

**Лечение артериальной гипертонии у пациентов пожилого и старческого возраста с синдромом старческой астении.  
Экспертное мнение и клинические рекомендации (проект)**

**Рабочая группа по подготовке текста:** О.Н. Ткачева (председатель), Н.К.Рунихина, Ю.В.Котовская

### **Введение**

Обобщенный термин «артериальная гипертония (АГ) у пожилых» объединяет гетерогенную группу пациентов пожилого (60-74 лет) и старческого (75-89 лет) возраста, а также долгожителей (90 лет и старше).

Лечение АГ у лиц в возрасте  $\geq 80$  лет заслуживает отдельного обсуждения. Эта возрастная группа растет быстрее, чем какая-либо другая, а ожидаемая продолжительность жизни этих людей за последние 50 лет выросла на 50%. Кроме того, заболеваемость и распространенность сопутствующих заболеваний, потеря способности к самообслуживанию существенно возрастает после 80 лет [1-3].

Пациенты в возрасте  $\geq 80$  лет длительное время были мало представлены в рандомизированных клинических исследованиях, в связи с чем до получения результатов HUYET, в которое включались пациенты с АГ именно этой возрастной группы, вопрос о пользе антигипертензивной терапии у этой категории людей оставался в принципе открытым [4]. Однако, в силу критериев формирования группы наблюдения, и это исследование не дает полного ответа, поскольку, как и в предыдущих исследованиях, не были включены такие категории пациентов, как находящиеся в домах престарелых, пациенты с деменцией. Иными словами, данные по ведению пациентов с АГ в этом возрасте по-прежнему ограничены, но указывают на то, что лечение АГ у них должно отличаться от пациентов других возрастов.

В 2011 г. Американской ассоциацией сердца и Американской Коллегией кардиологов впервые был опубликован отдельный документ, посвященный лечению АГ у пожилых, в котором были сделаны акценты на проблемы лечения АГ у "хрупких" пациентов старческого возраста [5]. В частности, подчеркивалось, что несмотря на накопленные данные о пользе лечения, не следует назначать антигипертензивную терапию всем без исключения пациентам с АГ старше 80 лет и что при решении о начале лечения врач должен учитывать общее состояние пациентов.

В том же году группа пациентов с АГ 80 лет и старше впервые была выделена в общих рекомендациях по АГ NICE 2011 года [6], в которых для этой популяции

пациентов были установлены более высокие, чем в общей популяции, пороги артериального давления (АД) для начала антигипертензивной терапии и установлены целевого АД.

В 2013 г. рекомендации Европейского общества по АГ (ЕОАГ) и Европейского общества кардиологов (ЕОК) по ведению АГ не только выделили группу пациентов 80 лет и старше, установив для них особые уровни АД для начала антигипертензивной терапии и целевого АД, но и ввели разделение пациентов пожилого возраста на "крепких" и "хрупких", однако, не содержали четких определений для выделения этих подгрупп пациентов [7].

В 2015 г. ЕОАГ, ЕОК и Общество Гериатрической Медицины Евросоюза (ОГМЕ) создали общую Рабочую группу для изучения особенностей течения АГ у лиц старше 80 лет для всестороннего анализа аспектов лечения больных АГ в возрасте 80 лет и старше, с особым акцентом на трудности ведения "хрупких" пациентов, которая опубликовала свое экспертное мнение по этому вопросу в 2016 г. [8, 9].

В последние годы в нашей стране значительно повысилось внимание к проблемам пациентов пожилого и старческого возраста. В 2016 г. Министерством здравоохранения Российской Федерации был утвержден Порядок оказания медицинской помощи населению по профилю "гериатрия" (Приказ N 38н от 29.01.2016 г.) [10]. В соответствии с Порядком гериатрическая помощь оказывается пожилым (60 лет и старше) пациентам со старческой астенией (код R 54, международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем, 10-го пересмотра). Основной целью гериатрической помощи является предупреждение развития преждевременного старения, сохранение и восстановление способности пациентов к самообслуживанию, функциональной активности и независимости от посторонней помощи в повседневной жизни, качества жизни, снижение смертности.

Представленный документ подготовлен по инициативе Российского геронтологического научно-клинического центра с целью ознакомления врачей разных специальностей с понятием "синдром старческой астении ("хрупкости"), привлечения внимания к проблеме ведения АГ у "хрупких" пациентов очень пожилого возраста, предоставления рекомендаций по выявлению этой категории пациентов и тактике их ведения.

**Синдром старческой астении ("хрупкость"): определение, патогенез, эпидемиология, диагностика**

**Определение.** Старческая астения (в англоязычной литературе frailty - «хрупкость») – это ассоциированный с возрастом синдром, основными клиническими проявлениями

которого являются общая слабость, медлительность и/или непреднамеренная потеря веса, снижение физической и функциональной активности многих систем, снижение адаптационного и восстановительного резерва организма. Синдром старческой астении (ССА, далее в тексте термины "синдром старческой астении" и "хрупкость" используются как синонимы) способствует развитию зависимости от посторонней помощи в повседневной жизни, утрате способности к самообслуживанию и ухудшает прогноз состояния здоровья [11,12].

**Патогенез старческой астении.** "Мишенями" старческой астении являются костно-мышечная, иммунная и нейроэндокринная системы (Таблица 1) [13].

Основу патогенеза ССА составляют три тесно взаимосвязанных возраст-зависимых состояния: синдром недостаточности питания (мальнутриции), саркопения и снижение метаболического индекса и физической активности [14].

Синдром мальнутриции (недостаточности питания) развивается вследствие ассоциированных с процессом старения снижения здоровья ротовой полости и уменьшения вкусовой чувствительности, синдрома «быстрого насыщения», при котором значительно снижается объем потребляемой пищи. В результате снижается аппетит, объем и качество пищи. Основные клинические проявления синдрома мальнутриции включают снижение мышечной силы и выносливости, уменьшение физической активности, активности повседневной жизни, снижение массы тела. Саркопения, или возраст-ассоциированная мышечная слабость, - следствие повышения активности субклинического воспаления, окислительного стресса и взаимодействия этих факторов с мальнутрицией. Саркопения - пусковой патогенетический фактор развития нарушений баланса с синдромом падений, остеопении. При саркопении снижается чувствительность периферических тканей к инсулину и интенсивность метаболических процессов. Все это вместе приводит к нарушению функционирования всех органов и систем, включая когнитивные функции. При минимальных внешних или внутренних воздействиях этот замкнутый патологический круг - синдром мальнутриции, саркопения и снижение метаболического индекса и уровня физической активности, - способен в минимальные сроки привести к ухудшению состояния здоровья, инвалидности и смерти.

Хорошо документировано, что длительный анамнез повышенного АД способствует развитию ССА и различных гериатрических синдромов у пожилых пациентов [15-17].

**Эпидемиология.** Синдром старческой астении (или «хрупкость») тесно ассоциирован с инвалидностью и сопутствующими заболеваниями, но может развиваться и самостоятельно [18]. Однако риск развития ССА у пациентов с несколькими хроническими заболеваниями значительно выше [19].

Примерно у 50% пожилых людей выявляется старческая преастения. Считается, что при отсутствии адекватных мер лечения и реабилитации преастения переходит в развернутую форму в течение 4 – 5 лет [12]

Распространенность ССА составляет 14% среди самостоятельно живущих лиц 65 лет, но эти данные могут значительно варьировать в зависимости от метода выявления [20]. Распространенность ССА увеличивается с возрастом, достигая 16% среди людей в возрасте от 80 до 84 лет и 26% - в возрасте 85 лет и старше [21] Значительно чаще ССА встречается среди проживающих в домах престарелых и пациентов с хроническими заболеваниями. Синдром старческой астении присутствует почти у половины пациентов с хронической сердечной недостаточностью или хронической обструктивной болезнью легких, у каждого пятого пациента с хронической болезнью почек [22,23]

**Диагностика и алгоритм ведения.** Синдром старческой астении включает более 85 различных гериатрических синдромов, основными из которых являются падения, недостаточность питания (мальнутриция), саркопения (уменьшение массы и силы мышечной ткани), недержание мочи, а также сенсорные дефициты, когнитивные нарушения, депрессия. Осведомленность о ССА и наиболее распространенных гериатрических синдромах становится неотъемлемой частью клинической практики врачей различных специальностей, особенно врачей общей практики, семейных врачей и терапевтов.

В алгоритме выявления ССА можно выделить две составляющие: качественное выявление "хрупкости" (диагностика фенотипа "хрупкости") и количественную оценку ССА с использованием индекса "хрупкости". Эти не альтернативные, но взаимодополняющие подходы к оценке пожилого человека, предназначенные для разных целей.

Качественное выявление "хрупкости" больше подходит для немедленного выявления пожилых людей с признаками ССА и отбора пациентов для обязательного последующего обследования – комплексной гериатрической оценки (КГО) [24]. В основе качественного диагноза лежит классическое определение «хрупкости», которое включает в себя сочетание пяти компонентов: 1) потеря веса (саркопения), 2) снижение силы кисти, доказанное динамометрией, 3) выраженная слабость и повышенная утомляемость, 4) снижение скорости передвижения, 5) значительное снижение физической активности, и устанавливается при наличии трех и более признаков [11].

Как следует из определения, даже качественная диагностика «хрупкости» (или выявления фенотипа "хрупкости") требует специального оборудования (динамометра), пространства и времени для определения скорости ходьбы, что ограничивает возможность

его использования, например, участковым терапевтом. Поэтому для скрининга может быть применен опросник, разработанный и использованный в программе "Возраст не помеха", учитывающий основные компоненты ССА (таблица 2). Семь вопросов позволяют выявить наиболее распространенные гериатрические синдромы: клинические проявления саркопении, когнитивные нарушения, расстройства настроения, недержание мочи, недоедание, нарушение походки и равновесия, снижение слуха и зрения [25,26].

Результаты опросника позволяют определить потребность в консультации гериатра и выполнении КГО (рис. 1). Комплексная гериатрическая оценка - междисциплинарный диагностический процесс, результатом которого является разработка комплекса мер, направленных на долгосрочную поддержку пожилого человека, создание координированного плана лечения и долговременного наблюдения (таблица 3). Комплексная гериатрическая оценка позволяет количественно оценить накопленные дефициты в физическом, функциональном, когнитивном, психологическом и социальном статусе пациента и определить индекс «хрупкости». Индекс "хрупкости" по данным КГО более точно определяет состояние пациента, более чувствителен к изменениям, чем качественно выявленная "хрупкость" [27,28]. В настоящее время нет унифицированного подхода к определению индекса "хрупкости", и методология его расчета зависит от детализации КГО.

Гериатр составляет индивидуальный план ведения пациента, который включает рекомендации по диете, физической активности, медикаментозной и немедикаментозной терапии, обустройству быта, необходимости адаптивных технологий, социальной поддержке и уходу. Могут быть даны рекомендации для семьи или опекуна, сиделки, осуществляющих уход за ослабленным пожилым пациентом.

**Профилактика.** Профилактика развития ССА и его прогрессирования включает комплекс мер, направленных на обеспечение полноценного питания, поддержание физической и социальной активности, профилактику возраст-ассоциированных заболеваний, в том числе, атеросклеротических осложнений и гериатрических синдромов (таблица 4).

### **Артериальное давление и синдром старческой астении**

**Повышенное АД.** Установлено, что повышенное АД в среднем возрасте ассоциировано с худшим физическим состоянием и функциональным статусом (инвалидностью) в пожилом возрасте [16]. Однако взаимосвязь повышенного АД у людей в старшем возрасте с их физической и функциональной активностью не однозначна. При одномоментном обследовании пожилых людей была выявлена ассоциация повышенного

АД с инвалидностью, медленной скоростью или нарушением ходьбы, снижением инструментальной и повседневной деятельности. В проспективных исследованиях было установлено, что в возрасте от 70 до 80 лет не только высокое АД ассоциировано со снижением скорости ходьбы, но и низкое АД связано с ухудшением физического состояния, в частности, со снижением силы рук [17]. У «хрупких» пациентов старческого возраста низкий уровень АД взаимосвязан с ухудшением когнитивного статуса. Кроме того, в исследовании пожилых пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями было показано, что низкий уровень диастолического АД связан с прогрессированием атрофии мозга и ухудшением функционирования [29,30]. Таким образом, для людей старшего возраста снижение уровня АД (низкие показатели, как систолического, так и диастолического АД), вероятно, является индикатором старения сердечно-сосудистой системы, сопровождается гипоперфузией жизненно важных органов, прежде всего, головного мозга, и прогрессированием когнитивных, физических и функциональных расстройств. Было выявлено, что уровень АД у людей старческого возраста постепенно начинает снижаться за 3 года до смерти [31]. Высокое АД у очень пожилых людей может быть компенсаторным механизмом для поддержания перфузии органов и, в конечном счете, предотвращать заболеваемость и функциональный дефицит. В группе «хрупких» пациентов старше 85 лет высокое АД ассоциировалось с лучшей выживаемостью в отличие от данных для 75-летних пациентов, у которых отмечается общая закономерность связи АД и ухудшения прогноза жизни [32].

**Ортостатическая гипотония** является распространенным клиническим синдромом у пожилых пациентов, независимым фактором риска развития ССА, падений, сердечно-сосудистых осложнений и смертности. Пожилой возраст считается фактором, ассоциированным с повышением частоты ортостатической гипотонии [33]. Так, по данным исследования TILDA частота ортостатической гипотонии в общей популяции составляет 6,9%, тогда как среди лиц старше 80 лет это явление встречается почти в три раза чаще (18.5%) [34]. Для оценки ортостатической реакции АД у пожилых пациентов рекомендуется выполнять измерение АД и ЧСС после не менее 7 мин в положении лежа и через 1, 2 и 3 минуты после перехода в вертикальное положение. Ортостатическая гипотония - снижение АД на 20/10 мм рт.ст. и более при переходе в вертикальное положение у нормотензивных пациентов или 30/10 мм рт.ст. у пациентов с АД в положении лежа [35]

Имеются данные о том, что ортостатическая гипотония сопровождается более высокой смертностью и более высокой частотой сердечно-сосудистых событий [36-38].

Артериальная гипертония, особенно неконтролируемая, повышает частоту ортостатической гипотонии. Пожилые пациенты с неконтролируемой АГ и ортостатической гипотонией подвержены более высокому риску падений в сравнении с пациентами, принимающими антигипертензивную терапию с достижением целевого АД. Риск падений увеличивается в три раза при выявлении ортостатической гипотонии и ассоциируется с нарушением равновесия у пациентов с АГ [39,40]. Неконтролируемая АГ у пациентов с ортостатической гипотонией связана с ухудшением равновесия при вставании в первые несколько секунд из-за невозможности поддержать адекватную перфузию головного мозга, увеличением риска падений, травм и даже смерти [40]. Долгое время было принято считать, что снижение АД при применении антигипертензивных препаратов может усугубить ортостатическую гипотонию и увеличить риск падений у пожилых людей, но существующие в настоящее время данные не подтверждают эту точку зрения. Например, в Бостонском исследовании (722 человека в возрасте 70 лет и старше) с АГ и без было показано, что распространенность ортостатической гипотонии у пациентов с контролируемой АГ ниже, чем при неконтролируемой АГ, риск падений в течение последующего года увеличивается в 2,5 раза при неконтролируемой АГ в сочетании с ортостатической систолической гипотонией [41].

**Ортостатическая гипертония** - феномен, которому уделяется значительно меньше внимания, чем ортостатической гипотонии, четкие критерии отсутствуют. В последние годы появились данные о том, что такой вид ортостатической реакции также является прогностически неблагоприятным, повышая риск ишемического инсульта в 2,5 раза [42]. Установлено, что ортостатическая гипертония ассоциирована с возрастом, АГ, сахарным диабетом, дислипидемией. Существуют данные о том, что ортостатическую гипертонию можно рассматривать как маркер регипертонии и предиктор развития АГ в будущем (относительный риск составляет от 2,17 до 4,74 в зависимости от пола и расы), а также как маркер скрытой гипертонии [42]. Последнее придает ортостатической гипертонии особую значимость.

Очевидно, что риск исходов имеет U-образную зависимость с типом ортостатической реакции. У пожилых и очень пациентов оба феномена - ортостатической гипотонии и ортостатической гипертонии отражают дисрегуляцию АД, связанную с возрастом.

Различия систолического АД между руками также могут иметь важное значение в пожилом возрасте. Разница систолического АД между руками  $\geq 10$  мм рт.ст. считается специфичным (хотя и недостаточно чувствительным) признаком стеноза супраортальных

артерий и независимо ассоциирована с развитием ИБС в будущем, повышением риска инсульта и увеличением сердечно-сосудистой смертности [43-46]. Установлена независимая взаимосвязь различий между руками более 10 мм рт.ст. с возрастом, индексом массы тела, дислипидемией, лодыжечно-плечевым индексом и артериальной гипертензией, артериальной ригидностью (каротидно-феморальной скоростью распространения пульсовой волны) [47-50].

**Псевдогипертония** у пожилых - ситуация, когда показатели АД при аускультативном измерении не соответствуют истинному уровню АД при внутриаrтериальной регистрации. Данный феномен обусловлен «несдавливаемостью» периферических сосудов вследствие их кальцификации и может быть обнаружен при использовании маневра Ослера. Поражение органов-мишеней не характерно. Для выявления используют маневр Ослера, при котором воздух в манжету нагнетается выше САД и при этом пальпируется плечевая или лучевая артерия. Проба считается положительной, если хотя бы на одной из этих артерий пульсация сохраняется. Данные о распространенности и клиническом значении противоречивы.

#### **Лечение АГ у хрупких пациентов очень пожилого возраста: данные клинических исследований**

Данные клинических исследований в отношении лечения АГ у пожилых и "хрупких" пациентов оставляют ряд принципиальных вопросов (табл. 5), но указывают на то, что тактика ведения таких пациентов должна отличаться от таковой в отношении "крепких" или сохранных (табл. 6).

Современные рекомендации по ведению АГ у пожилых основаны на результатах и исследования НУVЕТ (Hypertension in the Very Elderly Double Blind Trial). Напомним, что это исследование было первым специально спланированным рандомизированным двойным слепым плацебо-контролируемым исследованием у больных АГ 80 лет и старше. Результаты исследования НУVЕТ показали, что у пациентов с АГ в возрасте  $\geq 80$  лет назначение индапамида-ретард при необходимости в сочетании с ингибитором АПФ периндоприлом ведет к существенному снижению риска наступления сердечно-сосудистых событий и смертности от всех причин в сравнении с плацебо [4,51].

Но, несмотря на убедительность данных, сохраняется ряд ограничений в отношении лечения АГ у людей  $\geq 80$  лет [5-9, 52, 53]. Во-первых, на сегодняшний день НУVЕТ остается единственным рандомизированным клиническим исследованием, в ходе которого решался вопрос о пользе антигипертензивной терапии в этой возрастной группе. Необходимы и дополнительные исследования. Во-вторых, возраст участников исследования НУVЕТ был близок к 80 годам: 73% пациентам было 80-84 года, 22% 85-89



лет. Следовательно, эффект лечения у пациентов с АГ, близких к или старше 90 лет в значительной степени остается неизученными. В-третьих, исследование было преждевременно окончено комитетом по мониторингу безопасности в виду доказательства положительного эффекта антигипертензивной терапии, и период наблюдения был коротким (1,8 года). В дальнейшем, открытое наблюдение в течение 1 года после окончания HYVET показало снижение частоты сердечно-сосудистых событий в группе активной терапии [52], однако, по-прежнему необходимо определить и долгосрочные преимущества лечения (что важно, принимая рост ожидаемой продолжительности жизни в этой возрастной группе). В-четвертых, критерии отбора пациентов были таковы, что в исследование HYVET были включены пациенты в хорошем физическом и психическом состоянии, а хрупкие и больные, которые в основном и представляют население этого возраста, – исключались. Не включались и пациенты с ортостатической гипотензией [4].

Дополнительный анализ исследования HYVET не выявил влияния "хрупкости" на преимущества антигипертензивной терапии [54]. Такие результаты оптимистичны, но стоит помнить и о том, что в HYVET не изучалось влияние терапии у "хрупких" пациентов, а также у лиц с полиморбидностью.

Результаты ряда исследований указывают на потенциальное влияние ССА на исходы у пациентов с АГ, особенно у тех, кто получает антигипертензивную терапию. Например, имеются данные о том, что систолическое АД у пациентов с большей скоростью ходьбы коррелирует со смертностью, в то время как такая взаимосвязь отсутствует у пациентов с медленной скоростью ходьбы [55]. Кроме того, у пациентов, которые не в состоянии выполнить тест на скорость ходьбы, АД было отрицательно связано с риском смерти [5]. В исследовании в Миланской гериатрической популяции более высокое систолическое АД ассоциировалось с более низкой смертностью среди лиц в возрасте  $\geq 75$  лет, у которых по результатам теста Mini Mental State Examination было  $< 25$  баллов или  $< 6$  баллов по шкале оценки активности в повседневной жизни [56]. Исследование PARTAGE (Predictive Value of Blood Pressure and Arterial Stiffness in Institutionalized Very Aged Population) показало, что закономерности, выявляемые у пациентов среднего возраста, не обязательно присутствуют у пациентов преклонного возраста ( $\geq 80$  лет), проживающих в домах престарелых, т.е. у самых хрупких пациентов [57-59]. У этих пациентов значения АД при стандартной процедуре клинического измерения врачом были сопоставимы с таковыми при повторных утренних и вечерних измерениях в течение 3 дней самостоятельного измерения АД [57] и наблюдалась обратная связь между основными исходами (общей смертностью и основными сердечно-сосудистыми событиями) и систолическим АД,

измеряемым врачом или самостоятельно пациентом [58]. Интересно, что в данном исследовании смертность у больных с систолическим АД < 130 мм рт.ст., получавших  $\geq 2$  антигипертензивных препаратов, была выше по сравнению с теми, кто получал 1 или ни одного антигипертензивного препарата [59]. В другом исследовании более выраженное снижение когнитивных функций отмечалось у пожилых пациентов, получавших антигипертензивную терапию и систолическим АД < 128 мм рт. ст., а у пациентов, не получавших антигипертензивную терапию такой уровень систолического АД не ассоциировался с худшими когнитивными функциями [60].

В отношении людей очень пожилого возраста особенно важно помнить, что как низкое АД, так и ортостатическая гипотония могут быть связаны с обмороками, падениями, а, значит, с травмами и переломами [61-63]. Таким образом, для престарелых хрупких пациентов до назначения лечения следует сопоставлять преимущества (в том числе, и сохранение способности к самообслуживанию) и риски, ассоциированные с антигипертензивной терапией. Эти пациенты подвержены риску событий, связанных не только с гипертонией, но и с гипотонией [64,65]. События, связанные с гипотонией, вероятно будут более распространены в реальной жизни, чем при проведении исследований, где лечение пациента проходит под тщательным контролем врачей. Анализ большой базы данных реальной практики показал значительное увеличение числа госпитализаций по поводу перелома шейки бедра в течение 30 дней после начала антигипертензивной терапии [66]. Такая же картина наблюдалась у пациентов со средним возрастом 80 лет (от 86 до 100 лет, 26%) в течение 45 дней после начала антигипертензивного лечения [63].

#### **Уровень АД для назначения антигипертензивной терапии пациентам очень пожилого возраста и целевые значения АД**

В исследование HYVET включались пациенты с САД  $\geq 160$  мм рт.ст., и именно это значение САД прописано в рекомендациях ЕОК/ЕОАГ 2013 года как уровень АД, при котором пациентам  $\geq 80$  лет следует начинать антигипертензивную терапию [7]. Эксперты Объединенного национального комитета США (ОНК)-8, Американского общества по АГ (АОАГ)/Международного общества по АГ (МОАГ) устанавливают для пожилых пациентов более низкий уровень САД для начала лечения ( $\geq 150$  мм рт.ст.) [52,67], но в связи с тем, что у лиц  $\geq 80$  лет такой режим не изучался, рекомендации по назначению антигипертензивной терапии при САД < 160 мм рт.ст. не имеют должной доказательной базы. Таким образом, остается неясным и неизученным вопрос потенциальной пользы антигипертензивной терапии в этой подгруппе пациентов с САД 140-159 мм рт.ст.

Сведения о целевых значениях также ограничены. Современные руководства устанавливают целевые значения согласно HYVET, т.е. САД <150 мм рт.ст. [6, 7, 52,67] однако ничего не упоминают о значениях САД, которые могут оказаться небезопасными для этих пациентов. Это вопрос очень важен, т.к.в группе  $\geq 80$  лет низкие значения АД ассоциированы с повышением заболеваемости и смертности.

Российские эксперты отдельно не выделяют группу пациентов 80 лет и старше и устанавливают целевое САД у больных пожилого возраста < 140 мм рт.ст., при этом не рекомендуется резко снижать АД.. У больных перенесших инсульт с выраженными остаточными явлениями возможно снижение систолического АД до 140-150 мм рт.ст. В качестве нижней границы безопасного снижения АД рекомендовано учитывать уровень 110-115/70-75 мм рт.ст. [53].

Какой уровень АД может быть принят в качестве нижней границы безопасного снижения? По крайней мере, два исследования с рандомизацией для достижения более или менее жесткого контроля систолического АД не обнаружили преимуществ снижения систолического АД <140 мм рт.ст. по сравнению с более высокими значениями [68,69]. Есть данные о том, что снижение САД ниже 120, 130 или даже 140 мм.рт.ст. может быть связано с повышенным риском нежелательных исходов (феномен J-кривой, особенно отчетливый у хрупких пациентов). Патофизиологическая гипотеза этого феномена состоит в том, что у очень хрупких пациентов происходит нарушение механизмов перфузии, и при определенном снижении АД может критически снижаться приток крови к сердцу, головному мозгу, почкам [65]. Эти данные не подтверждаются у людей среднего возраста, у которых не наблюдается четкого отрицательного влияния снижения АД на перфузию органов и связанных с этим осложнений [70,71].

В аспекте лечения АГ у пожилых заслуживают внимания результаты исследования SPRINT - крупного, хорошо спланированного исследования, организованного и субсидированного Национальным институтом здоровья, легких, сердца и крови США [72].

Результаты этого исследования показали, что у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском, уже принимающих антигипертензивные препараты, рандомизированных для достижения систолического АД по данным автоматического офисного измерения АД без присутствия медицинского работника <120 мм рт.ст. снижает частоту сердечно-сосудистых событий и смертности от всех причин по сравнению с пациентами, у которых целевое систолическое АД составляло <140 мм рт.ст., и этот результат был справедлив для пациентов > 75 лет (n=2600, 28% группы наблюдения). Однако, число пациентов в возрасте  $\geq 80$  лет было существенно меньше, чем

пациентов в возрасте  $\geq 75$  лет, - 12,5%. Многие аспекты SPRINT (отсутствие положительного эффекта в отношении инсультов, маскирующий эффект диуретиков на признаки и симптомы сердечной недостаточности, методы измерения АД, почечные исходы и др.). И, наконец, что еще более важно, пациенты с прогрессирующим синдромом хрупкости, когнитивными нарушениями, потерей способности к самообслуживанию, а также проживающие в доме престарелых не включались в исследование. Не включались пациенты с низкой приверженностью к лечению - проблема, имеющая особое значение у пожилых в силу снижения памяти. Не включались и пациенты с сахарным диабетом, перенесшие инсульт, т.е. с теми состояниями, которые обычно и сопровождают АГ в пожилом возрасте, и у которых АГ – основная причина смертности. Это также является критическим вопросом, т.к. в SPRINT агрессивное лечение привело к увеличению числа обмороков, нарушений электролитного баланса, почечной недостаточности, то есть тем побочным реакциям, которые будут еще более выражены у старшей возрастной группы, а тем более у хрупких пациентов. Таким образом, результаты SPRINT не могут быть перенесены на популяцию хрупких пациентов, хотя, несомненно, они важны для сохраненных пациентов старшей возрастной группы. Для хрупких и очень пожилых пациентов стратегии лечения должны быть обусловлены их функциональным состоянием и наличием сопутствующих заболеваний.

### **Выбор антигипертензивного препарата**

Пожилым пациентам  $\geq 60$  лет современные руководства рекомендуют те же антигипертензивные препараты, что и пациентам более молодого возраста. При этом если относительно назначения тиазидных/тиазидоподобных диуретиков (ТД), блокаторов рецепторов к ангиотензину II (БРА), ингибиторов АПФ (ИАПФ) и антагонистов кальция (АК) все руководства едины, то возможность назначения ББ в качестве стартовой терапии сохранена только в рекомендациях ЕОАГ/ЕОК. ТД и АК являются препаратами выбора при изолированной систолической АГ. Однако, при назначении антигипертензивных препаратов пожилым и очень пожилым пациентам следует учитывать ряд аспектов, важных для этой возрастной категории (Табл.7).

Ни один из рекомендательных документов не указывает на особый выбор препаратов для лечения АГ в возрасте  $\geq 80$  лет. В исследовании HYVET в качестве стартовой терапии использовался тиазидоподобный диуретик индапамид-ретард, в дальнейшем в ходе исследования - в сочетании с периндоприлом у 74% пациентов, что предполагает предпочтительное применение такого подхода [4]. Анализ японского исследования [73] у пациентов с АГ в возрасте от 75 до 84 лет показал, что

комбинированная терапия БРА/АК была более эффективна в отношении снижения риска инсульта по сравнению с пациентами, получавшими БРА/ТД.

Учитывая тот факт, что польза лечения во многом зависит от снижения АД *per se* [74], большинство основных классов антигипертензивных препаратов, применяемых у более молодых, пригодны и для использования у пациентов очень пожилого возраста. За исключением тех случаев, когда имеются определенные клинические состояния (стенокардия, предшествующий инфаркт миокарда, сердечная недостаточность) польза применения ББ остается спорной [75,76]. Следует подчеркнуть, что принимая во внимание, что пациенты пожилого возраста относятся к группе высокого риска нарушения функции почек при терапии блокаторами ренин-ангиотензин-альдостероновой системы назначение и лечение этими препаратами должно проводиться под тщательным контролем функции почек [77].

В рекомендациях ЕОК/ЕОАГ 2013 года [7] предлагается начинать терапию комбинацией двух препаратов в случае высокого сердечно-сосудистого риска независимо от возраста. У лиц  $\geq 80$  лет назначение двух антигипертензивных препаратов даже в низких дозах может нести неоправданные риски и привести к развитию гипотонии, т.к. гомеостатические и другие механизмы поддержания нормального кровотока в этой возрастной группе нарушены [78]. Увеличение числа назначенных препаратов может увеличить вероятность возникновения неблагоприятных лекарственных взаимодействий и побочных эффектов у пациентов с высоким шансом полипрагмазии в виду сочетания сердечно-сосудистых заболеваний нарушений с другими патологиями [79,80]. Наконец, увеличение количества назначаемых препаратов, как известно, оказывают негативное влияние на приверженность к лечению, особенно у очень старых пациентов, у которых соблюдение (и ошибки в принятии) предписанных лекарственных средств могут быть обусловлены когнитивной дисфункцией и деменцией. Лечение комбинацией двух препаратов стоит рассматривать в случае, если монотерапия не приносит ожидаемого эффекта, но только при условии, что польза от назначения второго препарата превышает возможные риски. Антигипертензивное лечение у лиц  $\geq 80$  лет не должно состоять из более чем 3 лекарственных средств, если только АД не продолжает быть неконтролируемым, или если до этого возраста пациент принимал более 3 препаратов и по-прежнему хорошо их переносит [7]. Однако наблюдение за такими пациентами должно быть особенно пристальным, т.к. ятрогенные эффекты резко возрастают с увеличением количества назначенных препаратов, тем более у хрупких пациентов.

### **Рекомендации для клинической практики**

Подводя итог сказанному выше, ключевые положения клинических рекомендаций ведения АГ у пациентов пожилого и очень пожилого возраста с акцентом на категорию "хрупких", можно сформулировать следующим образом:

- При обследовании пациента пожилого и старческого возраста с АГ необходимо выявление синдрома старческой астении с использованием скринингового опросника, результаты которого служат основанием для консультации гериатра и разработки индивидуального плана ведения "хрупкого" пациента
- Рекомендации по особой индивидуальной тактике ведения АГ относятся, преимущественно, к людям  $\geq 80$  лет с синдромом старческой астении. Однако и к ведению пациентов 60-70 лет с признаками синдрома старческой астении, для которых очевидно расхождение биологического и фактического возраста, следует подходить аналогичным образом
- Индивидуальная тактика ведения пациентов с АГ и синдромом старческой астении подразумевает совместное наблюдение с гериатром и контроль эффективности и безопасности лечения с применением комплексной гериатрической оценки
- Обследование пациента с АГ пожилого и старческого возраста должно включать оценку ортостатической гипотонии и гипертонии. Оба феномена отражают дисрегуляцию АД, связанную с возрастом.
- Наличие ортостатической гипотонии, особенно симптомной, должно оцениваться до назначения антигипертензивной терапии и на фоне лечения. При выявлении ортостатической гипотонии следует оценивать способствующие ей факторы (сопутствующее лечение, недоедание, обезвоживание)
- Назначение медикаментозной антигипертензивной терапии у пациентов  $\geq 80$  лет рекомендуется при систолическом АД  $\geq 160$  мм рт.ст. Медикаментозная терапия назначается при условии, что пациенты находятся в хорошем физическом и психическом состоянии.
- У лиц, достигших 80 лет, следует продолжать ранее хорошо переносимую терапию. Необходимо наблюдение на предмет появления старческой астении для коррекции стратегий лечения.
- Для пациентов  $\geq 80$  лет в хорошем физическом и психическом состоянии рекомендуется достижение целевого систолического АД  $< 150$  мм рт.ст. «Безопасным диапазоном» систолического АД следует считать 130-150 мм рт.ст. При достижении уровня систолического АД  $< 130$  мм рт.ст. дозы препаратов должны быть уменьшены вплоть до отмены.

- Самостоятельное измерение АД может способствовать выявлению избыточного снижения АД
- Для снижения повышенного АД у пожилых возможно применение всех 5 основных классов антигипертензивных препаратов с предпочтением ТД и АК при изолированной систолической АГ.
- Начинать антигипертензивную терапию следует с низкой дозы одного препарата. Несмотря на высокий сердечно-сосудистый риск, ассоциированный с возрастом, комбинированная терапия не должна быть терапией выбора, и ее следует назначать только при неэффективности монотерапии.
- При решении вопроса о назначении антигипертензивной терапии очень старым "хрупким" пациентам (живущим в домах престарелых или нуждающимся в ежедневной помощи в повседневной жизни) необходимо:
  - получение достоверных данных о функциональном состоянии и когнитивном статусе,
  - внимание к большому количеству применяемых лекарств, характерному для лиц этого возраста,
  - оценка тяжести синдрома старческой астении,
  - выявление и предотвращение чрезмерного снижения АД, ортостатической гипотонии и осложнений, связанных с гипотонией,
  - решение врача о начале лечения у хрупких пациентов должно приниматься очень осторожно (начало с низких доз и монотерапии), пациент должен находиться под тщательным наблюдением с применением комплексной гериатрической оценки.

**Таблица 1. Мишени старческой астении**

Система	Проявления старческой астении
Костно-мышечная система	Снижение мышечной массы Нарушение мышечной терморегуляции Снижение потребления мышцами кислорода Нарушение иннервации мышечной ткани Снижение мышечной выносливости
Иммунная система	Снижение продукция иммуноглобулинов А и G, ИЛ-2 Активация продукции провоспалительных цитокинов (ИЛ-6)
Нейроэндокринная система	Снижение продукции и содержание гормона роста, эстрогена и тестостерона, инсулиноподобного фактора роста – 1, витамина D Увеличение инсулинорезистентности Повышение симпатического тонуса

**Таблица 2. Скрининговый опросник "Возраст не помеха" для выявления синдрома старческой астении**

№	Вопросы	Ответ
1	Похудели ли Вы на 5 кг и более за последние 6 месяцев? ( <b>Вес</b> )	Да/Нет
2	Испытываете ли Вы какие-либо ограничения в повседневной жизни из-за снижения <b>ЗР</b> ения или <b>Сл</b> уха?	Да/Нет
3	Были ли у Вас в течение последнего года <b>Травмы</b> , связанные с падением?	Да/Нет
4	Чувствуете ли Вы себя подавленным, грустным или встревоженным на протяжении последних недель? ( <b>Настроение</b> )	Да/Нет
5	Есть ли у Вас проблемы с <b>Памятью</b> , пониманием, ориентацией или способностью планировать?	Да/Нет
6	Страдаете ли Вы недержанием <b>Мочи</b> ?	Да/Нет
7	Испытываете ли Вы трудности в перемещении по дому или на улице? ( <b>Ходьба</b> до 100 м/ подъем на 1 лестничный пролет)	Да/Нет

Примечание: За каждый ответ "Да" начисляется 1 балл. 3 балла - синдром старческой астении, показана консультация гериатра с составлением индивидуального плана ведения пациента. 2 балла - "преастения", консультация гериатра целесообразна. 0 баллов - нет ССА.

**Таблица 3. Составляющие комплексной гериатрической оценки.**

Компонент КГО	Описание
Анамнез	Условия жизни, качество питания, сна, наличие хронической боли, потребности в помощи, отношение к старости, жизненные приоритеты
Физический статус	Выявление гериатрических синдромов (например, синдрома падений, недержания мочи, мальнутриции, снижение физической активности и прочих)
Функциональный статус	Оценка базовой и инструментальной функциональной активности, тесты для оценки мобильности, определение мышечной силы
Нейропсихическое исследование	Выявление изменений психического статуса (когнитивный дефицит, деменция, депрессия), психологических особенностей личности
Социальный статус	Выявление социальной роли и характера социальных взаимоотношений; условия проживания, потребность социальной помощи и уходе



**Таблица 4. Профилактика синдрома старческой астении**

<b>F</b> - food intake maintenance	<b>Х</b> - ходьба и тренировка мышц
<b>R</b> - resistance exercises	<b>Р</b> - рациональное питание
<b>A</b> - atherosclerosis prevention	<b>У</b> - улучшение баланса
<b>I</b> - isolation avoidance	<b>П</b> - профилактика осложнений атеросклероза
<b>L</b> - limit pain	<b>К</b> - купирование боли и коррекция гериатрических синдромов
<b>T</b> - tai-chi or other balance exercises	<b>И</b> - избегание социальной изоляции
<b>Y</b> - yearly functional checking	<b>Е</b> - ежегодная оценка функциональной активности

**Таблица 5. Лечение АГ у пожилых: открытые вопросы**

<ul style="list-style-type: none"> <li>• Существует ли польза антигипертензивной терапии у пожилых людей с синдромом старческой астении?</li> <li>• Одинакова ли польза антигипертензивной терапии для пациентов с и без синдрома старческой астении?</li> <li>• Уровень АД для назначения медикаментозной терапии у пациентов с синдромом старческой астенией?</li> <li>• Целевой уровень АД с оптимальным отношением польза/риск?</li> </ul>
--

**Таблица 6. Рекомендации по началу антигипертензивной терапии и целевым уровням АД у людей пожилого и очень пожилого возраста**

Категория пациентов	Начало антигипертензивной терапии и целевые значения АД	Примечание
60-79 лет «крепкие»*	Начало антигипертензивной терапии при САД $\geq 140$ мм рт.ст. Целевое АД < 140/90 мм рт.ст. (при СД 140/85 мм рт.ст.)	
$\geq 80$ лет «крепкие»	Начало антигипертензивной терапии при систолическом АД $\geq 160$ мм рт.ст. Либо продолжать ранее хорошо переносимую антигипертензивную терапию Целевое систолическое АД < 150 мм рт.ст. При достижении уровня систолического АД < 130 мм рт.ст. дозы препаратов должны быть уменьшены вплоть до отмены Начинать антигипертензивную терапию с низкой доз и монотерапии Комбинированную антигипертензивную	Обязательно проведение ортостатической пробы <sup>1</sup> до и на фоне антигипертензивной терапии. При выявлении ортостатической гипотонии <sup>2</sup> следует оценивать способствующие ей факторы (сопутствующее лечение, недоедание,

	терапию начинать только при неэффективной полнодозовой монотерапии	обезвоживание)
≥80 лет «хрупкие»	Индивидуальный подход на основе результатов комплексной гериатрической оценки с определением целевых значений АД и тактики АГТ Систолическое АД ≥180 мм рт.ст. – во всех случаях показание к началу антигипертензивной терапии Начало антигипертензивной терапии с низких доз и монотерапии	Начало антигипертензивной терапии или смена лекарственных препаратов и их доз увеличивает риск падений Не рекомендовано снижение веса и ограничение соли

Примечания:

\* При развитии ССА у пациентов в возрасте 60 - 79 лет могут быть применены рекомендации для «хрупкие» пациентов ≥80 лет

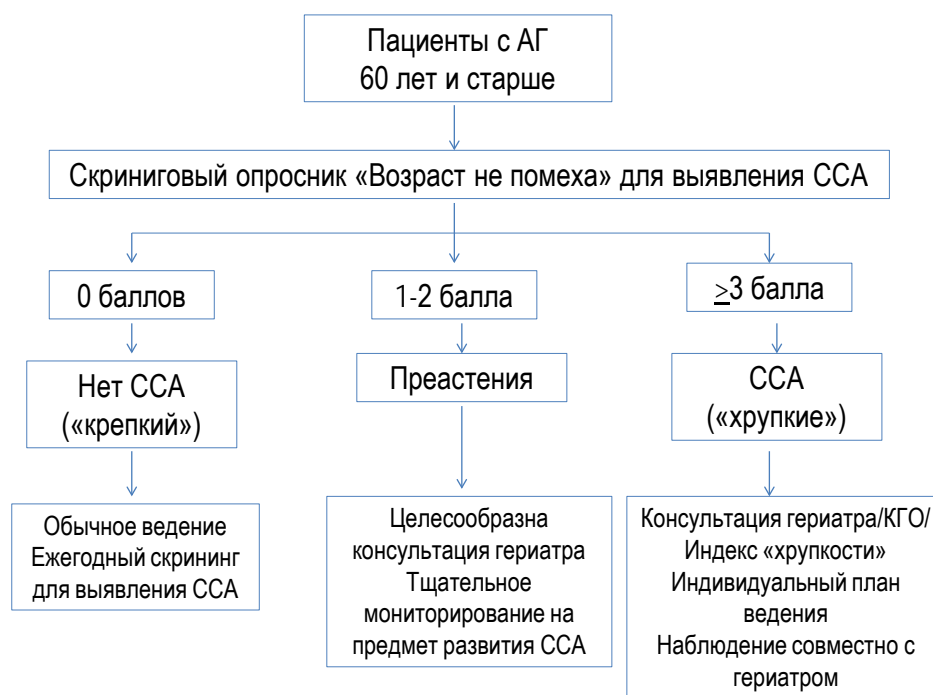
<sup>1</sup>Ортостатическая проба - измерение АД и ЧСС после не менее 7 в положении лежа и через 1, 2 и 3 минуты после перехода в вертикальное положение.

<sup>2</sup>Ортостатическая гипотония – снижение АД более, чем на 20/10 мм рт.ст. при переходе из положения лежа в вертикальное

**Таблица 7. Факторы, которые следует учитывать при назначении антигипертензивных препаратов пациентам пожилого и старческого возраста**

Клинические гериатрические проблемы	Препарат и тактика применения
Риск падений	Повышается при назначении всех антигипертензивные препараты
Ортостатическая гипотония	Снижение дозы антигипертензивных препаратов
Ортостатическая гипертония	Повышение дозы антигипертензивных препаратов
Появление/усугубление когнитивных расстройств после назначения/повышения дозы антигипертензивных препаратов	Снижение дозы антигипертензивных препаратов вплоть до отмены
Мышечная слабость вследствие саркопении	Возможно усугубление при назначении диуретиков. Необходим контроль электролитов
Запоры	Антагонисты кальция
ДАД <70 мм рт.ст.	Повышение риска ишемии миокарда, особенно при сохранении высокого уровня САД.

**Рис. 1. Алгоритм диагностики синдрома старческой астении**



## Литература

1. National Institute on Aging, National Institutes of Health. Global Health and Aging. NIH Publication no. 11-7737. Washington, DC: World Health Organisation; 2011.
2. Health at a Glance 2009–OECD Indicators.  
[http://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&ved=0CCIQFjAA&url=http%2F%2Fwww.oecd.org%2Fhealth%2Fhealth-systems%2F44117530.pdf&ei=DvK7VN7SJMxkasibgrAI&usg=AFQjCNHKC9qNe87GdiBli\\_VTS0dfWpigg&bvm=bv.83829542,d.d2s&cad=rja](http://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&ved=0CCIQFjAA&url=http%2F%2Fwww.oecd.org%2Fhealth%2Fhealth-systems%2F44117530.pdf&ei=DvK7VN7SJMxkasibgrAI&usg=AFQjCNHKC9qNe87GdiBli_VTS0dfWpigg&bvm=bv.83829542,d.d2s&cad=rja).
3. <https://www.rosminzdrav.ru/news/2016/04/13/2895-kollegiya-ministerstva-zdravoohraneniya-rossiyskoy-federatsii-ob-itogah-raboty-ministerstva-v-2015-godu-i-zadachah-na-2016-god>
4. Beckett NS et al.; HYVET Study Group. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med.* 2008;358(18):1887-98
5. Aronow WS, Fleg JL, Pepine CJ, et al. ACCF/AHA 2011 expert consensus document on hypertension in the elderly: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents developed in collaboration with the American Academy of Neurology, American Geriatrics Society, American Society for Preventive Cardiology, American Society of Hypertension, American Society of Nephrology, Association of Black Cardiologists, and European Society of Hypertension. *J Am Soc Hypertens.* 2011;5:259–352. doi: 10.1016/j.jash.2011.06.001.
6. National Institute for Health and Care Excellence. <http://www.nice.org.uk/guidance/cg127/resources/guidance-hypertension-pdf>.
7. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2013; 34:2159–2219.
8. Blacher J, Halimi JM, Hanon O, Mourad JJ, Pathak A, Schnebert B, Girerd X; French Society of Hypertension. Management of hypertension in adults: the 2013 French Society of Hypertension guidelines. *Fundam Clin Pharmacol.* 2014;28:1–9.

9. Benetos A, Bulpitt CJ, Petrovic M, Ungar A, Agabiti Rosei E, Cherubini A, Redon J, Grodzicki T, Dominiczak A, Strandberg T, Mancia G. An Expert Opinion from the European society of hypertension–European union geriatric medicine society Working group on the management of hypertension in very old, frail subjects. *Hypertension*. 2016;67:00-00. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.07020.
10. Порядок оказания медицинской помощи населению по профилю "гериатрия" (Приказ N 38н от 29.01.2016 г.) <http://kbnmot.ru/index.php/meditsina-i-pravo/obsuzhdenie-normativno-pravovykh-aktov/278-ob-utverzhenii-poryadka-okazaniya-meditsinskoj-pomoshchi-naseleniyu-po-profilyu-geriatriya>
11. Fried L. P., Ferrucci L., Darer, J., Williamson J. D., Anderson G. Untangling the concepts of disability, frailty, and comorbidity: implications for improved targeting and care // *Journals of Gerontology Series A-Biological Sciences & Medical Sciences*.-2004.- № 59 (3).- R. 255-263.
12. Fisher A. L. Just what defines frailty? // *Journal of the American Geriatrics Society*.- 2007.- № 53 (12).- R. 2229-2230.
13. Rockwood K. Frailty defined by deficit accumulation and geriatric medicine defined by frailty // *Clin. Geriatr. Med.*- 2011.- № 27 (1).- P. 7-26.
14. Yao X. Inflammation and immune system alterations in frailty // *Clin. Geriatr. Med.*- 2011.- № 27 (1).- P. 79-87
15. Qiu C, Winblad B, Fratiglioni L. The age-dependent relation of blood pressure to cognitive function and dementia. *Lancet Neurol*. 2005;4:487–499;
16. Sabayan B, Oleksik AM, Maier AB, van Buchem MA, Poortvliet RK, de Ruijter W, Gussekloo J, de Craen AJ, Westendorp RG. High blood pressure and resilience to physical and cognitive decline in the oldest old: the Leiden 85-plus Study. *J Am Geriatr Soc*. 2012;60:2014-2019.
17. Taekema DG, Maier AB, Westendorp RG, de Craen AJ. Higher blood pressure is associated with higher handgrip strength in the oldest old. *Am J Hypertens*. 2011;24:83–89.
18. Fried LP, Ferrucci L, Darer J, Williamson JD, Anderson G. Untangling the concepts of disability, frailty, and comorbidity: implications for improved targeting and care. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2004;59(3):255-63.
19. Bergman H, Ferrucci L, Guralnik J, Hogan DB, Hummel S, Karunanathan S, et al. Frailty: an emerging research and clinical paradigm—issues and controversies. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2007;62(7):731-7.
20. Shamliyan T, Talley KM, Ramakrishnan R, Kane RL. Association of frailty with survival: a systematic literature review. *Ageing Res Rev* 2013;12(2):719-36.,
21. Collard RM, Boter H, Schoevers RA, Oude Voshaar RC. Prevalence of frailty in community-dwelling older persons: a systematic review. *J Am Geriatr Soc* 2012;60(8):1487-92.)
22. Park SK, Richardson CR, Holleman RG, Larson JL. Frailty in people with COPD, using the National Health and Nutrition Evaluation Survey dataset (2003–2006). *Heart Lung* 2013;42(3):163-70.
23. Wilhelm-Leen ER, Hall YN, Tamura MK, Chertow GM. Frailty and chronic kidney disease: the third National Health and Nutrition Evaluation Survey. *Am J Med* 2009;122(7):664-71
24. Cesari M, Gambassi G, Van Kan GA, Vellas B. The frailty phenotype and the frailty index: different instruments for different purposes. *Age & Ageing*. 2014; 43(1):10-12
25. Senn N, Monod S. Development of a Comprehensive Approach for the Early Diagnosis of Geriatric Syndromes in General Practice/*Front Med (Lausanne)*. 2015; 2: 78.
26. Woo J, Yu R, Wong M, Yeung F, Wong M, Lum C. *J Am Med Dir Assoc*. . Frailty Screening in the Community Using the FRAIL Scale. 2015;1;16(5):412-419

27. Mitnitski AB, Mogilner AJ, MacKnight C, Rockwood K. The mortality rate as a function of accumulated deficits in a frailty index. *Mech Ageing Dev* 2002;123(11):1457-60
28. Rockwood K, Song X, MacKnight C, Bergman H, Hogan DB, McDowell I, et al. A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people. *CMAJ* 2005;173(5):489-95
29. Longstreth WT Jr, Manolio TA, Arnold A, Burke GL, Bryan N, Jungreis CA, et al. Clinical correlates of white matter findings on cranial magnetic resonance imaging of 3301 elderly people. The Cardiovascular Health Study. *Stroke* 1996; 27:1274–1282
30. Skoog I, Lernfelt B, Landahl S, Palmertz B, Andreasson LA, Nilsson L, Persson G, Oden A, Svanborg A. 15-year longitudinal study of blood pressure and dementia. *Lancet* 1996; 347:1141–1145.
31. Diehr P, Williamson J, Burke GL, Psaty B. The aging and dying processes and the health of older adults. *J Clin Epidemiol.* 2002;55:269–278
32. Poortvliet RK, de Ruijter W, de Craen AJ, Mooijaart SP, Westendorp RG, Assendelft WJ, Gussekloo J, Blom JW. Blood pressure trends and mortality: the Leiden 85-plus Study. *J Hypertens.* 2013;31:63–70
33. Bouhanick B, Meliani S, Doucet J, Bauduceau B, Verny C, Chamontin B, Le Floch JP, Gerodiab Study group. Orthostatic hypotension is associated with more severe hypertension in elderly autonomous diabetic patients from the French Gerodiab study at inclusion. *Ann Cardiol Angeiol (Paris).* 2014; 63 (3):176-82
34. Finucane C, O’Connell MD, Fan CW, Savva GM, Soraghan CJ, Nolan H, Cronin H, Kenny RA. Age-related normative changes in phasic orthostatic blood pressure in a large population study: findings from the Irish Longitudinal Study on Ageing (TILDA). *Circulation.* 2014; 130 (20): 1780-9
35. Freeman R1, Wieling W, Axelrod FB, Benditt DG, Benarroch E, Biaggioni I, Cheshire WP, Chelimsky T, Cortelli P, Gibbons CH, Goldstein DS, Hainsworth R, Hilz MJ, Jacob G, Kaufmann H, Jordan J, Lipsitz LA, Levine BD, Low PA, Mathias C, Raj SR, Robertson D, Sandroni P, Schatz I, Schondorff R, Stewart JM, van Dijk JG. Consensus statement on the definition of orthostatic hypotension, neurally mediated syncope and the postural tachycardia syndrome. *Clin Auton Res.* 2011;21(2):69-72.
36. Fedorowski A, Stavenow L, Hedblad B, Berglund G, Nilsson PM, Melander O. Orthostatic hypotension predicts all-cause mortality and coronary events in middle-aged individuals (The Malmo Preventive Project). *Eur Heart J* 2010; 31:85–91
37. Fagard RH, De Cort P. Orthostatic hypotension is a more robust predictor of cardiovascular events than night-time reverse dipping in elderly. *Hypertension* 2010; 56:56–61
38. Verwoert GC, Matace-Raso FU, Hofman A, Heeringa J, Stricker BH, Breteler MM, Witteman JC. Orthostatic hypotension and risk of cardiovascular disease in elderly people: the Rotterdam study. *J Am Geriatr Soc.* 2008; 56 (10): 1816 – 1820
39. Benvenuto LJ, Krakoff LR. Morbidity and mortality of orthostatic hypotension: implications for management of cardiovascular disease. *Am J Hypertens.* 2011;24(2):135–144
40. Shen S, He T, Chu J, He J, Chen X. Uncontrolled hypertension and orthostatic hypotension in relation to standing balance in elderly hypertensive patients. *Clin Interv Aging.* 2015; 10: 897–9
41. Gangavati A, Hajjar I, Quach L., Jones R.N., Kiely D., Gagnon P., Lipsitz L.A. Hypertension, Orthostatic Hypotension, and the Risk of Falls in a Community-Dwelling Elderly Population: The Maintenance of Balance, Independent Living, Intellect, and Zest in the Elderly of Boston Study. *J Am Geriatr Soc.* 2011; 59(3): 383–389
42. Kario K. Orthostatic hypertension – a new haemodynamic cardiovascular risk factor. *Nat Rev Nephrol.* 2013 Dec; 9 (12) : 726 –738

43. Clark CE, Taylor RS, Shore AC, Ukoumunne OC, Campbell JL. Association of a difference in systolic blood pressure between arms with vascular disease and mortality: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2012; 379(9819):905–914
44. English JA, Carell ES, Guidera SA, Tripp HF. Angiographic prevalence and clinical predictors of left subclavian stenosis in patients undergoing diagnostic cardiac catheterization. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2001; 54 (1) : 8–11
45. Agarwal R, Bunaye Z, Bekele DM. Prognostic significance of between-arm blood pressure differences. *Hypertension* 2008; 51 : 657 – 662
46. Verberk WJ, Kessels AG, Thien T. Blood pressure measurement method and inter-arm differences: a meta-analysis. *Am J Hypertens*. 2011; 24(11):1201-8
47. Canepa M., Milaneschi Y, Ameri P, AlGhatrif M, Leoncini G, Spallarossa P, Pontremoli R, Brunelli C, Srtait JB, Lakatta EG, Ferrucci L. Relationship between inter-arm difference in systolic blood pressure and arterial stiffness in community-dwelling older adults. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2013; 15 (12):880–887
48. Kimura A, Hashimoto J, Watabe D, Takahashi H, Ohkubo T, Kikuya M, Imai Y. Patient characteristics and factors associated with inter-arm difference of blood pressure measurements in a general population in Ohasama, Japan. *J Hypertens*. 2004 Dec; 22(12):2277-83
49. Хохлов Р.А., Гайдашев А.Э., Ахмеджанов Н.М.. Предикторы атеросклеротического поражения артерий конечностей по данным кардиоангиологического скрининга взрослого населения. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2015; 11(5):470-476. [Khokhlov R.A., Gaydashev A.E., Akhmedzhanov N.M.. Predictors of atherosclerotic lesions of limb arteries according to cardioangiological screening of the adult population. *Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii = Rational pharmacotherapy in cardiology*. 2015; 11(5):470-476. In Russian]
50. Кобалава Ж. Д., Котовская Ю. В., Ашрафул А., Ежова Н. Е. Различия между руками и ортостатические изменения артериального давления в плечевой артерии у очень пожилых пациентов с артериальной гипертензией на фоне медикаментозной терапии. *Артериальная гипертензия*. 2016;22(1):52–60
51. Beckett N, Peters R, Tuomilehto J, Swift C, Sever P, Potter J, McCormack T, Forette F, Gil-Extremera B, Dumitrascu D, Staessen JA, Thijs L, Fletcher A, Bulpitt C; HYVET Study Group. Immediate and late benefits of treating very elderly people with hypertension: results from active treatment extension to Hypertension in the Very Elderly randomised controlled trial. *BMJ*. 2012;344:d7541
52. Weber MA, Schiffrin EL, White WB, et al. Clinical practice guidelines for the management of hypertension in the community a statement by the American Society of Hypertension and the International Society of Hypertension. *J Hypertens*. 2014;32:3–15.
53. Чазова И.Е., Ощепкова Е.В., Жернакова Ю.В. Клинические рекомендации по диагностике и лечению артериальной гипертонии. *Кардиологический Вестник* 2015; 1:3-31
54. Warwick J, Falaschetti E, Rockwood K, Mitnitski A, Thijs L, Beckett N, Bulpitt C, Peters R. 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.
55. Odden MC, Covinsky KE, Neuhaus JM, Mayeda ER, Peralta CA, Haan MN. The association of blood pressure and mortality differs by self-reported walking speed in older Latinos. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*.2012;67:977–983
56. Ogliari G, Westendorp RG, Muller M, Mari D, Torresani E, Felicetta I, Lucchi T, Rossi PD, Sabayan B, de Craen AJ. Blood pressure and 10-year mortality risk in the Milan

- Geriatrics 75+ Cohort Study: role of functional and cognitive status. *Age Ageing*. 2015;44:932–937
57. Benetos A, Buatois S, Salvi P, et al. Blood pressure and pulse wave velocity values in the institutionalized elderly aged 80 and over: baseline of the PARTAGE study. *J Hypertens*. 2010;28:41–50.
  58. 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;60:1503–1511.
  59. Benetos A, Labat C, Rossignol P, Fay R, Rolland Y, Valbusa F, Salvi P, Zamboni M, Manckoundia P, Hanon O, Gautier S. Treatment with multiple blood pressure medications, achieved blood pressure, and mortality in older nursing home residents: The PARTAGE Study. *JAMA Intern Med*. 2015;175:989–995.
  60. Mossello E, Pieraccioni M, Nesti N, Bulgaresi M, Lorenzi C, Caleri V, Tonon E, Cavallini MC, Baroncini C, Di Bari M, Baldasseroni S, Cantini C, Biagini CA, Marchionni N, Ungar A. Effects of low blood pressure in cognitively impaired elderly patients treated with antihypertensive drugs. *JAMA Intern Med*. 2015;175:578–585
  61. Fedorowski A, Stavenow L, Hedblad B, Berglund G, Nilsson PM, Melander O. Orthostatic hypotension predicts all-cause mortality and coronary events in middle-aged individuals (The Malmo Preventive Project). *Eur Heart J*. 2010;31:85–91
  62. Angelousi A, Girerd N, Benetos A, Frimat L, Gautier S, Weryha G, Boivin JM. 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;32:1562–1571
  63. Butt DA, Mamdani M, Austin PC, Tu K, Gomes T, Glazier RH. The risk of hip fracture after initiating antihypertensive drugs in the elderly. *Arch Intern Med*. 2012;172:1739–1744
  64. van der Wardt V, Logan P, Conroy S, Harwood R, Gladman J. Antihypertensive treatment in people with dementia. *J Am Med Dir Assoc*. 2014;15:620–629
  65. Muller M, Smulders YM, de Leeuw PW, Stehouwer CD. Treatment of hypertension in the oldest old: a critical role for frailty? *Hypertension*. 2014;63:433–441
  66. Corrao G, Mazzola P, Monzio Compagnoni M, Rea F, Merlino L, Annoni G, Mancia G. Antihypertensive Medications, Loop Diuretics, and Risk of Hip Fracture in the Elderly: A Population-Based Cohort Study of 81,617 Italian Patients Newly Treated Between 2005 and 2009. *Drugs Aging*. 2015;32:927–936
  67. James P.F., Oparil S., Carter B.L., Cushman WC, Dennison-Himmelfarb C, Handler J, Lackland DT, LeFevre ML, MacKenzie TD, Ogedegbe O, Smith SC Jr, Svetkey LP, Taler SJ, Townsend RR, Wright JT Jr, Narva AS, Ortiz E. 2014 Evidence-Based Guideline for the Management of High Blood Pressure in Adults. Report From the Panel Members Appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA*. 2014 5;311(5):507-20
  68. Rakugi H, Ogihara T, Goto Y, Ishii M; JATOS Study Group. Comparison of strict- and mild-blood pressure control in elderly hypertensive patients: a per-protocol analysis of JATOS. *Hypertens Res*. 2010;33:1124–1128.
  69. Ogihara T, Saruta T, Rakugi H, Matsuoka H, Shimamoto K, Shimada K, Imai Y, Kikuchi K, Ito S, Eto T, Kimura G, Imaizumi T, Takishita S, Ueshima H; Valsartan in Elderly Isolated Systolic Hypertension Study Group. Target blood pressure for treatment of isolated systolic hypertension in the elderly: valsartan in elderly isolated systolic hypertension study. *Hypertension*. 2010;56:196–202

70. Foster-Dingley JC, Moonen JE, de Craen AJ, de Ruijter W, van der Mast RC, van der Grond J. Blood pressure is not associated with cerebral blood flow in older persons. *Hypertension*. 2015;66:954–960.
71. Lipsitz LA, Habtemariam D, Gagnon M, Iloputaife I, Sorond F, Tchalla AE, Dantoine TF, Trivison TG. Reexamining the effect of antihypertensive medications on falls in old age. *Hypertension*. 2015;66:183–189.
72. SPRINT Research Group; Wright JT Jr, Williamson JD, Whelton PK, et al. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. *N Engl J Med*. 2015;373:2103–2116.
73. Ogihara T, Saruta T, Rakugi H, Saito I, Shimamoto K, Matsuoka H, Teramukai S, Higaki J, Ito S, Shimada K; COLM Investigators. Combination therapy of hypertension in the elderly: a subgroup analysis of the Combination of OLMesartan and a calcium channel blocker or diuretic in Japanese elderly hypertensive patients trial. *Hypertens Res*. 2015;38:89–96
74. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different blood pressure-lowering regimens on major cardiovascular events in individuals with and without diabetes mellitus: results of prospectively designed overviews of randomized trials. *Arch Intern Med*. 2005; 165:1410–1419
75. Khan N, McAlister FA. Re-examining the efficacy of beta-blockers for the treatment of hypertension: a meta-analysis. *CMAJ*. 2006;174:1737–1742.
76. Wiysonge CS, Bradley H, Mayosi BM, Maroney R, Mbewu A, Opie LH, Volmink J. Beta-blockers for hypertension. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;1:CD002003.
77. Национальные рекомендации "Сердечно-сосудистый риск и хроническая болезнь почек: стратегии кардио-нефропротекции". Российский кардиологический журнал 2014, 8 (112): 7–37
78. Ebert TJ, Morgan BJ, Barney JA, Denahan T, Smith JJ. Effects of aging on baroreflex regulation of sympathetic activity in humans. *Am J Physiol*. 1992;263(3 pt 2):H798–H803
79. Maher RL, Hanlon J, Hajjar ER. Clinical consequences of polypharmacy in elderly. *Expert Opin Drug Saf*. 2014;13:57–65
80. Benetos A, Rossignol P, Cherubini A, Joly L, Grodzicki T, Rajkumar C, Strandberg TE, Petrovic M. Polypharmacy in the aging patient: management of hypertension in octogenarians. *JAMA*. 2015;314:170–180