

## КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

УДК 616.12-008.331.1-085053.6/7

## КЛИНИКО-ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БЛОКАТОРОВ РЕЦЕПТОРОВ АНГИОТЕНЗИНА II В ЛЕЧЕНИИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ И ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Г. М. Бронская<sup>1</sup>, Т. А. Коршак<sup>2</sup>, Д. В. Казакевич<sup>2</sup><sup>1</sup>Гомельский государственный медицинский университет<sup>2</sup>Гродненский государственный медицинский университет

Обзор посвящен блокаторам ангиотензиновых рецепторов (АТ<sub>1</sub> блокаторы, БАТ, сартаны) и их общим свойствам и особенностям. Для этого рассмотрено их влияние на рецепторы, фармакокинетика и показания к применению. Кроме того, уделено внимание индивидуальным особенностям БАТ, применяющимся в настоящее время.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, блокаторы ангиотензиновых рецепторов, фармакологические свойства.

## CLINICAL AND PHARMACOLOGIC CHARACTERISTIC OF ANGIOTENSIN II RECEPTOR BLOCKERS IN THE TREATMENT OF ARTERIAL HYPERTENSION AND CHRONIC HEART FAILURE

G. M. Bronskaya<sup>1</sup>, T. A. Korshak<sup>2</sup>, D. V. Kazakevich<sup>2</sup><sup>1</sup>Gomel State Medical University<sup>2</sup>Grodno State Medical University

A survey is presented of the angiotensin II receptor antagonists (AT<sub>1</sub> blockers, sartans) and their general properties and similarities. Accordingly, their receptor profile, pharmacokinetic and therapeutic applications are discussed. In addition, attention is paid to the individual characteristics of the AT<sub>1</sub> blockers now available.

Key words: arterial hypertension, angiotensin II receptor antagonists, pharmacological properties.

**Введение**

Важная роль ренин-ангиотензиновой системы в патогенезе таких заболеваний, как артериальная гипертензия (АГ) и хроническая сердечная недостаточность (ХСН) в настоящее время не подвергается сомнению. В частности, ангиотензин II обладает способностью вызывать сужение сосудов и повышать артериальное давление (АД), увеличивать выделение альдостерона из коры надпочечников, усиливать влияние катехоламинов на сердечно-сосудистую систему, вызвать (за счет стимуляции пролиферации клеток) гипертрофию левого желудочка. После введения в клиническую практику ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) начался интенсивный поиск веществ с прямым блокирующим действием на рецепторы ангиотензина II. В настоящее время доказана высокая клиническая эффективность этих веществ при АГ, диабетической нефропатии [4].

**Общая фармакологическая характеристика.** Блокаторы ангиотензиновых рецепторов или блокаторы рецепторов ангиотензина II (сартаны) представляют собой сравнительно новую группу средств (они нашли широкое применение в клинике только чуть более 10 лет) для ле-

чения сердечно-сосудистой патологии [1]. Лозартан — первый представитель группы, введенный в клинику, позднее список группы пополнился еще шестью средствами (валсартан, ирбесартан, кандесартан, олмесартан, телмисартан, эпросартан). Однако по фармакологическим свойствам эта группа достаточно однородна и в целом отличия между средствами небольшие [3].

Некоторые сартаны (кандесартан, валсартан) являются заменителями ингибиторов АПФ при ХСН. Есть клинические данные о полезности блокаторов рецепторов ангиотензина II (БРА) при лечении нарушений функции почек с или без альбуминурии. Лозартан, кандесартан и олмесартан являются пролекарствами, превращающимися в активные вещества после попадания в желудочно-кишечный тракт. Большинство сартанов в химической структуре имеет бифенильный компонент. Лозаратан, эпросартан, олмесартан и ирбесартан в структуре содержат имидазольный компонент, который у темисартана и кандесартана соединен с фенильным кольцом. Тетразольный компонент, который ранее считался необходимым элементом химической структуры БРА, обнаружен только у лозаратана, ирбесартана, кандесартана и олмесартана. Лозаратан, кандесартан и олмесартан в организме

из пролекарств превращаются в активные вещества. Все имеющиеся в настоящее время БРА высоко селективны для АТ<sub>1</sub>-рецепторов (они действуют на АТ<sub>1</sub> в 10–20 тысяч раз сильнее, чем на АТ<sub>2</sub>). Таким образом, при применении сартанов АТ<sub>2</sub>-рецепторы остаются свободными и подвергаются усиленному действию ангиотензина II. Физиологическая роль стимуляции последних заключается в торможении пролиферации клеток и в расширении сосудов. Поэтому при применении БРА косвенно блокируется пролиферация клеток и возникает вазодилатация. В последние годы появились исследования, пытающиеся определить тип антагонизма сартанов по отношению к АТ<sub>1</sub>-рецепторам. Полученные данные противоречивы: одни авторы относят БРА к обратимым антагонистам, другие — к необратимым. В целом, однако, преобладает мнение, что подобные исследования не имеют практического интереса и проводятся исключительно для улучшения маркетинговых характеристик отдельных средств. По влиянию на тонус кровеносных сосудов БРА аналогичны ингибиторам АПФ, т. е. эти вещества расширяют артерии (что приводит к снижению общего периферического сопротивления) и, в незначительной степени, вены. Аналогично ингибиторам АПФ сартаны не влияют на частоту сердечных сокращений (ЧСС). Фармакокинетика отдельных БРА имеет больше сходства, чем отличий. Все они хорошо всасываются в ЖКТ и вызывают спустя несколько часов длительный гипотензивный эффект, что позволяет применять их 1 раз в сутки. Большинство веществ липофильны и имеют высокий процент связывания с белками. Элиминация сартанов осуществляется путем метаболизма в печени и выделения с мочой через почки [4, 5, 6].

**Побочные эффекты.** Эти средства прекрасно переносятся пациентами, и частота побочных реакций мало отличается от эффекта плацебо. В отличие от ингибиторов АПФ при использовании сартанов кашель не типичен, а ангионевротический отек крайне редко отмечен только при применении лозартана. Изредка все БРА могут вызывать аллергические реакции и избыточную гипотензию у пациентов с гиповолемией (рвота, диарея на фоне применения диуретиков) или с тяжелой сердечной недостаточностью. Осторожность следует соблюдать при применении этих веществ у пациентов с аортальным стенозом, сужением почечных артерий и первичным гиперальдостеронизмом. При беременности эти вещества опасны (их можно назначать лишь в первый триместр), противопоказаны при лактации и детям [2].

**Лекарственные взаимодействия.** Опасны сочетания БРА с сильными диуретиками (риск тяжелой гипотензии) и с калийсберегающими диуретиками (риск гиперкалиемии) [1, 3].

**Показания к применению.** В тех случаях, когда имеются четкие показания к применению ингибиторов АПФ, а у пациента выражены побочные эффекты (кашель и др.), необходимо применять БРА. Учитывая то, как часто ингибиторы АПФ могут вызывать побочные эффекты (по некоторым данным, у одного из каждых четырех пациентов развивается выраженный сухой кашель), спектр применения БРА достаточно широк [2]. Антагонисты рецепторов ангиотензина II сохраняют уникальные полезные свойства ингибиторов АПФ и обладают при этом значительно лучшей переносимостью.

Клинические ситуации в пользу применения антагонистов БРА такие же, как и у ингибиторов АПФ:

- АГ;
- АГ в сочетании с ХСН;
- АГ в сочетании с дисфункцией левого желудочка, вызванной инфарктом миокарда;
- АГ в сочетании с сахарным диабетом;
- АГ в сочетании с нефропатией, протеинурией;
- ХСН;
- диабетическая нефропатия.

Следует отметить, что в вышеперечисленных случаях БРА достоверно снижают смертность также эффективно, как и ингибиторы АПФ [6]. Это подтверждено рядом контролируемых клинических исследований. Поэтому следует особо подчеркнуть необходимость применения сартанов в таких ситуациях при непереносимости ингибиторов АПФ. Возможно эффективно комбинировать с другими антигипертензивными средствами. Особенно эффективна комбинация БРА и тиазидного диуретика. Диуретик нужно титровать с малых доз (12,5 мг гидрохлортиазида в сутки), так как даже маленькая доза тиазидного диуретика может значительно усилить гипотензивный эффект БРА.

Активно изучается возможность совместного применения ингибиторов АПФ и БРА. Такая комбинация может обеспечить более эффективный контроль артериального давления и лучшую защиту органов-мишеней. Однозначных рекомендаций пока нет. Данная комбинация (ингибитор АПФ + БРА) считается вполне допустимой на усмотрение врача у пациентов группы высокого риска. Нежелательным (риск гиперкалиемии) считается совместное назначение БРА и калийсберегающих диуретиков (спиронолактона, триамтерена, амилорида) и препаратов калия. Общий результат имеющегося клинического опыта применения БРА при АГ свидетельствует о примерно равной эффективности всех известных веществ, хотя в некоторых работах утверждается, что более новые сартаны эффективнее родоначальника группы — лозартана. Тем не менее, эта «большая эффективность» может

быть просто следствием более тщательной подборки дозировки, т. к. обнаружено, что стандартная рекомендуемая доза лозартана 50 мг слишком мала для нужного гипотензивного эффекта. Поскольку БРА по фармакологическим свойствам очень близки к ингибиторам АПФ, то теоретически они должны быть также полезны и при ХСН. Но поскольку БРА появились сравнительно недавно, клинический опыт в этом вопро-

се достаточно ограничен. Однако уже сейчас есть доказательства того, что эти вещества (в частности, кандесартан и валсартан) не уступают по эффективности при ХСН ингибиторам АПФ.

**Характеристика отдельных представителей группы.** В целом, как указывалось выше, по фармакодинамическим и фармакокинетическим свойствам у сартанов больше общего, чем различий (таблица 1).

Таблица 1 — Фармакологические свойства БАР\*

Вещество	В	И	К	Л	Т	Э	О
Биодоступность (%)	25	60–80	34–56	33	30–60	13–15	26
Влияние пищи на всасывание в ЖКТ	+	–	–	–	–	–	–
T <sub>1/2</sub> (ч)	6	11–15	9	2	24	5	13
Экскреция почками/печенью (%)	30/70	1/99	60/40	10/90	1/99	30/70	50/50
Активные метаболиты	–	–	+	+	–	–	+
Связывание с белками плазмы (%)	95	90	99,5	98,7/99/8	98	98	99
Взаимодействие с P450	–	+	+	+	+	–	–
Время достижения максимальной концентрации (ч)	1–2	2	3–4	1/3–4	1–5	1–2	1–2
Формы выпуска — таблетки, капсулы (мг, внутрь)	80, 160	75, 150, 300	4, 8, 16, 32	25, 50	40, 80	200, 300, 400	20, 40
Стартовая доза (мг)	80	75–150	16	25–50	40	600	20
Поддерживающая доза (мг)	80–160	150–300	8–16	50–100	40–80	600–800	20–40
Доказанная польза при ХСН	+	–	+	–	–	–	–

*Примечание.* В — валсартан; И — ирбесартан; К — кандесартан; Л — лозартан; Т — телмисартан; Э — эпросартан; О — олмесартан.

▪ **Лозартан** — первый из группы БРА, введенный в клиническую практику, обладает высокой антигипертензивной эффективностью, подтвержденной в контролируемых исследованиях. Например, в исследовании LIFE, проведенном у пациентов с АГ и дополнительным фактором риска, лозартан не уступал атенололу, но был значительно более эффективным в предотвращении инсульта [7]. У пациентов, получавших лозартан, развивалось меньше случаев диабета II типа, чем у пациентов, которые получали атенолол. Нефропротекторное действие продемонстрировано в исследовании RENAAL у пациентов с диабетической нефропатией на фоне АГ [8]. В исследовании ELITE-I у больных с ХСН лозартан снижал смертность пациентов больше, чем каптоприл или не отличался (исследование ELITE-II) по результатам лечения от каптоприла [9]. Уникальная особенность лозартана среди всей группы БРА — это урикозурическое действие, что можно использовать при комбинированной терапии в лечении АГ вместе с тиазидными диуретиками, которые повышают в плазме уровень мочевой кислоты [10]. В организме лозартан превращается в активный метаболит (EXP3174), который значительно более активен фармако-

логически, чем сам лозартан. Переносимость его, как и других БРА, очень хорошая и несколько документально зарегистрированных случаев ангионевротического отека и острого панкреатита могут объясняться тем, что именно лозартан применялся дольше и в больших масштабах, чем любой другой сартан.

▪ **Кандесартан** — тоже является пролекарством, превращающимся в активное вещество в организме. Его эффективность при АГ подтверждена в контролируемом исследовании SCOPE, проведенном у пожилых пациентов [11]. При этом кандесартан обладает значительным потенциалом в профилактике инсульта. Контролируемое исследование CHARM доказало эффективность кандесартана в лечении ХСН [12].

▪ **Эпросартан** имеет фармакокинетические особенности: он выделяется в неизменной форме преимущественно с калом (свыше 90 %), остальное количество — с мочой. Поскольку он не метаболизируется в печени системой цитохрома P450, то значит отсутствуют лекарственные взаимодействия с ингибиторами или индукторами микросомального окисления. Существуют экспериментальные данные, что эпросартан блокирует также и пресинаптические АТ<sub>1</sub>-рецепторы, что тормозит освобождение

норэpineфрина в симпатических нервных окончаниях. Практическое значение этого феномена неясно, но он может быть полезен при чрезмерно высоком тоне симпатической нервной системы, в частности, при ХСН [13].

▪ **Ирбесартан** — типичный длительнодействующий и безопасный представитель группы. Доказана его эффективность при АГ и защитное действие при сочетании АГ с микроальбуминурией и диабетической нефропатией [14, 15].

▪ **Олмесартан** применяется в виде пролекарства, которое под действием различных эстераз в организме превращается в активный метаболит. Биодоступность олмесартана выше у пациентов старческого возраста и при нарушенной печеночной или почечной функции. Контролируемое (еще не законченное) исследование OLMEBEST подтвердило, что клиническая эффективность и безопасность этого вещества при АГ не уступает другим сартанам [16, 17].

▪ **Телмисартан** — длительнодействующий липофильный представитель группы БРА с аналогичными свойствами. Поскольку телмисартан инактивируется исключительно в печени, требуется уменьшение дозы при нарушении печеночной функции. Контролируемое исследование DETAIL доказало, что телмисартан при сахарном диабете II типа эквивалентен ингибитору АПФ эналаприлу по ренопротекторному действию [18]. Обнаружено также, что при дозировках, используемых для лечения АГ, телмисартан действует подобно пероральным противодиабетическим средствам — производным тиазолидиндиона. Он повышает чувствительность тканей к инсулину и усиливает утилизацию глюкозы в мышцах и тканях за счет стимуляции нуклеарных рецепторов PPAR- $\gamma$  [19]. Телмисартан оценивался в контролируемых исследованиях ONTARGET и TRANSCEND [20].

▪ **Валсартан**, как считается, не только блокирует АТ<sub>1</sub> рецепторы, но и стимулирует АТ<sub>2</sub>. Последний эффект вызывает расширение сосудов и снижает пролиферацию клеток. В контролируемом исследовании VALUE валсартан превосходил амлодипин по профилактике новых случаев сахарного диабета у пациентов с АГ [21]. Валсартан также имеет доказанную эффективность при лечении больных с ХСН. В исследовании VALIANT доказано, что валсартан может употребляться вместо ингибитора АПФ у пациентов после острого инфаркта миокарда в присутствии (или отсутствии) признаков сердечной недостаточности [22]. Однако комбинация валсартана с ингибитором АПФ не более эффективна, чем простая монотерапия. Нефропротекторная активность валсартана доказана в исследовании MARVAL [23].

Итак, некоторые сартаны обладают дополнительными специфическими эффектами:

• Лозартан способствует выделению мочевой кислоты из организма (урикозурическое действие).

• Эпросартан блокирует выделение норэpineфрина из симпатических нервных окончаний из-за влияния на пресинаптические АТ<sub>1</sub>-рецепторы.

• Телмисартан повышает чувствительность тканей к инсулину и усиливает утилизацию глюкозы в мышцах и тканях за счет стимуляции нуклеарных рецепторов PPAR- $\gamma$ .

• Валсартан наряду с блокадой АТ<sub>1</sub>-рецепторов усиливает стимуляцию ангиотензином II АТ<sub>2</sub>-рецепторов, что вызывает расширение сосудов и снижает пролиферацию клеток.

#### Заключение

Целесообразно более широко применять в нашей стране блокаторы ангиотензиновых рецепторов как для монотерапии, так и для комбинированной терапии АГ и ХСН, а также заниматься поиском дополнительных метаболических и антипролиферативных эффектов этих средств, обладающих не только гипотензивным действием, что является ориентиром для поиска новых перспективных БАР.

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Angiotensin receptors and their antagonists / T.L. Goodfriend [et al.] // *N Engl J Med.* — 1996. — Vol. 334. — P. 1649–1654.
2. Tarascon Pocket Pharmacopoeia. — Loma Linda, 2006. — P. 86.
3. *Остроумова, О. Д.* Антагонисты рецепторов ангиотензина II / В. Г. Кукес [и др.] // *Клиническая фармакология: учеб.* / В. Г. Кукес. — 3-е изд., испр. и доп. — М., 2004. — С. 297–300.
4. *Moser, M.* Clinical Management of Hypertension / M. Moser. — 2<sup>nd</sup> ed. — PCI, 1997. — 192 p.
5. The Seventh Report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure // *JAMA.* — 2003. — Vol. 289. — P. 2560–2571.
6. *Morrison, A. E.* Hypertension / A. E. Morrison // *The Washington Manual™ of Medical Therapeutics* / G. B. Green [et al.]. — 31<sup>st</sup> ed. — Lippincott Williams & Wilkins, 2004. — P. 72–92.
7. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomized trial against Atenolol / B. Dahlöf [et al.] // *Lancet.* — 2002. — Vol. 359. — P. 995–1003.
8. RENAAL-study investigations. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy / B. M. Brenner [et al.] // *N Engl J Med.* — 2001. — Vol. — 345. — P. 861–869.
9. *Pitt, B.* On behalf of the ELITE Study Investigators. Randomized trial of losartan versus captopril in patients over 65 with heart failure (Evaluation of Losartan In The Elderly Study, ELITE) / B. Pitt [et al.] // *Lancet.* — 1997. — Vol. 349. — P. 747–752.
10. *Burnier, M.* Angiotensin II type 1 receptor blockers / M. Burnier // *Circulation.* — 2001. — Vol. 103. — P. 904–912.
11. The study on cognition and prognosis in the elderly (SCOPE): principal results of a randomized double blind intervention trial / H. Lithell [et al.] // *J Hypertens.* — 2003. — Vol. 21. — P. 875–886.
12. *White, H. D.* Candesartan and heart failure: the allure of CHARM / H. D. White // *Lancet.* — 2003. — Vol. 362. — P. 754–755.
13. *McCellan, K. J.* Eprosartan / R. J. McCellan, J. A. Balfour // *Drugs.* — 1998. — Vol. 55. — P. 713–718.

14. Renoprotective effects of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes / E. J. Lewis [et al.] // *N Engl J Med.* — 2001. — Vol. 345. — P. 851–860.
15. Gillis, J. C. Irbesartan. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic use in the management of hypertension / J. C. Gillis, A. Markham // *Drugs.* — 1997. — Vol. 54. — P. 885–902.
16. Brunner, H. R. Clinical efficacy of olmesartan medoxomil / H. R. Brunner, P. Laers // *J Hypertens.* — 2003. — Vol. 21 (Suppl 2). — P. 543–546.
17. Unger, T. The role of olmesartan medoxomil in the management of hypertension / T. Unger [et al.] // *Drugs.* — 2004. — Vol. 64. — P. 2731–2739.
18. Angiotensin receptor blockade versus converting enzyme inhibition in type 2 diabetes and nephropathy / A. H. Barnett [et al.] // *N Engl J Med.* — 2004. — Vol. 351. — P. 1952–1961.
19. Angiotensin type I receptor include peroxizome proliferator activated receptor activity / M. Schupp [et al.] // *Circulation.* — 2004. — Vol. 109. — P. 2054–2057.
20. Current status of angiotensin receptor blockers for the treatment of cardiovascular diseases: focus on telmisartan / S. G. Chrysants [et al.] // *J Hum Hypertens.* — 2005. — Vol. 19. — P. 173–183.
21. VALUE Trial Group. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimes based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomized trial S. Julius [et al.] // *Lancet.* — 2004. — Vol. 363. — P. 2022–2031.
22. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both / M. A. Pfeffer [et al.] // *N Engl J Med.* — 2003. — Vol. 349. — P. 1893–1906.
23. Viberti, G.C. Microalbuminuria reduction with valsartan in patients with type 2 diabetes mellitus: a blood pressure independent effect / G. C. Viberti, M. N. Wheeldon // *Circulation.* — 2002. — Vol. 106. — P. 672–678.

Поступила 25.05.2009

УДК 616.831 – 005:616.12]-08

## РАЦИОНАЛЬНАЯ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНАЯ ТЕРАПИЯ У ЛИЦ С ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

Е. А. Юршевич

Белорусская медицинская академия последипломного образования, г. Минск

Артериальная гипертензия (АГ) рассматривается как наиболее важный курательный фактор риска цереброваскулярной патологии. АГ приводит к развитию функциональных и структурных изменений в сосудах, что обуславливает ремоделирование сосудистой стенки и развитие эндотелиальной дисфункции. Нарушение функционирования ренин-ангиотензиновой системы вызывает аналогичные изменения в сосудистой стенке даже при отсутствии явной АГ. Антигипертензивные препараты, которые воздействуют на различные звенья ренин-ангиотензиновой системы, являются наиболее перспективными средствами у пациентов с сосудистыми факторами риска.

**Ключевые слова:** АГ, артериальное давление, антигипертензивная терапия, ингибиторы АПФ, ремоделирование, атеросклероз, дисфункция эндотелия.

## RATIONAL ANTIHYPERTENSIVE THERAPY IN PATIENTS WITH CEREBROVASCULAR DISEASES

E. A. Yurshevich

Byelorussian Medical Academy of Post-graduate Study, Minsk

Arterial hypertension (AH) has been obtained the most significant curable cerebrovascular disease risk factor. AH has led to the functional and structural changing progress in the vessels that has caused vessel wall remodeling and endothelial dysfunction development. Renin-angiotensin system disturbances has resulted in the analogical vessel changing in spite of the obvious AH persistence. Antihypertensive remedies has influenced over different points of the renin-angiotensin system, that has been sure the most perspective agents for the patients with vascular risk factors.

**Key words:** AH, arterial pressure, antihypertensive therapy, ACE-inhibitors, remodeling, atherosclerosis, endothelial dysfunction.

Цереброваскулярная патология является одним из приоритетных направлений современной неврологии. Ежегодно в мире переносят инсульт около 10 млн. человек. Каждые 1,5 мин кто-то из россиян впервые переносит инсульт [1]. Согласно международным эпидемиологическим исследованиям, в большинстве стран инсульт занимает второе-третье место в структуре общей смертности населения [1, 2]. Инсульт является лидирующей причиной инвалидизации населения. Прямые и непрямые расходы на одного больного с инсультом, по данным ВОЗ,

составляют в среднем 55–73 тыс. американских долларов в год. Общая стоимость затрат на проблему инсульта в странах Западной Европы и США составляет 2–3 % от бюджета, выделенного на социальное обеспечение [3]. В связи с этим особое внимание уделяется профилактике инсульта, а именно коррекции одного из ведущих сосудистых факторов риска — артериальной гипертензии (АГ).

АГ является наиболее распространенным и значимым модифицируемым фактором риска развития цереброваскулярной патологии неза-