

© 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 I)**

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 первой части обзора представлены данные об особенностях развития артериальной гипертензии и ее течении у лиц пожилого и старческого возраста, Обсуждаются вопросы как немедикаментозной так и лекарственной антигипертензивной терапии. Проанализированы современные рекомендации как для лечения изолированной систолической, так и систоло-диастолической артериальной гипертензии. Приведены данные основных крупных клинических исследований с применением диуретиков и антагонистов кальция.*

***Ключевые слова:** пожилой возраст, артериальная гипертензия, изолированная систолическая артериальная гипертензия, антигипертензивная терапия.*

«Старость сама по себе не есть болезни,
но она не свободна от недугов»

Гален.

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

Давыдов Евгений Леонардович – к.м.н., доцент каф. внутренних болезней педиатрического факультета; 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; тел. 8(391)2201396.

Среди наиболее важных проблем, стоящих перед мировым сообществом в наступившем XXI в., остается прогрессирующее старение населения. Рост доли пожилых людей оказывает все возрастающее влияние не только на демографическую динамику, но и на социально-экономическое развитие. Если XX в. был веком роста населения, то XXI в. может стать веком его старения. По данным ООН, ожидается, что к 2050 г. население старше 60 лет в мире возрастет на 1 млрд. человек [3, 9, 11].

Старение населения – процесс глобальный и закономерный. Глобальный в том смысле, что он происходит во всех странах мира, хотя интенсивность его развития разная. А закономерный, так как он обусловлен особенностями динамики рождаемости, смертности и миграции населения во всех странах и регионах. Можно смело сказать, что мы присутствуем при рождении новой демографии – демографии низкой рождаемости и долгой жизни [4, 10, 20].

Что касается степени старения общества, то демографы ООН придерживаются следующей классификации: молодым считается население, в котором количество лиц в возрасте 60 лет и старше составляет менее 4%; зрелым – общество, где таких людей от 4 до 7%; если же их доля превышает 7%, то население считается старым. Население России и всех экономически развитых стран мира давно уже можно отнести к разряду демографически «старых» [9, 17].

Так если в 1950 г. доля детей в населении Европы составляла 26,2%, то к 2005 г. она сократилась до 15,9%, тогда как доля пожилого населения (60 лет и

старше) за этот период увеличилась с 12,1 до 20,6%. В России за период от первой послевоенной переписи населения (1959 г.) доля пожилых в России возросла почти вдвое и составила в 2006 г. 17,0%. Интерес к этому вопросу обусловлен и старением самого пожилого населения. Так среди лиц в возрасте 60 лет и старше наиболее быстрой стареющей частью являются долгожители (oldest-old, лица в возрасте 90 лет и старше). В настоящее время в мире на каждые 8 пожилых людей приходится 1 долгожитель, а к 2050 году это соотношение может возрасти до двух долгожителей на 10 пожилых [9, 11, 28, 40, 43].

Старение не является синонимом болезни, это неизбежный этап развития организма. Однако с возрастом количество заболеваний увеличивается. Поставить диагноз «здоров» в пожилом возрасте не менее сложно, чем распознать болезни [13].

Актуальность проблемы артериальной гипертензии (АГ) в пожилом возрасте определяется ее высокой популяционной частотой, влиянием на состояние здоровья, работоспособность и продолжительность жизни. На сегодняшний день не вызывает сомнения, что частота АГ увеличивается с возрастом [5, 26]. Распространенность АГ в общей популяции составляет 15-25%, у лиц старше 60 лет она значительно выше. По данным анализа национальной репрезентативной выборки, в России распространенность АГ после 60 лет превышает 60%, а после 80 лет приближается к 80% [14]. Общая смертность пациентов старших возрастных групп с АГ повышается в 2-5 раз, а смертность от сердечно-сосудистых катастроф – в 2-3 раза. Необходимо отметить, систолическое АД (САД)– это единственный фактор риска сердечно-сосудистой заболеваемости (ССЗ) и смертности, значение которого не утрачивается с возрастом, поэтому проблема АГ и ее лечения у лиц пожилого и старческого возраста становится одной из ведущих медико-социальных проблем во всем мире [38].

Особенности формирования и течения АГ в пожилом и старческом возрасте:

Важным отличием пожилых больных с АГ от пациентов молодого и среднего возраста заключается в реальной вероятности у первых присутствия сопутствующих заболеваний. Больные АГ старшего возраста с большей вероятностью,

чем молодые имеют такие заболевания, как артрит, сердечную недостаточность (СН), хроническая почечная недостаточность (ХПН), сахарный диабет (СД), дислипидемию, остеопороз, гипертрофию предстательной железы (ГПЖ) и многие другие. Эти проблемы непосредственно влияют на выбор антигипертензивной терапии, поскольку нередко существует реальная возможность коррекции не только АД, но и других состояний одним лекарственным средством. В то же время имеются заболевания, течение которых может ухудшить назначение специфической антигипертензивной терапии [13].

Старение организма сопровождается рядом изменений со стороны органов и систем, которые определяют особенности АГ у пожилых больных, а также изменения метаболизма антигипертензивных препаратов [27].

До 80-х годов XX столетия существовали широко распространенные представления о том, что жизненно важные органы (сердце, мозг и почки) с возрастом требуют повышенного АД для эффективного функционирования, что и приводит к развитию АГ. Ряд клинических наблюдений подтверждали эту теорию. Так, острое падение АД сопровождалось развитием кратковременного ухудшения функции почек, формированием нестабильной стенокардии или транзиторных церебральных ишемических атак [8, 13]. Однако накопленные за последние 30 лет данные внесли весомые коррективы в представления о механизмах формирования АГ у пожилых людей [8, 13].

На сегодняшний день основные механизмы развития АГ в пожилом возрасте связаны с увеличением ригидности сосудов, изменением функции барорецепторов, дисфункцией автономной нервной системой [37]. Во время систолы сокращение желудочков растягивает стенку аорты и генерирует пульсовую волну. Эта волна отражается от бифуркации артерий, микроциркуляторного русла и возвращается в аорту в виде эхо-волн. Скорость распространения и возврата пульсовой волны зависит от растяжимости и жесткости: чем больше ригидность сосудистой стенки и меньше ее растяжимость, тем больше скорость. Повышение жесткости артерий приводит к быстрому возврату отраженной волны, и ее наложению на ударную волну. В результате повышается САД в аорте, что

оказывает непосредственное повреждающее действие на органы-мишени – сердце, головной мозг, почки, а также возникает снижение ДАД и утрата основной физиологической функции эластичности сосуда – поддержания уровня ДАД для обеспечения коронарного кровотока, при этом происходит рост пульсового АД (ПАД) [1, 21, 29, 50, 53]. Эти изменения объясняют высокую частоту развития изолированной систолической АГ (ИСАГ) у пожилых людей. Частота ИСАГ увеличивается с возрастом от 2/3 среди людей в возрасте ≥ 60 лет до 3/4 среди людей в возрасте > 75 лет [26, 47]. В крупных эпидемиологических исследованиях (MRFIT, ONHASAMA, Фрамингемское исследование) было доказано увеличение смертности от сердечно-сосудистой патологии в 2-5 раз, общей смертности – на 51%, инсультов в 2,5 раза у больных ИСАГ по сравнению с аналогичными показателями у лиц с нормальной АД [12, 18, 19, 31, 32, 33].

Помимо этих изменений происходит снижение чувствительности барорецепторов к адренергической стимуляции с нарушением процесса регуляции АД. Функциональное состояние симпатической нервной системы с возрастом также изменяется, нарушается соотношение адренергических рецепторов в сосудистой стенке и миокарде, вследствие чего снижается плотность β_1 - и увеличивается плотность α -адренергических рецепторов. К 70 годам, в сравнении со средним возрастом, в 2 раза повышается уровень катехоламинов крови [13].

У лиц старше 60 лет возрастные изменения происходят в почках (табл.1). Уменьшается количество функционирующих нефронов и клеток юкстагломерулярного комплекса, увеличивается уровень предсердного натрийуретического пептида, прогрессируют склеротические процессы в клубочках, развивается артериолонефросклероз почечных артерий, приводящий к ежегодному уменьшению функции в среднем на 1 % после 40-летнего возраста, исходя из чего пожилых людей следует относить к больным с легкой степенью ХПН (!!!) [2]. В развитии АГ пожилых придается значение также дисфункции эндотелия сосудистой стенки, возрастному дефициту синтеза факторов релаксации (особенно оксида азота и простациклина) и преобладанию выработки вазоконст-

риктивных факторов (эндотелина-1, тромбоксана A_2), усугубляющих степень тяжести АГ и влияющих на ремоделирование сосудов [13].

Для АГ людей пожилого возраста характерны высокая частота псевдогипертензии (феномена Ослера), «гипертензии белого халата», ортостатической и постпрандиальной гипотонии. Так, по данным Ж.Д. Кобалава с соавт. у лиц моложе 60 лет частота развития ортостатической гипотонии составляет 1,9%, а у лиц старше 70 лет – 18,9%; псевдогипертония в возрасте 55-59 лет встречается в 1,% случаев, и в 27,8% у тех, кто старше 80 лет [6]. В связи с этим, в рекомендациях Европейского общества гипертензии и Европейского кардиологического общества (2007) по лечению учитывая риск ортостатической гипотонии, АД следует измерять также в вертикальном положении, хотя во всех проспективных рандомизированных исследованиях эффективности лечения АГ, на основе которых разработаны современные рекомендации терапии АГ у пожилых, ориентировались на цифры АД, полученные при измерении в положении больного сидя [8, 15, 22]. Также для пожилых больных характерно увеличение вторичных форм АГ, считается, что такие формы АГ встречаются в 3,5 раза выше в возрасте 70 лет и старше по сравнению с лицами в возрасте 18-39 лет. Из вторичных АГ наиболее частыми причинами являются поражения почек и почечных сосудов, гипотиреоз [8].

До 2008 г, когда были опубликованы результаты исследования, HUYET - данные о сохранении роли АД, как фактора риска ССЗ и смертности у людей в возрасте старше 80 лет, были весьма противоречивы. В нескольких исследованиях была обнаружена «парадоксальная» взаимосвязь между АД и смертностью у людей старческого возраста [27, 36, 41].

Так, в исследовании Satish S. et al. в течение 6 лет наблюдали более 120000 больных в возрасте старше 65 лет, были получены данные, позволяющие предполагать ассоциацию более высокого уровня АД с улучшением прогноза жизни у мужчин в возрасте ≥ 85 лет [44]. Если у мужчин в возрасте 60-84 года риск смерти при САД ≥ 180 мм.рт.ст. был значительно выше, чем при САД ≤ 130 мм.рт.ст., то в возрасте > 85 лет наблюдалась обратная картина. С учетом дру-

гих факторов риска выяснилось, что повышение САД на каждые 10 мм.рт.ст. были прямо связаны с риском смерти у мужчин в возрасте 65-84 лет, в то время как у мужчин в возрасте ≥ 85 лет выявлена обратная взаимосвязь: относительный риск в возрасте 65-84 года составлял 1,04, в возрасте ≥ 85 лет – 0,92. У женщин в возрасте >85 лет подобной ассоциации между САД и риском смерти обнаружено не было.

Антигипертензивная терапия у пожилых людей: лечение должно начинаться, как и у лиц среднего возраста, с изменения образа жизни, хотя немедикаментозные средства в коррекции имеют меньшую эффективность, чем у лиц среднего возраста [52]. Имеются убедительные доказательства эффективности ограничения потребления соли, регулярных физических упражнений и контроля веса тела в снижении АД у пожилых больных [34, 16, 52].

Польза от антигипертензивной терапии (АГТ) больных АГ, независимо от возраста, не вызывает никакого сомнения. Это демонстрируют результаты мета-анализа 8 клинических исследований (всего 15693 больных, наблюдавшихся в среднем в течение 3,8 года). Адекватная АГТ привела к уменьшению относительного риска смерти от всех причин на 13%, от ССЗ – на 18%, частоты всех сердечно-сосудистых осложнений (ССО) – на 23%, в том числе от инсульта – на 30% и от коронарных осложнений – на 23% [49].

В современных международных рекомендациях препаратами первой линии для лечения больных ИСАГ предложены тиазидные диуретики и антагонисты кальция (АК) пролонгированного действия, и при определенных условиях антагонисты рецепторов ангиотензина II (АРА II) [15, 22], в качестве рекомендуемых лекарственных средств для лечения систолодиастолической АГ и ИСАГ у пожилых больных старше 60 лет после указанных групп для АГТ упоминаются также препараты, ингибирующие ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (ИРААС) – ингибиторы ангиотензин превращающего фермента (ИАПФ) и АРА II, бета-адреноблокаторы (БАБ) [7, 15]. Использование диуретиков в качестве препаратов выбора при лечении пожилых больных АГ патогенетически обоснованно, так как с возрастом снижается выделительная функция почек, и ионы

натрия и вода задерживаются в организме. Кроме того, в связи со снижением секреции ренина и уменьшением чувствительности β -адренорецепторов, препараты, ИРААС, и БАБ теоретически должны уступать по эффективности препаратам перечисленных классов [54].

Данные рекомендации основываются на результатах крупных плацебо-контролируемых клинических исследований АГТ. В исследование SHEP (Systolic Hypertension in the Elderly Program – Программа – систолическая АГ у пожилых) были включены пациенты в возрасте 71,6 года в среднем: 4066 больных (86%) - 60-79 лет, 650 (14%) - 80 лет и старше). Лечение проводили диуретиком хлорталидоном в дозе 12,5-25 мг/сут, при необходимости с добавлением атенолола и резерпина, что приводило к снижению частоты развития инсульта, инфаркта миокарда (ИМ) и сердечной смертности, а также недостоверному снижению общей смертности [42, 45, 46]. В результате было установлено, что частота развития инсульта была снижена на 36% ($p=0,003$), нефатального ИМ – на 33% ($p<0,05$), транзиторных ишемических атак – на 25% ($p<0,05$), а частота развития сердечной недостаточности на 54% ($p<0,001$) [46]. Но у пациентов старшей группы ≥ 80 лет единственным положительным показателем было снижение частоты развития нефатального инсульта [30]. Необходимо отметить положительное влияние тиазидных диуретиков на проявления остеопороза, признаки которого отмечаются у 2/3 женщин старших возрастных групп – при этом происходит 30% снижение случаев перелома костей, связанных с остеопорозом [35].

В исследовании Syst-Eur (European Trial on Systolic Hypertension Study in the Elderly– Систолическая гипертония в Европе) 4695 больных получали лечение пролонгированным АК - нитрендипином с добавлением ИАПФ - эналаприла и диуретика - гидрохлортиазида (ГХТ) для достижения целевого уровня АД. В итоге относительный риск развития инсультов был снижен на 42% ($p<0,003$) [48]. Однако снижение сердечно-сосудистой смертности было незначительным, а на смертность от всех причин лечение не повлияло [48, 51].

В исследовании - The Syst-China trial больные также получали нитрендипин, при этом относительный риск развития инсультов был снижен на 38% ($p<0,01$), смерти от всех причин – на 39%, от ССЗ – на 39%, а фатальных и нефатальных ССО – на 37% ($p<0,003$) [39]. Необходимо отметить, что как в исследовании Syst-Eur, так и в исследовании Syst-China было отмечено уменьшение эффективности активной терапии в профилактике сердечно-сосудистой смертности у больных старшей возрастной группой [39, 46, 48].

В 1991 году опубликованы сведения о заболеваемости и смертности, полученные в рандомизированном исследовании старых пациентов с АГ – Swedish Trial on Old Patients with Hypertension (STOP-Hypertension), в которое включили 1627 больных в возрасте 70-84 года. Лечение БАБ и ГХТ снизило ССЗ и ССС, а также общую смертность [23].

В исследовании STOP-Hypertension-2 сравнивались эффекты различной АГТ, в выделенной субпопуляции 2280 пожилых больных с ИСАГ все препараты одинаково снижали АД и риск развития ИМ, внезапной смерти и сердечной недостаточности (СН), однако у больных, получающих ИРААС риск возникновения инсультов был достоверно ниже на 25% ($p<0,01$) [25].

При анализе результатов исследования ALLHAT в подгруппе пациентов в возрасте ≥ 75 лет не выявлено достоверной разницы частоты смертельного и не смертельного ИМ, смертности от любых причин, ИБС и инсульта между группами диуретика - хлорталидона и АК - амлодипина, однако частота развития СН была достоверно ниже (на 22%) в группе диуретика. Не было отмечено достоверной разницы частоты первичных конечных точек и при сравнении групп хлорталидона и лизиноприла, однако отмечались пограничные различия в пользу диуретика в отношении частоты СН и комбинированной сердечно-сосудистой конечной точки [24].

Результаты исследований лечения пожилых пациентов с применением АРА II, БАБ и ИАПФ будут подробно представлены в следующей части обзора.

AGED PATIENTS AND HYPERTENSION: PECULIARITIES OF DISEASE AND TREATMENT

(PART 1)

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

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

Abstract. The first part of the review presents data on peculiarities of hypertension development and its progress in aged and senile patients. Medication and non-drug antihypertensive therapy are discussed. Modern recommendations for treatment of isolated systolic and systolic-diastolic hypertension are analyzed. The paper presents data on main significant clinical trials with diuretics and calcium antagonist application.

Key words: old age, hypertension, isolated systolic hypertension, anti hypertensive therapy.

Литература

1. Арабидзе Г.Г., Фагард Р., Петров В.В. и др. Изолированная систолическая гипертония у пожилых // Терапевт. арх. – 1996. – №11. – С. 77-82.
2. Белоусов Ю.Б., Леонова М.В. Особенности применения лекарств в гериатрической практике // Фарматека. – 2008. – №8. – С. 13-19.
3. Вишневский А.Г. Похвала старению // Отечественные записки. – 2005. – №3. – С. 78-96.
4. Еггирикс Т., Табютан Д. Старение населения в мире: история, механизм, тенденции // Современные проблемы старения населения в мире: тенденции, перспективы, взаимоотношения между поколениями. – М.:МАКС Пресс, 2004. – С. 9-33.
5. 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.

6. Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В., Тюлькина Е.Е. Следует ли лечить артериальную гипертонию у людей старческого возраста? Основные результаты исследования HUYVET // Клинич. фарм. и терапия. – 2008. – №3. – С. 15-22.
7. Моисеев С.В. Валсартан: от реалий клинической практики к новым возможностям // Клинич. фарм. и терапия. – 2009. – №3. – С. 72-77.
8. Преображенский Д.В. Артериальная гипертония у пожилых: особенности у патогенеза и лечения // Клинич. геронтология. – 2006. – №10. – С. 3-13.
9. Сафарова Г.Л. Демография старения: современное состояние и приоритетные направления исследований // Успехи геронтологии. – 2009. – Т. 22, №1. – С. 49-59.
10. Сафарова Г.Л. Демографические аспекты старения населения России // Отечественные записки. – 2005. – №3. – С. 110-123.
11. Сафарова Г.Л., Косолапенко Н.Г., Арутюнов В.А. Региональная дифференциация показателей старения населения России // Успехи геронтологии. – 2005. – Т. 16, №1. – С. 7-13.
12. Узунян Т.Г., Бороян Р.Г., Залвеян П.А. Особенности антигипертензивной терапии у пожилых больных изолированной систолической артериальной гипертонией // Кардиология. – 2008. – №12. – С. 59-64.
13. Шабалин А.В., Воевода М.И. Гериатрические аспекты кардиологии. – Новосибирск: Наука, 2003. – 156 с.
14. Шальнова С.А., Деев А.Д., Вихирева О.В. и др. Распространенность артериальной гипертонии в России: информированность, лечение, контроль // Профилактика заболеваний и укрепление здоровья. – 2001. – №2. – С. 3-7.
15. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and the European Society of Cardiology (ESC) // J. Hypertens. – 2007. – Vol. 25. – P. 1105-1187.
16. Appel L.J., Moore T.J., Obarzanek E. et al. For the DASH Collaborative Research Group. A Clinical trial effects of dietary patterns on blood pressure // N. Engl. J. Med. – 1997. – Vol. 336. – P. 1117-1124.

17. Baldacci E., Lugaressi S. Social expenditure and demographic evolution: a dynamic approach // *Genus*. - 1997. – №. 1-2. – P. 61-78.
18. Benetos A., Thomas F., Bean K. Prognostic value of systolic and diastolic blood pressure in treated hypertensive men // *Arch. Intern. Med.* – 2002. - Vol. 162. – P. 577-581.
19. Black H. The paradigm has shifted to systolic blood pressure // *J. Hypertens.* – 2004. - Vol. 22, Suppl. 2. – S. 409.
20. Calot G., Sardon J.-P. Les facteurs du vieillissement démographique // *Population*. - 1999. – №. 3. – P. 509-552.
21. Castelli W. Epidemiology of coronary heart disease: the Framingham study // *Am. J. Med.* – 1984. - Vol. 76. - P. 4-12.
22. Chobanian A., Bakris C., Black H. et al. The National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. The seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report // *JAMA*. – 2003. – Vol. 289. – P. 2560-2572.
23. Dahlof B., Lindholm L. H., Hansson L. et al. Morbidity and mortality in the Swedish Trial on Old Patients with Hypertension (STOP-Hypertension) // *Lancet*. - 1991. – Vol. 338. – P. 1281-1285.
24. Davis B., Filler L., Cutler J. et al. Role of diuretics in the prevention of heart failure: the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial // *Circulation*. – 2006. – Vol. 113. – P. 2201-2210.
25. Ekbom T., Linjer E., Hedner T. et al. Cardiovascular events in elderly patients with isolated systolic hypertension. A subgroup analysis of treatment strategies in STOP-Hypertension-2 // *Blood Press*. – 2004. – Vol. 13, №3. – P. 137-141.
26. Fagard R. Epidemiology of hypertension in the elderly // *Am. J. Geriatr. Cardiol.* – 2002. – Vol. 11. – P. 24-27.
27. Forette B. Hypertension in very old subjects // *Clin. Exp. Hypertens.* – 1999. – Vol. 21. – P. 917-925.
28. Golini A. Demographic trends and aging in Europe. Prospects problems and policies // *Genus*. – 1997. – №. 3-4. – P. 33-74.

29. Griffith T., Klassen P., Franklin S. Systolic hypertension: An overview // *Am. Heart J.* – 2005. - Vol. 149. - P. 769-775.
30. Gueyffier F., Froment A., Couton M. New meta-analysis of treatment trial of hypertension: improving the estimate of therapeutic benefit // *J. Hum. Hypertens.* – 1996. – Vol. 10. – P. 1-8.
31. Hozawa A., Ohkudo T., Nagai K. et al. Prognosis of isolated systolic and diastolic hypertension assessed by self-measured blood pressure at home: the OHASAMA study // *J. Hypertens.* – 2000. – Vol. 18, Suppl. 2. – S. 38.
32. Kannel W. Elevated systolic blood pressure as a cardiovascular risk factor // *Am. J. Cardiol.* – 2000. – Vol. 85. – P. 251-255.
33. Kannel W.B, Gordon T. Evaluation of cardiovascular risk in the elderly: The Framingham study // *Bull. N. Y. Acad. Med.* – 1978. – Vol. 54. – P. 573-591.
34. Kokkinos P.F., Narayan P., Collieran J.A. et al. Effects of regular exercise on blood pressure and left ventricular hypertrophy in African-American men with severe hypertension // *N. Engl. J. Med.* – 1995. – Vol. 333. – P. 1462-1467.
35. LaCroix A.Z., Ott S.M., Ichikawa L. et al. Low-dose hydrochlorothiazide and preservation of bone mineral density in older adults // *Ann. Intern. Med.* – 2000. – Vol. 133. – P. 515-526.
36. Langer R., Ganiats T., Barrett-Connor E. Paradoxical survival of elderly man with high blood pressure // *BMJ.* – 1989. – Vol. 298. – P. 1356-1358.
37. Laurent S., Cockcroft J., Van Bortel L. et al. On behalf of the European Network for Non-invasive Investigation of Large Arteries. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications // *Europ. Heart J.* – 2006. – Vol. 27. – P. 2588-2605.
38. Lewington S., Clarke R., Qizilbash N. et al. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality // *Lancet.* – 2002. – Vol. 360. – P. 1903-1913.
39. Liu L., Wang J., 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. – Vol. 16. – P. 1823-1829.

40. Lutz W., Sanderson W., Scherbov S.A. A Doubling of world population unlikely // *Nature*. – 2001. – Vol. 412. – P. 453-545.
41. Mattila K., Haavisto M., Rajala S. et al. Blood pressure and five year survival in the very old // *BMJ*. – 1988. – Vol. 296. – P. 887-889.
42. 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. The Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP) // *JAMA*. – 2000. – Vol. 284. – P. 465-471.
43. Sanderson W., Scherbov S.A. A New perspective on populating aging // *Demographic. Res.* – 2007. – Vol. 16, №. 2. – P. 27-58.
44. Satish S., Freeman D., Ray L. et al. The relationship between blood pressure and mortality in the oldest old // *J. Am. Geriatr. Soc.* – 2001. – Vol. 49, №4. – P. 367-374.
45. SHEP Cooperative Research Group. Prevention of heart failure by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension // *JAMA*. – 1997. – Vol. 278. – P. 212-216.
46. SHEP Cooperative Research Group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. Final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP) // *JAMA*. – 2001. – Vol. 285, №24. – P. 3255-3264.
47. Staessen J., Arneri A., Fagard R. Isolated systolic hypertension in the elderly // *J. Hypertens.* – 1990. – Vol. 8. – P. 393-405.
48. 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.
49. Staessen J., Gasowski J., Wang J. et al. Risks of untreated and treated isolated systolic hypertension in the elderly: meta-analysis of outcome trials // *Lancet*. – 2000. – Vol. 355. – P. 865-872.

50. Staessen J., O'Brien E., Atkins N. et al. The increase in blood pressure with age and body mass index is overestimated by conventional sphygmomanometry // *Am. J. Epidemiol.* – 1992. – Vol. 136. – P. 450-459.

51. Tuomilehto J., Rastenyte D., Birkenhager W.H. Effects of calcium channel blockade in older patients with diabetes and systolic hypertension: Systolic Hypertension in Europe Trial Investigators // *N. Engl. J. Med.* – 1999. – Vol. 340. – P. 677-684.

52. Whelton P.K. et al. Sodium reduction and weight loss in the Treatment of hypertension in older patients // *JAMA.* – 1998. – Vol. 279, №11. – P. 839-846; 878-879.

53. Wilkinson I., McEniery C. Arterial stiffness, endothelial function and novel pharmacological approaches // *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* – 2004. – Vol. 31. - P. 795-799.

54. Williams B., Poulter N., Brown. M. et al. British Hypertension Society guidelines for hypertension management 2004 (BHS-IV): summary // *BMJ.* – 2004. – Vol. 328: – P. 634-640.