

Ортостатическая гипотензия: определение, патофизиология, классификация, прогностические аспекты, диагностика и лечение

Ольга Дмитриевна Остроумова^{1,2*}, Марина Сергеевна Черняева³,
Марина Михайловна Петрова⁴, Ольга Владимировна Головина⁵

¹ Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова
Россия, 127473, Москва, ул. Делегатская, 20, стр. 1

² Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова
(Сеченовский университет). Россия, 119435, Москва, ул. Большая Пироговская, 2, стр.4

³ Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента РФ
Россия, 121359, Москва, ул. Маршала Тимошенко, 19, стр. 1А

⁴ Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого
Россия, 660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1

⁵ Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования
Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1

За последние годы возросла актуальность проблемы ортостатической гипотензии (ОГ), обусловленной ее высокой распространенностью и неблагоприятным влиянием на прогноз и качество жизни пациентов, особенно, пожилого и старческого возраста. Целью настоящего обзора стало обобщение современных отечественных и зарубежных данных литературы о заболевании. В статье представлены обновленное определение ОГ, ее современная классификация, патофизиология, особенности течения у пожилых людей, рекомендации по диагностике и лечению. Особое внимание уделено обзору результатов научных исследований о влиянии ОГ на риск развития коронарных и цереброваскулярных событий и смерти от всех причин. ОГ является одной из форм ортостатической неустойчивости, диагностические критерии которой определены Консенсусом 2011 г. как устойчивое снижение систолического артериального давления на ≥ 20 мм рт.ст. и/или диастолического артериального давления на ≥ 10 мм рт.ст. в течение 3 мин после перехода в вертикальное положение (положение стоя) из положения лежа. Распространенность ОГ варьирует в зависимости от возраста пациентов и наличия ряда сопутствующих заболеваний: от 6% у здоровых людей без артериальной гипертензии до 50% и более у лиц старше 75 лет с коморбидной патологией. ОГ является независимым предиктором смерти от всех причин и неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. ОГ ассоциируется с повышенным риском серьезных неблагоприятных цереброваскулярных и коронарных событий, а также может способствовать нарушению когнитивных функций и развитию деменции. На сегодняшний день выделяют три клинических варианта ОГ: классическая, ранняя и отсроченная ОГ. Кроме того, ОГ классифицируют по этиологическому признаку – первичная и вторичная; и патофизиологическому – нейрогенная и не нейрогенная ОГ (или функциональная). Представлены алгоритм выявления пациентов с высоким риском развития ОГ и методы диагностики ОГ. Рассмотрены немедикаментозные и медикаментозные методы лечения ОГ.

Ключевые слова: ортостатическая гипотензия, артериальное давление, пожилой возраст, сердечно-сосудистые события, когнитивные функции.

Для цитирования: Остроумова О.Д., Черняева М.С., Петрова М.М., Головина О.В. Ортостатическая гипотензия: определение, патофизиология, классификация, прогностические аспекты, диагностика и лечение. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2018;14(5):747-756. DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-5-747-756

Orthostatic Hypotension: Definition, Pathophysiology, Classification, Prognostic Aspects, Diagnostics and Treatment

Olga D. Ostroumova^{1,2*}, Marina S. Cherniaeva³, Marina M. Petrova⁴, Olga V. Golovina⁵

¹ A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry
Delegatskaya ul. 20-1, Moscow, 127473 Russia

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)
Bolshaya Pirogovskaya ul. 2-4, Moscow, 119435, Russia

³ Central State Medical Academy of Administrative Department of the President of the Russian Federation
Marshala Timoshenko ul. 19-1A, Moscow, 121359 Russia

⁴ Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voyno-Yasenetsky
Partizana Zheleznyaka ul. 1, Krasnoyarsk, 660022 Russia

⁵ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education
Barrikadnaya ul. 2/1-1, Moscow, 125993 Russia

The urgency of the problem of orthostatic hypotension (OH) has increased in recent years. It was due to the high prevalence and its adverse effect on the prognosis and quality of life of patients, especially the elderly and oldest old. The purpose of this review was to summarize the contemporary domestic and foreign literature data about disease. The article presents an updated definition of OH, modern classification, pathophysiology, feature of the course of OH in the elderly, recommendations for diagnosis and treatment. Particular attention is paid to reviewing the results of scientific research on the influence of OH on the risk of developing coronary and cerebrovascular events and overall mortality. OH is one of the forms of orthostatic tolerance and diagnostic criteria were determined by the 2011 Consensus as a sustained fall of systolic blood pressure by at least 20 mm Hg and/or a diastolic blood pressure by 10 mm Hg within 3 min of standing. The prevalence of OH ranges depending on the age of the patients and

the presence of a number of concomitant diseases: from 6% in healthy people without arterial hypertension up to 50% or more in people older than 75 years with a comorbid pathology. OH is an independent predictor of overall mortality and adverse cardiovascular events. OH is associated with an increased risk of serious adverse cerebrovascular and coronary events, and may also contribute to cognitive impairment and the development of dementia. For today, we have three clinical options OH: classical, early and delayed OH. In addition, OH is classified based on etiology – primary and secondary; and pathophysiological principle – neurogenic OH and not a neurogenic OH (or functional). The algorithm for identifying patients with a high risk of development of OH and diagnostic methods are also presented. Non-medicamentous and medicamentous methods of OH treatment are considered.

Keywords: orthostatic hypotension, blood pressure, elderly, cardiovascular events, cognitive functions.

For citation: Ostroumova O.D., Cherniaeva M.S., Petrova M.M., Golovina O.V. Orthostatic Hypotension: Definition, Pathophysiology, Classification, Prognostic Aspects, Diagnostics and Treatment. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2018;14(5):747-756. (In Russ). DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-5-747-756

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): ostroumova.olga@mail.ru

Received / Поступила: 20.07.2018

Accepted / Принята в печать: 10.08.2018

Введение

Ортостатическая гипотензия (ОГ) является одной из форм ортостатической неустойчивости (orthostatic tolerance) – неадекватность ответных реакций сердечно-сосудистой системы в ответ на переход в вертикальное положение [1]. Она впервые описана американскими врачами Сэмюелом Брэдбери и Кэри Эгглстоном в 1925 г. как дегенеративное заболевание вегетативной нервной системы, характеризующееся постепенным развитием постуральной (ортостатической) гипотензии с фиксированной частотой сердечных сокращений (ЧСС), ангидроза, никтурии, расстройств функции кишечных и мочевых сфинктеров, зрительных нарушений, импотенции, боли в шее и затылочной области, облегчающиеся в горизонтальном положении с характерным усилением симптомов в утренние часы, после приема пищи, физических нагрузок, в жаркую погоду [2]. Прогресс в изучении проблемы обусловил необходимость уточнения и расширения предыдущих определений ОГ, и в 2011 г. был опубликован обновленный согласительный документ, одобренный Американским обществом по изучению автономной нервной системы (АНС; American Autonomic Society), Европейской федерацией обществ по изучению АНС (European Federation of Autonomic Societies), группой исследователей по изучению АНС Всемирной федерации неврологии и группой по изучению нарушений АНС Американской академии неврологии (Autonomic Research Group of the World Federation of Neurology and the Autonomic Disorders section of the American Academy of Neurology). В документе были уточнены и обновлены определение, патофизиология и клинические особенности ОГ [1]. Впервые синдромы ортостатической неустойчивости были классифицированы в 3 категории: 1) ОГ; 2) нервно-опосредованный (рефлекторный) обморок 3) синдром постуральной (ортостатической) тахикардии. Сегодня

интерес к проблеме обусловлен полученными данными о неблагоприятном влиянии ОГ на разные органы и системы (сердечно-сосудистая система, головной мозг, почки, эндокринная система и т.д.), что, безусловно, требует единого подхода к диагностике, профилактике и лечению ОГ.

Определение

Диагностические критерии ОГ определены Консенсусом 2011 г. [1] как устойчивое снижение систолического артериального давления (САД) на ≥ 20 мм рт.ст. и/или диастолического артериального давления (ДАД) на ≥ 10 мм рт.ст. в течение 3 мин после перехода в вертикальное положение (положение стоя) из положения лежа или наклона головы не менее 60° при выполнении тилт-теста; для пациентов с артериальной гипертонией (АГ), выявляемой в положении лежа на спине – снижение САД на ≥ 30 мм рт.ст. [1]. В 2018 г. рабочей группой по диагностике и лечению синкопальных состояний European Society of Cardiology (ESC, Европейского кардиологического общества) критерии ОГ были дополнены снижением САД < 90 мм рт.ст. от исходного, особенно у пациентов с САД < 110 мм рт.ст. в положении лежа на спине [3]. ОГ может сопровождаться симптомами, а может быть бессимптомной. Характерные симптомы ОГ включают головокружение, предобморочное состояние и обморок. Потеря сознания обычно имеет постепенное начало, но может произойти и внезапно. К дополнительным симптомам относятся: общая слабость, усталость, когнитивное снижение, слабость в нижних конечностях («ватность» ног), нечеткость (расплывчатость) зрения, «мушки» перед глазами, головная боль, тошнота, боль в области шеи, распространяющаяся на субокципитальную зону, заднюю поверхность шеи и плечи, ортостатическая одышка или боль в груди (по типу стенокардии) [1].

Патофизиологические механизмы ортостатической гипотензии

В норме при переходе из горизонтального положения в вертикальное происходит гравитационно-опосредованное перераспределение объема крови, 10-15% которой депонируется в венах нижних конечностей, в результате чего уменьшаются венозный возврат к сердцу, ударный объем, сердечный выброс и артериальное давление (АД). Эти гемодинамические изменения провоцируют компенсаторный рефлекторный ответ – активацию барорецепторов (дуги аорты, каротидных синусов, сердца, легочных сосудов), которая, в свою очередь, обуславливает рефлекторное усиление симпатической и угнетение парасимпатической иннервации. Эти изменения вызывают констрикцию резистивных и емкостных сосудов в висцеральном, кожно-мышечном и почечном сосудистых руслах. В результате наблюдается незначительное снижение САД, небольшое повышение ДАД на фоне умеренного увеличения ЧСС. Системная вазоконстрикция является ключевым механизмом поддержания АД в вертикальном положении, более значимым, чем увеличение ЧСС. Быстрая краткосрочная адаптация к ортостатическому стрессу осуществляется исключительно по волокнам АНС [4]. Нормальный адаптивный ответ на переход в вертикальное положение продолжается приблизительно 60 с. Более длительные гемодинамические изменения в ортостазе считаются патологическими. Также в регулировании ортостаза принимают участие и нейроэндокринные системы, прежде всего, ренин-ангиотензин-альдостероновая система. Нарушение механизмов адаптации к вертикальному положению на любом уровне приводит к ортостатической неустойчивости – неспособности организма удерживать вертикальное положение [5,6]. В основе вегетативной дисрегуляции лежит нарушение норадренергической нейротрансмиссии, при котором постганглионарные симпатические нейроны не выделяют достаточного количества норадреналина. Сниженное высвобождение нейромедиаторов приводит к нарушению вазоконстрикции, неадекватно низкому приросту ЧСС и снижению объема циркулирующей крови (ОЦК) – все это способствует развитию гипотензии [7-11]. Любое заболевание, при котором поражаются периферические вегетативные волокна, может приводить к развитию автономной дисрегуляции. Важной характеристикой нарушений вегетативной иннервации является отсутствие амортизирующего действия барорефлекса. Барорефлекс играет приоритетную роль в регуляции АД [12]. Барорефлекторная несостоятельность возникает у людей, страдающих АГ, особенно злокачественной и резистентной гипертензией; перенесших травму, облучение, хирургические операции, у лиц с раком оротфарингеальной области

и у пожилых людей [13]. При барорефлекторной несостоятельности не только утрачивается защитная функция в отношении стимулов, вызывающих чрезмерные колебания АД, но и обычные, повседневные стрессоры приводят к неадекватным изменениям АД. Такая лабильность системы контроля АД проявляется выраженным снижением АД в жару или в жарких помещениях, при физической нагрузке или приеме пищи. Например, после еды АД у здоровых людей АД снижается на 1 мм рт. ст., тогда как у пациентов с барорефлекторной несостоятельностью – до 40 мм рт. ст. [14,15]. Напротив, выпитый стакан воды у этих больных может вызвать подъем АД до 40 мм рт. ст. [15-17]. Антигипертензивный препарат клонидин при автономной недостаточности может вызвать парадоксальное повышение АД вследствие гиперчувствительности α -адренорецепторов и барорефлекторной недостаточности [16]. При снижении ОЦК или медикаментозно индуцированной ОГ АНС относительно интактна. В этих случаях в патогенезе развития ОГ имеют значение сниженный ОЦК и гемодинамические эффекты лекарственных средств. Для ОГ со сниженным ОЦК характерна выраженная тахикардия при переходе в вертикальное положение [13]. Прием антигипертензивных препаратов, особенно мочегонных, рассматривается как один из основных провоцирующих факторов ОГ, нередко уменьшение их дозы или отмена способствует исчезновению симптоматики [18-20].

Особенности патофизиологии ОГ у пожилых.

С возрастом у человека происходит уменьшение чувствительности барорецепторов и α -адренергического вазоконстрикторного ответа при симпатической активации, снижается тонус блуждающего нерва, что характеризуется снижением хронотропной функции сердца и периферического сопротивления при переходе в вертикальное положение. Также с возрастом уменьшается концентрационная способность почек из-за снижения активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, уменьшения концентрации ренина, ангиотензина, альдостерона, и повышения натрийуретического пептида. Эти механизмы могут привести к дегидратации организма. Миокард с возрастом становится жестким из-за преобладания фиброза, диастолическое наполнение левого желудочка уменьшается. Наряду с уменьшением венозного возврата при вставании происходит уменьшение ударного объема. Снижение рефлекторно обусловленных прироста ЧСС и вазоконстрикции, значительно уменьшают наполнение левого желудочка и увеличивают риск развития ОГ у пожилых лиц. Поэтому организм пожилого пациента более восприимчив к воздействию факторов, снижающих АД или нарушающих компенсаторные механизмы, включая прием лекарственных препаратов [21].

Классификация

ОГ может быть классифицирована на первичную и вторичную [22]. Первичные формы чаще являются идиопатическими и могут быть подразделены на острую и хроническую формы. [23]. Вторичными формами являются те, которые наблюдаются в сочетании с другими заболеваниями [сахарный диабет (СД), амилоидоз], возникают как побочное действие лекарственных препаратов (например, антигипертензивные, антидепрессанты и химиотерапевтические средства) или вследствие воздействия токсичных веществ (спирт, тяжелые металлы) (табл. 1).

Патофизиологическая классификация делит ОГ на две большие категории – обусловленную структурными (нейрогенными) или функциональными (не нейрогенными) нарушениями АНС [6]. Нейрогенная ОГ (НОГ) является ключевым проявлением хронической вегетативной недостаточности при первичных нейродегенеративных нарушениях, она также может быть и вторичной по отношению к неврологическим нарушениям, связанной с сахарным диабетом, амилоидозом или прогрессирующей почечной недостаточностью [24]. К факторам, которые могут вызвать функциональное ухудшение деятельности вегетативной нервной системы (не нейрогенная ОГ, не-НОГ), относятся лечение вазодилататорами, трициклическими антидепрессантами, диуретиками, нейролептиками; абсолютное или относительное уменьшение ОЦК (кровотечение, диарея, рвота и т.д.); венозный застой в венах нижних конечностей, в том числе, во время физических упражнений (вызванных физическими нагрузками), после еды (постпрандиальная гипотония) и после длительного постельного режима

(декондиционирование); сердечная недостаточность [25,26]. Следует отметить, что приемы больших объемов пищи, особенно с высоким содержанием углеводов, или алкоголя, могут увеличить падение АД при переходе в вертикальное положение, причем, пожилые люди более восприимчивы к этим эффектам [1]. Если симптомы ОГ возникают и/или усиливаются после приема пищи, то необходимо выполнить ортостатические пробы до и после еды.

В зависимости от времени возникновения выделяют 3 клинических варианта ОГ: классическая, ранняя и отсроченная ОГ [6]. Классическая ОГ определяется, когда критерии снижения АД для ОГ регистрируются в пределах от 30 до 180 с в положении стоя или наклона головы не менее 60° при выполнении тилт-теста [6]. Отсроченная ОГ – прогрессирующее снижение АД $\geq 20/10$ мм рт. ст. или $\geq 30/15$ мм рт. ст. у пациентов с АГ между 3-й и 45-й мин после вставания [6]. Ранняя ОГ определяется как снижение САД ≥ 40 мм рт. ст. и/или ДАД ≥ 20 мм рт. ст. в течение 30 с после перехода в вертикальное положение из положения лежа [24].

Эпидемиологические и прогностические аспекты ортостатической гипотензии

Согласно результатам опубликованных исследований распространенность ОГ варьирует в зависимости от возраста пациентов и наличия ряда сопутствующих заболеваний: от 6% у здоровых людей без АГ до 50% и более у лиц старше 75 лет с мультиморбидной патологией [27-35]. При наличии некоторых хронических заболеваний ОГ имеет более высокую распространенность, чем в популяции в целом. Так, ОГ

Table 1. Etiological classification of orthostatic hypertension

Таблица 1. Этиологическая классификация ортостатической гипотензии

Первичная		Вторичная
Острая	Хроническая	
➤ острая пандизавтономия	➤ болезнь Паркинсона ➤ мультисистемная атрофия ➤ истинная вегетативная недостаточность ➤ деменция с тельцами Леви ➤ аутоиммунная автономная ганглиопатия ➤ редкие наследственные болезни: (семейная дизавтономия - синдром Райли-Дея, недостаточность дофамин-бета гидроксилазы) идиопатическая (этиология неизвестна)	➤ ятрогенная (связанная с приемом лекарственных препаратов) ➤ сахарный диабет ➤ сердечно-сосудистые заболевания (синдром слабости синусового узла, атриовентрикулярная блокада, сердечная недостаточность, стеноз аорты, легочная гипертензия, гипертоническая болезнь) ➤ почечная недостаточность ➤ аутоиммунные заболевания ➤ снижение объема циркулирующей крови (кровопотеря, диарея, рвота и т. д.) ➤ венозный застой в нижних конечностях ➤ алкогольная полинейропатия ➤ эндокринные расстройства ➤ (надпочечниковая недостаточность, заболевания щитовидной железы, несахарный диабет) ➤ амилоидоз ➤ множественная миелома ➤ паранеопластические синдромы ➤ цереброваскулярные заболевания ➤ рассеянный склероз заболевания спинного мозга

традиционно ассоциируется с нейродегенеративными заболеваниями [22], наличием синдрома старческой астении у пожилых пациентов [35], сердечной недостаточностью (СН) [36], АГ [30,31], СД [37].

В настоящее время увеличивается количество данных, свидетельствующих о том, что ОГ является независимым предиктором смерти от всех причин [38-40] и неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [40,41].

Согласно имеющимся данным проспективных исследований ОГ ассоциируется с повышенным риском серьезных неблагоприятных цереброваскулярных и коронарных событий, хотя результаты исследований нельзя назвать однозначными, и в некоторых источниках достоверных результатов получено не было [39,42-44]. Тем не менее, крупный метаанализ проспективных наблюдательных исследований (2015) [44] подтвердил, что наличие ОГ независимо связано с повышенным риском смерти от всех причин, ишемической болезни сердца (ИБС), СН и инсульта. В 10 из 12 включенных в данный метаанализ исследований изучалась связь между ОГ и риском смерти от всех причин для общей совокупной популяции из 65174 пациентов, медиана времени наблюдения 5 лет. Показано, что пациенты с ОГ имели статистически значимое увеличение риска смерти от всех причин – относительный риск (ОР) 1,50; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,24-1,81. Связь между ОГ и ИБС была оценена в четырех исследованиях, причем, общая численность пациентов составляла около 50 тыс (49512 пациента), медиана времени наблюдения – 6,4 года. Только в двух исследованиях выявлена статистически значимая связь между ОГ и наличием ИБС [40, 45], в то время как в двух других такой связи не прослеживалось [43,46]. Однако в объединенном анализе всех четырех исследований была зафиксирована статистически значимая взаимосвязь между наличием ОГ и риском событий, связанных с ИБС (отношение рисков [ОР] 1,41; 95% доверительный интервал [95%ДИ] 1,22-1,63). Данные о взаимосвязи между ОГ и фибрилляцией предсердий были доступны из трех исследований, вошедших в цитируемый метаанализ (общая численности пациентов – 50096, период наблюдения – от 6,8 до 24 лет). ОГ ассоциировалась со значительно более высоким риском возникновения фибрилляции предсердий (ОР 2,25; 95%ДИ 1,52-3,33). В 5-ти исследованиях (общая выборка – 58300 пациентов, медиана наблюдения – 6,8 лет) была изучена возможная взаимосвязь между ОГ и риском инсульта, из них в 3-х исследованиях обнаружена статистически значимая взаимосвязь между наличием ОГ и повышенным риском инсульта [40,41], в 2-х других такой связи не прослеживалось [43,45]. При объединении результатов всех 5-ти исследований было

выявлено, что наличие ОГ ассоциировалось со значительно более высоким риском цереброваскулярных событий (ОР 1,64; 95%ДИ 1,13-2,37).

Анализ подгрупп, сформированных в зависимости от возраста, документировал более сильную связь между наличием ОГ и смерти от всех причин среди больных моложе 65 лет 1,78 (ОР 1,78; ДИ95% 1,25-2,52), тогда как в старшей возрастной подгруппе эта ассоциация не достигла статистической значимости (ОР 1,26; ДИ95% 0,99-1,62) [44]. Аналогичная закономерность в отношении риска инсульта выявлена в исследовании ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities) [47,48] и в Cardiovascular Health Study [49]: относительный риск инсульта у пациентов с ОГ снижался с увеличением возраста пациентов. Проспективные данные шведского профилактического проекта «Malmö Preventive Project» [50], в котором приняли участие 14345 человек в возрасте от 32 до 51 года, показали, что пациенты с ОГ моложе 42 лет имеют в 2 раза более высокий риск смерти от всех причин.

Присутствующие при ОГ повышенная суточная вариабельность АД и повышенное АД в положении лежа на спине обуславливают увеличение постнагрузки на сердце, что будет приводить к развитию гипертрофии миокарда левого желудочка и, тем самым, диастолической дисфункции левого желудочка, повышенному риску застойной СН и ишемии миокарда. Нарушение ортостатической толерантности приводит к активации нейроэндокринных компенсаторных механизмов, которые могут инициировать активацию других биологических эффекторов (например, тромбоцитов или коагуляционного каскада), потенциально способствующих возникновению сердечно-сосудистых или цереброваскулярных событий [51].

Гемодинамический ответ на ортостаз может отражать индивидуальные различия в сосудистой реактивности или симпатической активности, которые также будут способствовать и повреждению почек. Недавние исследования показали взаимосвязь между повышенной симпатической активацией и хронической болезнью почек (ХБП) [52]. Так, в исследовании ARIC при анализе взаимосвязи ОГ и ХБП среди 12593 человек (средний возраст 54 года) выявлено, что ХБП развилась у 1019 пациентов в среднем за 16 лет (3,9 случая/1000 человеко-лет). Исследователями показано, что у лиц с наличием ОГ наблюдался значительно более высокий риск развития ХБП по сравнению с теми, у кого не было ОГ (ОР 1,67; 95%ДИ 1,36-2,06). Кроме того, ОГ ассоциировалась с повышенным риском развития альбуминурии (ОР 1,66; 95%ДИ 1,21-2,29) [52].

Как говорилось ранее, СД сам по себе является фактором риска развития ОГ, кроме того, наличие ОГ у пациентов с СД может приводить к более неблагопри-

ятным прогностическим исходам. Распространенность и прогностическое значение ОГ у пациентов с СД 2 типа и АГ изучались в исследовании ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) [53]. В нем приняли участие 10251 пациент с СД 2 типа и АГ в возрасте от 40 до 79 лет, период наблюдения – в среднем 46,9 месяцев. Частота встречаемости ОГ у таких пациентов составила 20%. Наличие ОГ ассоциировалось с повышенным риском смерти от всех причин ($OR=1,61$; 95%ДИ 1,11-2,36) и риском смерти или госпитализации в связи с СН ($OR=1,85$; 95%ДИ 1,17-2,93). Частота ОГ не зависела от возраста пациентов, она также статистически значимо не различалась в 2-х исследуемых группах – интенсивного снижения АД (<120 мм рт. ст.) и стандартного снижения АД (<140 мм рт. ст.) [53].

Еще в одном исследовании у пациентов с СД более старшей возрастной группы (≥ 70 лет) изучали взаимосвязь ОГ с падениями [54]. Данное перекрестное исследование включало в себя 352 больных с СД 2 типа и 211 пациентов без СД. Распространенность ОГ составляла 28% (95%ДИ 24-33%) и 18% (95%ДИ 13-23%) у участников с СД 2 типа и без него, соответственно, причем взаимосвязь между СД 2 типа и ОГ не зависела от наличия других факторов риска. Показано, что наличие в анамнезе макрососудистых осложнений и более высокое САД в положении лежа на спине были независимо взаимосвязаны с более высоким риском развития ОГ. Распространенность характерных симптомов ОГ составила 18% (95%ДИ 15-23%) у пациентов с СД 2 типа и 10% (95%ДИ 6-14%) без СД. Женский пол, наличие макрососудистых осложнений в анамнезе и, напротив, более низкое САД в положении лежа на спине повышали риск возникновения характерных симптомов ОГ. Несмотря на то, что четкой взаимосвязи между наличием ОГ и фактом падения или его высоким риском в исследовании получено не было, прослеживалась четкая взаимосвязь между наличием характерных симптомов ОГ и фактом падений ($OR\ 1,65$, 95%ДИ 1,00-2,72), а также высоким риском падений ($OR\ 8,21$; 95%ДИ 4,17-16,19) [54].

Существует также несколько потенциальных механизмов для взаимосвязи между ОГ и когнитивными нарушениями. Так, постуральная дисрегуляция АД отрицательно влияет на перфузию головного мозга, вызывая ряд изменений структуры белого вещества головного мозга, таких, как, например, лейкоареоз, которые приводят к когнитивному снижению [55]. Результаты экспериментальных исследований на лабораторных животных показали, что гипоперфузия головного мозга усиливает избыточную экспрессию мРНК белка-предшественника амилоида, который является основным составляющим амилоидных бляшек

при болезни Альцгеймера [56]. Однако данные исследований о взаимосвязи между ОГ и когнитивными нарушениями, полученные при анализе литературы, весьма противоречивы. Так, в исследовании Punchick В. с соавт. [57], в котором принимали участие 571 пациент в возрасте ≥ 65 лет, прошедшие всестороннюю гериатрическую оценку, не выявлено взаимосвязи между когнитивными нарушениями и ОГ. Частота встречаемости ОГ в этой популяции составила 32,1%, распространенность ОГ среди участников без когнитивных нарушений – 39%, среди пациентов с умеренными когнитивными нарушениями – 28,9%, среди лиц с деменцией – 30,6% ($p=0,13$). В ряде других исследований также не было обнаружено никакой ассоциации между ОГ и когнитивными нарушениями, включая некоторые исследования пожилых пациентов, проживающих в домах престарелых [58-63], больных, госпитализированных в терапевтические, хирургические, ортопедические отделения [64-66] и среди пациентов, находящихся в клиниках после падений [34,67,68]. Напротив, об ассоциации между ОГ и когнитивными нарушениями сообщалось в исследованиях пациентов с болезнью Паркинсона [69-72], пожилых пациентов [64,73] и пациентов с деменцией [74]. Связь между ОГ и когнитивными нарушениями была также обнаружена в ряде исследований, в которых обследовали пожилых пациентов, проживающих в домах престарелых [55,70]. В проспективном исследовании TILDA (the Irish Longitudinal Study on Aging) [75] по проблемам старения с участием 4690 пациентов Frewen J. с соавт. обнаружили связь между ОГ и когнитивными нарушениями только среди пациентов, у которых было зафиксировано повышенное АД в положении лежа на спине. Еще одно крупное исследование изучало взаимосвязь ОГ и деменции. Среди 6204 участников, средний возраст которых составил $68,5 \pm 8,6$ года, медиана наблюдения 15,3 года, у 1176 развилась деменция, из которых у 935 (79,5%) – болезнь Альцгеймера и у 95 (8,1%) – сосудистая деменция. ОГ ассоциировалась с повышенным риском развития деменции (скорректированное отношение шансов (ОШ) 1,15; 95%ДИ 1,00-1,34, $p=0,05$), как сосудистой деменции, так и болезни Альцгеймера. Риск развития деменции был особенно высок у тех пациентов с ОГ, у которых не было компенсаторного увеличения ЧСС при переходе в вертикальное положение (скорректированное ОШ 1,39; 95%ДИ 1,04-1,85, $p=0,05$) [76].

Таким образом, наличие ОГ является прогностически неблагоприятным фактором риска развития инсульта, коронарных событий и смерти от всех причин в различных популяциях пациентов, а также может способствовать нарушению когнитивных функций и развитию деменции. Поэтому для предотвращения

серьезных неблагоприятных событий на фоне ОГ крайне важным будет являться правильная и ранняя диагностика данного заболевания, выявление его причины и рациональная терапия.

Диагностика

Скрининг пациентов начинается с выявления симптомов ОГ и последующим измерением АД и ЧСС в горизонтальном и вертикальном положении, согласно методике, описанной ниже. Пациентов следующих 5 категорий необходимо регулярно проверять на наличие ОГ:

(1) пациенты с подозрением или диагностированным нейродегенеративным расстройством, связанным с вегетативной дисфункцией, включая болезнь Паркинсона, мультисистемную атрофию, истинную вегетативную недостаточность или деменцию с тельцами Леви;

(2) пациенты, которые сообщили о необъяснимом падении или имели эпизод потери сознания (обморок);

(3) пациенты с периферическими невропатиями, которые связаны с вегетативной дисфункцией (например, сахарный диабет, амилоидоз, ВИЧ);

(4) пациенты пожилого возраста (≥ 70 лет) [77], «хрупкие» пациенты (пациенты с синдромом старческой астении) или пациенты, принимающие несколько лекарственных препаратов;

(5) пациенты с головокружением или неспецифическими симптомами, которые возникают при переходе в вертикальное положение из положения лежа [77].

Пациенты в каждой из этих групп имеют более высокий риск наличия ОГ по сравнению с общей популяцией [78]. Пациентов этих пяти категорий необходимо тщательно расспросить о наличии симптомов ОГ, их частоте и тяжести, о том, как долго они могут находиться в вертикальном положении, о влиянии симптомов на их повседневную жизнь. Вопросы о наличии симптомов должны учитывать время суток, в которое они возникают, их связь с приемом лекарственных препаратов и пищи [77]. Необходимый перечень вопросов, которые следует использовать при скрининге пациентов для выявления ОГ [77]: (1) «Палили ли Вы в обморок или теряли сознание в последнее время?» (2) «Вы чувствуете головокружение или «легкость» в голове в положении стоя?» (3) «У Вас появляются нарушения зрения в положении стоя?» (4) «У Вас бывает ощущение затрудненного дыхания в положении стоя?» (5) «Чувствуете ли Вы слабость в ногах или «ватность ног» в положении стоя?» (6) «Вы когда-нибудь испытываете боль в шее или тяжесть в мышцах шеи в положении стоя?» (7) «Вышеуказанные симптомы уменьшаются или исчезают, когда Вы садитесь или

ложитесь?» (8) «Вышеуказанные симптомы усиливаются утром или после еды?» (9) «Были ли у Вас в последнее время случаи падения?» (10) «У вас есть какие-либо другие симптомы сразу или в течение 3-5 мин после того, как Вы встаете из положения лежа или сидя? Если да, то становится ли Вам лучше, если Вы снова садитесь или ложитесь?».

Если пациент дает положительный ответ хотя бы на один или более вопросов, то он должен рассматриваться как подверженный повышенному риску развития ОГ, и для подтверждения диагноза ему необходимо провести более полную оценку, включая ортостатические пробы. В связи с тем, что падения являются частым явлением у пациентов пожилого и старческого возраста, необходимо задать конкретный вопрос об обстоятельствах падения. Следует учесть, что некоторые пожилые пациенты неохотно говорят о симптомах ОГ или падениях, опасаясь, что могут потерять свою независимость из-за настойчивости членов семьи, беспокоящихся об их безопасности.

Для верификации диагноза ОГ и выявления ее патофизиологической причины в группе риска, сформированной на основе скринингового опросника, необходимо проводить дальнейшее дообследование. Существует пошаговый алгоритм, который включает в себя 5 пунктов: (1) трехминутная проба с активным ортостазом и измерением АД и ЧСС медицинским персоналом в клинике, (2) измерение АД и ЧСС самим пациентом или его родственником в домашних условиях, (3) оценка принимаемых лекарственных препаратов, (4) изучение клинко-лабораторных данных для выявления потенциальных причин ОГ, и, при необходимости – (5) дополнительное тестирование [77].

Активная ортостатическая проба с измерением АД и ЧСС. В настоящее время существует три метода оценки АД для диагностики ОГ: активная ортостатическая проба (АОП), длительная проба с пассивным ортостазом (тилт-тест) и суточное мониторирование АД [1]. АОП включает в себя измерение АД и ЧСС в положении лежа непосредственно перед вставанием, но не ранее чем через 5 мин после того, как пациент находился в положении лежа на спине. Затем пациента просят встать, и через 1 и 3 мин пребывания пациента в положении стоя, измеряют АД и ЧСС, обязательна фиксация симптомов ОГ, если они имеются у пациента [77]. В качестве альтернативы может быть использовано измерение АД и ЧСС после того как пациент будет непосредственно перед вставанием находиться как минимум 5 мин в положении сидя. Если тест положительный (т.е. АД в положении лежа/сидя $\geq 20/10$ мм рт. ст. в сравнении с АД в положении стоя), то диагностируется ОГ. Однако, если тест отрицательный, но есть симптомы характерные для ОГ, следует обратить внимание на наличие АГ в положении лежа на спине [75]

или провести тилт-тест [77]. Перечисленные тесты могут не идентифицировать всех пациентов с ОГ, поскольку изменения в еде, количестве выпитой жидкости, времени суток и лекарственных препаратах могут влиять на ортостатические изменения АД. Следует помнить о том, что у некоторых пациентов симптомы ОГ появляются позже, более чем через 3 мин после перехода в вертикальное положение (отсроченная ОГ) [77]. В дифференциальном диагнозе между нОГ и не-нОГ может помочь измерение ЧСС [79]. Если при выполнении АОП увеличение ЧСС происходит менее, чем на 15 уд/мин, то предполагается диагноз нОГ, а если ≥ 15 уд/мин, то это свидетельствует о не-нейрогенной природе ОГ [77,80]. Следует помнить о том, что мониторинг изменения ЧСС для вышеупомянутых диагностических целей требует учета приема лекарственных препаратов (например, бета-блокаторы, альфа- и бета- адреноблокаторы, блокаторы кальциевых каналов недигидропиридинового ряда и т.д.) и наличия сопутствующих нарушений сердечного ритма (например, синдром слабости синусового узла, атрио-вентрикулярной блокады), наличие кардиостимулятора, поскольку это может нивелировать увеличение ЧСС при переходе в вертикальное положение. Кроме того, снижение ОЦК (например, на фоне приема диуретиков) даже у здоровых людей может обуславливать развитие ОГ и сопровождается увеличением ЧСС ≥ 20 уд/мин при вставании.

Измерение АД и ЧСС дома. Вторым дополнительным шагом для диагностики ОГ является мониторинг АД и ЧСС у пациента в домашних условиях, самостоятельно или с помощью родственников, сиделки и т.д. Измерение проводится в следующих случаях: (1) утром, сразу после пробуждения в положении лежа, и через 3 мин после вставания, до приема лекарственных препаратов; (2) вечером, через 15 мин после укладки в постель перед сном в положении лежа; (3) когда у пациента имеются симптомы, характерные для ОГ. Измерения необходимо проводить за 7 дней до визита к врачу, результаты записываются в дневник пациента. После визита к врачу, измерения АД и ЧСС не требуется, за исключением случаев, когда на приеме врач произвел изменение в терапии. В таком случае для определения эффективности терапии требуется дополнительная неделя контроля АД и ЧСС после визита врача.

Оценка принимаемых лекарственных препаратов. Существует большое количество лекарственных средств, которые могут вызывать ОГ (дофаминергические лекарственные препараты, антидепрессанты, антихолинэргические препараты, антигипертензивные средства (снижающие преднагрузку на сердце, вазодилататоры, лекарственные препараты с отрицательным инотропным/хронотропным эффектом, цент-

ральные симпатолитические средства, блокаторы ренин-ангиотензиновой системы). Необходимо проверять перечень лекарственных препаратов, которые принимает пациент, и, если это необходимо, уменьшать дозу и/или модифицировать схему медикаментозной терапии [77].

Изучение клинико-лабораторных данных для выявления потенциальных причин ОГ. Данный пункт включает в себя анализ электрокардиограммы (ЭКГ) и лабораторных исследований [77]. Для изучения причин развития ОГ необходим следующий минимальный объем исследований: общий анализ крови (наличие анемии или воспалительных изменений); биохимический анализ крови (натрий, калий, хлор, бикарбонаты, азот мочевины крови, креатинин и глюкоза натощак) для выявления наличия гипо- и гипернатриемии, гипо- и гиперкалиемии, нарушений кислотно-основного равновесия, гиповолемии, нарушения функции почек или наличия сахарного диабета; тиреотропный гормон (функция щитовидной железы); анализ крови на витамин В₁₂ и метилмалоновую кислоту (дефицит витамина В₁₂). Дополнительные лабораторные тесты для дифференциальной диагностики не-нОГ и нОГ включают исследование альбумина, ферментов печени, неврологических антител (паранеопластическая панель), электрофорез белков сыворотки крови и мочи [77].

Лечение

Стратегия лечения ОГ [3,81] включает в себя мероприятия по обучению и изменению образа жизни; адекватное потребление жидкости (до 2-3 л/день, если нет противопоказаний) и соли (до 10 г/день); отмена или снижение дозы вазоактивных лекарственных препаратов. Если на фоне этих мероприятий симптомы ОГ сохраняются, то дополнительно можно использовать физические противовесные маневры, такие как скрещивание ног и приседания, ношение абдоминального бандажа и/или компрессионный трикотаж; сон с приподнятым изголовьем кровати ($> 10^\circ$); прием специальных лекарственных препаратов. К препаратам первой линии относят альфа-адреномиметик мидодрин и минералокортикостероид, повышающий реабсорбцию натрия, воды и секрецию калия в почечных канальцах, флудрокортизон. В качестве дополнительных методов лечения могут быть рекомендованы ходьба с тростью, более частые приемы пищи, но малыми порциями, специальные упражнения для мышц ног и брюшной полости, особенно, плавание, а также прием некоторых лекарственных средств, например, десмопрессина пациентами с ночной полиурией, октреотида для лечения постпрандиальной гипотензии, эритропоэтина при анемии, пиридостигмина бромид. Для лечения симптомов нОГ возможно использование ле-

карственного препарата доксидапо (не зарегистрирован в РФ), который является предшественником норадреналина и адреналина [3].

Заключение

На сегодняшний день актуальность проблемы ОГ не вызывает сомнений в связи с ее высокой распространенностью, особенно у пациентов старших возрастных групп и/или с наличием коморбидных заболеваний, и неблагоприятным влиянием на прогноз (увеличение риска коронарных событий, инсульта, смерти от всех причин) и качество жизни (нарушение когнитивных функций, развитие деменции, падения). Раннее выявление пациентов с высоким риском развития ОГ на основе выявления симптомов ОГ и сопутствующих заболеваний необходимо для выполнения дальнейшего алгоритма диагностики и подтвержде-

ния наличия ортостатических расстройств. Понимание причины возникновения нарушений гемодинамики при ортостазе поможет клиницисту найти правильный и рациональный подход к терапии, будь то лечение заболевания, лежащего в основе развития ОГ, или в случаях, связанных с медикаментозно индуцированной ОГ. Правильные подходы к диагностике, профилактике и лечению ОГ помогут избежать жизненно опасных осложнений, способствуя увеличению продолжительности и качества жизни, в том числе, пожилых пациентов.

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.

References / Литература

- Freeman R., Wieling W., Axelrod F.B. et al. Consensus statement on the definition of orthostatic hypotension, neurally mediated syncope and the postural tachycardia syndrome. *Clin Auton Res*. 2011;21(2):69-72. doi:10.1007/s10286-011-0119-5.
- Bradbury S., Eggleston C. Postural hypotension: report of three cases. *Am Heart J (St. Louis)*. 1925;1:73-86.
- Brignole M., Moya A., de Lange F.J. et al. 2018 ESC Guidelines for the diagnosis and management of syncope. *Eur Heart J*. 2018;39(21):1883-948. doi:10.1093/eurheartj/ehy037.
- Grubb B.P. Pathophysiology and differential diagnosis of neurocardiogenic syncope. *Am J Cardiol*. 1999;84(8A):3Q-9Q.
- Golovina G.A., Duplyakov D.V. Orthostatic hypotension: The cardiologist's view. *Arterial'naya Gipertoniya*. 2014;20(2):75-85. (In Russ.) [Головина Г.А., Дупляков Д.В. Ортостатическая гипотензия. Взгляд кардиолога. *Артериальная гипертония*. 2014;20(2):75-85].
- Ricci F., De Caterina R., Fedorowski A. Orthostatic Hypotension: Epidemiology, Prognosis, and Treatment. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66(7):848-60. doi:10.1016/j.jacc.2015.06.1084.
- Shannon J.R., Diedrich A., Biaggioni I. et al. Water drinking as a treatment for orthostatic syndromes. *Am J Med*. 2002;112(5):355-60.
- Sutton R. Clinical classification of syncope. *Prog Cardiovasc Dis*. 2013;55(4):339-44. doi:10.1016/j.pcad.2012.11.005.
- Thompson W.O., Thompson P.K., Dailey M.E. The effect of posture upon the composition and volume of the blood in man. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1928;14(1):94-8.
- Grubb B.P., Karas B. Clinical disorders of the autonomic nervous system associated with orthostatic intolerance: an overview of classification, clinical evaluation, and management. *Pacing Clin Electrophysiol*. 1999;22(5):798-810.
- Hainsworth R. Vascular capacitance: its control and importance. *Rev Physiol Biochem Pharmacol*. 1986;105:101-73.
- Robertson D. Mechanisms of orthostatic hypotension. *Curr Cardiol*. 1993;8:737-45.
- Atakhanov Sh.E., Robertson D. Orthostatic hypotension and autonomic dysfunction (mechanisms and classification). *Kardiologiya*. 1995;3:41-9. (In Russ.) [Атаханов Ш.Э., Робертсон Д. Ортостатическая гипотензия и вегетативная недостаточность (механизмы и классификации). *Кардиология*. 1995;3:41-9.]
- Mader S.L. Postprandial hypotension in the elderly. *J Am Geriatr Soc*. 1988;36(1):84.
- Robertson D., Wade D., Robertson R.M. Postprandial alterations in cardiovascular hemodynamics in autonomic dysfunctional states. *Am J Cardiol*. 1981;48(6):1048-52.
- Krediet C.T., Go-Schon I.K., Kim Y.S. et al. Management of initial orthostatic hypotension: Lower body muscle tensing attenuates the transient arterial blood pressure decrease upon standing from squatting. *Clin Sci (London)*. 2007;113(10):401-7. doi:10.1042/CS20070064.
- Jordan J., Shannon J.R., Black B.K. et al. The pressor response to water drinking in humans: a sympathetic reflex? *Circulation*. 2000;101(5):504-9.
- Masuo K., Mikami H., Ogihara T., Tuck M.L. Changes in frequency of orthostatic hypotension in elderly hypertensive patients under medications. *Am J Hypertens*. 1996;9(3):263-8.
- Lagi A., Rossi A., Cornelli A. et al. Postural hypotension in hypertensive patients. *Blood Press*. 2003;12(5-6):340-4.
- Mader S.L. Orthostatic hypotension. *Med Clin North Am*. 1989;73(6):1337-49.
- Gupta V., Lipsitz L.A. Orthostatic hypotension in the elderly: diagnosis and treatment. *Am J Med*. 2007;120(10):841-7. doi:10.1016/j.amjmed.2007.02.023.
- Goldstein D.S., Robertson D., Esler M. et al. Dysautonomias: clinical disorders of the autonomic nervous system. *Ann Intern Med*. 2002;137(9):753-63.
- Kanjwal K., George A., Figueredo V.M. et al. Orthostatic hypotension: definition, diagnosis and management. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2015;16(2):75-81. doi:10.2459/01.JCM.0000446386.01100.3.
- Fedorowski A., Melander O. Syndromes of orthostatic intolerance: a hidden danger. *J Intern Med*. 2013;273(4):322-35. doi:10.1111/joim.12021.
- Robertson D. The pathophysiology and diagnosis of orthostatic hypotension. *Clin Auton Res*. 2008;18 Suppl 1:2-7. doi:10.1007/s10286-007-1004-0.
- Goldstein D.S., Sharabi Y. Neurogenic orthostatic hypotension: a pathophysiological approach. *Circulation*. 2009;119(1):139-46. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.108.805887.
- Consensus statement on the definition of orthostatic hypotension, pure autonomic failure and multiple system atrophy. *J Neurol Sci*. 1996;144(1-2):218-9.
- Lipsitz L.A. Aging and the autonomic nervous system. In: Robertson D., Low P.A., Polinski R.J., eds. *Primer on the Autonomic Nervous System*. San Diego: Academic Press; 1996. pp. 79-83.
- Rutan G.H., Hermanson B., Bild D.E. et al. Orthostatic hypotension in older adults: the cardiovascular health study. *Hypertension*. 1992;19(6 Pt 1):508-19.
- Strogatz D.S., Keenan N.L., Barnett E.M., Wagner E.H. Correlates of postural hypotension in a community sample of elderly blacks and whites. *J Am Geriatr Soc*. 1991;39(6):562-6.
- Shin C., Abbott R.D., Lee H. et al. Prevalence and correlates of orthostatic hypotension in middle-aged men and women in Korea: the Korean Health and Genome Study. *J Hum Hypertens*. 2004;18(10):717-23. doi:10.1038/sj.jhh.1001732.
- Fedorowski A., Burri P., Melander O. Orthostatic hypotension in genetically related hypertensive and normotensive individuals. *J Hypertens*. 2009;27(5):976-82.
- Räihä I., Luotonen S., Piha J. et al. Prevalence, predisposing factors, and prognostic importance of postural hypotension. *Arch Intern Med*. 1995;155(9):930-5.
- Lagro J., Laurensen N.C., Schalk B.W. et al. Diastolic blood pressure drop after standing as a clinical sign for increased mortality in older falls clinic patients. *J Hypertens*. 2012;30(6):1195-202. doi:10.1097/HJH.0b013e328352b9fd.
- Poon I.O., Braun U. High prevalence of orthostatic hypotension and its correlation with potentially causative medications among elderly veterans. *J Clin Pharm Ther*. 2005;30(2):173-8. doi:10.1111/j.1365-2710.2005.00629.x.
- Fedorowski A., Engstrom G., Hedblad B., Melander O. Orthostatic hypotension predicts incidence of heart failure: the Malmö Preventive Project. *Am J Hypertens*. 2010;23(11):1209-15. doi:10.1038/ajh.2010.150.
- Krolewski A.S., Warram J.H., Cupples A. et al. Hypertension, orthostatic hypotension and the microvascular complications of diabetes. *J Chronic Dis*. 1985;38(4):319-26.
- Sasaki O., Nakahama H., Nakamura S. et al. Orthostatic hypotension at the introductory phase of haemodialysis predicts all-cause mortality. *Nephrol Dial Transplant*. 2005;20(2):377-81. doi:10.1093/ndt/gfh614.
- Masaki K.H., Schatz I.J., Burchfiel C.M. et al. Orthostatic hypotension predicts mortality in elderly men: the Honolulu Heart Program. *Circulation*. 1998;98(21):2290-5.
- Verwoert G.C., Mattace-Raso F.U., Hofman A. et al. Orthostatic hypotension and risk of cardiovascular disease in elderly people: the Rotterdam study. *J Am Geriatr Soc*. 2008;56(10):1816-20. doi:10.1111/j.1532-5415.2008.01946.x.
- Eigenbrodt M.L., Rose K.M., Couper D.J. et al. Orthostatic hypotension as a risk factor for stroke: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study, 1987-1996. *Stroke*. 2000;31(10):2307-13.

42. Weiss A., Beloosesky Y., Kornowski R. et al. Influence of orthostatic hypotension on mortality among patients discharged from an acute geriatric ward. *J Gen Intern Med.* 2006;21(6):602-6. doi:10.1111/j.1525-1497.2006.00450.x.
43. Hossain M., Ooi W.L., Lipsitz L.A. Intra-individual postural blood pressure variability and stroke in elderly nursing home residents. *J Clin Epidemiol.* 2001;54(5):488-94.
44. Ricci F., Fedorowski A. Cardiovascular morbidity and mortality related to orthostatic hypotension: a meta-analysis of prospective observational studies. *Eur Heart J.* 2015;36:1609-17. doi:10.1093/eurheartj/ehv093.
45. Fedorowski A., Hedblad B., Melander O. Early postural blood pressure response and cause-specific mortality among middle-aged adults. *Eur J Epidemiol.* 2011;26(7):537-46. doi:10.1007/s10654-011-9578-1.
46. Fedorowski A., Wahlstrand B., Hedner T., Melander O. Systolic and diastolic component of orthostatic hypotension and cardiovascular events in hypertensive patients: the Captopril Prevention Project. *J Hypertens.* 2014;32(1):75-81. doi:10.1097/HJH.0b013e328365cd59.
47. Rosamond W.D., Folsom A.R., Chambless L.E. et al. Stroke incidence and survival among middle-aged adults: 9-year follow-up of the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) cohort. *Stroke.* 1999;30(4):736-43.
48. Rose K.M., Eigenbrodt M.L., Biga R.L. et al. Orthostatic hypotension predicts mortality in middle-aged adults: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Circulation* 2006;114(7):630-6. doi: 10.1161 / CIRCULATIONAHA.105.598722.
49. Manolio T.A., Kronmal R.A., Burke G.L. et al. Short-term predictors of incident stroke in older adults. The Cardiovascular Health Study. *Stroke* 1996;27(9):1479-86.
50. Fedorowski A., Hedblad B., Engström G. et al. Orthostatic hypotension and long-term incidence of atrial fibrillation: the Malmö Preventive Project. *J Intern Med.* 2010;268(4):383-9. doi:10.1111/j.1365-2796.2010.02261.x.
51. Fedorowski A., Burri P., Struck J. et al. Novel cardiovascular biomarkers in unexplained syncope attacks: the SYSTEMA cohort. *J Intern Med.* 2013;273(4):359-67. doi:10.1111/joim.12043.
52. Franceschini N., Rose K.M., Astor B.C. et al. Orthostatic hypotension is associated with incident chronic kidney disease: The Atherosclerosis Risk In Communities Study. *Hypertension.* 2010;56(6):1054-9. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.156380.
53. Fleg J.L., Evans G.W., Margolis K.L. et al. Orthostatic Hypotension in the ACCORD Blood Pressure Trial: Prevalence, Incidence, and Prognostic Significance. *Hypertension.* 2016;68(4):888-95. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.07474.
54. van Hateren K.J., Kleefstra N., Blanker M.H. et al. Orthostatic hypotension, diabetes, and falling in older patients: a cross-sectional study. *Br J Gen Pract.* 2012;62(603):e696-702. doi:10.3399/bjgp.12X656838.
55. Matsubayashi K., Okumiya K., Wada T. et al. Postural dysregulation in systolic blood pressure is associated with worsened scoring on neurobehavioral function tests and leukoaraiosis in the older elderly living in a community. *Stroke.* 1997;28(11):2169-73.
56. Shi J., Yang S.H., Stubley L. et al. Hypoperfusion induces overexpression of beta-amyloid precursor protein mRNA in a focal ischemic rodent model. *Brain Res.* 2000;853(1):1-4.
57. Punchick B., Freud T., Press Y. The association between orthostatic hypotension and cognitive state among adults 65 years and older who underwent a comprehensive geriatric assessment. *Medicine.* 2016;95(29):e4264. doi:10.1097/MD.00000000000004264.
58. Gangavati A., Hajjar L., Quach L. et al. Hypertension, orthostatic hypotension, and the risk of falls in a community-dwelling elderly population: the maintenance of balance, independent living, intellect, and zest in the elderly of Boston study. *J Am Geriatr Soc.* 2011;59(3):383-9. doi:10.1111/j.1532-5415.2011.03317.x.
59. Cooke J., Carew S., Quinn C. et al. The prevalence and pathological correlates of orthostatic hypotension and its subtypes when measured using beat-to-beat technology in a sample of older adults living in the community. *Age Ageing.* 2013;42(6):709-14. doi:10.1093/ageing/af112.
60. Hiitola P., Enlund H., Kettunen R. et al. Postural changes in blood pressure and the prevalence of orthostatic hypotension among home-dwelling elderly aged 75 years or older. *J Human Hypertens.* 2009;23(1):33-9. doi:10.1038/jhh.2008.81.
61. Rose K.M., Couper D., Eigenbrodt M.L. et al. Orthostatic hypotension and cognitive function: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Neuroepidemiology.* 2010;34(1):1-7. doi:10.1159/000255459.
62. Viramo P., Luukinen H., Koski K. et al. Orthostatic hypotension and cognitive decline in older people. *J Am Geriatr Soc.* 1999;47(5):600-4.
63. Yap P.L., Niti M., Yap K.B. et al. Orthostatic hypotension, hypotension and cognitive status: early comorbid markers of primary dementia? *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2008;26(3):239-46. doi:10.1159/000160955.
64. Aung A.K., Corcoran S.J., Nagalingam V. et al. Prevalence, associations, and risk factors for orthostatic hypotension in medical, surgical, and trauma inpatients: an observational cohort study. *Ochsner J.* 2012;12(1):35-41.
65. Boddaert J., Tamim H., Verny M., Belmin J. Arterial stiffness is associated with orthostatic hypotension in elderly subjects with history of falls. *J Am Geriatr Soc.* 2004;52(4):568-72. doi:10.1111/j.1532-5415.2004.52163.x.
66. Shen S., He T., Chu J. et al. Uncontrolled hypertension and orthostatic hypotension in relation to standing balance in elderly hypertensive patients. *Clin Interv Aging.* 2015;10:897-906. doi:10.2147/CIA.S81283.
67. Gaxatte C., Faraj E., Lathuilliere O. et al. Alcohol and psychotropic drugs: risk factors for orthostatic hypotension in elderly fallers. *J Hum Hypertens.* 2017;31(4):299-304. doi:10.1038/jhh.2013.82.
68. Schoon Y., Lagro J., Verhoeven Y. et al. Hypotensive syndromes are not associated with cognitive impairment in geriatric patients. *Am J Alzheimer's Dis Other Dement.* 2013;28(1):47-53. doi:10.1177/1533317512466692.
69. Allan L.M., Ballard C.G., Allen J. et al. Autonomic dysfunction in dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2007;78(7):671-7. doi:10.1136/jnnp.2006.102343.
70. Elmstahl S., Widerstrom E. Orthostatic intolerance predicts mild cognitive impairment: incidence of mild cognitive impairment and dementia from the Swedish general population cohort Good Aging in Skane. *Clin Interv Aging.* 2014;9:1993-2002. doi:10.2147/CIA.S72316.
71. Peralta C., Stampfer-Kountchev M., Karner E. et al. Orthostatic hypotension and attention in Parkinson's disease with and without dementia. *J Neural Transm (Vienna).* 2007;114(5):585-8. doi:10.1007/s00702-006-0615-2.
72. Sonnesyn H., Nilsen D.W., Rongve A. et al. High prevalence of orthostatic hypotension in mild dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2009;28(4):307-13. doi:10.1159/000247586.
73. Mehrabian S., Duron E., Labouree F. et al. Relationship between orthostatic hypotension and cognitive impairment in the elderly. *J Neurol Sci.* 2010;299(1-2):45-8. doi:10.1016/j.jns.2010.08.056.
74. Bengtsson-Lindberg M., Larsson V., Minthon L. et al. Lack of orthostatic symptoms in dementia patients with orthostatic hypotension. *Clin Auton Res.* 2015;25(2):87-94. doi:10.1007/s10286-014-0244-z.
75. Frewen J., Finucane C., Sawa G.M. et al. Orthostatic hypotension is associated with lower cognitive performance in adults aged 50 plus with supine hypertension. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2014;69(7):878-85. doi:10.1093/gerona/glt171.
76. Wolters F.J., Mattace-Raso F.U., Koudstaal P.J. et al. Orthostatic Hypotension and the Long-Term Risk of Dementia: A Population-Based Study. *PLOS Med.* 2016;13(10):e1002143. doi:10.1371/journal.pmed.1002143.
77. Gibbons C.H., Schmidt P., Biaggioni I. et al. The recommendations of a consensus panel for the screening, diagnosis, and treatment of neurogenic orthostatic hypotension and associated supine hypertension. *J Neurol.* 2017;264(8):1567-82. doi:10.1007/s00415-016-8375-x.
78. Low P.A. Neurogenic orthostatic hypotension: pathophysiology and diagnosis. *Am J Manag Care.* 2015;21(13 Suppl):s248-57.
79. Biaggioni I. Treatment: special conditions: orthostatic hypotension. *J Am Soc Hypertens.* 2015;9(1):67-9. doi:10.1016/j.jash.2014.12.005.
80. White N.J. Heart-rate changes on standing in elderly patients with orthostatic hypotension. *Clin Sci (London).* 1980;58(5):411-3.
81. Ryazanceva E.E., Melekhov A.V., Gendlin G.E. Artery hypertension and orthostatic hypotension: clinic dilemma. *Atmosfera. Antipertenzivnaya Terapiya.* 2014;2:20-7. (In Russ.) [Рязанцева Е.Е., Мелехов А.В., Гендлин Г.Е. Артериальная гипертония и ортостатическая гипотензия: клиническая дилемма. *Атмосфера. Антигипертензивная Терапия.* 2014;2:20-7].

About the Authors:

Olga D. Ostroumova – MD, PhD, Professor, Chair of Faculty Therapy and Occupational Diseases, A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; Professor, Chair of Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Medicine, Sechenov University
Marina S. Cherniaeva – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Internal Medicine and Preventive Medicine, Central State Medical Academy of Administrative Department of the President of the Russian Federation
Marina M. Petrova – MD, PhD, Professor, Chair of Polyclinic Therapy, Family Medicine and Healthy Lifestyle with a Course of Postgraduate Education, Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voino-Yasenetsky
Olga V. Golovina – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Clinical Pharmacology and Therapy, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education

Сведения об авторах:

Остроумова Ольга Дмитриевна – д.м.н., профессор, кафедра факультетской терапии и профболезней, МГМСУ им. А.И. Евдокимова; профессор, кафедра клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, Сеченовский университет
Черняева Марина Сергеевна – к.м.н., доцент, кафедра внутренних болезней и профилактической медицины, Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента Российской Федерации
Петрова Марина Михайловна – д.м.н., профессор, кафедра поликлинической терапии, семейной медицины и здорового образа жизни с курсом последипломного образования, КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого
Головина Ольга Владимировна – к.м.н., доцент, кафедра клинической фармакологии и терапии, РМАПО