

© ХАРЬКОВ Е.И., ДАВЫДОВ Е.Л., ШУЛЬМИН А.В.

УДК 616.12-008.331.1-036-085:612.67

**ПОЖИЛОЙ ПАЦИЕНТ И АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТОНΙΑ:
ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ И ТЕРАПИИ
(СООБЩЕНИЕ III)**

Е.И. Харьков, Е.Л. Давыдов, А.В. Шульмин

Красноярский государственный медицинский университет
им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, ректор – д.м.н. проф. И.П.Артюхов;
кафедра внутренних болезней педиатрического факультета, зав. – д.м.н.,
проф. Е.И. Харьков; кафедра общественного здоровья и здравоохранения с
курсом ПО, зав. – к.м.н., доц. А.В. Шульмин.

***Резюме.** В третьей части суммированы данные об эффективности антигипертензивной терапии в очень пожилом возрасте, представлены сведения о мета-анализе INDANA и исследовании HUYET. Освещено современное состояние проблемы нарушения когнитивных функций и деменции у пожилых пациентов. Приведены данные проспективных, плацебо-контролируемых исследований и результаты мета-анализа, показывающих влияние антигипертензивной терапии на развитие деменции.*

***Ключевые слова:** очень пожилой возраст, артериальная гипертензия, INDANA, HUYET, антигипертензивная терапия, когнитивная функция, деменция.*

Харьков Евгений Иванович – д.м.н., проф., зав. каф. внутренних болезней педиатрического факультета КрасГМУ; e-mail: terped@krasmu.ru; тел. 8(391)2270715.

Давыдов Евгений Леонардович – к.м.н., доцент каф. внутренних болезней педиатрического факультета КрасГМУ; e-mail: devgenii@rol.ru, тел. 8(391)2270715.

Шульмин Андрей Владимирович – к.м.н., доцент, зав. каф. общественного здоровья и здравоохранения с курсом ПО КрасГМУ; тел. 8(391)2201396.

Как было указано в предыдущих сообщениях, до публикации основных результатов исследования HUYET в 2008 году было не до конца ясно, распространяется ли польза антигипертензивной терапии (АГТ) пожилых гипертони-

ков на больных 80 лет и старше, то есть лиц старческого возраста. Еще в 1999 году F. Gueyffier et al. в исследовании INDANA (Individual Data Analysis of Antyhypertensive Drug Intervention Trials – Анализ индивидуальных данных при вмешательстве антигипертензивными лекарствами) сделали попытку мета-анализа выборочных данных об эффективности лечения артериальной гипертензии (АГ) в подгруппах больных этого возраста из результатов полученных в 7 рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ) (четыре двойных слепых плацебо-контролируемых исследования (ПККИ) и три слепых ПККИ) [25]. В них содержались сведения о 1670 больных в возрасте 80 лет и старше, большая часть из которых была включена в такие известные исследования, как SHEP, STOP-Hypertension и Syst-Eur. Первичными «конечными точками» этого мета-анализа были фатальные или нефатальные инсульты, вторичными – общая и сердечно-сосудистая смертность (ССС), фатальные и нефатальные «большие» коронарные и цереброваскулярные события и случаи сердечной недостаточности (СН). Лечение тиазидными диуретиками (ТД), бета-блокаторами (БАБ), антагонистами кальция (АК), ингибиторами ангиотензин превращающего фермента (ИАПФ) снижало частоту возникновения фатального и нефатального инсульта на 34%, частоту возникновения тяжелых сердечно-сосудистых осложнений (ССО) на 22% и СН на 39%. Однако АГТ не снизила ССС, а смертность от всех причин недостоверно (на 6%) увеличивалась. При селективном анализе частоты развития смертельного и несмертельного инсультов оказалось, что АГТ позволяет ограничивать развитие только нефатальных инсультов [25].

При мета-анализе только двойных слепых исследований было установлено значительное снижение (по сравнению с плацебо) риска смертельного и несмертельного инсульта на 36%, всех сердечно-сосудистых событий – на 23% и сердечной недостаточности – на 42%. Однако не выявлено преимущество активной терапии по сравнению с плацебо в профилактике ССС, более того в основной группе общая смертность была на 14% выше, чем в контрольной группе [25].

Можно сказать, что результаты мета-анализа свидетельствовали о том, что лечение АГ у больных в возрасте 80 лет и старше балансирует между возможным снижением риска ССС и цереброваскулярных событий и увеличением смертности. Недостаточная убедительность данных о пользе лечения АГ у больных старше 80 лет подчеркивалась в международных рекомендациях по АГ 2003-2007 г.г. [1, 3, 10]. Так, в Европейских рекомендациях ESH/ESC (2007) по лечению АГ упоминается, что «в отношении пациентов старше 80 лет доказательства необходимости антигипертензивного лечения до сих пор неубедительны» [13].

В 2003 году были опубликованы результаты пилотного исследования HUYVET (Hypertension in the Very Elderly Trial pilot – Исследование гипертонии у очень пожилых), в котором в качестве средств антигипертензивной терапии были использованы диуретик бендрофлуметиазид и ИАПФ – лизиноприл. В это исследование (наблюдение за каждым пациентом продолжалось в среднем 13 мес.) было включено 1283 пациента в возрасте 80 лет и старше. После рандомизации они получали либо ТПД, либо ИАПФ, либо плацебо. Опубликованные в 2003 году результаты этого исследования, в отношении снижения частоты развития инсультов и незначительного увеличения смертности от всех причин, соответствовали результатам мета-анализа INDANA. На каждый случай предотвращенного инсульта приходился один случай смерти от других причин. Однако, в отличие от терапии основанной на ИАПФ, у больных, получавших диуретик было выявлено достоверное снижение риска фатального и нефатального инсультов [15].

Основное исследование HUYVET стало первым специально спланированным исследованием, целью которого было ответить на вопрос, снижает ли АГТ ССЗ и ССС у пациентов с АГ старческого возраста [14, 16]. Исследование было рандомизированным, плацебо-контролируемым, двойным-слепым и проводилось в 195 центрах в 13 странах Западной и Восточной Европы, Северной Африки, Китае и Австралии. В России участие приняли 18 центров в 8 городах.

При планировании основного исследования HYVET в качестве диуретика был избран метаболически нейтральный тиазидоподобный диуретик - индапамид ретард 1,5 мг, а назначение его в комбинации с ИАПФ еще больше уменьшает риск развития гипокалиемии. ТД применяли в таких исследованиях, как EWPHE, SHEP, STOP-Hypertension, Syst-Eur. Однако известно, что они вызывают метаболические нарушения – неблагоприятно влияют на обмен липидов и углеводов, могут вызывать гипокалиемию, которая в свою очередь может провоцировать нарушения ритма и повышать риск внезапной смерти. Кроме того, гиперурикемия, которую они могут вызывать, рассматривается как самостоятельный фактор риска ССО [10, 45]. Так, в исследовании SHEP увеличение концентрации мочевой кислоты в сыворотке на 0,06 ммоль/л сопровождалось увеличением риска развития ССО в 1,32 раза [10, 23].

В исследование включили 3845 (63% женщин) пациентов с устойчивой АГ в возрасте 80-105 лет; 73% были в возрасте 80-84 года, 22,4% – в возрасте 85-89 лет, остальные – в возрасте 90 лет и старше. ИСАГ имели 32,5% пациентов, ортостатическую артериальную гипотонию – 8,4%, 89,9% пациентов знали об имеющейся у них АГ; до включения в исследование АГТ получали 64,2% пациентов, ССС перенесли 11,8% больных, СД страдали 6,9%. Треть пациентов ранее не получали АГТ. Пациенты, включенные в исследование HYVET, были в определенной степени более здоровыми, чем большинство людей этого возраста. Это следует учитывать при интерпретации результатов исследования и их практическом применении [30]. Средняя длительность наблюдения – 2,1 года.

После отмены предшествующей АГТ пациенты принимали плацебо в течение двух месяцев. Если в конце плацебо-периода АД в положении сидя составляло 160-199/90-109 мм. рт. ст., а САД в положении стоя – ≥ 140 мм. рт. ст., то пациентов рандомизировали на две группы и назначали индапамид ретард в дозе 1,5 мг/сутки (при необходимости добавляли периндоприл 2-4 мг/сутки) или плацебо. Пациентов стратифицировали с учетом возраста (80-89 лет или ≥ 90 лет) и пола. Целевое АД составляло $< 150/80$ мм. рт. ст. Предполагалось, что срок наблюдения составит 5 лет. В качестве первичной конечной точки оцени-

вали частоту смертельного и несмертельного инсульта, вторичной – общую смертность, ССС, коронарную смертность, смертность от инсульта.

На основании результатов первого промежуточного анализа в апреле 2005 году было рекомендовано продолжить исследование без изменений протокола, к этому моменту наблюдения целевого уровня САД достигли в основной группе 48% больных, в контрольной – 19,9%. Снижение САД составляло $28,3 \pm 16,5$ и $13,6 \pm 18,9$ мм. рт. ст., а снижение ДАД – $12,4 \pm 10,3$ и $7,0 \pm 10,9$ мм. рт. ст. соответственно. Следует отметить, что ко второму году наблюдения только индапамид ретард принимали 25,8% больных, комбинацию с периндоприлом 2 мг – 23,9%, с периндоприлом 4 мг – 49,5%.

В июле 2007 году был проведен второй промежуточный анализ результатов исследования. В связи с достоверным снижением в основной группе смертности от всех причин и частоты развития инсультов, исследование по этическим причинам было остановлено досрочно. Все больные были переведены на лечение диуретиком открытым способом.

При анализе intention-to-treat (все рандомизированные пациенты, принявшие как минимум одну дозу исследуемого препарата и хотя бы один раз посетившие врача после рандомизации) в основной группе отмечено достоверное снижение риска смертельного и несмертельного инсульта (первичная конечная точка) на 30% [1, 3, 9]. Подобный эффект соответствует предотвращению 1 инсульта у 94 пациентов, получавших лечение в течение двух лет. Важнейшим результатом исследования стало значительное достоверное снижение риска смерти от любой причины на 21%. Риск смертельного инсульта недостоверно снизился на 39%, ССС – на 23% ($p=0,06$). Отмечено достоверное снижение смертельной и несмертельной сердечной недостаточности – на 64% и любого ССО (смерти от сердечно-сосудистой причины или инсульта, инфаркта миокарда или сердечной недостаточности) – на 34%. И если снижение риска инсульта было во многом ожидаемым и подтвердило выводы более ранних исследований и их мета-анализ [25, 37, 40], то снижение общей смертности оказалось неожиданным результатом.

По сравнению с другими исследованиями, у этой возрастной группы пациентов отношение смертельных и несмертельных инсультов (57,5% зарегистрированных инсультов были смертельными) в HYVET было выше, что отражало более старший возраст больных. Для сравнения, в исследовании Syst-Eur смертельными оказались 28,9% инсультов [42], а исследование STOP Hypertension - 18,3% [17]. Возраст является важным предиктором смерти от инсульта. У пациентов старше 80 лет к смерти приводит каждый второй инсульт [27].

Изменения концентрации калия у пациентов в исследовании, по сравнению с исходной, были минимальными (в основной группе снижение на 0,02 ммоль/л, в группе плацебо увеличение на 0,03 ммоль/л) и существенно не различались между группами. Не было обнаружено и значимых изменений концентраций глюкозы, креатинина, мочевой кислоты.

Снижение риска смерти от любой причины в исследовании HYVET при проведении АГТ показало, что никогда не поздно начать антигипертензивную терапию у людей пожилого возраста (треть пациентов ранее не получали АГТ), и расширило границу возрастного диапазона, где доказана польза лечения АГ [18, 21].

Хотелось бы кратко остановиться на влиянии АГТ у пожилых пациентов на когнитивные функции (КФ) и развитие деменции. Подробная информация по этому вопросу представлена в работах М.М. Петровой с соавт. [5, 6, 7, 12].

В настоящее время в мире деменцией страдают около 33 млн. человек, ежегодно диагностируют 4,6 млн. новых случаев, большинство из них лица пожилого возраста. Ожидается, что на фоне увеличения длительности жизни населения число таких пациентов к 2040 году достигнет 81 млн. [8, 39]. По оценке ВОЗ, деменция вносит наибольший вклад в инвалидизацию людей старше 60 лет – 11,2%, при этом инсульт инвалидизирует только 9,3%, а болезни опорно-двигательного аппарата – 8,9% пожилых людей. Прослеживается прямая взаимосвязь между распространенностью деменции и возрастом пациентов, так в возрасте старше 80 лет она отмечается у 20%, а старше 90 лет уже у 40% людей [34]. Деменция рассматривается как специфическое поражение органа-мишени

у пожилых [41]. Связь между когнитивной функцией и АД изучалась в многочисленных исследованиях [20]. Большинство их указывают на положительную ассоциацию между развитием АГ в среднем возрасте и снижением когнитивной функции через 15-20 лет. В исследовании ARIC КФ оценивали с интервалом 6 лет почти у 11000 пациентов в возрасте от 47 до 70 лет [29]. Основными факторами риска ухудшения КФ оказались сахарный диабет и артериальная гипертензия. В исследовании SEARCH у 525 пациентов, в возрасте в среднем 65 лет, повышение САД ассоциировалось с ухудшением КФ на 11% [2].

Необходимо отметить, что связь между повышением АД и снижением КФ достаточно сложная, нелинейная. В некоторых исследованиях развитию деменции предшествовало снижение АД. Например, в 15-летнем проспективном исследовании значения АД, измеренные в возрасте 70 лет были выше у пациентов, у которых в возрасте 79-85 лет (то есть через 10-15 лет) развивалась деменция. Однако за несколько лет до появления когнитивных нарушений АД у этих пациентов было таким же или даже ниже, чем у пациентов, у которых деменция отсутствовала [4]. Высказано предположение, что артериальная гипотония в старческом возрасте, особенно низкое ДАД, способствует развитию деменции за счет гипоперфузии головного мозга.

Влияние АГ на формирование нарушений КФ и деменций разного типа продемонстрировано рядом популяционных и рандомизированных контролируемых исследований. В когортном исследовании Honolulu-Asia Aging Study [32], которое проводили с 1965 по 1996 г.г. у 543 мужчин-американцев азиатского происхождения (средний возраст – 81,6 г.) показано, что отсутствие медикаментозного лечения АГ повышает риск развития церебральных нарушений – ОР – 1,7 (ДИ 1,12 – 2,65) [31]. В этом же исследовании была выбрана когорта 1294 человека 1900-1919 г.г. рождения (средний возраст – 77 лет) без деменции, они были разделены на 2 подгруппы с АГ в анамнезе (n=848) и с нормальным АД (n=446), пациентов разделили на группы в зависимости от времени лечения АГ и группу, никогда не получавших лечение. Установлено, что чем больше

была длительность лечения, тем ниже риск развития деменции – ОР – 0,4 (ДИ – 0,22 - 0,75) [36].

В исследовании (1996-1998 г.г.) 3297 жителей штата Юта (США) старше 65 лет (средний возраст 74,3 году) было установлено, что лечение АГ достоверно снижало риск деменции по сравнению с пациентами, не получавшими лечение АГ (ОР- 0,64; ДИ – 0,41- 0,98). Наибольшее снижение риска отмечалось при приеме калий сберегающих диуретиков, что вероятно патогенетически связано с тем, что низкие концентрации калия потенцируют агрегацию тромбоцитов, воспаление, свободнорадикальное окисление – факторы, способствующие развитию деменции [28]. В наблюдении за 1900 афроамериканцами старше 65 лет (средний возраст – 77,7 года) показано, что АГТ достоверно на 38% снижает нарушение КФ по сравнению с теми, кто не получал лечение (ОР – 0,62; ДИ – 0,45 - 0,84) [35]. В исследовании 1810 пациентов с деменцией старше 75 лет жителей Стокгольмского района Kungsholmen была изучена ассоциация деменции с лечением АГ диуретиками, БАБ, АК. Установлено, что монотерапия диуретиками ассоциировалась с более низкой частотой развития деменции (ОР – 0,6; ДИ – 0,4 - 0,9) [24, 26].

Эффективность АГТ на КФ изучалась и в крупных двойных слепых, ПКИ (SHER, Syst-Eur, SCOPE, PROGRESS, HYVET), результаты которых позволяют наиболее оценить влияние АГТ на КФ. Данные о дизайне и результатах, полученных в исследованиях, были представлены в предыдущих разделах обзора, поэтому позволим остановиться только на результатах, связанных с влиянием на КФ пожилых пациентов. В эти исследования включали пациентов пожилого и старческого возраста с изолированной систолической АГ (ИСАГ) и/или систоло-диастолической АГ, страдавших или не страдавших цереброваскулярными заболеваниями, а когнитивную функцию оценивали с помощью шкалы MMSE – Mini-Mental State Examination.

В исследовании SHER средняя длительность наблюдения составила 4,5 года. В течение указанного срока лечение привело к достоверному снижению риска ишемического и геморрагического инсульта. Частота деменции в основной

группе была ниже (1,6%), чем в контрольной (1,9%), однако разница не достигла статистической значимости [19].

В исследовании Syst-Eur изучалась эффективность АГТ у пожилых больных с ИСАГ [43, 22]. Исследование было завершено досрочно, учитывая явное преимущество АГТ перед плацебо. Терапия привела к снижению частоты деменции на 50% с 7,7 до 3,8 случаев на 1000 человеко-лет ($p=0,05$). Следует отметить, что в этом исследовании было зарегистрировано всего 32 случая деменции (21 и 11 в контрольной и основной группах соответственно), поэтому доверительный интервал относительного риска оказался большим. Это снижает надежность полученных данных и заставляет более осторожно интерпретировать снижение риска.

В исследовании SCOPE изучалось влияние на когнитивную функцию у 4964 больных в возрасте 70-89 лет с АГ [33]. Достоверной разницы между основной группой и группой плацебо выявлено не было. Возможно, это объяснялось тем, что большинство больных группы плацебо получали другую АГТ по этическим причинам.

Особенность протокола исследования PROGRESS заключалась в том, что в него включали пациентов с ЦВБ, перенесших ишемический инсульт или транзиторную ишемическую атаку в течение предыдущих 5 лет ($n=6105$). АГТ привела к значительному снижению риска развития инсульта и других сосудистых исходов [44]. В течение, в среднем 3,9 лет, зарегистрировали 410 случаев деменции. Частота ее в основной и контрольной группах составила 6,3% и 7,1%, соответственно. Относительный риск деменции снизился на 12%, однако этот эффект не достиг статистической значимости. В то же время активная терапия привела к статистически значимому снижению риска ухудшения КФ на 19% ($p=0,01$). Еще в большей степени снизился риск комбинированных конечных точек. Так, частота деменции или ухудшения КФ, сочетавшихся с повторным инсультом, уменьшилась на 34% ($p=0,03$) и 45% ($p<0,001$) соответственно. Результаты лечения отличались в различных группах пациентов. У пациентов с когнитивными расстройствами АГТ не привела к достоверному снижению рис-

ка развития деменции, в то время как у пациентов с нормальной исходной когнитивной функцией риск достоверно снизился на 31% ($p=0,02$). Кроме того, при анализе риска деменции была отмечена более высокая эффективность комбинированной АГТ (снижение риска на 23% ($p=0,05$) по сравнению с монотерапией.

В рамках исследования HYVET проводилось исследование HYVET-COG, целью которого было изучение эффективности лечения АГ в профилактике деменции [38]. Частота деменции составила 38 на 1000 человеко-лет в группе плацебо и 33 человеко-лет в основной группе. Риск развития деменции снизился на 14% (ОР - 0,86; ДИ - 0,67-1,09). Хотя результаты исследования HYVET-COG оказались статистически недостоверными, тем не менее, снижение риска развития деменции за срок около 2 лет является клинически значимым. При объединении полученных данных с результатами других плацебо-контролируемых исследований (Syst-Eur, PROGRESS и SHEP) было выявлено статистически значимое снижение относительного риска деменции на 13% ($p=0,045$). Исследование SCOPE не было включено в мета-анализ, так как 84% больных группы «плацебо» принимали антигипертензивные средства, что не позволяло считать его истинным плацебо-контролируемым исследованием [4].

В заключение можно сказать, что в связи с публикацией результатов исследования HYVET, наиболее сложная проблема гериатрической кардиологии: существует ли возрастной предел пользы АГТ – решена. Показано, что необходимо проводить лечение у лиц 80 лет и старше, эффективность медикаментозной терапии значительно расширила верхнюю границу возрастного диапазона, для которого доказана польза лечения АГ.

При анализе результатов когортных и плацебо-контролируемых исследований обращают на себя внимание однонаправленные изменения риска развития когнитивных расстройств. Во всех исследованиях частота деменции и нарушения когнитивных функций снизились, причем при мета-анализе 4 исследований (HYVET-COG Syst-Eur, PROGRESS и SHEP) разница достигла статистической значимости.

Обобщая данные обзора, можно с уверенностью сказать – результаты многочисленных клинических исследований продемонстрировали, что существенное снижение АД, в ходе гипотензивной терапии, не причиняет вреда пожилым больным АГ (табл. 2, 3) [11]. В то же время, у них уменьшается частота летальных и нелетальных сердечно-сосудистых событий, церебральных и коронарных осложнений. Следовательно, вопрос о пользе и необходимости снижения повышенного АД у пожилых людей сейчас решен однозначно и положительно.

PECULIARITIES OF THE DISEASE COURSE AND THERAPY OF HYPERTENSION IN OLD-AGED PATIENTS (MESSAGE III)

E.I. Harkov, E.L. Davidov, A.V. Shulmin

Krasnoyarsk State Medical University named after prof. V.F. Voino-Yasenetsky

Abstract. The third part is a summary of efficiency of antihypertensive therapy in old-aged patients. The data of INDANA meta-analysis and HYVET research are presented. Modern problems of cognitive functions disturbances and dimension are discussed. The paper tells about influence of antihypertension therapy on dimension development by prospective placebo-control studies and meta-analysis results.

Key words: old-age, hypertension, INDANA, HYVET, antihypertension therapy, cognitive function, dimension.

Литература

1. Елисеев О.М. Есть ли польза от проведения антигипертензивного лечения в возрасте 80 лет и старше? Ответ в результатах исследования HYVET // Терапевт. арх. – 2008. – №10. – С. 80-82.

2. Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В., Тюлькина Е.Е. Артериальная гипертензия, деменция и антигипертензивная терапия у пациентов пожилого возраста – Терапевт. архив. – 2009. – №10. – С. 64-70.

3. Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В., Тюлькина Е.Е. Следует ли лечить артериальную гипертензию у людей старческого возраста? Основные результаты исследования HYVET // Клинич. фарм. и терапия. – 2008. – №3. – С. 15-22.

4. Моисеев В.С. Снижает ли антигипертензивная терапия риск развития деменции // Клинич. фарм. и терапия. – 2009. – №3. – С. 8-13.
5. Петрова М.М., Шнайдер Н.А., Барбараш О.Л. Когнитивные осложнения артериальной гипертензии. – Красноярск: изд-во КрасГМА. – 2008. – 115 с.
6. Петрова М.М., Шнайдер Н.А., Еремина О.В. Когнитивные нарушения у больных артериальной гипертензией. – Красноярск: изд-во КрасГМА. – 2007. – 101 с.
7. Петрова М.М., Шнайдер Н.А., Еремина О.В. Характеристика когнитивных нарушений у больных артериальной гипертензией // Кардиоваскуляр. тер. и проф. – 2008. – №2. – С. 36-39.
8. Конради А.О. Антигипертензивная терапия в профилактике и коррекции когнитивных расстройств // Артериальная гипертензия. – 2005. – Т. 11, № 3. – С. 160-163.
9. Репин А.Н., Сергиенко Т.Н., Карпов Р.С. Лечение артериальной гипертензии у пожилых больных // Системные гипертензии. – 2007. – №2 – С. 54–61.
10. Узунян Т.Г., Бороян Р.Г., Залвеян П.А. Особенности антигипертензивной терапии у пожилых больных изолированной систолической артериальной гипертензией // Кардиология. – 2008. – №12. – С. 59-64.
11. Шабалин А.В., Воевода М.И. Гериатрические аспекты кардиологии. – Новосибирск: Наука, 2003. – 156 с.
12. Шнайдер Н.А., Никулина С.Ю. Церебральные осложнения артериальной гипертензии. – Красноярск: Оперативная полиграфия. – 2004. – 355 с
13. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of ESH and ESC // J. Hypertens. – 2007. – Vol. 25. – P. 1105-1187.
14. Beckett N., Peters R., Fletcher A. et al. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older // N. Engl. J. Med. – 2008. – Vol. 358. – P. 1887-1898.
15. Bulpitt C.J., Becket N. S., Cooke J. et al. Results of the pilot study for the Hypertension in the Very Elderly Trial // J. Hypertens. – 2003. Vol. 21. – P. 2409-2417.

16. Bulpitt C., Fletcher A., Beckett N. et al. HYVET. Protocol for the main trial // *Drugs Aging* – 2001. – Vol. 18. P. 151-166.
17. Dahlof B., Lindholm L. H., Hansson L. et al. Morbidity and mortality in the STOP-Hypertension // *Lancet*. – 1991. – Vol. 338. – P. 1281-1285.
18. Dahlof B., Sever P., Poulter N. et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the ASCOT-BPLA: a multi-centre randomised controlled trial // *Lancet*. – 2005. – Vol. 366. – P. 895-906.
19. Di Bari M., Pahor M., Franse L. et al. Dementia and disability outcomes in large hypertension trials: lessons learned from the SHEP trial // *Am. J. Epidemiol.* – 2001. – Vol. 153, №1. – P. 72-78.
20. Duron E., Hanon O. Vascular risk factors, cognitive decline, and dementia // *Vascular Health and Risk Management*. – 2008. – Vol. 14, №2. – P. 363-381.
21. Five-year findings of the Hypertension Detection and Follow-up Program. I. Reduction in mortality of persons with high blood pressure, including mild hypertension // *JAMA*. – 1997. Vol. 277. – P. 157-166.
22. Forette F., Seux M., Staessen J. et al. Prevention of dementia in randomized double-blind, placebo-controlled Syst-Eur trial // *Lancet*. – 1998. – Vol. 352. – P. 1347-1351.
23. Franse L., Pahor M., Di Bari M. et al. Serum uric acid, diuretic treatment and risk of cardiovascular events in the SHEP // *Hypertension*. – 2000. – Vol. 18. P. 1149-1154.
24. Fratiglioni L., Vitanen M., Backman L. et al. Occurrence of dementia in advanced age: the study design of the Kungsholmen project // *Neuroepidemiology*. – 1992. – Vol. 11, Suppl. 1. – P. 29-36.
25. Gueyffier F., Bulpitt C., Boissel J. et al. Antihypertensive drugs in very old people: a subgroup meta-analysis of randomised controlled trials. INDANA group // *Lancet*. – 1999. – Vol. 353. – P. 793-796.

26. Guo Z., Fratiglioni L., Zhu L. Occurrence and progression dementia in a community population aged 75 years and older: relationship of antihypertensive medication use // Arch. Neurol. – 1999. – Vol. 56, №8. – P. 991-996.
27. Hollander M., Koudstaal P., Bots M. et al. Incidence, risk, and case fatality of first ever stroke in the elderly population: the Rotterdam Study // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. – 2003. – Vol. 74. – P. 317-321.
28. Khachaturian A.S., Zandi P.P., Lyketsos C.G. et al. Antihypertensive medication use and incidence of Alzheimer disease // Arch. Neurol. – 2006. - Vol. 63. - P. 686-692.
29. Knopman D., Boland L., Mosley L. et al. Cardiovascular risk factors and cognitive decline in middle-aged adults // Neurology. – 2001. – Vol. 56, №1. – P. 42-48.
30. Kostis J. Treating Hypertension in the Very Old // N. Engl. J. Med. – 2008. – Vol. 358. – P. 1958.
31. Korf E.S.C., White L. R., Scheltens P. et al, Midlife blood-pressure and the risk for hippocampal atrophy: the Honolulu-Asia aging study // Hypertension. – 2004. – Vol. 44. – P. 29-34.
32. Launer L.J., Masaki K., Petrovich H. et al. The association between midlife blood pressure levels and late-life cognitive function: the Honolulu-Asia aging study // JAMA. – 1995. – Vol. 274, №23. – P. 1846-1851.
33. Lithell H, Hansson L, Skoog I. et al. SCOPE; outcomes in patients not receiving add-on therapy after randomization // J Hypertens 2004 – Vol. 22, №8. – 1605–1612.
34. Lobo A., Launer L., Fratiglioni L. et al. For the neurology diseases in the elderly reseach group. Prevalence of dementia and major subtypes in Europe: a collaborative study of population based-chorts // Neurology. – 2000. – Vol. 54. – P. 4-9.
35. Murray M.D., Lane K.A., Evans R.M. et al. Preservation of cognitive function with antihypertensive medications: longitudinal analysis of a community-based sample of African Americans // Arch. Intern. Med. – 2002. – Vol. 162. – P. 2090-2096.

36. Peila R., White L. R., Scheltens P. et al. Reducting the risk of dementia: efficacy of long-term treatment of hypertension // *Stroke*. – 2006. – Vol. 37. – P. 1165-1170.
37. Perry H., Davis B., Price T. et al. Effect of treating isolated systolic hypertension on the risk of developing various types and subtypes of stroke. SHEP // *JAMA*. – 2000. – Vol. 284. – P. 465-471.
38. Peters R., Beckett N., Forette F. et al. Incident dementia and blood pressure lowering with the HYVET-COG: a double-blind, placebo controlled trial // *Lancet. Neurol.* – 2008. – Vol. 7, №8. – P. 683-689.
39. Poon I. Effects of antihypertensive drug on the risk of dementia and cognitive impairment // *Pharmacotherapy*. – 2008. – Vol. 28, №3. – P. 366-375.
40. SHEP Cooperative Research Group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. Final results of the SHEP // *JAMA*. – 1991. – Vol. 265, №24. – P. 3255-3264.
41. Schneider J., Murray J., Banergee S. et al. EURO CARE: a cross-national study of co-resident spouse carers of people with Alzheimer's disease // *J. Geriatr. Psychiatry*. – 1999. – Vol. 14. – P. 651-661.
42. Staessen J. A., Fagard R., Luftgarde T. et al. Randomised dubleblind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension // *Lancet*. – 1997. – Vol. 350. – P. 757-764.
43. Staessen J., Fagard R., Thijs L. et al. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension // *Lancet*. – 1997. – Vol. 350. – P. 757-764.
44. Tzourio C., Andeson C., Chapman N. et al. PROGRESS Collaborative Group. Effects of blood pressure lowering with perindopril and indapamide therapy on dementia and cognitive decline in patients with cerebrovascular disease // *Arch. Intern. Med.* – 2003. – Vol. 163, №9. – P. 1069-1075.
45. Verdecchia P., Schillaci G, Reboldi G. et al. Relation between serum uric acid and risk of cardiovascular disease in essential hypertension. The PIUMA Study // *Hypertension*. – 2000. – Vol. 36. – P. 1072-1078.

