

Изолированная систолическая артериальная гипертензия

Л.Г. Ратова, И.Е. Чазова

Научно-исследовательский институт клинической кардиологии им. А.А. Мясникова РКНПК Росздрава. Москва, Россия

Isolated systolic arterial hypertension

L.G. Ratova, I.E. Chazova

A.L. Myasnikov Institute of Clinical Cardiology, Russian Cardiology Scientific and Clinical Complex, State Federal Agency for Health and Social Development. Moscow, Russia

В обзоре обсуждаются различные аспекты изолированной систолической артериальной гипертензии (ИСАГ). Представлены общие принципы диагностики и лечения ИСАГ у пожилых и очень пожилых людей.

Ключевые слова: изолированная систолическая артериальная гипертензия, лечение, пожилые.

The review focuses on various aspects of isolated systolic arterial hypertension (ISAH). Main principles of ISAH diagnostics and treatment in the elderly are presented.

Key words: Isolated systolic arterial hypertension, treatment, elderly patients.

Введение

Переход от общества с высокой рождаемостью и высокой смертностью к обществу с низкой рождаемостью и увеличивающейся продолжительностью жизни в 90-е годы прошлого века привел к выравниванию пропорций людей разного возраста в составе населения развитых стран. Увеличение продолжительности жизни населения способствует тому, что важным демографическим признаком современного мира становится прогрессирующее старение населения. По данным Всероссийской переписи населения 2002г доля людей > 60 лет составляет 20,3%, а к 2035 году ожидается, что каждый четвертый человек в стране будет в возрасте > 65 лет. Учитывая, что на 20% пожилых людей расходуется 1/3 средств, выделяемых на здравоохранение, требуется особое внимание к проблеме артериальной гипертензии (АГ) у этой категории населения, поскольку АГ является одним из наиболее важных факторов риска (ФР) повышения сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности, уменьшения функциональных способностей и ухудшения качества жизни (КЖ). Наличие АГ у лиц в возрасте > 60 лет увели-

чивает общую смертность в 2 раза и кардиоваскулярную в 3 раза, она же «ответственна» за 42% инсультов у мужчин и 70% у женщин [1]. Адекватная коррекция повышенного артериального давления (АД) благоприятно изменяет течение АГ, через 4-5 лет приводит к снижению смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) на 15-20% и способствует длительному сохранению трудоспособности больных [2]. С учетом увеличения доли пожилых людей в популяции, лечение АГ, в т.ч. изолированной систолической АГ (ИСАГ) у лиц пожилого и очень пожилого возраста является одной из ведущих медико-социальных и экономических проблем.

Определение и классификация

Для ИСАГ характерно повышение систолического АД (САД) > 140 мм рт.ст. при нормальном или несколько сниженном диастолическом АД (ДАД) ≤ 90 мм рт.ст. ИСАГ сопровождается повышением пульсового артериального давления (ПАД).

Практически на протяжении целого века АГ рассматривалась как заболевание артериальных со-

судов мелкого калибра: увеличение мышечного тонуса в артериолах приводит к росту сосудистого сопротивления и вследствие этого — к повышению среднего артериального давления (СрАД). Учитывая, что СрАД ближе к ДАД, чем к САД, единственным определяющим диагноз и лечение был уровень ДАД.

До начала 90-х годов XX века критерием ИСАГ часто рассматривали САД >160 мм рт.ст. при ДАД $<90-95$ мм рт.ст. В 1993г эксперты ВОЗ/МОГ и Объединенного национального комитета США по выявлению, оценке и лечению повышенного АД (JNC) пересмотрели критерии диагностики АГ. Критерием ИСАГ стали считать уровень САД >140 мм рт.ст. при ДАД <90 мм рт.ст. В классификации ВОЗ/МОГ 1993 введено понятие «пограничной изолированной систолической гипертонии», под которой подразумевается повышение САД в пределах $140-160$ мм рт.ст., а в классификации 1999г — в пределах $140-149$ мм рт.ст. Согласно второму пересмотру Российских рекомендаций по профилактике, диагностике и лечению АГ, ИСАГ диагностируется при САД ≥ 140 мм рт.ст. и ДАД <90 мм рт.ст. [3].

Эпидемиология

Доказано, что с возрастом увеличиваются уровни САД и ДАД. САД продолжает повышаться до 70-80 лет, тогда как ДАД только до 50-60 лет, а затем его уровень может даже снижаться (рисунок 1). Эти тенденции в изменении САД и ДАД объясняют повышение ПАД и рост распространенности ИСАГ с возрастом. Они отмечались в одномоментных [4,5] и проспективных [4] исследованиях (рисунок 1). Пик повышения АД наблюдается в более молодом возрасте чаще у мужчин, чем у женщин. Лица с высоким АД в молодости имеют более выраженное повышение АД с возрастом. Повышение АД не является, однако, закономерным следствием старения [4]. У многих пожилых людей уровень АД нормальный или даже пониженный, хотя распространение АГ, и в частности ИСАГ, особенно увеличивается у пожилых. ИСАГ имеет место у 64,8% людей >60 лет. Результаты исследования SHEP (Systolic Hypertension in the Elderly Program) показали, что в возрасте 60-69 лет ИСАГ диагностируется у 8%, в 70-79 лет у 11% и >80 лет у 22% [6]. Существуют различия в распространенности АГ в разных этнических группах. Возможно, такие факторы, как социальное положение и культурные традиции, играют роль в развитии АГ.

На оценку распространенности ИСАГ влияют методы, используемые для диагностики ИСАГ, в частности кратность измерений АД и выбранная пороговая точка ДАД — 90 или 95 мм рт.ст. Распространенность ИСАГ среди 3245 лиц снизилась с 13,9% до 2,7% при учете данных измерения АД, полученных при трех врачебных осмотрах [5]. Подобная динамика была обнаружена и в других работах.

При изменении пороговой точки ДАД с <95 мм рт.ст. до <90 мм рт.ст. распространенность ИСАГ снизилась с 3,2% до 2,3% в исследованиях, проведенных в Бельгии [5], с 3,9% до 2,4% в исследованиях HDFP (Hypertension Detection and Follow-up Program) [4,7] и с 13,4% до 8,4% в исследованиях Evans Country.

Для описания зависимости между распространенностью ИСАГ и возрастом создана модель регрессии второго порядка, вариации в которой отражают не только биологическую изменчивость, но и различия как в методологии исследований, так и между изучаемыми популяциями [4,5,8,9]. Частота распространения ИСАГ, предсказанная на основе этой модели с учетом размера выборок, находится в криволинейной зависимости от возраста больных и составила 0,028% для 30-летнего возраста; 0,1% для 40; 0,8% для 50; 5% для 60; 12,6% для 70; 25,6% для 80 лет. Сходные значения были получены в других исследованиях [5,10]. В среднем распространенность ИСАГ у женщин была на 43% выше, чем у мужчин ($p<0,01$). Частота ИСАГ повышается при ожирении, особенно у женщин [4,5,8,11]. Пограничная ИСАГ — самая распространенная форма АГ у нелеченых мужчин и женщин >60 лет [12].

Патофизиология

Несмотря на то, что АГ не является собственно свойством старения, ей сопутствуют возрастные изменения сердечно-сосудистой системы (ССС). Несколько лет назад исследование STARR показало, что происходит снижение сердечного индекса (СИ) на 8,4 мл/мин/м² за каждый год жизни [4]. Существует линейное снижение СИ с увеличением возраста на 1% за год [13]. Если АД сохраняется повышенным, то снижение сердечного выброса ведет к увеличению общего периферического сосудистого сопротивления. Считают, что данная закономерность существует в нормотензивной пожилой популяции. Одновременно происходит снижение чувствительности ССС к адренергической стимуляции, (при физической нагрузке, назначении изопроterenоло), которая влияет на ускорение сердечного ритма и увеличение объемного кровотока мозга [4]. В процессе старения уменьшается количество эластических волокон в соединительной ткани пропорционально увеличению отложения коллагена, эластина, гликозаминогликанов и кальция [5]; это вызывает склероз и фиброз различных тканей, включая медию кровеносных сосудов, сердечные клапаны и их хорды, снижая тем самым эластичность аорты и других артерий. На увеличение жесткости артериальной стенки влияют такие факторы, как возраст, наличие АГ, атеросклероза и сахарного диабета (СД). Растяжимость аортальной стенки во время систолы желудочков снижается, и давление не может быть «погашено» стенкой аорты. Таким же образом уменьшается способность к отражению

давления в диастолу, все это ведет к увеличению ПАД [4]. С возрастом происходит увеличение скорости пульсовой волны (СПВ). Исследования показали, что артериальные вазодилататоры, такие как нитропруссид, могут снижать СПВ в аорте, что свидетельствует о том, что изменения в аорте являются следствием изменения комплайенса гладких мышц, нейрогуморального статуса, толщины аортальной стенки или их сочетания, а не следствием фиброза или атеросклероза [14].

Активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы снижается с возрастом, что частично связано с уменьшением реактивности нервной системы. Активность ренина плазмы и уровень ангиотензина II (АТ II) и альдостерона с возрастом уменьшаются, однако неизвестно, как это влияет на патофизиологию АГ у пожилых [4]. Секрция ренина плазмы и его активность или то и другое в ответ на потерю соли, прием диуретиков, ортостаз и стимуляцию катехоламинами в пожилом возрасте подавлены [4]. Отмечается возраст-зависимое истончение коркового слоя почек, уменьшение массы почек, снижение чувствительности к циркулирующим катехоламинам. Хотя число, или плотность, или то и другое β -адренорецепторов не изменяется, их чувствительность с возрастом снижается. Пожилые склонны к развитию дегидратации и ортостатической гипотонии частично из-за замедления активации нейрогуморальных механизмов в ответ на уменьшение эффективного объема крови [4]. Функция симпатической нервной системы также изменяется с возрастом: уровень катехоламинов в крови повышается и к 70 годам становится в 2 раза выше, чем в 20 лет. Это не ведет к состоянию гиперadreнергии, поскольку чувствительность β -адренорецепторов снижена, как и реактивность α -адренорецепторов. В миокарде происходит снижение концентрации катехоламинов, что возможно в сочетании с анатомическими возрастными изменениями, может объяснить снижение сократимости миокарда левого желудочка [4]. Механизм повышения уровня норадреналина у пожилых возможно связан с уменьшением его печеночного клиренса, а также с компенсаторной реакцией на снижение чувствительности адренергических рецепторов.

Следует различать первичную и вторичную ИСАГ. Вторичные формы могут быть обусловлены увеличением минутного объема сердца, например при тиреотоксикозе, или анемии, или наложением в систолу прямой и отраженной волн давления, например при артериосклеротической облитерации нижних конечностей [5,15]. Многие возрастные гистологические изменения в стенках сосудов схожи с изменениями атеросклеротического генеза. Однако вопрос о роли атеросклероза в патогенезе ИСАГ у пожилых остается спорным. При исследовании аутопсийных образцов аорты человека было показано, что растяжимость ее стенок с возрастом

снижается, однако каков вклад в этот процесс старения и атеросклероза неизвестно [5]. Клиническая практика показывает, что у многих больных с тяжелой формой распространенного атеросклероза САД остается в пределах нормы. В противоположность этому, в некоторых популяциях с низкой распространенностью атеросклероза САД с возрастом повышается, и наблюдается ИСАГ [4].

Исследовали генетические аспекты АГ. Группа бельгийских авторов [16] изучала гипотезу, согласно которой полиморфизм гаптоглобина является генетическим фактором, связанным с повышением САД в пожилом возрасте. В результате было установлено, что у пожилых пациентов с АГ наличие фенотипа 1-1 гаптоглобина взаимосвязано с повышением САД. Была предпринята попытка установить возможную связь полиморфизма гена ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) с риском развития АГ и ишемической болезни сердца (ИБС) в разных возрастных группах; обнаружено, что DD-генотип гена АПФ связан с развитием инфаркта миокарда (ИМ) у пациентов < 50 лет и с наличием ИСАГ у больных ИБС > 65 лет [17].

Первичная ИСАГ возникает, когда САД у лиц с нормальным АД без какой-либо явной причины поднимается > 160 мм рт.ст. Однако вполне вероятно, что в некоторых случаях ИСАГ может развиваться у тех больных АГ, у которых ранее наблюдалось повышение как САД, так и ДАД, если САД остается неизменным или даже повышается, тогда как ДАД снижается.

Диагностика и клиническое значение

Обследование пожилых больных АГ осуществляется по трем направлениям: выявление и определение степени тяжести АГ; оценка поражения органов-мишеней (ПОМ); диагностика вторичных состояний, которые могут быть следствием повышенного АД. Следует иметь в виду, что частое распространение феномена аускультативного провала у пожилых может вести к недооценке САД до 50 мм рт.ст. [18]; во избежание этого следует нагнетать воздух в манжету не менее чем до 250 мм рт.ст. и стравливать воздух медленно. Измерения АД следует проводить не только сидя и лежа, но и после 1 и 5 минут положения стоя. Диагноз АГ может быть поставлен только при среднем уровне АД > 140/90 мм рт.ст. при измерении АД во время трех повторных визитов. Изначально АД следует измерять на обеих руках для уменьшения погрешности измерения вследствие локальной сосудисто-тромботической патологии.

Псевдогипертония — это ложное повышение АД при его измерении с помощью манжеты, тогда как АД измеренное внутриаартериально — нормальное. Считается, что этот феномен является следствием утолщения и/или кальцификации стенок артерий, которые ведут к ухудшению сдавливания

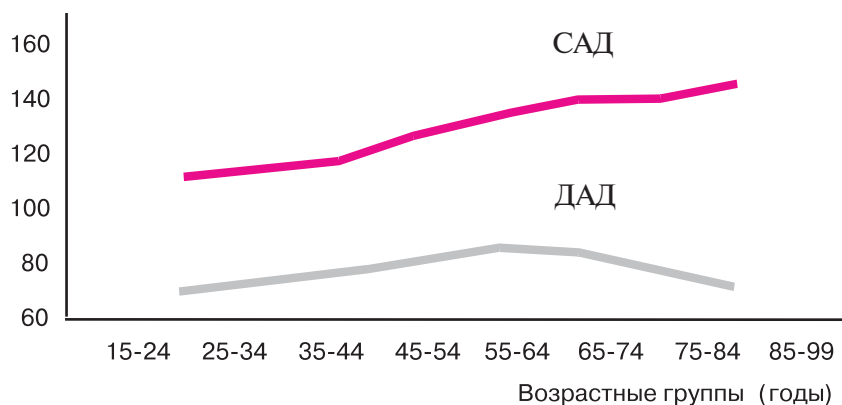


Рис. 1 Изменение АД с возрастом [57].

артерии при измерении АД с помощью манжеты. Прием Osler's, при котором манжета надувается выше САД и при этом пальпируется плечевая или лучевая артерии, помогает подтвердить диагноз псевдогипертензии, если хотя бы на одной из этих артерий пульсация сохраняется [4].

Важно контролировать ортостатическую гипотонию у пожилых. Это состояние широко распространено, и многие назначаемые антигипертензивные средства, например диуретики, а также уменьшение потребления соли могут вызывать или усиливать ее. Этому может способствовать прием таких препаратов, как трициклические антидепрессанты, α -адреноблокаторы, седативные препараты и леводопа [4]. Ортостатическая гипотония может иметь катастрофические последствия, такие как падение, черепно-мозговая травма.

Обследование пожилых гипертоников должно включать ряд лабораторных тестов: общий и биохимический анализы крови с определением креатинина, калия, мочевой кислоты и др., анализ мочи, регистрация электрокардиограммы, признаков паренхиматозных заболеваний почек и поражения сосудов, связанных с СД. Эти исследования необходимы для стратификации пациентов по группам риска и выявления сопутствующих заболеваний. Необходимо также исключить вторичные формы АГ.

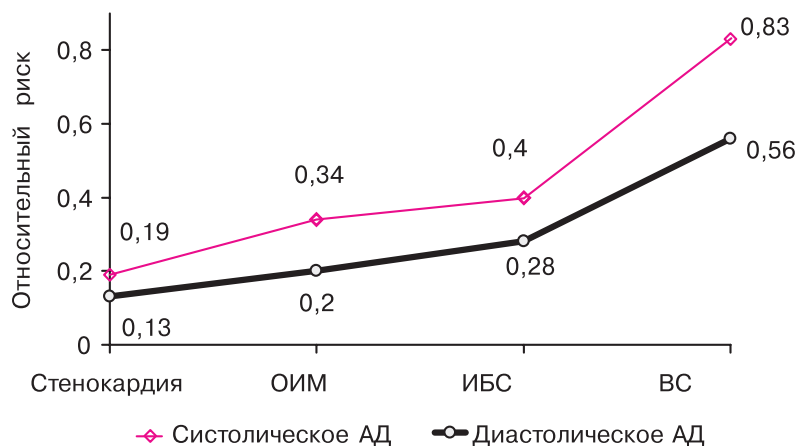
У лиц среднего и молодого возраста САД и ДАД изменяются в одном направлении; обычно повышение САД сопровождается повышением ДАД. При достижении 50-летнего возраста у большинства людей значение ДАД «выходит» на плато и даже снижается, тогда как величина САД с возрастом увеличивается. Такое дискордантное изменение уровней САД и ДАД, наблюдающееся с увеличением возраста, значительно увеличивает ПАД и частоту возникновения ИСАГ. Эта концепция привела к мнению, что увеличение с возрастом уровня САД является неизбежным и даже желательным, т.к. служит поддержанию кровотока в органах-мишенях [19]. Это мнение существовало до тех пор, пока в исследова-

ниях EWPHE (European Working Party on High blood pressure in the Elderly trial) [20] и SHEP [21] не была показана его ошибочность. Хотя проблема «диастолической гипертензии» не исчезла в настоящее время [22], повышение САД распространено достаточно часто, что в значительной степени определяет сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность [23-25]. Риск цереброваскулярных осложнений (ЦВО), сердечной недостаточности (СН), ИБС и терминальных стадий хронической почечной недостаточности [4] независимо связан ли он с САД или с ДАД, но особенно увеличивается с возрастом [8].

Пациенты с ИСАГ имеют высокий риск ССО, несмотря на низкое ДАД (рисунок 2). Риск повышенного АД лучшим образом изучен, если он связан с САД, поскольку ДАД может быть ложно пониженным из-за жесткости артерий. Несколько сравнительно недавних исследований показали, что ПАД, особенно если оно сочетается с повышением САД, обеспечивает наиболее тесную связь между АД и риском ССО [11].

В больших эпидемиологических исследованиях, таких как MRFIT (Multiple Risk Factor Intervention Trial) и Фремингемском исследовании (Framingham study) показано, что САД — независимый, постоянный и поддающийся коррекции ФР любых ССО. Было доказано, что ИСАГ увеличивает смертность от ССЗ в 2-5 раз, общую смертность на 51%, частоту инсультов в 2,5 раза по сравнению с лицами, имеющими нормальные показатели АД и сравнимыми по возрасту и полу [26].

Данные из программы HDFP показали, что при повышении САД на каждый 1 мм рт.ст. смертность повышается на 1% [4]. С каждым повышением САД на 20 мм рт.ст. вероятность развития мозгового инсульта возрастает вдвое [27]. Chicago Stroke Study выявило, что САД является более важным ФР ЦВО у пожилых, чем ДАД. Пациенты с САД >179 мм рт.ст. имели в 3 раза больше случаев мозговых инсультов за 3 года, чем при САД < 130 мм рт.ст. [4].



Примечание: ОИМ — острый ИМ; ВС — внезапная смерть.

Рис. 2 Относительный риск ИБС в зависимости от уровня САД и ДАД.

В Фремингемском исследовании доказано, что САД является более точным предиктором сердечно-сосудистой смертности, чем ДАД, и ИСАГ может служить ФР для сердечно-сосудистой смертности. За 20-летний период наблюдения за мужчинами 55-74 лет с ИСАГ, смертность среди них была в 2 раза выше, чем у нормотоников. Риск был в 1,8 раз выше у мужчин и в 4,7 раз у женщин с ИСАГ [28]. У 80% больных с пограничной ИСАГ после 20 лет наблюдения развилась стабильная АГ (АД > 160/90 мм рт.ст.) по сравнению со 45% лиц с нормальным АД [29]. Риск СН в 6 раз выше у гипертоников, чем у нормотоников, и уровень САД является более значимым ФР развития СН, чем ДАД, у мужчин и у женщин [28]. ДАД более тесно связано с развитием ИБС у людей < 45 лет; после 45 лет ДАД становится менее значимым; после 60 лет САД является уже большим ФР, чем ДАД для ИБС [4]. Риск развития ИБС у больных 65-94 лет с САД > 180 мм рт.ст. в 3-4 раза больше, чем у больных с САД < 120 мм рт.ст. [30].

Лечение АГ у пожилых

Конечной целью лечения пожилых больных ИСАГ является не только снижение АД, но и предотвращение осложнений (часто летальных), продление жизни, а также улучшение КЖ. Последнее достигается главным образом предупреждением ССО ИСАГ, поддержанием удовлетворительного физического, умственного и психоэмоционального состояния. Побочные эффекты лекарственной терапии должны быть незначительными.

Польза от лечения АГ у пожилых явно перевешивает потенциальный риск или побочные эффекты. Исследования последних лет: VA-ANA (Veterans affairs Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents) [31], HDFP [4], работа Европейской рабочей группы по высокому АД у пожилых [4], STOP (Swedish Trial in Old Patients with Hypertension) [4,32,33] показали уменьшение сердечно-сосудис-

той летальности, частоты возникновения ИБС, СН, ЦВО, а в некоторых из них снижение общей смертности. Еще до 1991г, когда были опубликованы результаты программы SHEP, было доказано, что лечение ДАГ оказывает положительное влияние на сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность [21]. Несмотря на то, что в эпидемиологических исследованиях было выявлено, что ИСАГ является важным ФР ССЗ, ни в одном из них не содержалось сведений о пользе лечения ИСАГ. Результаты мета-анализа 3 крупных исследований, посвященных лечению ИСАГ у пожилых: SHEP, SYST-EUR (Systolic hypertension — Europe), SYST-CHINA (Systolic hypertension in China) свидетельствуют о том, что активное лечение ИСАГ безусловно полезно, поскольку оно снижает:

- общую смертность на 17%;
- сердечно-сосудистую смертность на 25%;
- фатальные и нефатальные ССО на 32%;
- все инсульты на 37%;
- ИМ и внезапную смерть (ВС) на 25%.

Общая тактика лечения

Польза от лечения АГ несомненна (рисунок 3). Выбор терапии должен основываться на стратификации риска ССЗ и ПОМ. При назначении лекарственной терапии рекомендуется постепенное снижение САД < 140 мм рт.ст. с поддержанием ДАД на уровне ≥ 70 мм рт.ст. [34].

Основными принципами в лечении пожилого больного ИСАГ являются:

- обязательное сочетание немедикаментозных и медикаментозных методов;
- начальные дозы антигипертензивных препаратов должны быть вдвое меньше, чем у пациентов молодого и среднего возраста;
- осторожность при увеличении доз антигипертензивных препаратов с обязательным контролем АД в положении стоя и после еды;
- максимально простой режим приема антиги-

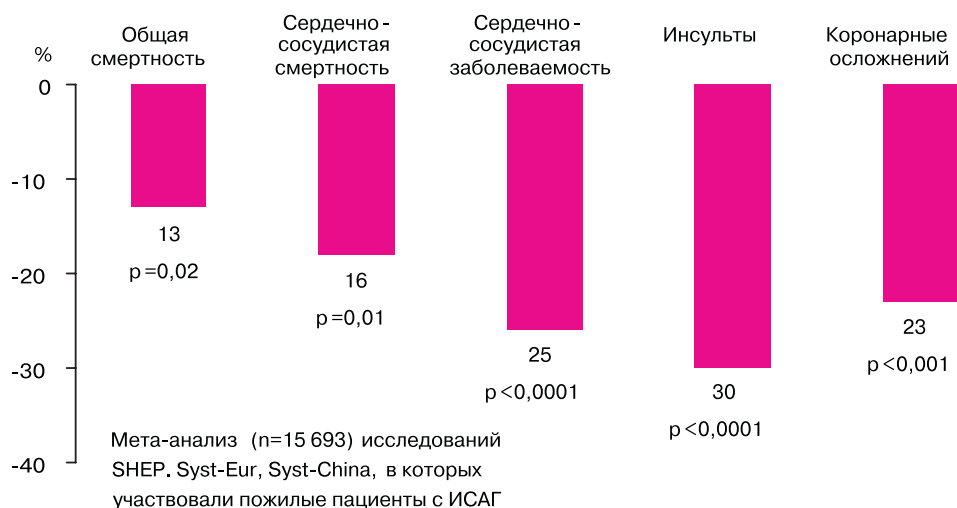


Рис. 3 Снижение частоты развития сердечно-сосудистых событий при лечении ИСАГ у пожилых больных [2].

пертензивных препаратов — одна таблетка один раз в сутки;

- необходимо особо следить за уровнем ДАД, чтобы оно не опускалось < 60-70 мм рт.ст.;
- многим пожилым больным для контроля АД требуется комбинированная антигипертензивная терапия, т.к. САД снизить сложнее;
- контроль функции почек, электролитного и углеводного обменов;
- у большинства пожилых пациентов с АГ имеются другие ФР, ПОМ и ассоциированные заболевания, что усложняет выбор антигипертензивного препарата.

Предполагают, что чрезмерное снижение ДАД опасно для коронарной перфузии, особенно у пожилых больных, у которых коронарные артерии часто сужены из-за обструктивных атеросклеротических повреждений, а гипертрофированный ЛЖ нуждается в повышенном обеспечении кислородом. В открытом, рандомизированном исследовании, 23% из включенных больных имели ИСАГ с ДАД < 90 мм рт. ст. Анализ, проведенный до завершения исследования, показал, что у пациентов с ДАД на уровне 90 мм рт.ст., число случаев смерти на 1 тыс. больных имело тенденцию к снижению при активном лечении, по сравнению с больными контрольной группы (16 и 24 смерти, соответственно, на 1 тыс. больных в год); тогда как у больных ИСАГ (ДАД < 90 мм рт.ст.) наблюдалась обратная тенденция (30 и 21 смерть, соответственно, на 1 тыс. больных в год). Несмотря на незначительное различие в результатах лечения у больных ИСАГ и с комбинированной АГ было высказано предположение, что пожилым больным с ДАД < 90 мм рт.ст. не следует назначать лечение [5]. Однако это предположение не нашло подтверждения в двух рандомизированных, контролируемых исследованиях у пожилых больных с повышенным одновременно САД и ДАД [20]. Ситуация у больных ИСАГ, которые до лечения уже имели низкое ДАД, может отличаться. Ре-

зультаты SHEP, SYST-EUR, SYST-CHINA показали, что снижение АД в общем ведет к предотвращению или уменьшению частоты ССО у пожилых с ИСАГ, несмотря на снижение ДАД, которое в этих исследованиях составляло от 75 мм рт.ст. до 85 мм рт.ст., что противоречит гипотезе J-кривой [5] в уровнях ДАД.

Объединение контролируемых исследований с учетом числа включенных больных позволило определить средневзвешенное снижение САД у пожилых с преобладающей ИСАГ, оно составило 12 мм рт.ст. — 95% доверительный интервал (ДИ) для среднего снижения САД — от 5 до 20 мм рт.ст. В этих же исследованиях среднее снижение ДАД в результате лекарственной терапии оказалось равным 3 мм рт.ст. (95% ДИ 0-6 мм рт.ст.) [4].

Необходимо иметь в виду, что при высоком исходном САД АД надо снижать в 2 этапа как при тяжелой и злокачественной АГ. Двухэтапное снижение АД обусловлено тем, что в большинстве случаев пожилые больные с исходно высоким САД страдают атеросклерозом сонных и коронарных артерий и резкое снижение АД может нарушить мозговое и коронарное кровообращение. Лекарственную терапию следует уменьшить или прекратить, если она вредна для больного и значительно ухудшает его КЖ [34]. Об избыточном снижении АД могут свидетельствовать симптомы: головокружение, головная боль; ортостатическая гипотония, синкопе; утомляемость, слабость, усталость, необъяснимые другими причинами; сердцебиение, аритмии; увеличение функционального класса стенокардии, развитие ИМ или инсульта; развитие почечной недостаточности; ухудшение остроты зрения; нарушение координации, шум в ушах; появление признаков депрессии, тревоги и малых психиатрических жалоб; склонность к суицидам.

Немедикаментозное лечение

Для лечения пожилых больных ИСАГ Американская рабочая группа по АГ у пожилых рекомен-

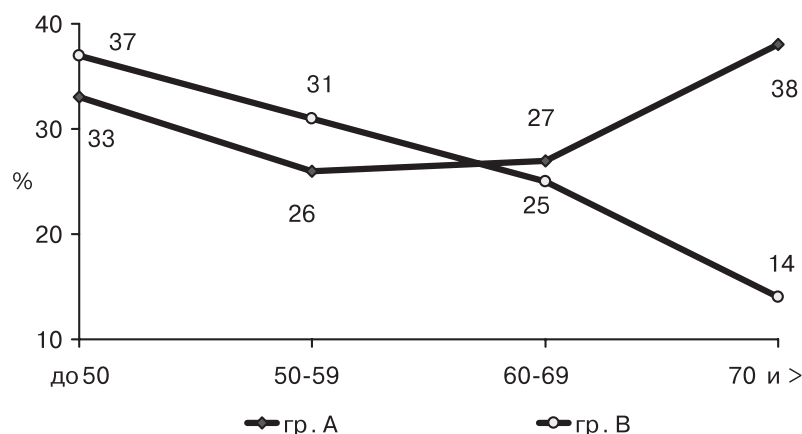


Рис. 4 Исследование РОСА: достижение целевого АД на различных режимах терапии (группа А — монотерапия Кордипином XL, группа Б — другие классы антигипертензивных препаратов).

дует диету с ограничением соли и оптимизацию образа жизни [34], поскольку эти меры могут быть достаточно эффективными для снижения АД. Если таким способом не удастся адекватно контролировать АД, то его использование в сочетании с медикаментозной терапией позволяет добиться уменьшения количества и дозы назначаемых препаратов [35]. Однако влияние диеты и изменения образа жизни на АД у пожилых больных АГ описаны в единичных исследованиях [5,36], которые зачастую не включали контрольные группы [36]. Кроме того, с возрастом изменяется связь между частотой ССО и такими ФР как масса тела (МТ) [20] и уровень общего холестерина в сыворотке крови [5].

Выбор терапии с учетом патофизиологии ИСАГ

С точки зрения патофизиологии ИСАГ имеет значение способность терапии влиять на жесткость аорты и крупных артерий. Теоретически повышение растяжимости артерий, уменьшение скорости распространения прямой пульсовой волны в систолу и изменение в систолу временных характеристик отраженных волн давления могут привести к снижению САД у пожилых больных ИСАГ [5,15]. Изменение образа жизни — снижение потребления соли, увеличение физических нагрузок, ассоциируется с увеличением податливости аорты. Вазоактивные препараты, которые снижают гладкомышечный тонус крупных артерий, действительно повышают их растяжимость [5,15]. Этот эффект был показан для антагонистов кальция (АК) [5], ингибиторов АПФ (ИАПФ) [5,37,38], β-адреноблокаторов (БАБ) с симпатомиметической активностью, таких как пиндолол [5,15] и низких доз диуретиков [38-40]. Напротив, другие БАБ, такие как пропранолол [41,42], и прямые вазодилататоры (гидралазин) [5,15] не увеличивают растяжимость артерий. Было показано также, что АК и ИАПФ снижают СПВ [5].

Препаратами первого выбора для лечения ИСАГ являются тиазидные и тиазидоподобные ди-

уретики в низких дозах (индапамид ретард, гидрохлортиазид в дозах не более 25 мг, хлорталидон) и пролонгированные дигидропиридиновые АК (амлодипин, лацидипин, фелодипин). Для них характерно наличие выраженного антигипертензивного эффекта у больных ИСАГ, снижение смертности и риска всех ССО. Снижение САД на 12-13 мм рт.ст. уменьшает риск развития ИБС и инсульта на 21% и 37% соответственно, и смертности от этих причин на 27% и 36% соответственно. Антигипертензивная терапия ИСАГ этими классами препаратов у пожилых пациентов снижает частоту развития деменции на 50%. Вместе с тем контроль за АД имеет большое значение при уже существующем поражении головного мозга, в т.ч. с признаками мнестико-интеллектуальной недостаточности. Нормализация уровня САД сопровождается у больных сосудистой деменцией улучшением или стабилизацией показателей интеллектуальных функций, тогда как в аналогичных случаях без контроля АД эти показатели ухудшаются.

Диуретики. Наибольший опыт по лечению ИСАГ в пожилом возрасте накоплен в результате применения диуретиков [36,43]. Диуретики, даже при постоянном приеме, уменьшают как объем циркулирующей плазмы, так и ударный объем сердца [5,15], повышают растяжимость крупных артерий, и этим, возможно, объясняется их эффективность в снижении САД у пожилых больных ИСАГ [43]. В 1998г был поднят вопрос об использовании БАБ как стандартной терапии первой линии для лечения АГ у пожилых. Были проанализированы результаты рандомизированных исследований длительностью > 1 года, выполненных за период 1966-1998гг с использованием диуретиков и БАБ или тех и других в лечении АГ у пожилых. В результате было показано, что диуретики эффективно предотвращают ЦВО, ИБС, сердечно-сосудистую смертность и смертность от всех причин [44]. Программа SHEP показала, что лечение ИСАГ, основанное на диуре-

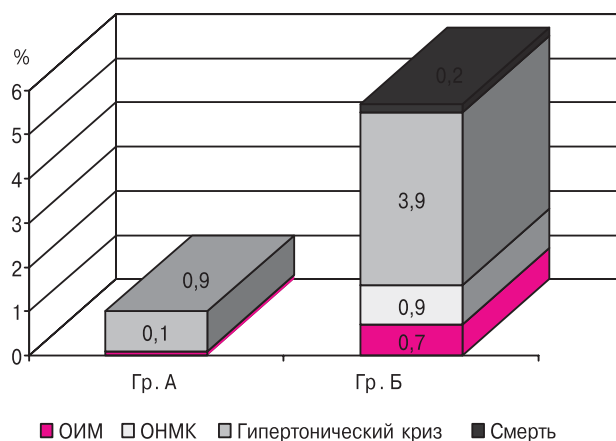
тиках, снижает сердечно-сосудистую смертность. В нескольких контролируемых исследованиях было отмечено, что у пожилых мужчин и женщин диуретики эффективны в 46-88% случаев, тогда как БАБ лишь в 22-48% случаев [44].

АК. Этот класс антигипертензивных препаратов наряду с диуретиками является ведущим при лечении АГ в пожилом возрасте. АК улучшают эластические свойства аорты и ее крупных ветвей, поэтому у пожилых лиц АК снижают САД в большей степени, чем ДАД [45-47]. Антигипертензивная эффективность АК не изменяется или несколько увеличивается с возрастом.

Результаты исследований SYST-EUR и SYST-CHINA оказались особенно важны в связи с наличием противоречий в вопросе относительно использования короткодействующих АК для лечения АГ. До этого момента диуретики, особенно тиазиды, и БАБ были наиболее изученными средствами в исследованиях по предотвращению сердечно-сосудистой летальности у пожилых. Польза от применения этих препаратов несомненна. Однако SYST-EUR и SYST-CHINA показали, что и другие препараты, такие как ИАПФ и АК, могут успешно использоваться для лечения этой группы больных. Представленные данные доказывают, что лечение ИСАГ у пожилых пациентов с использованием АК предотвращает развитие ряда серьезных осложнений, улучшает КЖ больных и прогноз заболевания.

В России относительно недавно было завершено исследование РОСА (Российское исследование по Оптимальному Снижению Артериального давления) с участием 2373 пациентов с АГ. Средний возраст больных составил ~ 55 лет. Целью исследования РОСА было сравнение двух тактик лечения больных АГ: алгоритма последовательного ступенчатого назначения четырех классов антигипертензивных препаратов в группе интенсивного лечения (Кордипин XL + Энап + Энап Н + метопролол) и произвольной антигипертензивной терапии в группе стандартного лечения. Использование первой тактики позволило достичь не только значительно большей частоты нормализации АД (рисунок 4), но и существенно снизить риск развития ССО (рисунок 5). При этом обращает на себя внимание высокая эффективность Кордипина XL у больных пожилого возраста. Очень важно, что исследование РОСА предложило не только клинически эффективную, но экономически приемлемую для России тактику ведения больных АГ [48].

Выбор дигидропиридиновых АК в качестве терапии первого выбора обоснован еще и потому, что помимо выраженного антигипертензивного эффекта для них характерно антиатеросклеротическое действие, что очень важно у больных пожилого возраста. Антиатеросклеротический эффект АК связан с плеiotропными свойствами: способность коррек-



Примечание: ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения.

Рис. 5 Исследования РОСА: снижение риска развития ССО у пожилых больных (группа А – монотерапия Кордипином XL, группа Б – другие классы антигипертензивных препаратов).

тировать дисфункцию эндотелия; замедлять пролиферацию гладкомышечных клеток; ингибировать гиперплазию интимы сосудов; уменьшать адгезию тромбоцитов, способность макрофагов к захвату эфиров холестерина; оказывать антиокислительное и антиагрегантное действия. К несомненным достоинствам АК можно отнести отсутствие у них клинически значимого взаимодействия с нестероидными противовоспалительными препаратами, включая ингибиторы циклооксигеназы-2, которые крайне часто принимают лица пожилого возраста.

Однако существует мнение, что применение АК у пациентов > 65 лет способствует повышению частоты развития онкологических заболеваний. Этому вопросу было посвящено широкомасштабное исследование STEPY II (Starnberg Study on Epidemiology of Parkinsonism and Hypertension in the Elderly), проведенное среди пожилого населения Европы. По результатам 3-летнего наблюдения было установлено, что прием АК пациентами > 60 лет не увеличивает риска развития злокачественных новообразований [49].

БАБ. До недавнего времени диуретики, особенно тиазиды, и БАБ были наиболее изученными средствами в исследованиях по предотвращению сердечно-сосудистой смертности у пожилых. В результате анализа обнаружено, что БАБ предотвращают ЦВО, но не способны предотвратить ИБС, сердечно-сосудистую смертность и смертность от всех причин. Напротив, диуретики эффективно предотвращали все вышеперечисленное [44]. Необходимо учитывать, что в пожилом возрасте часто наблюдаются нарушения в проводящей системе сердца. По этой причине при применении у пожилых лиц БАБ следует тщательно контролировать электрокардиограмму (ЭКГ) и частоту сердечных сокращений.

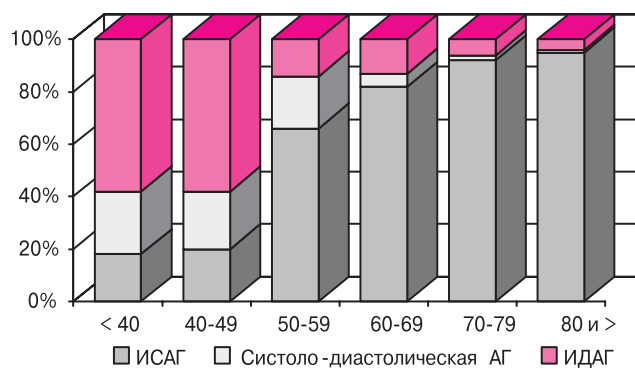


Рис. 6 Распределение подтипов АГ у больных с неэффективным контролем АД.

ИАПФ и блокаторы рецепторов к АТ II (БРА). SYST-EUR и SYST-CHINA показали, что ИАПФ могут использоваться в лечении ИСАГ у пожилых пациентов, и их назначение в комбинации с пролонгированными АК предотвращает развитие ряда серьезных осложнений, улучшает КЖ больных и прогноз заболевания. Данные литературы об антигипертензивной эффективности ИАПФ в зависимости от возраста больных разноречивы. В то время как влияние каптоприла и квинаприла на уровень ДАД не зависит от возраста больных, антигипертензивная эффективность эналаприла, назначаемого в качестве монотерапии, несколько снижается у больных > 65 лет [31,50,51]. Влияние квинаприла на уровень ДАД не зависит от возраста больного, тогда как влияние на уровень САД несколько ослабевает с возрастом. Добавление диуретика усиливает влияние ИАПФ на уровень САД в большей степени, чем его влияние на уровень ДАД [51].

Ирбесартан и другие БРА, по-видимому, одинаково эффективны у пожилых и молодых больных, к тому же они лучше переносятся, чем другие антигипертензивные препараты [52].

Метаболизм препаратов

С возрастом происходит уменьшение МТ, в основном за счет снижения мышечной массы и содержания жидкости в организме при повышении содержания жировой ткани. К 75 годам отмечается 18% снижение содержания жидкости в организме по сравнению с 30 годами за счет 40% уменьшения внеклеточной жидкости и 8% объема плазмы [4]; снижается синтез альбумина печенью и изменяется конфигурация его молекулы, что ведет к сокращению синтеза белков. Эти возрастные изменения имеют важное значение для метаболизма препаратов и ведут к повышению содержания активного свободного препарата на тканево-клеточном уровне и повышению фармакодинамической активности препарата. Происходит постепенное снижение кровотока в печени и почках и уменьшение ими клиренса препаратов. Все эти факторы могут приводить к повышению концентрации препаратов в крови и увеличению фармакологической активности гидро-

фильных лекарств. Напротив, липофильные препараты будут иметь более длительную фармакологическую активность, поскольку повышен объем распределения и снижен их клиренс [4]. Снижение общего объема жидкости в организме при старении может повышать риск дегидратации при использовании больших доз диуретиков для лечения АГ. Больным, постоянно принимающим диуретики, требуется особый ЭКГ-контроль. Особенно важно начинать терапию с низких доз препаратов и увеличивать их медленно, поскольку метаболизм препаратов и их выведение могут быть снижены у пожилых людей, а ПОМ предрасполагает пожилых больных к развитию побочных эффектов лекарств.

Терапия ИСАГ у больных старше 80 лет.

Риск АГ и эффективность антигипертензивной терапии у больных пожилого возраста < 80 лет изучены достаточно хорошо; имеющиеся на сегодняшний день данные о пациентах в возрасте ≥ 80 лет, ограничены и противоречивы. В нескольких исследованиях установлена связь между показателями АД и выживаемостью. Достоверность этой связи после внесения поправки на множество других факторов, влияющих на заболеваемость и смертность, по результатам одних исследований сохраняется, по данным других утрачивается. Однако, ни одно из завершившихся исследований не обладало достаточной статистической силой для ответа на вопрос, распространяется ли польза от лечения АГ на очень пожилых людей. В такие известные крупные, клинические исследования по лечению АГ у пожилых, как MRC (Medical Research Council trial of treatment of hypertension in older adults) [15] и HER [16], не включали пациентов > 80 лет, а в исследованиях, в которых такие больные участвовали, пропорция их была невелика: 155 из 840 пациентов в исследовании EWPHE [18]; 269 из 1627 больных в исследовании STOP Hypertension-1 [19]. В исследовании EWPHE не было выявлено преимуществ лечения АГ у пациентов > 80 лет. Частота конечных точек на фоне плацебо и активной терапии оказалась сопоставима [18]. В исследовании SHEP снижение риска инсульта на фоне терапии хлорталидоном по сравнению с плацебо было прямо взаимосвязано с возрастом пациентов и достигало максимума (45%) в подгруппе больных ≥ 80 лет ($p < 0,001$). Кроме того, в этом исследовании активная терапия в подгруппе пациентов ≥ 80 лет привела к значительному снижению частоты СН, коронарных и сердечно-сосудистых событий [20-22].

В мета-анализ [53] были включены результаты лечения 1670 больных в возрасте ≥ 80 лет, участвовавших в рандомизированных, контролируемых исследованиях. Первичным исходом, который оценивали авторы, был смертельный и несмертельный инсульт, вторичными — общая и сердечно-сосудистая смертность, смертельные и несмертельные ко-

ронарные и цереброваскулярные события и СН. Результаты мета-анализа двойных слепых и открытых исследований показали, что у пациентов ≥ 80 лет активная антигипертензивная терапия снижает риск инсульта на 33%, ССО на 22% и СН на 39%. При раздельном анализе эффектов лечения на частоту смертельного и несмертельного инсульта преимущества антигипертензивной терапии установлены только для несмертельного. Ответ на вопрос о пользе лечения очень пожилых больных АГ будет получен после завершения исследования HYVET (Hypertension in the Very Elderly Trial) [54,55]. Исследование HYVET проводится в 159 центрах 15 стран мира, в т.ч. в России, является рандомизированным, плацебо-контролируемым, двойным слепым. В исследовании участвуют пациенты в возрасте ≥ 80 лет с уровнем АД в положении сидя 160-199/90-109 мм рт.ст. и САД стоя ≥ 140 мм рт.ст. Пациенты были рандомизированы в группы терапии диуретиком (индапамид SR 1,5 мг/сут.) при необходимости в комбинации с ИАПФ (периндоприл 2-4 мг/сут.) или плацебо. Индапамид был выбран как препарат, сочетающий в себе свойства диуретика и вазодилатора, мало влияющий на метаболические ФР, что делает его препаратом выбора. Целевое АД определено $< 150/80$ мм рт.ст. Предполагаемый срок наблюдения составит 5 лет. В качестве первичной конечной точки оценивается частота смертельного и несмертельного инсульта, вторичной — общая смертность, сердечно-сосудистая смертность, коронарная смертность, смертность от инсульта, переломы костей.

Заключение

В современной клинической практике проблемы выбора антигипертензивной терапии могут решаться только на основании обобщений, продиктованных здравым смыслом. Однако, полученные данные об эффективном снижении уровня заболеваемости и смертности опровергают возможность существования некой клинической границы, которая отделяет случаи АГ, не требующие терапии [56]. Поскольку АГ у пожилых ведет к повреждению многих органов-мишеней и не является частью нормального процесса старения, антигипертензивная терапия необходима для того, чтобы уменьшить ПОМ. Медикаментозная терапия может приносить больше вреда, чем пользы, если врач не примет во внимание взаимосвязь возраста, гипертензивных ССЗ и антигипертензивной терапии.

В качестве препаратов первого выбора у пожилых пациентов с ИСАГ рекомендуются тиазидные или тиазидоподобные диуретики и АК дигидропиридинового ряда. Однако, пациенты с сопутствующими заболеваниями должны получать индивидуальную терапию, например у пациентов с АГ и диабетической нефропатией препаратами первого ряда являются ИАПФ. У пожилых мужчин с АГ и простатитом могут быть полезны длительнодействующие α -адреноблокаторы (доксазозин); пациенты с недавним острым ИМ должны получать БАБ для вторичной профилактики сердечно-сосудистой смерти. У женщин в постменопаузе с АГ и остеопорозом могут быть полезны диуретики, которые снижают АД и уменьшают экскрецию кальция с мочой. Каждый класс антигипертензивных препаратов имеет свои побочные эффекты, которые бывают настолько серьезны, что врач вынужден прекратить лечение и обратиться к другому классу препаратов. БАБ могут вызывать нарушение сна, депрессию, кошмары. Препараты центрального действия (α -агонисты) могут стать причиной брадикардии, сухости во рту, сонливости. Короткодействующие АК (сублингвальный нифедипин) могут быть опасны у пожилых, поскольку вызывают неконтролируемое снижение АД. У пациентов с ИБС и цереброваскулярной болезнью снижение САД может уменьшать перфузионное давление до критического уровня и вызвать развитие ИМ и ЦВО. Если для лечения АГ используются ИАПФ или БРА, необходимо контролировать функцию почек, поскольку пациенты со стенозом почечных артерий имеют высокий риск развития острой почечной недостаточности при назначении этих средств. В последние годы все новые классы препаратов изучаются с целью определения их эффективности и переносимости у пожилых [35].

Лечение ИСАГ — трудная задача, поскольку нормализовать уровень САД труднее, чем ДАД. При этом у пожилых пациентов неадекватный контроль АД обусловлен главным образом наличием у них ИСАГ (рисунок 6). При неэффективности монотерапии у больных ИСАГ необходимо как можно раньше переходить на использование рациональных комбинаций антигипертензивных препаратов. При прочих равных условиях желательно использовать фиксированные комбинированные препараты, в состав которых входят тиазидные и тиазидоподобные диуретики в низких дозах или длительно действующие дигидропиридиновые АК.

Литература

1. Franklin SS, Larson MG, Khan SA, et al. Does the relation of blood pressure to coronary heart disease risk change with aging? The Framingham Heart Study. *Circulation* 2001; 103(9): 1245-9.
2. Staessen JA, Gasowski J, Wang JG, et al. Risks of untreated and treated isolated systolic hypertension in the elderly: meta-analysis of outcome trials. *Lancet* 2000; 355: 865-72.
3. Рекомендации по профилактике, диагностике и лечению артериальной гипертензии. Российские рекомендации (второй пересмотр). Комитет экспертов Всероссийского научного общества кардиологов. Секция артериальной гипертензии ВНОК. Москва 2004. Приложение к журналу «Кардиоваскулярная терапия и профилактика».
4. Hypertension: a comparison to Brenner and Rector's the kidney leading by B.M. Brenner 5th ed. c. 1996. 2000 by W.B. Saunders Company.
5. Арабидзе Г.Г., Фагард Р., Петров В.В., Стассен Я. Изолированная систолическая гипертензия у пожилых. *Тер архив* 1996; 11: 77-82.
6. Systolic Hypertension in the Elderly Program Cooperative Research Group. Implications of the Systolic Hypertension in the Elderly Program. *Hypertension* 1993; 21: 335-43.
7. Borhani NO. Isolated systolic hypertension in the elderly. *J Hypertens* 1988; 6(1): 15-9.
8. Kannel WB, Wolf PA, McGee DL, et al. Systolic blood pressure arterial rigidity and risk of stroke The Framingham study. *JAMA* 1981; 245: 1225-9.
9. Rutan GH, Kuller LH, Neaton JD, et al. Mortality associated with diastolic hypertension and isolated systolic hypertension among men screened for the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Circulation* 1988; 77: 504-14.
10. Staessen J, Amery A, Fagard R. Isolated systolic hypertension in the elderly. *J Hypertension* 1990; 8: 393-405.
11. Sleight P. Isolated systolic hypertension: the WISHE study. *Eur Heart J* 1991; (Suppl.): 17-20.
12. Frishman WH. Epidemiology, pathophysiology, and management of isolated systolic hypertension in the elderly. *Am J Med* 1991; 90(4B): 14-20.
13. Brandfonbrener M, Landowne M, Shock NW. Changes in cardiac output with age. *Circulation* 1955; 12: 557-66.
14. Weisfeldt M. Aging changes in the cardiovascular system and responses to stress. *Am J Hypertens* 1998; 11: 41-5.
15. Simon AC, Levenson JA, Safar ME. Hemodynamic mechanisms of and therapeutic approach to systolic hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 1985; 7: 22-7.
16. Delanghe J, Duprez D, De Buyzere M, et al. Haptoglobin polymorphism and hypertension in the elderly. *Eur Heart J* 1998; 19(Abstr Suppl): 72.
17. Gruchala M, Cieciewicz D, Ochman K, et al. Association between the PL(A) platelet glycoprotein GPIIb polymorphism and extent of coronary artery disease. *Int J Cardiol* 2003; 88(2-3): 229-37.
18. Niarchos AP, Laragh JH. Hypertension in the elderly. *Mod Concepts Cardiovasc Dis* 1980; 49: 43-54.
19. Messerli F. Изолированная систолическая гипертензия. Международные направления в исследовании артериальной гипертензии. Выпуск 2000; 11: 4-6.
20. Staessen J, Bulpitt C, Clement D, et al. Relation between mortality and treated blood pressure in elderly patients with hypertension report of the European Working Party on High Blood Pressure in the Elderly. *Br Med J* 1989; 298: 1552-6.
21. SHEP Cooperative Research Group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. *JAMA* 1991; 265: 3255-64.
22. Dustan HP. Isolated systolic hypertension a long neglected cause of cardiovascular complications. *Am J Med* 1989; 86: 368-9.
23. Benetos A, Rudnichi Am, Safar M, Guize L. Pulse pressure and cardiovascular mortality in normotensive and hypertensive subjects. *Hypertension* 1998; 32: 560-4.
24. Franklin SS, Khan SA, Wong ND, et al. Is pulse pressure useful in predicting risk for coronary heart disease? The Framingham Heart Study. *Circulation* 1999; 100: 354-60.
25. Alii C, Avanzini F, Bettelhi G, et al. The long-term prognostic significance of repeated blood pressure measurements in the elderly: SPAA (Studio sulla Pressione Arteriosa nell'Anziano) 10 year follow up. *Arch Intern Med* 1999; 159: 1205-12.
26. Мартынов А.И., Остроумова О.Д., Ролик И.Л. Артериальная гипертензия у больных пожилого и старческого возраста: этиология, клиника, диагностика, лечение. *Клин мед* 1997; 12: 8-14.
27. Chalmers J, MacMahon S, Anderson C, et al. Blood pressure and stroke prevention. London: Science Press 1996.
28. Kannel WB, Dawber T. Perspectives on systolic hypertension: The Frammingham Study. *Circulation* 1980; 61: 1179-82.
29. Sagie A, Larson MG, Levy D. The natural history of border line isolated systolic hypertension. *New Engl J Med* 1993; 329: 1912-7.
30. Weber MA, Neutel JM, Cheung DG. Hypertension in the aged: A pathophysiologic basis for treatment. *Am J Cardiol* 1989; 63: 25-32.
31. Freis ED for the Veterans Affairs Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents. Veterans Affairs Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents: Effects of age on treatment results. *Am J Med* 1991; 90(3A): 20-3.
32. Medical Research Council Working Party. MRC Trial of Hypertension in Older Adults: Principal results. *BMJ* 1992; 304: 405-12.
33. MacMahon S, Rodgers A. The effects of blood pressure reduction in older patients: An overview of five randomized controlled trials in elderly hypertensives. *Clin Exp Hypertens* 1993; 15: 967-78.
34. The Working Group on Hypertension in the Elderly: Statement on hypertension in the elderly. *JAMA* 1986; 256: 70-4.
35. Neaton JD, Grimm RH Jr, Prineas RJ, et al., for the Treatment of Mild Hypertension Study Research Group. Treatment of Mild Hypertension Study: Final results. *JAMA* 1993; 270: 713-24.
36. Niarchos AP, Wemstem DL, Laragh JH. Comparison of the effects of diuretic therapy and low sodium intake in isolated systolic hypertension. *Amer J Med* 1984; 77: 1061-8.
37. Safar M, Van Bortel L, Struijker-Boudier H. Resistance and conduit arteries following converting enzyme inhibition in hypertension. *J Mat Res* 1997; 34: 67-81.
38. Girerd X, Giannattasio C, Moulin C, et al. Regression of radial arterial wall hypertrophy and improvement of carotid artery compliance after long-term antihypertensive treatment in elderly patients. *JACC* 1998; 31: 1064-73.
39. Ekblom T, Dahlöf B, Hansson L, et al. Antihypertensive efficacy and side effects of three beta-blockers and a diuretic in elderly hypertensives a report from the STOP-Hypertension study. *J Hypertens* 1992; 10: 1525-30.
40. Heesen W, Beltman F, Smit A, et al. Effect of quinapril an triamterene/ hydrochlorothiazide on cardiac and vascular and organ damage in isolated systolic hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 1998; 31: 187-94.
41. Ting C, Chen C, Chang M, Yin F. Short- and long-term effects of antihypertensive drugs on arterial reflections, compliance and impedance. *Hypertension* 1995; 26: 524-30.
42. De Cesans R, Ranien G, Filitti V, Andriani A. Large artery com-

- pliance in essential hypertension effects of calcium antagonism and beta blocking. *Am J Hypertens* 1992; 5: 624-8.
43. O'Malley K, McCormack P, O'Brien ET. Isolated systolic hypertension: data from the European Working Party on High Blood Pressure in the Elderly. *J Hypertens* 1988; 6(1): 105-8.
44. Messerli FH, Grossman E, Goldbourt U. Are b-blockers efficacious as first line therapy for hypertension in the elderly? *JAMA* 1998; 279: 1903-7.
45. Materson BJ, Reda DJ, Cushman WC, et al. Department of Veterans Affairs single-drug therapy of hypertension study. *Am J Hypertens* 1995; 8: 189-92.
46. Ben-Ishay D, Leibel B, Stessman J. Calcium channel blockers in the management of hypertension in the elderly. *Am J Med* 1986; 81(6A): 30-4.
47. Hansson L. Treatment of elderly hypertensive patients with calcium antagonists. *Res clin forums* 1994; 16: 61-6.
48. Ратова Л.Г., Чазова И.Е., Беленков Ю.Н. и др. Пожилой человек: жизнь со знаком качества. *Болезни сердца и сосудов* 2006; 1: 10-5.
49. Trenkwalder P, Hendricks P, Hense HW. Treatment with calcium channel blocker does not increase the risk of fatal and non-fatal cancer in an elderly European population: results from STEP Y II. *J Hypertens* 1998; 16(8): 1113-6.
50. Canter D, Frack G. ACE inhibitors in the treatment of hypertension in the older patient. *Eur Heart J* 1990; 11(D): 33-43.
51. Schnaper HW. The management of hypertension in older patients. *J Cardiovasc Pharmacol* 1990; 15(2): 56-61.
52. Gillis JC, Markham A. Irbesartan A review of pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic use in the management of hypertension. *Drugs* 1997; 54: 85-92.
53. Gueyffier F, Bulpitt C, Boissel JP, et al. Antihypertensive drugs in very old people: a subgroup meta-analysis of randomised controlled trials. *INDANA group. Lancet* 1999; 353: 793-6.
54. Bulpitt CJ, Fletcher AE, Beckett N, et al. The Hypertension in the Very Elderly Trial (HYVET). Protocol for the main trial. *Drugs Aging* 2001; 18: 151-66.
55. Peters R, Beckett N, Nunes M, et al. A substudy protocol of the hypertension in the Very Elderly Trial assessing cognitive decline and dementia incidence (HYVET-COG): An ongoing randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Drugs Aging* 2006; 23(1): 83-92.
56. Форетт Ф. Насколько польза от гипотензивной терапии у больных старческого возраста превосходит риск? 18-й Конгресс Международного общества по артериальной гипертензии. Чикаго, США 20-24.08.2000г.
57. Galarza CR, Alfie J, Waisman GD, et al. Diastolic pressure underestimates age-related hemodynamic impairment. *Hypertension*. 1997; 30 (4): 809-16.

Поступила 18/12-2006

Принята к печати 27/12-2006