

Высокое систолическое давление: акцент на эластические свойства артерий

Ж.Д.Кобалава, Ю.В.Котовская, М.А.Маркова, С.В. Виллевальде

Российский университет дружбы народов, ГКБ № 64

High Systolic Blood Pressure: focus on arterial elasticity

Zh.D. Kobalava, Yu.V. Kotovskaya, M.A. Markova, S.V. Villevalde

Russian University of People's Friendship, City Clinical Hospital No. 64

Цель. Классическим индексом для оценки эластических свойств артерий и аорты является скорость распространения пульсовой волны (СРПВ). СРПВ в аорте служит сильным независимым предиктором сердечно-сосудистой смертности у пациентов с артериальной гипертензией (АГ). Цель исследования – изучить состояние эластических свойств артерий у пожилых больных АГ, а также оценить эффективность и безопасность индапамида ретард 1,5 мг/сут. (Арифона® ретард) и его влияния на СРПВ у пациентов > 80 лет.

Материалы и методы. В исследование были включены 89 больных > 65 лет. С помощью скрининговой системы обследования сосудов измеряли СРПВ между плечом и голенью (СРПВba), между сонной и бедренной артериями (СРПВcf), сердечно-лодыжечный сосудистый индекс (СЛСИ), лодыжечно-плечевой индекс (ЛПИ). Шестнадцати пациентам > 80 лет, ранее не получавшим антигипертензивной терапии, был назначен Арифон® ретард в дозе 1,5 мг один раз в сутки на протяжении 12 недель в качестве монотерапии. До начала и в конце периода наблюдения исследовались показатели СРПВ.

Результаты. Максимальные значения СРПВ и СЛСИ наблюдались у пациентов > 80 лет, по сравнению с более молодыми. Установлена достоверная взаимосвязь между СРПВba и возрастом ($r=0,49$), уровнем систолического артериального давления (САД) ($r=0,54$) и пульсового АД (ПАД) ($r=0,53$), между СРПВcf и САД ($r=0,62$), ПАД ($r=0,66$) и диастолическим АД (ДАД) ($r=-0,48$). Корреляции между СЛСИ и АД не выявлено. На фоне лечения Арифоном® ретард отмечено достоверное снижение САД и ПАД без развития ортостатической гипотонии. Прием препарата сопровождался уменьшением СРПВba, СРПВcf. СЛСИ достоверно не изменился.

Заключение. У больных АГ >80 лет с жесткими сосудами лечение Арифоном® ретард приводило к хорошо переносимому снижению САД и ПАД, уменьшению СРПВ в аорте. СЛСИ не зависел от уровня АД и не изменялся на фоне лечения.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, очень пожилые пациенты, скорость распространения пульсовой волны, эластичность артерий, диуретики.

Aim. Pulse wave velocity (PWV) is a classic index for arterial and aortal elasticity assessment. Aortal PWV is a strong independent predictor of cardiovascular mortality in patients with arterial hypertension (AH). The aim of the study was to investigate arterial elasticity in the elderly AH patients, as well as to assess the effectiveness, safety, and PWV effects of indapamide retard 1,5 mg (Arifon retard) in individuals aged over 80 years.

Material and methods. The study included 89 patients aged over 65 years. Using vascular screening system VS-1000 VaSera, Fukuda Denshi, Japan, brachial-ankle PWV (PWVba), carotid-femoral PWV (PWVcf), cardio-ankle vascular index (CAVI), ankle-brachial index (ABI) were determined. Sixteen patients aged over 80 years, not treated with antihypertensive medications before, were administered Arifon retard (1,5 mg once per day) as 12-week monotherapy. At baseline and in the end of the follow-up period, PWV parameters were measured.

Results. Maximal PWV and CAVI values were registered in patients aged over 80 years, comparing to younger participants. There were significant associations between PWVba and age ($r=0,49$), systolic blood pressure (BP) ($r=0,54$) and pulse BP ($r=0,53$), between PWVcf and systolic BP ($r=0,62$), pulse BP ($r=0,66$) and diastolic BP ($r=-0,48$). There was no correlation between CAVI and BP. Arifon retard treatment associated with significant reduction of systolic and pulse BP, without orthostatic hypotension development, as well as with PWVba and PWVcf decrease. CAVI did not change significantly.

Conclusion. In AH patients aged over 80 years, with decreased vascular elasticity, Arifon retard treatment resulted

© Коллектив авторов, 2006

Тел.: (495) 135-91-77

e-mail: kotovskaya@bk.ru

in well-tolerated reduction of systolic BP, pulse BP, and aortal PWV. CAVI was independent of BP level and did not change during the treatment.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, очень пожилые пациенты, скорость распространения пульсовой волны, эластичность артерий, диуретики.

Одним из ключевых моментов патогенеза артериальной гипертензии (АГ), особенно изолированной систолической (ИСАГ), в пожилом возрасте является снижение эластичности артерий. С высокой жесткостью сосудистой стенки частично связывают и трудности контроля систолического артериального давления (САД) у этой категории пациентов.

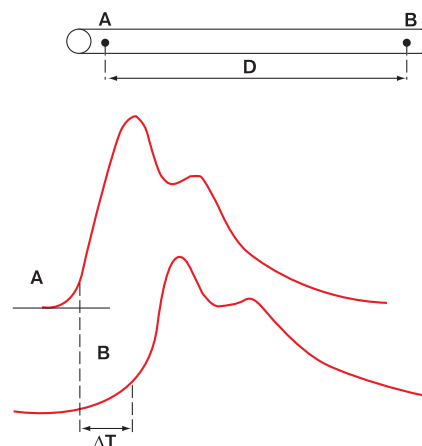
Классическим показателем для оценки эластических свойств артерий и аорты является скорость распространения пульсовой волны (СРПВ). Исследования последних лет показали, что СРПВ в аорте является сильным предиктором сердечно-сосудистой смертности у пациентов с АГ независимо от возраста, АД и наличия гипертрофии миокарда левого желудочка (ГЛЖ), хронической почечной недостаточности [1-4].

В отсутствии широких возможностей для неинвазивного измерения аортального АД [5], СРПВ можно рассматривать в качестве доступного метода оценки статуса центральных артерий и центрального АД. Исследование ASCOT-CAFE (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial – Conduit Artery Function Evaluation) [6] продемонстрировало, что, несмотря на сопоставимый эффект в отношении традиционно регистрируемого АД в плечевой артерии, эффекты антигипертензивной терапии могут быть разными в отношении центрального АД, и именно эта дифференциация может стать причиной различий сердечно-сосудистых исходов.

СРПВ может быть измерена на различных отрезках артериального дерева. Для этого необходимо зарегистрировать пульсовую волну в двух точках и измерить время задержки между волнами и расстояние между точками. СРПВ рассчитывается как отношение расстояния и времени (рисунок 1).

Для неинвазивной регистрации пульсовой волны могут использоваться ультразвук высокого разрешения, а также сфигмография и плетизмография. Поскольку аорта является основным компонентом эластичности артериального русла, каротидно-феморальная СРПВ (СРПВ_{cf}) используется как наиболее простой

воспроизводимый показатель для оценки жесткости центральных артерий [5,7].



Примечание: пульсовая волна регистрируется с помощью датчиков в точках А и В сосудистого русла; определяется время между появлением пульсовой волны в точках А и В и измеряется расстояние между ними; Δ – изменение показателя.

Рис. 1 Принцип измерения скорости распространения пульсовой волны.

Значение СРПВ как независимого фактора риска (ФР) развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) в общей популяции и во всех возрастных группах делает эту характеристику артериальной стенки привлекательной терапевтической целью.

Принимая во внимание зависимость СРПВ от АД представляет интерес поиск и исследование наиболее «очищенных» от влияния АД показателей эластических свойств артерий. С этой точки зрения вызывает интерес оценка так называемого сердечно-лодыжечного сосудистого индекса (СЛСИ), алгоритм расчета которого позволяет свести к минимуму влияние АД на СРПВ [8].

Необходимость и польза лечения ИСАГ у пожилых на сегодняшний день – хорошо доказанный факт [9]. Препаратами выбора в этой популяции пациентов являются тиазидные диуретики и антагонисты кальция.

Данные о сохранении значения АГ как ФР сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности у очень пожилых людей (>80 лет) противоречивы. В определенной мере трудности

оценки прогностического значения повышенного АД в этой возрастной группе могут быть объяснены ассоциацией низкого уровня АД с общим плохим состоянием здоровья, в т.ч. за счет онкологических заболеваний и деменции [10-14]. Неоднозначны сведения о пользе антигипертензивной терапии у этой категории людей: влияние лечения АГ у лиц ≥ 80 лет балансирует между возможным снижением риска сердечно-сосудистых, прежде всего сердечной недостаточности (СН) и цереброваскулярных событий и увеличением смертности [15].

Более определенная информация о пользе лечения очень пожилых больных АГ, по-видимому, будет получена после завершения исследования HYVET (Hypertension in the Very Elderly Trial). Базовым антигипертензивным препаратом в данной программе является Арифоном ретард (Сервье) — тиазидоподобный диуретик с доказанным органопротективным потенциалом и оптимальным профилем безопасности [16-18].

Целью исследования стало изучение состояния эластических свойств артерий у пожилых, а также оценка эффективности и безопасности Арифона и его влияния на СРПВ у пациентов > 80 лет.

Материал и методы

В исследование были включены 89 больных АГ > 65 лет (35 из них были > 80 лет), с САД ≥ 140 мм рт.ст., без анамнеза инфаркта миокарда и клинических призна-

ков СН III-IV функциональных классов, согласно классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA), с фракцией выброса $< 40\%$ (таблица 1). В исследование не включали пациентов с тяжелой сопутствующей патологией. 54 (60,6%) пациентов получали антигипертензивную терапию, в т.ч. 48 (53,9%) — комбинированную.

Состояние сосудистого русла исследовали с помощью скрининговой системы обследования сосудов VS-1000 VaSera, Fukuda Denshi, Япония. Манжеты накладывали на четыре конечности, устанавливали датчики электрокардиограммы и фонокардиограммы, а также датчики на область сонного треугольника и пульсации бедренной артерии. Оценивали СРПВ между плечом и голенью (СРПВba), лодыжечно-плечевой индекс (ЛПИ).

16 пациентам > 80 лет, ранее не получавшим антигипертензивной терапии, не имеющих противопоказаний для назначения тиазидных диуретиков, без признаков ортостатической гипотонии был назначен Арифон® ретард 1,5 мг один раз в сутки. Пациенты получали препарат на протяжении 12 недель в качестве монотерапии. Больных приглашали на контрольные визиты с интервалом 2 недели в течение первого месяца наблюдения, затем — 1 раз в 4 недели. На каждом визите производилось клиническое измерение АД в положении сидя и стоя через 2 минуты после перехода в вертикальное положение. Перед назначением препарата, через 4 и 12 недель исследовали содержание калия и креатинина в сыворотке крови с целью контроля безопасности лечения. До начала и в конце периода наблюдения исследовали сосуды по описанной выше методике.

При статистической обработке материала использована программа Statistica 6.0. Данные представлены в виде $M \pm SD$. Различия и корреляционные взаимосвязи считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты

Достоверных различий по уровню АД между группами, выделенными в зависимости от возраста, не отмечено. Максимальные значе-

Таблица 1

Общая характеристика обследованных (n=89)

Показатель	Показатель
Мужчины/женщины	30/59
Возраст, годы	73,4 $\pm$ 8,9
САД, мм рт.ст.	156,0 $\pm$ 6,4
ДАД, мм рт.ст.	81,5 $\pm$ 3,3
ПАД, мм рт.ст.	72,4 $\pm$ 4,8
ЧСС, уд/мин	66,7 $\pm$ 5,4
Индекс массы тела, кг/м ²	27,4 $\pm$ 1,8
Курение, n (%)	18 (20,2%)
Сахарный диабет 2 типа, n (%)	14 (15,7%)
ОХС сыворотки, ммоль/л	5,6 $\pm$ 1,1
ХС-ЛВП, ммоль/л	1,0 $\pm$ 0,3
Триглицериды, ммоль/л	1,8 $\pm$ 0,9
ХС-ЛНП, ммоль/л	3,8 $\pm$ 1,2
Креатинин, мкмоль/л	96,9 $\pm$ 12,0

Примечание: ДАД — диастолическое АД, ПАД — пульсовое АД, ЧСС — частота сердечных сокращений, ОХС — общий холестерин, ХС ЛВП — холестерин липопротеидов высокой плотности, ХС ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности.

Таблица 2

Показатели состояния сосудов у больных АГ в зависимости от возраста

	СРПВba, м/с	СРПВcf, м/с	СЛСИ	ЛПИ
Все пациенты (n=89)	16,5±4,7	10,4±3,0	10,0±3,1	1,0±0,14
65-69 лет (n=24)	14,7±3,4	9,4±2,1	8,3±1,7	1,02±0,14
70-79 лет (n=30)	15,8±3,7	10,2±2,0	9,9±2,4	1,0±0,18
>80 лет (n=35)	18,7±4,8*	11,9±2,4*	10,8±3,2*	0,97±0,19

Примечание: * p<0,05 достоверность различий по сравнению с группой 65-69 лет

ния СРПВ и СЛСИ наблюдались у наиболее старших пациентов, при этом обнаруживался определенный параллелизм между изменением традиционного показателя эластичности артерий СРПВ и новым показателем СЛСИ (таблица 2).

При корреляционном анализе установлена достоверная взаимосвязь между СРПВba и возрастом ($r=0,49$), уровнем САД ($r=0,54$) и ПАД ($r=0,53$). СРПВcf достоверно, но несколько слабее коррелировала с возрастом ($r=0,34$), и сильнее с уровнем АД — для САД $r=0,62$, ПАД $r=0,66$, для ДАД $r=-0,48$. Коэффициенты корреляции для СЛСИ с указанными параметрами составили: с возрастом $r=0,32$ ($p<0,05$), с САД $r=0,27$ ($p>0,05$) и ПАД $r=0,31$ ($p>0,05$), что подтвердило наличие менее сильной взаимосвязи между СЛСИ и уровнем АД, чем для СРПВ.

Ни один из пациентов в группе наблюдения не предъявлял жалоб на перемежающуюся хромоту. Значения ЛПИ $< 0,9$, свидетельствующие о поражении периферических артерий, были обнаружены у 4 пациентов: у 1 в группе 65-

69 лет, 1 — 70-79 лет, и 2 > 80 лет. Выявленные низкие значения ЛПИ составляли 0,78-0,89. У 2 пациентов > 80 лет регистрировались высокие значения ЛПИ — 1,26 и 1,27, близкие к критерию «несжимаемых» сосудов.

Для СРПВba, СРПВcf и СЛСИ взаимосвязь с показателями липидного обмена, глюкозы и креатинина сыворотки отсутствовала.

Динамика показателей АД, СРПВ и СЛСИ на фоне монотерапии Арифеном® ретард у больных старше 80 лет представлена в таблице 3. На фоне лечения Арифеном® ретард отмечено достоверное снижение САД и ПАД в положении сидя и стоя, в то время как изменение ДАД было недостоверно. Ни у одного из пациентов не отмечено развития ортостатической гипотонии (снижение САД при переходе в вертикальное положение > 20 мм рт. ст. и/или ДАД > 10 мм рт. ст.) или появления новых жалоб на головокружение при вставании.

Прием препарата сопровождался уменьшением СРПВba и СРПВcf. СЛСИ достоверно не изменился.

Таблица 3

Динамика показателей АД, состояния сосудистой стенки на фоне монотерапии Арифеном® ретард в течение 12 недель у больных >80 лет (n=16)

	Исходно	Через 12 недель
Сидя		
САД, мм рт. ст.	163,9±4,6	146,3±3,8*
ДАД, мм рт. ст.	83,8±5,0	79,4±4,2
ПАД, мм рт. ст.	79,4±3,8	67,2±2,6*
ЧСС, уд/мин	66,7±5,4	68,2±4,9
Стоя		
САД, мм рт. ст.	166,4±6,2	148,7±7,2*
ДАД, мм рт. ст.	85,7±4,9	80,8±5,1
ЧСС, уд/мин	70,7±3,4	68,2±4,5
СРПВba, м/с	19,8±4,2	15,2±2,9*
СРПВcf, м/с	11,3±2,8	8,6±2,3*
СЛСИ	10,6±3,3	10,8±3,1
Калий, ммоль/л	4,4±0,2	4,1±0,1
Креатинин, мкмоль/л	93,2±12,4	99,8±14,2

Примечание: *p<0,05 по сравнению с исходным

На фоне лечения содержание калия и креатинина в сыворотке существенно не изменилось, случаев гипокалиемии не отмечено.

Таким образом, лечение Арифоном® ретард пациентов > 80 лет сопровождалось достоверным хорошо переносимым снижением САД и ПАД и уменьшением СРПВ.

Обсуждение

Интерес к изучению эластических свойств сосудов в последние годы связан с рядом причин. Претерпели значительную эволюцию взгляды на значение для прогноза САД и ДАД. Доказаны ведущая роль САД как более значимого ФР развития ССО по сравнению с ДАД у лиц >50 лет, а также важное значение ПАД как независимого маркера сердечно-сосудистого риска [19-21]. Контроль САД, особенно у пожилых, достигается труднее, чем ДАД, и это, в значительной мере, связано со сложной патофизиологией САД, ключевую роль в которой играют эластические свойства артерий.

СРПВ служит классическим маркером жесткости артерий [5,7]. Во время систолы сокращение желудочков и выброс крови в восходящую аорту растягивают стенку аорты и генерируют пульсовую волну, распространяющуюся вдоль артериального дерева. СРПВ зависит от артериальной растяжимости и жесткости: чем больше ригидность сосудистой стенки и меньше ее растяжимость, тем больше СРПВ. В свою очередь, высокая СРПВ означает раннее, уже в систолу, появление отраженной волны. Основная физиологическая функция отраженной волны, которая при сохраненных эластических свойствах артерий появляется в диастолу, — поддержание уровня ДАД для обеспечения коронарного кровотока. Смещение отраженной волны в систолу приводит к снижению ДАД и росту центрального САД, повышению нагрузки на ЛЖ сердца с развитием ГЛЖ. Сочетание этих двух факторов в условиях измененных коронарных артерий значительно повышает риск ишемических событий со стороны сердца. Кроме того, высокое центральное САД ассоциируется с повышением риска инсульта (рисунки 2,3).

Наиболее важными факторами, влияющими на СРПВ, являются возраст, АД и в меньшей степени пол. Эти параметры ответственны при-

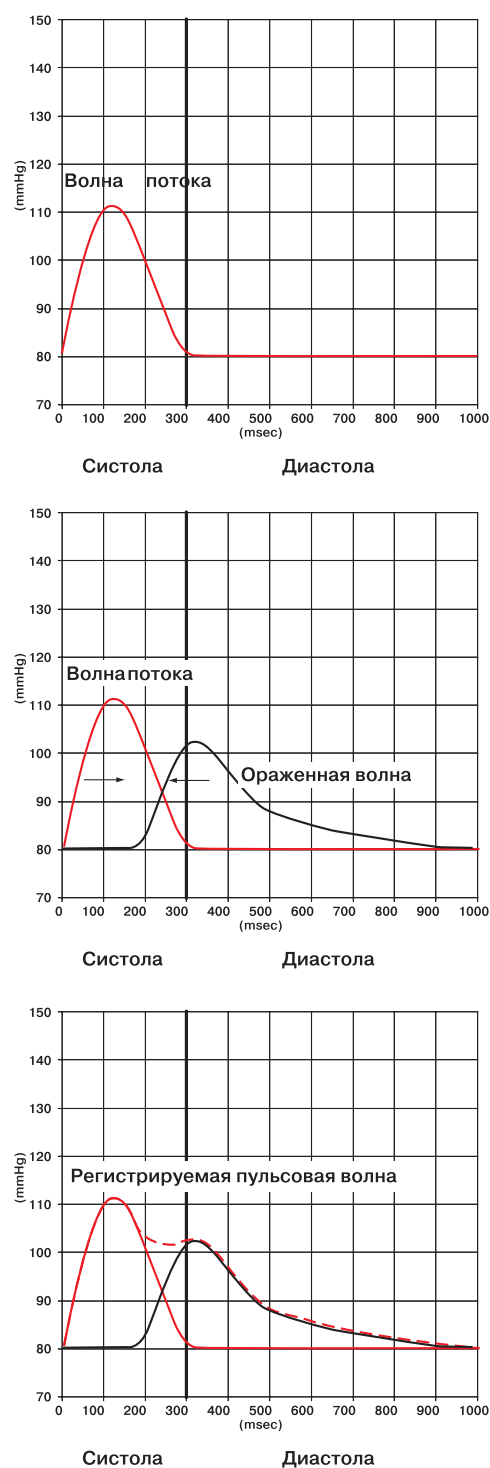
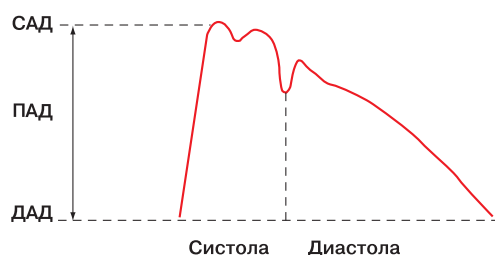
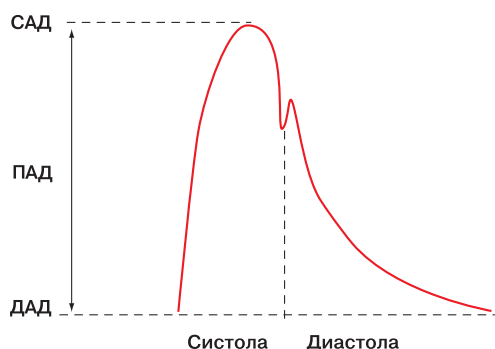


Рис.2 Составляющие пульсовой волны

близительно за 50% вариабельности СРПВ [22]. В эпидемиологических исследованиях показано, для того, чтобы судить по СРПВ о жесткости стенки артерий необходимо коррелировать этот показатель по возрасту и величине АД. Такая коррекция имеет значение до 70-летнего возраста. У людей > 70 лет СРПВ зависит исключительно от уровня АД, но не от возраста [2].



Молодые. Волна отражения появляется в конце систолы. Нормальное САД, ДАД и ПАД (СПРВ = 8 м/с)



Пожилые. Волна отражения появляется в начале систолы. Высокое САД и ПАД, низкое ДАД (СПРВ=11 м/с)

Рис. 3 Вид пульсовой волны в зависимости от возраста

Данные, полученные в настоящем исследовании, показали, что даже среди пациентов пожилого возраста сохраняется градиент увеличения СРПВ: наиболее жесткими сосудами характеризуются пациенты > 80 лет. Коррекция СРПВ представляется желательной у этой категории больных в силу описанных выше патофизиологических последствий ее увеличения. В то же время именно эти пациенты представляют собой ту хрупкую группу, в которой особенно высок риск развития ортостатической гипотонии и других потенциальных нежелательных явлений антигипертензивной терапии. Лечение Арифеном® ретард сопровождалось безопасным хорошо переносимым снижением САД без чрезмерного уменьшения ДАД, что приводило к снижению ПАД.

Подобную динамику АД наблюдали на фоне Арифона® ретард в двойном слепом, плацебо-контролируемом исследовании X-CELLENT (The NatriliX SR versus CandE Sartan and amLodipine in the reduction of systolic blood pressure in hypertensive patients study) [23], где сравнивалась антигипертензивная эффективность и переносимость Арифона® ретард, амлодипина и кандесартана у больных АГ, в т.ч. ИСАГ. У

больных ИСАГ (n=388) в группе лечения Арифеном® ретард по сравнению с амлодипином и кандесартаном отмечено более выраженное снижение ПАД — на 17,4; 13,3 и 13,7 мм рт.ст. соответственно, вследствие меньшего влияния на уровень ДАД. На фоне терапии Арифеном® ретард у больных ИСАГ отсутствовала существенная динамика ДАД (+0,5 мм рт.ст.) по сравнению с исходными значениями, в отличие от терапии амлодипином и кандесартаном — снижение на 3,0 и 2,6 мм рт.ст., соответственно, при этом различия между Арифеном® ретард и амлодипином достоверны (p<0,05). По результатам суточного мониторинга АД Арифон® ретард по сравнению с амлодипином был более эффективен в отношении снижения САД — на 9,8 и 2,9 мм рт.ст. соответственно.

На фоне монотерапии достигнутое АД составило 146,3±3,8/79,4±4,2 мм рт.ст. Следует отметить, что вопрос о целевом уровне АД у пациентов очень пожилого возраста остается открытым в силу недостаточного количества данных крупных контролируемых исследований. В исследовании HYVET целевое АД у этой категории пациентов обозначено как < 150/80 мм рт.ст. [16].

На фоне приема Арифона® ретард достоверно снизилась СРПВba. Принимая во внимание, что СРПВcf отражает уровень центрального АД [4,5,7], уменьшение этого показателя свидетельствует о снижении САД и ПАД в аорте. Такой эффект Арифона® ретард представляется весьма важным в свете исследования ASCOT-CAFE, в котором различия центрального САД на 4,3 мм рт.ст. и ПАД на 3,0 мм рт.ст. между режимами терапии привели к различию риска инсульта на 27% [6]. Применительно к больным > 80 лет в отношении инсульта и СН завершившиеся клинические исследования продемонстрировали пользу антигипертензивной терапии.

Для исследования состояния артерий был использован новый показатель — СЛСИ, алгоритм оценки которого предполагает меньшую зависимость от уровня АД — фактора, влияющего на СРПВ у пожилых [2,8]. Полученные результаты подтверждают меньшую зависимость СЛСИ от уровня АД по сравнению с традиционным показателем СРПВ. Отсутствие динамики этого показателя на фоне лечения также косвенно подтверждает, что он отражает именно состояние сосудистой стенки, значи-

тельно и необратимо измененной у лиц очень пожилого возраста.

Таким образом, у больных АГ >80 лет с жесткими сосудами лечение Арифоном® ретард вызывало хорошо переносимое снижение САД

и ПАД, уменьшение СРПВ в аорте, что потенциально связано с уменьшением риска развития инсульта и СН у этой категории больных. СЛСИ не зависел от величины АД и не изменялся на фоне лечения.

Литература

- Blacher J, Asmar R, Djane S, et al. Aortic pulse wave velocity as a marker of cardiovascular risk in hypertensive patients. *Hypertension* 1999; 33: 1111-7.
- Meaume S, Rudnichi A, Lynch A, et al. Aortic pulse wave velocity: an independent marker of cardiovascular risk. *J Hypertens* 2001; 19: 871-7.
- Blacher J, Guerin A, Pannier B, et al. Impact of aortic stiffness on survival in end-stage renal failure. *Circulation* 1999; 99: 2434-9.
- Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R, et al. Aortic stiffness as an independent predictor of all-cause mortality in hypertensive patients. *Hypertension* 2001; 37: 1236-41.
- Nichols WW, O'Rourke M. McDonald's Blood Flow in the Arteries. Theoretical, Experimental and Clinical Principles. 4th ed. London, UK: Arnold Publishers 1998; 54-113; 201-22; 284-92; 347-401.
- The CAFE Investigators, for the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (ASCOT) Investigators. Differential Impact of Blood Pressure—Lowering Drugs on Central Aortic Pressure and Clinical Outcomes Principal Results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) Study. *Circulation* 2006; 113: NA.
- Asmar R. Arterial Stiffness and pulse wave velocity. Clinical Implications. Elsevier. Paris 1999; 167 p.
- Yambe T, Yoshizawa M, Saijo Y, et al. Brachio-ankle pulse wave velocity and cardio-ankle vascular index (CAVI). *Biomed Pharmacother* 2004; 58(Suppl 1): S95-8.
- 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.
- Kannel WB. Role of blood pressure in cardiovascular morbidity and mortality. *Prog Cardiovasc Dis* 1974; 17: 5-24.
- Langer RD, Ganiats TG, Barrett-Connor E. Paradoxical survival of elderly man with high blood pressure. *BMJ* 1989; 298: 1356-8.
- Mattila K, Haavisto M, Rajala S, et al. Blood pressure and five year survival in the very old. *BMJ* 1988; 296: 887-9.
- Forette B. Hypertension in very old subjects. *Clin Exp Hypertens* 1999; 21: 917-25.
- Satish S, Freeman DH Jr, Ray L, Goodwin JS. The relationship between blood pressure and mortality in the oldest old. *J Am Geriatr Soc* 2001; 49(4): 367-74.
- 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.
- 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.
- Gosse P, Sheridan P, Zannad F, et al. Regression of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients treated with indapamide SR 1.5 mg versus enalapril 20 mg: the LIVE study. *J Hypertens* 2000; 18: 1465-75.
- Marre M., Puig JG, Kokot F, et al. Equivalence of indapamide SR and enalapril on microalbuminuria reduction in hypertensive patients with type 2 diabetes: the NESTOR Study. *J Hypertens* 2004; 22: 1613-22.
- Franklin SS, Kahn SA, Wong ND, et al. Is pulse pressure useful in predicting risk for coronary heart disease? The Framingham Study. *Circulation* 1999; 100: 354-60.
- Kannel WB, Vasan R, Levy D. Is the relation of systolic blood pressure to risk of cardiovascular disease continuous and graded or are there critical values? *Hypertension* 2003; 42(4): 453-6.
- Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002; 360: 1903-13.
- Safar ME, Henry O, Meaume S. Aortic Pulse Wave Velocity: An Independent Marker of Cardiovascular Risk. *Am J Geriatr Cardiol* 2002; 11(5): 295-8.
- London G, Schmiede R, Calvo C. Indapamide SR antihypertensive efficacy vs candesartan and amlodipine in isolated systolic hypertensive patients: the X-cellent ISH substudy. *J Hypertens* 2004; 22 (Suppl.2): S384/S113.

Поступила 16/06-2006