ФАРМАКОТЕРАПИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У ПОЖИЛЫХ ПАЦИЕНТОВ: ФОКУС НА ВОСЬМИДЕСЯТИЛЕТНИХ

Е.А. Ушкалова[1]*, О.Н. Ткачева[2], Н.К. Рунихина[2], Н.А. Чухарева[3], А.Ю. Бевз[2]

[1] Российский университет дружбы народов
117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6

[2] Российский геронтологический научно-клинический центр
129226, Москва, ул. 1-ая Леонова, 16

[3] Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова
117997, Москва, ул. Опарина, 4

В статье обсуждается фармакотерапия артериальной гипертензии у лиц пожилого возраста, приводятся российские и международные рекомендации по целевому уровню артериального давления и препаратам выбора у данной категории пациентов. Обсуждаются вопросы эффективности и безопасности фармакотерапии у лиц в возрасте 80 лет и старше.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, пожилые, восьмидесятилетние, фармакотерапия.
Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2016;12(2):210–219
DOI: http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2016-12-2-210-219

Pharmacotherapy of arterial hypertension in elderly patients: focus on octogenarians

E.A. Ushkalova[1]*, O.N. Tkacheva[2], N.K. Runikhina[2], N.A. Chukhareva[3], A.Yu. Bevz[2]
[1] Russian University of Peoples' Friendship. Mikluho-Maclaya ul. 6, Moscow, 6117198 Russia
[2] Russian Gerontological Research and Clinical Center. Pervaya Leonova ul. 16, Moscow, 129226 Russia
[3] Scientific Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after academician V.I. Kulakov. Oparina ul. 4, Moscow, 117997 Russia

Pharmacotherapy of arterial hypertension in the elderly is discussed. Russian and international guidelines are presented with a focus on target levels of blood pressure and drugs of choice in these patients. Issues of efficacy and safety of antihypertensive therapy in patients aged 80 years and older are considered.

Keywords: arterial hypertension, the elderly, octogenarians, pharmacotherapy.
Ration Pharmacother Cardiol 2016;12(2):210–219
DOI: http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2016-12-2-208-217

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): eushk@yandex.ru

Артериальная гипертензия (АГ) ежегодно является причиной более 7 млн. преждевременных смертей и занимает 4,5% в глобальной структуре бремени заболевания (преждевременная смерть+инвалидизация) [1]. Распространенность АГ повышается с возрастом – по данным исследования National Health and Nutrition Examination Survey она составляет у мужчин в возрасте 45-54 лет 36,8%, у женщин – 32,7%, старше 75 лет – 76,4 и 79,9%, соответственно [2]. В связи с постарением населения и ростом распространенности АГ прогнозируется, что к 2030 г. осложнения заболевания станут причиной четверти всех смертей в мире [3]. При этом фармакотерапия больных старшего возраста основывается преимущественно на консенсусных, а не доказательных данных, так как эти пациенты обычно не включаются в рандомизированные клинические исследования (РКИ).

Особенности артериальной гипертензии и ее фармакотерапии у пожилых пациентов

Лечение больных пожилого возраста осложняется целым рядом взаимосвязанных проблем, представленных на рис. 1.

К числу основных особенностей АГ у лиц пожилого возраста относится превалирование изолированной систолической артериальной гипертонии (ИСАГ), ассоциирующейся с высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений. Ее доля среди лиц в возрасте >60 лет составляет 65%, а >70 лет – 90% [5]. По данным мета-анализа, повышение систолического артериального давления (САД) на каждые 20 мм рт.ст. ассоциируется с удвоением смертности от ишемической болезни сердца и инсульта, причем абсолютный риск кардиоваскулярной смертности при равном повышении САД у пожилых пациентов достоверно превышает таковой у лиц моложе 50 лет [6]. С другой стороны,

Сведения об авторах:
Ушкалова Елена Андреевна *– д.м.н., проф. кафедры общей и клинической фармакологии РУДН*
Ткачева Ольга Николаевна *– д.м.н., профессор, директор РГНКЦ*
Рунихина Надежда Константиновна *– д.м.н., зам. директора того же центра*
Чухарева Наталья Александровна *– м.н.с. терапевтического отделения НИИ акушерства и гинекологии им. В.И. Кулакова*
Бевз Алина Юрьевна *– с.н.с. РГНКЦ*

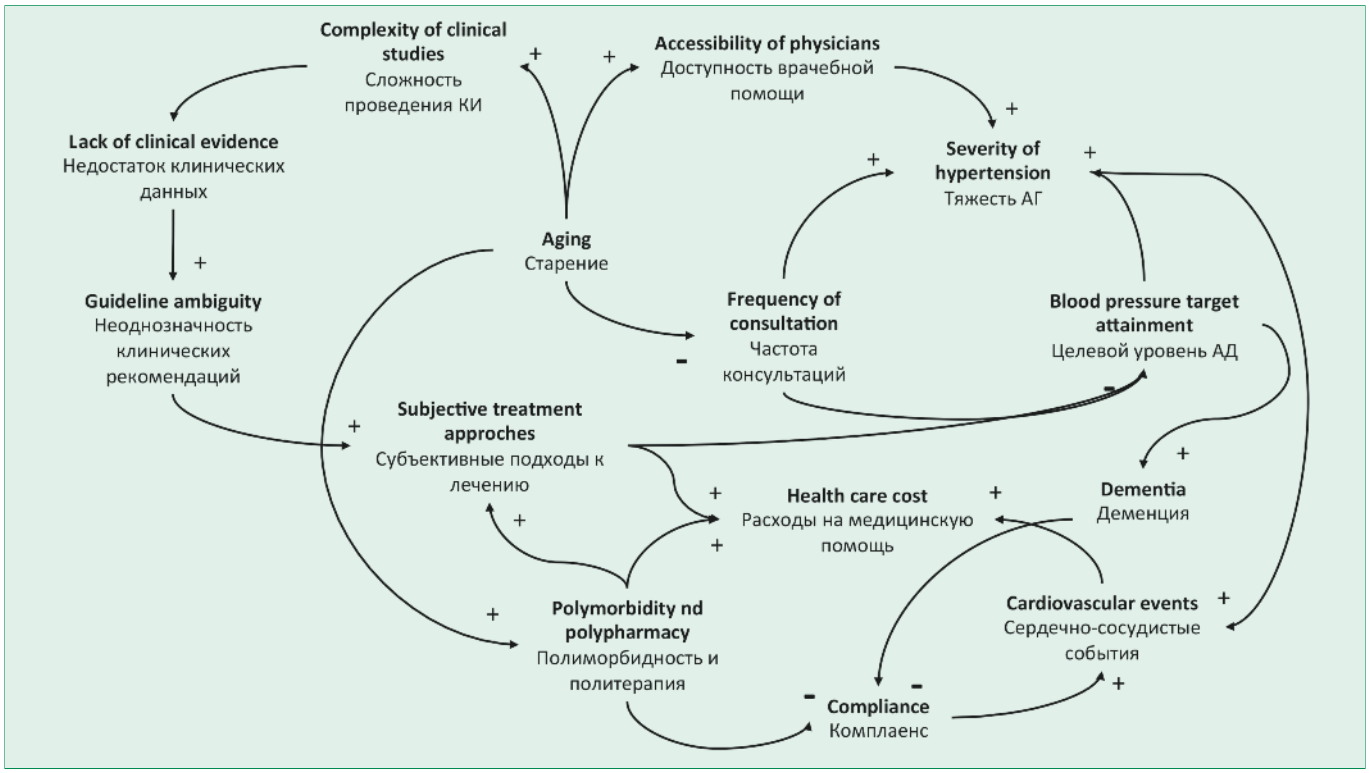

Figure 1. Model existing antihypertensive therapy problems in the elderly and very elderly patients [Adapted from 4]
Рисунок 1. Модель существующих проблем антигипертензивной терапии у пожилых и очень пожилых пациентов [адаптировано по 4]

существуют данные о наличии J-образной связи между уровнем снижения АД у пожилых, особенно с сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями, и смертностью, т. е. наличия критического уровня АД, после которого его снижение становится опасным вследствие нарушения перфузии органов [7]. Поскольку доказательные данные в этой области ограничены, оптимальный уровень снижения АД у пожилых остается неизвестным, что находит отражение в неоднозначности международных рекомендаций (табл. 1).

Задача лечения АГ осложняется и тем, что пожилые являются гетерогенной группой с точки зрения физиологии, заболеваемости, а, следовательно, и фармакотерапии, в связи с чем их целесообразно подразделять на 3 группы:

- «молодые» пожилые (young old) – 65-74 года;
- «старые» пожилые (old old) – 75-85 лет
- «очень старые» или «самые старые» пожилые (very old или oldest old) – >85 лет [5].

При лечении АГ у пожилых пациентов также необходимо учитывать возрастные нарушения фармакокинетики (прежде всего, метаболизма и экскреции) и в некоторых случаях – фармакодинамики [например, β-адреноблокаторов (ББ)], наличие хронических сопутствующих заболеваний и прием множественных лекарственных средств (ЛС) для их лечения (высокий риск лекарственных взаимодействий), ослабленность, повышенную вариабельность АД, высокий риск развития ортостатической гипотензии (ОГ) и связанных с ней падений и переломов, низкую приверженность лечению, в том числе обусловленную когнитивными расстройствами и соматической коморбидностью [8]. При этом данные клинических исследований у пожилых ограничены, а имеющиеся данные преимущественно получены в группе «молодых» пожилых (65-74 года).

Рекомендации по фармакотерапии АГ у пожилых пациентов

Рекомендации по фармакотерапии АГ у лиц <80 лет были включены во все национальные и международные руководства по лечению АГ (табл. 1) после публикации в 2008 г. мета-анализа 31 исследования (190606 участников), в котором было показано, что снижение АД оказывает сходный протективный эффект в отношении больших сердечно-сосудистых событий у пациентов <65 лет (средний возраст 57 лет) и >65 лет (средний возраст 72 года) [9]. Благоприятный эффект антигипертензивной терапии у пациентов <80 лет был продемонстрирован и в других мета-анализах [10-12].

Эффективность антигипертензивной терапии у пациентов старше 80 лет

Сведения об эффективности антигипертензивной терапии (АГТ) у пациентов старше 80 лет крайне ограничены. Мета-анализ, включавший данные 1670 пациен-

Table 1. Comparison of recommendations for the treatment of hypertension in the elderly [Adapted from 4,13]
Таблица 1. Сравнение рекомендаций по лечению АГ у пожилых [адаптировано по 4,13]

Параметр	ACCF/AHA 2011 [5]	ESH/ESC 2013 [14]	CHEP 2013 [15]	NICE 2011 [16]	ASH/ISH 2013 [17]	JNC8 2014 [18]	ВНОК 2010 [13]
Рекомендуемые ЛС	ТД Хлоталидон Бендрофлуазид	Диуретики ББ БКК иАПФ БРА	ИСАГ: ТД БРА или недигидропиридинове БКК	Диуретики БКК ИСАГ: Комбинация диуретиков/ БКК или диуретиков/ АПФ (БРА)	ТД иАПФ/БРА БКК	ТД АПФ/БРА БКК	Могут быть рекомендованы все группы препаратов, но предпочтительны БРА, БКК и ТД, у пациентов с ИСАГ - БКК и ТД.
Рекомендуемые уровни АД	Целевой уровень в целом: САД<140 мм рт.ст. Не ясно, должен ли быть целевой уровень АД одинаковым у пациентов старше/моложе 80 лет	Целевой уровень АД для пациентов ⩾80 лет: Если исходный уровень >160 мм рт. ст.: целевой уровень САД 140-150 мм рт. ст. Целевой уровень у пациентов <80 лет: Если исходный уровень АД>140 мм рт. ст.: целевой уровень АД<140 мм рт. ст.	Целевой уровень для пациентов ⩾80 лет: САД<150 мм рт.мт. Целевой уровень для пациентов <80 лет: САД>140 мм Hg ИСАГ: САД<140 мм рт. ст.	Целевой уровень в целом: ВР<150/90 мм рт. ст. ИСАГ:<140/90 мм рт. ст.	Целевой уровень для пациентов ⩾80 лет: <140/90 мм рт. ст.; <150/80 мм рт. ст. для некоторых пациентов более старшего возраста; с хронической почечной недостаточностью или сахарным диабетом, АД следует снижать ниже 140/90 мм рт. ст.	Целевой уровень для пациентов ⩾60 лет: <150/90 мм рт. ст., отсутствие пользы от снижения САД<140 мм рт. ст. Если лечение хорошо переносится и САД снижено<140 мм рт. ст., нет необходимости его повышения	У пожилых пациентов АГ с САД>160 мм рт. ст., целесообразно его снижение до уровня 140 - 150 мм рт.ст. У пожилых пациентов< 80 лет возможно назначение АГП при САД более 140 мм рт. ст. и достижение целевого уровня САД< 140 мм рт. ст., однако необходимо учитывать индивидуальную переносимость более низких значений АД и клинический статус. У больных >80 лет с исходным САД⩾160 мм рт.ст. рекомендуется его снижение до уровня 140 - 150 мм рт.ст., при условии удовлетворительного клинического состояния.
Рекомендации по применению	Начинать лечение с низкой дозы с последующей титрацией. Добавить второй препарат, если достигнута полная доза первого препарата. Применять ком-	Начинать лечение с низкой дозы с последующей титрацией.	Начинать лечение с низкой дозы с последующей титрацией. Добавить второй препарат, если целевой уровень АД не достигнут при применении монотерапии в	В качестве адъювантных препаратов предпочтение следует отдавать БКК.	Первый шаг: БКК или ТД в качестве препаратов первого выбора. Второй шаг: БРА, иАПФ (или БКК или тиазид, если в качестве первого препарата был иАПФ или БРА) в каче-	Начинать лечение с тиазидоподобного диуретика или БКК в виде монотерапии или в составе комбинированной терапии у чернокожих пациентов. Начинать лечение с	Начальная доза АГП может быть снижена у части пожилых пациентов, однако опыт показывает, что большинству больных этой категории требуется назначение стандартных доз

	бинацию 2 препаратов в случае, если АД более чем на>20/10 мм рт.ст. превышает целевое.		стандартной дозе. Добавить второй препарат, если достигнута полная доза первого препарата Применять комбинацию 2 препаратов в случае, если АД более чем на>20/10 мм рт. ст. превышает целевое Соблюдать осторожность у пациентов с риском существенного падения АД		ство второго препарата Третий шаг: комбинация БКК+иАПФ или БРА + ТД	тиазидоподобного диуретика, иАПФ или БРА или БКК, в виде монотерапии или в составе комбинированной терапии у нечернокожих пациентов.	для достижения целевого АД. У пожилых пациентов требуется особая осторожность при назначении и титровании дозы АГП из-за большего риска развития побочных эффектов, при этом особое внимание следует обращать на возможность развития ОГ
Дополнительные комментарии	ББ не продемонстрировали убедительной пользы; однако хорошо подходят пациентам с АГ и ИБС, ХСН, аритмиями, мигренью, сенильным тремором. При признаках жесткости артериальной стенки и снижения податливости сосудов, при диастолической дисфункции, стенокардии и суправентрикулярных аритмиях следует рассмотреть вопрос о назначении БКК.	У пациентов с ИСАГ следует рассмотреть вопрос о назначении диуретиков и БКК.	Необходимо избегать гипокалиемии у пациентов, получающих ТД в виде монотерапии Альфа-адреноблакотры не рекомендуются в качестве препаратов первой лини при неосложненной гипертензии. ББ не рекомендуются в качестве препаратов первой лини при неосложненной гипертензии у пациентов 60 лет и старше. Следует соблюдать осторожность при комбинировании недигидропиридиновых БКК и ББ, а также иАПФ и БРА.	Применять те же антигипертензивные препараты у пациентов ⩾80 лет, что и у пациентов 55-80 лет. Необходимо знать сопутствующие заболевания пациента.	Следует учитывать этническую и расовую принадлежность пациентов. Предпочтение следует отдавать препаратам длительного действия. На выбор терапии влияют доступность (посредством правительства или других агентств) и стоимость лечения.	Различные лекарственные стратегии, включая: a) доведение дозы первого препарата до максимальной прежде чем добавлять второй препарат, b) добавление второго препарата до того, как была достигнута максимальноая доза первого препарата, c) стартовая терапия препаратами двух классов в виде монопрепаратов или фиксированной комбинации.	

ACCF/AHA - American College of Cardiology Foundation/American Heart Association – Американская коллегия кардиологов/Американская ассоциация сердца; ESH/ESC – European Society of Hypertension/European Society of Cardiology – Европейское общество по гипертензии/Европейское общество кардиологов; CHEP - Canadian Hypertension Education Program – Канадская образовательная программа по гипертензии; NICE - National Institutes for Health and Clinical Excellence - Национальный институт здоровья и качества медицинской помощи Великобритании; ASH/ISH American Society of Hypertension/International Society of Hypertension - Американское общество гипертензии/Международное общество гипертензии; JNC8 - the Eighth Joint National Committee - Восьмой объединенный национальный комитет; АГП – антигипертензивные препараты; ББ – β-адреноблокаторы; БКК – блокаторы кальциевых каналов; БРА – блокаторы ангиотензиновых рецепторов; иАПФ – ингибитор ангиотензин-превращающего фермента; ИСАГ – изолированная систолическая артериальная гипертензия; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ОГ-ортостатическая гипотония; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ТД – тиазидные диуретики

тов 80 лет и старше, участвовавших в 7 РКИ (5 двойных слепых плацебоконтролируемых и 2 открытых) показал существенное снижение под ее влиянием частоты инсульта на 34%, больших кардиоваскулярных событий – на 22% и сердечной недостаточности – на 39%, но отсутствие положительного влияния на смертность [19]. Более того, смертность от всех причин среди очень пожилых пациентов, получавших АГТ, недостоверно увеличивалась на 6%. В случае, когда в анализ включались только двойные слепые исследования, в группе АГТ наблюдалось значимое повышение общей смертности на 14% (p=0,05), и тенденция к повышению сердечно-сосудистой смертности на 11% (p=0,41).

В 2008 г. опубликованы результаты большого исследования HYVET (Hypertension in the Very Elderly Trial), участниками которого были 3845 пациентов из Европы, Китая Австралии и Туниса, в котором сравнивали АГТ (тиазидоподобный диуретик индапамид, при необходимости с добавлением ингибитора АПФ периндоприла) с плацебо у пациентов старше 80 лет (средний возраст – 84 года) с исходным САД >160 мм рт.ст. [20]. Его результаты существенно отличались от результатов предыдущих исследований. АГТ приводила к снижению частоты как нефатальных, так и фатальных осложнений, в частности, смертельных и несмертельных инсультов на 30% (p=0,06), смертности от инсульта на 39% (p=0,05), сердечной недостаточности на 64% (p<0,001), общей смертности – на 21%. (p=0,02) и смертности от кардиоваскулярных причин – на 23% (p=0,06). Однако не все полученные результаты были статистически значимы. Так, незначимым оказалось снижение первичной конечной точки – фатального и нефатального инсульта.

К ограничениям исследования HYVET следует отнести существенные отличия состояния здоровья его участников от их сверстников в реальной медицинской практике. Например, только 12% из них имели в анамнезе сердечно-сосудистое заболевание (по сравнению с 28,5% среди населения США), 7% – сахарный диабет (по сравнению с 21% населения США), 7% – инсульт и 0% – деменцию (по сравнению с 21% и 48%, соответственно, амбулаторных пожилых пациентов в Нидерландах), они, как правило, не зависели от помощи окружающих в повседневной жизни, не имели выраженных когнитивных расстройств, значительно реже страдали ОГ [21]. В то же время в реальной медицинской практике все эти факторы оказывают существенное влияние на эффективность и переносимость терапии, качество жизни пациентов и их приверженность лечению.

Кроме того, исследование было досрочно прекращено комитетом по мониторингу безопасности, поэтому продолжительность наблюдения оказалась относительно короткой (в среднем – 1,8 года). В целом эти ограничения могли привести к завышенной оценке эффективности фармакотерапии, и не позволяют экстраполировать полученные результаты на всю популяцию пациентов с АГ старше 80 лет.

Следует также иметь в виду, что полученные результаты, скорее, отражают эффективность комбинации индапамида с ингибитором АПФ, чем монотерапии диуретиком, так как к концу исследования периндоприл получали 73% участников в основной и 85% – в контрольной группе. Возможно, что снижение смертности, показанное в этом исследовании, объясняется именно применением низких доз индапамида (1,5 мг) и сопутствующим приемом ингибитора АПФ, уравновешивающего риск развития гипокалиемии.

Тем не менее, результаты этого исследования позволяют считать, что, по крайней мере, у относительно здоровых лиц старше 80 лет фармакотерапия АГ оказывает благоприятный эффект на исходы, включая летальные. Кроме того, целевой уровень САД (<150 мм рт.ст.), использовавшийся в данном исследовании, и достигнутое реальное среднее САД (144 мм рт.ст.) включены в современные рекомендации по лечению АГ у лиц старше 80 лет (табл. 1).

В последующем было опубликовано несколько вторичных (post hoc) анализов исследования HYVET, которые позволяют предположить, что АТ эффективно снижает АД у пожилых пациентов с гипертонией «белого халата», оказывает умеренный позитивный эффект на когнитивные функции, возможно, снижает частоту переломов, однако эти результаты тоже применимы лишь к относительно здоровым 80-летним лицам с АГ, а не ко всем пациентам данной возрастной категории [22]. Правда, в последнем из опубликованных post hoc анализов не было выявлено влияния старческой немощности (frailty) на позитивный эффект фармакотерапии у восьмидесятилетних пациентов [23], однако с учетом относительно небольшого числа участников с данным синдромом и ретроспективного характера анализа этот вопрос требует дальнейшего изучения.

В мета-анализе Bejan-Angoulvant T. с соавт., включавшем исследование HYVET, применение АТ приводило к значимому (p<0,001) снижению риска инсульта (на 35%), сердечно-сосудистых осложнений (на 27%) и сердечной недостаточности (на 50%) без существенного влияния на риск общей смертности [относительный риск 1,06; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,89-1,25; p=0,54] [24]. Данные о влиянии АГТ на смертность оказались гетерогенными. Снижение смертности наблюдалось лишь в тех исследованиях, где применялась менее интенсивная АГТ, и было достигнуто менее выраженное снижение АД.

Аналогичные результаты были получены и в ряде обсервационных исследований [25-27]. В частности, в ис-

следовании PARTAGE (Predictive Value of Blood Pressure and Arterial Stiffness in Institutionalized Very Aged Population), участниками которого были 1127 резидентов домов престарелых старше 80 лет (средний возраст 87,6 лет, период наблюдения – 2 года) наиболее высокий уровень смертности, превышающий таковой у лиц более молодого возраста, наблюдался в случае снижения САД до уровня менее 130 мм рт.ст. и применения двух или большего числа антигипертензивных препаратов, но не одного препарата [28]. На основании полученных результатов авторы предостерегают от применения комбинированной АГТ у ослабленных пациентов старшего возраста.

В мета-анализе Schall и Wehling, включавшем 10 РКИ продолжительностью не менее 12 мес (8667 участников с умеренной и тяжелой АГ 75 лет и старше; средний возраст 83 года), АГТ приводила к снижению частоты нефатальных инсультов, сердечной недостаточности, сердечно-сосудистой смертности, но не влияла на общую смертность [29].

Выбор антигипертензивных препаратов больным старше 80 лет

В связи с крайней ограниченностью клинических исследований с участием больных старше 80 лет сформулировать определенные рекомендации по выбору конкретных ЛС сложно. В современных руководствах по лечению АГ отдельные рекомендации для лиц старше 80 лет отсутствуют (табл. 1). В качестве стартовой терапии у пожилых в целом рассматривается назначение антигипертензивных препаратов всех основных классов, за исключением ББ. Согласно результатам мета-анализа 13 РКИ с участием более 97,5 тыс пациентов, применение ББ у больных АГ приводит к умеренному снижению риска сердечно-сосудистых заболеваний, но не влияет на смертность [30]. По эффективности ББ уступали другим классам антигипертензивных средств, однако три четверти из 40245 пациентов, получавших ББ, принимали атенолол, в связи с чем авторы рекомендовали проведение сравнительных исследований разных препаратов этой группы, в том числе у молодых и пожилых пациентов. В другом мета-анализе 21 РКИ (145811 участников) атенолол ассоциировался с повышенным риском инсульта у пожилых, хотя не известно, можно ли экстраполировать этот риск на другие препараты группы ББ [31]. В настоящее время ББ рекомендуется применять у пожилых пациентов только в составе комбинированной терапии (особенно с диуретиками) в случае, если АГ сочетается некоторыми видами аритмий, мигренью, старческим тремором, ИБС или сердечной недостаточностью [5].

Наибольшее количество доказательных данных (с учетом исследования HYVET) у лиц старше 80 лет имеется для тиазидных и тиазидоподобных диуретиков (ТД) (часто объединяются в рекомендациях в одну группу). По мнению авторов мета-анализа Bejan-Angoulvant T. с соавт., терапия очень пожилых пациентов не должна включать более 2 препаратов, а в качестве препарата первого ряда должен рассматриваться ТД [24].

Следует отметить, что у очень пожилых пациентов безопасность и переносимость лекарственной терапии, а также ее влияние на качество жизни пациента, могут иметь большее значение для выбора ЛС (с учетом ожидаемой продолжительности жизни), чем их влияние на смертность [5]. Специфическими проблемами для гериатрии являются влияние ЛС на риск развития и прогрессирования когнитивных расстройств, в также их способность вызывать ОГ и связанные с нею падения и переломы.

Данные о влиянии АГТ на риск развития деменции достаточно противоречивы. В последние годы опубликовано достаточно много РКИ и обсервационных исследований, в которых изучалось ее влияние на когнитивные функции, в ряде из которых показано, что АГТ в целом, а также отдельные группы препаратов [ингибиторы АПФ, блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА), ТД] оказывают благоприятное влияние на ухудшающиеся когнитивные функции и предупреждают развитие деменции [32-34]. Так, согласно результатам мета-анализа 19 РКИ и 11 обсервационных исследований, применение АТ, вне зависимости от класса препаратов, достоверно улучшает когнитивные функции и снижает риск развития деменции на 9%, однако эта ассоциация не наблюдалась в случае, когда в анализ включались только РКИ [32]. По результатам этого мета-анализа наиболее благоприятное влияние на когнитивные функции оказывали БРА.

В последнем из опубликованных мета-анализов 14 РКИ (средний возраст участников ⩾65 лет) АТ ассоциировалась с существенным снижением риска инсульта у пожилых, однако снижение частоты деменции и ухудшения когнитивных функций оказалось недостоверным [33]. Еще в одном мета-анализе 15 публикаций (52599 пациентов, 3444 случаев деменции, средний возраст 76,1 год, медиана наблюдения – 6,1 лет) показано снижение риска развития деменции, включая риск развития болезни Альцгеймера, при применении в качестве антигипертезивнных средств диуретиков разных групп [34]. Причем отсутствие гетерогенности полученных результатов, по мнению авторов, указывает на их обобщаемость.

В некоторых обсервационных исследованиях также показано благоприятное влияние блокаторов кальциевых каналов (БКК) на когнитивные функции, однако в систематическом обзоре 10 исследований (в основном, когортных) не удалось продемонстрировать ни позитивного, ни негативного влияния препаратов этой группы на риск развития деменции [36]. Также следует от-

метить, что благоприятное влияние АГТ с точки зрения снижения частоты деменции и когнитивных нарушений было показано, преимущественно, у пожилых в возрастном периоде «ранней старости» [5].

Что касается лечения АГ у лиц старше 80 лет с уже существующей деменцией, то имеющиеся ограниченные данные не позволяют выявить ни пользы, ни вреда от проведения АТ [37,38]. В настоящее время пациентов с деменцией рекомендуют лечить так же, как пациентов без деменции, а соотношение польза/риск различных антигипертензивных препаратов у этой категории пациентов изучать в дальнейших исследованиях.

Ортостатическая гипотензия является фактором риска развития у пожилых больных застойной сердечной недостаточности [39], некардиальной смертности [40], падений и синкопальных состояний [5]. Риск развития ОГ наиболее высок при применении α-адреноблокаторов, нифедипина короткого действия, препаратов миотропного действия и центрального действия, а также αβ-блокаторов (карведилол, лабеталол). Однако результаты недавно опубликованного когортного исследования The Irish Longitudinal Study on Ageing с участием пациентов старше 50 лет позволяют предположить, что монотерапия ББ без α-блокирующих свойств также более чем в 2 раза повышает риск развития ОГ [41].

Результаты последних исследований предполагают, что падения, в основном, наблюдаются у лиц с факторами риска падений, а взаимоотношения между снижением АД и падениями носят дозозависимый характер [42]. Риск падений существенно повышается в первые недели после начала лечения [43, 44]. В то же время есть данные о снижении риска падений у пожилых под влиянием ингибиторов АПФ и БКК, причем более высокие дозы этих препаратов ассоциировались с большим снижением риска падений [45].

Данные о влиянии АТ на риск переломов у пожилых противоречивы [46,47]. Во многих исследованиях (3 исследования с ТД, по 2 исследования с БРА, ингибиторов АПФ и ББ и 1 – с БКК) вскоре после начала терапии наблюдалось повышение риска переломов, что коррелирует с повышением частоты падений в этот период [21]. Например, в популяционном исследовании в Канаде (301591 амбулаторных пожилых пациентов) риск перелома бедра в первые 45 дней после начала АТ повышался на 43% [48]. В то же время в популяционном исследовании в Италии с участием 81617 пациентов в возрасте 70-90 лет повышенный риск переломов бедра ассоциировался только с началом лечения петлевыми диуретиками и α-адреноблокаторами, но не другими группами антигипертензивных средств [49].

При хроническом применении, по данным трех когортных исследований, повышенный риск переломов наблюдался только группе пациентов, получавших неселективные ББ, но не препараты других классов [50-52].

В мета-анализе когортных исследований применение ТД ассоциировалось со снижением риска переломов бедра на 24% [53]. Снижение риска переломов у пожилых под влиянием ТД и ББ было показано и в другом мета-анализе 54 обсервационных исследований [54], однако в этих мета-анализах не проводилось разграничений между пациентами, недавно начавшими прием ЛС, и получавшими их хронически. Вторичный анализ результатов исследования HYVET выявил снижение риска переломов у пациентов старше 80 лет через 6 мес и 1 год после начала терапии, но, поскольку к концу исследования большинство пациентов получали комбинированную терапию, трудно оценить, отражают ли полученные результаты влияние индапамида или его комбинации с ингибиторами АПФ [55]. Монотерапия ингибиторами АПФ, по результатам большого когортного исследования в Норвегии (906422 пожилых пациента), ассоциировалась с повышенным риском переломов у лиц младше, но не старше 80 лет, а комбинации, включавшие препараты данной группы, не повышали риск переломов [56].

В ряде других исследований ереломы у пожилых лиц с АГ ассоциировались с наличием остеопороза и факторами риска его развития, прежде всего, курением и низкой физической активностью, но не с проведением АГТ [57,58].

Что касается влияния антигипертензивных препаратов на минеральную плотность костной ткани, то ТД способствуют ее сохранению в бедренной кости и позвоночнике [59,60]. Петлевые диуретики могут снижать уровень кальция, калийсберегающий диуретик амилорид – снижать его экскрецию с мочой, и, таким образом, повышать уровень в крови [5]. В длительном проспективном исследовании в Японии применение ингибиторов АПФ ассоциировалось со снижением минеральной плотности костной ткани в шейке бедра у пожилых лиц обоего пола, но в большей степени – у женщин [61]. Напротив, в перекрестном исследовании в Китае (3887 пожилых лиц с АГ), применение ингибиторов АПФ ассоциировалось с повышением минеральной плотности костной ткани у женщин в шейке бедра, а у мужчин – в шейке бедра, бедренной кости и позвоночнике [62]. Таким образом, влияние антигипертензивных препаратов на минеральную плотность костной ткани и риск переломов требует дальнейшего изучения в хорошо спланированных исследованиях.

Другие нежелательные эффекты антигипертензивных препаратов и рекомендации по их применению у немощных пожилых пациентов суммированы в табл. 2. При выборе ЛС очень пожилым пациентам так же, как

Table 2. Guidelines for antihypertensive drugs use in frailty elderly patients [22]
Таблица 2. Рекомендации по применению антигипертензивных средств у немощных пожилых пациентов [22]

Фармакологический класс	Наиболее распространенные нежелательные реакции	Соображения и предостережения, касающиеся немощных пожилых пациентов
БКК		
Дигидропиридиновые	Головокружение, гиперемия, головная боль, гипотензия, периферические отеки, тахикардия	Очень полезные препараты для пожилых пациентов. Отеки ног, достаточно часто встречающиеся при применении препаратов этого класса, могут быть ошибочно приняты за клинический признак сердечной недостаточности и могут способствовать снижению социальной и физической активности (трудности ходьбы в обуви). В связи с риском развития ОГ и ишемии миокарда следует избегать применения короткодействующих препаратов.
Недигидропиридиновые	Брадикардия, атриовентрикулярная блокада, ухудшение сердечной недостаточности, запор (верапамил), гипотензия, утомляемость, одышка	Препараты второго ряда. Дилтиазем может вызывать отеки ног, верапамил обычно не вызывает отеки, однако серьезной проблемой при его применении у очень пожилых пациентов может быть запор, который может приводить к развитию копростаза с тошнотой, анорексией, делирием и снижением функциональной активности. У пациентов с хроническим запором рекомендуется избегать применения БКК и особенно, верапамила. Верапамил никогда нельзя сочетать с ББ. Применение дилтиазема и верапамила противопоказано пациентам с ХСН III или IV класса по NYHA
Диуретики		
Тиазидные	Гипонатриемия, гипокалиемия, гипергликемия, гиперурикемия и приступы подагры, гипотензия, дегидратация.	Препараты первого ряда у пожилых. Индапамид изучался в РКИ у пациентов >80 лет. Небольшие дозы (до 25 мг гидрохлортиазида) безопасны и хорошо переносятся. См. также «Петлевые диуретики».
Петлевые	Гипонатриемия, гипокалиемия, гипокальциемия, гипомагниемия, гипотензия, дегидратация, гиперурикемия и приступы подагры, гипергликемия.	Петлевые диуретики не показаны при АГ, за исключением тяжелой почечной недостаточности (клиренс креатинина <30 мл/мин/1,73 м^2). Дозы тиазидных и петлевых диуретиков необходимо титровать (в том числе в сторону снижения в случае дегидратации) в зависимости от волемического статуса, который часто бывает трудно оценить у очень пожилых и немощных пациентов (например, отеки вследствие мальнутриции vs перегрузки жидкостью; сухость языка в данной ситуации может быть связана с множественными факторами); после каждого изменения дозы необходимо мониторировать уровень креатинина и электролитов. Одновременный прием с антидепрессантами из группы селективных ингибиторов обратного захвата повышает риск тяжелой гипонатриемии. Следует принимать во внимание ухудшение недержания мочи; по этой причины диуретики могут влиять на социальную жизнь пациентов и способствовать их изоляции. Напротив, другие пациенты с целью сохранения социальной активности не принимают диуретики.
Калийсберегающие диуретики из группы антагонистов альдостерона	Гиперкалиемия, гипонатриемия, желудочно-кишечные расстройства, включая спазмы и диарею, гинекомастия.	Антагонисты альдостерона не следует назначать в случае тяжелой почечной недостаточности (клиренс креатинина <30 мл/мин/1,73 м^2) или гиперкалиемии. После каждого изменения дозы необходимо мониторировать уровень креатинина и электролитов.
Ингибиторы АПФ	Сухой кашель, гиперкалиемия, сыпь, ангионевротический отек, гипотензия, головокружение, утомляемость. острая почечная недостаточность	Ингибиторы АПФ могут быть очень полезны для очень пожилых пациентов. Изучались в РКИ у пациентов >80 лет. Избегать применения в случае подозрения на дегидратацию. Во избежание ухудшения почечной функции следует избегать одновременного повышения дозы диуретиков.
Блокаторы рецепторов ангиотензина II	Гиперкалиемия, сыпь, ангионевротический отек, гипотензия, головокружение, утомляемость, острая почечная недостаточность.	То же, что для и ингибиторов АПФ. Не следует комбинировать БРА с иАПФ или антагонистами альдостерона.
β-адреноблокаторы	Брадикардия, сердечная недостаточность, периферическая вазоконстрикция, бронхоспазм, утомляемость, депрессия, головокружение, спутанность сознания, гипогликемия, гипергликемия.	Препараты второго ряда для лиц пожилого возраста с АГ, если они не показаны по поводу сопутствующего сердечно-сосудистого заболевания. Могут усугублять утомляемость, носящую у пожилых пациентов многофакторный характер. Могут наблюдаться кошмарные сновидения, расстройства сна, депрессия и спутанность сознания, особенно при применении препаратов, проникающих через гематоэнцефалический барьер. Могут усугубляться проблемы с сердечной проводимостью. С осторожностью применять одновременно с ингибиторами ацетилхолинэстеразы (при болезни Альцгеймера), так как существует риск развития выраженной брадикардии.

α-адреноблокаторы	Головокружение, утомляемость, тошнота, тошнота, недержание мочи, ОГ, синкопе.	Обычно не показаны. Риск развития гипотензии (ОГ и постпрандиальной) и синкопе.
Агонисты центральных α-адренорецепторов	Сонливость, сухость во рту, головокружение, запор, депрессия, тревога, утомляемость, задержка или недержание мочи, ОГ, спутанность сознания, делирий.	Высокий риск развития делирия и спутанности сознания. Возможно ухудшение депрессии, которая очень часто встречается у пожилых, часто носит атипичный характер и которую трудно дифференцировать с когнитивными расстройствами.

ББ – β-адреноблокаторы; БКК – блокаторы кальциевых каналов; БРА – блокаторы ангиотензиновых рецепторов; иАПФ – ингибитор ангиотензин-превращающего фермента; ИСАГ – изолированная систолическая артериальная гипертензия; ИБС – ишемическая болезнь сердца; РКИ – рандомизированные контролируемые исследования; ОГ-ортостатическая гипотензия; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ТД – тиазидные диуретики

Table 3. Guidelines for choice of antihypertensive drugs to elderly in special situations [4]
Таблица 3. Рекомендации по выбору антигипертензивных препаратов пожилым в особых ситуациях [4]

Состояние/фактор	Выбор препаратов в Руководстве ESH/ESC (2013) [14]	Выбор препаратов в Руководстве ACCF/AHA (2011) [5]
Бессимптомный атеросклероз/риск болезни коронарных артерий	БКК, иАПФ	Диуретики, ББ, иАПФ, БКК, антагонисты минералокортикоидных рецепторов
Профилактика рецидива инсульта	Любой препарат, снижающий АД	Диуретики, иАПФ
Профилактика рецидива инфаркта миокарда	ББ, иАПФ, БРА	ББ, иАПФ, антагонисты минералокортикоидных рецепторов
Конечная стадия заболевания почек/протеинурия/хроническое заболевание почек	иАПФ, БРА	иАПФ, БРА
Сахарный диабет	иАПФ, БРА	Диуретики, ББ, иАПФ, БРА, БКК, антагонисты минералокортикоидных рецепторов
Сердечная недостаточность	Диуретики, ББ, иАПФ, БРА, антагонисты минералокортикоидных рецепторов	–
Другие факторы, не указанные руководствах, имеющие значения для пожилых/очень пожилых пациентов		
Приверженность лечению	БКК, БРА	
Стоимость лечения	Диуретики, ББ, соотношение стоимость/приверженность: БРА	
Деменция	иАПФ, БКК	

ББ – β-адреноблокаторы; БКК – блокаторы кальциевых каналов; БРА – блокаторы ангиотензиновых рецепторов; иАПФ – ингибитор ангиотензин-превращающего фермента

и пациентам других возрастов, необходимо учитывать факторы риска, поражения органов-мишеней и сопутствующие сердечно-сосудистые и другие состояния (табл. 3).

Заключение

Таким образом, имеющиеся в настоящее время данные об эффективности и безопасности АТ у пациентов старше 80 лет позволяют предположить, что относительно здоровых и функционально независимых пациентов следует лечить в соответствии с рекомендациями, разработанным для пациентов старше 60 лет. Для определения оптимальной терапии у немощных восьмидесятилетних пациентов, получающих множественные ЛС, необходимы дальнейшие исследования, учитывающие предполагаемую продолжительность жизни, влияние препаратов на качество жизни и функциональную активность пациентов, а также следует изучать предпочтения очень пожилых пациентов в отношении разных классов антигипертензивных средств [22]. Лечение очень пожилых пациентов должно быть индивидуализированным, для снижения неблагоприятных последствий полипрагмазии необходимо регулярно оценивать список всех лекарственных назначений пациента и, по возможности, отменять те препараты, который в данный момент не являются необходимыми.

Конфликт интересов. Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Disclosures. All authors have not disclosed potential conflicts of interest regarding the content of this paper.

РОССИЙСКОЕ
КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ
ОБЩЕСТВО

РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС КАРДИОЛОГОВ

20-23 сентября 2016 года
Екатеринбург

www.scardio.ru

135 лет со дня рождения В.Ф. Зеленина

XI Национальный конгресс терапевтов

23–25 ноября 2016 года

Москва

Крокус Экспо

ст. метро Мякинино, 65 км МКАД

www.congress2016.rnmot.ru

References / Литература

1. Bramlage, P., Hasford, J. Blood pressure reduction, persistence and costs in the evaluation of antihypertensive drug treatment–a review. Cardiovasc Diabetol 2009; 8 (18): 2840-8.
2. Mozaffarian, D., Benjamin, E.J., Go, A.S., et al. Heart disease and stroke statistics-2015 update: a report from the American Heart Association. Circulation 2015 131 (4): e29-322.
3. Pimenta E, Oparil S. Management of hypertension in the elderly. Nat Rev Cardiol 2012;9:286-96.
4. Kaiser EA, Lotze U, Schäfer HH. Increasing complexity: which drug class to choose for treatment of hypertension in the elderly? Clin Interv Aging 2014;9:459-75.
5. Aronow WS, Fleg JL, Pepine CJ, et al. ACCF/AHA 2011 expert consensus document on hypertension in the elderly: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. Circulation 2011;123(21):2434-506.
6. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, et al. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. Lancet 2002;360:1903-13.
7. Angeli F, Reboldi G, Verdecchia P. Hypertension and the J-curve phenomenon: implications for tight blood pressure control. Hypertens Res 2013; 36: 109-11.
8. Buford TW. Hypertension and aging. Ageing Res Rev 2016; 26:96-111.
9. Turnbull F, Neal B, Ninomiya T, et al. Effects of different regimens to lower blood pressure on major cardiovascular events in older and younger adults: meta-analysis of randomised trials. BMJ 2008;336(7653):1121-3.
10. Musini VM, Tejani AM, Bassett K, et al. Pharmacotherapy for hypertension in the elderly. Cochrane Database Syst Rev 2009;4:CD00028.
11. Briasoulis A, Agarwal V, Tousoulis D, Stefanadis C. Effects of antihypertensive treatment in patients over 65 years of age: a meta-analysis of randomised controlled studies. Heart 2014;100(4):317-23.
12. Xue H, Lu Z, Tang WL, et al. First-line drugs inhibiting the renin angiotensin system versus other first-line antihypertensive drug classes for hypertension. Cochrane Database Syst Rev 2015;1:CD008170.
13. Diagnosis and treatment of hypertension. Russian recommendation (4th revision). Arterial'nye gipertenzii 2010; (3): 5-26. In Russian (Диагностика и лечение артериальной гипертонии. Российские рекомендации (4-й пересмотр). Артериальные гипертензии 2010; (3): 5-26).
14. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J 2013;34(28):2159-219.
15. Houle SK, Padwal R, Tsuyuki RT. The 2012-2013 Canadian Hypertension Education Program (CHEP) guidelines for pharmacists: An update. Can Pharm J (Ott) 2013;146(3):146-50.
16. National Clinical Guideline Centre (UK). Hypertension: The Clinical Management of Primary Hypertension in Adults: Update of Clinical Guidelines 18 and 34. London: Royal College of Physicians (UK); 2011 Aug.
17. Weber MA, Schiffrin EL, White WB. Clinical practice guidelines for the management of hypertension in the community: a statement by the American Society of Hypertension and the International Society of Hypertension. J Clin Hypertens (Greenwich) 2014;16(1):14-26.
18. James PA, Oparil S, Carter BL, et al. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). JAMA 2014;311(5):507-20.
19. Gueyffier F, Bulpitt C, Boissel J-P, et al. Antihypertensive drugs in very old people: a sub-group meta-analysis of randomised controlled trials. Lancet 1999;353:793-6.
20. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, et al., HYVET Study Group. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older.N Engl J Med 2008; 358(18):1887-98.
21. Butt DA, Harvey PJ. Benefits and risks of antihypertensive medications in the elderly. J Intern Med 2015;278(6):599-626.
22. Benetos A, Rossignol P, Cherubini A, et al. Polypharmacy in the Aging Patient: Management of Hypertension in Octogenarians. JAMA 2015;314(2):170-80.
23. Warwick J, Falaschetti E, Rockwood K, et al. No evidence that frailty modifies the positive impact of antihypertensive treatment in very elderly people: an investigation of the impact of frailty upon treatment effect in the HYpertension in the Very Elderly Trial (HYVET) study, a double-blind, placebo-controlled study of antihypertensives in people with hypertension aged 80 and over. BMC Med 2015;13:78.
24. Bejan-Angoulvant T, Saadatian-Elahi M, Wright JM, et al. Treatment of hypertension in patients 80 years and older: the lower the better? A meta-analysis of randomized controlled trials. J Hypertens 2010;28(7):1366-72.
25. 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;54:912-8.
26. Oates DJ, Berlowitz DR, Glickman ME, et al. Blood pressure and survival in the oldest old. J Am Geriatr Soc 2007;55:383-8.
27. Benetos A, Buatois S, Salvi P, et al. Blood pressure and pulse wave velocity values in the institutionalized elderly aged 80 and over: baseline of the PARTAGE study. J Hypertens 2010;28(1):41-50.
28. Benetos A, Labat C, Rossignol P, et al. Treatment With Multiple Blood Pressure Medications, Achieved Blood Pressure, and Mortality in Older Nursing Home Residents: The PARTAGE Study. JAMA Intern Med 2015;175(6):989-95.
29. Schall P, Wehling M. Treatment of arterial hypertension in the very elderly: a meta-analysis of clinical trials. Arzneimittelforschung 2011;61(4):221-8.
30. Wiysonge CS, Bradley HA, Volmink J, et al. Beta-blockers for hypertension. Cochrane Database Syst Rev 2012;11:CD002003.
31. Kuyper LM, Khan NA. Atenolol vs nonatenolol β-blockers for the treatment of hypertension: a meta-analysis. Can J Cardiol 2014;30(5 Suppl):S47-53.
32. Levi Marpillat N, Macquin-Mavier Tropeano A, et al. Antihypertensive classes, cognitive decline and incidence of dementia: a network meta-analysis. J Hypertens 2013;31(6):1073-82.
33. Zhuang S, Li J, Wang X, et al. Renin-angiotensin system-targeting antihypertensive drugs and risk of vascular cognitive impairment: A meta-analysis. Neurosci Lett 2016;615:1-8.
34. Tully PJ, Hanon O, Cosh S, Tzourio C. Diuretic antihypertensive drugs and incident dementia risk: a systematic review, meta-analysis and meta-regression of prospective studies. J Hypertens. 2016 Feb 17. [Epub ahead of print]
35. Parsons C, Murad MH, Andersen S, et al. The effect of antihypertensive treatment on the incidence of stroke and cognitive decline in the elderly: a meta-analysis. Future Cardiol 2016;12(2):237-48.
36. Peters R, Booth A, Peters J. A systematic review of calcium channel blocker use and cognitive decline/dementia in the elderly. J Hypertens 2014;32(10):1945-57.
37. van der Wardt V, Logan P, Conroy S, et al. Antihypertensive treatment in people with dementia. Am Med Dir Assoc 2014;15(9):620-9.
38. Welsh TJ, Gladman JR, Gordon AL. The treatment of hypertension in people with dementia: a systematic review of observational studies. BMC Geriatr 2014;14:19.
39. Xin W, Lin Z, Li X. Orthostatic hypotension and the risk of congestive heart failure: a meta-analysis of prospective cohort studies. PLoS One 2013;8(5):e63169.
40. Veronese N, De Rui M, Bolzetta F, et al. Orthostatic Changes in Blood Pressure and Mortality in the Elderly: The Pro.V.A Study. Am J Hypertens 2015;28(10):1248-56.
41. Canney M, O'Connell MD, Murphy CM, et al. Single Agent Antihypertensive Therapy and Orthostatic Blood Pressure Behaviour in Older Adults Using Beat-to-Beat Measurements: The Irish Longitudinal Study on Ageing. PLoS One 2016;11(1):e0146156.
42. Zia A, Kamaruzzaman SB, Tan MP. Blood pressure lowering therapy in older people: Does it really cause postural hypotension or falls? Postgrad Med 2015;127(2):186-93.
43. Gribbin J, Hubbard R, Gladman J, et al. Risk of falls associated with antihypertensive medication: self-controlled case series. Pharmacoepidemiol Drug Saf 2011;20(8):879-84.
44. Butt DA, Mamdani M, Austin PC, et al. The risk of falls on initiation of antihypertensive drugs in the elderly. Osteoporos Int 2013;24(10):2649-57.
45. Lipsitz LA, Habtemariam D, Gagnon M, et al. Reexamining the Effect of Antihypertensive Medications on Falls in Old Age. Hypertension 2015;66(1):183-9.
46. Zang G. Antihypertensive drugs and the risk of fall injuries: a systematic review and meta-analysis. J Int Med Res 2013;41(5):1408-17.
47. Park H, Satoh H, Miki A, et al. Medications associated with falls in older people: systematic review of publications from a recent 5-year period. Eur J Clin Pharmacol 2015;71(12):1429-40.
48. Butt DA, Mamdani M, Austin PC, et al. The risk of hip fracture after initiating antihypertensive drugs in the elderly. Arch Intern Med 2012;172(22):1739-44.
49. Corrao G, Mazzola P, Monzio Compagnoni M, et al. Antihypertensive Medications, Loop Diuretics, and Risk of Hip Fracture in the Elderly: A Population-Based Cohort Study of 81,617 Italian Patients Newly Treated Between 2005 and 2009. Drugs Aging 2015;32(11):927-36.
50. Callisaya ML, Sharman JE, Close J, et al. Greater daily defined dose of antihypertensive medication increases the risk of falls in older people - a population-based study. J Am Geriatr Soc 2014; 62: 1527-33.
51. Ham AC, Swart KM, Enneman AW et al. Medication-related fall incidents in an older, ambulant population: the B-PROOF study. Drugs Aging 2014; 31: 917-27.
52. Tinetti ME, Han L, Lee DSH et al. Antihypertensive medications and serious fall injuries in a nationally representative sample of older adults. JAMA Intern Med 2014; 174: 588-95.
53. Aung K, Htay T. Thiazide diuretics and the risk of hip fracture. Cochrane Database Syst Rev 2011;(10):CD005185.
54. Wiens M, Etminan M, Gill SS, Takkouche B. Effects of antihypertensive drug treatments on fracture outcomes: a meta-analysis of observational studies. J Intern Med 2006;260(4):350-62.
55. Peters R, Beckett N, Burch L et al. The effect of treatment based on a diuretic (indapamide) +/- ACE inhibitor (perindopril) on fractures in the Hypertension in the Very Elderly Trial (HYVET). Age Ageing 2010; 39: 609-16.
56. Ruths S, Bakken MS, Ranhoff A, et al. Risk of hip fracture among older people using antihypertensive drugs: a nationwide cohort study. BMC Geriatr 2015;15:153.
57. Khatib R, Yusuf S, Barzilay JI, et al. Impact of lifestyle factors on fracture risk in older patients with cardiovascular disease: a prospective cohort study of 26,335 individuals from 40 countries. Age Ageing 2014;43(5):629-35.
58. El-Bikai R, Tahir MR, Tremblay J, et al. Association of age-dependent height and bone mineral density decline with increased arterial stiffness and rate of fractures in hypertensive individuals. J Hypertens 2015;33(4):727-35.
59. Arrabal-Martín M, González-Torres S, Cano-García MC. Treatment with hydrochlorothiazide and alendronate in patients with stones and bone mineral density loss. Evolution of bone metabolism and calciuria with medical treatment Arch Esp Urol 2016;69(1):9-18.
60. Solomon DH, Ruppert K, Zhao Z, et al. Bone mineral density changes among women initiating blood pressure lowering drugs: a SWAN cohort study. Osteoporos Int 2016;27(3):1181-9.
61. Masunari N, Fujiwara S, Nakata Y, et al. Effect of angiotensin converting enzyme inhibitor and benzodiazepine intake on bone loss in older Japanese. Hiroshima J Med Sci 2008;57(1):17-25.
62. Lynn H, Kwok T, Wong SY, et al. Angiotensin converting enzyme inhibitor use is associated with higher bone mineral density in elderly Chinese. Bone 2006;38(4):584-8.

Поступила: 05.04.2016
Принята в печать: 10.04.2016