

Хипертония при много Възрастни пациенти

В препоръките от 2008 г. бе залегнало становището, че съществува неяснота по отношение на благоприятните ефекти и рисковете на антихипертензивната терапия при пациентите над 80-годишна възраст и препоръките бяха много предпазливи, използвайки данни от проучвания с по-млади хора, екстраполирани към възрастни хора. Скоро след публикацията на препоръките се появиха резултатите от проучването *Hypertension in the Very Elderly Trial (HYVET)*¹, които до известна степен изясниха отношението между благоприятните ефекти и риска и доведоха до промяна на препоръките. Остават обаче много неясни въпроси и оптималната терапия на хората над 80-годишна възраст (определение за „много възрастни хора“, използвано в тази статия) с хипертония продължава да бъде обект на оживени дискусии.

Без промяна обаче остана един от най-силните рискови фактори за сърдечно-съдова болест, независимо от нивото на артериалното налягане – повишената възраст. Съществуват малко системи за оценка на риска за хората над 80-годишна възраст. Валидираният тест *QRISK2*² калкулира риска до 84-годишна възраст. При оценка на риска по тази система на 80-годишна жена, непущачка, без диабет, със сърдечно-съдова болест, хронична бъбречна болест или предсърдно мъждене, с нормално отношение холестерол/HDL-холестерол и индекс на телесната маса, която не приема антихипертензивни медикаменти и има систолно налягане 140 mmHg, алгоритъмът показва повишение на риска за настъпване на инсулт или миокарден инфаркт 25% в следващите 10 години – по-висок от 20%-ия праг, препоръчителен за започване на терапия. Има мнение, че тъй като абсолютният риск за развитие на сърдечно-съдов инцидент е висок поради възрастта, тези пациенти биха се повлияли благоприятно от терапия. Към момента обаче няма проведено интервенционно проучване при възрастни, което да е изследвало пациенти с изходна стойност на систолното артериално налягане над 160 mmHg; поради това липсват данни в подкрепа на тази хипотеза.

Този подход не взема в съображение, че възрастните хора са хетерогенна популация. Въпреки че хората над 80-годишна възраст могат да бъдат определени като хора с висока преживяемост, те имат различни индивидуални характеристики. Биологич-

ната възраст е по-добър индикатор за здравословния статус от хронологичната, а сърдечно-съдовата възраст е най-добрият индикатор. Очакваната продължителност на живота при 80-годишните хора варира от 8 до 10 години, а за 90-годишните – от 3 до 5 години, следователно очакваната полза от терапията трябва да бъде разглеждана в тези времеви интервали. Логично е да се очаква, че при някакво ниво на възрастта или коморбидността хората няма да преживеят достатъчно дълго, за да се повлияят благоприятно от терапията. Въпреки това, винаги са от полза ефекти на терапията като понижаване на инвалидността, осигуряване на независимост и качество на живота.

Въпросът за оптималната терапия на хипертонията при много възрастни хора не само продължава да бъде чест проблем в клиниката, но със застаряването на популацията и с нарастването на разпространението на хипертонията до 70% при пациентите над 65 години проблемът се проявява все по-често. Броят на хората над 65-годишна възраст продължава да нараства, а още по-рязко нараства броят на хората над 80-годишна възраст. В някои страни в края на десетилетието се очаква хората над 80-годишна възраст да надвишат 4% от общата популация. В Европа процентът на хората над 80-годишна възраст нараства от 4.1% през 2010 г. до очакваните 10.1% през 2050 г., като най-висока честота се очаква в Дания (14.4%), Лихтенщайн (13.8%) и Италия (12.5%)³.

Хипертонията при възрастни пациенти е комплексно сърдечно-съдово заболяване. То засяга по-често мъжете, наблюдава се при всички раси и етнически групи, често не се диагностицира, особено при жени и етнически малцинства, не се лекува и не се контролира. Повечето хора в тази категория имат изолирана систолна хипертония и най-висок риск за увреждания на таргетните органи и асоциирана сърдечно-съдова болест, както и за други заболявания, несвързани със сърдечно-съдовата система. Това се случва на фона на нормалните възрастови изменения в организма и често е съпроводено от нарушения на когнитивните функции на пациентите и проблеми, свързани със съпричастността към терапията, поносимостта към медикаментите, лекарствените взаимодействия, повишената честота на ортостатичната хипотония.

Епидемиологичните проучвания показват убедително, че хипертонията при възрастни е асоциирана с по-добра прогноза⁴⁻¹⁵. Съществуват данни за благоприятния ефект на терапията при хората на тази възраст¹ и те са отразени в препоръките за терапия на хипертонията^{16, 17}.

Патофизиология

Диференциацията на ефектите на стареенето спрямо болестните фактори и начина на живот е трудно, тъй като голяма част от тях се припокриват. Най-сигурни промени са тези в съдовата стена – артериална ригидност със загуба на еластичните качества, особено при големите еластични артерии, дилатация на лумена и задебеляване на стената¹⁸. Процесът на стареене в съдовете е хетерогенен, като дисталните мускулни артерии не проявяват тези белези на ригидност¹⁹.

В процеса на стареенето артериалните съдове претърпяват поредица от структурни и функционални промени, които водят до отбелязаните по-горе наблюдения (табл. 1). Съдовата ригидност се развива в резултат от комплексно взаимодействие между структурните и клетъчните елементи в съдовата стена. Тези съдови изменения се повлияват от хемодинамични фактори, както и от хормонални въздействия, сол и глюкоза^{18, 20}. Тези промени са сходни с промените,

наблюдавани при по-млади хора с хипертония (табл. 1), а така също и при хора с атеросклеротична болест²¹. Те са субстрат за развитието на сърдечно-съдова болест и други сърдечно-съдови рискови фактори – тютюнопушене, диабет, дислипидемия, нарушен глюкозен толеранс, хипертония, които от своя страна акцелерират патологичните изменения²².

Сигнификантни промени настъпват и в ендотела с напредване на възрастта, като водят до промяна на баланса между вазоконстриктори (ендотелин, ангиотензин II) и вазодилатори (простациклин, азотен оксид); с напредване на процеса на стареене съдовете губят способността си да се разширяват²⁰. Понижението на азотния оксид с напредването на възрастта води до тежко нарушение на вазодилатацията, индуцирана от кръвотока/напречния стрес, което компрометира непосредствената регулация на кръвния ток в отговор на тъканните нужди от кислород¹⁸. Освен това азотният оксид има множество вазо- и кардиопротективни ефекти; понижението на бионаличността му води до развитие на възпаление и атеросклероза¹⁸.

При възпаление в интимата и медията се наблюдава свръхпродукция на абнормен колаген и фрагментация и понижена продукция на еластин. Повишеното луменално налягане (хипертония) само по себе си стимулира ексцесивната продукция на кола-

Показател	Стареене	Хипертония
Ендотелни клетки		
Ендотелна дисфункция	+	+
Повишение на активността на НАДФ.Н-оксидазата	+	+
Понижение на бионаличността на азотния оксид	+	+
Повишен пермеабилитет	+	+
Интима		
Дифузно задебеляване на интимата	+	+
Липиди	-	+/-
Пролиферация на гладкомускулните съдови клетки	+	+
Макрофаги	+	+
Повишено отлагане на матрикс	+	+
Повишение на локалното ниво на ангиотензин II	+	+
Нарушена регулация на матриксните металопроотеинази	+	+
Повишение на нивото на интрацелуларната адхезионна молекула 1	+	+
Повишение на нивото на калпаин 1	неизвестно	+
Повишение на нивото на трансформиращ растежен фактор β	+	+
Повишение на нивото на тумор-некротичен фактор α	+	+
Понижение на съгов ендотелен растежен фактор	+	+
Повишено отлагане на колаген	+	+
Медия		
Понижено ниво на еластина	+	+
Повишение на крайните продукти на гликирането	+	+
Повишение на колагена	+	+
Повишение на матриксните металопроотеинази	+	+

Табл. 1. Сравнение на артериалните промени, наблюдавани при стареене и при хипертония и атеросклероза

ген²³. Съдови гладкомускулни клетки мигрират от медията към интимата, наблюдава се и инфилтрация на макрофаги и мононуклеарни клетки. Повишават се нивата на матриксните металлопротеинази, трансформацията на фактор бета, интрацелуларни клетъчни адхезионни молекули и цитокини в интимата^{18, 20}. Това води до повишение на дебелината на интима-медия с 2–3 пъти между 20- и 90-годишна възраст²⁴. В медията се създава среда за натрупване на калций и минерализация, а така също – и за натрупване на крайни продукти на гликирането, което води до образуване на необратими връзки между колагеновите фибрили. Всички тези промени водят до повишение на артериалната ригидност.

Съдовата ригидност води до разширение на артериалния пулс и в резултат на това изолираната систолна хипертония е най-честата форма на хипертония в напреднала възраст. Повишението на артериалната ригидност води до ускоряване на артериалната пулсова вълна. Тя се отразява по-бързо от периферията и достига до сърцето преди затварянето на аортната клапа. Това води до късен пик на систолното централно артериално налягане и в резултат на това – до повишение на пика на систолното артериално налягане (фиг. 1)²⁵. Измерването на пулсовата вълна се използва за количествено определяне на аортната ригидност. То може да се повиши двукратно между 20- и 80-годишна възраст – промяна, която съответства на четирикратното понижение на разтежимостта на аортата²⁶. С понижението на разтежимостта се наблюдава и понижение на диастолното артериално налягане и понижение на диастолния коронарен кръвоток²⁷.

Освен съдовите промени се наблюдава и възрастово понижение на кръвния обем и барорецепторната чувствителност и реактивност, което води до промени в регулацията на артериалното налягане. В резултат на това е необходима по-голяма промяна в артериалното налягане, за да се постигне адекватен компенсаторен отговор. Нарушеният рефлекс се наблюдава клинично като по-широка флукуация на ар-

териалното налягане при по-възрастни хора в сравнение с по-млади хора и повишена предразположеност към ортостатична и постпрандиална хипотония. Тази барорецепторна дисфункция повлиява антихипертензивната терапия, тъй като антихипертензивният ефект на терапията изостря рефлекторната дисфункция. Въпреки че нивото на норадреналина нараства с възрастта, асоциираното понижение на адренергичната рецепторна функция показва, че симпатиковата нервна система има малко влияние при възрастни пациенти с нормално артериално налягане. Бета-адренергичните инотропни, хронотропни и вазодилаторни отговори са потиснати²⁸.

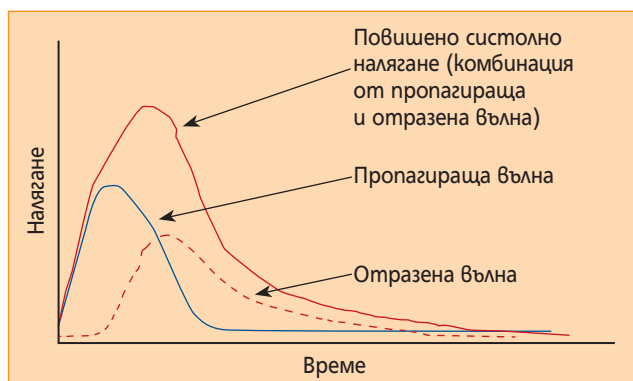
Процесът на стареене в бъбрека е свързан с понижаване на степента на гломерулна филтрация. По отношение на регулацията на артериалното налягане възрастните хора са по-чувствителни към понижаване на водния обем. Ренин-алдостерон-ангиотензиновата система има по-слаба реактивност с напредване на възрастта и понижението на нивото и активността на ренина. Промените са в посока към натриева ретенция и последващо задържане на вода. Установена е висока честота на солева чувствителност при възрастни хора с хипертония²⁹.

Разпространение

Предвид възрастовите морфологични и физиологични изменения, не е изненадващ фактът, че в повечето страни по света систолното артериално налягане нараства с възрастта. Трябва да се отбележи обаче, че в някои по-примитивни общества тази зависимост между систолното налягане и възрастта не се наблюдава, което означава, че тя не се дължи на стареенето³⁰. В примитивните общества хората са физически по-активни и приемат храна с по-високо съдържание на калий и фибри и по-ниско съдържание на натрий и мазнини.

Лонгитудинални проучвания, като Фрамингамското, предоставиха силни доказателства за възрастовите промени на артериалното налягане. Във Фрамингамското проучване систолното артериално налягане се повишава линейно с възрастта и в сходна степен при мъже и жени, въпреки че типично е по-високо при мъжете с около 5 mmHg³¹. Разностепенни промени в артериалното налягане са наблюдавани при стриктно проследявани участници от проучването Baltimore Longitudinal Study on Ageing³². Диастолното артериално налягане се повишава до 60-годишна възраст, след което се задържа за известно време и при двата пола³¹, а след това започва да се понижава; тези промени отразяват възрастовите промени в артериалната еластичност.

С повишението на систолното артериално налягане хипертонията (дефинирана като систолно наляга-



Фиг. 1. Форма на артериалната вълна при възрастни пациенти с повишение на систолното налягане

не >140 mmHg) е честа. В проучването Health Survey for England (HSE, 2005), в което са изследвани възрастни хора, честотата на хипертонията се повишава с възрастта³³. Според очакванията средното систолно артериално налягане се повишава с възрастта и е най-високо при хората над 85-годишна възраст (мъже – 140.9 mmHg; жени – 142.3 mmHg). При жените систолното налягане достига пик във възрастта 80–84 години (59% при жените на възраст 65–69 години, 71% при жените на 80–84 години); подобна тенденция се наблюдава и при мъжете (58% при мъжете на възраст 65–69 години, 65% при мъжете на 80–84 години). Данните за разпространението на хипертонията се базират на произволни измервания на налягането и поради това честотата на хипертонията вероятно е завишена. Предполага се, че истинската честота на хипертонията е около 30% от документираната³⁴ при тази възрастова група, но честотата остава висока. Както вече бе споменато, изолираната систолна хипертония е най-честият тип хипертония при възрастни хора и възлиза на 65–70% от всички случаи на хипертония над 80-годишна възраст, с леко повишена честота при жените в сравнение с мъжете.

Проучването HSE показва, че 32% от жените с хипертония във възрастовата група 80–84 години не приемат медикаменти, 42% приемат медикаменти, но не контролират хипертонията (сistolно налягане ≤ 140 mmHg), и само 25% от хипертониците контролират хипертонията си³³. Тези данни предшестваха публикацията на новите препоръки във Великобритания, които насърчават терапията в тази възрастова група.

Диагноза

При диагностицирането на хипертонията при много възрастни хора трябва да се вземат предвид обичайните фактори – целесъобразни гранични стойности за налягането, позиция на пациента, качество на използваната апаратура и др. Съществува обаче голяма вероятност за погрешно диагностициране на хипертонията при много възрастни пациенти. При възрастните пациенти се наблюдава по-изразена вариативност на артериалното налягане, особено на систолното. Сistolното артериално налягане може да се понижи средно с 11 mmHg при три последователни измервания на налягането³⁵ със сезонни разлики, по-изразени с напредване на възрастта и повишение на налягането през зимата в сравнение с лятото при пациентите на възраст 65–74 години³⁶. Ефектът на бялата престилка също е по-изразен при по-възрастни пациенти, особено при жени. Разликата между измереното у дома и в клиниката артериално налягане може да достигне до 40 mmHg³⁷. Много организации днес препоръчват амбулаторно проследяване на артериалното наляга-

не, особено във връзка с проблеми, които са типични при възрастните хора, като ефекта на бялата престилка¹⁷. Съществуват обаче проблеми при амбулаторното измерване на налягането при възрастни. По-високата честота на аритмиите, включително предсърдно мъждене, по-голямата вероятност за разлики в артериалното налягане между двете ръце и по-голямото вариране на артериалното налягане затрудняват амбулаторното измерване при възрастни. Единственият валидиран апарат за измерване на налягането при възрастни е Spacelabs 90207³⁸.

Не е изненадващо, че същите възрастови изменения в артериалното налягане, наблюдавани при измерване в кабинета (повишение на пулсовото налягане, повишена честота на изолираната систолна хипертония), се наблюдават и при амбулаторно измерване на налягането, но се наблюдава и нарушение на денонощното вариране на налягането с повишението на нощния пад на налягането³⁹. Промените на налягането по време на сън също са по-изразени при възрастни хора, по-чест е следобедният сън и нарушенията на нощния сън поради никтурия и други фактори; поради това нощното артериално налягане губи своята прогностична значимост. Проучвания, проследяващи изхода при възрастни пациенти, показваха, че 24-часовото систолно налягане е по-тясно асоциирано с фаталните и нефаталните сърдечно-съдови инциденти и смъртността в сравнение с офисното артериално налягане^{40, 41}.

Последните препоръки във Великобритания посочват основната роля, която играе амбулаторното артериално налягане за диагностиката на хипертонията, независимо от възрастта, която се дължи на по-високата му предиктивна стойност по отношение на сърдечните инциденти в сравнение с конвенционалното брахиално измерване, а така също и способността му да неутрализира ефекта на бялата престилка¹⁶. Не е постигнато съгласие обаче по отношение на граничната стойност на налягането, дефинираща хипертонията, при използване на други начини на измерване – амбулаторно, домашно измерване, липсват и данни за валидността на различните използвани апарати за измерване на артериалното налягане при възрастни. Разликите между амбулаторното и офисното артериално налягане варират от 5/5 mmHg^{16, 17} до 10/5 mmHg⁴² и до 12/6 mmHg в някои проучвания. Подпроучване на проучването HYVET проучва амбулаторното измерване на артериалното налягане⁴³. Резултатите от проучването показват, че между 40 и 60% от участниците в основното проучване имат хипертония на бялата престилка. В подпроучването средното изходно дневно систолно налягане е 136 mmHg, а средното нощно систолно налягане – 124 mmHg, което означава, че около половината от

участниците в проучването HUYVET не биха били определени като хипертоници по критериите за амбулаторното налягане. Предвид повишението на разликата между офисното и амбулаторното налягане с повишение на възрастта, дефинициите за хипертонията започват да се разграничават, тъй като дефиницията за хипертония на бялата престилка не е целесъобразна за лица над 80-годишна възраст. Смята се, че хипертонията на бялата престилка не се нуждае от медикаментозно лечение, но резултатите от HUYVET показаха благоприятно повлияване на хипертонията от активната терапия при много възрастни пациенти.

Наличието на аускултаторна разлика също е типично за възрастните пациенти, особено за жените и пациентите с изолирана систолна хипертония⁴⁴. Важно е артериалното налягане да бъде измерено и на двете ръце, като разликата в систолното налягане между двете ръце може да достигне 10 mmHg. Поради високата честота на ортостатичната хипертония е важно измерването на артериалното налягане в седнало/легнало и в изправено положение. Предсърдното мъждене също се среща по-често, като засяга един от десет пациенти над 80-годишна възраст и е асоциирано с проблеми при прецизното измерване на артериалното налягане. Въпреки че е рядка (2%), псевдохипертонията, при която артериалното налягане е по-ниско от измереното поради невъзможност за оклузия на силно калцифицираните съдове, може да доведе до погрешна диагноза и трябва да бъде взета предвид. Често се забравя и постпрандиалната хипертония, при която налягането може да се повиши и с 25 mmHg след хранене при възрастни пациенти⁴⁵ и се наблюдава 30 до 120 минути след хранене.

Важно е идентифицирането и на други сърдечно-съдови рискови фактори и съпътстващи заболявания, които могат да повлияят избора на медикаменти. Важно е да се снесе пълна медикаментозна анамнеза, включително медикаментите, които се приемат без прескрипция (особено нестероидни противовъзпалителни медикаменти). Проучвания на нестероидните противовъзпалителни медикаменти показват, че тези медикаменти повишават значимо систолното артериално налягане с 5–10 mmHg при възрастни пациенти⁴⁶.

При възрастните пациенти е повишена честотата на есенциалната хипертония, първичният алдостеронизъм е рядък, още по-рядък е феохромоцитомът. Вероятността за реноваскуларна хипертония в резултат на стеноза на бъбречната артерия трябва да се има предвид поради повишението на честотата на това състояние с възрастта. Реноваскуларната хипертония обикновено се представя с повишено систолно и диастолно налягане, тоест – не е типичната форма на хипертония при възрастните.

Рискове, свързани с повишеното артериално налягане при много възрастни пациенти

Повишението на артериалното налягане е асоциирано с повишен риск за сърдечно-съдова заболеваемост и смъртност при възрастните хора. То повишава риска за настъпване на инсулт, преходна исхемична атака, сърдечна недостатъчност, коронарна болест на сърцето, периферна съдова болест, бъбречно увреждане, когнитивни нарушения и деменция. Систолното артериално налягане е по-добър предиктор на инцидентите при възрастните хора от диастолното налягане, а пулсовото налягане е най-добър прогностичен фактор. Метаанализ на Staessen et al. показва, че в интервенционалните проучвания изходното систолно налягане е в силна корелация с общата смъртност⁴⁷. За всеки 10 mmHg повишение на изходното систолно налягане се наблюдава сигнификантно повишение на честотата на инсултите с 12% и на сърдечно-съдовите инциденти с 8%, но несигнификантно повишение само с 4% на коронарните инциденти. След ажустиране повишението на систолното налягане с 10 mmHg е асоциирано със сигнификантно повишение на риска с 26% за смъртността, 22% за инсултите и 7% за коронарните инциденти (несигнификантно). За всяко ниво на систолното налягане по-ниското диастолно налягане е свързано с повишена смъртност, което показва важноста на пулсовото налягане. Пулсовото налягане може да се смята за мярка на степента на свързаната с възрастта съдова ригидност. Във Фрамингамското проучване с напредване на възрастта диастолното налягане отстъпва предиктивната си стойност по отношение на коронарната болест на сърцето на диастолното налягане. Понижението на диастолното артериално налягане при възрастните хора корелира с повишение на пулсовото налягане и е лош прогностичен белег.

Установена е непрекъсната и логаритмична линейна зависимост между артериалното налягане и риска за инсулт без данни за гранична стойност, под която нивата на налягането не са в асоциация с риска за инсулт⁴⁸. Оценката на риска се повлиява от възрастта. Пропорционалната промяна на риска за инсулт е по-малка при възрастни хора, особено при много възрастни, в сравнение с хората на средна възраст. Във възрастта 50–59 години понижението на систолното артериално налягане с 10 mmHg е асоциирано с понижение на риска за инсулт с 38%, докато във възрастовия интервал 80–89 години понижението на риска е само 18%. Обратно, проучване на Arboix et al. при 303 пациенти над 85-годишна възраст с исхеми-

АРТЕРИАЛНА ХИПЕРТОНИЯ

чен инсулт показва, че анамнезата за хипертония не е рисков фактор в мултивариантния анализ⁴⁹. 14-годишно проучване на хора на възраст 22–95 години от Северна Италия показва, че хипертонията е предиктор на смъртността от инсулт, но само при жени на възраст до 80 години⁵⁰. Относителният риск на хипертониците за настъпване на смърт от инсулт е 4.78 преди 70-годишна възраст, 3.69 на възраст 70–79 години и 0.39 за възрастта над 80 години.

В William Hale Research Program са проследени 4008 души на средна възраст 71.8 години (28% на възраст над 75 години) без диагноза сърдечно-съдова болест в предходния период от средно 11.1 години⁵¹. В групата над 75-годишна възраст повишеното систолно артериално налягане повишава сърдечно-съдовия риск, въпреки че диастолното налягане е асоциирано с U-образна крива на риска с най-нисък риск при ниво на налягането 80–90 mmHg. Наблюдавано е и слабо понижение на риска над систолно налягане над 180 mmHg, но то може да се дължи на малкия брой участници в тази възрастова група.

Във Фрамингамското проучване сърдечно-съдовата и общата смъртност се повишават плавно с повишението на систолното артериално налягане във възрастта между 45 и 74 години. Повторен анализ на данните от това проучване показва, че нито общата, нито сърдечно-съдовата смъртност зависят от систолното артериално налягане по строго линейна зависимост⁵². Рискът е независим от систолното артериално налягане за всички стойности на налягането под 70-ия перцентил. С плавно повишението на систолното налягане с възрастта граничната стойност се повишава и достига 160 mmHg за възрастта 65–74 години; за 80-годишните мъже граничната стойност е 165 mmHg, за 80-годишните жени – 170 mmHg, а за

90-годишните мъже и жени – съответно 170 mmHg и 180 mmHg.

Данните от Фрамингамското проучване показваха също, че във възрастта между 65 и 94 години се повишава коронарната смъртност⁵³. Въпреки че е наблюдавано повишението на коронарната смъртност за всички възрастови групи, за систолното налягане този ефект е редуциран във възрастта 75–84 години. За диастолното налягане се установява повишението на коронарната смъртност до 74-годишна възраст, но повишението не е сигнификантно във възрастовия интервал 75–84 години. Диастолното налягане няма предиктивна стойност при много възрастни хора във Фрамингамското проучване.

Въпреки че повишението на артериалното налягане е асоциирано с повишена смъртност при по-млади хора, данните за възрастта над 80 години са различни (табл. 2). Още през 1950 г. е предложена хипотезата, че повишеното артериално налягане е асоциирано с повишена смъртност⁴. Две проучвания, проведени във Великобритания през 70-те години, показваха смесени резултати; едното показва обратна зависимост за мъжете, но не и за жените⁵, а другото не показва зависимост нито за мъжете, нито за жените⁶. Подобни резултати са наблюдавани по-късно и в две шведски проучвания^{8,9}.

През 1988 г. Mattila et al. съобщиха, че във финландска популация от 561 участници над 85-годишна възраст 5-годишната смъртност е 72% при лицата с нормално артериално налягане в сравнение със само 41% при хипертониците⁷. Тази обратна зависимост е наблюдавана както за систолното, така и за диастолното налягане. Данни от САЩ показваха обратна зависимост, но само за мъжете и само за диастолното налягане^{10–12}. Парадоксалните данни за понижение

Проучване	Година	Държава	Възраст	Брой пациенти	Показател	Повишение/понижение на смъртността с повишение на артериалното налягане			
						мъже		жени	
						60+	75+	60+	75+
Frant, Greon ⁴	1950	Холандия	60+	110	Смъртност	↑	↓	↑	↑
Fry ⁵	1974	Великобритания	60+	373	Смъртност	↑	↓	0	0
Anderson & Cowan ⁶	1976	Великобритания	70–89	423	Смъртност	–	0	–	0
Lindholm et al. ⁸	1983	Швеция	70+	174	Смъртност	–	0	–	0
Ekbom et al. ⁹	1981	Швеция	60+	916	Смъртност	0	–	0	–
Mattila et al. ⁷	1988	Финландия	85+	561	Смъртност	–	↓↓	–	↓↓
Langer et al. ^{10–12}	1989–1993	САЩ	65+	4362	Смъртност	↑	↓	↑	↑
Boshuizen et al. ¹³	1998	Холандия	85+	835	Смъртност	–	↓↓	–	↓↓
Rastas et al. ¹⁴	2006	Финландия	85+	601	Смъртност	–	↓↓	–	↓↓
Van Bommel et al. ¹⁵	2006	Холандия	85+	571	Смъртност	–	↓↓	–	↓↓

– няма данни; 0 – без ефект; ↑ – леко повишение; ↓ – леко понижение; ↓↓ – изразено понижение

Табл. 2. Резултати от популационни проучвания при възрастни пациенти, показващи зависимост между артериалното налягане и смъртността

на общата и сърдечно-съдовата смъртност при мъже над 80-годишна възраст с високо диастолно налягане не е могла да бъде обяснена чрез ажустиране за множество биологични и анамнестични фактори. Предполагано е, че понижението на диастолното налягане с 5 mmHg е асоциирано с влошена преживяемост при мъже над 75-годишна възраст и че рискът е най-висок при мъже, които приемат антихипертензивни медикаменти.

Доклад въз основа на данните от проучването Vantaa-85+, проследяващо 601 души над 85-годишна възраст за 9 години, показва, че ниското систолно налягане (<140 mmHg) е асоциирано с повишена смъртност при мъже и жени¹³. Тази зависимост остава и след ажустиране за възрастта, пола, функционалния статус и съпътстващите заболявания. Van Bremmel et al. съобщават данни за кохортата на Leiden-85+, където при участниците над 85-годишна възраст високото артериално налягане не е асоциирано с повишена смъртност, независимо от анамнезата за хипертония¹⁵. Участниците с ниско систолно или диастолно налягане (под 140/70 mmHg) имат повишен риск за настъпване на смърт. Повишеният риск е особено изразен при хората с анамнеза за хипертония дори след корекция за подлежаща съдова болест. След ажустиране за фактори като когнитивни функции и ежедневна активност асоциацията остава, макар и редуцирана. Наскоро японско проучване не успя да покаже асоциация между артериалното налягане и смъртността в популация от 639 пациенти над 80-годишна възраст при 4-годишно проследяване⁵⁴. Повишеното систолно налягане обаче е свързано с повишение на смъртността при пациентите със сърдечно-съдова болест и при пациентите, приемащи антихипертензивни медикаменти.

Възможно е резултатите от тези проучвания да отразяват и допълнителни фактори. Възможно е обратната зависимост между артериалното налягане и смъртността да не се дължи на понижението на преживяемостта в резултат на ниското артериално налягане, а ниското артериално налягане да е индикатор за подлежаща сърдечно-съдова болест или увредено общо състояние. В проучването Hypertension in Elderly Patients Screening коронарната смъртност показва J-образна зависимост, а най-ниска е смъртността при нелекувано систолно налягане 160–179 mmHg, когато биват изключени пациентите със сърдечни проблеми, астма, диабет и други сериозни заболявания⁵⁵. Друг анализ на Vantaa-85+ показва обратна зависимост между систолното артериално налягане и общата смъртност, като общата смъртност се понижава от 85% при систолно налягане под 125 mmHg до 59% при систолно налягане над 200 mmHg¹⁴. При ажустиране за влошения здравен статус обаче понижението

губи сигнификантност. Не е установена зависимост между артериалното налягане и коронарната смъртност или смъртността от инсулти след ажустиране за възраст, пол, но след ажустиране за индикатори за влошен здравен статус се установява позитивна зависимост между диастолното налягане и смъртността от коронарна болест и инсулт.

Негативна зависимост между артериалното налягане и общата и сърдечната смъртност не предполага негативна зависимост между артериалното налягане и честотата на инсултите, тъй като инсултът не е основната причина за смъртността при възрастни хора. В Англия и Уелс през 2010 г. инсултът е причина за смъртността при 11.6% от хората на възраст над 80 години в сравнение с 14.5% за исхемичната болест на сърцето и 19.6% за рака⁵⁶.

В заключение, при много възрастни хора ниското артериално налягане, ако няма вреден ефект, то поне е асоциирано с по-лоша прогноза, особено диастолното налягане. Възможно обяснение на това наблюдение е високата честота на коронарната болест на сърцето. Коронарната болест е честа при много възрастни хора. В проучване на 490 пациенти над 80-годишна възраст postmortem се установява стеснение на коронарна артерия над 75% при 40% от хората (засягане на една артерия при 18%, на две артерии – при 21%, на три артерии – при 21%), въпреки че само 29% от пациентите имат диагностицирана клинична болест premortem⁵⁷. Комбинацията от възрастови промени на артериалното налягане с допълнително понижението на диастолното налягане по други причини на фона на дифузна коронарна атеросклеротична болест се смята за вероятна причина за т.нар. J-образна крива на повишени сърдечни инциденти при ниско диастолно налягане.

Друг възможен фактор може да бъде ортостатичната хипотония. Повишението на честотата на ортостатичната хипотония с възрастта възлиза на 6–30% в зависимост от характеристиките на изследваната популация^{58–60}. Много фактори, освен възрастта, са свързани с повишен риск за ортостатична хипотония, включително нисък индекс на телесната маса, хипокалиемия, хипонатриемия, постелен режим и различни медикаменти, включително антихипертензивни. И систолната, и диастолната ортостатична хипотония са предиктори за повишена смъртност при възрастни хора⁶¹, а диастолната ортостатична хипотония – и за миокарден инфаркт⁶². Ортостатичната хипотония е и рисков фактор за падания, които сами по себе си носят значителен риск за заболяемост и смъртност. Тя има отношение към понижената мозъчна перфузия и следователно е предразполагащ фактор към исхемични церебрални симптоми и дори лакуарни инсулти и може да увреди когнитивна-

АРТЕРИАЛНА ХИПЕРТОНИЯ

та функция^{63, 64}. Отношение има и постпрандиалната хипотония, която също е по-честа при възрастни и е предиктор за смъртността при възрастни хора⁶⁵.

Благоприятни ефекти от анти-хипертензивната терапия при възрастните пациенти

Прегл HYVET

Съществуват няколко интервенционални проучвания при възрастни хора и метаанализи на данните от тези проучвания, които убедително доказаха ползата от терапията при тези хора. Данните за пациен-

тите над 80-годишна възраст обаче бяха ограничени до публикацията на резултатите от проучването HYVET, тъй като някои проучвания изключват хората над 80-годишна възраст (табл. 3).

Проучването European Working Party on High Blood Pressure in the Elderly (EWPHE)⁶⁶ включва 840 пациенти на възраст над 60 години, от които 155 (18.4%) над 80 години. Проучването показва сигнификантна редукция на сърдечно-съдовата смъртност (27%), сърдечната смъртност (38%), нефталните сърдечно-съдови инциденти (36%) и инсултите (36%). Не е установена полза от терапията в групата над 80 години, но това може да се дължи на ниския

Проучване	Брой пациенти	Средна възраст (години)	Средно изходно артериално налягане (mmHg)	Целево артериално налягане (mmHg)	Среден период на проследяване (години)	Артериално налягане в групата на активна терапия (mmHg)	Средна разлика в артериалното налягане (mmHg)	Терапия (медикамент на първа линия/медикамент на втора линия)	Брой пациенти над 80-годишна възраст и изход
EWPHE ⁶⁶	840	72.0	182/101	-/90	4.6	149/85	-19/-5	Хидрохлоротиазид + триамтерен/ Метилгопа	155 (18.4%), без полза
STOP-H ⁶⁷	1627	76.0	195/102	160/95	2.1	167/87	-19/-8	Хидрохлоротиазид + амилорид или бета-блокери /Бета-блокери или хидрохлоротиазид + амилорид	269 (16.5%), без полза
SHE ⁶⁸	4736	71.6	170/77	160/-	4.5	144/68	-11/-3	Хлорталидон/Атенолол	650 (13.7%), понижение на нефталните инсулти, без понижение на фаталните инциденти
Syst-Eur ⁶⁹	4695	70.2	174/85	160/-	2.0	151/78	-10/-5	Нитрепин/Каптоприл	441 (9.4%), понижение на нефталните инсулти, без понижение на фаталните инциденти
HYVET Pilot ⁷⁴	1283	83.8	182/100	150/80	1.1	152/84	-23/-9	Диуретик или АСЕ-инхибитор ^а / Дилтиазем	1283 (100%), понижение на инсултите, повишение на смъртността ^б
HYVET ¹	3845	83.6	173/90	150/80	2.1	144/78	-15/-6	Индапамид SR/Периндоприл	3845 (100%), понижение на смъртността, понижение на сърдечно-съдовите инциденти

Табл. 3. Сравнение на проучвания с пациенти над 80-годишна възраст

EWPHE – European Working Party on Hypertension in the Elderly; HYVET – Hypertension in the Very Elderly Trial; SHEP – Systolic Hypertension in Elderly Program; STOP-H – Swedish Trial in Older People with Hypertension; Syst-Eur – Systolic Hypertension in Europe

^аИзбор на локалния изследователски екип

^бНесигнификантно

брой пациенти в тази група. Проучването Swedish Trial in Old Patients with Hypertension (STOP-H)⁶⁷ проследява 1627 пациенти на възраст от 70 до 84 години, от които 269 (16.5%) над 80 години. Резултатите показват благоприятен ефект на терапията с понижаване на общата смъртност 43%, но отново без полза от терапията в групата над 80 години.

В проучването Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP)⁶⁸ 650 (13.7%) от общо 4735 пациенти са на възраст над 80 години. Резултатите от проучването показват ясна полза от терапията. При пациентите над 80 години е наблюдавано понижаване на честотата на инсултите с 45%, но без понижаване на фаталните инциденти. Друго проучване за изолирана систолна хипертония – Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur)⁶⁹, включва 4695 пациенти, от които 441 (9.4%) над 80 години, също показва полза от терапията. При диференциране по възрастови групи (60–69, 70–79 и ≥80) благоприятен ефект по отношение на общата и сърдечно-съдовата смъртност е наблюдаван в първите две групи, но липсва при пациентите над 80-годишна възраст. По отношение на инсултите е наблюдавано понижаване и в трите групи, но несигнификантно за пациентите над 80-годишна възраст за разлика от другите две групи⁷⁰.

Проучването Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE) е двойно-сляпо, плацебо-контролирано проучване, изследващо терапията с ангиотензин-рецепторния блокер кандесартан при 4964 пациенти на възраст 70–89 години (средна възраст 76 години), от които 1053 пациенти над 80-годишна възраст⁷¹. Изследователите от проучването SCOPE обаче са били задължени да позволят и допълнителна антихипертензивна медикация по време на проучването, поради което само 16% от пациентите в плацебо-групата са останали на плацебо и разликите в артериалното налягане между отделните групи е била 3.2/1.6 mmHg.

Подгрупов метаанализ, включващ данни от рандомизирани контролирани проучвания с пациенти над 80-годишна възраст на антихипертензивна терапия⁷², бе публикуван непосредствено преди публикацията на резултатите от проучването HYVET. Анализът включва 1670 пациенти (874 на активна терапия, 796 контроли). Проучването изследва изхода по отношение на инсултите, сърдечно-съдовите инцидентите, сърдечната недостатъчност и общата смъртност. Настъпили са 134 инсулта (57 в групата на активна терапия, 77 контроли), общата смъртност възлиза на 468 души (245 в групата на активна терапия, 223 в контролната група). Установява се сигнификантна редукция с 34% на всички инсулти, с 22% на сърдечно-съдовите инциденти и с 39% на сърдечната недостатъчност. Не е наблюдавана полза от терапията по

отношение на сърдечно-съдовата смъртност, а понижението на общата смъртност е 6%.

Друг метаанализ на Wang et al.⁷³, в който са включени данни от подобни проучвания, изследва понижението на систолното и диастолното налягане като фактори, определящи сърдечно-съдовия изход. Този анализ включва 1209 пациенти над 80-годишна възраст и съобщава за понижаване на честотата на инсултите с 42% и на всички сърдечно-съдови инциденти с 28%. По отношение на общата смъртност е наблюдавано леко повишение с 4%, несигнификантно. Няма полза от терапията по отношение на сърдечно-съдовата смъртност.

HYVET

Проучването HYVET-Pilot включва 1283 пациенти над 80-годишна възраст. То има проспективен, рандомизиран, отворен дизайн с две терапевтични рамена и контролна група без лечение⁷⁴. Средната възраст на пациентите в началото на проучването е 83.8 години, 60% от пациентите са жени. Пациентите са от 10 европейски страни и имат артериално налягане 160–219/90–109 mmHg. Резултатите от проучването потвърдиха резултатите от метаанализите за редукция на инсултите, но показват тенденция към повишение на общата смъртност. В групите на активна терапия се наблюдава редукция на честотата на инсултите (честотно отношение 0.47, 95% CI: 0.24–0.93), но и повишение на смъртността (честотно отношение 1.23, 95% CI: 0.75–2.01). Авторите показват, че терапията на 1000 пациенти за 1 година може да понижи честотата на инсултите с 19 (9 нефатални), но повишава случаите на смърт, несвързана с инсултите, с 20.

Основното проучване HYVET, както и пилотното, набира само пациенти над 80-годишна възраст, двойно-сляпо е и плацебо-контролирано¹. В HYVET са включени 3845 пациенти със систолно артериално налягане ≥160 mmHg от центрове в Европа, Китай и Австралия на възраст 80–105 години (средна възраст 83.6 години). 73% от пациентите са на възраст над 85 години. 60% от пациентите са жени и средното артериално налягане в началото на проучването е 173/91 mmHg. 90% от пациентите са с хипертония, а 2/3 от тях са приемали антихипертензивна терапия. 11.8% от пациентите имат анамнеза за сърдечно-съдова болест, а 6.9% – за диабет. 6.5% от пациентите са пушачи, средният индекс на телесната маса е 24.7. С други думи, здравният статус на популацията на проучването е по-добър от този на общата популация. Средната продължителност на терапията е 1–8 години (средно 2.1 години) с разлика в артериалното налягане между двете групи 15/6 mmHg в края на втората година. Целевото артериално налягане е 150/80 mmHg. През

първите две години пациентите получават терапия на първа и втора линия – нетиазидния диуретик индапамид и АСЕ-инхибитора перинодприл.

Проучването HUYET бе прекратено преждевременно поради неочакваната и сигнификантна редукция на общата смъртност с 21% (честотно отношение 0.79, 95% CI: 0.65–0.95). При вземане в съображение и на късните данни от проучването е установено понижение на инсултите с 32% (честотно отношение 0.63, 95% CI: 0.47–0.98)⁷⁵. Установено е понижение и на сърдечно-съдовите инциденти (фатални и нефатални инсулти, фатални и нефатални миокардни инфаркти, фатална и нефатална сърдечна недостатъчност) (честотно отношение 0.66, 95% CI: 0.53–0.82).

Проведено е едногодишно отворено проследяване⁷⁵. Всички пациенти на двойно-сляпа терапия (активна терапия или плацебо) са преминали към активна терапия след прекратяването на проучването. 91% (n=1712) от всички 1882 пациенти са преминали във фазата на отворено проследяване. На 6-ия месец разликата в артериалното налягане между пациентите, идващи от групата на отворена терапия и плацебо, се заличава. Не се наблюдават разлики в честотата на инсултите (честотно отношение 1.92, 95% CI: 0.59–6.22) или сърдечно-съдовите инциденти (честотно отношение 0.78, 95% CI: 0.36–1.72), но се наблюдават разлики по отношение на общата смъртност (честотно отношение 0.48, 95% CI: 0.26–0.87) и сърдечно-съдовата смъртност (честотно отношение 0.19, 95% CI: 0.04–0.87). Това показва, че терапията води до благоприятен сърдечно-съдов ефект до 1 година след започването на терапията.

Подгрупов анализ на данните от проучването HUYET показва убедително понижение на общата смъртност: мъже – честотно отношение 0.82 (95% CI: 0.62–1.11), жени – честотно отношение 0.77 (95% CI: 0.66–0.99), пациенти на възраст 80–84.9 години – честотно отношение 0.76 (95% CI: 0.60–0.96), пациенти на възраст над 85 години – честотно отношение 0.87 (95% CI: 0.64–1.20), пациенти с анамнеза за сърдечно-съдова болест – честотно отношение 0.76 (95% CI: 0.48–1.20), пациенти без анамнеза за сърдечно-съдова болест – честотно отношение 0.81 (95% CI: 0.65–0.99)⁷⁶. Полза от терапията е наблюдавана по отношение на сърдечно-съдовата смъртност, инсултите, сърдечната недостатъчност и сърдечно-съдовите инциденти.

Хомогенните резултати от тези четири проспективно изследвани групови анализа показват убедителна полза от терапията. Резултатите от проучването HUYET относно смъртността са изненадващи и са обект на дискусии. Те може да се дължат на разлики в популациите на проучването или селекционните критерии, медикаментозния режим или нивото на редукция на артери-

алното налягане в сравнение с по-ранни проучвания (табл. 3). Разбира се, изходният риск за сърдечно-съдов инцидент е различен между различните популации на проучването. Единственото друго проучване, което съобщава за редукция на общата смъртност, е STOP-H⁶⁷. Смята се, че една от причините за понижението на смъртността в проучването HUYET е използването на медикаменти в ниски дози и минимални междулекарствени взаимодействия¹. Хипокалиемията може да доведе до повишен риск за развитие на сърдечна аритмия, особено при възрастния миокард. Тя е асоциирана и с повишен риск за ортостатична хипотония. В проучването STOP-H е използвана комбинация от тиазидни и калий-съхраняващи диуретици като терапия на първа линия и не се съобщава за разлики в калиевите нива между групите на активна терапия и плацебо⁶⁷. В проучването SHEP пациентите с хипокалиемия нямат полза от терапията поне по отношение на сърдечно-съдовите инциденти⁷⁷. В проучването HUYET е използван индапамид с удължено освобождаване в ниска доза – 1.5 mg с добавка на избор на периндоприл 2–4 mg; 73% от пациентите в групата на активна терапия приемат и двата медикамента по време на 2-годишното проследяване¹. Смята се, че тази комбинация има неутрален ефект върху калиевото ниво и не са наблюдавани сигнификантни промени в калиевата концентрация през тези 24 месеца¹.

Въпреки че проучването HUYET осигури силни доказателства в подкрепа на терапията на пациентите над 80-годишна възраст и пациентите със систолно артериално налягане над 160 mmHg, проучването има своите ограничения. Първо, в проучването не са включени пациенти с артериално налягане 140–160 mmHg (хипертония I стадий) и не е ясно дали тези пациенти биха имали полза от терапията. Второ, целевото артериално налягане е 150 mmHg и не е известно дали по-ниската целева стойност има отношение към терапевтичния резултат. Трето, пациентите от популацията на проучването имат по-добър здравен статус от хората в общата популация на същата възраст и не е известно дали пациентите с по-лошо здравословно състояние биха имали полза от терапията. Четвърто, преобладаващата част от пациентите са на възраст над 85 години и е трудна екстраполацията към пациентите на по-висока възраст (над 90 години). Освен това преобладаващата част от пациентите са от Източна Европа и Китай, което допълнително затруднява екстраполирането на резултатите към западните популации. Въпреки че би било неетично продължението на проучването предвид резултатите, кратката му продължителност не позволява да се даде отговор на въпроса дали терапията има постоянен ефект или ефективността ѝ се понижава с нарастването на възрастта и съпътстващите коморбидни състояния.

След HYVET

Анализ на данните от HYVET, HYVET-Pilot, SHEP, SHEP-Pilot, STOP-H, Syst-Eur, Coore and Warrender trial и EWPHE показва прогнозата за пациентите над 80-годишна възраст⁷⁸. Настъпили са 898 инцидента при общо 6701 лица (половината от проучването HYVET) – несигнификантно комбинирано рисково отношение 0.98 (95% CI: 0.87–1.10). Не е наблюдаван благоприятен ефект по отношение на сърдечно-съдовата смъртност (370 от 6671 лица; рисково отношение 0.98, 95% CI: 0.81–1.19) и мозъчно-съдовата смъртност (144 от 6701 лица; рисково отношение 0.80, 95% CI: 0.58–1.11). Ясна полза е наблюдавана за комбиниран показател, включващ сърдечно-съдовата заболеваемост и смъртност (640 инциденти при 6546 лица; рисково отношение 0.75, 95% CI 0.65–0.87) и мозъчно-съдовата заболеваемост и смъртност (277 инцидента при 6546 лица; рисково отношение 0.66, 95% CI: 0.52–0.83). Метаанализ на Bejan-Angoulvant et al.⁷⁹, използващ данни от същите проучвания, показва сходни резултати, с несигнификантно понижение на смъртността. Авторите подчертават значимата хетерогенност при сравняване на резултатите от HYVET с другите; хетерогеността между проучванията изчезва при отстраняване на HYVET. Сходни благоприятни ефекти са наблюдавани и за сърдечно-съдовите инциденти. Анализи са публикувани за инсултите и сърдечната недостатъчност и също показват сигнификантни благоприятни ефекти на терапията. Една от причините за разликите между резултатите от HYVET и другите проучвания по отношение на смъртността вероятно се дължи на целевата стойност на артериалното налягане.

Целево артериално налягане

Възможността за твърде изразено понижение на артериалното налягане при възрастните пациенти изисква повишено внимание поради възможността за повишаване на и без това високата честота на ортостатичната хипотония и асоциираните с нея рискове. Силното понижение на диастолното артериално налягане води до понижение на перфузията на коронарните артерии по време на диастола и повишен риск за миокардна исхемия. Метаанализ на данни от седем рандомизирани клинични проучвания показва повишение на риска за инциденти при пациенти с ниско артериално налягане при лекувани и нелекувани популации, което показва, че рискът не е директно свързан с антихипертензивната терапия, но може да се дължи на влошен здравен статус, който да е причина за понижение на артериалното налягане и повишение на смъртността⁸⁰. В проучването SHEP⁶⁸ систолното артериално налягане се понижава средно от 171 mmHg до 142 mmHg, а диастолното – от 77 mmHg до

68 mmHg, при пациентите на активна терапия; в тази група е сигнификантна и редуцията на миокардните инфаркти – 27%. 60% от пациентите имат изходни електрокардиографски нарушения и понижението на коронарните инциденти в тази група е 31%. Средното постигнато систолно налягане остава над 140 mmHg и следователно тези резултати не могат да бъдат екстраполирани към лица с по-ниско систолно налягане. Метаанализ на Wang et al.⁷³ съобщава, че при пациенти с по-изразено от средното понижението на систолното налягане активната терапия понижава риска за инциденти, независимо от понижението на диастолното налягане и постигнатото ниво на диастолното налягане. Тези резултати са убедителни при постигнато понижението на диастолното налягане под 70 mmHg. Това показва, че антихипертензивната терапия подобрява прогнозата на пациентите основно чрез понижението на систолното артериално налягане.

Анализ на данните от the International Verapamil-Trandolapril Study (INVEST)⁸¹, включващ 22 576 пациенти с хипертония и коронарна болест на средна възраст 65 години, показва прогресивно повишение на общата смъртност и честотата на миокардните инфаркти (но не и на инсултите) с понижението на артериалното налягане, особено под ниво 110/70 mmHg. J-образна крива на зависимостта между артериалното налягане и инсултите при терапията на хипертонията представя резултатите от Ротердамското проучване⁸².

Съществуват опасения дали твърде ниското понижението на артериалното налягане при пациенти с диагностицирана коронарна болест може да има вреден ефект, особено по отношение на настъпването на лакунарни инфаркти и субкортикална исхемия поради редуцията на мозъчната перфузия. Известно е, че мозъчният кръвоток се понижава с напредване на възрастта, което е асоциирано с повишение на хиперинтензитета на бялото вещество, което пък от своя страна е асоциирано с повишен риск за инсулт, деменция и смърт^{83–85}. Лонгитудинални данни от проучванията Leiden-85+ и Rotterdam study потвърдиха, че по-високото систолно и диастолно налягане а свързано с по-добра когнитивна функция при възрастни хора⁸⁶. Нов анализ на резултатите от HYVET показва J-образна зависимост между диастолното налягане и деменцията, но не и за систолното налягане. По-широкото пулсово налягане е в най-силна зависимост с деменцията⁸⁷.

В нито едно от интервенционалните проучвания с възрастни хора систолното налягане не е понижено под 140 mmHg в контролната група и в нито едно от плацебо-контролираните проучвания 140 mmHg не е преспецифицирана целева стойност⁸⁸. Японското проучване Japanese Trial to assess Optimal Systolic BP in elderly hypertensive patients (JATOS) включва 4418

пациенти с хипертония на възраст 60–85 години със систолно налягане над 160 mmHg⁸⁹. Пациентите са рандомизирани до две групи – група на стриктен контрол на налягането (под 140 mmHg) и група на умерен контрол на налягането (140–160 mmHg), за период от 2 години. Не се наблюдава разлика по отношение на честотата на сърдечно-съдовите инциденти и бъбречната недостатъчност, освен ако постигнатото артериално налягане не е сигнификантно по-ниско от целевата стойност за стриктен контрол в сравнение с групата на умерен контрол (135.9/74.8 vs. 145.6/78.1 mmHg; $p < 0.001$). В проучването Valsartan in Elderly Isolated Systolic Hypertension (VALISH) са рандомизирани 3260 пациенти със систолно налягане 160–199 mmHg на възраст от 70 до 84 години към стриктен или умерен контрол на систолното налягане при използване на критериите от проучването JATOS⁹⁰. В края на проучването със среден период на проследяване 3 години се установява сигнификантна разлика между систолното налягане в двете групи (136.6/74.7 vs 142.0/76.5 mmHg, $p < 0.001$). Отново не е установена разлика в проучваните показатели – фатални и нефатални сърдечно-съдови инциденти и бъбречна недостатъчност. Все още не е известно дали стриктният контрол на налягането (под 130 mmHg) при по-млади пациенти с повишен сърдечно-съдов риск (диабет, коронарна болест) осигурява допълнителна полза^{91,92}. Смята се, че стриктният контрол на артериалното налягане може да е асоцииран с лоша прогноза при тези лица⁹².

Метаанализ на Bejan-Angoulvant et al.⁷⁹ изследва ефекта на интензивното понижаване на артериалното налягане при много възрастни пациенти по отношение на смъртността. Анализът показва възможна зависимост между повишението на общата смъртност и агресивната антихипертензивна терапия. Подобна асоциация е наблюдавана и между понижението на нивото на систолното налягане и повишението на общата смъртност.

Следователно не съществуват данни към момента, които да подкрепят хипотезата, че понижението на систолното налягане под 140 mmHg има благоприятен ефект при възрастни хора и особено при хора над 80-годишна възраст. Принципът „lower is better” не се отнася към тази група пациенти. Целево ниво на налягането 150 mmHg при много възрастни хора изглежда подходящо за балансиране на сърдечно-съдовите ползи от контрола на налягането и потенциалните нежелани ефекти на ниското артериално налягане. Това ниво е предложено и в последните препоръки във Великобритания¹⁶. Последните препоръки на Европейското дружество по хипертония посочват целево ниво на систолното артериално налягане между 150 и 140 mmHg при пациенти с добро физическо и ментално състояние, определяйки го

с ниво на доказателственост IB¹⁷. Тази целева стойност е постижима при повечето пациенти. В проучването HYVET активната 2-годишна терапия води до постигане на целевата стойност на систолното налягане (<150 mmHg) при 62% от пациентите със систолно-диастолна хипертония и при 71% от пациентите с изолирана систолна хипертония. Съответните резултати за диастолното налягане (целева стойност <80 mmHg) са 40% и 78%⁹³.

Допълнителни ползи и рискове от терапията

Хипертонията в средна възраст е доказан рисков фактор за когнитивна дисфункция и деменция от съдов тип и от тип Алцхаймер в късните етапи от живота. Съществуват противоречиви резултати по въпроса дали антихипертензивната терапия редуцира риска от деменция. Проучванията SHEP⁹⁴, Medical Research Council (MRC)⁹⁵ и SCOPE⁷¹ не показват такава полза от терапията. Проучването Perindopril Protection against Recurrent Stroke Study (PROGRESS), в което 48% от 6105 пациенти имат хипертония, показва протективен ефект на антихипертензивната терапия, но само при пациентите с предходен инсулт или преходна исхемична атака/инсулт по време на проучването⁹⁶.

Проучването Syst-Eur^{97, 98} показва, че антихипертензивната терапия с калциев антагонист понижава риска за деменция с 55% – от 7.4 до 3.3 за 1000 пациенто-години. След ажустиране за пол, възраст, образование и изходно артериално налягане относителното честотно отношение е 0.38 (95% CI: 0.23–0.64), което означава, че терапията на 1000 пациенти за 5 години може да предотврати 20 случая на деменция (95% CI: 7–33). Метаанализ на Feigin et al.⁹⁹ показва, че антихипертензивната терапия може да има благоприятен ефект и да понижи случаите на деменция с 20%, въпреки че резултатите не са сигнификантни и се наблюдава значителна хетерогенност в данните от отделните проучвания, включени в анализа.

Проучването Hypertension in the Very Elderly Cognitive Function Assessment (HYVET-COG) има за цел да оцени ефекта на изследваните медикаменти върху честотата на деменцията при много възрастни хора¹⁰⁰. Не са изненадващи резултатите, предвид възрастта на пациентите, за по-висока честота на деменцията в сравнение с други проучвания, въпреки че разликата не е сигнификантна (честотно отношение 0.86; 95% CI: 0.67–1.09). Метаанализ на изследователите от HYVET, използващ данни от плацебо-контролирани проучвания, показва сигнификантна редукция с 13% (честотно отношение 0.87; 95% CI: 0.76–1.00; $p = 0.045$). В заключение, няма убедителни данни, че лечението на хипертонията при много въз-

растни хора предотвратява развитието на деменцията, но няма и данни терапията да повишава риска за развитие на деменция.

Друго притеснение, свързано с антихипертензивната терапия, е рискът от падания и фрактури. Няма точни данни за честотата на паданията, поради което не може да бъде установена и гранична стойност на артериалното налягане, над която този риск се повишава. Метаанализ на 22 проучвания, включващи общо 79 081 пациенти на антихипертензивна терапия, показва зависимост между антихипертензивната терапия и паданията (рисково отношение 1.24; 95% CI: 1.01–1.50) и диуретиците и паданията (рисково отношение 1.07; 95% CI: 1.01–1.14), но не и между бета-блокери и паданията¹⁰¹. След ажустиране за коварианти резултатът за диуретиците губи своята сигнификантност. Подгрупов анализ показва сигнификантна асоциация между антихипертензивната терапия и паданията при хора под 75-годишна възраст, но не и при хора над 75-годишна възраст, въпреки че е възможно този резултат да отразява оскъдността на данните за по-възрастните пациенти.

Честотата на фрактурите е вторичен показател в проучването HUYET¹⁰². Общо 102 фрактури са документирани в това проучване – 42 в контролната група и 60 в групата на активна терапия. При вземане предвид само на документирани първи фрактури (n=90, 38 vs. 52) се установява зависимост с гранична сигнификантност (честотно отношение 0.58; 95% CI: 0.33–1.00; p=0.0498). При включване на данните за всички фрактури (документирани и непотвърдени) резултатът показва по-изразена полза от активната терапия (честотно отношение 0.54; 95% CI: 0.32–0.94). Анализ на данни от HUYET показва, че ортостатичната хипотония в началото на проучването е асоциирана с повишена смъртност, но след ажустиране за изходния сърдечно-съдов риск асоциацията изчезва. Трябва да бъде отбелязано, че пациентите със систолно артериално налягане в изправено положение под 140 mmHg са изключени от проучването¹⁰³.

Друг въпрос, свързан с притеснения, е този за бъбречната функция. И хипертонията, и напредналата възраст са асоциирани с повишен риск за бъбречно увреждане. Съществуват обаче оскъдни данни за ефекта на хипертонията и антихипертензивната терапия при много възрастни хора въпреки ниската степен на гломерулна филтрация над 75-годишна възраст, която е свързана с повишен риск за хоспитализация и смъртност, независимо от сърдечно-съдовата коморбидност^{104, 105}. Резултатите от проучването HUYET показваха U-образна зависимост между степента на гломерулна филтрация и общата смъртност, сърдечно-съдовите инциденти и сърдечно-съдовата смъртност¹⁰⁶. Пикът на U-образната крива се

наблюдава при стойност на гломерулната филтрация в интервала 60–74 mL/min/1.73 m³. U-образната крива е най-изразена за сърдечно-съдовата смъртност с ниска (<45 mL/min/1.73 m³) и висока степен на гломерулна филтрация (>75 mL/min/1.73 m³), асоциирана с повишение на риска, макар и несигнификантно. Трябва обаче да бъде отбелязано, че от HUYET са изключени пациентите със сигнификантна бъбречна дисфункция. Активната терапия не повлиява степента на гломерулна филтрация, нивото на креатинина, калия, глюкозата и уреята. Наблюдавано е статистическо, но клинично несигнификантно повишение на пикочната киселина в 12-месечен период, което обаче не се наблюдава на 24-ия месец¹⁰⁶.

Съществуват притеснения и за терапията на възрастни хора с недобро здравословно състояние. Както вече бе споменато, популацията на HUYET не е представителна по отношение на общата популация на възрастните хора над 80 години, а включените в проучването хора имат по-добро общо състояние. Недобрият здравен статус на възрастните хора е свързан с прогресивното физиологично понижаване на функцията на всички органи и системи, изразяващо се чрез загуба на функция, загуба на физиологичен резерв и повишено предразположение към болести и смърт; обект на дискусии е количествената оценка на тези процеси и документирането им. Това е свързано с влошена прогноза за възрастните хора – повишен риск за инвалидност, социална изолация, институционализация. Възможно е тези хора да не се повлияват благоприятно от терапията или да се влошават от нея. Odden et al. провеждат анализ, включващ 2340 души над 65-годишна възраст от проучването National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES), чийто физически статус е оценен чрез скоростта на ходене на разстояние 6 метра¹⁰⁷. Скоростта 0.8 m/s е използвана като граница за диференциране на хората, ходещи бързо (n=1307), от хората, ходещи бавно (n=790); част от изследваните лица не са успели да завършат теста (n=243). В тази популация са настъпили 589 смъртни случая. Наблюдавана е зависимост между артериалното налягане и смъртността в зависимост от скоростта на ходене. При хората, ходещи бързо, лицата с повишено систолно налягане (над 140 mmHg) имат повишен риск за настъпване на смърт (честотно отношение 1.35; 95% CI: 1.03–1.77). При хората, ходещи бавно, нито повишеното систолно налягане, нито повишеното диастолно налягане (над 90 mmHg) са асоциирани със смъртността. При пациентите, които не са успели да приключат теста, повишеното артериално налягане е в силна и независима асоциация с понижен риск за настъпване на смърт (честотно отношение за систолното налягане 0.38, 95% CI: 0.23–0.62; и за диастол-

ното налягане 0.10, 95% CI: 0.01–0.81). Възможно е ползата от терапията да е по-изразена за пациентите, които имат по-добър здравен статус.

Ползата от антихипертензивната терапия зависи от множество фактори, включително изходния сърдечно-съдов риск на пациента. Пациентите с повече рискови фактори (диабет, левокамерна хипертрофия и др.) имат по-висока вероятност за редуция на сърдечно-съдовите инциденти при терапията, но коморбидните състояния увреждат общия здравен статус на тези пациенти. Къде се намира балансът между ползите и рисковете от терапията при тези пациенти предстои да бъде установено в бъдещи проучвания.

Терапия

Промени в начина на живот (ограничение на солта, редуция на телесното тегло, повишение на физическата активност, умерен алкохолен прием) могат да бъдат препоръчани, но няма данни за благоприятния ефект на тези промени при възрастните хора. Солевата чувствителност се повишава с възрастта, следователно ограничението на приема на сол има благоприятен ефект¹⁰⁸. По отношение на медикаментите се препоръчва стартиране на терапия с ниска доза и бавно титриране при необходимост.

Съществуват малки разлики между различните класове антихипертензивни медикаменти по отношение на сърдечно-съдовите инциденти, ако се постигне контрол на артериалното налягане¹⁰⁹. Калциевите антагонисти имат предимства в превенцията на инсултите пред АСЕ-инхибиторите^{109, 110}. По отношение на редуцията на риска за развитие на деменция резултатите от проучването Syst-Eur потвърдиха ефективността на калциевите антагонисти като терапия на първа линия^{97, 98}. Метаанализ на Webb et al. изследва ефектите на отделните класове антихипертензивни медикаменти върху вариативността на артериалното налягане и показва, че разликите между тях вероятно са израз на различното повлияване на вариативността на налягането от различните класове медикаменти¹¹¹. Въз основа на анализ на 398 проучвания изследователите установяват, че калциевите антагонисти и небримковите диуретици, за разлика от останалите класове антихипертензивни медикаменти, редуцират интраиндивидуалната вариативност на систолното налягане, докато АСЕ-инхибиторите, ангиотензин-рецепторните блокери (АРБ) и бета-блокери я повишават. В тези проучвания ефектите на терапията върху интраиндивидуалната вариативност на систолното налягане са в корелация с честотата на инсулта, независимо от разликите в средното систолно налягане. Сравнителното проучване Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT)¹¹², включващо 2168 пациенти над 80-

годишна възраст, показва еквивалентност между терапевтичните режими с нетиазиден диуретик (хлорталидон), АСЕ-инхибитор (лизиноприл) или калциев антагонист (амлодипин) по отношение на тежките коронарни инциденти и общата смъртност. Не са проведени специфични анализи по отделни възрастови групи, въпреки че докладът не показва видими различия по отношение на изхода при пациентите под и над 65-годишна възраст.

Проучването Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA) показва по-благоприятен ефект на калциевите антагонисти (амлодипин) в сравнение с бета-блокери (атенолол) по отношение на инсултите и общата смъртност въпреки липсата на разлики върху фаталните и нефаталните коронарни инциденти¹¹³. Пациенти на възраст над 80 години обаче са изключени от това проучване. Проучването Conduit Artery Function Evaluation (CAFE), подпроучване на ASCOT, показва, че тази разлика вероятно се дължи на факта, че терапията с атенолол вероятно е по-слабо ефективна в редуцията на централното аортно систолно налягане и пулсовото налягане¹¹⁴. Последващ анализ демонстрира диференциалния ефект на различните медикаменти върху вариативността на артериалното налягане; по-изразена вариативност на систолното артериално налягане и амбулаторното налягане е установена при бета-блокери, което може да определя и разликата в прогнозата, наблюдавана в това проучване^{115, 116}. Интересен е фактът, че рискът за настъпване на инсулт или коронарни инциденти варира в зависимост от възрастта. Вариативността се повишава с възрастта, като ефектът ѝ върху риска за настъпване на инсулт е най-голям в млада възраст. Изследователите смятат, че това вероятно се дължи на по-малкото причини за инсулт и смърт или по-голямо предразположение към увреждане на крайните органи. Следователно е под въпрос дали тези резултати могат да бъдат екстраполирани към групата на много възрастните пациенти. Към момента тиазидните диуретици се смятат за оптимална терапия на първа линия за хипертонията при възрастни хора. Не е доказана терапевтичната еквивалентност на нетиазидните и тиазидните диуретици^{117, 118} и последните препоръки от Великобритания показват предпочитание към нетиазидните диуретици, включително индапамид¹⁶, което не се наблюдава в европейските препоръки¹⁷. Съществуват няколко сравнителни проучвания на тиазидни и нетиазидни диуретици по отношение на краткосрочния контрол на артериалното налягане. Систематичен обзор, изследващ ефективността на терапията с хидрохлоротиазид в сравнение с други антихипертензивни медикаменти по отношение на амбулаторното артериално налягане, показва,

че в дневна доза от 12.5 до 25 mg той не показва предимство спрямо всички други класове медикаменти¹¹⁷. Притесненията във връзка с терапията с тиазидни диуретици се дължат на повишената честота на новопоява на диабет¹¹⁹. Хлорталидон е еквивалентен на калциевите антагонисти и АСЕ-инхибиторите в най-голямото проучване, изследващо изхода на пациентите – ALLHAT¹¹². Трябва да бъде отбелязано, че при комбинация на диуретик с блокер на РААС при повечето пациенти се повишава солевата чувствителност, в резултат на което настъпва по-стръмен дозов отгонор към диуретика в сравнение с диуретична монотерапия, при което и най-ниските дози са високоефективни. Както вече бе споменато, при възрастните хора е повишена солевата чувствителност в резултат на самия процес на стареене.

В проучването HYVET е изследвана нискодозовата терапия с индапамид като терапия на първи избор с АСЕ-инхибитор на втора линия. Комбинираната терапия е добре поносима и има малко странични ефекти. Въпреки че страничните ефекти не се проследяват в проучването, броят на сериозните странични ефекти е много нисък в групата на активна терапия. Само пет от наблюдаваните странични ефекти имат отношение към медикаментозната терапия (три в плацебо-групата и два в групата на активна терапия)¹. В това проучване данните за страничните ефекти се набират ежегодно от група пациенти. Терапията оказва слаб ефект върху съобщаваните странични ефекти, като терапевтичните групи се различават само по три нежелани ефекта – кашлица, никтурия и ставни болки¹²⁰.

Повечето от пациентите (над 50%) се нуждаят от комбинирана терапия, за да постигнат целевите стойности на артериалното налягане. Подобни са и резултатите от проучването HYVET, в което целевата стойност на систолното налягане е 150 mmHg. Следователно въпросът за избор на оптимална терапия при възрастните пациенти по-скоро трябва да се разглежда като избор на оптимална комбинация от медикаменти. Проучването Avoiding Cardiovascular Events through Combination Therapy in Patients Living with Systolic Hypertension (ACCOMPLISH) показва, че комбинацията АСЕ-инхибитор/калциев антагонист има предимства пред комбинацията АСЕ-инхибитор/тиазиден диуретик¹²¹. Преобладаващата част от пациентите на комбинирана терапия обаче са под 80-годишна възраст. Проучването Ongoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial (ONTARGET), в което повечето пациенти също са под 80-годишна възраст, не показва предимства на комбинираната терапия с АСЕ-инхибитори и АРБ, а потенциален вреден ефект поради ексцесивна хипотония¹²². Комбинираната нискодозо-

ва терапия обаче по правило има по-висока ефективност и по-ниска токсичност в сравнение с монотерапията във висока доза¹²³.

Логични са препоръките за терапия с калциев антагонист или диуретик в ниски дози. Подобни са и най-новите препоръки за терапия на хипертонията^{16, 17}, въпреки че изборът на диуретик варира. Европейските ръководства означават тези препоръки с ниво на доказателственост IA¹⁷. В тази възрастова група най-силните доказателства за избора на диуретик идват от проучванията HYVET¹ и ALLHAT¹¹²; и в двете проучвания е използван нетиазиден диуретик. При някои заболявания обаче, като съпътстваща сърдечна недостатъчност, се препоръчва назначаването на АСЕ-инхибитор пред калциев антагонист. Предвид риска от ексцесивно понижаване на артериалното налягане терапията трябва да бъде започната като монотерапия и да бъде проследен отговорът на пациента към терапията. Вместо титриране на дозата се препоръчва добавката на втори антихипертензивен медикамент в ниска доза. Може да се има предвид и комбинацията от тиазиден диуретик и калий-съхраняващ диуретик^{67, 109}, тъй като индуцираната от тиазидните диуретици хипокалиемия е асоциирана с повишение на плазменото глюкозно ниво и комбинираната терапия може да доведе до регресия на нарушенията глюкозен толеранс¹¹⁹.

Заклучение

Въпреки ограниченията си, проучването HYVET показва, че пациентите над 80-годишна възраст със систолно артериално налягане над 160 mmHg, които имат добър здравен статус, имат полза от антихипертензивната терапия. Целевата стойност на артериалното налягане трябва да бъде 150 mmHg до получаване на доказателства за по-оптимална стойност. Препоръчва се стартиране на терапията с калциев антагонист или нетиазиден диуретик в ниска доза.

Необходими са обаче допълнителни проучвания, които да изяснят рисковете и ползите от терапията на пациенти с увредено общо състояние, а така също и оптималното ниво на налягането при много възрастни пациенти. Трябва да бъде установено дали различните комбинации са свързани с разлики в прогнозата на пациентите, особено по отношение на когнитивната функция, а така също и с повлияването на общия сърдечно-съдов риск (напр. добавката на статин и/или антитромбоцитна терапия) предвид риска, свързан със самата възраст. Предвид високата честота на хипертонията и ортостатичната хипотония при много от възрастните пациенти е важно да се изясни коя е оптималната терапия на пациентите с хипертония и ортостатична хипотония. С повишението на вариативността на артериалното налягане с възрастта

е необходимо по-добро разбиране на влиянието на антихипертензивните медикаменти върху вариативността на налягането при тази група пациенти и как тези знания да бъдат пренесени в клиничната практика. Необходимо е провеждането на рандомизирано проучване при пациенти с хипертония на бялата престилка, което да определи дефиницията на този тип хипертония и оптималната ѝ терапия при възрастните пациенти. Необходимо е изясняване и на въпроса дали пациентите с хипертония I стадий се нуждаят от терапия.

Целесъобразно е продължението на добре поносимата антихипертензивна терапия, започната преди 80-годишна възраст, освен в случай на контраиндикации¹⁷. Продължението на терапията при постъпване в старчески дом, развитие на когнитивна дисфунк-

ция или други сериозни съпътстващи заболявания изисква по-задълбочени проучвания. При тези пациенти е възможно понижаване на артериалното налягане поради развитие на съпътстващи заболявания, загуба на тегло или прогресивно увреждане на общото състояние. Понастоящем се препоръчва понижаване на дозата на използваните медикаменти, за да се предотврати рискът от свръхконтрол на систолното налягане. Въпреки че днес се приема, че пациентите над 80-годишна възраст имат полза от антихипертензивната терапия, е необходим индивидуален клиничен подход към всеки отделен пациент, за да бъде назначена оптималната му терапия и да бъде ограничена инвалидността му.

Реферурал: g-р Мая Живкова

Литература

1. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, et al. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *New Engl J Med*. 2008;358(18):1887-98.
2. Hippisley-Cox J, Coupland C, Vinogradova Y, et al. Predicting cardiovascular risk in England and Wales: prospective derivation and validation of QRISK2. *BMJ*. 2008;336(7659):1475-82.
3. Eurostat. The greying of the baby boomers - Issue number 23/2011 2005 Apr 8. Report No.: 48/2005.
4. Frant R, Groen J. Prognosis of vascular hypertension; a 9 year follow-up study of 418 cases. *Arch Intern Med*. 1950;85(5):727-50.
5. Fry J. Natural history of hypertension. A case for selective non-treatment. *Lancet*. 1974;2(7878):431-3.
6. Anderson F, Cowan NR. Survival of healthy older people. *Br J Prev Soc Med*. 1976;30(4):231-2.
7. Mattila K, Haavisto M, Rajala S, et al. Blood pressure and five year survival in the very old. *Br Med J*. 1988;296(6626):887-9.
8. Lindholm L, Schersten B, Thulin T. Hypertension in elderly people in a Swedish primary care district. *Scand J Prim Health Care*. 1983;1(3-4):120-31.
9. Ekblom T, Lindholm L, Oden A, et al. Blood pressure does not predict mortality in the elderly. *J Hypertens Suppl*. 1988;6(4):S626-8.
10. Langer RD, Ganiats TG, Barrett-Connor E. Paradoxical survival of elderly men with high blood pressure. *BMJ*. 1989;298(6684):1356-7.
11. Langer RD, Ganiats TG, Barrett-Connor E. Factors associated with paradoxical survival at higher blood pressures in the very old. *Am J Epidemiol*. 1991;134(1):29-38.
12. Langer RD, Criqui MH, Barrett-Connor EL, et al. Blood pressure change and survival after age 75. *Hypertension*. 1993;22(4):551-9.
13. Boshuizen HC, Izaks GJ, van BS, et al. Blood pressure and mortality in elderly people aged 85 and older: community based study. *BMJ*. 1998;316(7147):1780-4.
14. Rastas S, Pirttila T, Viramo P, et al. Association between blood pressure and survival over 9 years in a general population aged 85 and older. *J Am Geriatr Soc*. 2006;54(6):912-18.
15. van Bommel T, Gussekloo J, Westendorp RG, et al. In a population-based prospective study, no association between high blood pressure and mortality after age 85 years. *J Hypertens*. 2006;24(2):287-92.
16. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) (2011) NICE clinical guidelines. Hypertension (update). Hypertension: clinical management of primary hypertension in adults, NICE London, <http://publications.nice.org.uk/hypertension-cg127> (last accessed November 2012).
17. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al., Practice guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and the European Society of Cardiology (ESC): ESH/ESC Task Force for the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens*. 2013;31(10):1925-38.
18. Ungvari Z, Kaley G, de Cabo R, et al. Mechanisms of vascular ageing: New perspectives. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2010;65A(10):1028-41.
19. Mitchell GF, Parise H, Benjamin EJ, Larson MG, Warner E, Keaney JF Jr, et al. Changes in arterial stiffness and wave reflection with advancing age in healthy men and women: The Framingham Heart Study. *Hypertension*. 2004;43(6):1239-45.

Пълната библиографска справка е на разположение в издателството и може да бъде представена при поискване.