

Особенности и проблемы лечения артериальной гипертензии у пожилых пациентов

М.В. Леонова, <https://orcid.org/0000-0001-8228-1114>, anti23@mail.ru

Межрегиональная общественная организация «Ассоциация клинических фармакологов»; 400005, Россия, Волгоград, ул. Коммунистическая, д. 50

Резюме

Артериальная гипертензия (АГ) представляет проблему в пожилом возрасте как важный сердечно-сосудистый фактор риска. У пожилых пациентов часто выявляется форма изолированной систолической АГ (ИСАГ) с высоким уровнем систолического (САД) и низким уровнем диастолического артериального давления (ДАД), что влияет на безопасность лечения. Необходимость антигипертензивной терапии у таких пациентов получила убедительные доказательства в эффективности снижения смертности и сердечно-сосудистых осложнений. Цель научного обзора – повысить осведомленность о проблеме лечения АГ у пожилых пациентов, в частности, при низком ДАД. Представлены результаты исследований и метаанализов по оценке эффективности и безопасности стандартного и интенсивного снижения САД и влияния антигипертензивной терапии на ДАД, особенно при исходно низком ДАД (<70 мм рт. ст.). В исследованиях определены основные группы антигипертензивных препаратов, обеспечивающих эффективное и безопасное снижение АД у пожилых пациентов, обладающих кардиопротективным действием и не влияющих негативно на сопутствующие заболевания. К ним относятся: тиазидоподобные диуретики, блокаторы кальциевых каналов, при дополнительных показаниях и сопутствующих состояниях – блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. В метаанализах показаны преимущества интенсивного снижения САД < 120 мм рт. ст. перед стандартным целевым уровнем САД < 140 мм рт. ст. у пожилых пациентов в виде снижения риска сердечно-сосудистых событий и смертности. Так, интенсивное снижение САД благоприятно для предотвращения 1 случая MACE (NNT = 38) и 1 случая смертности (NNT = 85); а показатель вреда в виде артериальной гипотонии был значительно высоким (NNH = 778). По влиянию на уровень ДАД у пожилых пациентов выявлена обратная зависимость с неблагоприятными коронарными событиями (J-образная кривая), подтвержденная в ряде исследований (INVEST, ARIC, SPRINT). При исходно низком ДАД отмечено существенное увеличение частоты и относительного риска исходов. Принять решение по антигипертензивной терапии в таких ситуациях непросто. Доказательная база исследований свидетельствует о пользе снижения САД для предупреждения сердечно-сосудистых событий у пожилых пациентов, но с осторожностью и индивидуальным подходом.

Ключевые слова: изолированная систолическая артериальная гипертензия, пожилой возраст, антигипертензивная терапия, сердечно-сосудистые события, смертность

Для цитирования: Леонова М.В. Особенности и проблемы лечения артериальной гипертензии у пожилых пациентов. *Медицинский совет*. 2023;17(13):16–23. <https://doi.org/10.21518/ms2022-056>.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Features of the treatment of arterial hypertension in elderly patients.

Marina V. Leonova, <https://orcid.org/0000-0001-8228-1114>, anti23@mail.ru

Interregional Public Organization "Association of Clinical Pharmacologists"; 50, Kommunisticheskaya St., Volgograd, 400005, Russia

Abstract

Arterial hypertension (AH) is one of the most common problems in the elderly and one of the most important cardiovascular risk factors. AH in the elderly has features with a high incidence of ISAH and is characterized by a high level of SBP and a low level of DBP, which creates certain problems for the safety of treatment. The need for antihypertensive therapy in elderly patients has received convincing evidence of the effectiveness of reducing mortality and cardiovascular complications. The purpose of this scientific review was to raise awareness of the problem of treating hypertension in elderly patients, including those with low DBP. The results of studies and meta-analyses evaluating the efficacy and safety of standard and intensive SBP reduction in elderly patients, as well as the results of the effect of antihypertensive therapy on DBP levels, especially at baseline low DBP (<70 mmHg), are presented. The studies identified the main groups of antihypertensive drugs that provide an effective and safe reduction in blood pressure in elderly patients, have a cardioprotective effect and do not adversely affect comorbidities. These include: diuretics of the thiazide-like group, calcium channel blockers, as well as additional indications and concomitant conditions – ACE inhibitors and angiotensin II receptor blockers. Several meta-analyses have shown the benefit of intensively lowering SBP < 120 mmHg before the standard target level SBP < 140 mmHg. in elderly patients as a lower risk of fatal and non-fatal cardiovascular events and overall mortality. Thus, the impact of intensive SBP reduction was beneficial in preventing 1 case of MACE (NNT = 38) and in preventing 1 case of total mortality (NNT = 85); while the rate of harm in the form of arterial hypotension was significantly high (NNH = 778). With regard to the effect on the level of DBP in elderly patients with hypertension or ISAH, an inverse relationship between DBP and adverse coronary events was revealed and a J-curve was described, confirmed

in a number of studies (INVEST, ARIC, SPRINT). Moreover, with an initially low DBP (<70 mmHg), a significant increase in the frequency of outcomes and the relative risk of outcomes was noted. It is not easy to decide on antihypertensive therapy in such situations. The evidence base of studies suggests the benefit of lowering SBP for the prevention of cardiovascular events in elderly patients, but with caution and individual approach. It is important to take into account individual patient characteristics such as cognition, autonomy, and frailty/frailty when setting target BP.

Keywords: isolated systolic arterial hypertension, old age, antihypertensive therapy, cardiovascular events, mortality

For citation: Leonova M.V. Features of the treatment of arterial hypertension in elderly patients. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(13):16–23. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2022-056>.

Conflict of interest: the author declares no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Самые сложные случаи в медицине – это ситуации с четкими показаниями и относительными противопоказаниями одновременно. Они возникают при лечении артериальной гипертензии (АГ) у пожилых пациентов, которая является одной из наиболее распространенных проблем в пожилом возрасте и относится к наиболее важным сердечно-сосудистым факторам риска. Пациенты в возрасте 65 лет и старше обычно имеют изолированную систолическую артериальную гипертензию (ИСАГ), распространенность которой достигает около 65% [1].

Проблема высокого систолического артериального давления (САД) стала актуальной с 1990-х гг., когда была выделена в отдельную нозологию. Было установлено, что повышение САД в возрастной категории старше 60 лет прямо и непрерывно связано с неблагоприятными сердечно-сосудистыми осложнениями, что обуславливает необходимость активного лечения с помощью антигипертензивных препаратов. Так, в метаанализе 8 крупных рандомизированных клинических исследований (РКИ) 1990-х гг. по результатам наблюдения 15 693 пациентов с ИСАГ в течение 3,8 года риск смертности и неблагоприятных кардиоваскулярных исходов был более связан с уровнем САД, чем диастолического артериального давления (ДАД), а повышение исходного САД на 10 мм рт. ст. сопровождалось повышением риска смертности на 27% (относительный риск (ОР) 1,27, $p = 0,0001$) и риска инсульта – на 22% (ОР 1,22, $p = 0,03$) [2]. При этом активная антигипертензивная терапия снижала риск общей смертности на 13% ($p = 0,02$), сердечно-сосудистой смертности – на 18% ($p = 0,01$), сердечно-сосудистых осложнений – на 26% ($p < 0,0001$), инсульта – на 30% ($p < 0,0001$) и коронарных событий – на 23% ($p = 0,001$).

Преобладающей причиной формирования ИСАГ является связанное со старением сосудов повышение жесткости (ригидности) крупных артерий и аорты в отличие от эссенциальной АГ, при которой патологическое ремоделирование сосудов затрагивает преимущественно мелкие артерии и артериолы [3, 4]. Гемодинамические особенности ИСАГ проявляются увеличением скорости пульсовой волны в аорте и ударного объема, тогда как при эссенциальной АГ отмечается преимущественное повышение периферического сосудистого сопротивления. Трансляционные исследования показали, что возрастное повышение жесткости артерий обусловлено атероскле-

розом, накоплением кальция, коллагена и деградацией эластина в стенке артерий. Повышение САД приводит к активации ферментов и цитокинов провоспалительного действия, способствуя развитию эндотелиальной дисфункции. Например, матриксные металлопротеиназы ингибируют вазодилатацию путем деградации эндотелиальной NO-синтазы и приводят к вазоконстрикции через вазоконстрикторные пептиды, а также вызывают дальнейшее прогрессирование атеросклероза и увеличение толщины интима-медиа сосудистой стенки [5]. Жесткость артерий неуклонно сопровождается повышением САД и снижением ДАД, создавая повышенное пульсовое давление, а более быстрая скорость пульсовой волны запускает более быструю отраженную волну, которая негативно влияет на функционирование левого желудочка.

В этом заключены особенности АГ у пожилых пациентов с преобладанием роста САД при снижении уровня ДАД.

ЛЕЧЕНИЕ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У ПОЖИЛЫХ ПАЦИЕНТОВ

Ключевые РКИ представили убедительные доказательства эффективности лечения ИСАГ у пожилых людей, которая определялась как САД > 160 мм рт. ст. (табл. 1) [6–9]. Первичной конечной точкой во всех 4 плацебо-контролируемых исследованиях была частота фатальных и нефатальных инсультов, которая снижалась в группе активного лечения на 30–42%.

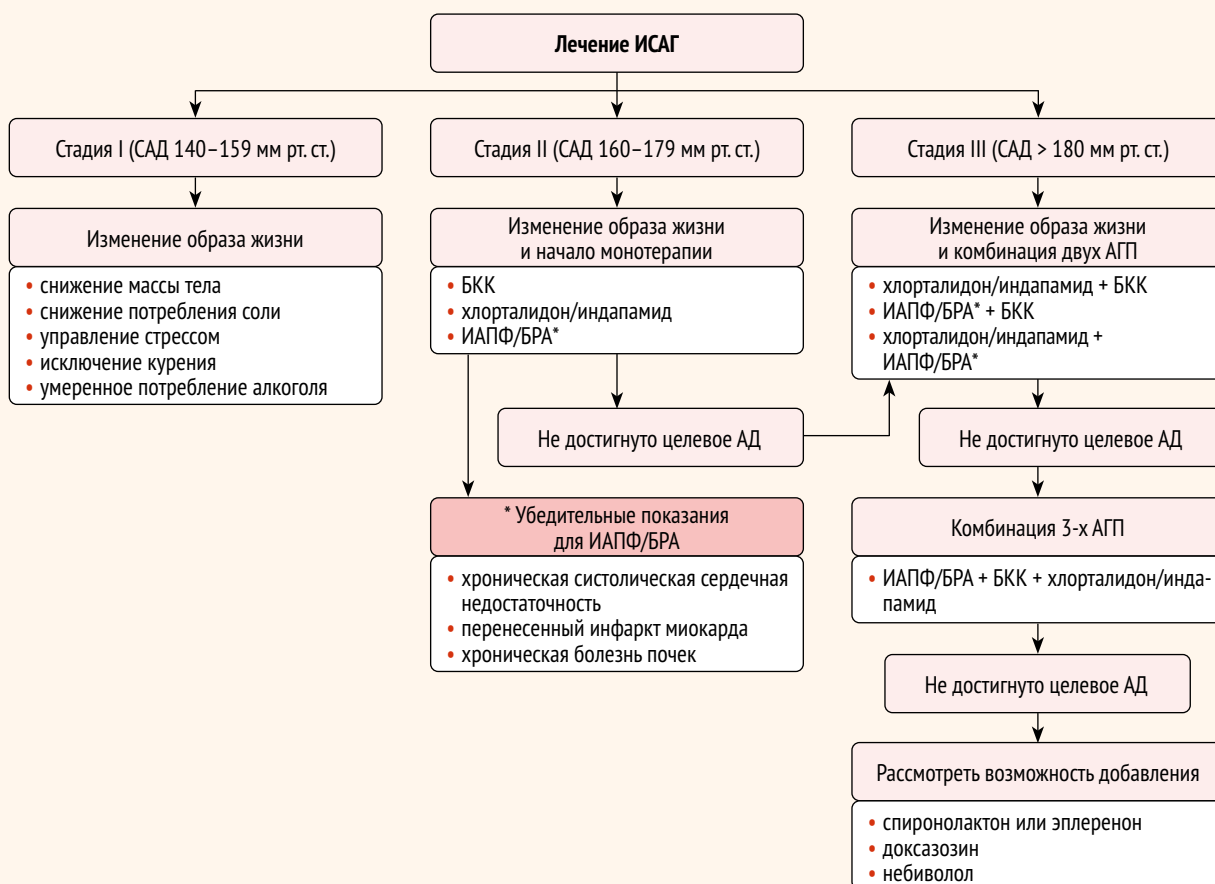
Также в РКИ были определены основные группы антигипертензивных препаратов, обеспечивающих эффективное и безопасное снижение АД у пожилых пациентов, обладающих кардиопротективным действием и не влияющих негативно на сопутствующие заболевания. Диуретики тиазидоподобной группы (хлорталидон, индапамид) получили самую большую доказательную базу из проспективных РКИ. Блокаторы кальциевых каналов (БКК) подходят для лечения АГ в пожилой возрастной группе, особенно при ИСАГ, что также получило подтверждение в РКИ [7, 10]. Преимуществами БКК являются протективные эффекты на сердечно-сосудистую систему, особенно от инсульта, замедление прогрессирования сосудистой деменции, отсутствие неблагоприятных метаболических эффектов. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента были протестированы у пожилых пациентов с АГ высокого риска, особенно для вторичной профилактики после перенесенного инсульта.

- **Таблица 1.** Результаты ключевых рандомизированных клинических исследований по изучению эффективности антигипертензивной терапии у пожилых пациентов с артериальной гипертензией / изолированной систолической артериальной гипертензией
- **Table 1.** Results of the key randomized clinical studies evaluating the efficacy of antihypertensive therapy in elderly patients with arterial hypertension / isolated systolic arterial hypertension

Название РКИ, год	Число пациентов, средний возраст	Исходное АД, мм рт. ст.	Лечение, длительность	Основные результаты
SHER, 1991 [6]	N = 4736, 72 года	170/77	Хлорталидон ± ателолол, резерпин, 4,5 года	Снижение ОР инсульта на 36%, ИБС – на 25%, сердечно-сосудистых событий – на 32%
Sys-Eur, 1997 [7]	N = 4695, 70 лет	174/86	Нитрендипин ± эналаприл, ГХТ, 2 года	Снижение ОР инсульта на 42%, коронарных исходов – на 26%, сердечно-сосудистых событий на – 31%
Syst-China, 1998 [8]	N = 2394, 66 лет	171/86	Нитрендипин ± каптоприл, ГХТ, 3 года	Снижение ОР инсульта на 38%, сердечно-сосудистых событий – на 37%, общей смертности – на 39%
HUYET, 2008 [9]	N = 3845, 84 года	173/91	Индапамид SR ± периндоприл, 2,1 года	Снижение ОР инсульта на 30%, снижение сердечно-сосудистой смертности – на 23%, общей снижение – на 21%

Примечание. ОР – относительный риск; ГХТ – гидрохлоротиазид; SR – sustained release (замедленное высвобождение); РКИ – рандомизированное клиническое исследование; ИБС – ишемическая болезнь сердца; АД – артериальное давление.

- **Рисунок 1.** Подходы и алгоритм лечения изолированной систолической артериальной гипертензии у пожилых пациентов [13]
- **Figure 1.** Approaches and algorithm for the treatment of isolated systolic arterial hypertension in elderly patients [13]



ИСАГ – изолированная систолическая артериальная гипертензия; САД – систолическое артериальное давление; АГП – антигипертензивные препараты; БКК – блокаторы кальциевых каналов; ИАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина II.

В исследовании HUYET у пациентов в возрасте 80 лет и старше на фоне терапии индапамидом и периндоприлом было показано снижение риска сердечно-сосудистых событий и сердечной недостаточности [9]. Блокаторы рецепторов ангиотензина II (лосартан, валсартан) также получили доказательства эффективности в лечении ИСАГ у пожилых пациентов, и в субисследовании LIFE в группе

пожилых пациентов лечение лосартаном предотвращало риск инсульта на 40% и сердечно-сосудистой смертности – на 46% [11, 12].

Таким образом, исходя из совокупных данных РКИ, тиазидоподобные диуретики и БКК рекомендуются как предпочтительные препараты первой линии для лечения ИСАГ у пожилых пациентов (рис. 1) [13].

ЦЕЛЕВОЙ УРОВЕНЬ СНИЖЕНИЯ СИСТОЛИЧЕСКОГО АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ У ПОЖИЛЫХ ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Проблема высокого САД требует особого внимания, поскольку оно непрерывно связано со смертностью, в том числе в возрасте старше 60 лет. Основной вопрос последнего десятилетия: до какого уровня следует снижать САД, чтобы обеспечить наилучшую сердечно-сосудистую защиту у пожилых людей? Многие годы международные рекомендации по АГ основывались на мнении экспертов в достижении уровня САД < 150 мм рт. ст. в этой популяции.

Толчком для переоценки целевого уровня САД послужило крупное РКИ SPRINT (Systolic Blood Pressure Intervention Trial) с участием 9361 пациента старше 50 лет с АГ и повышенным сердечно-сосудистым риском, показавшее значимые преимущества интенсивного снижения САД < 120 мм рт. ст. перед его стандартным целевым уровнем < 140 мм рт. ст., в том числе у категории старшей возрастной группы пациентов (n = 2636 старше 75 лет) в виде достоверно более низкого риска фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых событий на 34% и общей смертности на 33% [14]. После исследования SPRINT поиск доказательств по оптимальному снижению САД получил продолжение в нескольких метаанализах с количественной оценкой влияния достижения различных уровней САД < 150 мм рт. ст. на риск неблагоприятных исходов у пациентов старше 60 лет, получающих антигипертензивную терапию.

В систематическом обзоре и метаанализе J. Weiss et al. обобщены результаты 15 РКИ, в которых изучали целевые значения АД, а также эффективность более или менее интенсивной антигипертензивной терапии у пациентов старше 60 лет с ИСАГ [15]. Было показано, что достижение целевого АД ниже 150/90 мм рт. ст. снижает смертность (ОР 0,93), коронарные исходы (ОР 0,91) и инсульт (ОР 0,77), но более низкий уровень АД ≤ 140/85 не сопровождался достоверным усилением эффекта влияния на исходы, хотя у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском преимущества имели место. В двух РКИ проводилась оценка вторичной профилактики инсульта у пожилых пациентов и было выявлено, что интенсивное снижение САД до 130–140 мм рт. ст. значительно снижало риск повторного инсульта на 34% (ОР 0,76).

В другом систематическом обзоре и метаанализе A.A.I. Moraes et al. были объединены результаты 11 РКИ (n > 33 600 участников со средним возрастом 72 года) и проведена стратификация исследований в соответствии с диапазоном достигнутых уровней САД по влиянию на исходы и нежелательные эффекты у пожилых пациентов с АГ [16]. В проведенном сравнении с достижением уровня САД ≥ 140 мм рт. ст. более низкие его уровни в диапазоне 130–140 мм рт. ст. не приводили к большему снижению риска неблагоприятных исходов, тогда как в *post hoc* или субанализах РКИ отмечалось снижение сердечно-сосудистой смертности на 28% (ОР 0,72, доверительный интервал (ДИ) 0,59–0,88)

и общей смертности – на 14% (ОР 0,86, ДИ 0,75–0,99). При этом только в одном РКИ – ADVANCE сообщалось о повышенном риске ортостатической гипотензии, связанной с достижением уровня САД 130–140 мм рт. ст. по сравнению с ≥ 140 мм рт. ст., но не было повышения риска переломов, почечной недостаточности или других серьезных нежелательных явлений у пожилых пациентов. При уровне САД < 130 мм рт. ст. данные о профилактике сердечно-сосудистой и общей смертности были противоречивыми и сообщалось о повышенном риске развития острой почечной недостаточности.

Еще в одном метаанализе Y. Takami et al. (6 РКИ, n = 8577) для пациентов в возрасте старше 70 лет не было получено доказательств в пользу более интенсивного снижения САД до 130–140 мм рт. ст. для предотвращения комбинированных сердечно-сосудистых исходов (инфаркт миокарда, инсульт, сердечная недостаточность, сердечно-сосудистая смертность), и ОР составил 0,84 (ДИ 0,67–1,05, p = 0,13), тогда как риск смертности на фоне интенсивного снижения САД достоверно снижался на 24% для общей смертности (ОР 0,76, p = 0,005) и на 39% – для сердечно-сосудистой смертности (ОР 0,61, p < 0,0001) [17]. Кроме того, в подгруппе коморбидных и хрупких пожилых пациентов выявлена тенденция к благоприятному влиянию интенсивной терапии на комбинированные сердечно-сосудистые исходы (ОР 0,81, p = 0,06). В анализе нежелательных эффектов не получено повышения риска серьезных нежелательных явлений (ОР 1,01, ДИ 0,93–1,09).

В следующем метаанализе T. Chen et al. (6 РКИ, n = 27 414) у пожилых пациентов с АГ (средний возраст 66–76 лет) оценивали влияние стандартного и более интенсивного снижения уровня САД (<140 и <120 мм рт. ст. соответственно) на риск развития серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов (MACE – инфаркт миокарда, инсульт, сердечно-сосудистая смертность) [18]. В объединенном анализе более интенсивное снижение САД по сравнению со стандартным эффектом способствовало достоверному уменьшению риска MACE на 31% (ОР 0,79, p < 0,001). При детальном анализе подгрупп с разным целевым уровнем снижения САД (диапазон <150, <140, <130 и <120 мм рт. ст.) были выявлены дополнительные преимущества в снижении риска MACE для САД < 130 мм рт. ст. (ОР 0,69, p < 0,001) и < 120 мм рт. ст. (ОР 0,82, p = 0,005) в сравнении с более высокими целевыми уровнями.

Близкие результаты получены в более крупном метаанализе B. Baffour-Awuah et al., включавшем 16 РКИ с участием 65 890 пожилых пациентов с АГ (средний возраст 69,4 года) и периодом наблюдения от 1,8 до 4,9 года [19]. Интенсивное лечение АГ значительно снижало относительный риск MACE на 26% (ОР 0,74, ДИ 0,64–0,86, p = 0,000), в том числе риск инсульта на 28%, инфаркта миокарда – на 13%, сердечной недостаточности – на 47%, сердечно-сосудистой смертности – на 24%. В проведенном субанализе разных целевых показателей интенсивной терапии САД (диапазон <150, <140, <130 и <120 мм рт. ст.) была отмечена

тенденция к большему снижению относительного риска MACE при более низком целевом уровне САД (ОР 0,71; 0,76; 0,47; 0,63 соответственно).

Кроме того, в последних двух метаанализах был проведен расчет ряда дополнительных показателей:

- 1) number needed to treat (NNT) – число пациентов, необходимое для лечения для получения положительного результата;
- 2) number needed to harm (NNH) – число пролеченных пациентов, необходимое для причинения вреда;
- 3) time to benefit (TTB) – период времени для получения максимальной пользы от снижения САД, что имеет особое значение для пожилых пациентов с ограниченной ожидаемой продолжительностью жизни.

Так, воздействие интенсивного снижения САД у пожилых пациентов было благоприятным (NNT = 38) для предотвращения 1 случая MACE на каждые 38 пролеченных пациентов и для предотвращения 1 случая общей смертности (NNT = 85) [19]. Показатель NNT предполагает значимый реальный эффект и указывает на то, что интенсивное лечение с более низкими целевыми значениями САД у пожилых пациентов является эффективным и безопасным. Напротив, NNH составило 778 пациентов для нежелательного явления в виде артериальной гипотонии, что является высоким значением и показывает развитие 1 случая гипотонии при лечении 778 пациентов, получавших интенсивное лечение АГ. Это означало бы, что на каждый 21 (778/38) MACE можно было бы ожидать только 1 случай гипотензивного состояния [19]. Расчетные показатели TTB составили 9,1 мес. для предотвращения 1 MACE на 500 пациентов с интенсивным лечением САД, 19,1 и 34,4 мес., чтобы избежать 1 MACE на 200 и 100 пациентов соответственно, что предполагает для большинства пациентов с ожидаемой продолжительностью жизни более 3 лет получение пользы, перевешивающей вред [18].

Представленные данные метаанализов последних лет подтверждают преимущество интенсивного снижения САД ≤ 130 –140 мм рт. ст. у пожилых пациентов с АГ. Вместе с тем в зарубежных руководствах по АГ рекомендуется проведение клинической оценки риска и пользы для принятия решений в отношении интенсивности снижения САД для данной категории пациентов (табл. 2) [20, 21].

● **Таблица 2.** Зарубежные руководства по лечению артериальной гипертонии у пожилых пациентов

● **Table 2.** Foreign guidelines for the treatment of arterial hypertension in elderly patients

Руководство	Возрастная группа, лет	Целевой уровень САД, мм рт. ст.	Целевой уровень ДАД, мм рт. ст.
ESC/ESH, 2018 [20]	<65	120–129	<80
	≥ 65	130–139	
ACC/AHA, 2017 [21]	≥ 65	≤ 130	≤ 80

Примечание. САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; ESC – European Society of Cardiology; ESH – European Society of Hypertension; ACC – American College of Cardiology; AHA – American Heart Association.

ВЛИЯНИЕ НА ДИАСТОЛИЧЕСКОЕ АРТЕРИАЛЬНОЕ ДАВЛЕНИЕ У ПОЖИЛЫХ ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНИЕЙ

У пожилых пациентов, особенно при наличии ИСАГ, нередко наблюдается низкий уровень ДАД (<70 мм рт. ст.). Так, по данным популяционного эпидемиологического исследования в США за период 1999–2006 гг. (n = 19 808) среди пациентов с АГ старше 50 лет частота встречаемости ИСАГ составила 58,6% (среднее АД 154,3/73,8 мм рт. ст.), при этом почти у 1/3 пациентов отмечался уровень ДАД менее 70 мм рт. ст. [22].

Низкое ДАД у пожилых пациентов является главным препятствием для проведения антигипертензивной терапии, так как снижение уровня ДАД ниже порогового значения (ДАД < 70 мм рт. ст., как установлено в рекомендациях ESC/ESH 2018 г.) связано с высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний [20]. В многочисленных исследованиях наблюдалась обратная зависимость между ДАД и неблагоприятными коронарными событиями (т. е. чем ниже уровень ДАД, тем выше риск ишемической болезни сердца (ИБС) и неблагоприятных исходов) и была описана J-образная кривая между ДАД и коронарными событиями у пациентов с ИБС [23].

Важные данные по этому вопросу были получены в недавнем исследовании PRESCAP 2010 с участием 12 961 пожилого пациента с АГ (средний возраст 66,2 года), получавшего лечение в учреждениях первичной медико-санитарной помощи в Испании [24]. Так, распространенность артериальной гипотензии (САД < 110 или ДАД < 70 мм рт. ст.) отмечалась у 13,1% пациентов (или 1/7 когорты), причем в 95% случаев гипотензия была связана с низким уровнем ДАД. Распространенность артериальной гипотензии была выше у пожилых пациентов (25,7%) и лиц с ИБС (22,6%). Таким образом, у каждого 4–5-го пациента пожилого возраста или пациента с сердечно-сосудистыми заболеваниями наблюдается артериальная гипотензия, что требует тщательного выявления таких случаев для корректировки лечения, чтобы избежать негативных последствий.

Важность контроля над уровнем ДАД в связи с его снижением при ИСАГ отмечена еще в 2000-е гг. Потенциальный вред от дальнейшего снижения ДАД ниже нижнего предела ауторегуляции на фоне антигипертензивной терапии лежит в основе противоречивой J-образной кривой, что может привести к ишемии миокарда, особенно у пациентов с ИБС [25, 26]. Проблема возникает из-за того, что влияние на уровень САД и ДАД неразрывно связано при проведении антигипертензивной терапии, и очень трудно снизить САД с целью улучшения прогноза без одновременного снижения ДАД.

Не решен вопрос, насколько низким должно быть ДАД для ухудшения прогноза относительно патофизиологии коронарного кровообращения. Коронарное кровоснабжение миокарда специфично: большая часть коронарного кровотока левого желудочка происходит в диастолу, и, следовательно, перфузия зависит от уровня ДАД; чрезмерное снижение ДАД может значительно ухудшить пер-

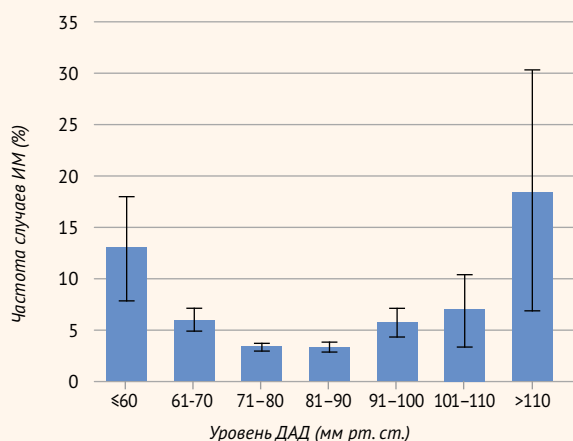
фузию, и низкое перфузионное давление может прекращать приток крови к кардиомиоцитам. Кроме того, на фоне АГ наблюдается гипертрофическое ремоделирование стенки коронарных артерий, способствует сужению коронарных артериол, что также способствует уменьшению кровотока в миокарде и ишемии [27]. Помимо АГ, важной причиной снижения перфузии миокарда является ИБС. Стеноз коронарных артерий до 70% площади поперечного сечения компенсируется ауторегуляцией для поддержки адекватной перфузии кардиомиоцитов. Однако у пациентов с ИБС ауторегуляция может быть нарушена: падение ДАД может снизить перфузионное давление дистальнее стеноза ниже критического уровня, при котором эффективна ауторегуляция, тем самым нарушая перфузию миокарда и усиливая его ишемию [23]. Также длительная АГ и гипертрофия левого желудочка сужают диапазон ауторегуляции коронарных артерий.

В связи с этим быстрое снижение ДАД на фоне антигипертензивной терапии у пациентов с АГ и ИБС или гипертрофией левого желудочка может провоцировать многочисленные осложнения, связанные с ишемией миокарда, включая острый инфаркт миокарда [23]. Это патофизиологическое обоснование получило подтверждение в исследованиях. Так, в крупном РКИ INVEST (International Verapamil-Trandolapril Study) с участием 22 576 пациентов с АГ и ИБС интенсивное снижение ДАД < 70 мм рт. ст. на фоне антигипертензивного лечения приводило к росту частоты случаев инфаркта миокарда (рис. 2) [28].

Дополнительным подтверждением стали результаты анализа 11 565 пациентов с АГ в когортном исследовании ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities) при изучении

● **Рисунок 2.** Частота случаев инфаркта миокарда на фоне антигипертензивной терапии у пожилых пациентов с артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца в зависимости от целевого уровня диастолического артериального давления в рандомизированном клиническом исследовании INVEST [28]

● **Figure 2.** Incidence of myocardial infarction in elderly patients with arterial hypertension and coronary heart disease being treated with antihypertensive drugs according to the target diastolic blood pressure in the INVEST randomized clinical trial [28]



ИМ – инфаркт миокарда; ДАД – диастолическое артериальное давление.

связи между ДАД и прогрессирующим поражением миокарда (используя высокочувствительный сердечный тропонин-Т), частотой ИБС и смертностью в течение 21 года наблюдения [29]. Было установлено, что по сравнению со снижением ДАД до 80–89 мм рт. ст. для ДАД 60–69 мм рт. ст. и <60 мм рт. ст. распространенность высокого показателя тропонина-Т ≥ 14 нг/л повышалась в 1,5 (ОР 1,5, ДИ 1,0–2,3) и 2,2 раза соответственно (ОР 2,2, ДИ 1,2–4,1). Кроме того, при достижении ДАД < 60 мм рт. ст. (по сравнению с 80–89 мм рт. ст.) отмечалось увеличение риска возникновения ИБС (ОР 1,5, ДИ 1,2–1,9) и смертности (ОР 1,3, ДИ 1,1–1,6). Полученные данные подтверждают, что связь J-образной кривой между ДАД и неблагоприятным исходом тесно связана с ишемией миокарда.

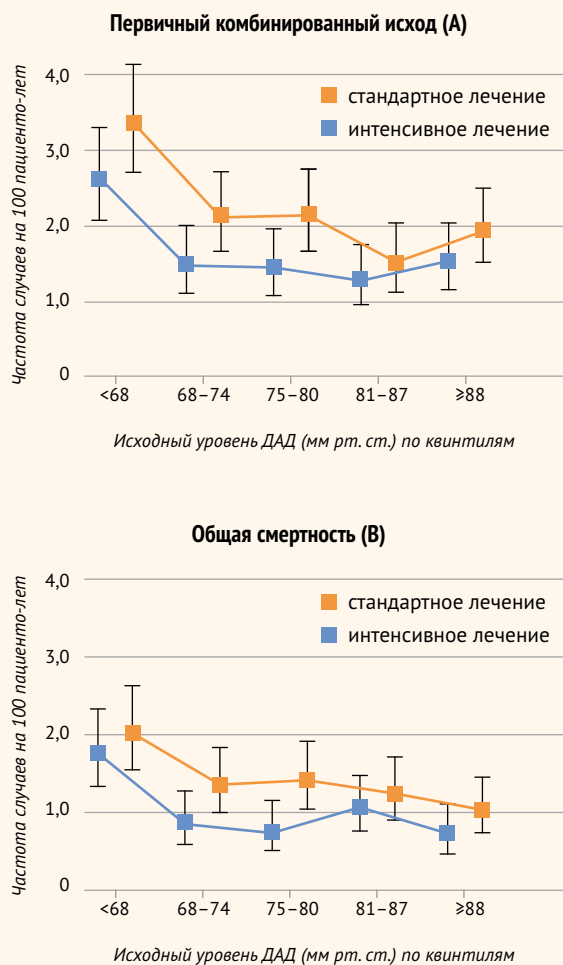
Результаты крупного РКИ SPRINT предоставили большое поле для проведения различных *post hoc* анализов по изучению эффективности и безопасности влияния на уровень ДАД у пожилых пациентов с АГ. Было отмечено возрастное снижение исходного (базального) уровня ДАД, а также усиление влияния на ДАД на фоне антигипертензивной терапии с увеличением возраста пациентов. Так, в данном исследовании исходный уровень ДАД составил 84, 75 и 70 мм рт. ст. в возрастных группах младше 65 лет, 65–79 лет, 80 лет и старше соответственно, а достигнутый уровень – 75, 68, 62 мм рт. ст., что, безусловно, сопровождалось увеличением частоты исходов [30].

В специальном *post hoc* анализе результатов исследования SPRINT проводилась детальная оценка между влиянием на уровень ДАД и частоту исходов [31]. Для анализа использовали деление исходного (базального) значения ДАД по квинтилям: 1-й квинтиль – ДАД < 68 мм рт. ст.; 2-й квинтиль – ДАД 68–74 мм рт. ст.; 3-й квинтиль – ДАД 75–80 мм рт. ст.; 4-й квинтиль – ДАД 81–87 мм рт. ст.; 5-й квинтиль – ДАД ≥ 88 мм рт. ст. Так, при исходном среднем значении ДАД $78,1 \pm 11,9$ мм рт. ст. на фоне лечения была выявлена не просто J-образная кривая для исходов, а даже U-образная связь с риском развития первичного комбинированного исхода (рис. 3): по мере снижения ДАД от 5-го ко 2-му квинтилю наблюдалось снижение частоты исходов, тогда как при наиболее низком значении ДАД (1-й квинтиль со средним уровнем ДАД 61 мм рт. ст.) отмечено существенное увеличение частоты исходов и ОР первичного комбинированного исхода на 27% (ОР 1,27, ДИ 1,05–1,54, $p = 0,01$).

Еще в одном дополнительном *post hoc* анализе результатов исследования SPRINT было проведено изучение роли диастолической гипотонии, определяемой как ДАД ≤ 55 мм рт. ст., на исходы в группе пациентов с АГ старше 65 лет ($n = 8046$) [32]. Выявлена частота эпизодов диастолической гипотонии: у 31,8% пациентов при интенсивном лечении и 12,5% пациентов при стандартном лечении. Частота случаев первичного комбинированного исхода составила 4,48 на 100 человеко-лет у пациентов с диастолической гипотонией, тогда как у пациентов без диастолической гипотонии – 2,16 на 100 человеко-лет. При многофакторном анализе у пациентов с диастолической гипотонией оказался повышен риск первичного

● **Рисунок 3.** Показатели частоты случаев первичного комбинированного исхода (А) и общей смертности (В) при стандартном и интенсивном лечении пожилых пациентов с артериальной гипертензией по квинтилям исходного диастолического артериального давления (по результатам исследования SPRINT) [31]

● **Figure 3.** Primary combined outcome (A) and all-cause mortality (B) rates during standard and intensive treatment of elderly patients with arterial hypertension by baseline diastolic blood pressure quantiles (based on the SPRINT study findings) [31]



ДАД – диастолическое артериальное давление.

комбинированного исхода (ОР 1,67, ДИ 1,24–2,26), причем как при интенсивном лечении (ОР 1,53, ДИ 1,04–2,26), так и при стандартной терапии (ОР 2,23, ДИ 1,40–3,54), хотя различия имели лишь тенденцию ($p = 0,09$). Несмотря на выявленную более высокую частоту серьезных сердечно-сосудистых исходов у пациентов с исходно низким ДАД, снижение САД в результате лечения оказывается полезным для всего спектра исходного ДАД, даже среди тех, кто находился в самом низком квинтиле ДАД. Низкий уровень ДАД, по крайней мере в рамках исследованных диапазонов в SPRINT, не должен быть препятствием для лечения АГ у пожилых пациентов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Целью данного научного обзора было повысить осведомленность о проблеме лечения АГ у пожилых пациентов, в том числе при низком ДАД (<70 мм рт. ст. в соответствии с последними рекомендациями ESC/ESH 2018 г.). У таких пациентов адекватное снижение САД ограничено из-за параллельного чрезмерного снижения ДАД. С одной стороны, у клиницистов всегда есть опасения по поводу пожилых пациентов, которые являются типичными представителями ИСАГ с низким ДАД; это беспокойство связано с высоким бременем сопутствующих заболеваний, количеством назначенных лекарств, риском падений или слабостью у пожилых людей и т.д. Действительно, антигипертензивная терапия является важным и поддающимся изменению фактором риска падений. С другой стороны, преимущества лечения АГ и ИСАГ у пожилых пациентов очевидны, и было бы неэтично не использовать современные достижения фармакологии. Вместе с тем низкий уровень ДАД связан с худшим прогнозом: существует J-образная кривая зависимости между ДАД и сердечно-сосудистым прогнозом, которая может быть частично объяснена возрастом. Этот факт предупреждает о необходимости внимательного отношения к снижению ДАД у пожилых пациентов с АГ. Для предотвращения гипоперфузии тканей в руководствах по АГ рекомендуется, чтобы во время лечения ДАД было ≥ 70 мм рт. ст. [20]. Соответственно, в рекомендациях ESC/ESH 2018 г. по ведению АГ рекомендуют дифференцированное ведение пациентов в возрасте младше 65, 65–79 и 80 лет и старше, в отличие от подходов руководства АНА (США). В рекомендациях ESC/ESH указано, что некоторые пациенты с ИСАГ до начала лечения могут иметь ДАД < 80 мм рт. ст. Тем не менее такие пациенты имеют высокий сердечно-сосудистый риск, поэтому их низкое ДАД не должно препятствовать лечению для достижения целевых показателей АД (САД 130–139 мм рт. ст.), но только в том случае, если лечение хорошо переносится.

У пожилых пациентов с АГ или ИСАГ существуют объективные ограничения к достижению целевого значения АД. Например, пациента с сильно повышенным САД и низким ДАД (например, 65 мм рт. ст.) трудно лечить, если строго следовать руководствам. В этой ситуации САД является явным показанием к антигипертензивной терапии, но относительным противопоказанием является ДАД < 70 мм рт. ст. Принять решение об антигипертензивной терапии в таких ситуациях непросто, и РКИ не дали однозначного ответа на этот вопрос. Доказательная база исследований о пользе снижения САД для предупреждения сердечно-сосудистых событий у пожилых пациентов дает очень сильный импульс к более интенсивному лечению, но с осторожностью, потому что в РКИ не обязательно включали самых слабых/хрупких пациентов. Поэтому врачи должны учитывать важные индивидуальные характеристики конкретного пациента, такие как когнитивные способности, автономия и слабость/хрупкость при определении целевого АД.

Поступила / Received 12.12.2022
Поступила после рецензирования / Revised 12.01.2023
Принята в печать / Accepted 14.03.2023

Список литературы / References

- Kannel W.B. Prevalence and implications of uncontrolled systolic hypertension. *Drugs Aging*. 2003;20(4):277–286. <https://doi.org/10.2165/00002512-200320040-00004>.
- Staessen J.A., Gasowski J., Wang J.G., Thijs L., Den Hond E., Boissel J.P. et al. Risks of untreated and treated isolated systolic hypertension in the elderly: meta-analysis of outcome trials. *Lancet*. 2000;355(9207):865–872. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(99\)07330-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(99)07330-4).
- McEniery C.M., Yasmin, Wallace S., Maki-Petaja K., McDonnell B., Sharman J.E. et al. Increased stroke volume and aortic stiffness contribute to isolated systolic hypertension in young adults. *Hypertension*. 2005;46(1):221–226. <https://doi.org/10.1161/01.HYP.0000165310.84801.e0>.
- Tsai T.Y., Cheng H.M., Chuang S.Y., Chia Y.C., Soenarta A.A., Minh H.V. et al. Isolated systolic hypertension in Asia. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2021;23(3):467–474. <https://doi.org/10.1111/jch.14111>.
- Ma Y., Yabluchanskiy A., Lindsey M.L., Chilton R.J. Is isolated systolic hypertension worse than combined systolic/diastolic hypertension? *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2012;14(11):808–809. <https://doi.org/10.1111/jch.12011>.
- Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. Final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). SHEP Cooperative Research Group. *JAMA*. 1991;265(24):3255–3264. <https://doi.org/10.1001/jama.1991.03460240051027>.
- Staessen J.A., Fagard R., Thijs L., Celis H., Arabidze G.G., Birkenhäger W.H. et al. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. The Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. *Lancet*. 1997;350(9080):757–764. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(97\)05381-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(97)05381-6).
- Liu L., Wang J.G., Gong L., Liu G., Staessen J.A. Comparison of active treatment and placebo in older Chinese patients with isolated systolic hypertension. Systolic Hypertension in China (Syst-China) Collaborative Group. *J Hypertens*. 1998;16(12 Pt 1):1823–1829. <https://doi.org/10.1097/00004872-199816120-00016>.
- Beckett N.S., Peters R., Fletcher A.E., Staessen J.A., Liu L., Dumitrescu D. et al. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med*. 2008;358(18):1887–1898. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0801369>.
- Malacco E., Mancia G., Rappelli A., Menotti A., Zuccaro M.S., Coppini A. Treatment of isolated systolic hypertension: the SHELL study results. *Blood Press*. 2003;12(3):160–167. <https://doi.org/10.1080/08037050310009545>.
- Kjeldsen S.E., Dahlöf B., Devereux R.B., Julius S., Aurup P., Edelman J. et al. 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. *JAMA*. 2002;288(12):1491–1498. <https://doi.org/10.1001/jama.288.12.1491>.
- Ogihara T., Saruta T., Rakugi H., Matsuoka H., Shimamoto K., Shimada K. et al. Target blood pressure for treatment of isolated systolic hypertension in the elderly: valsartan in elderly isolated systolic hypertension study. *Hypertension*. 2010;56(2):196–202. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.146035>.
- Bavishi C., Goel S., Messerli F.H. Isolated Systolic Hypertension: An Update After SPRINT. *Am J Med*. 2016;129(12):1251–1258. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2016.08.032>.
- Williamson J.D., Supiano M.A., Applegate W.B., Berlowitz D.R., Campbell R.C., Chertow G.M. et al. Intensive vs Standard Blood Pressure Control and Cardiovascular Disease Outcomes in Adults Aged ≥75 Years: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2016;315(24):2673–2682. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.7050>.
- Weiss J., Freeman M., Low A., Fu R., Kerfoot A., Paynter R. et al. Benefits and Harms of Intensive Blood Pressure Treatment in Adults Aged 60 Years or Older: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2017;166(6):419–429. <https://doi.org/10.7326/M16-1754>.
- Moraes A.A.I., Baena C.P., Muka T., Bano A., Buitrago-Lopez A., Zazula A. et al. Achieved systolic blood pressure in older people: a systematic review and meta-analysis. *BMC Geriatr*. 2017;17(1):279. <https://doi.org/10.1186/s12877-017-0672-4>.
- Takami Y., Yamamoto K., Arima H., Sakima A. Target blood pressure level for the treatment of elderly hypertensive patients: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Hypertens Res*. 2019;42(5):660–668. <https://doi.org/10.1038/s41440-019-0227-5>.
- Chen T., Shao F., Chen K., Wang Y., Wu Z., Wang Y. et al. Time to Clinical Benefit of Intensive Blood Pressure Lowering in Patients 60 Years and Older With Hypertension: A Secondary Analysis of Randomized Clinical Trials. *JAMA Intern Med*. 2022;182(6):660–667. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2022.1657>.
- Baffour-Awuah B., Dieberg G., Pearson M.J., Smart N.A. Blood pressure control in older adults with hypertension: A systematic review with meta-analysis and meta-regression. *Int J Cardiol Hypertens*. 2020;6:100040. <https://doi.org/10.1016/j.ijch.2020.100040>.
- Williams B., Mancia G., Spiering W., Agabiti Rosei E., Azizi M., Burnier M. et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018;39(33):3021–3104. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy339>.
- Whelton P.K., Carey R.M., Aronow W.S., Casey D.E. Jr, Collins K.J., Dennison Himmelfarb C. et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension*. 2018;71(6):e13–e115. <https://doi.org/10.1161/HYP.0000000000000065>.
- Franklin S.S., Chow V.H., Mori A.D., Wong N.D. The significance of low DBP in US adults with isolated systolic hypertension. *J Hypertens*. 2011;29(6):1101–1108. <https://doi.org/10.1097/HJH.0b013e328346a599>.
- Messerli F.H., Panjath G.S. The J-curve between blood pressure and coronary artery disease or essential hypertension: exactly how essential? *J Am Coll Cardiol*. 2009;54(20):1827–1834. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.05.073>.
- División-Garrote J.A., Prieto-Díaz M.Á., Alonso-Moreno F.J., Velilla-Zancada S.M., Escobar-Cervantes C., Llisterri-Caro J.L. et al. Prevalence of hypotension in hypertensive treated patients within the Primary Care setting. The PRESCAP 2010 study. *Semergen*. 2020;46(2):107–114. <https://doi.org/10.1016/j.semerg.2019.07.003>.
- Smulyan H., Safar M.E. The diastolic blood pressure in systolic hypertension. *Ann Intern Med*. 2000;132(3):233–237. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-132-3-200002010-00010>.
- Cruickshank J.M. Antihypertensive treatment and the J-curve. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2000;14(4):373–379. <https://doi.org/10.1023/A:1007856014581>.
- Koracevic G., Stojanovic M., Kostic T., Lovic D., Tomasevic M., Jankovic-Tomasevic R. Unsolved Problem: (Isolated) Systolic Hypertension with Diastolic Blood Pressure below the Safety Margin. *Med Princ Pract*. 2020;29(4):301–309. <https://doi.org/10.1159/000508462>.
- Messerli F.H., Mancia G., Conti C.R., Hewkin A.C., Kupfer S., Champion A. et al. Dogma disputed: can aggressively lowering blood pressure in hypertensive patients with coronary artery disease be dangerous? *Ann Intern Med*. 2006;144(12):884–893. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-144-12-200606200-00005>.
- McEvoy J.W., Chen Y., Rawlings A., Hoogveen R.C., Ballantyne C.M., Blumenthal R.S. et al. Diastolic Blood Pressure, Subclinical Myocardial Damage, and Cardiac Events: Implications for Blood Pressure Control. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68(16):1713–1722. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.07.754>.
- Byrne C., Pareek M., Vaduganathan M., Biering-Sørensen T., Qamar A., Pandey A. et al. Intensive blood pressure lowering in different age categories: insights from the Systolic Blood Pressure Intervention Trial. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2020;6(6):356–363. <https://doi.org/10.1093/ehjcvp/pvz050>.
- Beddhu S., Chertow G.M., Cheung A.K., Cushman W.C., Rahman M., Greene T. et al. Influence of Baseline Diastolic Blood Pressure on Effects of Intensive Compared With Standard Blood Pressure Control. *Circulation*. 2018;137(2):134–143. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.030848>.
- Lee T.C., Cavalcanti R.B., McDonald E.G., Pilote L., Brophy J.M. Diastolic Hypotension May Attenuate Benefits from Intensive Systolic Targets: Secondary Analysis of a Randomized Controlled Trial. *Am J Med*. 2018;131(10):1228–1233.e1. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2018.05.022>.

Информация об авторе:

Леонова Марина Васильевна, д.м.н., профессор, член-корр. РАЕН, клинический фармаколог, член Московского регионального отделения, Межрегиональная общественная организация «Ассоциация клинических фармакологов»; 400005, Россия, Волгоград, ул. Коммунистическая, д. 50; anti23@mail.ru

Information about the author:

Marina V. Leonova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Corr. Member RAEN, Clinical Pharmacologist, Member of the Moscow Regional Branch, Interregional Public Organization "Association of Clinical Pharmacologists"; 50, Kommunisticheskaya St., Volgograd, 400005, Russia; anti23@mail.ru