

ЛЕЧЕНИЕ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ В ПРЕКЛОННОМ ВОЗРАСТЕ: ОТ ОТРИЦАНИЯ ДО ПРИЗНАНИЯ НЕОБХОДИМОСТИ

Проф. С. Г. КАНОРСКИЙ, Т. Г. ПОРШИНА

TREATMENT OF ARTERIAL HYPERTENSION IN ELDERLY:
FROM DENIAL TO ADMISSION OF THE NECESSITY

S. G. KANORSKY, T. G. PORSHINA

Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Российская Федерация

Представлен анализ результатов клинических исследований антигипертензивной терапии у пожилых пациентов, позволяющий сделать заключение о целесообразности ее проведения даже после достижения 80-летнего возраста.

Ключевые слова: антигипертензивная терапия, клинические исследования, пожилой возраст.

The analysis of the findings of clinical research of antihypertensive therapy in elderly patients, which allowed to conclude about the necessity about the expediency of its administration even in patients over 80, is presented.

Key words: antihypertensive therapy, clinical investigations, elderly age.

По мнению экспертов ВОЗ, артериальная гипертензия (АГ) является наиболее распространенной причиной предотвратимой смерти в экономически развитых странах [1]. В свою очередь самым важным фактором риска АГ и смерти от сердечно-сосудистых осложнений остается пожилой возраст [2].

Актуальность проблемы АГ в пожилом возрасте, очевидная уже сегодня, будет непрерывно возрастать. На это указывает постоянная тенденция к увеличению средней продолжительности жизни человека, наиболее ощутимая в экономически развитых странах. Так, согласно данным переписи населения, в США за период с 1990 по 2000 г. количество американцев старше 80 лет увеличилось на 31 % и, согласно прогнозам, через 20 лет достигнет 15 млн [3]. При этом распространенность АГ в пожилом возрасте неуклонно увеличивается. В Фремингемском исследовании было отмечено линейное повышение систолического артериального давления (АД) в возрасте от 30 до 84 лет. Диастолическое АД повышалось до 50–60 лет, после чего стабилизировалось или снижалось, в результате чего резко увеличивалось пульсовое АД — важнейший фактор риска осложнений АГ [4].

Распространенность АГ в США составляет 54 % в возрасте 60–69 лет, 64 % — 70–79 лет, и 65 % — 80 лет и старше. В России эти показатели у мужчин и женщин в возрасте 60–69 лет — 59,9 и 73,6 %, старше 70 лет — 77 и 72 % соответственно [5]. Исключительно высокая частота АГ в пожилом и старческом возрасте позволяла долгое время считать ее «возрастной нормой», а «иде-

альное» систолическое АД рассчитывать по формуле $(100 + \text{возраст в годах}) \text{ мм рт. ст.}$ С другой стороны, в Фремингемском проекте наличие АГ постоянно ассоциировалось с повышением риска сердечно-сосудистых осложнений до 74-летнего возраста [6].

Уже в начале 80-х годов XX в. накапливавшиеся результаты плацебоконтролируемых исследований не только при тяжелой, но и при умеренной АГ показали, что выгоды антигипертензивной терапии настолько очевидны, что далее сравнивать ее с плацебо неэтично [7]. Длительное применение антигипертензивных препаратов различных классов позволяет достигать снижения частоты инсультов в среднем на 35–40 %, инфаркта миокарда — на 20–25 %, заболеваемости хронической сердечной недостаточностью — более чем на 50 % [8]. У больных с систолическим АД 140–159 и диастолическим АД 90–99 мм рт. ст., имеющих другие факторы риска атеросклероза, стойкое снижение систолического АД на 12 мм рт. ст. на протяжении 10 лет позволяет предупредить один смертельный исход на каждых 11 леченных пациентов. При наличии сердечно-сосудистых заболеваний или поражения органов-мишеней АГ такое же снижение АД позволяет предупредить один смертельный исход на 9 леченных пациентов [9].

Однако в нескольких исследованиях у лиц старческого возраста выявлялась парадоксальная обратная зависимость между уровнем АД и смертностью. Например, у 561 человека в возрасте 85 лет и старше (средний возраст 88 лет) в течение 5-летнего наблюдения самая высокая смертность отмечалась в группе с наименьшим

систолическим и диастолическим АД [10]. Напротив, лучшая 5-летняя выживаемость (59%) регистрировалась при систолическом АД 160 мм рт. ст. и выше, диастолическом АД 90 мм рт. ст. и выше, тогда как среди остальных людей оставалось в живых 28%. Более того, у обследованных с самым высоким систолическим АД (более 200 мм рт. ст.) прогноз жизни оказался лучше, чем при «нормальном» его уровне (140–159 мм рт. ст.).

Подобные результаты отмечались и в других исследованиях 80-х годов [11, 12]. В дальнейшем также сообщалось об улучшении выживаемости людей старческого возраста (75–80 лет и старше) при более высоком АД, особенно диастолическом, при наблюдении в течение 3–5 лет [13–15]. Все эти данные были подвергнуты критике, поскольку более низкое АД в старческом возрасте могло являться проявлением тяжелого заболевания, например онкологического, которое и обуславливало повышение смертности [6].

В крупном исследовании у 3567 пожилых жителей Бостона более высокое систолическое АД предсказывало линейное увеличение смертности от сердечно-сосудистых причин и общей смертности после исключения «случайных» летальных исходов в первые 3 года 10,5-летнего наблюдения. Вместе с тем повышение диастолического АД предсказывало линейное увеличение сердечно-сосудистой, но не общей смертности [16, 17].

Принципиально важные данные удалось получить в Фремингемском исследовании при разделении людей старше 75 лет на имевших и не имевших серьезной сердечно-сосудистой патологии [18]. В первой группе смертность от сердечно-сосудистых причин имела U-образную зависимость от уровня систолического АД, возрастая как при его увеличении, так и при снижении менее 120 мм рт. ст. независимо от пола. У обследованных без тяжелого сердечно-сосудистого заболевания сердечно-сосудистая и общая смертность линейно возрастала параллельно увеличению АД также независимо от пола. Авторы этого исследования сделали вывод о повышении смертности у людей старше 75 лет с низким АД вследствие наличия в этом возрасте во многих случаях выраженной сердечно-сосудистой патологии. В дополнении к этому при 5–7-летнем наблюдении за 835 жителями Голландии в возрасте 85 лет и старше было показано, что обратная зависимость между уровнем АД и смертностью исчезает после исключения влияния фактора «крайне слабого здоровья» [19].

Потенциальный риск артериальной гипертензии не ограничивается увеличением сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности, но также включает снижение когнитивных функций мозга, развитие сосудистой и/или дегенеративной деменции [6]. В целом негативное влияние АГ, вероятно, сохраняется и в преклонном возрасте. Однако целесообразность антигипертензивной терапии таких пациентов требует доказательств,

полученных в крупных рандомизированных проспективных исследованиях.

В проекте EWPHE у 840 больных старше 60 лет сравнивалась эффективность диуретиков гидрохлортиазида и триамтерена, при необходимости в комбинации с препаратом центрального действия метилдопой, по сравнению с плацебо в течение в среднем 4,7 года. В группе активной терапии наблюдалось существенное снижение частоты смертельных сердечно-сосудистых и не-смертельных цереброваскулярных осложнений, уменьшались смертность от инфаркта миокарда и общая смертность. На фоне проводимого лечения выявлялась U-образная зависимость между смертностью и уровнем систолического АД, а более низкое диастолическое АД сопровождалось повышенной смертностью. Существенной пользы антигипертензивной терапии у небольшого количества больных старше 80 лет продемонстрировать не удалось [20, 21].

В шведском проекте STOP-Hypertension приняли участие 1627 пациентов в возрасте от 70 до 84 лет. Бета-адреноблокаторы атенолол, метопролол или пиндолол, а также диуретики гидрохлортиазид и амилорид в монотерапии или комбинации сопоставлялись с плацебо. Снижение АД до 167/87 мм рт. ст. по сравнению со 186/96 мм рт. ст. в группе плацебо обеспечивало уменьшение риска всех сердечно-сосудистых осложнений на 40% ($p = 0,0031$), инсультов — на 47% ($p = 0,0081$), общей смертности — на 43% ($p = 0,0079$). Столь выраженные преимущества активной терапии заставили завершить исследование досрочно, когда средняя продолжительность лечения составляла 25 мес. Однако польза антигипертензивного лечения бета-адреноблокаторами и диуретиками прослеживалась только до возраста 73 года [22].

Ранние исследования, казалось, указывали, что уровень диастолического АД точнее предсказывает риск сердечно-сосудистых осложнений и соответственно его коррекция более важна по сравнению с систолическим АД. С патофизиологических позиций, действительно, АД никогда не бывает ниже диастолического, а систолическое отмечается всего несколько миллисекунд в течение каждого сердечного цикла [3]. Однако согласно обобщенным данным 61 исследования, охватившего почти 1 млн человек, уровень систолического АД предсказывал 89% случаев развития инсульта и 93% кардиальных осложнений, в то время как прогностическая ценность диастолического АД составляла 83 и 73% соответственно [22]. По данным J. Staessen et al. [23], почти все предотвращенные сердечно-сосудистые осложнения в проведенных за последние годы клинических исследованиях можно объяснить достигавшимися различиями в уровне систолического АД между рандомизированными группами.

Три крупных клинических исследования были специально посвящены лечению изолированной систолической АГ, наиболее часто встречающейся

в пожилом возрасте. В первом из них — SHEP — у 4736 больных в возрасте 60 лет и старше с систолическим АД 160–219 (в среднем 170) мм рт. ст. и диастолическим АД ниже 90 (в среднем 77) мм рт. ст. проводилось лечение диуретиком хлорталидоном или плацебо. При средней продолжительности терапии 4,5 года в группе хлорталидона удалось достичь снижения риска инсульта на 36% ($p = 0,0003$), инфаркта миокарда и коронарной смерти — на 27%, общей смертности — на 13%, а также уменьшения потребности в проведении операций реваскуляризации миокарда. Эти результаты обеспечивались различиями в уровне АД 143/68 против 155/72 мм рт. ст. при применении диуретика и плацебо соответственно [24]. Все типы инсульта предотвращались одинаково эффективно и более успешно при достижении уровня систолического АД менее 150 мм рт. ст. по сравнению с его уровнем менее 160 мм рт. ст. [25]. Риск развития сердечной недостаточности в группе активной терапии снижался на 49% [26].

В исследовании SHEP впервые участвовала большая группа из 650 больных в возрасте 80 лет и старше, у которых предотвращение инсульта под влиянием антигипертензивной терапии неожиданно оказалось особенно эффективным по сравнению с более молодыми пациентами [24].

Второе подобное исследование лечения изолированной систолической АГ — Syst-Eur — проводилось в Европе с участием 4695 больных в возрасте 60 лет и старше, в среднем 70,2 года. На фоне немедикаментозных мероприятий (снижение избыточной массы тела, ограничение потребления соли и алкоголя) проводилось лечение дигидропиридиновым антагонистом кальция нитрендипином, при необходимости в комбинации с эналаприлом и/или диуретиком гидрохлортиазидом или плацебо. В группе активной терапии систолическое и диастолическое АД снижались на 23 и 7 мм рт. ст. соответственно, но частота смертельных исходов от всех причин (–14%; $p = 0,22$), сердечно-сосудистых причин (–27%; $p = 0,07$) и инфаркта миокарда (–56%; $p = 0,08$) уменьшалась недостоверно. Вместе с тем риск инсульта снижался статистически значимо — на 42% ($p = 0,003$), из-за чего исследование было остановлено досрочно при средней продолжительности лечения 2 года [27, 28].

В Syst-Eur был включен 441 больной в возрасте 80 лет и старше, и в этой группе польза антигипертензивной терапии оказалась меньшей, чем у более молодых пациентов. У лиц старше 75 лет медикаментозное лечение не снижало смертности, но все еще предотвращало инсульт и кардиальные осложнения. Важным результатом исследования Syst-Eur оказалось уменьшение риска развития деменции в 2 раза в группе активной терапии [29]. Отдаленное наблюдение за больными, участвовавшими в проекте SHEP, также выявляло сокращение числа случаев деменции на фоне антигипертензивной терапии [30, 31].

Третье плацебоконтролируемое исследование систолической АГ — Syst-China — проводилось у 2394 жителей Китая, средний возраст которых составлял 66,5 лет. В группе активной терапии применялись дигидропиридиновый антагонист кальция нитрендипин, при необходимости в комбинации с каптоприлом и гидрохлортиазидом, что обеспечивало снижение АД на 9/3 мм рт. ст. Через 2 года лечения антигипертензивными препаратами отмечалось снижение частоты инсультов на 38% ($p = 0,01$), смертности от инсульта — на 58% ($p = 0,02$), сердечно-сосудистой смертности — на 39% ($p = 0,03$) и общей смертности — на 39% ($p = 0,003$) [32]. К сожалению, в сообщениях об исследовании Syst-China не упоминались количество участвовавших в нем больных в возрасте 80 лет и старше, а также результаты их лечения вплоть до последней публикации, посвященной этой работе [33].

Обобщенные в метаанализе результаты 8 плацебо-контролируемых клинических исследований, посвященных антигипертензивной терапии изолированной систолической АГ, были опубликованы J. Staessen et al. [34]. Средний возраст включенных в них 15 639 пациентов составлял 70 лет, а продолжительность лечения — 3,8 года. Исходное АД 174/83 мм рт. ст. снижалось в среднем на 10,4/4,1 мм рт. ст. При этом активная лекарственная терапия уменьшала риск инсульта на 30%, всех сердечно-сосудистых осложнений — на 26%, острых коронарных приступов — на 23%, общую смертность — на 23%. Анализ результатов соответствующих подгрупп пациентов в более современных исследованиях LIFE [35] и ALLHAT [36] не противоречит приведенным сведениям.

До настоящего времени не проведено ни одного специального крупного исследования у больных АГ в возрасте 80 лет и старше. Поэтому наибольший интерес представляют обобщенные данные 7 исследований, включавших столь пожилых больных АГ, в которых антигипертензивная терапия сравнивалась с плацебо [37]. В этой работе сообщается о 1670 пациентах, средний возраст которых был равен 83 годам, имевших исходное АД 180/84 мм рт. ст., причем 70% из них составляли женщины. Активное лекарственное лечение сопровождалось статистически значимым снижением риска развития инсульта на 34% ($p = 0,014$), хронической сердечной недостаточности — на 39% ($p = 0,01$) и всех сердечно-сосудистых осложнений — на 22% ($p = 0,01$). Недостоверно изменялись частота коронарных осложнений (–22%; $p = 0,21$), общая смертность (+6%; $p = 0,30$) и смертность от сердечно-сосудистых причин (+1%; $p = 0,93$). Авторы этой работы сделали заключение о необходимости проведения специального крупного рандомизированного исследования, посвященного оценке антигипертензивной терапии у людей старческого возраста. Вместе с тем уже продемонстрированное позитивное влияние такого лечения на заболеваемость является веским аргументом

против мнения о существовании возрастного порога, за которым АГ уже не нуждается в терапии.

Идея и методология такого исследования, получившего название HYVET, сформировались достаточно давно [38]. Учитывая в известной степени непредсказуемое влияние антигипертензивных препаратов на прогноз у больных в возрасте 80 лет и старше, выбор подходящей для них терапии оказался непростым. Первоначальный протокол исследования претерпевал изменения [39]. В соответствии с первым протоколом было зарегистрировано 1283 пациента с систолическим и диастолическим АД, превышавшим 160/95 мм рт. ст. Больных рандомизировали для приема диуретика бендрофлюметиазида ($n = 426$), ингибитора АПФ лизиноприла ($n = 431$) или плацебо ($n = 426$). Средний возраст пациентов составлял 84 года, 63% из них были женщинами, средний уровень АД — 181/100 мм рт. ст. Продолжительность лечения в этом пилотном проекте составляла всего 13 мес.

Уже в 2000 г. было принято решение о замене использованных препаратов диуретиком индапамид ретард и ингибитором ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) периндоприлом, который при необходимости мог использоваться для комбинированной терапии [39]. Однако результаты лечения первоначально избранными антигипертензивными средствами впервые были доложены в 2002 [40], а опубликованы в 2003 г. [41]. Оказалось, что бендрофлюметиазид и лизиноприл снижали риск инсульта на 53%, смертность от инсульта — на 43%, но общая смертность повышалась на 23%. Исследование HYVET продолжено по новому протоколу, в который планируется включить 2100 пациентов. Средняя продолжительность их лечения составит 5 лет, в течение которых прогнозируется снижение частоты развития инсульта в группе активной терапии на 35% при, вероятно, более благоприятном влиянии на общую смертность [39].

Несмотря на лишь предварительные и достаточно неоднозначные результаты проведенных исследований, основные принципы антигипертензивной терапии в пожилом возрасте сформулированы в ряде заключений групп экспертов [42–44]. В VII докладе Объединенного национального комитета США по выявлению и лечению АГ отмечается, что ее терапия (в том числе и систолической АГ) в пожилом возрасте проводится по общим правилам [43]. Во всех современных рекомендациях принят целевой уровень систолического АД менее 140 мм рт. ст., но указывается, что снижение диастолического АД ниже 70 и, особенно, 60 мм рт. ст. сопровождается ухудшением прогноза. Подчеркивается, что у пожилых больных имеется повышенный риск ортостатической гипотензии, требующий контроля АД и в положении стоя. В качестве антигипертензивных средств могут применяться диуретики, бета-адреноблокаторы, антагонисты

кальция, ингибиторы АПФ, блокаторы рецепторов ангиотензина II [42].

Вместе с тем отдельные группы авторитетных ученых указывают на необходимость учета особенностей влияния некоторых классов антигипертензивных препаратов на пожилых больных АГ. Так, F. Messerli et al. [45], основываясь главным образом на результатах исследования MRC [46], напоминают о неэффективности бета-адреноблокаторов в предотвращении развития инфаркта миокарда, снижении сердечно-сосудистой и общей смертности. T. Gress et al. [47] сообщили о повышении риска сахарного диабета при лечении бета-адреноблокаторами. M. Pahor et al. [48] отмечали, что лечение антагонистами кальция сопровождается увеличением риска инфаркта миокарда, сердечной недостаточности и суммы всех сердечно-сосудистых осложнений по сравнению с применением других классов антигипертензивных препаратов.

Какому классу антигипертензивных препаратов следует отдавать предпочтение при выборе терапии для пожилых пациентов с АГ? Согласно результатам двух крупных метаанализов, при эквивалентном снижении АД отдельными лекарственными средствами существенных различий в снижении риска сердечно-сосудистых осложнений не отмечается [23, 49]. Однако в третьей подобной работе B. Psaty et al. [50] показали, что до настоящего времени никакой класс антигипертензивных препаратов не доказал превосходства по сравнению с тиазидными диуретиками в отношении снижения АД и предотвращения развития сердечной недостаточности. Наконец, в наиболее обширном четвертом метаанализе W. Elliott [51] показано, что антагонисты кальция снижают частоту развития инсульта несколько эффективнее (на 8%), чем диуретики или бета-адреноблокаторы, однако явно (на 29%) уступают им в отношении уменьшения риска развития сердечной недостаточности.

В крупнейшем в истории исследовании антигипертензивной терапии ALLHAT участвовало более 42 000 больных АГ в возрасте старше 55 лет при средней продолжительности лечения 5 лет. Несмотря на то, что всего 6,5% включенных в него пациентов были в возрасте 80 лет и старше, их число примерно соответствовало общему количеству столь пожилых людей во всех ранее проведенных исследованиях [52]. Результаты лечения именно этой подгруппы больных еще не были опубликованы, но данные по подгруппе пациентов в возрасте 65 лет и старше полностью соответствуют итогам ALLHAT в целом. Главными выводами этой работы являются превосходство тиазидоподобного диуретика хлорталидона над ингибитором АПФ лизиноприлом, дигидропиридиновым антагонистом кальция амлодипином и альфа-адреноблокатором доксазозином в отношении частоты развития сердечной недостаточности на 19, 38 и 102% соответственно. Хлорталидон также

превзошел лизиноприл в способности предупредить инсульт (на 15%). Лечение АГ диуретиком сопровождалось наименьшим количеством всех сердечно-сосудистых осложнений и оказывалось наиболее выгодным экономически с учетом низкой стоимости препарата [36, 53].

Хлорталидон традиционно является менее популярным диуретиком по сравнению с гидрохлортиазидом, более того, он уже несколько десятилетий отсутствует на фармацевтическом рынке России. Однако эффективность хлорталидона, вероятно, все же выше, чем гидрохлортиазида. В исследовании MRFIT более 8000 пациентов рандомизировали для лечения диуретиками гидрохлортиазидом, хлорталидоном или другими антигипертензивными средствами (группа сравнения). В течение 5 лет в группе гидрохлортиазида отмечалось увеличение случаев смерти от ишемической болезни сердца (на 44%), а общая смертность оказалась на 16% выше, чем в группе сравнения. Напротив, при 5-летнем применении хлорталидона коронарная и общая смертность снижались на 58 и 41% соответственно. Более того, после перевода на лечение хлорталидоном больных, первоначально получавших гидрохлортиазид, эти два показателя уменьшались на 28% ($p = 0,04$) и 26% ($p = 0,06$) по сравнению с группой сравнения [54, 55]. Следовательно, даже представители одного класса антигипертензивных препаратов могут оказаться неравнозначными.

Из хорошо известных побочных эффектов диуретиков (артериальная гипотензия, гемоконцентрация, гипергликемия, дислипидемия, никтурия, эректильная дисфункция, гипокалиемия) многие актуальны, нередко в еще большей степени, и для пожилых пациентов с АГ. В пилотном (пробном) проекте HYPVET ортостатическое снижение систолического АД более чем на 19 мм рт. ст. наблюдалось в 7,7% случаев [56].

Литература

1. Comparative Risk Assessment Collaborating Group. Selected major risk factors and global and regional burden of disease / M. Ezzati, A. D. Lopez, A. Rodgers et al. // *Lancet*.— 2002; 360: 1347–1360.
2. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: A metaanalysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies: Prospective Studies Collaborative // *Lancet*.— 2002; 360: 1903–1913.
3. Elliott W. J. Management of hypertension in the very elderly patient // *Hypertens*.— 2004; 44: 800–804.
4. Hemodynamic patterns of age-related changes in blood pressure / S. S. Franklin, W. Gustin, N. D. Wong et al. // *Circulat*.— 1997; 96: 308–315.
5. Гуревич М. А. Артериальная гипертензия у пожилых.— М., 2004.
6. Does the benefit of antihypertensive treatment outweigh the risk in very elderly hypertensive patients? / F. Forette, L. Lechowski, A. S. Rigaud et al. // *J. Hypertens*.— 2000; 18 (Suppl. 3): S9–S12.
7. Hypertension Detection and Follow-up Program Co-

operative Group. The effect of treatment on mortality in «mild» hypertension: Results of the Hypertension Detection and Follow-up Program // *N. Engl. J. Med*.— 1982; 307: 976–980.

В исследовании ALLHAT лечение хлорталидоном значительно чаще, чем прием амлодипина или лизиноприла приводило к гипергликемии и, вероятно, в какой-то степени нивелировало потенциально большее превосходство диуретика. Несмотря на это, даже среди больных сахарным диабетом хлорталидон лучше препаратов сравнения предотвращал развитие сердечной недостаточности и всей суммы сердечно-сосудистых осложнений [36].

Поэтому не случайно новый протокол исследования HYPVET у больных АГ преклонного возраста предполагает применение метаболически нейтрального диуретика индапамида ретард. Этот препарат по меньшей мере не уступает в антигипертензивной эффективности антагонистам кальция и ингибиторам АПФ [57]. Кроме того, переносимость индапамида была улучшена при помощи снижения дозы в новой форме выпуска — таблетках индапамида ретард замедленного высвобождения [58].

Предотвращение сердечно-сосудистых осложнений и смертности у работоспособного населения приносит очевидный экономический эффект. На первый взгляд может показаться, что лечение АГ у пациентов преклонного возраста способно принести противоположный результат. Однако маловероятно, что антигипертензивная фармакотерапия позволит значительно уменьшить смертность от всех причин среди людей старше 80 лет. При этом снижение риска инсульта и/или сердечной недостаточности следует считать весьма позитивным результатом антигипертензивной терапии в преклонном возрасте.

Таким образом, лечение АГ даже в преклонном возрасте уже сегодня представляется обоснованным и должно помочь решению проблемы обеспечения необременительной для общества и самого больного старости.

- operative Group. The effect of treatment on mortality in «mild» hypertension: Results of the Hypertension Detection and Follow-up Program // *N. Engl. J. Med*.— 1982; 307: 976–980.
8. Neal B., MacMahon S., Chapman N. Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists and other blood-pressure-lowering drugs: Results of prospectively designed overviews of randomised trials. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration // *Lancet*.— 2000; 356: 1955–1964.
9. Long-term absolute benefit of lowering blood pressure in hypertensive patients according to the JNC VI risk stratification / L. G. Ogden, J. He, E. Lydick, P. K. Whelton // *Hypertens*.— 2000; 35: 539–543.
10. Blood pressure and five year survival in the very old / K. Mattila, M. Haavisto, S. Rajala, R. Heikinheimio // *B.M.J*.— 1988; 296: 887–889.
11. Blood pressure does not predict mortality in the elderly / T. Ekblom, L. Lindholm, O. Oden et al. // *J. Hypertens*.— 1988; 6 (Suppl. 4): S626–S628.
12. Langer R. D., Ganiats T. G., Barrett-Connor E. Paradoxi-

- cal survival of elderly men with high blood pressure // *B.M.J.*— 1989; 298: 1356–1358.
13. *Langer R. D., Ganiats T. G., Barrett-Connor E.* Factors associated with paradoxical survival at higher blood pressures in the very old // *Am. J. Epidemiol.*— 1991; 134: 29–38.
 14. *Fraser G. E., Shavlik D. J.* Risk factors for all-cause and coronary heart disease in the oldest old // *Arch. Intern. Med.*— 1997; 157: 2249–2258.
 15. *Hakala S. M., Tilvis R. S., Strandberg T. E.* Blood pressure and mortality in an older population: A 5-year follow-up of the Helsinki Ageing Study // *Eur. Heart J.*— 1997; 18: 1019–1023.
 16. Blood pressure and mortality risk in the elderly / *J. O. Taylor, J. Cornoni-Huntley, J. D. Curb et al.* // *Am. J. Epidemiol.*— 1991; 134: 489–501.
 17. Evidence for a positive linear relation between blood pressure and mortality in elderly people / *R. J. Glynn, T. S. Field, B. Rosner et al.* // *Lancet.*— 1995; 345: 825–829.
 18. *Kannel W. B., D'Agostino R. B.* Blood pressure and cardiovascular morbidity and mortality rates in the elderly // *Am. Heart J.*— 1997; 134: 758–763.
 19. Blood pressure and mortality in elderly people aged 85 and older: Community based study / *H. C. Boshuizen, G. J. Izaks, S. Van Buuren, G. J. Lighart* // *B. M. J.*— 1998; 316: 1780–1784.
 20. Mortality and morbidity results from the European Working Party on High blood pressure in the Elderly Trial / *A. Amery, W. Birkenhager, P. Brixko et al.* // *Lancet.*— 1985; 1: 1349–1354.
 21. Efficacy of antihypertensive drug treatment according to age, sex, blood pressure, and previous cardiovascular disease in patients over the age of 60 / *A. Amery, W. Birkenhager, P. Brixko et al.* // *Lancet.*— 1986; 2: 589–592.
 22. Morbidity and mortality in the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension (STOP-Hypertension) / *B. Dahlöf, L. H. Lindholm, L. Hansson et al.* // *Lancet.*— 1991; 338: 1281–1285.
 23. *Staessen J. A., Wang J. G., Thijs L.* Cardiovascular prevention and blood pressure reduction: A quantitative overview updated until 1 March 2003 // *J. Hypertens.*— 2003; 21: 1055–1076.
 24. SHEP Cooperative Research Group: Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension // *J.A.M.A.*— 1991; 265: 3255–3264.
 25. 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) / *H. M. Jr. Perry, B. R. Davis, T. R. Price et al.* // *J.A.M.A.*— 2000; 284: 465–471.
 26. Prevention of heart failure by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. SHEP Cooperative Research Group / *J. B. Kostis, B. R. Davis, J. Cutler et al.* // *J.A.M.A.*— 1997; 278: 212–216.
 27. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension / *J. A. Staessen, R. Fagard, L. Thijs et al.* // *Lancet.*— 1997; 350: 757–764.
 28. Subgroup and per-protocol analysis of the randomized European trial on isolated systolic hypertension in the elderly / *J. A. Staessen, R. Fagard, L. Thijs et al.* // *Arch. Intern. Med.*— 1998; 157: 1681–1691.
 29. Prevention of dementia in randomized double-blind placebo-controlled Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) trial / *F. Forette, M. L. Seux, J. A. Staessen et al.* // *Lancet.*— 1998; 352: 1347–1351.
 30. Occurrence and progression of dementia in a community population aged 75 years and older: Relationship of antihypertensive medication use / *Z. Guo, L. Fratiglioni, L. Zhu et al.* // *Arch. Neurol.*— 1999; 56: 991–996.
 31. Dementia and disability outcomes in large hypertension trials: Lessons learned from the systolic hypertension in the elderly program (SHEP) trial / *M. Di Bari, M. Pahor, L. V. Franse et al.* // *Am. J. Epidemiol.*— 2001; 153: 72–81.
 32. Comparison of active treatment and placebo in older Chinese patients with isolated systolic hypertension / *L. Liu, J. Wang, I. Gong et al.* // *J. Hypertens.*— 1998; 16: 1823–1829.
 33. Chinese trial on isolated systolic hypertension in the elderly / *J. G. Wang, J. A. Staessen, L. Gong, L. Liu* // *Arch. Intern. Med.*— 2000; 160: 211–220.
 34. Risks of untreated and treated isolated systolic hypertension in the elderly: Metaanalysis of outcome trials / *J. A. Staessen, J. Gasowski, J. G. Wang et al.* // *Lancet.*— 2000; 355: 865–872.
 35. LIFE (Losartan Intervention for Endpoint Reduction) Study Group. Effects of losartan on cardiovascular morbidity and mortality in patients with isolated systolic hypertension and left ventricular hypertrophy: A Losartan Intervention for Endpoint Reduction (LIFE) Substudy / *S. E. Kjeldsen, B. Dahlöf, R. B. Devereux et al.* // *J.A.M.A.*— 2002; 288: 1491–1498.
 36. The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT) // *Ibid.*— 2002; 288: 2981–2997.
 37. Antihypertensive treatment in very old people: A subgroup meta-analysis of randomised controlled trials / *F. Gueyffier, C. Bulpitt, J.-P. Boissel et al.* // *Lancet.*— 1999; 353: 793–796.
 38. The Hypertension in the Very Elderly Trial (HYVET). Rationale, methodology and comparison with previous trials / *C. J. Bulpitt, A. E. Fletcher, A. Amery et al.* // *Drugs Aging.*— 1994; 5: 171–183.
 39. Hypertension in the Very Elderly Trial (HYVET): Protocol for the main trial / *C. J. Bulpitt, A. E. Fletcher, N. Beckett et al.* // *Drugs Aging.*— 2001; 18: 151–164.
 40. Results of the pilot study for the Hypertension in the Very Elderly Trial (HYVET-pilot) [abstract] / *C. J. Bulpitt, N. Beckett, J. Cooke et al.* // *J. Hypertens.*— 2002; 20 (Suppl. 4): S5.
 41. Results of the pilot study for the Hypertension in the Very Elderly Trial / *C. J. Bulpitt, N. Beckett, J. Cooke*

- et al. // *J. Hypertens.*— 2003; 21: 2409–2417.
42. Профилактика, диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (2-й пересмотр) // Кардиоваскулярная терапия и профилактика (приложение), 2004.
43. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: The JNC 7 Report / A. V. Chobanian, G. L. Bakris, H. R. Black et al. // *J.A.M.A.*— 2003; 289: 2560–2572.
44. 2003 European Society of Hypertension — European Society of Cardiology guidelines of the management of arterial hypertension. Guidelines Committee // *J. Hypertens.*— 2003; 21: 1011–1053.
45. Messerli F. H., Grossman E., Goldbourt U. Are β -blockers efficacious as first-line therapy for hypertension in the elderly? // *J.A.M.A.*— 1998; 279: 1903–1907.
46. MRC Working Party. Medical Research Council trial of treatment of hypertension in older adults: Principal results // *B.M.J.*— 1992; 304: 405–412.
47. Hypertension and antihypertensive therapy as risk factors for type 2 diabetes mellitus / T. Gress, F. J. Nieto, E. Shahar et al. // *N. Engl. J. Med.*— 2000; 342: 905–912.
48. Health outcomes associated with calcium antagonists compared with other first-line antihypertensive therapies: A meta-analysis of randomised controlled trials / M. Pahor, B. M. Psaty, M. H. Alderman et al. // *Lancet.*— 2000; 356: 1947–1954.
49. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: Results of prospectively designed overviews of randomized trials // *Lancet.*— 2003; 362: 1527–1535.
50. Health outcomes associated with various antihypertensive therapies used as first-line agents: A network metaanalysis / B. M. Psaty, T. Lumley, C. D. Furberg et al. // *J.A.M.A.*— 2003; 289: 2534–2544.
51. Elliott W. J. Calcium channel blockers and their role in stroke prevention // 19th Annual Scientific Meeting of the American Society of Hypertension.— N. Y., 2004.
52. Participant recruitment in the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT) / S. Pressel, B. R. Davis, G. T. Louis et al. // *Control Clin. Trials.*— 2001; 22: 674–686.
53. The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major cardiovascular events in hypertensive patients randomised to doxazosin vs chlorthalidone // *J.A.M.A.*— 2000; 283: 1967–1975.
54. Hydrochlorothiazide versus chlorthalidone: Evidence supporting their interchangeability / B. L. Carter, M. E. Ernst, J. D. Coben et al. // *Hypertens.*— 2004; 43: 4–9.
55. Psaty B. M., Lumley T., Furberg C. D. Meta-analysis of health outcomes of chlorthalidone-based vs non-chlorthalidone-based low dose diuretic therapies // *J.A.M.A.*— 2004; 292: 43–44.
56. Orthostatic fall in blood pressure in the very elderly hypertensive: Results from the hypertension in the very elderly trial (HYVET) - pilot / N. S. Beckett, M. Connor, J. D. Sadler et al. // *J. Hum. Hypertens.*— 1999; 13: 839–840.
57. A comparison of indapamide SR 1.5 with both amlodipine 5 mg and hydrochlorothiazide 25 mg in elderly hypertensive patients: A randomized double-blind controlled study / J.-P. Emeriau, H. Knauf, J. O. Pujadas et al. // *J. Hypertens.*— 2001; 19: 343–350.
58. Sassard J., Bataillard A., McIntyre H. An overview of the pharmacology and clinical efficacy of indapamide sustained release // *Fund. Clin. Pharmacol.*— 2005; 19: 637–645.

Поступила 08.07.2006