

Артериальная гипертензия и антигипертензивная терапия у пациентов старших возрастных групп.

Согласованное мнение экспертов Российской ассоциации геронтологов и гериатров, Антигипертензивной Лиги, Национального общества профилактической кардиологии

Ткачева О.Н., Котовская Ю.В.*, Рунихина Н.К., Фролова Е.В., Остапенко В.С., Шарашкина Н.В., Баранова Е.И., Булгакова С.В., Виллевальде С.В., Дупляков Д.В., Ильницкий А.Н., Кисляк О.А., Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В., Орлова Я.А., Погосова Н.В., Прощаев К.И., Чумакова Г.А.

Повышенное артериальное давление (АД) является фактором риска сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности, а также снижения когнитивных функций и утраты автономности в более позднем периоде жизни. Рандомизированные клинические исследования (РКИ) в популяциях пациентов старшего возраста, проживающих дома, с невысокой коморбидностью и сохраненной автономностью указывают на пользу снижения повышенного АД у пациентов старше 80 лет. Пациенты старшего возраста со старческой астенией, с утратой автономности и рядом других гериатрических проблем систематически исключались из РКИ, а наблюдательные исследования у этих групп пациентов указывают на повышение заболеваемости и смертности при более низком уровне АД и на фоне антигипертензивной терапии. Очевидно, что у очень пожилых пациентов не может применяться универсальная стратегия лечения артериальной гипертензии (АГ) ввиду значительной гетерогенности их функционального статуса. Гериатрический подход к ведению АГ у пациентов старшего возраста предполагает оценку функционального статуса, наличия старческой астении и степени сохранности автономности для выбора тактики антигипертензивной терапии.

Ключевые слова: старение, старческая астения, артериальная гипертензия, автономность, комплексная гериатрическая оценка.

Для цитирования: Ткачева О.Н., Котовская Ю.В., Рунихина Н.К., Фролова Е.В., Остапенко В.С., Шарашкина Н.В., Баранова Е.И., Булгакова С.В., Виллевальде С.В., Дупляков Д.В., Ильницкий А.Н., Кисляк О.А., Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В., Орлова Я.А., Погосова Н.В., Прощаев К.И., Чумакова Г.А. Артериальная гипертензия и антигипертензивная терапия у пациентов старших возрастных групп. Согласованное мнение экспертов Российской ассоциации геронтологов и гериатров, Антигипертензивной Лиги, Национального общества профилактической кардиологии. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2021;17(4):642-661. DOI:10.20996/1819-6446-2021-07-01.

Arterial hypertension and antihypertensive therapy in older patients.

The agreed opinion of experts from the Russian Association of Gerontologists and Geriatricians, the Antihypertensive League, the National Society for Preventive Cardiology

Tkacheva O.N., Kotovskaya Yu.V.*, Runikhina N.K., Frolova E.V., Ostapenko V.S., Sharashkina N.V., Baranova E.I., Bulgakova S.V., Villevalde S.V., Duplyakov D.V., Ilnitskiy A.N., Kislyak O.A., Kobalava Zh.D., Konradi A.O., Nedogoda S.V., Orlova Ya.A., Pogosova N.V., Proshchaev K.I., Chumakova G.A.

High blood pressure is a risk factor for cardiovascular morbidity and mortality, as well as cognitive decline and loss of autonomy in the elderly and old age. Randomized clinical trials (RCTs) in populations of older patients living at home with low comorbidity and preserved autonomy indicate the benefit of lowering elevated blood pressure in patients over 80 years of age. Older patients with senile asthenia, loss of autonomy and other geriatric problems were excluded from RCTs, and observational studies in these groups of patients indicate an increase in morbidity and mortality with lower blood pressure and antihypertensive therapy. Obviously, in very elderly patients, a universal strategy for the treatment of arterial hypertension cannot be applied due to the significant heterogeneity of their functional status. The geriatric approach to the management of arterial hypertension in older patients involves an assessment of the functional status, the presence of senile asthenia, and the degree of autonomy for the choice of antihypertensive therapy tactics.

Key words: aging, senile asthenia, arterial hypertension, autonomy, complex geriatric assessment.

For citation: Tkacheva O.N., Kotovskaya Yu.V., Runikhina N.K., Frolova E.V., Ostapenko V.S., Sharashkina N.V., Baranova E.I., Bulgakova S.V., Villevalde S.V., Duplyakov D.V., Ilnitskiy A.N., Kislyak O.A., Kobalava Zh.D., Konradi A.O., Nedogoda S.V., Orlova Ya.A., Pogosova N.V., Proshchaev K.I., Chumakova G.A. Arterial hypertension and antihypertensive therapy in older patients. The agreed opinion of experts from the Russian Association of Gerontologists and Geriatricians, the Antihypertensive League, the National Society for Preventive Cardiology. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2021;17(4):642-661. DOI:10.20996/1819-6446-2021-07-01.

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): kotovskaya_yv@rgnkc.ru

Received/Поступила: 16.06.2021

Accepted/Принята в печать: 18.06.2021

Демографические тенденции и эпидемиология АГ в старших возрастных группах

Артериальная гипертензия (АГ) относится к состояниям, риск которых увеличивается с возрастом. Риск развития АГ в течение жизни у человека в возрасте 55-50 лет превышает 90% [1]. Рост распространенности АГ в значительной мере связан с ростом численности населения пожилого и старческого возраста, в том числе, 80 лет и старше. В Российской Федерации численность граждан 80 лет и старше в период с 2015 г. по 2021 г. увеличилась на 30%. По данным Росстата численность пациентов этой возрастной группы на 1 января 2021 г. составила 5 743 941 человека [2].

Таким образом, абсолютное количество пациентов с АГ пожилого и старческого возраста растет. Рост численности популяции людей старших возрастных групп ассоциирован с увеличением количества пожилых людей, которые в виду снижения функционального статуса, когнитивных нарушений, мультиморбидности, полипрагмазии частично или полностью утрачивают автономность и нуждаются в ежедневной посторонней помощи и уходе как при проживании дома, так и в домах престарелых.

Проблемы доказательной медицины в области АГ у пациентов старших возрастных групп

Описанные выше демографические и эпидемиологические тенденции указывает на то, что не просто растет популяция людей пожилого и старческого возраста с АГ, но растет и количество людей старших возрастных групп, характеризующихся критериями не-включения в рандомизированные клинические исследования (РКИ) по изучению эффектов лекарственных препаратов при различных хронических заболеваниях, даже если для отбора в РКИ формально отсутствовала верхняя граница возраста [3]. Исходя из описанных выше тенденций, также понятно, что не менее 80% пациентов, нуждающихся в постоянном уходе, имеют АГ и получают антигипертензивную терапию.

Очень пожилые пациенты со старческой астенией не включались в РКИ в виду утраты автономности, высокой коморбидности, когнитивных нарушений, что затрудняет суждение о соотношении пользы и риска антигипертензивной терапии, а также определение целевых уровней АД у этих пациентов.

Очень пожилые «хрупкие» пациенты обычно получают лечение, польза которого доказана у более молодых и более здоровых людей.

Очень пожилые пациенты со старческой астенией не включались в РКИ прежде всего в виду утраты автономности и высокой коморбидности (включая когнитивные нарушения), что значительно бы затруднило как проведение самого исследования, так и анализ его результатов из-за смертности от конкурирующих причин. Организация плацебо-контролируемых РКИ в этой популяции практически невозможна с этической точки зрения, поскольку у части пациентов пришлось бы отменять текущую терапию. Трудности организации РКИ в домах престарелых связаны со сложным процессом получения информированного согласия, несоответствием подготовки персонала к требованиям и стандартам РКИ, административным и правовым регулированием.

Из-за отсутствия РКИ с включением пациентов с тяжелой старческой астенией и утратой автономности заключение о соотношении пользы и риска антигипертензивной терапии (равно как и ряда других хронических неинфекционных заболеваний) основывается на данных, полученных в РКИ с включением более «крепких» пациентов, с легкой/умеренной старческой астенией, меньшим уровнем коморбидности, получающих меньшее количество лекарственных препаратов. Иными словами, очень пожилые «хрупкие» пациенты обычно получают лечение, польза которого доказана у более молодых и более здоровых людей. В контексте антигипертензивной терапии эта проблема становится особенно значимой в виду того, что АГ – наиболее распространенное состояние у пациентов пожилого возраста, часто сочетающееся с другими заболеваниями.

У пациентов старшего возраста когда-то назначенная лекарственная терапия часто не пересматривается при развитии нарушений когнитивного и функционального статуса или в контексте снижения ожидаемой продолжительности жизни

У пациентов старшего возраста когда-то адекватные лекарственные назначения часто не пересматриваются при развитии нарушений когнитивного и функционального статуса или в контексте снижения ожидаемой продолжительности жизни. При этом очевидна потребность в максимальной индивидуализации медикаментозной терапии, включая депрескрайбинг (контролируемую отмену), при развитии далеко зашедших или терминальных заболеваний, деменции, тяжелой старческой астении или полной утрате автономности, а также у тех пациентов, которые получают препараты и их комбинации с высоким риском нежелательных явлений и лекарственных взаимодействий [4].

Особенности АГ у пациентов старшего возраста

До 50-60-летнего возраста систолическое (САД) и диастолическое (ДАД) артериальное давление (АД) повышаются. Повышение артериальной жесткости, связанное со старением, является основной причиной роста САД и пульсового АД (ПД), а также снижения ДАД у пациентов пожилого возраста. Эти возраст-ассоциированные изменения АД являются хорошо документированными сильными предикторами сердечно-сосудистых событий и общей смертности [5].

Рост артериальной жесткости является следствием структурных и функциональных изменений, происходящих в стенке крупных артерий по мере старения. Гипертрофия гладкомышечного слоя, кальцификация, атероматозное повреждение, а также изменения экстрацеллюлярного матрикса (увеличение содержания коллагена и фибронектина, фрагментация и дезорганизация эластиновой сети, неэнзиматических связей и взаимодействия «клетка-матрикс») являются основными структурными изменениями, приводящими к утрате эластичности и повышению жесткости (или ригидности) артериальной стенки. Увеличению артериальной жесткости способствуют и функциональные изменения – дисфункция эндотелия, изменение реактивности гладкомышечных клеток.

Уровень САД зависит как от жесткости аорты и крупных артерий, так и от систолической функции левого желудочка. Для каждой данной величины сердечного выброса пиковое САД будет выше в условиях более ригидной артериальной стенки.

После закрытия аортального клапана АД снижается, поскольку кровь перемещается в периферическое сосудистое русло. Минимальное ДАД определяется длительностью диастолы и скоростью снижения давления. На скорость снижения давления влияют периферическое сопротивление и вискозо-эластические свойства артериальной стенки. При данном сосудистом сопротивлении снижение ДАД будет выражено в большей степени при более высокой жесткости стенки крупных артерий. Вискозо-эластические свойства артериальной стенки также влияют на скорость движения пульсовой волны (скорость распространения пульсовой волны, СРПВ) и время появления отраженной волны. Повышение артериальной жесткости увеличивает СРПВ и способствует более раннему возврату отраженной волны, которая накладывается на прямую (ударную) волну и таким образом повышает САД и ПД как в аорте, так и в периферических артериях.

Более высокая артериальная жесткость крупных артерий ассоциирована с более выраженным изменением АД по время ортостатической пробы, включая как ортостатическую гипотонию [6], так и ортостатическую гипертонию [7].

Артериальная жесткость может вносить свой вклад в повышение вариабельности АД при физической нагрузке и после приема пищи (постпрандиальное как снижение, так и повышение АД выражены в большей степени у пациентов с более высокой жесткостью артерий) [8,9]. Межвизитная вариабельность АД также выше у пациентов с более высокой артериальной ригидностью [10].

Для пожилого возраста характерны: высокое систолическое АД, изолированная систолическая АГ (ИСАГ), которая может развиваться как *de novo*, так и как следствие трансформации ранее существовавшей систоло-диастолической АГ; подверженность ортостатической гипотонии; высокая вариабельность АД. Ключевым механизмом развития этих состояний высокая артериальная ригидность

Таким образом, артериальная жесткость является ключевым механизмом формирования особенностей АГ у лиц старших возрастных групп. Для пожилого возраста характерны: изолированная систолическая АГ (ИСАГ), которая может развиваться как *de novo*, так и как следствие трансформации ранее существовавшей систоло-диастолической АГ; подверженность ортостатической гипотонии; высокая вариабельность АД.

Ортостатическая гипотония

С возрастом увеличиваются постуральные и другие изменения АД. Ортостатическая гипотония – наиболее частое проявление этих изменений. Ортостатическая гипотония является фактором риска сердечно-сосудистой и несердечно-сосудистой заболеваемости и смертности у пациентов старшего возраста [11,12]. Развитие ортостатической гипотонии ассоциировано с рядом факторов (табл. 1).

Ортостатическая гипотония у пациента старшего возраста может рассматриваться как многофакторный гериатрический синдром. Развитие ортостатической гипотонии ассоциировано с хроническими заболеваниями – АГ, хронической автономной недостаточностью при болезни Паркинсона и других неврологических заболеваниях, полинейропатией при сахарном диабете. Ортостатическая гипотония может быть следствием ряда состояний, которые могут наблюдаться у пожилого пациента, – дегидратации, полипрагмазии (особенно в случае приема вазодилататоров, диуретиков и психотропных препаратов). Кроме того, высокая артериальная жесткость приводит к нарушению активации барорефлекса и неадекватному постуральному ответу АД и частоты сердечных сокращений. Жесткость крупных артерий вносит свой вклад в нарушение механизмов поддержания гомеостаза, отвечающих за ста-

Table 1. Factors associated with orthostatic hypotension in elderly and senile patients

Таблица 1. Факторы, ассоциированные с ортостатической гипотонией у пациентов пожилого и старческого возраста

Старение
• Высокая артериальная жесткость • Нарушение функции барорефлекса • Автономная дисфункция • Дисфункция почек
Хронические заболевания/состояния
• Артериальная гипертензия, особенно неконтролируемая • Сахарный диабет • Сердечная недостаточность • Хроническая болезнь почек • Старческая астения • Болезнь Паркинсона • Деменция
Образ жизни и питание
• Недостаточный питьевой режим/дегидратация • Резкое ограничение соли в пище • Мальнутриция • Низкая физическая активность • Алкоголь
Лекарственные препараты/полипрагмазия
• Антигипертензивные препараты (препараты центрального действия, альфа-1-адреноблокаторы, диуретики) • Нитраты • Антидепрессанты • Антипсихотические препараты • Антипаркинсонические препараты • Фенотиазины • Барбитураты • Ингибиторы 5-фосфодиэстеразы

бильность АД и перфузии органов и тканей в различных физиологических условиях.

Ортостатическая гипотония у пациента старшего возраста – многофакторный гериатрический синдром, ухудшающий прогноз жизни и утраты автономности.

У пациентов пожилого и старческого возраста оценка ортостатического изменения АД обязательна на каждом визите, особенно при любых изменениях медикаментозной терапии, включая антигипертензивную

Ортостатическая гипотония обладает важным прогностическим значением у пациентов старшего возраста, увеличивая риск синкопальных состояний и падений, приводящих к госпитализации и функциональным нарушениям, дополнительно повышая риск сердечно-сосудистых событий и общую смертность [11]. Риск, сопряженный с ортостатическим снижением АД, может нивелироваться при достижении лучшего контроля АД [12, 13].

Если риск осложнений, связанный с ортостатической гипотонией хорошо известен и документирован, все больше накапливается данных клинических исследований, указывающих на то, что повышение АД при переходе в вертикальное положение (ортостатическая гипертензия) также является независимым фактором риска цереброваскулярных событий и поражения органов-мишеней [14].

Неоднозначность взаимосвязи АД и прогноза у пациентов пожилого возраста

Повышенные САД и ПД являются более сильными индикаторами риска сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов старшего возраста, в то время как у более молодых риск определяется повышением ДАД [15]. У пациентов пожилого возраста низкое ДАД в большей степени отражает высокую артериальную жесткость (основное проявление сосудистого старения), чем низкое периферическое сосудистое сопротивление и в условиях высокой артериальной жесткости низкое ДАД ассоциировано с высоким уровнем САД и ПД и повышенным риском сердечно-сосудистых событий [16]. Однако у очень старых людей повышение САД становится менее информативным показателем для определения прогноза.

Сердечно-сосудистый риск. Чем выше уровень АД, тем выше риск инсульта и ишемической болезни сердца, внезапной смерти, сердечной недостаточности, заболеваний периферических артерий, терминальной почечной недостаточности. Масштабные эпидемиологические данные демонстрируют, что ассоциация между АД и сердечно-сосудистыми событиями отмечается у большинства пациентов 80 лет и старше [17]. Однако есть и исследования, указывающие на то, что АД обладает ограниченным предсказывающим значением для общей смертности после 70-летнего возраста [18]. Если в общей популяции взаимосвязь сердечно-сосудистых событий с АД наблюдается в диапазоне от высоких до относительно низких значений (110-115 мм рт.ст. для САД и 70-75 мм рт.ст. для ДАД), то для популяций более старых людей этот нижний предел весьма вариабелен в зависимости от возраста и функционального статуса [16].

Риск когнитивных нарушений. Взаимосвязь повышенного АД в среднем возрасте с риском когнитивных нарушений в более позднем периоде жизни хорошо документирована в наблюдательных исследованиях. Впервые эта взаимосвязь была описана во Фрамингемском исследовании: высокий уровень АД 20 лет назад обратно коррелировал с состоянием когнитивных функций у пациентов с нелеченной АГ [19]. После этого большинство эпидемиологических исследований подтвердили взаимосвязь между АГ и когнитивным снижением [20-23].

Уровень АД в середине жизни является сильным предиктором развития когнитивных нарушений и деменции в более позднем периоде жизни. Антигипертензивная терапия в среднем возрасте снижает риск развития когнитивных нарушений в дальнейшем

Современное понимание связи АГ с когнитивными нарушениями можно сформулировать следующим образом: для развития когнитивных нарушений и деменции в продвинутом возрасте, уровень АД в середине жизни является более важным фактором риска, чем уровень АД, отмечаемый в более позднем возрасте [24]. Результаты 24-летнего наблюдения в проспективном популяционном когортном исследовании ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities) с одной стороны подтверждают эту позицию (независимо от уровня АД в более позднем возрасте АГ в среднем возрасте была ассоциирована с повышением риска деменции (отношение рисков [ОР] 1,41; 95% доверительный интервал [ДИ] 1,17-1,71), но в то же время привлекают внимание к динамике АД на протяжении дальнейшей жизни. В частности, наиболее неблагоприятными паттернами эволюции АД с возрастом оказались стабильная АГ (АД > 140/90 мм рт.ст.) как в среднем (44-66 лет), так и в пожилом возрасте (66-90 лет), и АГ в среднем возрасте с трансформацией в гипотонию (АД < 90/60 мм рт.ст.) в пожилом. По сравнению с лицами, у которых нормальный уровень АД регистрировался на протяжении обоих периодов жизни, для первого паттерна относительный риск развития деменции составил 1,49 (95% ДИ 1,06-2,08), для второго – 1,62 (95% ДИ 1,11-2,37) [25].

Смертность. Несколько исследований ставят под сомнение классическую ассоциацию между АГ и сердечно-сосудистой и общей смертностью у очень пожилых пациентов и указывают на обратную взаимосвязь уровней САД и ДАД со смертностью [26-29]. У пациентов старшего возраста часто наблюдается снижение АД с течением времени. Так, снижение АД отмечалось в контрольной группе исследования HYVET (Hypertension in the Very Elderly Trial) и было ассоциировано с увеличением смертности [30,31]. АД может снижаться у пациентов очень пожилого возраста в результате сердечно-сосудистой и неврологической коморбидности, потери массы тела, дегидратации, полипрагмазии. Независимо от механизмов, приводящих к снижению АД в позднем периоде жизни, снижение АД может быть признаком ухудшения здоровья, а более высокое АД напротив становится признаком более хорошего состояния здоровья как отражение феномена обратной связи. При высокой артериальной жесткости, снижение АД может приводить к дальней-

шему снижению уже низкого ДАД, что в свою очередь влечет за собой снижение коронарной перфузии.

Вероятность обратной связи между уровнем АД и риском событий ставит под вопрос ценность подходов, основанных на уровне АД, к стратификации по риску пациентов старшего возраста. Альтернативным подходом к оценке сердечно-сосудистого риска у этих пациентов может быть, например, оценка функциональных характеристик артериального русла (СРПВ, амплификации ПД, эндотелиальной функции и т.д.) [32].

Прогрессирующее снижение АД с течением времени у пожилых пациентов предполагает, что может потребоваться уменьшение интенсивности антигипертензивной терапии. Несколько недавних наблюдательных исследований показали, что у очень пожилых «хрупких» пациентов низкое САД (<130 мм рт.ст.) было ассоциировано с более высокой заболеваемостью и смертностью в том случае, если такой уровень АД регистрировался на фоне антигипертензивной терапии, но не у тех, у кого этот уровень АД был естественным (не индуцированным антигипертензивными препаратами) [33-36]. Объяснением таких данных может быть то, что прием антигипертензивных препаратов в продвинутом возрасте с высокой вероятностью отражает более длительный анамнез АГ со всеми ее последствиями в течение жизни, и, следовательно, более высокий риск смерти. С другой стороны, не исключено, что снижение АД при приеме антигипертензивных препаратов у этих очень старых «хрупких» пациентов может ухудшать, а не улучшать прогноз.

Можно также предположить, что при наличии тяжелой старческой астении нарушение ауторегуляции кровотока может приводить к гипоперфузии тканей при значительном снижении АД вследствие приема антигипертензивных препаратов, и у таких пациентов САД < 130 мм рт.ст. на фоне терапии скорее увеличивает, чем снижает заболеваемость и смертность.

Высокое АД у пациентов старшего возраста – сложное и гетерогенное состояние. На сегодняшний день не представляется возможным установить основанные на доказательствах единые целевые уровни АД. Очевидна необходимость индивидуального подхода с учетом гериатрического статуса пациента.

Высокое АД у пациентов старшего возраста – сложное и гетерогенное состояние. На сегодняшний день отсутствуют данные доказательной медицины, однозначно обосновывающие целевые уровни АД. Очевидно, что невозможен единый подход к гетерогенной популяции пациентов старшего возраста. Необходим поиск стратегий, которые позволили бы верифицировать адекватность лечения на основании тщательного

анализа статуса пациента. В настоящее время индивидуализация целевых уровней АД, в том числе, с возможностью его повышения при необходимости, представляется лучшим путем, который бы позволил избежать избыточного назначения антигипертензивной терапии.

Особенности клинической оценки пациентов старшего возраста с АГ

У пожилого пациента с подозрением на АГ следует тщательно проанализировать анамнез заболевания, выполнить физическое исследование, обязательные лабораторные и инструментальные исследования. Обследование преследует две цели. Во-первых, как и у более молодых людей, необходимо получить ответы на классические вопросы, которые возникают при любом впервые выявленном повышении АД (например, является ли повышение АД стабильным? Имеется ли устранимые причины повышения АД?). Особое значение имеет тщательный анализ лекарственных назначений для выявления потенциально устранимых причин повышения АД. Во-вторых, необходимо оценить функциональный статус пожилого человека (коморбидность, все принимаемые лекарственные препараты, наличие старческой астении, сохранность автономности).

Клиническое обследование пациентов старшего возраста (особенно старше 75-80 лет) отличается от стандартного. Прежде всего, для его выполнения требуется больше времени: такие пациенты, как правило, клинически сложны в виду наличия большого количества заболеваний и проблем со здоровьем, они замедлены физически и когнитивно, им требуется больше времени для того, чтобы раздеться, понять вопрос и ответить на него. Часто врачу необходимо обсуждать ряд вопросов с родственниками или лицами, осуществляющими уход. У очень пожилых пациентов со старческой астенией сбор анамнеза и физическое исследование иногда приходится выполнять в два этапа в виду их быстрой истощаемости и утомляемости.

Диагноз АГ у пожилых пациентов, как и у молодых, должен быть основан на данных повторных измерений АД (трехкратные измерения АД, выполненные на двух отдельных визитах), выполненных по тем же правилам. Необходимо обратить внимание на использование манжетки соответствующего размера – большой манжеты для лиц с ожирением или детской для пациентов с низкой массой тела и саркопенией. Обычно измерение АД выполняется в положении сидя. Кроме того, АД должно быть измерено в положении лежа и затем стоя для оценки ортостатического изменения. Оценка ортостатической реакции АД обязательна перед началом антигипертензивной терапии и перед любым ее изменением.

Результаты оценки клинического измерения АД целесообразно подтвердить при домашнем измерении. Несмотря на высокую информативность, 24-часовое амбулаторное автоматическое измерение АД у очень пожилых пациентов имеет ограниченное значение и не всегда хорошо переносится. Основная цель выполнения амбулаторных измерений АД – определить возможную связь между уровнем АД и симптомами, особенно у пациентов, получающих антигипертензивную терапию.

Вторичная АГ, для которой требуется специфическое лечение, не часто встречается у пациентов пожилого возраста. Следовательно, у большинства пожилых пациентов нет необходимости проводить дорогостоящие обследования для ее исключения. Симптомы, ассоциированные с высоким АД, особенно определенные типичные симптомы вторичной АГ, которые могут быть отмечены у людей более молодого возраста, значительно реже встречаются и менее специфичны у пациентов пожилого возраста, в первую очередь, за счет наличия множественных заболеваний. Тем не менее, у пациентов с резким подъемом и САД и ДАД, внезапным ухудшением течения ранее хорошо контролируемой АГ, клиническими или лабораторно-инструментальными признаками, позволяющими предположить вторичную АГ, следует провести обследование на предмет предполагаемой потенциально обратимой причины повышения АД, взвешивая риски и значение для изменения тактики ведения.

У пациентов старших возрастных групп всегда следует помнить о лекарственно-индуцированной АГ как причине вторичного повышения АД. Особенно тщательно необходимо выяснять анамнез приема нестероидных противовоспалительных препаратов, сосудосуживающих назальных капель, кортикостероидов, эфедрин-содержащих пищевых добавок и других безрецептурных препаратов, которые пациенты нередко не считают лекарствами и не называют, если их об этом специально не спрашивают.

Резистентная АГ может быть причиной недостаточной приверженности к лечению (например, из-за когнитивных нарушений), а также следствием хронического болевого синдрома и лекарственной терапии. В настоящее время в силу описанных ранее неоднозначных взаимосвязей между уровнем АД и прогнозом, недостаточной изученности проблемы не представляется возможным рекомендовать использование тех же подходов к лечению резистентной АГ у лиц очень пожилого возраста, что и у более «молодых пожилых».

У пациентов пожилого возраста нередко ситуации повышения АД до высоких цифр (САД ≥ 180 мм рт.ст.) без признаков острого поражения органов-мишеней – ситуация, которая ранее описывалась термином «неосложненный гипертонический криз», в настоящее

время не рекомендованным к использованию. Следует помнить, что у пациентов пожилого и старческого возраста частой причиной относительно острого повышения АД может быть пропуск приема антигипертензивного препарата или болевой синдром [37]. Предпочтительная тактика в случае отсутствия признаков острого поражения органов-мишеней – повторная оценка уровня АД в течение 30-60 мин, пероральное назначение короткодействующего препарата для снижения САД < 180 мм рт.ст. с последующей коррекцией режима приема препаратов длительного действия [37-39]. В качестве такого перорального короткодействующего средства может быть использован каптоприл, эффективность и безопасность которого в данной ситуации хорошо изучена в том числе у пациентов пожилого возраста [40,41].

Скрининг старческой астении и оценка функционального статуса является важнейшей задачей при обследовании пациентов пожилого и старческого возраста [42,43]. Под термином старческая астения (дряхлость, хрупкость) понимают многогранный синдром утраты физиологического резерва, приводящего к снижению физического, когнитивного, психологического и социального функционирования. Старческая астения тесно связана и обладает сильным предсказывающим значением в отношении риска развития зависимости от посторонней помощи, госпитализации, институализации и смерти.

Скрининг синдрома старческой астении согласно действующим российским клиническим рекомендациям КР 613 «Старческая астения» должен проводиться у всех пациентов 60 лет и старше, обращающихся за медицинской помощью [42,43]. Результаты скрининга позволяют выявить пациентов, нуждающихся в консультации врача-гериатра, проведении комплексной гериатрической оценки и разработке индивидуального плана ведения.

Диагностика старческой астении – сложный процесс. Во-первых, старческая астения многомерна, ее фенотипические проявления могут быть весьма гетерогенными. Во-вторых, старческая астения изменяется с течением времени. Все пациенты продвинутого возраста имеют некоторую степень функционального спада и большей уязвимости к воздействию различных эндо- и экзогенных стрессовых факторов по сравнению со значительно более молодыми. Необходимо определять уровень (тяжесть) старческой астении, который может считаться значимым в соответствии с целями оценки. В-третьих, оценка старческой астении и функционального статуса требует времени и подготовки персонала. Наконец, даже во врачебном сообществе распространен эйджизм – фаталистическое отношение к возрасту с представлением о том, что не так уж и много может быть сделано для того, чтобы лечить гериатрические

проблемы и предотвращать их естественную эволюцию.

В совокупности эти факторы обосновывают необходимость широкого внедрения скрининга старческой астении и ведения таких пациентов мультидисциплинарной командой с участием врача-гериатра.

На современном этапе доказана польза определения наличия старческой астении и оценки функционального статуса с целью: 1) прогнозирования функционального спада, заболеваемости и смертности, 2) определения индивидуальных специфических мер для профилактики и замедления прогрессирования старческой астении, 3) определения баланса риск/польза от агрессивного и длительного лечения и соответствующей адаптации терапевтических стратегий [16]. Такой подход позволяет избежать использования возраста (или традиционных для каждой медицинской специальности шкал риска) как единственного критерия выбора тактики ведения. В контексте лечения АГ последний аспект имеет огромное значение, поскольку результаты комплексной гериатрической оценки могут служить основанием для обсуждения индивидуальных целевых уровней АД.

Большое количество и гетерогенность шкал для оценки старческой астении также отражает сложность оценки этого состояния. Некоторые шкалы (например, определение скорости ходьбы, краткая батарея тестов физического функционирования) направлены почти исключительно на выявление физических последствий старческой астении, в то время как другие («индекс хрупкости», «многомерный прогностический индекс») являются мультидоменными. Некоторые шкалы очень короткие и, следовательно, более адаптированы для быстрой оценки старческой астении, в то время как другие значительно более подробны и требуют большего времени. В контексте простоты практического использования интерес представляет визуальная клиническая шкала старческой астении, разработанная в ходе канадского исследования Canadian Study of Health and Ageing (CSHA), адаптированная версия которой приводится в российских клинических рекомендациях «Старческая астения» [42,43].

Польза антигипертензивной терапии у пациентов старших возрастных групп

Сердечно-сосудистые исходы. Исследование HYVET продемонстрировало пользу антигипертензивной терапии по сравнению с плацебо в отношении сердечно-сосудистой смертности и нескольких других сердечно-сосудистых исходов у пациентов 80 лет и старше [44]. Затем другое РКИ – SPRINT (Systolic Blood Pressure Intervention Trial), показало преимущества достижения целевого САД < 120 мм рт.ст. у пациентов старше 75 лет с сохранной автономностью, без когнитивных на-

рушений, сахарного диабета и анамнеза инсульта [45]. Основываясь преимущественно на результатах исследования HYVET, в 2013 г. эксперты Европейского общества по АГ и Европейского общества кардиологов внесли в клинические рекомендации по ведению АГ информацию о пользе антигипертензивной терапии у пациентов с исходным САД > 160 мм рт.ст. при снижении САД менее < 150 мм рт.ст. Кроме того, не рекомендовалось коррекции медикаментозной антигипертензивной терапии при достижении более низкого уровня САД (например, < 140 мм рт.ст.), если такой уровень не ассоциировался с развитием нежелательных явлений и не ухудшал качества жизни.

Интересно отметить, что *post hoc* анализ исследований HYVET [46] и SPRINT [45] не выявил взаимосвязи между эффектами антигипертензивной терапии и признаками старческой астении. Более того, на основании обоих исследований было сделано заключение, что стратегии антигипертензивной терапии и цели лечения у пациентов со старческой астенией должны быть такими же, как и терапевтические стратегии у наиболее сохраненных групп пациентов, и это нашло отражение в североамериканских рекомендациях 2017 г. [47,48]. Однако, пациенты со старческой астенией не включались ни в исследование HYVET, ни в исследование SPRINT, ни в другие более ранние РКИ [3,49]. Более того, эти два исследования были проведены в отобранных популяциях относительно крепких пациентов, проживающих дома, а, следовательно, не включали пациентов со значительными когнитивными нарушениями и деменцией, множеством сердечно-сосудистых и других заболеваний, ортостатической гипотонией, метаболическими нарушениями и утратой автономности [49].

Когнитивные функции. Важную долю пользы антигипертензивной терапии составляет профилактика снижения когнитивных функций. Ключевым РКИ, в котором была продемонстрирована способность антигипертензивных препаратов снижать риск деменции, является исследование Systolic Hypertension in Europe trial (Syst-Eur): терапия, основанная на антагонисте кальция нитрендипине, снижала риск развития деменции (сосудистой деменции и болезни Альцгеймера) на 55% по сравнению с плацебо у пожилых пациентов с изолированной систолической АГ наряду со снижением риска инсульта, сердечно-сосудистых событий, почечной дисфункции и протеинурии, смертельных сердечно-сосудистых событий у пациентов с сахарным диабетом [50].

В исследовании Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE) незначительно более эффективный контроль в группе терапии, основанной на блокаторе AT1-рецепторов ангиотензина II (БРА) к ангиотензину II кандесартане, по сравнению с группой плацебо (с

добавлением при необходимости не-БРА антигипертензивной терапии) сопровождался значительно более выраженным снижением риска несмертельного инсульта на 28% ($p=0,04$) [51] и статистически значимым замедлением снижения когнитивных функций по данным краткой шкалы оценки когнитивных функций у пациентов с исходно сниженным когнитивным статусом (24-28 баллов) [52].

Ряд мета-анализов рандомизированных и наблюдательных исследований указывают на преимущества БРА и антагонистов кальция для снижения риска развития когнитивных нарушений и деменции, включая болезнь Альцгеймера [53].

В отличие от Syst-Eur и SCOPE в исследовании HYVET у пациентов 80 лет и старше отмечался относительный неуспех антигипертензивной терапии в отношении профилактики нейрокогнитивных нарушений, что возможно было связано поздним началом антигипертензивной терапии для включенных в него пациентов и коротким сроком наблюдения, а также возможной обратной взаимосвязью между когнитивными функциями и уровнем АД, которая отмечается в наблюдательных исследованиях у пациентов этой возрастной группы [54].

Результаты исследования SPRINT MIND (Systolic Blood Pressure Intervention Trial/Memory and Cognition in Decreased Hypertension) [55] у пациентов с АГ старше 50 лет (средний возраст 68 лет), показали, что интенсивное снижение САД (< 120 мм рт.ст.) по сравнению со стандартным (< 140 мм рт.ст.) не приводит к статистически значимому снижению риска развития деменции. Однако в виду досрочного прекращения исследования и меньшего, чем ожидалось, количества случаев деменции, исследование могло не обладать достаточной статистической мощностью для ответа на вопрос об оптимальной интенсивности терапии для профилактики деменции.

Имеющиеся на сегодняшний день данные исследований указывают важность снижения повышенного АД в более молодом возрасте для сохранения когнитивных функций в позднем периоде жизни.

В целом, имеющиеся на сегодняшний день данные подчеркивают важность снижения повышенного АД в более молодом возрасте для сохранения когнитивных функций в позднем периоде жизни. Данные наблюдательных исследований и исследований с терапевтическим вмешательством не указывают на отчетливую пользу от начала антигипертензивной терапии для когнитивных функций у очень пожилых пациентов, более того, указывают на возможное ухудшение когнитивных функций при назначении антигипертензивной терапии очень старым «хрупким» пациентам.

Совместный процесс принятия решения о начале и продолжении антигипертензивной терапии

Начало антигипертензивной терапии у очень пожилого, часто мультиморбидного, пациента предполагает необходимость выполнения последующих визитов для коррекции доз и количества антигипертензивных препаратов, возможность нежелательных эффектов. Организация тщательного наблюдения за очень пожилыми, особенно маломобильными пациентами может быть весьма затруднительной как для врача, так и для пациента. Проблема приверженности к антигипертензивной терапии в пожилом возрасте не становится у них менее актуальной, чем у более молодых. Приверженность пациентов и даже безопасность лечения выше, если пациент участвует в принятии решения и убежден в его пользе. Даже самые убедительные данные о пользе лечения с точки зрения пожилого человека могут совершенно не заслуживать требующихся от него усилий по соблюдению терапевтического режима. Важно понимать предпочтения и сомнения пациента перед назначением терапии. Согласие пациента начать лечение не означает, что пациент не изменит свое решение в дальнейшем. Совместное принятие решения о плане лечения, обеспечивающем безопасность и приверженность, требует детального обсуждения не только при начале терапии, но и повторно во время длительного наблюдения. Решения, принимаемые совместно с пожилым мультиморбидным пациентом в отношении начала, продолжения или прекращения терапии, часто основываются на предпочтениях пациента. В идеале выбранная опция должна быть обоснованной с медицинской точки зрения.

Уровни АД для начала антигипертензивной терапии и целевые уровни АД на фоне лечения

Целевые уровни АД для пациентов 65 лет и старше, и особенно 80 лет и старше, претерпели значительную эволюцию на протяжении последних 10 лет и являются несогласованной позицией современных рекомендаций по АГ. В европейских рекомендациях по АГ 2013 г. на основании критериев исследования HYVET начало антигипертензивной терапии у пациентов 80 лет и старше рекомендовалось при уровне САД >160 мм рт.ст. с достижением САД <150 мм рт.ст. Более поздние североамериканские рекомендации предлагали не модифицировать терапевтические цели на основании возраста и старческой астении [47,48]. Канадские рекомендации 2017 г. предлагали снижать САД <120 мм рт.ст. у всех пациентов старше 75 лет [47]. Рекомендации Американской коллегии кардиологов и Американской Ассоциации сердца 2017 г. указали

уровень АД $<130/80$ мм рт.ст. в качестве целевого у не институализированных пациентов старше 65 лет и неопределенные индивидуальные уровни в противоположном случае [48]. Европейские рекомендации по АГ 2018 года предлагают начало антигипертензивной терапии при уровне АД $\geq 140/90$ мм рт.ст. у пациентов до 80 лет, и $\geq 160/90$ мм рт.ст. у пациентов 80 лет и старше с достижением целевого АД $130/139/70$ - 80 мм рт.ст. у пациентов старше 65 лет, включая 80 лет и старше [56]. Американская коллегия семейных врачей в качестве целевого АД для 65 лет и старше пациентов предлагает уровень $<150/90$ мм рт.ст. [57]. В Британских рекомендациях NICE 2019 г. рекомендована медикаментозная антигипертензивная терапия взрослым пациентам всех возрастов при уровне САД ≥ 160 мм рт.ст., при этом у пациентов старше 80 лет рекомендуется рассмотреть ее начало при САД ≥ 150 мм рт.ст. Целевыми уровнями САД является <140 мм рт.ст. до 80 лет, и <150 мм рт.ст. – 80 лет и старше [58]. Важно отметить, что NICE рекомендует принимать решения об антигипертензивной терапии на основании клинической оценки пациентов любого возраста со старческой астенией или мультиморбидностью согласно соответствующим клиническим рекомендациям [59].

Рекомендации Российского кардиологического общества 2020 г. рекомендуют учитывать не только возраст, но и наличие старческой астении при лечении АГ у пациентов >65 лет, делая акценты на особенности ведения пациентов 80 лет и старше [60]. Всем пожилым пациентам с АГ, включая >80 лет, при отсутствии старческой астении рекомендуется изменение образа жизни и антигипертензивная терапия при уровне САД ≥ 160 мм рт.ст. У пациентов старше 80 лет не рекомендуется отменять антигипертензивную лекарственную терапию, при условии хорошей переносимости и отсутствия ортостатической гипотонии, усугубления гериатрических синдромов и снижения функционального статуса.

Клинические рекомендации «Старческая астения» [42,43], также размещенные в электронном рубрикаторе клинических рекомендаций Минздрава России, подчеркивают отсутствие единой доказательной базы по лечению АГ и целевым уровням АД у пациентов со старческой астенией и рекомендуют принимать решение о назначении антигипертензивной терапии пациентам со старческой астенией с учетом тяжести старческой астении, степени утраты автономности, функционального статуса, состояния когнитивных функций. В качестве целевого уровня САД у пациента со старческой астенией, получающего антигипертензивную терапию, предлагается ориентироваться на диапазон 140 - 150 мм рт.ст., проводя тщательный контроль на предмет появления ортостатической гипотонии, состояния когнитивных функций, падений, динамики синдрома старческой астении, и рассматривать умень-

шение интенсивности антигипертензивной терапии при снижении САД < 130 мм рт.ст. или ортостатической гипотонии.

Таким образом, оба российских документа согласованно рекомендуют адаптировать лечение АГ в зависимости от функционального статуса и автономности пациента.

Адаптация лечения АГ в зависимости от функционального статуса и автономности пациента

Адаптации терапевтических стратегий лечения АГ у пациентов старших возрастных групп предполагает отказ от подходов, основанных только на возрасте, в пользу использования критериев, основанных на оценке функционального статуса/ старческой астении/ зависимости от посторонней помощи (автономности). Порог 75-80 лет и старше используется для определения пожилых людей, требующих особой тактики ведения, в виду того, что пропорция пациентов с тяжелой утратой функциональности и автономности драматически возрастает именно в этой возрастной группе.

Доказано, что стратификация пожилых пациентов на основании тяжести старческой астении и состоянию функционального статуса позволяет снижать риск кратко- и долгосрочных осложнений, значительно улучшает безопасность и эффективность терапевтических стратегий лечения сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета [61], хронической сердечной недостаточности [62], транскатетерной замены аортального клапана [63], при сердечно-сосудистых хирургических вмешательствах [64], фибрилляции предсердий [65].

Цель подхода, учитывающего старческую астению и функциональный статус, – оптимизировать выбор диагностических и терапевтических стратегий, у пациента продвинутого возраста *a priori* избежать избыточно агрессивной тактики ведения, направленной только на лечение АГ *per se* без учета качества жизни и функционального статуса. Особенной важен такой подход у пациентов, требующих помощи в базовой ежедневной активности, поскольку именно у них наблюдается обратная взаимосвязь между уровнем АД и заболеваемостью и смертностью, особенно при получении антигипертензивной терапии. Такие пациенты часто проживают в домах престарелых и никогда не включались в РКИ в области АГ, которые продемонстрировали пользу антигипертензивной терапии.

Адекватному определению того, насколько ожидаемая польза лечения перевешивает риски у пациентов старшего возраста с ограниченной ожидаемой про-

должительностью жизни и сниженными физиологическими резервами помогает комплексная гериатрическая оценка (КГО) – мультидисциплинарный диагностический и лечебный процесс, дополняющий оценку мультиморбидности. КГО позволяет выявить медицинские, психологические и функциональные ограничения пожилого человека и разработать координированный план для максимальной поддержки здоровья при дальнейшем старении [42,43].

На основании КГО пациентов пожилых пациентов в зависимости от их функционального статуса и с применением клинической шкалы старческой астении [66,67; табл. 2], можно выделить три профиля пациентов:

- 1) с сохранными функциональным статусом и автономностью (группы 1-3),
- 2) с утратой функциональности, но сохранной автономностью по данным оценки ежедневной активности (группы 4 и 5), и
- 3) с тяжелой утратой функциональности и утратой автономности по данным оценки ежедневной активности (группы 6-9).

Для каждой из этих трех групп стратегия антигипертензивной терапии может быть адаптирована (Рис. 1).

Пожилые пациенты с сохраненным функциональным статусом и автономностью функционально независимы, без значимой коморбидности или с хорошо контролируемыми симптомами заболеваний. Таким пациентам проводится антигипертензивная терапия в полном объеме, как и у более молодых, осуществляется мониторинг на предмет появления гериатрических синдромов.

Пожилые пациенты с умеренным функциональным снижением и сохранной автономностью. Эти пациенты характеризуются умеренным функциональным снижением, зависимостью в инструментальном функционировании, но независимы при выполнении базовой повседневной активности. У таких пациентов обычно имеется умеренное когнитивное и функциональное снижение. У этих пациентов целесообразно адаптировать терапевтические стратегии, включая депрескрайбинг. По оценкам экспертов [16], от 25% до 40% таких пациентов не включались в исследование HYVET, поэтому они относятся к «серой зоне» в контексте доказанности пользы от антигипертензивной терапии.

Пожилые пациенты со значительным снижением функционирования и утратой автономности в отношении базовой функциональной активности и ограниченной ожидаемой продолжительностью жизни. Эти пациенты характеризуются наличием хотя бы одного из следующих признаков: высокий уровень

Table 2. Clinical frailty scale [42,43]

Таблица 2. Клиническая шкала старческой астении [42,43]

Категория	Внешний вид	Описание категория	Функциональная синдромы	Гериатрические	Деменция
1 Отличное состояние здоровья		Пациенты активны, энергичны, высокий уровень мотивации, нет ограничений физической активности.	Независимы от посторонней помощи	Нет	Нет
2 Хорошее состояние здоровья		Имеются заболевания в неактивной фазе. Уровень физической активности несколько ниже, чем у пациентов из категории 1. Нередко выполняют физические упражнения, высокая сезонная активность (например, летом).	Независимы от посторонней помощи	Нет	Нет
3 Удовлетворительное состояние здоровья		Имеются хронические заболевания, которые хорошо контролируются лечением. Нерегулярная активность помимо рутинной ходьбы.	Независимы от посторонней помощи	Нет или единичные ГС в легкой форме (например, недержание мочи или снижение зрения или слуха). Мобильность сохранена.	Нет
4 Преастения		Несмотря на независимость от посторонней помощи, физическая активность ограничена. Типичны жалобы на медлительность, повышенную утомляемость.	В основном независимы от посторонней помощи. Может потребоваться помощь при необходимости добраться до мест, расположенных вне привычной дистанции. БФА сохранена (индекс Бартел 100/100 баллов). ИФА сохранена или незначительно снижена (индекс Лоутона 7-8/8 баллов)	Небольшое снижение мобильности + появление или усиление выраженности ГС, но ГС по-прежнему единичные.	Нет
5 Легкая старческая астения		Значительно более медлительны, нуждаются в помощи при выполнении мероприятий из категории ИФА (финансовые вопросы, транспорт, работа по дому, прием препаратов). Возникают проблемы с самостоятельным совершением покупок и прогулками, приготовлением пищи и выполнением работы по дому.	Зависимы от посторонней помощи. БФА сохранена (индекс Бартел 100/100 баллов). ИФА умеренно снижена (индекс Лоутона 3-6/8 баллов)	Множественные ГС	Нет Может быть деменция легкой-умеренной степени
6 Умеренная старческая астения		Нуждаются в помощи почти во всех видах ИФА и ведении домашнего хозяйства. Проблемы с подъемом по лестнице, нуждаются в помощи при выполнении гигиенических мероприятий. Минимальная потребность в помощи с одеванием.	Зависимы от посторонней помощи. БФА умеренно снижена (индекс Бартел >60 баллов), ИФА значительно снижена (индекс Лоутона 1-2/8 баллов)	Множественные ГС	Нет Может быть деменция от легкой до тяжелой степени
7 Тяжелая старческая астения		Полностью зависят от посторонней помощи – физически или когнитивно. В целом состояние относительно стабильное. Не высокий риск смерти в течение ближайших 6-ти мес.	Зависимы от посторонней помощи. БФА значительно снижена (индекс Бартел ≤ 60 баллов), ИФА полностью снижена (индекс Лоутона 0-1/8 баллов)	Множественные гериатрические синдромы	Нет Может быть деменция от легкой до тяжелой степени
8 Очень тяжелая старческая астения		Полностью зависимы от посторонней помощи, приближаются к концу жизни. Обычно не могут восстановиться даже после легкой болезни.	Полностью зависимы от посторонней помощи (индекс Бартел <20 баллов, индекс Лоутона – 1/8 баллов).	Множественные ГС	Нет Может быть деменция от легкой до крайне тяжелой степени.
9 Терминальное состояние		Приближаются к концу жизни. Ожидаемая продолжительность жизни менее 6 мес.	Уровень зависимости от посторонней помощи может быть различным.	Могут быть множественные ГС	Нет Может быть деменция от легкой до крайне тяжелой степени

ГС – гериатрический синдром, ИФА – инструментальная функциональная активность, БФА – базовая функциональная активность

коморбидности, деменция, другие гериатрические синдромы, зависимость в базовой функциональной активности. Большинство пациентов этой группы старше 80-85 лет. Лечение этих пациентов должно быть пересмотрено, в том числе в контексте ожидаемой продолжительности жизни [66]. Облегчение симптомов и качество жизни являются первичными целями оказания помощи этой категории пациентов. Лекарственная терапия должна быть пересмотрена для установления иерархии целей лечения и оптимизации назначений. Ввиду очень высокого ятрогенного риска необходимо тесное сотрудничество врачей-гериатров, врачей общей практики, врачей клинических фармакологов и лиц, осуществляющих уход. У этих пациентов обоснованный целевой уровень САД составляет <150 мм рт.ст., но при снижении САД <130 мм рт.ст. или развитии ортостатической гипотонии интенсивность антигипертензивной терапии должна быть уменьшена вплоть до

отмены по соображениям безопасности, безопасным целевым диапазоном является 130-149 мм рт.ст. [16]. Необходимо выявлять и корректировать другие факторы, которые потенциально могут вносить вклад в снижение АД и ортостатическую гипотонию: мальнутрицию, дегидратацию, другие лекарственные препараты.

Особого внимания заслуживают повышение знаний врачей по вопросам депрескрайбинга антигипертензивных препаратов. Имеются данные наблюдательных программ, которые свидетельствуют о том, что у очень старых пациентов депрескрайбинг не приносит вреда пациенту и может снизить затраты на ведение и уход [67,68].

Рандомизированное исследование Optimising Treatment for Mild Systolic Hypertension in the Elderly (OPTIMISE), проведенное в 69 первичных практиках Англии, включало 569 пациентов 80 лет и старше (средний возраст 84,8 года) с уровнем САД <150 мм рт.ст. на

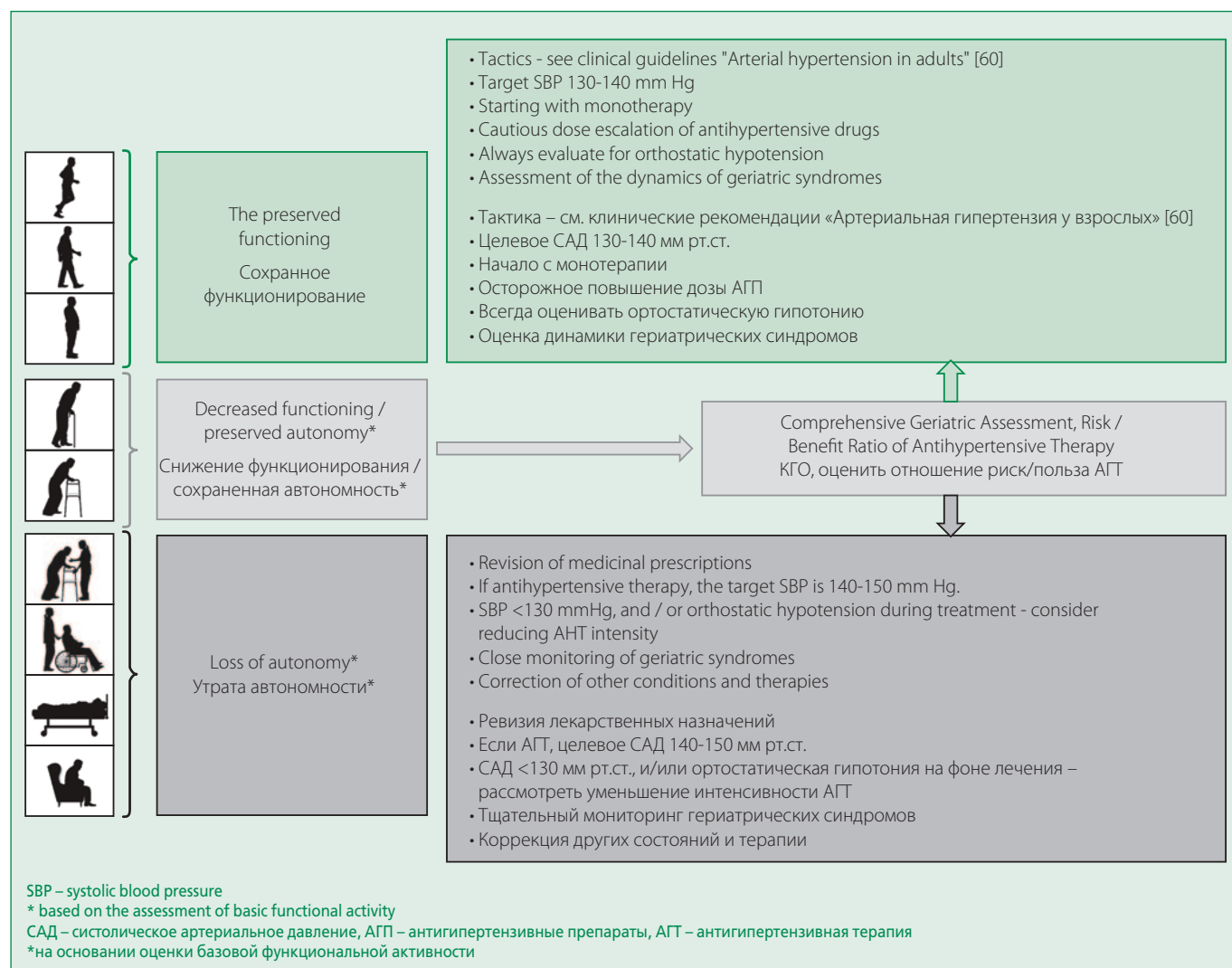


Figure 1. Adaptation of antihypertensive therapy strategies depending on the functional status and autonomy of an elderly patient with hypertension

Рисунок 1. Адаптация стратегий антигипертензивной терапии в зависимости от функционального статуса и автономности пожилого пациента с АГ

Table 3. Evidence base for the use of some antihypertensive drugs in older age groups

Таблица 3. Доказательная база использования некоторых лекарственных препаратов у лиц старших возрастных групп для лечения АГ

Препарат	Исследования
Диуретики	
Гидрохлоротиазид	Первый препарат vs плацебо/отсутствие лечения EWPHE (>60 лет, ИСАГ), STOP Hypertension (70-84 года, средний возраст 76 лет, 17% >80 лет), MRC elderly (65-74 года). Первый препарат vs другие препараты: STOP Hypertension-2 (70-84 года, средний возраст 76 лет, 22% ≥80 лет), ANBP-2 (65-84 года). Второй препарат: SCOPE (70-89 лет), STONE (60-79 лет), SYST-CHINA (≥60 лет, ИСАГ), SYST-EUR (≥60 лет, ИСАГ), LIFE (55-80 лет, средний возраст 67 лет, ЭКГ – ГЛЖ), VALUE (средний возраст 67 лет), FEVER (50-79 лет, средний возраст 61,5 года). В составе фиксированной комбинации vs фиксированная комбинация АК: ACCOMPLISH (возраст ≥55 лет, средний возраст 68 лет, 66% – >65 лет, 40% – >70 лет ИСАГ). В дозах 12,5-25 мг – эффективный и безопасный препарат в моно- и комбинированной терапии для лечения АГ.
Индапамид	Первый препарат vs плацебо: PATS (средний возраст 60 лет, анамнез инсульта), HYVET (≥80 лет, средний возраст 84 года). Второй препарат vs плацебо: PROGRESS (средний возраст 64 года, анамнез инсульта/ТИА). Индапамид SR+периндоприл использовался в двойном-слепом, плацебо-контролируемом исследовании HYVET у автономных, проживающих дома пациентов ≥80 лет. Активная терапия снижала риск сердечно-сосудистых событий и смертности от всех причин. Не выявлено статистически значимого влияния на когнитивные функции.
Хлорталидон	Первый препарат vs плацебо/отсутствие лечения: SHEP (>60 лет, ИСАГ). Первый препарат vs другие препараты: ALLHAT (средний возраст 67 лет, 57% – ≥65 лет). Субанализ ALLHAT (n=22 180, средний возраст 70 лет) при сопоставимой эффективности в отношении риска сердечно-сосудистых событий и смертности, терапия хлорталидоном ассоциировалась с меньшей частотой переломов бедра и таза по сравнению с амлодипином и лизиноприлом [72].
Дигидропиридиновые АК	
Нитрендипин	Первый препарат vs плацебо: SYST-CHINA (≥60 лет, ИСАГ), SYST-EUR (≥60 лет, ИСАГ). Терапия, основанная на нитрендипине, приводила к статистически значимому снижению риска инсульта, сердечно-сосудистых событий, общей смертности (SYST-CHINA, подгруппа с СД в SYST-EUR), риска развития деменции и почечной дисфункции. Среди представителей класса обладает наиболее выраженным эффектом в отношении метаболизма бета-амиоида – субстрата развития болезни Альцгеймера [50].
Фелодипин	Первый препарат+дополнительные препараты для достижения целевого ДАД: HOT (30% старше 65 лет). Первый препарат vs другие препараты: STOP-Hypertension-2 [73]. Второй препарат vs плацебо: FEVER (50-79 лет, средний возраст 61,5 года). Среди представителей класса обладает наиболее выраженным потенциалом антиальдостероновой блокады, что может вносить вклад в уменьшение риска развития отеков и нефропротекцию. В исследовании HOT частота развития отеков не отличалась у пациентов старше и моложе 65 лет [74,75]. Диапазон доз (2,5, 5, 10 мг) позволяет подобрать оптимальную дозировку и достигать контроля АД с меньшими нежелательными эффектами (отеки лодыжек, тахикардия) по сравнению с амлодипином [76].
Лерканидипин	Широко исследован у пациентов 65 лет и старше. По сравнению антигипертензивной эффективности и переносимости различных антагонистов кальция лерканидипин не уступал лацидипину, амлодипину, нифедипину GITS в отношении снижения АД, но характеризовался лучшим профилем переносимости. Обладает нефропротективным потенциалом, особенно при использовании в составе фиксированной комбинации с эналаприлом, снижая альбуминурию и поддерживая СКФ [77].
Амлодипин	Первый препарат vs другие препараты: ALLHAT (средний возраст 67 лет, 57% – ≥65 лет), VALUE (средний возраст 67 лет), ASCOT-BPLA (40-79 лет, средний возраст 64 года, 63% – >60 лет). В составе фиксированной комбинации vs фиксированная комбинация с ГХТ: ACCOMPLISH (возраст ≥55 лет, средний возраст 68 лет, 66% – >65 лет, 40% – >70 лет ИСАГ). Субанализ ALLHAT: амлодипин снижал риск развития подагры по сравнению с лизиноприлом или хлорталидоном у пациентов пожилого возраста [78].
Блокаторы AT1-рецепторов к ангиотензину II	
Лозартан	Первый препарат vs другие препараты: LIFE (55-80 лет, средний возраст 67 лет, ЭКГ – ГЛЖ). Субанализы LIFE у 120 пациентов 75-89 лет: терапия, основанная на лозартане по сравнению с терапией, основанной на атенололе, при равном контроле АД была более эффективной в отношении улучшения когнитивных функций по тестам, оценивающим немедленную и отсроченную память [79]. У пациентов с ИСАГ: терапия, основанная на лозартане по сравнению с терапией, основанной на атенололе, при равном контроле АД была более эффективной в отношении риска инфаркта миокарда, сердечно-сосудистой смертности, смертельного и несмертельного инсульта и общей смертности.
Кандесартан	Первый препарат vs плацебо+не-БРА антигипертензивной терапии: SCOPE (70-89 лет). Терапия, основанная на кандесартане, статистически значимо снижала риск несмертельного инсульта и замедляла снижение когнитивных функций у пациентов с исходно сниженным когнитивным статусом.
Валсартан	Первый препарат vs другие препараты: Val-Syst (60-80 лет, ИСАГ). Сопоставимое снижение АД по сравнению с амлодипином при лучшей переносимости валсартана [80].
Телмисартан	Первый препарат vs плацебо: TRANSCEND (пациенты с непереносимостью ИАПФ, средний возраст 67 лет). Телмисартан vs рамиприл vs телмисартан+рамиприл: ONTARGET (средний возраст 66 лет). При запланированном анализе в подгруппах телмисартан не уступал рамиприлу в отношении снижения риска сердечно-сосудистых исходов у пациентов 65-74 лет и ≥75 лет и характеризовался лучшим профилем переносимости и безопасности [81,82].

Table 3. Evidence base for the use of some antihypertensive drugs in older age groups (continuation)

Таблица 3. Доказательная база использования некоторых лекарственных препаратов у лиц старших возрастных групп для лечения АГ (продолжение)

Ирбесартан	В серии исследований ирбесартана в монотерапии или в комбинации с гидрохлоротиазидом или амлодипином у пациентов 65 лет и старше продемонстрирована высокая антигипертензивная эффективность и переносимость препарата, а также нефропротективный потенциал у пациентов с СД 2 типа [83].
Олмесартан	В серии исследований олмесартана в монотерапии или в комбинации с гидрохлоротиазидом или амлодипином у пациентов 65 лет и старше, включая пациентов с ИСАГ и с нарушенной функцией почек, продемонстрирована высокая антигипертензивная эффективность и переносимость препарата [84-86].
Азилсартан	В серии исследований у пациентов с АГ, критерии включения которых не предусматривали ограничений по возрасту (включались в том числе и пациенты 80 лет и старше) продемонстрирована высокая антигипертензивная эффективность и хорошая переносимость азилсартана в монотерапии и в виде фиксированной комбинации с хлорталидоном [87-89].
Эпросартан	В многоцентровом наблюдательном исследовании OSCAR (28 стран, n=25 745, старше 50 лет, средний возраст 64 года, около 60% >60 лет) терапия эпросартаном при необходимости в комбинации с гидрохлоротиазидом сопровождалась эффективным и хорошо переносимым снижением АД и сохранением когнитивных функций [90].
Ингибиторы АПФ	
Эналаприл	Эффективность и безопасность изучена в широких популяциях пациентов пожилого и старческого возраста. Первый препарат vs другие препараты: STOP Hypertension-2 (70-84 года, средний возраст 76 лет, 22% ≥80 лет), ANBP-2 (65-84 года), Второй препарат: SYST-CHINA (≥60 лет, ИСАГ), SYST-EUR (≥60 лет, ИСАГ)
Лизиноприл	Первый препарат vs другие препараты: ALLHAT (средний возраст 67 лет, 57% – ≥65 лет) Фармакокинетический профиль не изменяется у пациентов пожилого возраста, в том числе при назначении в комбинации с гидрохлоротиазидом [91,92].
Периндоприл	Первый препарат + индапамид vs плацебо: PROGRESS (средний возраст 64 года, анамнез инсульта/ТИА). Второй препарат vs плацебо: HYVET (≥80 лет, средний возраст 84 года). Второй препарат vs другие препараты: ASCOT-BPLA (40-79 лет, средний возраст 64 года, 63% – >60 лет).
Зофеноприл	В серии исследований у пациентов с АГ ≥65 лет продемонстрирована высокая антигипертензивная эффективность и хорошая переносимость зофеноприла в монотерапии и в комбинации с гидрохлоротиазидом [93,94].

АГ – артериальная гипертензия, ИСАГ – изолированная систолическая артериальная гипертензия, ЭКГ – электрокардиограмма, ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка, АК – антагонист кальция, ТИА – транзиторная ишемическая атака, СД – сахарный диабет, ДАД – диастолическое артериальное давление, АД – артериальное давление, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, ГХТ – гидрохлоротиазид, БРА – блокатор рецепторов ангиотензина II, ИАПФ – ингибитор ангиотензинпревращающего фермента

фоне 2 и более антигипертензивных препаратов, которые были рандомизированы 1:1 для продолжения терапии или контролируемой отмены 1 препарата. Через 12 нед уменьшение интенсивности антигипертензивной терапии сохранилось у 66,3% пациентов, 86,4% пациентов в группе вмешательства и 87,7% в группе контроля сохранили уровень САД <150 мм рт.ст. через 12 нед, уровень САД был 3,4 мм рт.ст. выше в группе вмешательства. Таким образом, уменьшение количества антигипертензивных препаратов не привело к значительному ухудшению контроля АД или изменению переносимости антигипертензивной терапии [69].

Необходимо продолжение исследований для изучения эффективности и безопасности стратегий депрескрайбинга антигипертензивной терапии у пациентов со старческой астенией, значительным снижением функционального статуса и утратой автономности. В настоящее время нет данных РКИ по применению антигипертензивных препаратов у данного профиля пациентов. Такие исследования необходимы, поскольку врачи, наблюдающие пациента (врачи общей практики, врачи-терапевты), как правило скептически настроены и обеспокоены снижением интенсивности сердечно-

сосудистой терапии. Повторно подчеркнем необходимость тесного взаимодействия и сотрудничества между врачом общей практики, терапевтом участковым, гериатром, кардиологом, клиническим фармакологом, средним медицинским персоналом для модификации практики назначения и отмены лекарственных препаратов у этой сложной группы высоко уязвимых пациентов.

Несомненно, при отмене лекарств требуется тщательнейшее наблюдение за пациентами. Необходимо получение надежных данных методически грамотно спланированных регистров, наблюдательных исследований, больших проспективных когорт, а самое главное – контролируемых исследований у пациентов с тяжелой старческой астенией.

Немедикаментозные меры лечения АГ

В отношении немедикаментозных мер снижения АД, эффективность которых хорошо документирована для пациентов более молодого возраста, очень мало данных у пациентов с АГ после 80 лет.

Некоторые из предлагаемых изменений образа жизни, включая снижение массы тела, DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension) или средиземномор-

Table 4. The most frequent adverse events in the use of antihypertensive drugs in older patients
Таблица 4. Наиболее частые нежелательные явления при применении антигипертензивных препаратов у лиц старшего возраста

Класс препаратов	Нежелательные явления	Комментарии
Дигидропиридиновые антагонисты кальция	Симптомы симпатической активации (покраснение лица, головная боль, тахикардия) встречаются реже, чем у молодых пациентов.	Отеки нижних конечностей чаще, чем у молодых, ввиду наличия большого количества дополнительных факторов, приводящих к отекам. Отеки нижних конечностей могут быть ошибочно интерпретированы как сердечная недостаточность. Отеки нижних конечностей могут вносить вклад в снижение социальной и физической активности с практической точки зрения (трудность надевания обуви).
Недигидропиридиновые антагонисты кальция	Брадикардия, атриовентрикулярная блокада, ухудшение сердечной недостаточности, запоры (верапамил), слабость, одышка	Дилтиазем может вызывать отеки нижних конечностей, что не характерно для верапамила. Запоры, ассоциированные с верапамилом, могут представлять серьезную проблему у очень старых пациентов, приводя к фекальной блокаде кишечника с тошнотой, анорексией, делирием и функциональному снижению.
Диуретики	Гипонатриемия, гипокалиемия, гиперурикемия и обострения подагры, гипотония, дегидратация	Все диуретики должны титроваться в соответствии со статусом волеми, оценка которой может быть затруднительной у старых «дряхлах» пациентов. После каждого изменения дозы необходимо оценивать креатинин и электролиты. Повышение риска тяжелой гипонатриемии при назначении совместно с селективными ингибиторами обратного захвата серотонина. Риск нарастания недержания мочи, что в свою очередь повышает риск социальной изоляции. Пациенты могут избегать приема диуретиков, опасаясь ограничения выхода из дома. Эффективность и безопасность индапамида изучена в РКИ у пациентов 80 лет и старше. Низкие дозы (до 25 мг/сут) гидрохлортиазида эквивалентны по эффективности и переносимости. Петлевые диуретики не показаны для лечения АГ, если СКФ выше 30 мл/мин/1,73м ² , используются при сочетании АГ с ХСН.
Ингибиторы АПФ	Сухой кашель, гиперкалиемия, сыпь, ангионевротический отек, головокружение, слабость, острое повреждение почек	Избегать при подозрении на дегидратацию, не проводить одновременное повышение дозы диуретика с началом/повышением дозы ИАПФ в виду риска ухудшения функции почек. Регулярный контроль креатинина и уровня калия сыворотки. Не комбинировать с БРА. Соблюдать осторожность при комбинировании с антагонистами минералокортикоидных рецепторов в виду повышения риска гиперкалиемии.
БРА	Гиперкалиемия, сыпь, головокружение, слабость, острое повреждение почек	То же, что и для ИАПФ. Не комбинировать с ИАПФ. Соблюдать осторожность при комбинировании с антагонистами минералокортикоидных рецепторов в виду повышения риска гиперкалиемии.
Бета-адреноблокаторы	Брадикардия, декомпенсация сердечной недостаточности, периферическая вазоконстрикция, бронхоспазм, слабость, депрессия, головокружение, спутанность, гипогликемия	Слабость, являющаяся многофакторной у пожилых пациентов, может усиливаться. Ночные кошмары, нарушения сна, депрессия и спутанность могут наблюдаться при использовании препаратов, проникающих через ГЭБ. Усугубление нарушений сердечной проводимости. С осторожностью использовать совместно с ингибиторами ацетилхолинэстеразы в виду риска брадикардии.
Антагонисты минералокортикоидных рецепторов	Гиперкалиемия, гипонатриемия, нарушения со стороны ЖКТ, включая спазмы и диарею, гинекомастия	Не должны назначаться при СКФ <30 мл/мин/1,73м ² . Мониторировать уровень креатинина и калия сыворотки при каждом изменении дозы.
Альфа-адреноблокаторы	Головокружение, слабость, тошнота, недержание мочи, ортостатическая гипотония, синкопы	Обычно не показаны для лечения АГ. Риск гипотонии, ортостатической гипотонии, синкопе.
Агонисты центральных альфа-адренорецепторов	Загруженность, сухость во рту, запоры, депрессия, тревожность, слабость, задержка или недержание мочи, ортостатическая гипотония, спутанность, делирий	Высокий риск делирия. Усугубление депрессии (в том числе с ошибочной диагностикой когнитивных расстройств).

АГ – артериальная гипертензия, РКИ – рандомизированные клинические исследования, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, БРА – блокатор рецепторов ангиотензина II, ИАПФ – ингибитор ангиотензинпревращающего фермента, ГЭБ – гематоэнцефалический барьер, ЖКТ – желудочно-кишечный тракт, СКФ – скорость клубочковой фильтрации

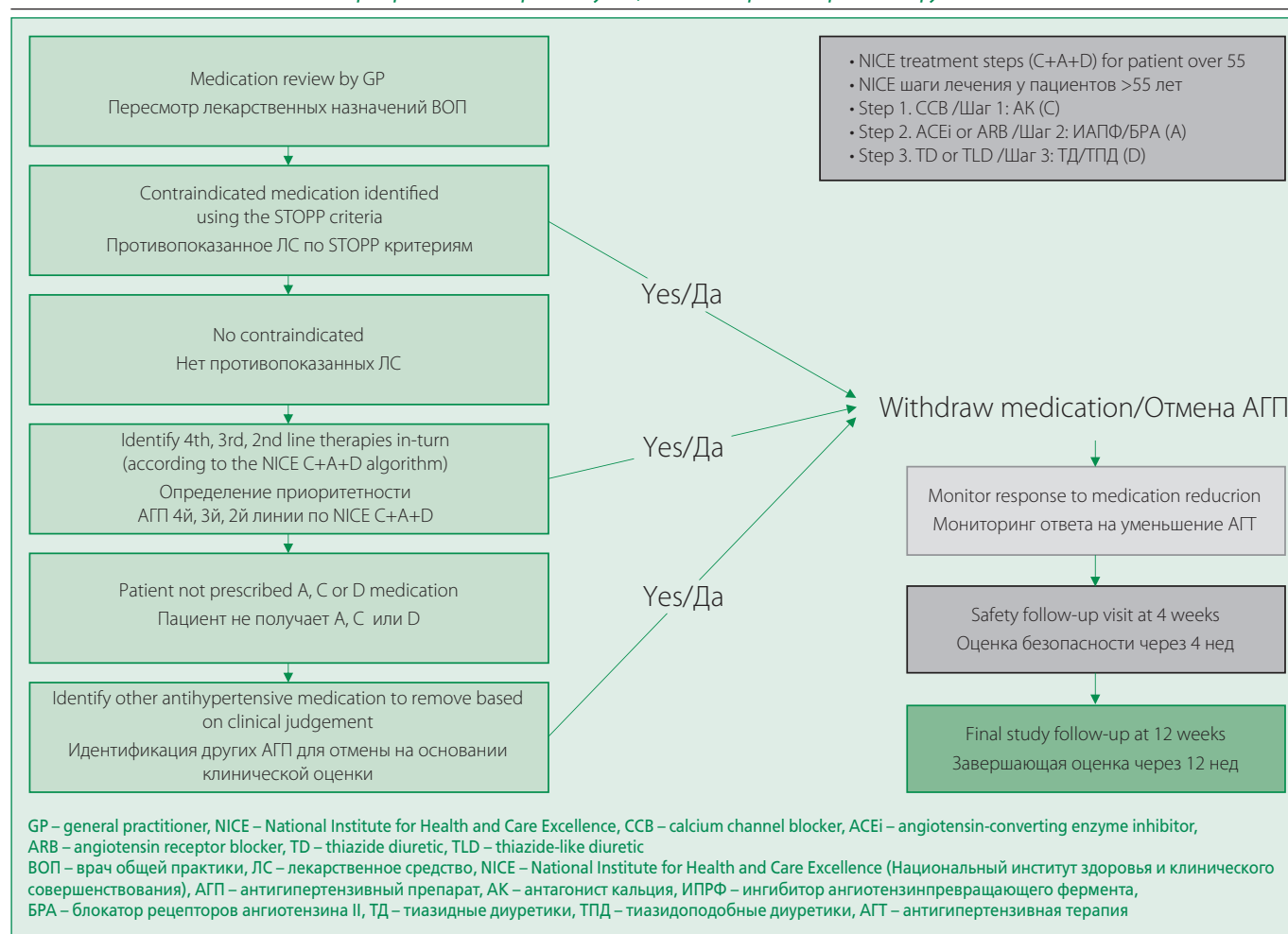


Figure 2. Algorithm for antihypertensive therapy deprescribing in elderly and senile patients [69]

Рисунок 2. Алгоритм уменьшения интенсивности (депрескрайбинга) антигипертензивной терапии у пациентов пожилого и старческого возраста [69]

скую диету, ограничение потребления соли, физическую активность, умеренное потребление алкоголя могут быть не вполне применимы и даже опасны у пациентов после 80 лет. Так снижение массы тела у пациентов старше 80 лет легко приводит к утрате мышечной массы и функции мышц (саркопении) и может даже привести к кахексии, если одновременно не проводится интенсивная программа физических тренировок и не вводится адекватное потребление белка [70]. Значительное уменьшение потребление соли может привести к гипонатриемии, мальнутриции и ортостатической гипотонии с увеличением риска падений [16]. Физическая активность, адаптированная к функциональным возможностям пожилого человека и его/ее предпочтениям, имеет огромное значение, даже если ее объем не достигает рекомендованного уровня, который един для пожилых и молодых пациентов [71]. Наконец, от чрезмерного потребления алкоголя следует отказаться не только и не столько из-за его прессорного эффекта, сколько из-за увеличения риска падений и нарушения сознания [16].

Медикаментозная терапия

У пожилых пациентов полипрагмазия, включая антигипертензивную терапию, - частое явление, а проблемы, ассоциированные с приемом лекарственных препаратов, прямо пропорциональны количеству лекарств. В связи с этим должно быть правилом начало лечения с монотерапии в низких дозах [16,42,43,56,60].

Для лечения АГ у пациентов пожилого возраста большинство международных руководств предлагают те же пять основных классов антигипертензивных препаратов, что и для более молодых: тиазидные/тиазидоподобные диуретики, антагонисты кальция, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, БРА и бета-адреноблокаторы (табл. 3, 4). Предпочтение отдается антагонисты кальция и тиазидоподобные диуретики при ИСАГ и отсутствии особых показаний для назначения других классов. Бета-адреноблокаторы рекомендуется использовать при наличии особых клинических ситуаций (ишемическая болезнь сердца, стенокардия, сердечная недостаточность с низкой

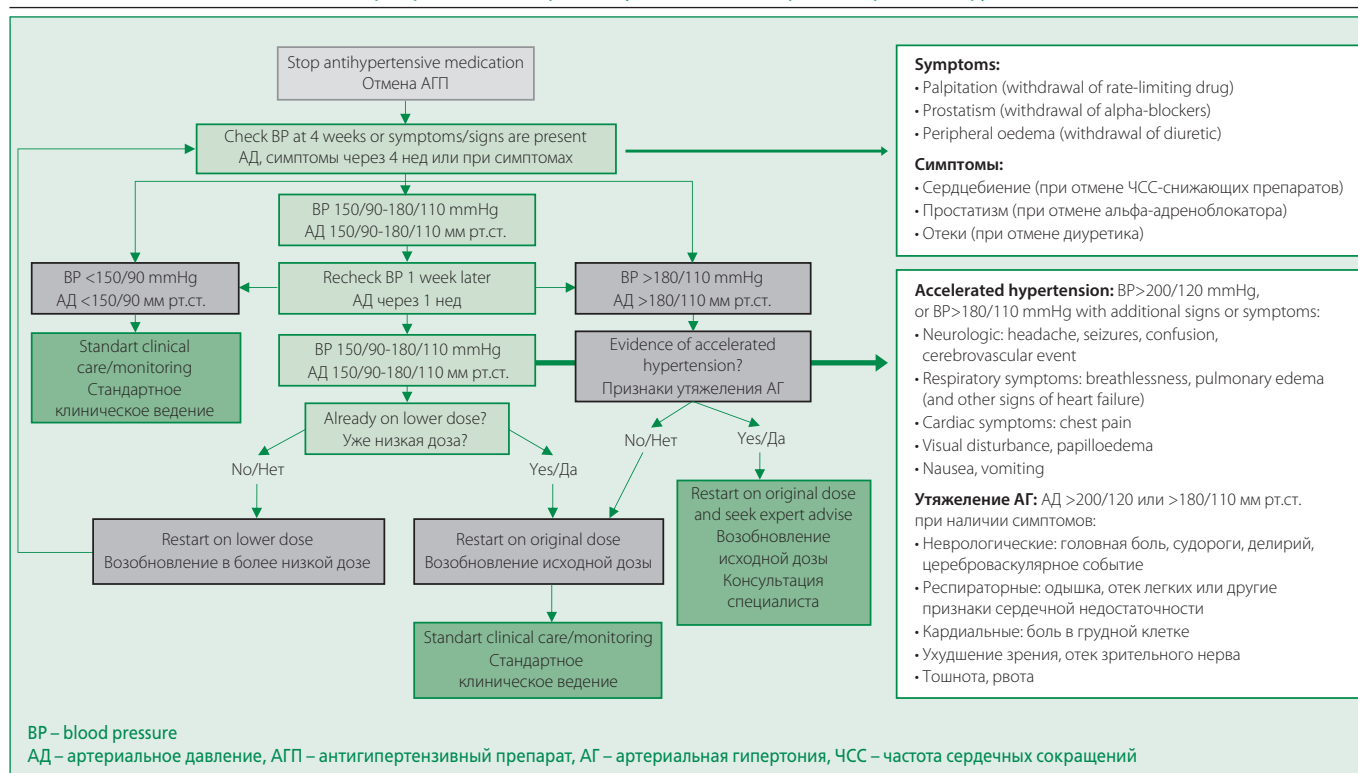


Figure 3. Algorithm for monitoring the safety of antihypertensive therapy deprescribing in elderly and senile patients [69]
Рисунок 3. Алгоритм контроля безопасности уменьшения антигипертензивной терапии (депрескрайбинга) у пациентов пожилого и старческого возраста [69]

фракцией выброса, при этом небиволол доказал свою эффективность в отношении снижения риска смерти и госпитализации [95].

Начинать терапию рекомендуется с половины традиционной стартовой дозы и медленно титровать дозу препарата, не торопясь переходить на комбинированную терапию. С этой целью удобно использовать лекарственные препараты с возможностью титрования доз. Например, лекарственная форма индапамида в виде делимой таблетки позволяет использовать четыре дозы препарата – 0,625, 1,25, 1,875 и 2,5 мг в сутки и тем самым тщательно подобрать дозу с оптимальным соотношением переносимость/эффективность, применять препарат в виде свободной комбинации с препаратами, у которых нет фиксированных комбинаций с индапамидом (например, в комбинации с БРА, нитрендипином и др.), а также управлять уменьшением интенсивности антигипертензивной терапии при необходимости.

Переход на двухкомпонентную комбинированную терапию для достижения контроля АД может быть рассмотрен только после тщательной оценки пациента, когда в данной клинической ситуации ожидаемая польза превосходит потенциальный риск. Третий препарат может быть добавлен при необходимости после повторного анализа всех лекарственных назначений во избежание нежелательных лекарственных реакций. У пациентов 80 лет и старше с огромной осторожностью

следует назначать комбинацию более трех антигипертензивных препаратов [16,42,43].

При снижении САД < 130 мм рт.ст. (или в некоторых случаях при более высоком уровне САД, если врач считает, что данный уровень АД ассоциирован с прогрессированием гериатрических синдромов и целесообразно его повышение) может быть рассмотрено контролируемое уменьшение интенсивности (депрескрайбинг) антигипертензивной терапии, для практической реализации которого может использован алгоритм, применявшийся в исследовании OPTIMISE (рис. 2 и 3) [69].

Оценка безопасности и эффективности лечения должна быть регулярной и учитывать все потенциальные нежелательные эффекты антигипертензивных препаратов и их влияние на функциональный статус и качество жизни пожилого пациента. В таблице 4 суммированы наиболее частые нежелательные эффекты антигипертензивных препаратов и предупреждающие меры, использование которых следует рассматривать у пожилых людей. Следует всегда помнить, что в этой популяции лекарственные нежелательные эффекты встречаются чаще, являются более тяжелыми и менее специфичными, чем у более молодых людей. Так, все антигипертензивные препараты могут привести к слабости, спутанности сознания/делирию, ортостатической гипотонии и падениям.

Заключение

Остается открытым вопрос, должна ли антигипертензивная терапия меняться у пациентов старшего возраста, прежде всего после 80 лет с учетом их функционального резерва и выраженности старческой астении. Хронологический возраст не должен быть главным критерием адаптации терапевтических стратегий в виду значительной гетерогенности ско-

рости и последствий старения у пожилых людей. С этой целью гериатры предлагают оценку функционального статуса и старческой астении с использованием методологии комплексной гериатрической оценки.

Отношения и Деятельность: нет.

Relationships and Activities: none.

References / Литература

1. Vasan RS, Beiser A, Seshadri S, et al. Residual lifetime risk for developing hypertension in middle-aged women and men: the Framingham Heart Study. *JAMA*. 2002;287:1003-10. DOI:10.1001/jama.287.8.1003.
2. Federal State Statistics Service. Demographics [Cited 04/14/2021]. Available at: <https://rosstat.gov.ru/folder/12781> (In Russ.) [Федеральная служба государственной статистики. Демография [Цитировано 14.04.2021]. Доступно на: <https://rosstat.gov.ru/folder/12781>].
3. Cherubini A, Del Signore S, Ouslander J, et al. Fighting against age discrimination in clinical trials. *J Am Geriatr Soc*. 2010;58:1791-6. DOI:10.1111/j.1532-5415.2010.03032.x.
4. van der Cammen TJ, Rajkumar C, Onder G, et al. Drug cessation in complex older adults: time for action. *Age Ageing*. 2014;43:20-5. DOI:10.1093/ageing/afu166.
5. Mitchell GF, Lacourciere Y, Ouellet JP, et al. Determinants of elevated pulse pressure in middle-aged and older subjects with uncomplicated systolic hypertension: the role of proximal aortic diameter and the aortic pressure-flow relationship. *Circulation*. 2003;108:1592-8. DOI:10.1161/01.CIR.0000093435.04334.1F.
6. Boddaert J, Tamim H, Verry M, Belmin J. Arterial stiffness is associated with orthostatic hypotension in elderly subjects with history of falls. *J Am Geriatr Soc*. 2004;52:568-72. DOI:10.1111/j.1532-5415.2004.52163.x.
7. Agnoletti D, Valbusa F, Labat C, et al.; PARTAGE Study Investigators. Evidence for a prognostic role of orthostatic hypertension on survival in a very old institutionalized population. *Hypertension*. 2016;67:191-6. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.06386.
8. Sung J, Choi SH, Choi YH, et al. The relationship between arterial stiffness and increase in blood pressure during exercise in normotensive persons. *J Hypertens*. 2012;30:587-91. DOI:10.1097/HJH.0b013e32832834f41b1.
9. Uetani E, Tabara Y, Igase M, et al. Postprandial hypertension, an overlooked risk marker for arteriosclerosis. *Atherosclerosis*. 2012;224:500-5. DOI:10.1016/j.atherosclerosis.2012.07.015.
10. Liu YP, Gu YM, Thijs L, et al. Do level and variability of systolic blood pressure predict arterial properties or vice versa? *J Hum Hypertens*. 2014;28:316-22. DOI:10.1038/jhh.2013.106.
11. Angelousi A, Girerd N, Benetos A, et al. Association between orthostatic hypotension and cardiovascular risk, cerebrovascular risk, cognitive decline and falls as well as overall mortality: a systematic review and meta-analysis. *J Hypertens*. 2014;32:1562-71. DOI:10.1097/HJH.0000000000000235.
12. Mol A, Bui Hoang PTS, Sharmin S, et al. Orthostatic Hypotension and Falls in Older Adults: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Am Med Dir Assoc*. 2019;20(5):589-97.e5. DOI:10.1016/j.jamda.2018.11.003.
13. Lipsitz LA. A 91-year-old woman with difficult-to-control hypertension: a clinical review. *JAMA*. 2013;310:1274-80. DOI:10.1001/jama.2013.277027.
14. Agnoletti D, Valbusa F, Labat C, et al.; PARTAGE Study Investigators. Evidence for a prognostic role of orthostatic hypertension on survival in a very old institutionalized population. *Hypertension*. 2016;67:191-6. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.06386.
15. Khattar RS, Swales JD, Dore C, et al. Effect of aging on the prognostic significance of ambulatory systolic, diastolic, and pulse pressure in essential hypertension. *Circulation*. 2001;104:783-9. DOI:10.1161/hc3201.094227.
16. Benetos A, Petrovic M, Strandberg T. Hypertension Management in Older and Frail Older Patients. *Circ Res*. 2019;124(7):1045-60. DOI:10.1161/CIRCRESAHA.118.313236.
17. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, et al.; Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet*. 2002;360:1903-13. DOI:10.1016/S0140-6736(02)11911-8.
18. Zhang WB, Pincus Z. Predicting all-cause mortality from basic physiology in the Framingham Heart Study. *Aging Cell*. 2016;15:39-48. DOI:10.1111/acel.12408.
19. Elias MF, Wolf PA, D'Agostino RB, et al. Untreated blood pressure level is inversely related to cognitive functioning: the Framingham Study. *Am J Epidemiol*. 1993;138:353-64. DOI:10.1093/oxford-journals.aje.a116868.
20. Qiu C, Winblad B, Fratiglioni L. The age-dependent relation of blood pressure to cognitive function and dementia. *Lancet Neurol*. 2005;4:487-99. DOI:10.1016/S1474-4422(05)70141-1.
21. Launer LJ, Ross GW, Petrovitch H, et al. Midlife blood pressure and dementia: the Honolulu-Asia aging study. *Neurobiol Aging*. 2000;21:49-55. DOI:10.1016/S0197-4580(00)00096-8.
22. Skoog I, Lernfelt B, Landahl S, et al. 15-year longitudinal study of blood pressure and dementia. *Lancet*. 1996;347:1141-5. DOI:10.1016/S0140-6736(96)90608-x.
23. Tzourio C, Dufouil C, Ducimetiere P, Alperovitch A. Cognitive decline in individuals with high blood pressure: a longitudinal study in the elderly. EVA Study Group. *Epidemiology of Vascular Aging. Neurology*. 1999;53:1948-52. DOI:10.1212/wnl.53.9.1948.
24. Baumgart M, Snyder HM, Carrillo MC, et al. Summary of the evidence on modifiable risk factors for cognitive decline and dementia: a population-based perspective. *Alzheimers Dement*. 2015;11:718-26. DOI:10.1016/j.jalz.2015.05.016.
25. Walker KA, Sharrett AR, Wu A, et al. Association of Midlife to Late-Life Blood Pressure Patterns. *JAMA*. 2019;322(6):535-45.
26. Langer RD, Ganiats TG, Barrett-Connor E. Paradoxical survival of elderly men with high blood pressure. *BMJ*. 1989;298:1356-7.
27. van Hateren KJ, Landman GW, Kleefstra N, et al. Lower blood pressure associated with higher mortality in elderly diabetic patients (ZODIAC-12). *Age Ageing*. 2010;39:603-9. DOI:10.1093/ageing/afq080.
28. Ronnback M, Isomaa B, Fagerudd J, et al.; Botnia Study Group. Complex relationship between blood pressure and mortality in type 2 diabetic patients: a follow-up of the Botnia Study. *Hypertension*. 2006;47:168-73. DOI:10.1161/01.HYP.0000199667.30253.b7.
29. Boshuizen HC, Izaks GJ, van Buuren S, Ligthart GJ. Blood pressure and mortality in elderly people aged 85 and older: community based study. *BMJ*. 1998;316:1780-4. DOI:10.1136/bmj.316.7147.1780.
30. Satish S, Zhang DD, Goodwin JS. Clinical significance of falling blood pressure among older adults. *J Clin Epidemiol*. 2001;54:961-7.
31. Rogers MA, Ward K, Gure TR, et al. Blood pressure trajectories prior to death in patients with diabetes. *Diabetes Care*. 2011;34:1534-39. DOI:10.2337/dc11-0441.
32. Benetos A, Gautier S, Labat C, et al. Mortality and cardiovascular events are best predicted by low central/peripheral pulse pressure amplification but not by high blood pressure levels in elderly nursing home subjects: the PARTAGE (Predictive Values of Blood Pressure and Arterial Stiffness in Institutionalized Very Aged Population) study. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60:1503-11. DOI:10.1016/j.jacc.2012.04.055.
33. Aparicio LS, Thijs L, Boggia J, et al.; International Database on Home Blood Pressure in Relation to Cardiovascular Outcome (IDHOCO) Investigators. Defining thresholds for home blood pressure monitoring in octogenarians. *Hypertension*. 2015;66:865-73. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.05800.
34. Benetos A, Labat C, Rossignol P, et al. Treatment with multiple blood pressure medications, achieved blood pressure, and mortality in older nursing home residents: the PARTAGE study. *JAMA Intern Med*. 2015;175:989-95. DOI:10.1001/jamainternmed.2014.8012.
35. Mossello E, Pieraccini M, Nesti N, et al. Effects of low blood pressure in cognitively impaired elderly patients treated with antihypertensive drugs. *JAMA Intern Med*. 2015;175:578-85. DOI:10.1001/jamainternmed.2014.8164.
36. Streit S, Poortvliet RKE, Gussekloo J. Lower blood pressure during antihypertensive treatment is associated with higher all-cause mortality and accelerated cognitive decline in the oldest-old-data from the Leiden 85-plus Study. *Age Ageing*. 2018;47(4):545-50. DOI:10.1093/ageing/afy072.
37. Park SK, Park SK, Lee DY, et al. Comparing the clinical efficacy of resting and antihypertensive medication in patients of hypertensive urgency: a randomized, control trial. *Journal of Hypertension*. 2017;35:1474-80. DOI:10.1097/HJH.000000000000134.
38. van den Born BH, Lip GYH, Brguljan-Hitij J, et al. ESC Council on hypertension position document on the management of hypertensive emergencies. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2019;5(1):37-46. DOI:10.1093/ehjcvp/pty032.
39. Peixoto AJ. Acute Severe Hypertension. *N Engl J Med* 2019;381:1843-52. DOI:10.1056/NEJMcp1901117.
40. Campos CL, Herring CT, Ali AN, et al. Pharmacologic Treatment of Hypertensive Urgency in the Outpatient Setting: A Systematic Review. *J Gen Intern Med*. 2018;33(4):539-50. DOI:10.1007/s11606-017-4277-6.
41. Tkacheva ON, Kotovskaya YuV, Eruslanova KA. Hypertensive Crisis in the Elderly Patients. *Kardiologiya*. 2020;60(5):128-35 (In Russ.) [Ткачева О.Н., Котовская Ю.В., Ерусланова К.А. Гипертонический криз у лиц пожилого возраста. *Кардиология*. 2020;60(5):128-35]. DOI:10.18087/cardio.2020.5.n1121.
42. Tkacheva ON, Kotovskaya YuV, Runikhina NK, et al. Clinical guidelines on frailty. *Russian Journal of Geriatric Medicine*. 2020;(1):11-46 (In Russ.) [Ткачева О.Н., Котовская Ю.В., Рунихина Н.К., и др. Клинические рекомендации «Старческая астения». *Российский Журнал Гериатрической Медицины*. 2020;(1):11-46. DOI:10.37586/2686-8636-1-2020-11-46.
43. Tkacheva ON, Kotovskaya YuV, Runikhina NK, et al. Clinical guidelines frailty. Part 2. *Russian Journal of Geriatric Medicine*. 2020;(2):115-30 (In Russ.) [Ткачева О.Н., Котовская Ю.В., Рунихина Н.К., и др. Клинические рекомендации «Старческая астения». Часть 2. *Российский Журнал Гериатрической Медицины*. 2020;(2):115-30]. DOI:10.37586/2686-8636-2-2020-115-130.

44. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, et al.; HYVET Study Group. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med*. 2008;358:1887-98. DOI:10.1056/NEJMoa0801369
45. Williamson JD, Supiano MA, Applegate WB, et al.; SPRINT Research Group. Intensive vs standard blood pressure control and cardiovascular disease outcomes in adults aged ≥ 75 years: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2016;315:2673-82. DOI:10.1001/jama.2016.7050.
46. Warwick J, Falaschetti E, Rockwood K, et al. No evidence that frailty modifies the positive impact of antihypertensive treatment in very elderly people: an investigation of the impact of frailty upon treatment effect in the Hypertension in the Very Elderly Trial (HYVET) study, a double-blind, placebo-controlled study of antihypertensives in people with hypertension aged 80 and over. *BMC Med*. 2015;13:78. DOI:10.1186/s12916-015-0328-1.
47. Leung AA, Daskalopoulou SS, Dasgupta K, et al.; Hypertension Canada. Hypertension Canada's 2017 guidelines for diagnosis, risk assessment, prevention, and treatment of hypertension in adults. *Can J Cardiol*. 2017;33:557-576. DOI:10.1016/j.cjca.2017.03.005.
48. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension*. 2018;71:1269-324. DOI:10.1161/HYP.0000000000000066.
49. Strandberg T, Benetos A. Successful SPRINT hypertension trial does not cover all older patients. *Eur Geriatr Med*. 2017;8:279-80.
50. Forette F, Seux M, Staessen J, et al. Prevention of dementia in a randomised double blind placebo controlled systolic hypertension in Europe (Syst-Eur) trial. *Lancet*. 1998;352:1347-51. DOI:10.1016/S0140-6736(98)03086-4.
51. Lithell H, Hansson L, Skoog I, et al.; SCOPE Study Group. The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE): principal results of a randomized double-blind intervention trial. *J Hypertens*. 2003;21(5):875-86. DOI:10.1097/00004872-200305000-00011.
52. Saxby BK, Harrington F, Wesnes K, et al. Candesartan and cognitive decline in older patients with hypertension: a substudy of the SCOPE trial. *Neurology*. 2008;70(19 Pt 2):1858-66. DOI:10.1212/01.wnl.0000311447.85948.78.
53. Lebouvier T, Chen Y, Duriez P, et al. Antihypertensive agents in Alzheimer's disease: beyond vascular protection. *Expert Rev Neurother*. 2020;20(2):175-87. DOI:10.1080/14737175.2020.1708195.
54. 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;7:683-9. DOI:10.1016/S1474-4422(08)70143-1.
55. SPRINT MIND Investigators for the SPRINT Research Group, Williamson JD, Pajewski NM, Auchus AP. Effect of intensive vs standard blood pressure control on probable dementia: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2019;321:553-61. DOI:10.1001/jama.2018.21442.
56. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al.; Authors/Task Force Members. 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 and the European Society of Hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *J Hypertens*. 2018;36(10):1953-2041. DOI:10.1097/HJH.0000000000001940.
57. Qaseem A, Wilt TJ, Rich R, et al.; Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians and the Commission on Health of the Public and Science of the American Academy of Family Physicians. Pharmacologic treatment of hypertension in adults aged 60 years or older to higher versus lower blood pressure targets: a clinical practice guideline from the American College of Physicians and the American Academy of Family Physicians. *Ann Intern Med*. 2017;166:430-7. DOI:10.7326/M16-1785.
58. Jones NR, McCormack T, Constanti M, McManus RJ. Diagnosis and management of hypertension in adults: NICE guideline update 2019. *British Journal of General Practice*. 2020;70(691):90-1. DOI:10.3399/bjgp20X708053.
59. Kernick D. Clinical assessment and management of multimorbidity: NICE guideline. *Br J Gen Pract*. 2017;67(658):235-6. DOI:10.3399/bjgp17X690857.
60. Arterial hypertension in adults. Clinical practice guidelines [cited by Apr 12, 2021]. Available from: http://cr.rosminzdrav.ru/recomend/62_1 (In Russ.). [Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации [цитировано 12.04.2021]. Доступно на: http://cr.rosminzdrav.ru/recomend/62_1].
61. Pilotto A, Noale M, Maggi S, et al. Hypoglycemia is independently associated with multidimensional impairment in elderly diabetic patients. *Biomed Res Int*. 2014;2014:906103. DOI:10.1155/2014/906103.
62. Butrous H, Hummel SL. Heart failure in older adults. *Can J Cardiol*. 2016;32:1140-7. DOI:10.1016/j.cjca.2016.05.005.
63. Stortecky S, Schoenenberger AW, Moser A, et al. Evaluation of multidimensional geriatric assessment as a predictor of mortality and cardiovascular events after transcatheter aortic valve implantation. *JACC Cardiovasc Interv*. 2012;5:489-96. DOI:10.1016/j.jcin.2012.02.012.
64. Afilaio J, Eisenberg MJ, Morin JF, et al. Gait speed as an incremental predictor of mortality and major morbidity in elderly patients undergoing cardiac surgery. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56:1668-76. DOI:10.1016/j.jacc.2010.06.039.
65. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. The Task Force for the management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2016;37:2893-962. DOI:10.1093/eurheartj/ehw210.
66. Kotovskaya YV, Tkacheva ON, Sergienko IV. Lipid-Lowering Therapy for Primary Cardiovascular Prevention in Older Adults. Consensus Statement of the Russian Association of Gerontologists and Geriatricians, National Society on Atherosclerosis, Russian Society of Cardiology, Association of Clinical Pharmacologists. *Kardiologiya*. 2020;60(6):119-32 (In Russ.). [Котовская Ю.В., Ткачева О.Н., Сергиенко И.В. Липидснижающая терапия для первичной профилактики у пациентов 75 лет и старше. Консенсус экспертов Российской ассоциации геронтологов и гериатров, Национального общества по изучению атеросклероза, Российского кардиологического общества, Ассоциации клинических фармакологов. *Кардиология*. 2020;60(6):119-32. DOI:10.18087/cardio.2020.6.n1037.
67. Gnjjid D, Le Couteur DG, Kouladjian L, Hilmer SN. Deprescribing trials: methods to reduce polypharmacy and the impact on prescribing and clinical outcomes. *Clin Geriatr Med*. 2012;28:237-53. DOI:10.1016/j.cger.2012.01.006.
68. Iyer S, Naganathan V, McLachlan AJ, Le Couteur DG. Medication withdrawal trials in people aged 65 years and older: a systematic review. *Drugs Aging*. 2008;25:1021-31. DOI:10.2165/0002512-200825120-00004.
69. Sheppard JP, Burt J, Lown M, et al.; OPTIMISE Investigators. Effect of Antihypertensive Medication Reduction vs Usual Care on Short-term Blood Pressure Control in Patients With Hypertension Aged 80 Years and Older: The OPTIMISE Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2020;323(20):2039-51. DOI:10.1001/jama.2020.4871.
70. Villareal DT, Aguirre L, Gurney AB, et al. Aerobic or resistance exercise, or both, in dieting obese older adults. *N Engl J Med*. 2017;376:1943-55. DOI:10.1056/NEJMoa1616338.
71. Sparling PB, Howard BJ, Dunstan DW, Owen N. Recommendations for physical activity in older adults. *BMJ*. 2015;350:h100. DOI:10.1136/bmj.h100.
72. Puttnam R, Davis BR, Pressel SL, et al. Association of 3 Different Antihypertensive Medications With Hip and Pelvic Fracture Risk in Older Adults: Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med*. 2017;177(1):67-76. DOI:10.1001/jamainternmed.2016.6821.
73. Ekblom T, Linjer E, Hedner T, et al. Cardiovascular events in elderly patients with isolated systolic hypertension. A subgroup analysis of treatment strategies in STOP-Hypertension-2. *Blood Pressure*. 2004;13(3):137-41. DOI:10.1080/08037050410014944.
74. Hansson L, Zanchetti A. The Hypertension Optimal Treatment (HOT) Study: 12-month Data on Blood Pressure and Tolerability. With Special Reference to Age and Gender. *Blood Pressure*. 1995;4(5):313-9. DOI:10.3109/08037059509077613.
75. Hansson L, Zanchetti A. The Hypertension Optimal Treatment (HOT) Study: 12-month Data on Blood Pressure and Tolerability. With Special Reference to Age and Gender. *Blood Pressure*. 1997;6(5):313-7. DOI:10.3109/08037059709062088.
76. Schaefer RM, Aldons PM, Burgess ED, et al. Improved tolerability of felodipine compared with amlodipine in elderly hypertensives: a randomised, double-blind study in 535 patients, focusing on vasodilatory adverse events. The International Study Group. *Int J Clin Pract*. 1998;52(6):381-6.
77. Grassi G, Robles NR, Seravalle G, Fici F. Lercanidipine in the Management of Hypertension: An Update. *J Pharmacol Pharmacother*. 2017;8(4):155-65. DOI:10.4103/jpp.JPP_34_17.
78. Juraschek SP, Simpson LM, Davis BR, et al. The effects of antihypertensive class on gout in older adults: secondary analysis of the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. *J Hypertens*. 2020;38(5):954-60. DOI:10.1097/HJH.0000000000002359.
79. Fogari R, Mugellini A, Zoppi A, et al. Influence of losartan and atenolol on memory function in very elderly hypertensive patients. *J Hum Hypertens*. 2003;17(11):781-5. DOI:10.1038/sj.jhh.1001613.
80. Malacco E, Vari N, Capuano V, et al.; Val-Syst study. A randomized, double-blind, active-controlled, parallel-group comparison of valsartan and amlodipine in the treatment of isolated systolic hypertension in elderly patients: the Val-Syst study. *Clin Ther*. 2003;25(11):2765-80. DOI:10.1016/S0149-2918(03)80332-6.
81. Yusuf S, Teo KK, Pogue J, et al. ONTARGET Investigators. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med*. 2008;358(15):1547-1559.
82. Yusuf S, Teo K, Anderson C, et al. Telmisartan Randomised Assessment Study in ACE Intolerant subjects with cardiovascular Disease (TRANSCEND) Investigators. Effects of the angiotensin-receptor blocker telmisartan on cardiovascular events in high-risk patients intolerant to angiotensin-converting enzyme inhibitors: A randomised controlled trial. *Lancet*. 2008;372(9644):1174-83. DOI:10.1016/S0140-6736(08)61242-8.
83. Croom KF, Curran MP, Goa KL, Perry CM. Irbesartan: a review of its use in hypertension and in the management of diabetic nephropathy. *Drugs*. 2004;64(9):999-1028. DOI:10.2165/00003495-200464090-00011.
84. Heagerty AM, Mallion JM. Olmesartan medoxomil in elderly patients with essential or isolated systolic hypertension: efficacy and safety data from clinical trials. *Drugs Aging*. 2009;26(1):61-76. DOI:10.2165/0002512-200926010-00005.
85. Malacco E, Omboni S, Mallion JM, Volpe M; ESORT Study Group. Antihypertensive efficacy of olmesartan medoxomil and ramipril in elderly patients with mild to moderate hypertension grouped according to renal function status: a retrospective analysis. *High Blood Press Cardiovasc Prev*. 2012;19(4):213-22. DOI:10.1007/BF03297633.
86. Omboni S, Malacco E, Mallion JM, Fabrizio P, Volpe M. Olmesartan vs. ramipril in elderly hypertensive patients: review of data from two published randomized, double-blind studies. *High Blood Press Cardiovasc Prev*. 2014;21(1):1-19. DOI:10.1007/s40292-013-0037-9.
87. Takagi H, Mizuno Y, Niwa M, et al. A meta-analysis of randomized controlled trials of azilsartan therapy for blood pressure reduction. *Hypertens Res*. 2014;37(5):432-7. DOI:10.1038/hr.2013.142.
88. Wang JG, Zhang M, Feng YQ, Ma CS, Wang TD, Zhu ZM, Kario K. Is the newest angiotensin-receptor blocker azilsartan medoxomil more efficacious in lowering blood pressure than the older ones? A systematic review and network meta-analysis. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2021;23(5):901-14. DOI:10.1111/jch.14227.

89. Kwon A, Kim GH. Single-pill Combination Therapy of Azilsartan Medoxomil/Chlorthalidone for Treatment of Hypertension: A Systematic Review. Clin Ther. 2020;42(7):1390-403. DOI:10.1016/j.clinthera.2020.05.015
90. Hanon O, Berrou JP, Negre-Pages L, et al. Effects of hypertension therapy based on eprosartan on systolic arterial blood pressure and cognitive function: primary results of the Observational Study on Cognitive function And Systolic Blood Pressure Reduction open-label study. J Hypertens. 2008;26(8):1642-50. DOI:10.1097/HJH.0b013e328301a280.
91. Laher MS, Mulkerrins E, Hosie J, et al. The effects of age and renal impairment on the pharmacokinetics of co-administered lisinopril and hydrochlorothiazide. J Hum Hypertens. 1991;5 Suppl 2: 77-8.
92. Langtry HD, Markham A. Lisinopril. A review of its pharmacology and clinical efficacy in elderly patients. Drugs Aging. 1997;10(2):131-66. DOI:10.2165/00002512-199710020-00006.
93. Malacco E, Piazza S, Omboni S; Zofenopril Study Group. Zofenopril versus Lisinopril in the Treatment of Essential Hypertension in Elderly Patients : A Randomised, Double-Blind, Multicentre Study. Clin Drug Investig. 2005;25(3):175-82. DOI:10.2165/00044011-200525030-00003.
94. Omboni S, Malacco E, Napoli C, et al. Efficacy of Zofenopril vs. Irbesartan in Combination with a Thiazide Diuretic in Hypertensive Patients with Multiple Risk Factors not Controlled by a Previous Monotherapy: A Review of the Double-Blind, Randomized "Z" Studies. Adv Ther. 2017;34(4):784-98. DOI:10.1007/s12325-017-0497-8.
95. van Veldhuisen DJ, Cohen-Solal A, Böhm M, et al.; SENIORS Investigators. Beta-blockade with nebivolol in elderly heart failure patients with impaired and preserved left ventricular ejection fraction: Data From SENIORS (Study of Effects of Nebivolol Intervention on Outcomes and Rehospitalization in Seniors With Heart Failure). J Am Coll Cardiol. 2009;53(23):2150-8. DOI:10.1016/j.jacc.2009.02.046.

About the Authors / Сведения об авторах:

Ткачёва Ольга Николаевна [Olga N. Tkacheva]

ORCID 0000-0002-4193-688X

Котовская Юлия Викторовна [Julia V. Kotovskaya]

ORCID 0000-0002-6021-7864

Рунихина Надежда Константиновна [Nadezhda K. Runikhina]

ORCID 0000-0001-5272-0454

Фролова Елена Владимировна [Elena V. Frolova]

ORCID 0000-0002-5569-5175

Остапенко Валентина Сергеевна [Valentina S. Ostapenko]

ORCID 0000-0003-1222-3351

Шарашкина Наталья Викторовна [Natalia V. Sharashkina]

ORCID 0000-0002-6465-4842

Баранова Елена Ивановна [Elena I. Baranova]

ORCID: 0000-0002-8788-0076

Булгакова Светлана Викторовна [Svetlana V. Bulgakova]

ORCID: 0000-0003-0027-1786

Виллевальде Светлана Вадимовна [Svetlana V. Villevalde]

ORCID 0000-0001-7652-2962

Дупляков Дмитрий Викторович [Dmitry V. Duplyakov]

ORCID 0000-0002-6453-2976

Ильницкий Андрей Николаевич [Andrey N. Il'nitsky]

ORCID: 0000-0002-1090-4850

Кисляк Оксана Андреевна [Oksana A. Kislyak]

ORCID 0000-002-2028-8748

Кобалава Жанна Давидовна [Zhanna D. Kobalava]

eLibrary SPIN 9828-5409, ORCID 0000-0003-1126-4282

Конради Александра Олеговна [Alexandra O. Konradi]

ORCID 0000-0001-8169-7812

Недогода Сергей Владимирович [Sergey V. Nedogoda]

ORCID 0000-0001-5981-1754

Орлова Яна Артуровна [Yana A. Orlova]

ORCID 0000-0002-8160-5612

Погосова Нана Вачиковна [Nana V. Pogosova]

ORCID 0000-0002-4165-804X

Прощаев Кирилл Иванович [Kirill I. Proshchaev]

ORCID 0000-0002-6534-1362

Чумакова Галина Александровна [Galina A. Chumakova]

ORCID 0000-0002-2810-6531