

Артериальная гипертензия у пациентов пожилого и старческого возраста в свете новых Европейских рекомендаций 2018 года

Ольга Дмитриевна Остроумова^{1,2*}, Алексей Иванович Кочетков^{1,2},
Марина Сергеевна Черняева³

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

² Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова
Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1

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

Тенденция старения населения и, вместе с ней, увеличение распространенности артериальной гипертонии (АГ) определяет необходимость изучения особенности лечения АГ у пациентов пожилого и старческого возраста. В связи с этим в новых рекомендациях Европейского общества кардиологов по диагностике и лечению АГ (2018) авторы выделили группы пожилых пациентов (в возрасте 65-79 лет) и очень пожилых пациентов (в возрасте ≥ 80 лет), для которых установили уровни артериального давления (АД) для начала антигипертензивной терапии и целевого АД, а также рекомендовали принципы медикаментозной антигипертензивной терапии. В новых рекомендациях ESH/ESC (2018) были также представлены особенности ведения пожилых пациентов с АГ. Подчеркивается необходимость обязательного выявления у пожилых пациентов синдрома старческой астении и определение степени независимости их от посторонней помощи. У всех пациентов пожилого возраста, особенно у очень пожилых или «хрупких» пациентов, рекомендовано оценивать наличие или развитие в процессе лечения ортостатической гипотензии, а также активно выявлять эпизоды гипотонии методом суточного мониторирования АД. Для медикаментозной антигипертензивной терапии у пожилых пациентов рекомендуются те же пять основных классов антигипертензивных препаратов и их комбинации. Подчеркивается, что, если этого не требуется для лечения сопутствующих заболеваний, необходимо избегать применения петлевых диуретиков и альфа-блокаторов из-за того, что их применение ассоциировано с повышенным риском падений. Рекомендуется чаще исследовать уровень креатинина в сыворотке крови для оценки функции почек и выявления возможного снижения скорости клубочковой фильтрации в результате снижения АД и перфузии почек. В качестве целевых цифр указаны значения систолического АД 130-139 мм рт.ст. и диастолического АД 70-80 мм рт.ст. при условии хорошей переносимости. В рекомендациях 2018 г. подчеркивается, что у пожилых пациентов необходимо тщательное мониторирование любых неблагоприятных побочных реакций антигипертензивных лекарственных средств.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, клинические рекомендации, антигипертензивная терапия, пожилой возраст, старческая астения, когнитивные функции.

Для цитирования: Остроумова О.Д., Кочетков А.И., Черняева М.С. Артериальная гипертензия у пациентов пожилого и старческого возраста в свете новых Европейских рекомендаций 2018 года. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2018;14(5):774-784. DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-5-774-784

Arterial Hypertension in Older Adults in the Light of New European Guidelines 2018

Olga D. Ostroumova^{1,2*}, Alexey I. Kochetkov^{1,2}, Marina S. Cherniaeva³

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

² Pirogov Russian National Research Medical University
Ostrovitianova ul. 1, Moscow, 117997 Russia

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

The tendency of aging of the population and, together with it, the increase in the prevalence of arterial hypertension (HT) determines the need to study the peculiarities of treatment of HT in patients of elderly and senile age. In this regard, in the new Guidelines of the European Society of Cardiology for diagnosis and treatment of HT (2018), the authors identified groups of elderly patients (aged 65-79 years) and very elderly patients (aged ≥ 80 years), blood pressure (BP) levels for the initiation of antihypertensive therapy and target BP levels, and recommended the main principles of antihypertensive therapy. The new recommendations of the ESH/ESC in 2018 also presented the characteristics of HT management in elderly patients. The necessity of mandatory detection of senile asthenia in elderly patients and determination of the degree of their independence from outside help is emphasized. In all elderly patients, especially in very elderly or "fragile" patients, it is recommended to evaluate the presence or development of orthostatic hypotension during treatment, as well as actively to detect episodes of hypotension using the 24-hour BP monitoring. For antihypertensive therapy in elderly patients, the same five classes of antihypertensive drugs and their combination are recommended. It is emphasized that if it is not required for the treatment of concomitant diseases, loop diuretics and alpha-blockers should be avoided because their use is associated with an increased risk of falls. It is recommended to investigate the level of serum creatinine more often to evaluate the kidney function and to detect a possible decrease in the glomerular filtration rate because of a decrease in BP and perfusion of the kidneys. The target BP levels indicated in the Guidelines are: systolic BP values 130-139 mm Hg and diastolic BP 70-80 mm Hg. In the Guidelines it is emphasized that elderly patients need careful monitoring of any adverse side effects of antihypertensive drugs.

Keywords: arterial hypertension, clinical guidelines, antihypertensive therapy, older adult, frailty, cognitive functions.

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

Received / Поступила: 24.09.2018

Accepted / Принята в печать: 08.10.2018

Введение

Старение населения является глобальным демографическим феноменом XXI века и оказывает существенное влияние на планирование политической, экономической и социальной сфер жизни во многих странах, в том числе, и в Российской Федерации. Данные Росстата свидетельствуют об устойчивом росте численности пожилого населения в 2006-2015 гг., опережающем рост всего населения страны: если общая численность жителей России за этот период увеличилась на 2%, то пожилого населения – на 20% [1]. Прогнозируется, что в перспективе до 2031 г. в России продолжится рост числа лиц пожилого возраста с повышением их удельного веса в структуре населения страны [1]. В связи с особенностями физиологии подход к оценке здоровья и ведению пожилых пациентов по ряду заболеваний может отличаться от такового у пациентов среднего возраста. В подтверждении этого в представленных на ежегодном конгрессе ESC 2018 в Мюнхене новых рекомендациях Европейского общества кардиологов (ЕОК) по диагностике и лечению артериальной гипертонии (АГ) [2] авторы выделили группы пожилых пациентов (в возрасте 65-79 лет) и очень пожилых пациентов (в возрасте ≥ 80 лет), и в этих группах описали эпидемиологические особенности, распространенность факторов риска развития кардиоваскулярных событий, установили уровни артериального давления (АД) для начала антигипертензивной терапии и целевого АД, а также рекомендовали принципы лекарственной антигипертензивной терапии, отличные от пациентов молодого и среднего возраста [2].

Эпидемиология АГ и взаимосвязь уровня АД с кардиоваскулярными и почечными событиями

Артериальная гипертония является самым распространенным хроническим неинфекционным заболеванием, и связанные с ним экономические потери исчисляются сотнями миллиардов долларов США за рубежом и в России [3]. Распространенность АГ в 2015 г. оценивалась в 1,13 млрд человек в мире [2,4], а в Центральной и Восточной Европе – более 150 млн человек. Общая распространенность АГ у взрослых в 2015 г. составляет около 30-45% [2,5]. Причем, распространенность АГ увеличивается с возрастом, пре-

вышая 60% у людей старше 60 лет и 75% – у людей старше 75 лет [3,5], следовательно, по мере старения населения, распространенность АГ во всем мире будет продолжать расти. По оценкам экспертов, к 2025 г. число людей с АГ увеличится на 15-20%, достигнув примерно 1,5 млрд человек [2,6]. Несмотря на то, что, благодаря успехам в диагностике и лечении за последние 30 лет, сроки жизни, скорректированные на инвалидность, связанную с АГ, увеличились на 40% с 1990 г. [2,7], высокие цифры АД по-прежнему являлись ведущей причиной преждевременной смерти в 2015 г., на которую приходится почти 10 млн смертей и более 200 млн лет жизни, скорректированных по инвалидности [2,7]. На уровень систолического артериального давления (САД) ≥ 140 мм рт.ст. приходится большая часть бремени смертности и инвалидности (около 70%), причем, наибольшее число смертей в год, связанных с САД, обусловлено ишемической болезнью сердца (ИБС) (4,9 млн), геморрагическим (2,0 млн) и ишемическим (1,5 млн) инсультом [2,7]. Измерение как офисного, так и внеофисного АД имеют сходный класс доказательств и независимо связаны с частотой таких кардиоваскулярных событий, как геморрагический и ишемический инсульт, инфаркт миокарда, внезапная смерть, сердечная недостаточность, болезнь периферических артерий, а также терминальной почечной недостаточности [2,7]. Кроме того, существуют доказательства взаимосвязи АГ с повышенным риском развития фибрилляции предсердий [2,8], и появляется все больше данных, которые связывают ранние подъемы АД со снижением когнитивных функций и повышенным риском развития деменции [2,9,10]. Взаимосвязь между АД и риском кардиоваскулярных событий была показана во всех возрастных группах [2,11] и во всех этнических группах [2,12,13], и касается как высоких уровней АД, так и относительно низких значений АД. Причем, у пациентов старше 50 лет уровень САД является лучшим предиктором кардиоваскулярных событий, чем уровень диастолического АД (ДАД) [2,11,14,15]. Высокие цифры ДАД в большей степени связаны с повышенным риском кардиоваскулярных событий и чаще встречаются у пациентов < 50 лет в сравнении с пациентами пожилого возраста. Тем не менее, уровень ДАД имеет тенденцию к снижению в среднем возрасте (40-64 года) вследствие артериальной жесткости; поэтому уровень САД

Table 1. Blood pressure threshold levels for initiating antihypertensive drug therapy and the range of target blood pressure values during treatment [adapted from 2]

Таблица 1. Пороговые значения АД для начала антигипертензивной медикаментозной терапии и диапазон целевых значений АД на фоне лечения [адаптировано из 2]

Возрастная группа (лет)		САД, мм рт. ст.					ДАД мм рт. ст.
		АГ	+СД	+ХБП	+ИБС	+ОНМК ¹ /ТИА	
18-65	старт АГ	≥140	≥140	≥140	≥140 ²	≥140 ²	≥90
	целевые уровни АД	≤130, если переносимость хорошая	≤130, если переносимость хорошая	<140-130, если переносимость хорошая	≤130, если переносимость хорошая	≤130, если переносимость хорошая	70-79
	не ниже	120	120	130	120	120	
65-79 ³	старт АГ	≥140	≥140	≥140	≥140 ²	≥140 ²	≥90
	целевые уровни АД	130-139, если переносимость хорошая	130-139, если переносимость хорошая	130-139, если переносимость хорошая	130-139, если переносимость хорошая	130-139, если переносимость хорошая	70-79
	не ниже	130	130	130	130	130	
≥80 ³	старт АГ	≥160	≥160	≥160	≥160	≥160	≥90
	целевые уровни АД	130-139, если переносимость хорошая	130-139, если переносимость хорошая	130-139, если переносимость хорошая	130-139, если переносимость хорошая	130-139, если переносимость хорошая	70-79
	не ниже	130	130	130	130	130	
ДАД мм рт. ст.	старт АГ	≥90	≥90	≥90	≥90	≥90	
	целевые уровни АД	70-79	70-79	70-79	70-79	70-79	

¹Относится к целевым значениям АД при лечении пациентов с инсультом в анамнезе и не относится к целевым значениям АД сразу после острого инсульта;
²пороговые значения для начала АГ в данной группе пациентов с очень высоким риском при высоком нормальном САД (т.е. при САД 130-140 мм рт.ст.);
³решение о начале терапии и целевых значений АД, возможно, потребуется изменить у пожилых «хрупких» и независимых пациентов

АГ – антигипертензивная терапия, АГ – артериальная гипертензия, АД – артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, САД – систолическое артериальное давление, СД – сахарный диабет, ТИА – транзиторная ишемическая атака, ХБП – хроническая болезнь почек

у пациентов среднего возраста также имеет большее значение как фактор риска кардиоваскулярных событий [2, 14]. Дополнительное неблагоприятное прогностическое значение у пациентов среднего и старшего возраста имеет повышенное пульсовое АД [2, 16, 17].

Определение и классификация

Классификация АД и определение АГ в рекомендациях ESH/ESC (2018) остались неизменными по сравнению с предыдущими рекомендациями ESH/ESC (2013) [2]. Действительно, так же, как и в 2013 г., АГ следует определять при клиническом уровне офисного АД ≥ 140 и/или 90 мм рт. ст. и подразделять на оптимальное, нормальное, высокое нормальное, а АГ классифицируется на 3 степени тяжести, отдельно выделяется изолированная систолическая АГ [2]. Единое определение используется для более молодых пациентов (≥16-39 лет), пациентов среднего возраста (≥40-64 лет) и пожилых пациентов (≥65 лет) [2].

Лечение АГ у пожилых

Хорошо известно, что АГ – потенциально контролируемое состояние. Существует большое количество клинических исследований антигипертензивных препаратов, и их доказательная база в плане эффективности и безопасности, прежде всего, по отдаленным результатам («жестким» конечным точкам) обширнее и информативнее, чем в любой другой области здравоохранения [2]. Тем не менее, в течение многих лет пожилой и, особенно, старческий возраст был определенным препятствием для медикаментозного лечения АГ из-за опасений потенциальной плохой переносимости и даже пагубного воздействия мер по снижению АД у пожилых людей, поскольку у них часто нарушены механизмы, поддерживающие гомеостаз и жизненно важную перфузию органов. Ожидаемые преимущества по сравнению с потенциальным вредом от лечения АГ у пациентов пожилого и старческого возраста будут зависеть от способности пациента переносить лечение, состояния его здоровья, а также от

функционального статуса. На сегодняшний день существующие рандомизированные клинические исследования (РКИ) показали, что у пожилых (65-80 лет) и очень пожилых (≥ 80 лет) пациентов антигипертензивная терапия (АГТ) значительно снижает сердечно-сосудистую заболеваемость, а также смертность от кардиоваскулярных событий и смертность от всех причин [2, 18, 19].

В предыдущих рекомендациях по диагностике и лечению АГ ESH/ESC 2013 г. отмечено, что все имеющиеся данные о снижении числа кардиоваскулярных событий при снижении АД у пожилых были получены у пациентов, у которых исходный уровень САД составил более 160 мм рт. ст., и есть убедительные доказательства того, что этим пациентам следует проводить АГТ [2, 20, 21]. Так, например, исследование SYST-EUR (Systolic Hypertension in Europe Study) [22], в котором приняли участие 2902 пациента в возрасте 60 лет и старше с АГ, лекарственные препараты поэтапно титровали и/или комбинировали для снижения САД в положении сидя до уровня ниже 150 мм рт. ст. В результате было показано, что активная АГТ, в сравнении с группой плацебо, обуславливала снижение частоты инсульта на 42% ($p=0,003$), нефатального инсульта – на 44% ($p=0,007$), а также снижение заболеваемости деменцией на 50% за 2 года в группе активного лечения (3,8 против 7,7 случаев во группе плацебо на 1000 пациентов в год, $p=0,05$). Результаты продленного периода исследования – SYST-EUR II [23] показали, что более длительная АГТ у пожилых пациентов с АГ в большей степени снижает заболеваемость деменцией, в том числе, деменцией при болезни Альцгеймера, сосудистой и смешанной деменции – с 50% за 2 года до 55% за 3,9 лет.

В недавнем исследовании HOPE-3 (Heart Outcomes Prevention Evaluation) у пожилых пациентов (средний возраст 66 лет) было выявлено снижение кардиоваскулярных рисков на фоне АГТ при значении АД на визите включения, соответствующем 1 степени АГ (САД > 143 мм рт.ст., среднее систолического АД – 154 мм рт.ст.), ранее лечение АГ проводилось всего у 22% пациентов [2, 24]. Поэтому в тексте новых рекомендаций европейские эксперты констатировали, что у всех пожилых пациентов > 65 лет (включая пациентов старше 80 лет) следует инициировать медикаментозную антигипертензивную терапию при САД > 160 мм рт.ст. [2]. Кроме того, на сегодняшний день накоплено существенное количество доказательств, которые позволяют рекомендовать начало медикаментозной терапии АГ у пожилых пациентов в возрасте 65-79 лет и при более низком уровне АД (АГ 1-й степени: САД – 140-159 мм рт.ст.) [2, 25].

Препараты, снижающие АД, не должны отменяться, исходя только из возраста пациента, так как их отмена

может приводить к увеличению кардиоваскулярного риска, что было подтверждено в недавнем специально проведенном анализе подгруппы пациентов старше 80 лет, принимавших участие в исследовании HYVET (Hypertension in the Very Elderly Trial) [2, 26]: снижение кардиоваскулярного риска было наибольшим у тех пациентов, кто продолжал прием антигипертензивных препаратов, а не у тех, чье лечение было прекращено [2, 27]. В данном исследовании приняли участие 3845 человек в возрасте 80 лет и старше, страдающих АГ и имеющих устойчивое повышение САД ≥ 160 мм рт. ст. Целевой уровень САД в группе активной АГТ составил < 150 мм рт. ст., а ДАД – < 80 мм рт. ст. В среднем за 1,8 лет наблюдения в группе активного лечения в сравнении с плацебо частота фатального или нефатального инсульта была ниже на 30% [95% доверительный интервал (ДИ) 1-51; $p=0,06$], общая смертность – на 21% (95% ДИ 4-35; $p=0,02$), сердечно-сосудистая смертность – на 23% (95% ДИ от -1 до 40; $p=0,06$). Частота фатальной и нефатальной сердечной недостаточности в группе активной АГТ была ниже на 64% (95% ДИ 42-78; $p<0,001$), а частота сердечно-сосудистых событий (смерть от сердечно-сосудистых причин или инсульта, инфаркт миокарда или сердечная недостаточность) – на 34% (95% ДИ 18-47; $p<0,001$) [28, 29].

В проспективном рандомизированном двойном слепом параллельном исследовании SCOPE (The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly) [30] авторы изучали влияния АГТ на риск развития инсульта у пожилых пациентов с изолированной систолической АГ на фоне приема блокатора рецептора ангиотензина II типа 1 – кандесартана в сравнении с плацебо. Следует отметить, что в группе плацебо для достижения целевого АД у подавляющего большинства (84%) применялись различные антигипертензивные препараты как в монотерапии, так и в составе комбинированной АГТ. В исследовании приняло участие 4964 пожилых пациента в возрасте от 70 до 89 лет. Средняя продолжительность наблюдения составила 3,7 года. За исследуемый период первое крупное сердечно-сосудистое событие произошло у 242 пациентов с кандесартаном и у 268 контрольных пациентов: отношение риска на фоне приема кандесартана составило 10,9% (95% ДИ -6,0-25,1; $p=0,19$). В группе кандесартана статистически значимо была ниже частота нефатального инсульта – на 27,8% (95% ДИ 1,3-47,2; $p=0,04$), а также всех случаев инсульта (фатального и нефатального) – на 23,6% (95% ДИ -0,7 до 42,1; $p=0,056$). Также очень важное значение имеет тот факт, что в группе кандесартана реже возникала необходимость в отмене препарата в связи с развитием нежелательных явлений (различия между группами оказались статистически значимы). Исследование SCOPE наглядно

продемонстрировало, что у пожилых пациентов с АГ, несмотря на небольшую разницу в снижении АД, антигипертензивное лечение на основе кандесартана обеспечивает снижение риска инсульта по сравнению с другими схемами антигипертензивной терапии [30].

Хронологический возраст не всегда соответствует биологическому возрасту и не учитывает наличие так называемой «хрупкости» и независимости (англ. – independent) пожилого пациента, что может влиять на переносимость препаратов, снижающих АД. Все вышеперечисленные рекомендации по пороговым значениям для начала лечения АГ относятся к независимым пожилым пациентам, потому что «хрупкие» и зависимые пожилые пациенты с АГ были исключены из абсолютного большинства РКИ [2, 21]. Тем не менее, недавнее исследование когорты пожилых пациентов из общей популяции (в том числе «хрупких» пожилых пациентов) показало, что более высокая приверженность приема АГТ ассоциировалась с уменьшением риска кардиоваскулярных событий и смертности, даже когда возраст составлял >85 лет (в среднем 90 лет) [2, 32]. Поэтому только возраст никогда не должен быть препятствием для назначения АГТ, так как высокий уровень АД является важным фактором риска даже в самых старших возрастных группах. Пороговые значения АД для начала АГТ и диапазон целевых значений АД, представленные в рекомендациях ESH/ESC (2018) для пациентов разного возраста, суммированы в табл. 1 [2].

Таким образом, для пожилых пациентов старше 65 лет, но моложе 80 лет начало медикаментозной АГТ приходится на уровень САД ≥ 140 мм рт.ст. и ДАД ≥ 90 мм рт.ст., независимо от наличия сопутствующих заболеваний [2]. Исключения составляют пациенты с ишемической болезнью сердца (ИБС) и инсультом/транзиторной ишемической атакой (ТИА) в анамнезе, для таких пациентов, возможно, начало АГТ при высоком нормальном САД (т.е. при САД 130-140 мм рт.ст.), если они относятся к группе пациентов с очень высоким сердечно-сосудистым риском. При хорошей переносимости для всех пациентов старше 65 лет, но моложе 80 лет целевые уровни САД составляют 130-139 мм рт.ст., причем, не ниже 130 мм рт.ст., а целевые уровни ДАД составляют 70-79 мм рт.ст. [2].

Для очень пожилых пациентов в возрасте 80 лет и старше цифры САД для старта АГТ выше, и составляют ≥ 160 мм рт.ст., в то время как уровень ДАД для начала АГТ остается тем же (≥ 90 мм рт.ст.) [2]. Также, как и для возрастной группы 65-79 лет, целевые уровни САД на фоне АГТ должны стремиться к значению 130-139 мм рт.ст., но не ниже 130 мм рт.ст., а целевые уровни ДАД составляют 70-79 мм рт.ст. [2].

Хочется отметить, что решение о начале терапии и достижении целевых значений АД для пожилых и

очень пожилых пациентов, по-видимому, требует коррекции у пациентов с наличием синдрома старческой астении. Принципы диагностики этого состояния будут изложены ниже в данной статье.

Не следует забывать о том, что у пожилых пациентов более вероятно наличие сопутствующих заболеваний, таких как хроническая болезнь почек, атеросклероз и ортостатическая гипотензия, течение которых может ухудшиться при снижении АД. Пожилые пациенты чаще имеют коморбидные заболевания, что приводит к приему дополнительных лекарственных препаратов для их лечения, которые могут отрицательно взаимодействовать с антигипертензивными препаратами. Чаще всего нежелательные взаимодействия развиваются при применении следующих групп ЛС [32-34]: пероральные антикоагулянты, сердечные гликозиды, пероральные гипогликемические ЛС, теофиллин/эуфиллин, противосудорожные лекарственные средства, цитостатики, антидепрессанты, нейролептики. Для поиска информации о межлекарственном взаимодействии можно воспользоваться онлайн-сервисами: справочника «Регистр лекарственных средств» www.rlsnet.ru (Взаимодействие лекарств); www.reference.medscape.com (Drug Interaction Checker); www.drugs.com (Interactions checker; функционирует при поддержке FDA, регулярно обновляется, доступен бесплатно) и другие, с помощью которых можно не только прогнозировать межлекарственные взаимодействия, но и получить практические рекомендации по их профилактике, в том числе «у постели больного». Межлекарственные взаимодействия могут обуславливать, с одной стороны, развитие нежелательных побочных реакций, а с другой – неэффективность фармакотерапии. Поэтому для предотвращения нежелательных клинических последствий от приема нескольких лекарственных препаратов для лечения коморбидных заболеваний у пожилых пациентов крайне необходимо своевременное распознавание таких нежелательных взаимодействий [34].

Для подавляющего большинства пациентов с АГ, в том числе, для пожилых, руководящие принципы ESH/ESC (2018) рекомендуют старт с комбинированной АГТ (2 антигипертензивных препарата) в виде фиксированной комбинации. Если нет особых показаний, по мнению европейских экспертов наиболее предпочтительны комбинации блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (блокаторы рецепторов ангиотензина II или ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента) в сочетании с тиазидными и тиазидоподобными диуретиками или антагонистами кальция. Исключения составляют очень пожилые пациенты (>80 лет) и пожилые пациенты старше 65 лет с наличием синдрома «хрупкости» (синдрома старческой астении), для них рекомендована

антигипертензивная монотерапия [2, 35-37]. В случае использования у пожилых пациентов комбинированной АГТ рекомендуется назначать выбранные препараты в минимально эффективных дозах.

В новых рекомендациях ESH/ESC (2018) [2] были также представлены особенности ведения пожилых пациентов с АГ:

- обязательное выявление у пожилых пациентов синдрома старческой астении («хрупких» пациентов), и определение степени независимости их от посторонней помощи [2];

- следует внимательно следить за возможным появлением ортостатической гипотензии у всех пациентов пожилого возраста, особенно у очень пожилых или «хрупких» пациентов, а также активно выявлять эпизоды гипотонии методом суточного мониторирования АД [2];

- если этого не требуется для лечения сопутствующих заболеваний, необходимо избегать применения петлевых диуретиков и альфа-блокаторов из-за того, что их применение ассоциировано с повышенным риском падений [2, 38, 39];

- следует чаще исследовать уровень креатинина в сыворотке крови для оценки функции почек и выявления возможного снижения скорости клубочковой фильтрации в результате снижения АД и перфузии почек [2];

- АД следует снижать до уровня САД 130-139 мм рт.ст. и ДАД < 80 мм рт.ст., если эти цифры АД переносятся пациентом, однако избегать значений САД < 130 мм рт.ст. [2]

Основной акцент в лечении АГ у пожилого пациента заключается в тщательном мониторинге любых неблагоприятных побочных реакций антигипертензивных лекарственных средств, необходимо учитывать тот факт, что побочные эффекты у данной возрастной группы могут быть более частыми, чем сообщается в рандомизированных клинических исследованиях.

Одним из неблагоприятных побочных реакций АГТ является ортостатическая гипотензия (ОГ). 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 [40-45]. ОГ классифицируют на первичную (например, при болезни Паркинсона, деменции с тельцами Леви и т.д.) и вторичную (например, при сахарном диабете и т.д., в том числе, ятрогенная) [46]. Среди вторичных форм наиболее частым вариантом является ОГ, связанная с приемом лекарственных препаратов [47, 48], причем ее распространенность увеличивается с возрастом [40, 47, 48]. Многие лекарственные средства, используемые не только для лечения АГ, но и для бо-

лезни Паркинсона, или симптомов недержания мочи могут обуславливать развитие ОГ, которая может сопровождаться симптомами, а может быть бессимптомной. В настоящее время известно, что ОГ является независимым предиктором смерти от всех причин [49-51], смерти или госпитализации в связи с ишемической болезнью сердца [50, 52] и сердечной недостаточностью [51], она ассоциируется со значительно более высоким риском возникновения фибрилляции предсердий [53] и повышенным риском развития инсульта [50, 54, 55], а также может способствовать развитию когнитивных нарушений [56-59] и деменции [60]. Показано, что у лиц с наличием ОГ наблюдается значительно более высокий риск развития хронической болезни почек и альбуминурии [61]. ОГ является одним из главных факторов риска падений у гериатрических пациентов. Представляет особый интерес тот факт, что в ряде исследований было выявлено, что основной причиной падений является именно лекарственно индуцированная ОГ [47, 62-64], особенно у пожилых людей [47].

Оценка когнитивных функций у пожилых больных представляется крайне важной, также при выборе антигипертензивной терапии необходимо учитывать влияние выбранных антигипертензивных препаратов [2], так как когнитивные функции – наиболее сложные функции головного мозга, с помощью которых осуществляется процесс рационального познания мира и обеспечивается целенаправленное взаимодействие с ним [65].

Согласно последнему пересмотру международных рекомендаций по диагностике психических расстройств (Diagnostic and statistical manual of mental diseases – DSM-V) к когнитивным расстройствам относится снижение по сравнению с преморбидным уровнем одной или нескольких высших мозговых функций, обеспечивающих процессы восприятия, сохранения, преобразования и передачи информации [66]: восприятие (гнозис), память, психомоторная функция (праксис), речь, внимание, управляющие функции, социальный интеллект.

В ряде исследований была продемонстрирована роль АГ как одного из ведущих факторов риска развития когнитивных нарушений и сосудистой деменции [67-69]. Так, в the Göteborg Study [67] (период наблюдения – 10-15 лет) обнаружено, что наличие повышенного АД, как систолического, так и диастолического в возрасте 70 лет статистически значимо повышало риск развития деменции в возрасте 79-85 лет по сравнению с пациентами, у которых на исходном визите были зарегистрированы нормальные значения АД. В то же время согласно результатам мета-анализа [70] определенные антигипертензивные препараты из класса блокаторов рецепторов к ангиотензину II (БРА) спо-

способны улучшать когнитивные функции: БРА оказались статистически значимо лучше по влиянию на когнитивные функции по сравнению с диуретиками ($p=0,04$), бета-адреноблокаторами ($p=0,01$) и ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента ($p=0,04$); при их сравнении с антагонистами кальция отмечена сходная тенденция ($p=0,06$).

В выше цитируемом исследовании SCOPE проводилась оценка влияния АГТ на когнитивные функции участников [71]. С этой целью использовали опросник MMSE (Mini Mental State Examination – краткая шкала оценки психического статуса). 2070 пациентов имели исходно низкие когнитивные функции (24-28 баллов по MMSE), у остальных 2867 больных отмечен их высокий уровень (28-30 баллов). В целом по группе статистически значимого снижения частоты развития когнитивных расстройств на фоне лечения кандесартаном по сравнению с группой «плацебо» не установлено. Однако в подгруппе пациентов с исходно низкими когнитивными функциями на фоне лечения кандесартаном (средний период наблюдения 3,7 года) обнаружены менее выраженное их снижение, чем в группе плацебо (различие средних значений 0,49; 95% ДИ 0,02-0,97; $p=0,04$), что убедительно свидетельствует в пользу того, что АГТ, основанная на кандесартане, замедляет прогрессирование когнитивных нарушений у пожилых пациентов с АГ.

Синдром старческой астении

Старческая астения (в англоязычной литературе frailty – «хрупкость») – гериатрический синдром (ГС), характеризующийся возраст-ассоциированным снижением физиологического резерва и функций многих систем организма, приводящий к повышенной уязвимости организма пожилого человека к воздействию эндо- и экзогенных факторов, с высоким риском развития неблагоприятных исходов для здоровья, потери автономности и смерти [72]. Синдром старческой астении (СА) может быть потенциально обратим, и в значительной степени влияет на тактику ведения пожилого пациента. Определенные признаки, такие как непреднамеренное снижение веса на 4,5 и более кг за предшествующий год, падения, недержание мочи, развитие делирия, деменция, зависимость от посторонней помощи, значительное ограничение мобильности являются наиболее значимыми маркерами наличия синдрома СА. Развитию синдрома СА предшествует преастения, для которой характерно наличие отдельных признаков СА, недостаточных для постановки диагноза СА [72]. Синдром СА не является неотъемлемой частью процесса старения, а рассматривается как его неблагоприятный вариант [72, 73]. Термины «синдром старческой астении» и «хрупкость» в русскоязычной литературе используются как синонимы.

По данным зарубежных исследований распространенность СА среди проживающих дома людей 65 лет и старше в среднем составляет около 10,7 %, а преастении – 41,6 % [72, 74]. Распространенность СА увеличивается с возрастом, достигая среди лиц 85 лет и старше 26,1 %. Синдром СА достоверно чаще диагностируется у женщин, чем у мужчин. В домах престарелых распространенность СА достигает 52,3% [72, 75]. Среди амбулаторных пациентов в возрасте 65 лет и старше в Москве распространенность СА в зависимости от подхода к ее определению составляет от 4,2 до 8,9%, а преастении – от 45,8 до 61,3% [72].

Специалистами Российского геронтологического научно-клинического центра РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России подготовлены методические рекомендации по ведению пациентов со старческой астенией [72], в которых подробно рассмотрены определение, диагностика, лечение и профилактика прогрессирования данного синдрома. Очень важным является разработанный алгоритм диагностики синдрома старческой астении у пациентов старше 60 лет.

Пациентам, имеющим один или несколько признаков, которые могут указывать на наличие синдрома СА, необходимо проводить опрос по шкале «Возраст не помеха», результат которого оценивает врач. Семь вопросов позволяют выявить наиболее распространенные гериатрические синдромы: клинические проявления саркопении, когнитивные нарушения, расстройства настроения, недержание мочи, недоедание, нарушение походки и равновесия, снижение слуха и зрения [72, 76, 77]:

- 1) Похудели ли Вы на 5 кг и более за последние 6 месяцев? Да/Нет
- 2) Испытываете ли Вы какие-либо ограничения в повседневной жизни из-за снижения зрения или слуха? Да/Нет
- 3) Были ли у Вас в течение последнего года травмы, связанные с падением? Да/Нет
- 4) Чувствуете ли Вы себя подавленным, грустным или встревоженным на протяжении последних недель? Да/Нет
- 5) Есть ли у Вас проблемы с памятью, пониманием, ориентацией или способностью планировать? Да/Нет
- 6) Страдаете ли Вы недержанием мочи? Да/Нет
- 7) Испытываете ли Вы трудности в перемещении по дому или на улице? (ходьба до 100 м/подъем на 1 лестничный пролет) Да/Нет

За каждый положительный ответ на вопрос пациент набирает 1 балл, за отрицательный ответ – 0 баллов, следовательно, максимальное число набранных баллов по опроснику – 7.

На консультацию к врачу-гериатру направляются пациенты, набравшие по данной шкале 5 и более баллов. Пациентам, набравшим 3-4 балла, для уточнения

наличия синдрома СА проводится «краткая батарея тестов физической активности». В случае, если пациент набрал 0-2 балла, но врач подозревает наличие синдрома СА (например, у пациента с тяжелыми когнитивными нарушениями), а также в случае, если врач сомневается в наличии синдрома СА при результате 5 и более баллов (например, у пациента с депрессией), также может быть дополнительно проведена «краткая батарея тестов физической активности» [72], включающая в себя тесты на оценку равновесия, скорости ходьбы на расстоянии 4 метра и 5-тикратный подъем со стула без помощи рук. Оценка результата основана на данных о риске развития зависимости от посторонней помощи и смертности [72, 78, 79].

Комплексная гериатрическая оценка позволяет количественно оценить накопленные дефициты в физическом, функциональном, когнитивном, психологическом и социальном статусе пациента и определить индекс «хрупкости». Индекс «хрупкости» по данным комплексной гериатрической оценки более точно определяет состояние пациента и более чувствителен к изменениям [72, 80, 81]. Поэтому даже в отсутствие возможности проведения комплексной оценки междисциплинарной гериатрической командой ведение пациента с синдромом СА должно быть основано на целостном подходе к оценке его потребностей. Такой подход важно реализовывать не только при консультировании пациента врачом-гериатром, но и при ведении его врачом-терапевтом участковым, семейным врачом и врачами-специалистами (кардиолог, невролог и т.д.) [72].

Согласно европейским рекомендациям 2018 г. при наличии синдрома «хрупкости» (синдрома старческой астении) пожилым пациентам рекомендуется антигипертензивная монотерапия [2]. В данной ситуации наиболее предпочтительными препаратами представляются БРА в связи с идеальной переносимостью (количество побочных эффектов равно плацебо), низкой частотой развития ортостатической гипотензии, положительном влиянии на когнитивные функции.

Вместе с тем наиболее выраженное снижение риска развития когнитивных нарушений и инсульта будет иметь место на фоне применения тех представителей БРА, которые обладают мощным и длительным (в течение суток и более) антигипертензивным эффектом, поскольку это необходимо для контроля повышенного АД в ранние утренние часы. Избыточные подъемы АД в первые часы после пробуждения являются предиктором развития инсульта, а также других осложнений АГ [82-84]. Данным требованиям отвечает кандесартан, поскольку он имеет уникальные фармакокинетические свойства, обеспечивающие продолжительность действия более 30 ч [85]. Особенностью кандесартана является прочное необратимое связывание с рецеп-

торами ангиотензина II первого типа (АТ1-рецепторами): у кандесартана показатели диссоциации ($t_{1/2}$) с АТ1-рецепторами высоки и превосходят таковые значения у других представителей класса БРА и их активных метаболитов [86-89]. Так, в экспериментальных исследованиях выявлено, что среди БРА сродство (аффинность) к АТ1-рецепторам убывает в следующем порядке: кандесартан > EXP3 174 (активный метаболит лозартана) > валсартан > ирбесартан > лозартан [87]. Эта особенность обуславливает мощный и пролонгированный антигипертензивный ответ при применении кандесартана, что выделяет его среди БРА. У кандесартана выявлена минимальная скорость диссоциации от рецептора: (кандесартан > олмесартан > телмисартан = EXP3 174 > валсартан > ирбесартан > лозартан) [85-89]. Считается, что прочная связь кандесартана с рецептором опосредуется большим числом связей между лигандом и АТ1-рецептором: у кандесартана описано 4 сайта связывания, у валсартана – 3 сайта, у лозартана – только 2 [89]. Указанные фармакокинетические особенности кандесартана обуславливают сверхдлительность его действия (до 36 ч), что является важнейшей клинической характеристикой [85].

В этой связи представляют особый интерес результаты проспективного открытого рандомизированного исследования DOHSAM (Domestic Observation of Heart rate and Systemic Arterial blood pressure in the Morning) [90], которое состояло из двух протоколов. В первый протокол были отобраны пациенты с уровнем АД в утренние часы более 135/85 мм рт.ст., которые ранее либо не принимали никаких антигипертензивных препаратов, либо получали кандесартан. Эти пациенты были разделены на 2 группы: в первой больным назначили амлодипин 2,5 мг/день (n=22), во второй – кандесартан 4 мг/сут (n=36). В результате было выявлено, что уровень утреннего АД статистически значимо снизился в группе кандесартана по сравнению с группой амлодипина через 9 и 12 мес наблюдения. Согласно второму протоколу пациентам с избыточным утренним подъемом АД, которые ранее принимали другие БРА (n=50), а именно, валсартан в дозе 80 мг/сут, лозартан в дозе 50 мг/сут, телмисартан в дозе 40 мг/сут и олмесартан в дозе 20 мг/сут, меняли схему лечения на кандесартан в дозе 8 мг/сут. Замена других БРА (кроме олмесартана) на кандесартан обеспечила статистически значимое снижение утреннего САД и ДАД через 3, 6, 9 и 12 мес терапии [90].

Заключение

Таким образом, лечение АГ у пожилых и очень пожилых пациентов имеет ряд особенностей и должно основываться на определении исходного состояния здоровья, диагностики синдрома СА и степени зависимости от посторонней помощи, учитывать состоя-

ние когнитивных функций и влияние на них антигипертензивных препаратов, а также способности переносить лечение. Европейские эксперты (ESH/ESC) в рекомендациях 2018 г. определили цифры АД для начала АГТ у пожилых пациентов как $\geq 140/90$ мм рт.ст., а для очень пожилых пациентов – $\geq 160/90$ мм рт.ст. Целевые значения АД на фоне АГТ в обеих группах пациентов одинаковы, и должны находиться в пределах $\geq 130-139/70-79$ мм рт.ст. при хорошей их переносимости, а нижняя граница безопасного снижения АД заявлена как $130/70$ мм рт.ст. В рекомендациях указано, что решение о начале терапии и целевых значениях АД, возможно, будет нуждаться в коррекции у

пожилых пациентов с синдромом СА. Для большинства пациентов показаны преимущества фиксированных комбинаций в качестве стартовой АГТ, однако для лечения АГ у очень пожилых пациентов (старше 80 лет) и пожилых пациентов старше 65 лет с наличием синдрома СА рекомендована монотерапия.

Конфликт интересов. Публикация статьи поддержана компанией Тева, что никоим образом не повлияло на собственное мнение авторов.

Disclosures. The publication of the article is supported by Teva, but it did not affect own opinion of the authors.

References / Литература

1. Trubin V., Nikolaeva N., Paleeva M., Gavidifattova S. The elderly population of Russia: problems and prospects. *Social Bulletin*. 2016;5:3-45. (In Russ.) [Трубин В., Николаева Н., Палеева М., Гавдифатова С. Пожилое население России: проблемы и перспективы. *Социальный Бюллетень*. 2016;5:3-45].
2. Williams B., Mancia G., Spiering W., et al; ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). *Eur Heart J*. 2018;39(33):3021-104. doi:10.1093/eurheartj/ehy339.
3. Foy A.J., Mandrola J.M. Heavy Heart: The economic burden of heart disease in the United States Now and in the future. *Prim Care*. 2018;45(1):17-24. doi:10.1016/j.pop.2017.11.002.
4. NCD Risk Factor Collaboration. Worldwide trends in blood pressure from 1975 to 2015: a pooled analysis of 1479 population-based measurement studies with 19.1 million participants. *Lancet*. 2017;389:37-55. doi:10.1016/S0140-6736(16)31919-5.
5. Chow C.K., Teo K.K., Rangarajan S., et al., PURE Study Investigators. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in rural and urban communities in high-, middle-, and low-income countries. *JAMA* 2013;310:959-68. doi:10.1001/jama.2013.184182.
6. Kearney P.M., Whelton M., Reynolds K., et al. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet* 2005;365:217-23. doi:10.1016/S0140-6736(05)17741-1.
7. Forouzanfar M.H., Liu P., Roth G.A., et al. Global burden of hypertension and systolic blood pressure of at least 110 to 115 mm Hg, 1990-2015. *JAMA*. 2017;317:165-82. doi:10.1001/jama.2016.19043.
8. Lip G.Y.H., Coca A., Kahan T., et al. Hypertension and cardiac arrhythmias: executive summary of a consensus document from the European Heart Rhythm Association (EHRA) and ESC Council on Hypertension, endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS), Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), and Sociedad Latinoamericana de Estimulación Cardíaca y Electrofisiología (SOLEACE). *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2017;3:235-50. doi:10.1093/ehjcvp/pvx019.
9. Gottesman R.F., Albert M.S., Alonso A., et al. Associations between midlife vascular risk factors and 25-year incident dementia in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) cohort. *JAMA Neurol*. 2017;74:1246-54. doi:10.1001/jamaneurol.2017.1658.
10. Rovio S.P., Pahkala K., Nevalainen J., et al. Cardiovascular risk factors from childhood and midlife cognitive performance: the Young Finns study. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69:2279-89. doi:10.1016/j.jacc.2017.02.060.
11. Vishram J.K., Borglykke A., Andreassen A.H., et al, MORGAM Project. Impact of age on the importance of systolic and diastolic blood pressures for stroke risk: the MOnica, Risk, Genetics, Archiving, and Monograph (MORGAM) project. *Hypertension*. 2012;60:1117-23. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.112.201400.
12. Brown D.W., Giles W.H., Greenlund K.J. Blood pressure parameters and risk of fatal stroke, NHANES II mortality study. *Am J Hypertens*. 2007;20:338-41. doi:10.1016/j.amjhyper.2006.08.004.
13. Lawes C.M., Rodgers A., Bennett D.A., et al., Asia Pacific Cohort Studies Collaboration. Blood pressure and cardiovascular disease in the Asia Pacific region. *J Hypertens*. 2003;21:707-16. doi:10.1097/01.hjh.0000052492.18130.07.
14. Franklin S.S., Khan S.A., Wong N.D., et al. Is pulse pressure useful in predicting risk for coronary heart disease? The Framingham heart study. *Circulation*. 1999;100:354-60.
15. Williams B., Lindholm L.H., Sever P. Systolic pressure is all that matters. *Lancet*. 2008;371:19-2221. doi:10.1016/S0140-6736(08)60804-1.
16. Domanski M., Mitchell G., Pfeffer M., et al, MRFIT Research Group. Pulse pressure and cardiovascular disease-related mortality: follow-up study of the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT). *JAMA* 2002;287:2677-2683.
17. Franklin S.S., Lopez V.A., Wong N.D., et al. Single versus combined blood pressure components and risk for cardiovascular disease: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2009;119:243-50. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.108.797936.
18. Beckett N.S., Peters R., Fletcher A.E., et al., HYVET Study Group. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med*. 2008;358:1887-98. doi:10.1056/NEJMoa0801369.
19. 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;100:317-23. doi:10.1136/heartjnl-2013-304111.
20. Zanchetti A., Grassi G., Mancia G. When should antihypertensive drug treatment be initiated and to what levels should systolic blood pressure be lowered? A critical reappraisal. *J Hypertens*. 2009;27:923-34. doi:10.1097/HJH.0b013e32832832aa6b5.
21. Benetos A., Bulpitt C.J., Petrovic M., et al. An expert opinion from the European Society of Hypertension-European Union Geriatric Medicine Society Working Group on the management of hypertension in very old, frail subjects. *Hypertension*. 2016;67:820-5. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.07020.
22. Staessen J.A., Fagard R., Thijs L., et al. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. The Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. *Lancet*. 1997;350(9080):757-64.
23. Forette F., Seux M-L., Staessen J.A., et al.; Systolic Hypertension in Europe Investigators. The prevention of dementia with antihypertensive treatment: new evidence from the Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) study. *Arch Intern Med*. 2002;162(18):2046-52.
24. Lonn E.M., Bosch J., Lopez-Jaramillo P., et al., HOPE-3 Investigators. Blood-pressure lowering in intermediate-risk persons without cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2016;374:2009-20. doi:10.1056/NEJMoa1600175.
25. Brunstrom M., Carlberg B. Association of blood pressure lowering with mortality and cardiovascular disease across blood pressure levels: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Intern Med*. 2018;178:28-36. doi:10.1001/jamainternmed.2017.6015.
26. Beckett N., Peters R., Leonetti G., et al., HYVET Study Group. Subgroup and per-protocol analyses from the Hypertension in the Very Elderly Trial. *J Hypertens*. 2014;32:1478-87. doi:10.1097/HJH.0000000000000195.
27. Carlberg B. What do we know about the risks of stopping antihypertensive treatment? *J Hypertens* 2014;32:1400-1. doi:10.1097/HJH.0000000000000200.
28. Beckett N.S., Peters R., Fletcher A.E., 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. doi:10.1056/NEJMoa0801369.
29. Peters R., Beckett N., Forette F., et al.; HYVET investigators. Incident dementia and blood pressure lowering in the Hypertension in the Very Elderly Trial cognitive function assessment (HYVET-COG): a double-blind, placebo controlled trial. *Lancet Neurol*. 2008;7(8):683-9. doi:10.1016/S1474-4422(08)70143-1.
30. Papademetriou V., Farsang C., Elmfeldt D., et al.; Study on Cognition and Prognosis in the Elderly study group. Stroke prevention with the angiotensin II type 1-receptor blocker candesartan in elderly patients with isolated systolic hypertension: the Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE). *J Am Coll Cardiol*. 2004;44(6):1175-80. doi:10.1016/j.jacc.2004.06.034.
31. Corrao G., Rea F., Monzio Compagnoni M., et al. Protective effects of antihypertensive treatment in patients aged 85 years or older. *J Hypertens*. 2017;35:1432-41. doi:10.1097/HJH.0000000000001323.
32. Kukes V.G., ed. *Clinical pharmacology*. Moscow: GEOTAR-Media; 2008. (In Russ.) [Кукес В. Г., ред. *Клиническая фармакология*. М.: ГЕОТАР-Медиа; 2008].
33. Pertsev I.M., ed. *The interaction of drugs and the effectiveness of pharmacotherapy. Reference manual for doctors and pharmacists*. Kharkov: Publishing House "Megapolis"; 2002. (In Russ.) [Перцев И.М., ред. *Взаимодействие лекарств и эффективность фармакотерапии. Справочное пособие для врачей и фармацевтов*. Харьков: ИД «Мегapolis»; 2002].
34. Sychev D.A. *Polypharmacy in clinical practice: problems and solutions. A manual for doctors*. St. Petersburg: TSOP Profession; 2016. (In Russ.) [Сычев Д.А. *Полипрагматизм в клинической практике: проблемы и решения. Учебное пособие для врачей*. Санкт-Петербург: ЦОП Профессия; 2016].
35. MacDonald T.M., Williams B., Webb D.J., et al., British Hypertension Society Programme of Prevention And Treatment of Hypertension With Algorithm-based Therapy (PATHWAY). Combination therapy is superior to sequential monotherapy for the initial treatment of hypertension: a double-blind randomized controlled trial. *J Am Heart Assoc*. 2017;6:e006986. doi:10.1161/JAHA.117.006986.

36. Corrao G., Parodi A., Zambon A., et al. Reduced discontinuation of antihypertensive treatment by two-drug combination as first step. Evidence from daily life practice. *J Hypertens.* 2010;28:1584-90. doi:10.1097/HJH.0b013e328339f9fa.
37. Gupta A.K., Arshad S., Poulter N.R. Compliance, safety, and effectiveness of fixed-dose combinations of antihypertensive agents: a meta-analysis. *Hypertension.* 2010;55:399-407. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.139816.
38. 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;32:927-36.
39. Kjeldsen S.E., Stenehjem A., Os I., et al. Treatment of high blood pressure in elderly and octogenarians: European Society of Hypertension statement on blood pressure targets. *Blood Press.* 2016;25:333-6.
40. Montastruc J., Laborie I., Bagheri H., Senard M. Drug-Induced Orthostatic Hypotension: A Five-Year Experience in a Regional Pharmacovigilance Centre in France. *Clin Drug Invest.* 1997;14(1):61-5.
41. 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.
42. Fedorowski A., Burri P., Melander O. Orthostatic hypotension in genetically related hypertensive and normotensive individuals. *J Hypertens.* 2009;27(5):976-82.
43. Riih a I., Luutonen S., Piha J., et al. Prevalence, predisposing factors, and prognostic importance of postural hypotension. *Arch Intern Med.* 1995;155(9):930-5.
44. 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.
45. 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.
46. 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.
47. Mets T. Drug-induced orthostatic hypotension in older patients. *Drugs Aging.* 1995;6:219-28.
48. Hugues F., Munera Y., Le Jeune C. Drug-induced orthostatic hypotension. *Rev Med Interne.* 1992;13:465-70.
49. 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.
50. 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.
51. 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.
52. 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.
53. 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.
54. 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.
55. 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.
56. Elmstahl S., Widerstrom E. Orthostatic intolerance predicts mild cognitive impairment: incidence of mild cognitive impairment and dementia from the Swedish general population cohort Gode Aging in Skane. *Clin Interv Aging.* 2014;9:1993-2002. doi:10.2147/CLIA.S72316.
57. 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.
58. 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.
59. Frewen J., Finucane C., Savva 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.
60. Wolters F.J., Mattace-Raso F.U., Koudstaal P.J., et al. and Heart Brain Connection Collaborative Research Group 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.
61. 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.
62. Brignole M., Moya A., de Lange F.J., et al.; ESC Scientific Document Group. 2018 ESC Guidelines for the diagnosis and management of syncope. *Eur Heart J.* 2018;39(21):1883-948. doi:10.1093/eurheartj/ehy037.
63. Craig G. Clinical presentation of orthostatic hypotension in the elderly. *Postgrad Med J.* 1994;70:638-42.
64. Zia A., Kamaruzzaman S.B., Tan M.P. Blood pressure lowering therapy in older people: does it really cause postural hypotension or falls? *Postgrad Med.* 2015;127:186-93. doi:10.1080/00325481.2015.996505.
65. Lokshina A.B., Zakharov B.V. Cognitive impairment in clinical practice. *Vrach.* 2009;4:21-5. (In Russ.) [Локшина А.Б., Захаров В.В. Когнитивные нарушения в общеклинической практике. *Врач.* 2009;4:21-5].
66. Diagnostic and statistical manual of mental diseases (DSM-V). 5th ed. London: American Psychiatric Association; 2013.
67. Skoog I., Lernfelt B., Landahl S., et al. 15-years longitudinal study of blood pressure and dementia. *Lancet.* 1996;347(9009): 1141-1145.
68. Elias P.K., D'Agostino R.B., Elias M.F., Wolf P.A. Blood pressure, hypertension, and age as risk factors for poor cognitive performance. *Exp Aging Res.* 1995;21(4):393-417. doi:10.1080/03610739508253992.
69. Singh-Manoux A., Marmot M. High blood pressure was associated with cognitive function in middle-age in the Whitehall II study. *J Clin Epidemiol.* 2005;58(12):1308-15. doi:10.1016/j.jclinepi.2005.03.016.
70. Marpillat N.L., Macquin-Mavier I., Tropeano A-I., et al. Antihypertensive classes, cognitive decline and incidence of dementia: a network meta-analysis. *Journal of Hypertension.* 2013;31(6):1073-82. doi:10.1038/hr.2014.33.
71. Skoog I., Lithell H., Hansson L., et al. Effect of baseline cognitive function and antihypertensive treatment on cognitive and cardiovascular outcomes: Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE). *Am J Hypertens.* 2005;18(8):1052-9. doi:10.1016/j.amjhyper.2005.02.013.
72. Clinical guidelines. Senile asthenia. Russian Association of Gerontologists and Geriatrics (2018). [Cited by October 10, 2014]. Available at: http://aggr.ru/images/Doc/Asteniya_recomend.pdf (In Russ.) [Клинические рекомендации Старческая астения. Российская ассоциация геронтологов и гериастров (2018). [Цитировано 10.10.2018]. Доступно на: http://aggr.ru/images/Doc/Asteniya_recomend.pdf].
73. Clegg A., Young J., Iliffe S., et al. Frailty in elderly people. *Lancet.* 2013;381(9868):752-62. doi:10.1016/S0140-6736(12)62167-9.
74. Collard R.M., Boter H., Schoevers R.A., et al. Prevalence of frailty in community dwelling older persons: a systematic review. *J Am Geriatr Soc.* 2012;60(8):1487-92. doi:10.1111/j.1532-5415.2012.04054.x.
75. Kojima G. Prevalence of frailty in nursing homes: A systematic review and meta-analysis. *J Am Med Dir Assoc.* 2015;16(11):940-95. doi:10.1016/j.jamda.2015.06.025.
76. Brown M., Sinacore D.R., Ehsani A.A., et al. Low-Intensity Exercise as a Modifier of Physical Frailty in Older Adults. *Arch Phys Med Rehab.* 2000;81(7):960-65.
77. Chandler J.M., Duncan P.W., Kochersberger G., Studenski S. Is Lower Extremity Strength Gain Associated with Improvement in Physical Performance and Disability in Frail, Community-Dwelling Elders? *Arch Phys Med Rehab.* 1998;79(1):24-30.
78. Guralnik J.M., Simonsick E.M., Ferrucci L., et al. A short physical performance battery assessing lower extremity function: association with self-reported disability and prediction of mortality and nursing home admission. *J Gerontol.* 1994;49(2):M85-94.
79. Guralnik J.M., Ferrucci L., Simonsick E.M., et al. Lower-extremity function in persons over the age of 70 years as a predictor of subsequent disability. *N Engl J Med.* 1995;332(9):556-61. doi:10.1056/NEJM199503023320902.
80. Izquierdo M., LusaCadore E. Muscle Power Training in the Institutionalized Frail: A New Approach to Counteracting Functional Declines and Very Late-Life Disability. *Curr Med Res Opin.* 2014;30(7):1385-90. doi:10.1185/03007995.2014.908175.
81. Gill T.M., Baker D.I., Gottschalk M., et al. A Program to Prevent Functional Decline in Physically Frail, Elderly Persons Who Live at Home. *New Engl J Med.* 2002;347(14):1068-74. doi:10.1056/NEJMoa020423.
82. Willich S.N., Levy D., Rocco M.B., et al. Circadian variation in the incidence of sudden cardiac death in the Framingham Heart Study population. *Am J Cardiol.* 1987;60(10):801-6.
83. Elliott W.J. Circadian variation in the timing of stroke onset. A meta-analysis. *Stroke.* 1998;29(5):992-6.
84. Kario K. Morning surge in blood pressure and cardiovascular risk: evidence and perspectives. *Hypertension.* 2010;56(5):765-73. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.157149.
85. Lacourciere Y., Asmar R. A comparison of the efficacy and duration of action of candesartan cilexetil and losartan as assessed by clinic and ambulatory blood pressure after a missed dose, in truly hypertensive patients. A placebo-controlled, forced titration study. *Am J Hypertens.* 1999;12(12 Pt 1-2):1181-7.
86. Vanderheyden P.M.L., Fierens F.L.P., De Backer J.P., et al. Distinction between surmountable and insurmountable selective AT1 receptor antagonists by use of CHO-K1 cells expressing human angiotensin II AT1 receptors. *Br J Pharmacol.* 1999;126(4):1057-65. doi:10.1038/sj.bjp.0702398.
87. Le M.T., De Backer J.P., Hunyady L., et al. Ligand binding and functional properties of human angiotensin AT1 receptors in transiently and stably expressed CHO-K1 cells. *Eur J Pharmacol.* 2005;513(1-2):35-45. doi:10.1016/j.ejphar.2005.02.029.
88. Van Liefde I., Vauquelin G. Sartan-AT1 receptor interactions: in vitro evidence for insurmountable antagonism and inverse agonism. *Mol Cell Endocrinol.* 2009;302(2):237-43. doi:10.1016/j.mce.2008.06.006.
89. Bhuiyan M.A., Ishiguro M., Hossain M., et al. Binding sites of valsartan, candesartan and losartan with angiotensin II receptor 1 subtype by molecular modeling. *Life Sci.* 2009;85(3,4):136-40. doi:10.1016/j.lfs.2009.05.001.
90. Minatoguchi S., Aoyama T., Kawai N., et al. Comparative effect of candesartan and amlodipine, and effect of switching from valsartan, losartan, telmisartan and olmesartan to candesartan, on early morning hypertension and heart rate. *Blood Press.* 2013;22(Suppl. 1):29-37. doi:10.3109/08037051.2013.757844.

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; Head of Laboratory of Clinical Pharmacology and Pharmacotherapy, Russian Gerontology Clinical Research Center, Pirogov Russian National Research Medical University

Alexey I. Kochetkov – MD, PhD, Assistant, Chair of Faculty Therapy and Occupational Diseases, A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; Researcher, Laboratory of Clinical Pharmacology and Pharmacotherapy, Russian Gerontology Clinical Research Center, Pirogov Russian National Research Medical 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

Об авторах:

Остроумова Ольга Дмитриевна – д.м.н., профессор, кафедра факультетской терапии и профболезней, МГМСУ им. А.И. Евдокимова; зав. лабораторией клинической фармакологии и фармакотерапии, Российский геронтологический научно-клинический центр, РНИМУ им. Н. И. Пирогова

Кочетков Алексей Иванович – к.м.н., ассистент, кафедра факультетской терапии и профболезней, МГМСУ им. А.И. Евдокимова; н.с., лаборатория клинической фармакологии и фармакотерапии, Российский геронтологический научно-клинический центр, РНИМУ им. Н. И. Пирогова

Черняева Марина Сергеевна – к.м.н., доцент, кафедра внутренних болезней и профилактической медицины, Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента Российской Федерации