

Артериальная гипертензия у лиц пожилого возраста старше 60 лет

П.Х. Джанашия*, Н.Г. Потешкина

Российский государственный медицинский университет. Москва, Россия

Arterial hypertension in elderly patients aged over 60 years

P.Kh. Dzhanashiya*, N.G. Poteshkina

Russian State Medical University. Moscow, Russia

В статье рассматриваются особенности артериальной гипертензии у пациентов старшей возрастной группы. Проанализированы результаты 14 крупных, проспективных, рандомизированных, клинических исследований за последние 20 лет, посвященных эффективности антигипертензивной терапии у лиц пожилого возраста старше 60 лет.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, пожилые, рандомизированные клинические исследования.

The article is devoted to arterial hypertension (AH) features in elderly patients. The results of 14 large-scale prospective, randomised clinical trials, conducted in the last 20 years and focused on antihypertensive therapy effectiveness in patients over 60 years, are analysed.

Key words: Arterial hypertension, elderly patients, randomised clinical trials.

Улучшение условий жизни и качества медицинской помощи связано с увеличением продолжительности жизни. Важной демографической чертой современного мира становится старение населения и увеличение числа людей старшей возрастной группы. Однако с ростом доли пожилых в обществе растет и доля больных. При этом заболеваемость, недееспособность и смертность остаются основными проблемами данной категории пациентов. Фремингемское исследование показало, что большинство пожилых пациентов не умирают при первых проявлениях сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), но живут с более низким уровнем качества жизни (КЖ) на фоне углубляющихся проявлений болезни.

К сожалению, но это истина, артериальная гипертензия (АГ) широко распространена в индустриальных странах. Планируемый рост популяции людей старшей возрастной группы увеличит количество пациентов с АГ среди очень пожилых лиц, которое может достичь 2/3 от их числа [28]. По данным FHS (Framingham Heart Study) среди нормотензивных лиц в возрасте 55–65 лет АГ наблюдалась в 90 % случаев при достижении ими 75–85 лет [40].

Исторически большее значение придавали уровню диастолического артериального давления (ДАД), несмотря на то, что увеличение систоличес-

кого АД (САД) с возрастом становилось заметным и постоянным явлением [14]. На высокое ДАД указывали как на основного виновника поражения органов мишеней (ПОМ). Нормальным уровнем САД считали 100 мм рт.ст. + возраст человека. Совсем недавно господствовало мнение, что увеличение с возрастом САД является неизбежным и даже желательным, т. к. служит поддержанию кровотока в органах-мишенях [1,30,32]. Ошибочно трактовали, что повышенное САД – естественный феномен и изолированная систолическая АГ (ИСАГ) не требует лечения.

В настоящее время широко известно, что величина САД является более важной, чем ДАД в отношении сердечно-сосудистых (ССО) и почечных осложнений. Французское исследование с участием > 4 тыс. человек показало, что САД – мощный фактор прогноза смерти от ишемической болезни сердца (ИБС) и общей сердечно-сосудистой смертности (ССС), чем ДАД [7]. Этой же группой исследователей [8] акцентировано внимание на высокое пульсовое АД (ПАД) как фактор риска (ФР) неблагоприятного прогноза. По их данным, повышение ПАД > 50 мм рт.ст. у мужчин-нормотоников “уравнивает” их с гипертониками в отношении СССР. В другом исследовании показано, что 6-летняя смертность от ССЗ была наиболее высокой среди

© Коллектив авторов, 2009
Тел.: 8 499–744–24–92

[Джанашия П.Х. (*контактное лицо) – заведующий кафедрой терапии ФУВ; Потешкина Н.Г. – профессор кафедры].

мужчин с ИСАГ > 50 лет. Женщины в исследовании не участвовали [42]. В польской части исследования MONICA (Monitoring trends and determinants in Cardiovascular disease) не было выявлено взаимосвязи изолированной диастолической АГ (ИДАГ) с ССС, в то время как при ИСАГ наблюдали четкую корреляцию — чем выше САД, тем больше был риск смерти [10].

Необходимо отметить, что клиническая картина и механизмы формирования АГ у пожилых людей, в отличие от эссенциальной АГ молодого и среднего возрастов несколько, иные. Более чем у 50 % этой категории пациентов не наблюдается адекватного (10–20 мм рт.ст.) снижения АД ночью, так называемые “non-dippers”. Регистрируется ночная АГ или избыточное снижение АД в ночные часы (“over-dippers”); часто отмечается быстрый и выраженный утренний подъем АД. Все эти нарушения суточного ритма АД служат предикторами тяжелых ССО [2].

Данные Фремингемского исследования, другие эпидемиологические наблюдения позволяют утверждать, что возрастные изменения АД заключаются в следующем:

- повышение САД в возрасте 5–20 лет;
- плато САД и ПАД в возрасте 20–40 лет;
- повышение САД и ПАД в возрасте > 40 лет;
- снижение ДАД в возрасте > 50 лет;
- относительное постоянство среднего АД у взрослых.

Это связано с тем, что с возрастом происходят определенные патофизиологические изменения. Повышение жесткости — это единственная на сегодняшний день хорошо обоснованная теория возрастного увеличения именно САД, с сохранением ДАД в нормотензивной зоне.

Повышение жесткости обычно сопровождается утратой эластичности. С клинической точки зрения эти понятия представляют собой две стороны одного процесса. Под “снижением эластичности” обычно понимают “повышение жесткости” и, наоборот. Снижение эластичности аорты и крупных артерий, потеря эластичности волокнами стенки артерий с отложением коллагена, эластина, гликозаминогликанов и кальция приводят к потере сосудами способности реагировать на изменение АД в систолу и диастолу [15,16,36]. САД продолжает увеличиваться после того, как ДАД достигает своего пика, приводя к увеличению ПАД и формированию ИСАГ.

В итоге у людей > 60 лет в 2/3 случаев, в возрасте > 75 лет у 3/4 наблюдается ИСАГ [21]. В ряде исследований показано, что повышение ПАД, отражающее рост жесткости артериальной стенки, является независимым фактором кардиоваскулярного риска и опаснее для лиц старших возрастов [9,16,20]. Именно “пульсирующей” АГ приписывается способность вызывать острые сосудистые расстройства,

такие как инсульт (МИ), в т.ч. летальный, ИБС, в т.ч. с летальным исходом, расслаивающая аневризма аорты [3,23,24,27,38,39].

Несмотря на это, остается проблема повсеместного отсутствия адекватного контроля АГ. Согласно общепринятому в 1990-е годы положению, при достижении уровня АД 140/90 мм рт.ст. АГ считалась контролируемой. Однако такой уровень АД был достигнуто лишь у 29 % пациентов в США, у 17 % в Канаде и порядка 10 % в европейских странах (Германия, Англия, Испания, Италия и Швеция). Некоторое улучшение контроля произошло в последующие годы в США, но и эти цифры не превысили 34 % [43]. Еще более низкий уровень контроля за АД наблюдается в менее развитых странах (Китай, Египет), что объясняется их уровнем развития. В России АД должным образом контролируется только у 17,5 % женщин и 5,7 % мужчин [4].

Целесообразность активного медикаментозного лечения больных АГ пожилого возраста долгое время вызывала определенные сомнения. Считалось маловероятным лечение ИСАГ, например, из-за развития необратимой ригидности кровеносных сосудов в процессе старения. Высказывалось опасение, что в пожилом возрасте можно будет чаще встретить побочные действия антигипертензивных препаратов (АГП).

Результаты последующих клинических испытаний установили пользу от лечения АГ у пожилых пациентов и подтвердили наличие преимуществ, возникающих при снижении АД у этой категории больных. Необходимо отметить, что исходно в большинстве проводимых исследований включали пациентов в возрасте 55–75 лет и старше. В связи с этим, большой интерес представляют проспективные, рандомизированные исследования, охватывающие результаты лечения пациентов определенной возрастной категории > 60 лет.

За последние 20 лет одним из первых рандомизированных, двойных слепых, плацебо-контролируемых исследований, было исследование EWPHE (European Working Party on High Blood Pressure in the Elderly) 1985, в которое включили 840 пациентов >60 лет (средний возраст — 72 года), среди них 69,8 % женщин. Период наблюдения составил 4,7 лет [5,33]. На момент начала лечения САД было 160–239 мм рт.ст., ДАД 90–119 мм рт.ст. Целевое АД <160/90 мм рт.ст. Сравнивали эффект плацебо с активным лечением гидрохлортиазидом (Гхт) в дозе 25 мг/сут Триамтерен в дозе 50 мг/сут добавляли через 2 недели для достижения целевого АД. Если целевое АД достигнуто не было, через 4 недели добавляли метилдопу 250–2000 мг/сут. По результатам исследования не получено статистически достоверного снижения общей смертности (ОС) (–26 %, $p=0,08$) и смертности от острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) — –43 %, $p=0,15$, в то же время достоверно снизилось число фаталь-

ных инфарктов миокарда (ИМ) — 60 %, $p=0,043$ и нефатальной сердечной недостаточности (СН) — 63 %, $p=0,01$.

Анализ результатов лечения в подгруппе пациентов > 80 лет не выявил явных преимуществ. Частота конечных точек на фоне плацебо и активной терапии оказалась сопоставима: коронарная смерть — 8 и 9, ССС — 34 и 34, общее количество смертей — 60 и 58 случаев, соответственно. Необходимо отметить, что доля пациентов этого возраста в исследовании EWPHE была невелика: 155 человек (18 % от общей группы наблюдения), 85 — в группе плацебо, 70 — в группе активной терапии.

В 1986г выполнено проспективное, рандомизированное, простое слепое исследование HEP (Hypertension in the Elderly in Primary Care Trial) с участием 884 пациента 60–79 лет (средний возраст 68,8) с САД 170–280 мм рт.ст. и ДАД 105–120 мм рт.ст. [12]. Пациентов > 80 лет в исследование не включали. В группе активной терапии больные получали 100 мг/сут атенолола однократно, затем постепенно добавляли 5 мг диуретика (Д), 500 мг/сут метилдопы на ночь и, при необходимости, 20 мг/сут нифедипина для достижения терапевтической цели — АД < 170/105 мм рт.ст. Наблюдение продолжалось 4,4 года. Среднее снижение АД в группе активной терапии — -18/-11 мм рт.ст. Частота фатальных МИ уменьшилась на 70 %, однако снижения ССС и ОС не наблюдалось.

В 1991–1992 гг. стартовали три крупномасштабных клинических исследования: SHEP (Systolic Hypertension in the Elderly Program), STOP-Hypertension (Swedish Trial in Old Patients with Hypertension) и MRC-Older (Medical Research Council trial of treatment of hypertension in older adults), которые были посвящены оценке влияния активной антигипертензивной терапии (АГТ) с использованием Д и β-адреноблокаторов (β-АБ) на частоту ССО и смертности.

SHEP — рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование, в которое включили 4736 пациентов в возрасте ≥ 60 лет, было посвящено лечению ИСАГ [34]. Средний возраст больных 71,6 года. ИСАГ диагностировали, когда САД > 160 мм рт.ст. и ДАД < 90 мм рт.ст. при четырех измерениях на двух визитах. Активная терапия начиналась с 12,5–25 мг/сут хлорталидона, с последующим добавлением 25–50 мг/сут атенолола или 0,05–0,1 мг/сут резерпина (при противопоказании к атенололу). Длительность исследования составила 5 лет. В группе активной терапии, по сравнению с плацебо, АД снизилось на -26/-9 мм рт.ст. Необходимо отметить, что 46 % больных получали только Д как монотерапию. В группе больных, получавших АГТ, число фатального и нефатального МИ снизилось на 36 %, нефатального ИМ на 33 %, а фатальной и нефатальной

СН на 49 %. ОС уменьшилась на 13 %, но статистически недостоверно.

В этом исследовании 650 пациентов были >80 лет (14 % от общего числа наблюдений). Важно отметить, что снижение риска нефатального МИ на фоне терапии хлорталидоном по сравнению с плацебо было прямо связано с возрастом и достигало максимума (45 %) у больных этой возрастной группы. Активная терапия привела к значительному снижению частоты СН — 12 случаев в группе активной терапии vs 33 в группе плацебо, коронарных — 19 vs 26 и сердечно-сосудистых событий — 45 vs 65 случаев [35].

583 (12,3 %) пациента имели сахарный диабет типа 2 (СД-2). Активная терапия этой категории больных привела к значительному снижению нефатального и фатального ИМ на 54 %. При этом ОС и частота МИ не уменьшились, в то время как у больных без СД частота фатальных и нефатальных МИ достоверно снизилась на 38 %.

Таким образом, результаты исследований EWPHE, HEP и SHEP продемонстрировали, что у пожилых пациентов с АГ, в т.ч. и > 80 лет, адекватный контроль АД на фоне активной терапии лучше, чем его отсутствие. Это проявляется в отношении снижения частоты ПОМ — сердца: фатальный и нефатальный ИМ, СН; мозга: фатальный и нефатальный МИ. Подтверждена целесообразность лечения не только систоло-диастолической (СДАГ), но и ИСАГ. В то же время влияние АГТ у пожилых больных на ССС и ОС не выявлено.

В многоцентровом, рандомизированном, двойном слепом, плацебо-контролируемом Шведском исследовании STOP-Hypertension в течение 2,1 года изучали эффекты Д и β-АБ на течение АГ по сравнению с плацебо у 1627 больных в возрасте 70–84 года (средний возраст 75,7) [13]. Это было первое исследование, изучившее влияние АГТ на ССО у таких пожилых людей. Критериями включения в исследование были уровни САД — 180–230 мм рт.ст. и ДАД ≥ 90 мм рт.ст. или 105–120 мм рт.ст. Больные ИСАГ с САД ≥ 180 мм рт.ст. и ДАД ≤ 90 мм рт.ст. в исследовании не участвовали.

Активная терапия состояла из Д (25 мг/сут Гхт и 2,5 мг/сут амилорида) или β-АБ (50 мг/сут атенолола, 100 мг/сут метопролола или 5 мг/сут пиндолола). Если АД > 160/95 мм рт.ст., назначали комбинацию Д + β-АБ. В группе плацебо АГТ начиналась при АД > 230/120 мм рт.ст.

Терапией удалось контролировать АД в пределах 195/102 мм рт.ст. Более 1/3 больных получали монотерапию. Монотерапия Д была более эффективна для снижения САД, в то время как монотерапия β-АБ более эффективна в плане снижения ДАД. На фоне снижения АД наблюдали достоверное сокращение ОС на 43 %, уменьшение числа МИ на 47 % и всех ССО на 40 %. В этом же исследовании не отмечено влияния β-АБ на ССС у 235 больных АГ в возрасте

≥70 лет (14 % от общего числа). Как считают исследователи, из-за короткого срока наблюдения также не удалось добиться значимого уменьшения частоты ИМ у данной категории пациентов; не было различий по частоте прекращения лечения из-за побочных явлений у больных с активным лечением и плацебо. Это свидетельствует о хорошей переносимости лекарственной терапии пожилыми больными.

Принципиальным отличием исследования STOP-Hypertension от предшествующих было то, что у пожилых больных АГ оценивали не только влияние контроля АД на конечные точки, но и влияние различных медикаментозных подходов. В частности, в одной группе Д регулировали преимущественно объем-зависимые факторы АГ, в другой β-АБ – симпатoadреналовые факторы. При этом показано, что и на фоне терапии Д, и на фоне лечения β-АБ уменьшилось не только ПОМ, но и достоверно снизилась ОС. В то же время ожидаемые преимущества в эффекте β-АБ на ССС у больных АГ >70 лет отсутствовали.

По мнению многих исследователей результаты рандомизированного, плацебо-контролируемого исследования MRC [22,31] трудно интерпретировать. Это связано как с дизайном исследования (простое слепое), так и с особенностью медикаментозной терапии. В исследование были включены 4396 больных (женщин 58,2 %) в возрасте 65–74 года (средний возраст 70,3). Пациентов > 80 лет не включали. На то время это было самое продолжительное наблюдение – 5,8 года. Цель исследования – сравнение эффективности Д, β-АБ и плацебо на уменьшение частоты распространения МИ, ИБС и ОС. Критериями включения служили: ДАД < 115 мм рт.ст., а САД в пределах 160–209 мм рт.ст. после 8 недель (нед.) отмены АГТ. Пациенты, включенные в исследование, получали β-АБ (50–100 мг/сут атенолола), Д (25 мг/сут Гхт и 2,5 мг/сут амилорида) и плацебо. Если САД не достигало целевых значений (150–160 мм рт.ст.), дополнительно назначали нифедипин 20 мг/сут однократно.

По результатам исследования наиболее благоприятное влияние на конечные точки наблюдали у больных, лечившихся Д. В частности, частота ИБС была ниже, чем среди пациентов, получавших β-АБ. Даже ССС на фоне терапии Д была достоверно ниже, чем на фоне приема β-АБ. Что касается влияния на частоту МИ, то при терапии β-АБ или Д показатели были схожими. При этом частота фатального МИ была одинакова в группах, принимавших β-АБ и плацебо. Активная терапия не снизила ОС. Интересные данные получены при анализе влияния курения на сердечно-сосудистые показатели. Среди курильщиков контроль АД был слабее и требовал дополнительной терапии; частота осложнений АГ была в 2 раза выше.

Сложность интерпретации результатов этого исследования заключалась в том, что на 5 году лечения 52 % пациентов, получавших β-АБ, и 38 %, лечившихся Д, потребовали дополнительной терапии. Кроме

этого, 63 % пациентов прекратили прием атенолола, 48 % прием Д, 53 % плацебо.

Таким образом, как и в исследовании STOP-Hypertension в исследовании MRC-Older у пожилых больных АГ оценивали влияние на конечные точки не только снижение уровня АД *per se*, но и эффективность различных препаратов. По влиянию на конечные точки – МИ, ИБС и ОС, терапия Д выглядела предпочтительнее не только терапии плацебо, но и лечения β-АБ (атенолол). Влияние на ОС не отмечено.

В 1994г в Северной Италии проведено рандомизированное, проспективное, простое слепое исследование по изучению преобладания АГ, кардиоваскулярного риска и влияния АГТ на снижение смертности – CASTEL (Cardiovascular Study in the Elderly) [11]. В исследовании участвовали 1404 нормотензивных и 655 гипертензивных пациентов в возрасте ≥ 65 лет (средний возраст 73,7). Пациенты (n=351) с АД >160/95 мм рт.ст. получали терапию: 0,15 мг/сут клонидина (n=61) или 20 мг/сут нифедипина (n=146) или фиксированную комбинацию 100 мг/сут атенолола и 25 мг/сут хлорталидона (n=144). Другие больные (n=304) получали лечение “на усмотрение лечащего врача”.

Через 7 лет наблюдения ОС достоверно ниже была среди больных, получавших определенную терапию (22,5 %), против группы с “свободным” антигипертензивным лечением (36,9 %). ССС достоверно отличалась: 12,2 % на фоне определенной терапии, 23,7 % – при лечении “на усмотрение лечащего врача”. У нормотензивных лиц ОС и ССС составила 24,2 % и 11,9 % соответственно. Отмечено, что на фоне применения фиксированной комбинации снижение смертности было более выраженным.

В отличие от предыдущего исследования, в простом слепом, плацебо-контролируемом исследовании STONE (The Shanghai Trial of Nifedipine in the Elderly), стартовавшем в 1996г с участием 1632 пациентов с АГ в возрасте 60–79 лет (средний возраст 66,4) изучалось влияние только одного препарата – антагониста кальция (АК) [18]. По дизайну исследования китайские больные с АД ≥ 160/95 мм рт.ст. получали 10–30 мг нифедипина дважды в сутки или плацебо. Если АД > 160/90 мм рт.ст., к терапии добавляли каптоприл, дигидрохлортиазид или оба эти препарата. Период наблюдения составил 3 года. Средний уровень АД снизился (–22/–12 мм рт.ст.) в группе нифедипина и в группе плацебо (–12/–8 мм рт.ст.). Анализ отдаленных результатов показал, что лечение значительно уменьшает риск возникновения тяжелых нарушений ритма сердца и МИ. Одновременно по ССС и ОС отличия между больными отсутствовали.

В 1997 и 1998 гг. были начаты 2 исследования, посвященные изучению ISAC: Syst-Eur (The Systolic Hypertension in Europe) и Syst-China (The Systolic Hypertension in China) [26,37].

В рандомизированном, двойном слепом, плацебо-контролируемом исследовании Syst-Eur участвовали 4695 пациентов > 60 лет (средний возраст 70,3) с САД > 140 мм рт.ст. и ДАД < 95 мм рт.ст. Исследование продолжалось в течение 2 лет. Пациенты активно лечились: 10–40 мг/сут нитрендипина, с возможным добавлением 5–20 мг/сут эналаприла и 12,5–25 мг/сут Гхт, или плацебо для достижения целевого АД. В группе активной терапии целевого АД достигли 43,5 % больных, в группе плацебо лишь 21,4 %.

Результаты исследования продемонстрировали эффективность лечения нитрендипином пожилых больных ИСАГ: достоверное снижение всех МИ на 42 %, нефатальных МИ на 44 % и внезапной сердечной смерти (ВСС) на 26 %. Однако отсутствовало значительное снижение ОС, ИМ и СН.

Убедительные результаты получены у пожилых пациентов с СД (n=492; 10,5 %). На фоне активной терапии значительно снизились ОС (55 %), ССС (76 %), количество МИ (73 %) и ССО (63 %). У пациентов без СД произошло только достоверное уменьшение на 39 % МИ и на 18 % ОС; подобные данные получены в исследовании SHEP – 38 % и 15 % соответственно. Кроме этого, активная АГТ позволила снизить частоту деменции на 55 % – с 7,4 до 3,3 случаев на 1 тыс. пациентов в год.

В исследовании Syst-Eur наблюдали 441 пациента ≥ 80 лет (9 % от общего числа). Анализ результатов лечения не выявил явных преимуществ. У данной категории больных достоверно отмечено лишь снижение числа нефатальных МИ.

Аналогично европейскому было организовано китайское, рандомизированное, простое слепое исследование Syst-China, в котором участвовали 2394 пациента в возрасте ≥ 60 лет (средний возраст 66,5). Вторым препаратом, который можно было присоединить к нитрендипину, являлся каптоприл в дозе 12,5–50 мг/сут. Через 3 года активной терапии снижение АД до целевых значений в группе нитрендипина привело к достоверному сокращению на 38 % количества фатальных и нефатальных МИ; подобные данные получены в исследовании Syst-Eur (42 %). Снижения частоты ИМ, СН и ВСС в исследовании Syst-China не отмечены.

Таким образом, результаты двух исследований – Syst-Eur и Syst-China продемонстрировали эффективность длительной терапии нитрендипином (особенно в отношении МИ) у пожилых пациентов с ИСАГ. В итоге показано, что АК способны не только адекватно снижать АД, но и улучшать прогноз больных. В ряде работ обнаружено, что АК улучшают эластические свойства аорты и крупных сосудов и у пожилых в большей степени снижают САД, чем ДАД, что актуально при ИСАГ. В Европейских рекомендациях 2007 АК из группы дигидропиридиновых производных (например, амлодипин) показаны как препараты выбора у пожилых пациентов с ИСАГ.

В исследовании STOP-Hypertension-2 study сравнивали традиционную АГТ Д и β-АБ с новой терапией ИАПФ и дигидропиридиновыми АК – PROBE-дизайн (Prospective Randomized Open-label Blinded End point) [19]. Исследование началось в 1999г и продолжалось 5 лет; 6614 пациентов 70–84 лет (средний возраст 75,7) были рандомизированы в группу активной терапии, если уровень САД ≥ 180 мм рт.ст. и/или ДАД ≥ 105 мм рт.ст. Пациенты с ИСАГ были исключены. Стандартная терапия включала: 50 мг/сут атенолола, 100 мг/сут метопролола, 5 мг/сут пиндолола или 25 мг/сут Гхт и 2,5 мг/сут амилорида. Если АД не достигало 160/95 мм рт.ст., возможна была комбинация тиазидных Д (тД) и β-АБ. В группе сравнения пациенты получали ИАПФ: 10 мг/сут эналаприла или 10 мг/сут лизиноприла (при необходимости добавляли тД) и АК: 2,5 мг/сут фелодипина или 2,5 мг/сут исрадипина. В итоге комбинированная терапия была использована у 46 % больных.

По результатам лечения через 24 и 60 месяцев (мес.) ни ИАПФ, ни АК не показали преимуществ перед терапией тД и/или β-АБ в отношении ССС у больных в возрасте 70–84 лет. Однако частота фатального и нефатального ИМ, а также застойной СН была меньше при лечении ИАПФ, чем АК.

В 2003г стартовали сразу 3 исследования с включением пациентов > 60 лет с АГ: ANBP-2 (Second Australian National Blood Pressure Study), SCOPE (The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly) и SHELL (Systolic Hypertension in the Elderly: Lacidipine Long-term Study).

В ANBP-2 сравнивали влияние терапии тД и ИАПФ (эналаприл) на все ССО и ОС [41]. Использовался PROBE дизайн с включением 6083 пациентов 65–84 лет (средний возраст 71,9) с САД ≥ 160 и ДАД ≥ 90 мм рт.ст. Исследование длилось 4,1 года. В конце наблюдения монотерапию ИАПФ или Д получали 65 % и 67 % пациентов, соответственно. В результате отсутствовали отличия между группами по влиянию на первичные фатальные ССО: ИМ, СН, и на ОС. Однако частота первичных фатальных МИ в группе пациентов, лечившихся ИАПФ, была выше, чем в группе, получавших Д – 2,3 vs 1,2 на 1 тыс. пациентов в год (p=0,04).

В крупном, рандомизированном, двойном слепом, плацебо-контролируемом исследовании SCOPE доказана способность антагониста рецепторов ангиотензина II (АРА II) кандесартана в дозе 8–16 мг/сут однократно предотвращать развитие МИ у пожилых больных [25]. В исследование были включены 4969 пациентов в возрасте 70–89 лет (средний возраст 76,4) с САД – 160–179 мм рт.ст. и/или ДАД – 90–99 мм рт.ст. Период наблюдения 3,7 года. Для достижения целевого АД дополнительная АГТ была использована у 49 % больных из группы кандесартана и 66 % из группы “плацебо”, где больные принимали: Д, β-АБ или АК.

Таблица 1

Двойные слепые, плацебо-контролируемые исследования у пожилых пациентов > 60 лет

Исследования	ОС	ССС	Фатальный МИ	Фатальный ИМ	СН	Фатальный и нефатальный МИ	Все ССО
EWPHE	-26	-38*	-43	-47*	-63*	-46	-34*
SCOPE	-4	-6	-7	-5	-	-24	-11
SHER	-13	-20	-29	-43	-54*	-36*	-32*
STOP-Hypertension	-43*	-	-73	-25	-51*	-47*	-40*
Syst-Eur	-14	-27	-27*	-56	-29	-42*	-31*

Примечание: * – $p < 0,05$.

По сути, сравнивали эффективность кандесартана и других АГП, исключая ИАПФ и АРА. В конце периода наблюдения выявлено существенное снижение частоты развития нефатального МИ в группе кандесартана – 7,4 vs 10,3 случаев на 1 тыс. пациентов в год ($p=0,04$). Частота других сердечно-сосудистых событий, деменции и ОС были одинаковыми в обеих группах.

Проспективное, рандомизированное, открытое, слепое исследование SHELL с участием 1882 пациентов > 60 лет (средний возраст 72,4) было посвящено изучению влияния АК лацидипина и Д хлорталидона на развитие ССО у пожилых пациентов с ИСАГ [29]. Длительность наблюдения 2,7 года. Использовался PROBE дизайн. Одна группа больных принимала лацидипин в дозе 4–6 мг/сут, другая – хлорталидон (12,5–25 мг/сут). При необходимости, для достижения целевого АД в каждой из групп дополнительно применяли фозиноприл (10 мг/сут). Низкодозовая монотерапия использована у 72 % в группе лацидипина (4 мг/сут) и у 47 % в группе хлорталидона (12 мг/сут). В результате не обнаружено отличий по частоте фатальных и нефатальных МИ, ВСС, фатальных и нефатальных ИМ, хронической СН и ОС при лечении АК или Д.

Безусловно, из всех выполненных исследований, наиболее значимыми являются двойные слепые, плацебо-контролируемые, в которых изучено влияние различных препаратов на первичные и вторичные конечные точки у пациентов с АГ пожилого возраста (таблица 1).

Только одно исследование STOP-Hypertension продемонстрировало достоверное снижение ОС как вторичной конечной точки; В отношении СССР – значительное ее снижение наблюдалось лишь в исследовании EWPHE. Достоверное уменьшение случаев фатального МИ отмечено в исследовании Syst-Eur, а фатального ИМ в исследовании EWPHE. Частота СН не снижалась при применении АК нитрендипина в исследовании Syst-Eur, однако наблюдалось ее снижение при назначении Д в исследованиях EWPHE, SCOPE и STOP-Hypertension. Лишь в двух исследованиях EWPHE и SCOPE не было значимого уменьшения частоты фатальных и нефатальных МИ. Снижение всех фатальных и нефатальных ССО наблюдалось во всех исследованиях, за исключением SCOPE.

До настоящего времени ведется много дискуссий на тему лечения АГ у лиц старческого возраста. Проведенные исследования EWPHE, SHER, STOP, Syst-Eur включали незначительное число пациентов в возрасте ≥ 80 лет. Результаты этих работ подтвердили преимущества АГТ в плане сокращения частоты МИ у этой категории больных.

В 2003г стартовало проспективное, рандомизированное, двойное слепое исследование HYVET (Hypertension in the Very Elderly trial), в котором оценивали соотношение риск/польза в снижении АД у пациентов пожилого возраста ≥ 80 лет (средний возраст 83,8) при назначении индапамида медленного высвобождения (1,5 мг/сут) в сравнении с плацебо [6]. При необходимости добавлялся периндоприл в дозе 2–4 мг/сут. В исследовании участвовали 3845 больных, длилось оно 1,8 года и закончилось досрочно, т. к. результаты не вызвали сомнений – промежуточный анализ показал существенное снижение частоты МИ и ОС среди больных АГ в возрасте ≥ 80 лет.

Окончательные результаты исследования HYVET показали, что АГТ индапамидом (с добавлением при необходимости периндоприла) оказала существенное благоприятное влияние на состояние пациентов с АГ старческого возраста. У данной категории больных сократилась ОС на 21 % ($p=0,02$), СССР – на 23 % ($p<0,06$), снизились риск СН с летальным и нелетальным исходами на 64 % ($p<0,001$), всех МИ на 30 % ($p=0,06$), а также смертность от фатального МИ на 39 % ($p=0,05$). У пациентов > 80 лет около половины случаев МИ являются фатальными, поэтому достоверное уменьшение частоты развития фатальных МИ – очень значимый результат.

Необходимо отметить, что исследование HYVET – одно из немногих в области АГ, показавшее снижение ОС и единственное, продемонстрировавшее сокращение ОС в определенной группе пациентов ≥ 80 лет.

В целом все исследования у пожилых больных АГ > 60 лет свидетельствуют об уменьшении МИ и ССО на фоне АГТ. Лекарственную терапию можно проводить с помощью тД, АК, ИАПФ, АРА или β -АБ. Исследования, посвященные лечению пожилых пациентов с ИСАГ, показали преимущества от применения Д и АК. Таким образом, диагностированную после 60 лет АГ, в т.ч. ИСАГ необходимо лечить в целях улучшения КЖ и прогноза данных пациентов.

Литература

1. Сулина З.А., Гераскина Л.А., Фоякин А.В. Особенности антигипертензивной терапии при цереброваскулярных заболеваниях. *Клин фармако тер* 2002; 11: 1–5.
2. Котовская Ю.В., Кобалава Ж.Д. Особенности артериальной гипертонии в старческом возрасте. *Cons Med* 2004; 12: 888–93.
3. Шальнова С.А., Деев А.Д., Оганов Р.Г., Шестов Д.Б. Роль систолического и диастолического артериального давления для прогноза смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. *Кардиоваск тер профил* 2002; 1: 10–5.
4. Шальнова С.А., Деев А.Д., Вихирева О.В. и др. Распространенность артериальной гипертонии в России. Информированность, лечение, контроль. *Профил забот укрепл здор* 2001; 2: 3–7.
5. Amery A, Birkenhäger 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: 1349–54.
6. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, et al. Treatment of hypertension in patients 80 years of age and older. *N Engl J Med* 2008; 358: 1887–98.
7. Benetos A, Rudnicki A, Safar M, et al. Pulse Pressure and Cardiovascular Mortality in Normotensive and Hypertensive Subjects. *Hypertension* 1998; 32: 560–4.
8. Benetos A, Thomas F, Bean K, et al. Prognostic Value of Systolic and Diastolic Blood Pressure in Treated Hypertensive Men. *Arch Intern Med* 2002; 162: 577–81.
9. Boutouyrie P, Tropeano AI, Asmar R, et al. Aortic stiffness is an independent predictor of primary coronary events in hypertensive patients: a longitudinal study. *Hypertension* 2002; 39(1): 10–5.
10. Broda G. Isolated Systolic Hypertension Is a Strong Predictor of Cardiovascular and All-Cause Mortality in the Middle-Aged Population: Warsaw Pol-MONICA Follow up Project. *J Clin Hypertens* 2000; 2(5): 305–11.
11. Casiglia E, Spolaore P, Mazza A, et al. Effect of two different therapeutic approaches on total and cardiovascular mortality in a Cardiovascular Study in the Elderly (CASTEL). *Jpn Heart J* 1994; 35: 589–600.
12. Coope J, Warrender TS. Randomised trial of treatment of hypertension in the Elderly patients in primary care. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1986; 293: 1145–51.
13. Dahlof B, Lindholm LH, Hansson L, et al. Morbidity and mortality in the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension (STOP-Hypertension). *Lancet* 1991; 338: 1281–5.
14. 2003 European Society of Hypertension – European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003; 21: 1011–53.
15. Fagard RH. Epidemiology of hypertension in the elderly. *Am J Geriatr Cardiol* 2002; 11: 24–7.
16. Franklin SS, Gustin W4th, Wong ND, et al. Hemodynamic patterns of age-related changes in blood pressure. The Framingham Heart Study. *Circulation* 1997; 96: 308–15.
17. Franklin SS. Cardiovascular risks related to increased diastolic, systolic and pulse pressure. An epidemiologist's point of view. *Pathol Biol (Paris)* 1999; 47(6): 594–603.
18. Gong L, Zhang W, Zhy Y, et al. Shanghai trial of nifedipine in the elderly (STONE). *J Hypertens* 1996; 14: 1237–45.
19. Hansson L, Lindholm LH, Ekblom T, et al. Randomized trial of old and new antihypertensive drugs in elderly patients: cardiovascular mortality and morbidity the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2 study. *Lancet* 1999; 354: 1751–6.
20. Hollander M, Hak AE, Koudstaal PJ, et al. Comparison between measures of atherosclerosis and risk of stroke: the Rotterdam Study. *Stroke* 2003; 34(10): 2367–72.
21. Joseph L, Izzo JL Jr. Aging, arterial stiffness and systolic hypertension. *Hypertension in the elderly*. Edited by L. Michael Prisant. Hum Press Inc 2005; 3: 23–34.
22. Kendall MJ. Treatment of hypertension in older adults. *Br Med J* 1992; 304: 639.
23. Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R, et al. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. *Hypertension* 2001; 37(5): 1236–41.
24. Laurent S, Katsahian S, Fassot C, et al. Aortic stiffness is an independent predictor of fatal stroke in essential hypertension. *Stroke* 2003; 34(5): 1203–6.
25. Lithell H, Hansson L, Skoog I, et al., for the SCOPE Study Group. The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE): principal results of a randomized double-blind intervention trial. *J Hypertens* 2003; 21: 875–86.
26. Liu L, Wang JG, Gong L, et al. Comparison of active treatment and placebo in older Chinese patients with isolated systolic hypertension. Systolic Hypertension in China (Syst-China) Collaborative Group. *J Hypertens* 1998; 16: 1823–9.
27. Makita S, Ohira A, Naganuma Y, et al. Increased carotid artery stiffness without atherosclerotic change in patients with aortic dissection. *Angiology* 2006; 57(4): 478–86.
28. Mulrow CD, Cornell JA, Herrera CR, et al. Hypertension in elderly. Implications and generalizability of randomized trials. *JAMA* 1994; 272: 1932–8.
29. Malacco E, Manica G, Rappelli A, et al. Treatment of isolated systolic hypertension: the SHELL study results. *Blood Press* 2003; 12: 160–7.
30. Messerli F. Изолированная систолическая гипертония. Международные направления в исследовании артериальной гипертонии. Выпуск 2000; 11: 4–6.
31. Medical Research Council trial of treatment of hypertension in older adults: principal results. MRC Working Party. *Br Med J* 1992; 304: 405–12.
32. Prince MJ, Bird AS, Blizard RA, et al. Is the cognitive function of older patients affected by antihypertensive treatment? Results from 54 month of the Medical Research Council's trial of hypertension in older adults. *BMJ* 1996; 313(7050): 166–7.
33. Pristan LM, Carr AA. Overview of the European Working Party on High Blood Pressure in the Elderly. *Geriatr Med Today* 1990; 9: 35–8.
34. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. Final results of the Systolic Hypertension in Elderly Program (SHEP). SHEP Cooperative Research Group. *JAMA* 1991; 265: 3255–64.
35. SHEP Cooperative Research Group. Prevention of heart failure by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. *JAMA* 1997; 278: 212–6.
36. Staessen J, Amery A, Fagard R. Isolated systolic hypertension in the elderly. *J Hypertens* 1990; 8: 393–405.
37. Staessen JA, 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: 757–64.
38. Sutton-Tyrrell K, Najjar SS, Boudreau RM, et al. Elevated aortic pulse wave velocity, a marker of arterial stiffness, predicts cardiovascular events in well-functioning older adults. *Circulation* 2005; 111(25): 3384–90.
39. Tsiogoulis G, Vemmos K, Papamichael C, et al. Common carotid arterial stiffness and the risk of ischaemic stroke. *Eur J Neurol* 2006; 13(5): 475–81.
40. Vasan RS, Beiser A, Seshadri S, et al. Residual lifetime risk for developing hypertension in middle-aged women and men: The Framingham Heart Study. *JAMA* 2002; 287(8): 1003–10.
41. Wing LMH, Reid CM, Ryan P, et al. A comparison of outcomes with angiotensin-converting-enzyme inhibitors for hypertension in the elderly. *N Engl J Med* 2003; 348: 583–92.
42. Willum Hansen T, Staessen JA, Torp-Pedersen C, et al. Prognostic value of aortic pulse wave velocity as index of arterial stiffness in the general population. *Circulation* 2006; 113(5): 664–70.
43. Wolf-Maier K, Cooper RS, Kramer H, et al. Hypertension treatment and control in five European countries, Canada, and the United States. *Hypertension* 2004; 43: 10–7.

Поступила 15/10–2009