АГ — модифицируемый фактор риска, и снижение повышенного АД — первый и, безусловно, важный инструмент лечения больных. В клинических исследованиях было показано, что снижение повышенного АД у больных АГ является эффективным методом профилактики церебральных и коронарных осложнений [1, 5].

В настоящее время данное положение в полной мере относится и к лечению АГ в пожилом возрасте. Известный скепсис в отношении необходимости коррекции повышенного АД даже в отсутствие симптомов заболевания, в том числе при изолированной систолической АГ (ИСАГ), у лиц пожилого возраста был полностью развеян результатами крупных рандомизированных исследований, проведенных в 90-х годах прошлого века [6–13].

Одно из них — исследование систолической АГ в Европе — Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur). В исследовании были включены 4695 больных с ИСАГ старше 60 лет, средняя длительность наблюдения составила более 2 лет [12]. Активное лечение на основе антагониста кальция с добавлением при недостаточном антигипертензивном эффекте диуретиков и ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) по сравнению с плацебо привело к достоверному снижению частоты развития мозгового инсульта на 44%, а также снижению риска развития всех фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых осложнений на 31% ($p<0,001$).

В другое исследование, Swedish Trial in Older Patients with Hypertension (STOP Hypertension-2) [13], были включены более 6,5 тыс. мужчин и женщин в возрасте от 70 до 84 лет, больных АГ, которые были разделены на 3 группы и получали на протяжении 4 лет следующие препараты: диуретик/ β -адреноблокатор (группа обычного лечения), антагонисты кальция или ингибиторы АПФ. АД снизилось одинаково во всех группах. Первичная комбинированная конечная точка (фатальный инсульт, ИМ и другие фатальные сердечно-сосудистые осложнения) была отмечена у 221 из 2213 больных в группе обычного лечения (19,8 исходов на 1000 человеко-лет) и у 438 из 4401 больных в группе новых препаратов (19,8 исходов на 1000 человеко-лет), что статически значимо не различалось ($p=0,89$). Был сделан вывод о том, что все препа-

© Ю.А. Карпов, 2008
© Кардиология, 2008
Kardiologija 2008; 9:14—8

раты одинаково эффективны в предупреждении осложнений и смерти при АГ, а основное значение придается снижению АД.

Таким образом, результаты рандомизированных исследований свидетельствуют о том, что антигипертензивная терапия снижает риск развития сердечно-сосудистых осложнений у пожилых больных с АГ и ИСАГ [1].

Согласно результатам недавно проведенного ретроспективного когортного анализа у больных АГ старше 80 лет, 85% из которых принимали различные антигипертензивные препараты, у лиц с систолическим АД менее 140 мм рт.ст. выживаемость была хуже даже после учета известных предикторов смерти [14]. При проведении рандомизированных клинических исследований больные старше 80 лет либо исключались, либо их было настолько мало, что невозможно сделать вывод о целесообразности контроля за уровнем АД в этой возрастной группе [7, 9–12]. Мета-анализ данных о необходимости лечения АГ в этом возрасте позволил выявить, что благоприятный результат в виде 36% снижения риска развития инсульта может быть нивелирован из-за достоверного увеличения ($p=0,05$) риска смерти от всех причин на 14% [15]. Результаты пилотного исследования Hypertension in the Very Elderly Trial (HYVET) подтверждали данные мета-анализа [16]. Все они свидетельствовали, что лечение АГ в этом возрасте ассоциировалось со снижением риска развития инсульта, однако одновременно увеличивалась общая смертность. Эти данные стали предпосылкой для планируемого крупного исследования HYVET.

Исследование HYVET

Целью основного исследования HYVET стало изучение влияния антигипертензивной терапии на риск развития инсульта у больных АГ старше 80 лет [17]. HYVET — рандомизированное, плацебо-контролируемое исследование с применением двойного слепого метода, которое проводилось в 195 центрах 13 стран Западной и Восточной Европы, Китая, Австралии, Азии и Северной Африки. В исследовании приняли участие 10 российских центров.

В исследование включали лиц в возрасте 80 лет и старше (при наличии подтверждающих национальных документов) с постоянной АГ и уровнем систолического АД более 160 мм рт.ст. Критериями исключения были противопоказания к приему исследуемых препаратов, злокачественная АГ, вторичная АГ, геморрагический инсульт в предшествующие 6 мес, сердечная недостаточность, при которой требуется медикаментозное лечение с помощью антигипертензивных препаратов; уровень креатинина сыворотки крови более 150 мкмоль/л, калия сыворотки крови менее 3,5 и более 5,5 ммоль/л; подагра, диагноз деменции и необходимость посторонней помощи по уходу.

После прекращения приема лекарственных препаратов всем больным назначали плацебо (по 1 таблетке в день) по меньшей мере в течение 2 мес с последующим контролем АД (давление измеряли исходно, через 1 и 2 мес повторно, в том числе в положении стоя). Если средний уровень систолического АД, измеренного 4 раза во время 2-го и 3-го визита, был между 160 и 199 мм рт.ст., больного рандомизировали с учетом других критериев включения и исключения. Вначале, в 2000 г. уровень диастолического АД в положении сидя должен быть в диапазоне 90–109 мм рт.ст. В дальнейшем, начиная с 2003 г., можно было включать больных с диастолическим АД менее 110 мм рт.ст., что позволило увеличить набор

за счет больных с ИСАГ. Критерий по систолическому АД в положении стоя более 140 мм рт.ст. оставался постоянным в течение всего исследования.

После рандомизации больные получали либо индапамид ретард 1,5 мг (арифон ретард, Сервье, Франция), либо сходного вида плацебо. В ходе каждого визита или по решению врача-исследователя для достижения целевого уровня АД мог быть добавлен периндоприл в дозе 2–4 мг или сходного вида плацебо. В качестве целевого был выбран уровень АД меньше 150/80 мм рт.ст. При применении других антигипертензивных препаратов в течение более 3 мес больного выводили из двойной слепой фазы и переводили в открытую фазу лечения. В случае использования максимальной дозы исследуемых препаратов и высоком уровне АД — в положении сидя систолическое АД более 220 мм рт.ст. и диастолическое более 110 мм рт.ст. — на двух подряд визитах с интервалом не менее 2 нед больных также исключали из двойной слепой фазы исследования.

В качестве первичной конечной точки был выбран любой инсульт (фатальный или нефатальный), но без включения больных с транзиторной ишемической атакой. Вторичные конечные точки включали случаи смерти от любой причины, от сердечно-сосудистых причин и смерти от инсульта.

В вводный период, когда все пациенты получали плацебо, всего был включен 4761 больной. Из них 3845 больных в дальнейшем были рандомизированы. Исследованные группы были сопоставимы по всем клиническим характеристикам (таблица). Возраст больных составлял от 80 до 105 лет, 73% больных были в возрасте от 80 до 84 лет и 24% — от 85 до 89 лет. Средний возраст достигал 83,6 года. Около 1/3 больных ранее не принимали антигипертензивные препараты. У 11,8% больных в анамнезе были сердечно-сосудистые заболевания, у 6,9% — сахарный диабет.

Средняя продолжительность наблюдения составила 1,8 года с колебаниями от 0 до 6,5 лет. Через 2 года по сравнению с исходным уровнем систолическое и диастолическое АД в положении сидя в среднем снизилось соответственно на 14,5 и 6,8 мм рт.ст. в группе плацебо и на 29,5 и 12,9 мм рт.ст. в группе активного лечения (рис. 1). Снижение систолического и диастолического АД в положении стоя составило соответственно

Таблица. Исследование HYVET: клиническая характеристика больных

Показатель	3845 больных рандомизированы, Зап. Европа — 86; Вост. Европа — 2144; Китай — 1526; Тунис — 70; др. — 19.	
	Плацебо (n=1912)	Лечение (n=1933)
Возраст, годы	83,5	83,6
Женщины, %	60,3	60,7
САД/ДАД, мм рт.ст.	173/91	173/91
ИСАГ, %	32,6	32,3
ССЗ, %	12,0	11,5
Сахарный диабет, %	6,9	6,4
Антигипертензивная терапия до включения, %	65,1	64,2
ИМ, %	3,2	3,1

Примечание. Все различия статистически недостоверны.

САД — систолическое артериальное давление;

ДАД — диастолическое артериальное давление;

ИСАГ — изолированная систолическая артериальная гипертензия;

ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания;

ИМ — инфаркт миокарда.

13,6 и 7,0 мм рт.ст. в группе плацебо и 28,3 и 12,4 мм рт.ст. в группе активного лечения. Разница по уровню АД между группами составила 15,0/6,1 мм рт.ст. в положении сидя. Целевой уровень АД (менее 150/80 мм рт.ст.) был достигнут у 19,9% больных в группе плацебо и у 48,0% в группе активного лечения.

Через 2 года в группе активного лечения 25,8; 23,9 и 49,5% больных получали монотерапию индапамидом ретард, индапамидом ретард и периндоприлом в дозе 2 мг и индапамидом ретард и периндоприлом в дозе 4 мг соответственно; 14,2; 13,4 и 71,8% больных в группе плацебо получали соответствующее плацебо.

В июле 2007 г. исследование HUYET было остановлено досрочно по рекомендации наблюдательного комитета (второй промежуточный анализ после сообщения о 140 инсультах к 30 апреля 2007 г.) после обнаружения значительного уменьшения числа случаев инсульта и случаев смерти от всех причин в группе активной терапии по сравнению с группой плацебо.

В группе активного лечения в течение исследования отмечено 51 событие первичной конечной точки (фатальный и нефатальный инсульт), в то время как в группе плацебо зарегистрированы 69 событий; снижение риска развития инсульта составило 30% при 95% доверительном интервале (ДИ) от -1 до 51; $p=0,06$ (рис. 2).

Всего за период наблюдения умер 431 человек; смертность составила 53,1 на 1000 человеко-лет. Наблюдалось снижение риска смерти от всех причин в группе активного лечения на 21% (при 95% ДИ от 4 до 35; $p=0,02$) (рис. 3). Риск развития фатального инсульта на фоне лечения индапамидом ретард снизился на 39% (при 95% ДИ от 1 до 62; Ш=0,05) (рис. 4). Риск смерти от сердечно-сосудистых причин достоверно снизился на 23% (при 95% ДИ от -1 до 40; $p=0,06$). Наблюдалось снижение риска развития фатальных и нефатальных случаев сердечной недостаточности на 64% (при 95% ДИ от 42 до 78; Ш<0,001) (рис. 5), а также риска развития любых сердечно-сосудистых событий (смерть от сердечно-сосудистых причин или инсульта, ИМ, сердечной недостаточности) на 34% (при 95% ДИ от 18 до 47; $p<0,001$). Согласно представленным данным (см. рис. 2–5), преимущества приема от применения индапамида ретард были очевидны уже в течение первого года лечения.

В группе активного лечения количество серьезных неблагоприятных событий было достоверно меньше ($p=0,001$), чем в группе плацебо — 358 против 448 соответственно. У больных, которые наблюдались по крайней мере 2 года, не было достоверных различий в изменении уровня калия, мочевой кислоты, глюкозы и креатинина по сравнению с исходным.

Результаты исследования HUYET свидетельствуют, что антигипертензивное лечение, основанное на 1,5 мг индапамида ретард с добавлением или без добавления 2–4 мг периндоприла, значительно снижает риск смерти от инсульта и смерти от любой причины у больных АГ старше 80 лет. Следует отметить, что полученные данные о благоприятном влиянии на риск развития инсульта полностью соответствуют результатам пилотного исследования HUYET [16] и данным мета-анализа [15]. По сравнению с этими данными снижение риска смерти от любой причины — новый и неожиданный результат.

Контроль АД и риск развития инсульта

При сопоставлении с клиническими исследованиями, включающими больных других возрастных групп, соотношение фатальных и нефатальных событий в исследовании HUYET было выше. Число инсультов, которые наблюдались

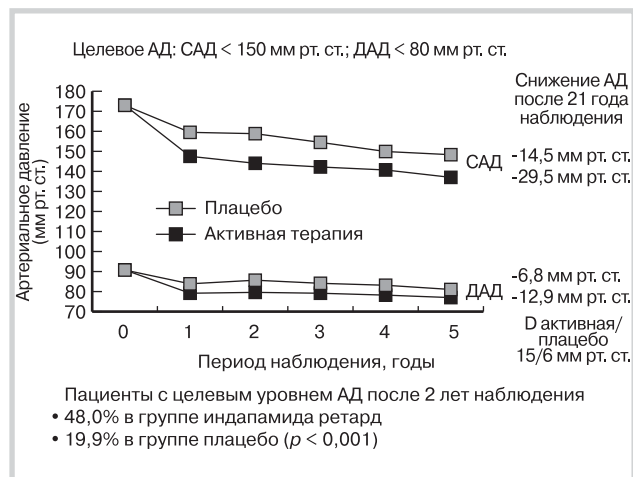


Рис. 1. Исследование HUYET: динамика АД в исследуемых группах.

АД — артериальное давление; САД — систолическое АД; ДАД — диастолическое АД.

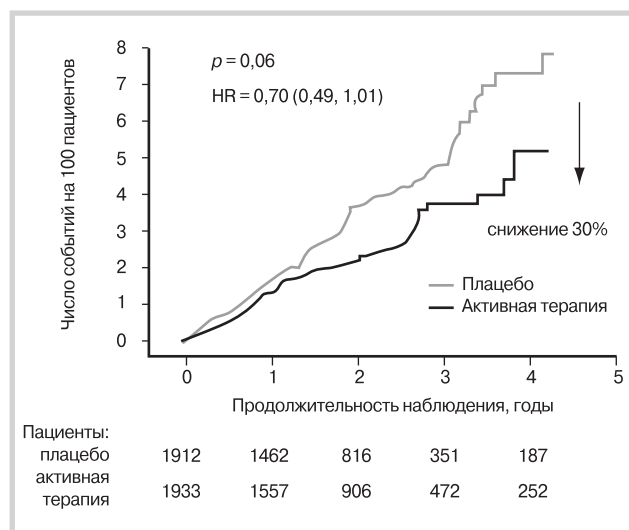


Рис. 2. Исследование HUYET: снижение риска смерти от всех причин на фоне активной терапии (индапамид ретард ± периндоприл).

HR — отношение риска.

в исследовании HUYET (120), было идентично числу инсультов (128) в исследовании Syst-Eur и больше, чем число событий в исследовании STOP-Hypertension (82), однако в исследовании HUYET пропорция фатальных инсультов (57,5%) была выше, чем в исследованиях Syst-Eur (28,9%) и STOP (18,3%). Это различие, вероятно, отражает более старший возраст больных, участвовавших в исследовании HUYET, и более высокий риск развития фатального инсульта с увеличением возраста. Ранее было показано, что увеличение возраста является основным предиктором смерти от инсульта, достигая частоты 52% у лиц старше 80 лет [18]. Результаты исследования HUYET полностью подтверждают эти данные. Существует линейная зависимость между уровнем АД и снижением риска развития инсульта, которая уменьшается с увеличением возраста [3]. Снижение риска смерти от инсульта в группе индапамида ретард было достоверным, что совпадает с результатами клинических исследований у более молодых пациентов и данными мета-анализа у очень пожилых больных.

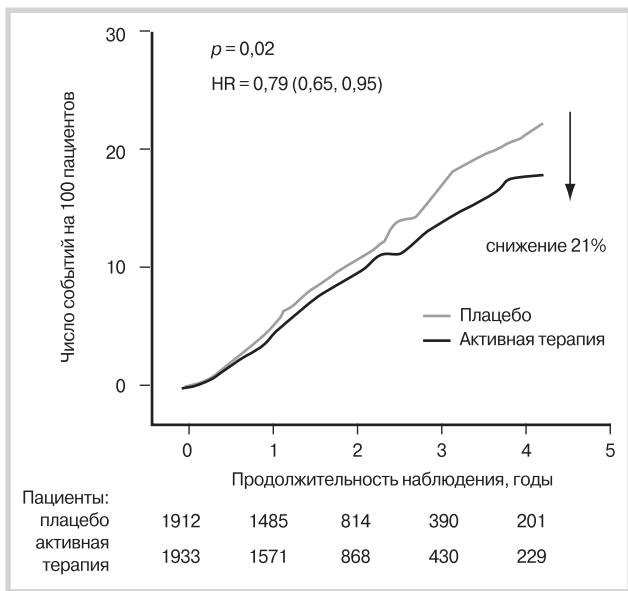


Рис. 3. Исследование HYVET: снижение риска развития фатальных и нефатальных инсультов на фоне активной терапии (индапамид ретард ± периндоприл).
HR — отношение риска.

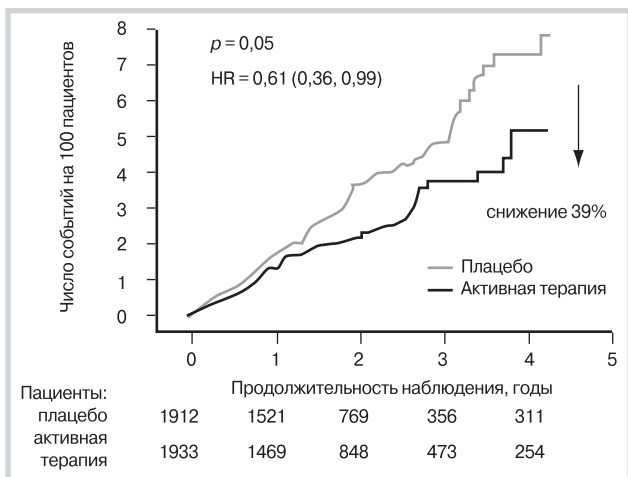


Рис. 4. Исследование HYVET: снижение риска развития фатальных инсультов на фоне активной терапии (индапамид ретард ± периндоприл).
HR — отношение риска.

Контроль АД и общая смертность

Снижение риска смерти от любой причины на фоне применения индапамида ретард выводит исследование HYVET в группу ограниченного числа исследований с применением антигипертензивных препаратов, продемонстрировавших благоприятное влияние снижения АД на смертность [9, 19]. Результаты по общей смертности исследования HYVET отличаются от данных крупнейшего мета-анализа INDANA (1670 больных АГ старше 80 лет, которые участвовали в различных клинических исследованиях по оценке влияния антигипертензивной терапии на прогноз). В этот мета-анализ вошли данные из исследований, в которых применялись либо тиазидные диуретики в высокой дозе, либо β-адреноблокаторы [15]. Хотя диуретики не увеличивают смертность среди больных, у лиц старше 80 лет из-за более высокой чувствительности к метаболическим нарушениям, связанным с лечением, особенно гипокалиемии, эти препараты могут

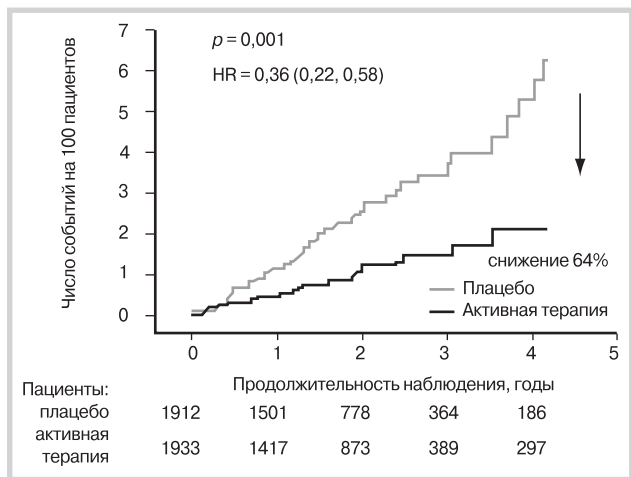


Рис. 5. Исследование HYVET: снижение риска развития сердечной недостаточности на фоне активной терапии (индапамид ретард ± периндоприл).
HR — отношение риска

способствовать нарушениям ритма сердца и, возможно, повышать риск внезапной смерти. Согласно результатам недавно проведенных исследований, β-адреноблокаторы менее эффективны в лечении АГ [20].

Индапамид ретард в меньшей степени влияет на электролитный баланс, а добавление периндоприла у 73,4% больных полностью нивелировало это влияние. Как показали лабораторные исследования, число больных с гипокалиемией в конце наблюдения было одинаковым в группе активного лечения и контрольной группе.

Необходимо отметить, что одним из наиболее ярких результатов исследования HYVET является рекордно небольшое число больных (всего 40), которых необходимо пролечить в течение 2 лет, чтобы предотвратить одну смерть.

Контроль АД и сердечная недостаточность

Выраженное снижение риска развития сердечной недостаточности — также впечатляющий результат исследования HYVET. Сердечная недостаточность часто встречается у лиц старше 70 лет, а АГ является главным фактором риска ее развития. Комбинация диуретика и ингибитора АПФ (индапамид ретард и периндоприл), по-видимому, наиболее успешно препятствует ее развитию. В исследовании ALLHAT ранее было показано, что самая низкая частота госпитализаций и случаев фатальной сердечной недостаточности была в группах больных АГ, получающих ингибитор АПФ и диуретик [21].

Сложности учета конечных точек в исследовании

При определении конечных точек в исследовании у очень пожилых больных были сложности в сборе адекватной информации, особенно у лиц, умерших дома [17]. Согласно протоколу исследования, для постановки диагноза инсульта как причины смерти необходимо было получить четкие верифицирующие данные, что не всегда было возможно. Комитетом по конечным точкам быстрая и неожиданная смерть квалифицировалась как смерть от сердечно-сосудистых причин. Определить причину смерти в этой когорте больных довольно сложно, так как больные в последние часы перед смертью не всегда находятся под наблюдением, а аутопсии проводятся редко. За время наблюдения в обеих

группах умер 431 больной, а число инсультов составило 120, включая фатальные. В этой ситуации снижение риска смерти от всех причин в группе активного лечения четко определяет преимущества, достигнутые при активной антигипертензивной терапии.

Клиническое значение исследования HYVET

В рекомендациях ЕОАГ/ЕОК (2007) отмечается, что данные по влиянию антигипертензивной терапии на риск развития сердечно-сосудистых событий у пациентов старше 80 лет отсутствуют. Положение рекомендаций о том, что нет оснований прерывать ранее начатую эффективную антигипертензивную терапию у больных, достигших 80 лет, получило четкое научное обоснование [1]. В недавно завершившемся исследовании HYVET на большой группе больных АГ старше 80 лет было показано, что индапамид ретард (около 73% больных получали его в комбинации с периндоприлом в дозе 2–4 мг) в сравнении с плацебо достоверно снижает риск

развития смерти от всех причин на 21% [17]. Отмечено снижение риска развития инсультов, смерти от сердечно-сосудистых причин, всех сердечно-сосудистых осложнений и сердечной недостаточности. Длительность исследования составила 1,8 года (исследование было закончено досрочно из-за положительных эффектов индапамида ретард на прогноз). Лечение индапамидом ретард хорошо переносилось, причем частота развития нежелательных явлений была выше в группе плацебо.

Заключение

Результаты исследования HYVET подтверждают необходимость снижения повышенного артериального давления у больных старше 80 лет с помощью индапамида (арифона ретард) в монотерапии или в комбинации с периндоприлом. Эти данные должны учитываться в новых методических рекомендациях по лечению артериальной гипертонии.

ЛИТЕРАТУРА

1. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension and of the European Society of Cardiology. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2007;25:1105–1187.
2. Heart Disease and Stroke Statistics-2006 Update. Dallas, Tex: American Heart Association; 2006.
3. Lewington S., Clarke R., Qizilbash N. et al. For the Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: A meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002;360:1903–1913.
4. Primates P., Poulter N.R. England 2000: hypertension affects 80% of older people. *J Hypertens* 2002;20 (suppl. 4):S253.
5. Staessen J.A., Li Y., Thijs L. et al. Blood pressure reduction and cardiovascular prevention: An update including the 2003–2004 secondary prevention trials. *Hypertens Res* 2005;28:385–407.
6. Lever A.F., Ramsay L.E. Editorial review: treatment of hypertension in the elderly. *J Hypertens* 1995;13:571–579.
7. Coope J., Warrender T.S. Randomised trial of treatment of hypertension in elderly patients in primary care. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1986;293:1145–1151.
8. Amery A., Birkenhager W., Brixko P. et al. Mortality and morbidity results from the European Working Party on High Blood Pressure in the Elderly trial. *Lancet* 1985;1:1349–1354.
9. Dahlof B., Lindholm L.H., Hansson L. et al. Morbidity and mortality in the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension (STOP-Hypertension). *Lancet* 1991;338:1281–1285.
10. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension: final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). *JAMA* 1991;265:3255–3264.
11. Medical Research Council trial of treatment of hypertension in older adults: principal results. *BMJ* 1992;304:405–412.
12. Staessen J.A., Fagard R., Thijs L. et al. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension: the Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. *Lancet* 1997;350:757–764.
13. Hansson L., Lindholm L., Ekbom T. et al. Randomised trial of old and new antihypertensive drugs in elderly patients: cardiovascular morbidity and mortality the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2 study. *Lancet* 1999;354:1751–1756.
14. Oates D.J., Berlowitz D.R., Glickman M.E. et al. Blood pressure and survival in the oldest old. *J Am Geriatr Soc* 2007;55:383–388.
15. Gueyffier F., Bulpitt C., Boissel J.P. et al. Antihypertensive drugs in very old people: a subgroup meta-analysis of randomized controlled trials. *Lancet* 1999;353:793–796.
16. Bulpitt C.J., Beckett N.S., Cooke J. et al. Results of the pilot study for the Hypertension in the Very Elderly Trial. *J Hypertens* 2003;21:2409–2417.
17. I.; the HYVET Study Group. Treatment of Hypertension in Patients 80 Years of Age or Older. *N Engl J Med*. 2008;358.
18. Hollander M., Koudstaal P.J., Bots M.L. et al. Incidence, risk, and case fatality of first ever stroke in the elderly population: the Rotterdam study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003;74:317–321.
19. Five-year findings of the Hypertension Detection and Follow-up Program. I. Reductin in mortality of persons with high blood pressure, including mild hypertension. *JAMA* 1997;277:157–166.
20. Dahlof B., Sever P.S., Poulter N.R. et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366:895–906.
21. The ALLHAT Officers and Coordinators. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to ACE inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic (ALLHAT). *JAMA* 2002;288:2981–2997.

Поступила 15.08.08