

## Лечение артериальной гипертензии у пациентов 80 лет и старше и пациентов со старческой астенией

Согласованное мнение экспертов Российской ассоциации геронтологов и гериатров, Геронтологического общества при Российской академии наук, Российского медицинского общества по артериальной гипертензии

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

**Комитет экспертов:** Анисимов В. Н., Архипов М. В., Баранова Е. И., Бойцов С. А., Болотнова Т. В., Виллевалде С. В., Галявич А. С., Гринштейн Ю. И., Драпкина О. М., Дупляков Д. В., Жернакова Ю. В., Захарова Н. О., Ильницкий А. Н., Караева Е. В., Карпов Ю. А., Кисляк О. А., Кобалава Ж. Д., Козиолова Н. А., Конради А. О., Мартынов А. И., Медведева И. В., Моисеев В. С., Недогода С. В., Оганов Р. Г., Орлова Я. А., Остроумова О. Д., Ощепкова Е. В., Подзолков В. И., Прощаев К. И., Скибицкий В. В., Фомин И. В., Фролова Е. В., Хавинсон В. Х., Чазова И. Е., Чесникова А. И., Чукаева И. И., Шабалин В. Н.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2017; 16(1): 8–21  
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2017-1-8-21>

Поступила 15/01-2017  
Принята к публикации 08/02-2017

### Arterial hypertension management in patients aged older than 80 years and patients with the senile asthenia

A position agreement of the experts of Russian association of gerontologists and geriatricians, Gerontological society of Russian Academy of Sciences, Russian medical society for arterial hypertension

**Task Force Members:** Tkacheva O. N. (Chairperson), Runikhina N. K., Kotovskaya Yu. V., Sharashkina N. V., Ostapenko V. S.

**Expert Committee:** Anisimov V. N., Arkhipov M. V., Baranova E. I., Boytsov S. A., Bolotnova T. V., Villevalde S. V., Galyavich A. S., Grinshtein Yu. I., Drapkina O. M., Duplyakov D. V., Zhernakova Yu. V., Zakharova N. O., Il'nitsky A. N., Karaeva E. V., Karpov Yu. A., Kisliak O. A., Kobalava Zh. D., Koziołova N. A., Konradi A. O., Martynov A. I., Medvedeva I. V., Moiseev V. S., Nedogoda S. V., Oganov R. G., Orlova Ya. A., Ostroumova O. D., Oschepkova E. V., Podzolkov V. I., Proschaev K. I., Skibitsky V. V., Fomin I. V., Frolova E. V., Khavinson V. Kh., Chazova I. E., Chesnikova A. I., Chukaeva I. I., Shabalin V. N.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2017; 16(1): 8–21  
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2017-1-8-21>

АГ — артериальная гипертензия, АГТ — антигипертензивная терапия, АД — артериальное давление, АК — антагонисты кальция, БРА — блокаторы рецепторов к ангиотензину II, ДАД — диастолическое артериальное давление, ЕОАГ — Европейское общество по артериальной гипертензии, ЕОК — Европейское общество кардиологов, ИАПФ — ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, КГО — комплексная гериатрическая оценка, РКИ — рандомизированные клинические исследования, САД — систолическое артериальное давление, ССА — синдром старческой астении, ТД — тиазидные/тиазидоподобные диуретики, β-АБ — бета-адреноблокаторы, НВЕТ — Hypertension in the Very Elderly Double Blind Trial, SPRINT — Systolic Blood Pressure Intervention Trial.

### Введение

Обобщенный термин “артериальная гипертензия (АГ) у пожилых” объединяет гетерогенную группу пациентов пожилого (60–74 лет) и старческого (75–89 лет) возраста, а также долгожителей ≥90 лет. Такое обобщение не учитывает, что с возрастом, особенно >80 лет, растет частота развития

синдрома старческой астении (ССА, код R54 по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем, 10-го пересмотра, соответствующего термину frailty в англоязычной литературе). Появление и прогрессирование ССА повышает риск развития зависимости от посторонней помощи и ухудшает прогноз пациента; это принципиально меняет приоритеты

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: +7 (916) 634-67-35

e-mail: kotovskaya@bk.ru

[Ткачева О. Н. — д. м. н., профессор, зав. кафедрой болезней старения ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова МЗ РФ, директор Российского геронтологического научно-клинического центра, Рунихина Н. К. — д. м. н., профессор кафедры болезней старения ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова МЗ РФ, заместитель директора Российского геронтологического научно-клинического центра, Котовская Ю. В. — д. м. н., профессор, зав. кафедрой кардиологии и персонализированной медицины факультета повышения квалификации медицинских работников медицинского института ФГАОУ ВО РУДН, Шарашкина Н. В. — к. м. н., с. н. с. лаборатории гериатрии Российского геронтологического научно-клинического центра ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова МЗ РФ, Остапенко В. С. — ассистент кафедры болезней старения ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова МЗ РФ].

ведения пациентов. При этом старение является не единственной причиной ССА (таблица 1).

Контролируемые рандомизированные клинические исследования (РКИ) предоставили убедительные доказательства снижения сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности на фоне антигипертензивной терапии (АГТ) у пожилых людей при лечении систолиадиастолической и изолированной систолической АГ и дали основания полагать, что эффективная АГТ может отдалить развитие составляющих ССА, в частности деменции. Особо отметить в этом отношении можно результаты исследования Syst-Eur (Systolic Hypertension in Europe trial), которое продемонстрировало достоверное снижение частоты деменции на фоне активной терапии, основанной на антагонисте кальция (АК) нитрендипине, по сравнению с плацебо у пожилых пациентов с изолированной систолической АГ [1]. В настоящее время АГТ относится к доказанным факторам, снижающим риск развития болезни Альцгеймера [2].

Лечение АГ у пациентов  $\geq 80$  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%. Заболеваемость, коморбидность и потеря способности к самообслуживанию существенно возрастают после 80 лет [3-5].

Пациенты в возрасте  $\geq 80$  лет длительное время были мало представлены в РКИ, в связи с чем до получения результатов HYVET (Hypertension in the Very Elderly Double Blind Trial), в которое включены пациенты с АГ именно этой возрастной группы, вопрос о пользе АГТ у этой категории людей оставался открытым [6]. Однако в силу критериев формирования группы наблюдения, и это исследование не дало полного ответа, поскольку, как и предыдущие исследования, не включало пациентов, находящихся в домах престарелых и/или страдающих деменцией. Иными словами, данные по лечению АГ у пациентов  $\geq 80$  лет по-прежнему ограничены, но определенно указывают на то, что тактика их ведения должна отличаться от пациентов более молодого возраста.

В 2011г 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 пациентов старческого возраста с ССА [7]. В частности, подчеркивалось, что, несмотря на накопленные данные о пользе лечения, не следует назначать АГТ всем без исключения пациентам с АГ  $\geq 80$  лет, и, что при решении о начале лечения врач должен учитывать общее состояние больного.

В том же году группа пациентов с АГ  $\geq 80$  лет впервые была выделена в общих рекомендациях по АГ британских экспертов [8], которые на осно-

вании исследования HYVET установили для этой популяции более высокие уровни артериального давления (АД) для начала АГТ и его целевые значения.

В 2013г рекомендации Европейского общества по АГ (ЕОАГ) и Европейского общества кардиологов (ЕОК) по ведению АГ не только выделили группу пациентов  $\geq 80$  лет, установив для них особые уровни АД для начала АГТ и целевого АД, но и ввели разделение пациентов пожилого возраста на “крепких” и “хрупких” [9], подразумевая знания врачами критериев их выделения и наличие достаточно развитой системы оказания гериатрической помощи в европейских странах.

Признание ограниченности данных по ведению АГ у пациентов старческого возраста, необходимости особого подхода и участия гериатра в их ведении привело к созданию в 2015г ЕОАГ, ЕОК и Обществом Гериатрической Медицины Евросоюза совместной Рабочей группы для изучения особенностей течения АГ у лиц  $> 80$  лет, результатом работы которой стала публикация мнения экспертов по этому вопросу в 2016г [10, 11].

В РФ развитие гериатрической помощи существенно отстает от европейских стран, однако в последние годы значительно повысилось внимание к проблемам пациентов пожилого и старческого возрастов. В 2016г Минздравом России был утвержден Порядок оказания медицинской помощи населению по профилю “гериатрия” (Приказ № 38н от 29.01.2016г) [12]. В соответствии с Порядком гериатрическая помощь оказывается пожилым ( $\geq 60$  лет) пациентам с ССА. 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, улучшение качества жизни, снижение смертности.

Таблица 1

## ССА: ключевые положения

- ССА — ассоциированный с возрастом синдром, отражающий накопление дефицитов функций организма, связанных со старением. Риск развития ССА особенно возрастает после 80 лет.
- Развитие и прогрессирование ССА повышает риск развития зависимости от посторонней помощи и ухудшает прогноз пациента.
- Существует широкая межиндивидуальная вариабельность времени начала старения с появлением признаков ССА и скорости его прогрессирования.
- Возможно, как раннее (преждевременное) старение с появлением признаков ССА в возрасте 60-70 лет. У ряда людей ССА не развивается и в очень преклонном возрасте.
- Развитие ССА меняет взаимосвязь между традиционными факторами риска смерти, в т.ч. сердечно-сосудистой, и исходами, что требует особых подходов к их коррекции.

Таблица 2

## 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 Нарастание стероидной дисрегуляции

Примечание: ИЛ — интерлейкин.

В марте 2016г Российским геронтологическим научно-клиническим центром была инициирована подготовка документа, отражающего согласованное мнение российских экспертов в области гериатрии и АГ.

Цели документа:

- информировать врачей, связанных с лечением АГ, о ССА, его скрининге и показаниях для консультации гериатра,
- привлечь внимание врача к клинически значимым феноменам при измерении АД у пациентов пожилого и старческого возрастов, прежде всего, ортостатической гипотонии,
- суммировать информацию о взаимосвязи АД с исходами у очень пожилых и при ССА,
- представить современное состояние проблемы лечения АГ у пациентов  $\geq 80$  лет и пациентов с ССА,
- предоставить согласованное мнение экспертов по ключевым вопросам ведения АГ у пациентов  $\geq 80$  лет и пациентов с ССА.

### Синдром старческой астении: определение, патогенез, эпидемиология, диагностика

**Определение.** Старческая астения — 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 резервов организма. ССА способствует развитию зависимости от посторонней помощи в повседневной жизни, утрате способности к самообслуживанию и ухудшает прогноз состояния здоровья [13, 14].

**Патогенез старческой астении.** “Мишенями” ССА являются костно-мышечная, иммунная и нейроэндокринная системы (таблица 2) [15].

Основу патогенеза ССА составляют три тесно взаимосвязанных возраст-зависимых состояния: синдром недостаточности питания (мальнутриция), саркопения и снижение метаболического индекса [16].

Синдром мальнутриции развивается вследствие ассоциированных с процессом старения снижения здоровья ротовой полости, уменьшения вкусовой чувствительности и появления синдрома “быстрого насыщения”. В результате снижается аппетит, объем и качество потребляемой пищи. Основные клинические проявления синдрома мальнутриции включают снижение мышечной силы и выносливости, уменьшение физической активности, активности в 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, синдрома 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, снижение метаболического индекса и уровня физической активности, способен в минимальные сроки привести к ухудшению состояния здоровья, инвалидности и смерти. Следует отметить, что развитию саркопении в пожилом и старческом возрасте способствует недостаточная физическая активность в среднем возрасте и/или ее снижение по мере старения. У лиц с ожирением снижение мышечной массы может быть “замаскировано” высокой общей массой тела (саркопеническое ожирение). Поэтому выявление саркопении требует специальных методов исследования, а также прямой и косвенной оценки мышечной силы и сохранности мышечных функций: динамометрия, скорость ходьбы и т.д.

Хорошо документировано, что длительный анамнез повышенного АД способствует развитию ССА и других гериатрических синдромов у пожилых пациентов [17-19].

ССА тесно ассоциирована с инвалидностью и сопутствующими заболеваниями, но может развиваться самостоятельно [20]. Риск развития ССА у пациентов с несколькими хроническими заболеваниями значительно выше [21]. У ~50% пожилых людей выявляется старческая преастения. Считается, что при отсутствии адекватных мер лечения

и реабилитации преаестения переходит в развернутую форму в течение 4–5 лет [14].

**Эпидемиология.** Распространенность ССА составляет 14% среди самостоятельно живущих лиц  $\geq 65$  лет, но эти данные могут значительно варьировать в зависимости от метода выявления [22]. Распространенность ССА увеличивается с возрастом, достигая 16% среди людей в возрасте 80–84 лет и 26% в возрасте  $\geq 85$  лет [23]. Значительно чаще ССА встречается среди проживающих в домах престарелых и пациентов с хроническими заболеваниями и присутствует почти у половины пациентов с хронической сердечной недостаточностью или хронической обструктивной болезнью легких, у каждого пятого пациента с хронической болезнью почек 3б–5 стадий [24, 25].

По данным российской программы “ХРУСТАЛЬ”, по крайней мере, 25% людей  $>65$  лет частично зависимы в повседневной жизни, при этом зависимость определяется именно функциональными нарушениями, а не количеством сопутствующих заболеваний [26].

**Диагностика и алгоритм ведения.** ССА включает  $>85$  различных гериатрических синдромов, основными из которых являются падения, недостаточность питания (мальнутриция), саркопения (уменьшение массы и силы мышечной ткани), недержание мочи, 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 фенотипа и количественную оценку ССА с использованием индекса ССА (рисунок 1). Эти не альтернативные, но взаимодополняющие подходы к оценке пожилого человека, предназначенные для разных целей.

Качественный подход больше подходит для немедленного выявления пожилых людей с признаками ССА и отбора пациентов для обязательного последующего обследования врачом-гериатром — комплексной гериатрической оценки (КГО) [27]. В основе качественного подхода лежит классическое определение ССА, которое включает в себя сочетание пяти компонентов:

- потеря веса (саркопения),
- снижение силы кисти, доказанное динамометрией,
- выраженная слабость и повышенная утомляемость,
- снижение скорости передвижения,
- значительное снижение физической активности.

ССА устанавливается при наличии  $\geq 3$  признаков [13].

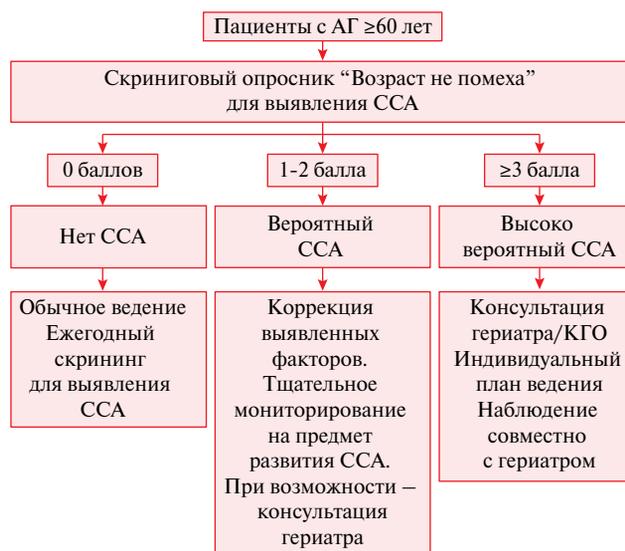


Рис. 1 Алгоритм диагностики ССА.

Как следует из определения, даже качественная диагностика ССА требует специального оборудования (динамометра), пространства и времени для определения скорости ходьбы, что ограничивает возможности использования такого подхода в широкой клинической практике, например, участковым терапевтом. Поэтому для скрининга используются опросники, в частности, “Возраст не помеха” (РГНКЦ, 2016), учитывающий основные компоненты ССА (таблица 3) [https://static-1.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/032/212/original/000/032/212/original/алгоритм\_по\_синдрому\_старческой\_астении.pdf?1471422279].

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 [28, 29]. Важно отметить, что в зависимости от клинической ситуации информация, необходимая для применения этой скрининговой шкалы, может быть получена как при сборе анамнеза — врач задает соответствующие вопросы по ходу беседы с пациентом в любом порядке, так и путем использования данного опросника как анкеты. Ключевым является знание врача о необходимости получения и соответствующей интерпретации информации по семи вопросам шкалы “Возраст не помеха”. Результаты опросника позволяют определить потребность в консультации гериатра и выполнении КГО (рисунок 1). КГО — междисциплинарный диагностический процесс, результатом которого является разработка комплекса мер, направленных на долгосрочную поддержку пожилого человека, создание координированного плана лечения и долговременного наблю-

Таблица 3

Скрининговый опросник “Возраст не помеха” для выявления ССА

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

Примечание: \* — имеется в виду непреднамеренное снижение веса. Выявление этого синдрома требует анализа клинической ситуации с тщательной оценкой характера питания и онконастороженностью. За каждый ответ “Да” начисляется 1 балл. 3 балла — высоковероятен ССА, показана консультация гериатра с составлением индивидуального плана ведения пациента. 2 балла — вероятен ССА (“преаестения”), коррекция выявленных нарушений, при возможности может быть рассмотрено направление к гериатру. 0 баллов — нет ССА.

Название опросника “**ВоЗРАСТ Не ПоМеХа**” подсказывает врачу параметры, требующие оценки: В — вес, ЗР — зрение, С — слух, Т — травмы, Н — настроение, П — память, М — моча, Х — ходьба.

Таблица 4

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 др.
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 5

Профилактика ССА

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

дения (таблица 4). КГО позволяет количественно оценить накопленные дефициты в физическом, функциональном, когнитивном, психологическом и социальном статусах пациента и определить индекс “хрупкости”. Индекс ССА по данным КГО более точно определяет состояние пациента, более чувствителен к изменениям, чем качественно выявленная ССА [30, 31]. В настоящее время нет унифицированного подхода к определению индекса ССА, и методология его расчета зависит от детализации КГО. Как правило, для корректного определения

индекса “хрупкости” требуется оценка не менее 40 параметров.

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

**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 т.ч. атеросклеротических осложнений и гериатрических синдромов (таблица 5).

**Артериальное давление и синдром старческой астении**

**Повышенное АД.** Установлено, что повышенное АД в среднем возрасте ассоциировано с худшим физическим состоянием и функциональным статусом

сом (инвалидностью) в пожилом возрасте [18]. 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 70-80 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 [19].

У пациентов старческого возраста с ССА низкий уровень АД взаимосвязан с ухудшением когнитивного статуса. У пожилых пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями низкий уровень диастолического АД (ДАД) был связан с прогрессированием атрофии мозга и ухудшением функционирования [32, 33]. Было выявлено, что уровень АД у людей старческого возраста постепенно начинает снижаться за 3 года до смерти [34]. В группе пациентов >85 лет высокое АД ассоциировалось с лучшей выживаемостью в отличие от данных для 75-летних пациентов, у которых отмечалась общая закономерность связи АД и ухудшения прогноза жизни [35].

Таким образом, для людей старшего возраста снижение уровня АД (низкие показатели, как систолического (САД), так и ДАД), вероятно, является индикатором старения сердечно-сосудистой системы, сопровождается гипоперфузией жизненно важных органов, прежде всего, головного мозга, и прогрессированием когнитивных, физических и функциональных расстройств. Высокое АД у очень пожилых людей может быть компенсаторным механизмом для поддержания перфузии органов и, в конечном счете, предотвращать заболеваемость и функциональный дефицит.

**Ортостатическая гипотония** является распространенным клиническим синдромом у пожилых пациентов, независимым фактором риска развития ССА, падений, сердечно-сосудистых осложнений и смертности. Для оценки ортостатической реакции АД у пожилых пациентов рекомендуется выполнять измерение АД и частоты сердечных сокращений после не менее 7 мин в положении лежа и через 1, 2 и 3 мин после перехода в вертикальное положение. Ортостатическая гипотония — снижение АД на  $\geq 20/10$  мм рт.ст. при переходе в вертикальное положение у нормотензивных пациентов или  $30/10$  мм рт.ст. у пациентов с АД в положении лежа (САД  $\geq 160$  мм рт.ст.) [36].

Пожилым возрастом считается фактором, ассоциированным с повышением частоты ортостатической гипотонии [37]. Так, по данным исследования

TILDA (The Irish Longitudinal Study on Ageing) частота ортостатической гипотонии в общей популяции составляет 6,9%, тогда как среди лиц >80 лет, это явление встречается почти в 3 раза чаще (18,5%) [38].

Физиологические причины, обусловленные старением, приводят к уменьшению чувствительности барорецепторов и  $\alpha$ -адренергической вазоконстрикторной реакции при симпатической активации, снижению активности блуждающего нерва, уменьшению концентрационной способности почек, повышению сосудистой жесткости, уменьшению диастолического объема левого желудочка и обуславливают широкое распространение ортостатической гипотонии в пожилом и старческом возрастах. Способствуют возникновению ортостатической гипотонии и внешние факторы (недоедание, обезвоживание), различные заболевания, прежде всего, сердечно-сосудистые и неврологические, использование препаратов как антигипертензивных, так и тех, для которых снижение АД является побочным эффектом: фенотиазиды, трициклические антидепрессанты, антипсихотические, миорелаксанты и др. [36].

Ортостатическая гипотония может быть бессимптомной либо проявляться симптомами, среди которых наиболее характерны головокружение, “легкость в голове”, пресинкопе, синкопе. Нередко пациенты испытывают общую слабость, тошноту, когнитивный дефицит, ватность ног, головную боль, нечеткость зрения, боли в области шеи, ортостатическую одышку и боли в груди [36]. Симптомы ортостатической гипотонии появляются при вставании, либо через некоторое время пребывания в положении стоя и проходят в положении лежа или сидя. Симптомы могут усугубляться при нагрузке, длительном пребывании в положении стоя, повышении температуры окружающей среды или после приема пищи.

Имеются данные о том, что ортостатическая гипотония сопровождается более высокой смертностью и более высокой частотой сердечной сосудистых событий [39-41].

АД, особенно неконтролируемая, повышает частоту ортостатической гипотонии. 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 (n=722 в возрасте  $\geq 70$  лет) с АД и без было показано, что распространенность ортостатической гипотонии у пациентов с контролируемой АД ниже, чем при неконтролируемой АД, а при неконтролируемой АД в сочетании с ортостатической систолической гипотонией риск падений в течение года увеличива-

Таблица 6

## Лечение АГ у пожилых: открытые вопросы

- Существует ли польза АГТ у пожилых людей с ССА
- Одинакова ли польза АГТ для пациентов с ССА и без такового?
- Исходный уровень АД для назначения медикаментозной терапии у пациентов с ССА?
- Целевой уровень АД для достижения оптимального соотношения польза/риск?

ется в 2,5 раза [42]. У пациентов с неконтролируемой АГ и ортостатической гипотонией падения ассоциированы с нарушением равновесия при вставании в первые несколько сек из-за невозможности поддержать адекватную перфузию головного мозга, повышен риск травм и смерти [43, 44].

**Ортостатическая гипертензия** — 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 [45]. Установлено, что ортостатическая гипертензия ассоциирована с возрастом, АГ, сахарным диабетом, дислипидемией. Существуют данные о том, что ортостатическую гипертензию можно рассматривать как маркер предгипертензии 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 гипертензии [45]. Последнее придает ортостатической гипертензии особую значимость, особенно в возрастных группах, для которых однозначно установлено неблагоприятное значение собственно повышенного АД и скрытой АГ. У пациентов очень пожилого возраста и с ССА значение ортостатического повышения АД не столь однозначно, поскольку может быть следствием значительного физического усилия, необходимого для вставания.

Наиболее вероятно, риск исходов имеет U-образную зависимость от типа ортостатической реакции. У пожилых и пациентов старческого возраста оба феномена — ортостатической гипотонии и ортостатической гипертензии, могут отражать дисрегуляцию АД, связанную с возрастом.

**Различия САД** между руками также могут иметь важное значение в пожилом возрасте. Разница САД между руками  $\geq 10$  мм рт.ст. считается специфичным, хотя и недостаточно чувствительным, признаком стеноза супрааортальных артерий и независимо ассоциирована с развитием ишемической болезни сердца в будущем, повышением риска инсульта и увеличением сердечно-сосудистой смертности [46–49]. Установлена независимая взаимосвязь различий между руками  $> 10$  мм рт.ст. с возрастом, индексом массы тела, дислипидемией, лодыжечно-плечевым индексом и АГ, артериальной ригид-

ностью — каротидно-фemorальной скоростью распространения пульсовой волны [50–53]. Для пациентов с ССА данные о прогностическом значении этого феномена отсутствуют.

**Псевдогипертензия** у пожилых — ситуация, когда показатели АД при аускультативном измерении не соответствуют истинному уровню АД при внутриаrтериальной регистрации. Распространенность феномена оценивается в 3–4% среди лиц  $\geq 80$  лет. Данный феномен обусловлен “несдавливаемостью” периферических сосудов вследствие их кальцификации и может быть обнаружен при использовании так называемого “маневра Ослера”. Проведение этого теста требует нагнетания воздуха в манжету выше уровня САД с одновременной пальпацией плечевой или лучевой артерий. Проба считается положительной, если хотя бы на одной из этих артерий пульсация сохраняется. Более надежным способом выявления несдавливаемых артерий является ультразвуковое исследование плечевой артерии. Данные о распространенности феномена псевдогипертензии и его клиническом значении достаточно противоречивы.

### Лечение АГ у пациентов $\geq 80$ лет: данные клинических исследований

В отношении лечения АГ у пациентов с ССА остается открытым ряд принципиальных вопросов (таблица 6), но очевидно, что тактика их ведения должна отличаться от таковой в отношении пациентов без ССА (таблица 7). Принимая во внимание рост частоты ССА с возрастом, вопросы и ограничения лечения АГ у пожилых пациентов касаются, прежде всего, людей  $\geq 80$  лет. Однако эти вопросы могут быть актуальными и для людей более молодого возраста (60–70 лет) с преждевременным старением.

Современные рекомендации по ведению АГ у лиц  $\geq 80$  лет основаны на результатах исследования HUYET. Напомним, что это исследование было первым, специально спланированным, рандомизированным, двойным слепым, плацебо-контролируемым у больных АГ этого возраста. Результаты исследования HUYET показали, что у пациентов с АГ  $\geq 80$  лет назначение индапамида-ретард при необходимости в сочетании с ингибитором ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) периндоприлом ведет к существенному снижению риска наступления сердечно-сосудистых событий и смертности от всех причин в сравнении с плацебо [6, 54].

Несмотря на убедительность данных, сохраняется ряд ограничений в отношении лечения АГ у пациентов  $\geq 80$  лет [6–11, 55, 56]. Во-первых, в настоящее время HUYET остается единственным РКИ, в ходе которого решался вопрос о пользе АГТ в этой возрастной группе. Необходимы дополнительные исследования. Во-вторых, в виду того, что возраст

Таблица 7

## Рекомендации по началу АГТ и целевым уровням АД у людей пожилого и очень пожилого возрастов

Категория пациентов	Начало АГТ и целевые значения АД	Примечание
60-79 лет без старческой астении	Начало АГТ в зависимости от категории риска сердечно-сосудистых событий. АГТ показана всем пациентам с САД $\geq 160$ мм рт.ст. Целевой уровень АД 140-150 мм рт.ст. Начало АГТ может быть рассмотрено при САД $\geq 140$ мм рт.ст. с достижением целевого уровня $< 140$ мм рт.ст. при условии хорошей переносимости лечения.	При развитии старческой астении у пациентов в возрасте 60-79 лет применяются рекомендации для пациентов $\geq 80$ лет со старческой астении.  Обязательно проведение ортостатической пробы до и на фоне АГТ. При выявлении ортостатической гипотонии следует оценивать способствующие ей факторы: сопутствующее лечение, недоедание, обезвоживание.
$\geq 80$ лет без старческой астении	Начало АГТ при САД $\geq 160$ мм рт.ст. либо продолжать предшествующую АГТ при условии ее хорошей переносимости.  Целевое САД 140-150 мм рт.ст. При достижении уровня САД $< 130$ мм рт.ст. дозы препаратов должны быть уменьшены вплоть до отмены. Начинать АГТ с низкой дозы одного препарата. Комбинированную АГТ назначать только при неэффективной монотерапии. Тщательное мониторирование в отношении появления признаков старческой астении.	Начало АГТ или смена лекарственных препаратов и их доз увеличивает риск падений.  Для пациентов $\geq 80$ лет со старческой астенией в качестве немедикаментозных мер не рекомендовано снижение веса и ограничение соли.
$\geq 80$ лет со старческой астенией	Индивидуальный подход на основе результатов КГО с определением целевых значений АД и тактики АГТ. Начало АГТ с низких доз и монотерапии под тщательным контролем КГО.	

Примечание: ортостатическая проба — измерение АД и частоты сердечных сокращений (ЧСС) после не менее 7 мин в положении лежа и через 1, 2 и 3 мин после перехода в вертикальное положение. Ортостатическая гипотония — снижение САД на  $\geq 20$  мм рт.ст. ( $\geq 30$  мм рт.ст. при САД в положении лежа  $\geq 160$  мм рт.ст.) и/или ДАД на  $\geq 10$  мм рт.ст. в вертикальное положение из положения лежа в любой из трех точек измерения, или регистрация САД  $< 90$  мм рт.ст. в любой из трех точек измерения в вертикальном положении независимо от уровня САД в положении лежа.

73% участников исследования HUYET был 80-84 года, 22% — 85-89 лет, эффект лечения АГ у пациентов, возраст которых близок к 90 годам или превышает его, в значительной степени остается неизученным. В-третьих, исследование было преждевременно остановлено комитетом по мониторингу безопасности в виду доказательства положительного эффекта АГТ, и период наблюдения был коротким (1,8 года). В дальнейшем, открытое наблюдение в течение 1 года после окончания HUYET показало снижение частоты сердечно-сосудистых событий в группе активной терапии [55], однако, по-прежнему необходимо определить и более долгосрочные преимущества лечения, что важно, принимая во внимание рост ожидаемой продолжительности жизни в этой возрастной категории. В-четвертых, критерии отбора пациентов были таковы, что в исследование HUYET были включены пациенты в хорошем физическом и психическом состоянии, а пациенты с ССА и с множественными заболеваниями, в основном представляющие этот возраст, — исключались. Не включали пациентов с ортостатической гипотонией [6].

Дополнительный анализ исследования HUYET не выявил влияния индекса ССА, определенного

на основании некоторых лабораторных данных и ответов на выборочные вопросы шкал для оценки когнитивного статуса, качества жизни и др., использованных в исследовании, на преимущества АГТ [57]. Такие результаты оптимистичны, но следует помнить о том, что в HUYET не изучали влияние терапии у пациентов с ССА, а также пациентов с полиморбидностью.

Результаты ряда исследований указывают на потенциальное отрицательное влияние ССА на исходы у пациентов с АГ, особенно у получающих АГТ. Например, есть данные о том, что САД у пациентов с большей скоростью ходьбы коррелирует со смертностью, в то время как такая взаимосвязь отсутствует у пациентов с медленной скоростью ходьбы [58]. У пациентов, которые не в состоянии выполнить тест на скорость ходьбы, АД было отрицательно связано с риском смерти [7]. В Миланской гериатрической популяции более высокое САД 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 [59]. Исследова-

ние 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  $\geq 80$  лет, проживающих в домах престарелых [60-62]. У этих пациентов значения АД при стандартной процедуре клинического измерения врачом были сопоставимы с таковыми при повторных утренних и вечерних измерениях в течение 3 сут. самостоятельного измерения АД [60], и наблюдалась обратная связь между основными исходами: общей смертностью и основными сердечно-сосудистыми событиями, и САД, измеряемым врачом или самостоятельно пациентом [61]. Интересно, что в данном исследовании смертность у больных с САД  $< 130$  мм рт.ст., получавших  $\geq 2$  антигипертензивных препарата, была выше по сравнению с имеющими тот же уровень АД, но на фоне одного препарата или без приема АГТ [62]. В другом исследовании более выраженное снижение когнитивных функций отмечалось у пожилых пациентов, получавших АГТ и с САД  $< 128$  мм рт.ст., а у пациентов, не получавших АГТ, такой уровень САД не ассоциировался с ухудшением когнитивных функций [63].

В отношении людей очень пожилого возраста особенно важно помнить, что низкое АД и ортостатическая гипотония могут быть связаны с обмороками, падениями, а значит с травмами и переломами [64-66]. Таким образом, для престарелых пациентов с ССА до назначения лечения следует сопоставлять преимущества, в т.ч. и сохранение способности к самообслуживанию, и риски, ассоциированные с АГТ. Эти пациенты подвержены риску событий, связанных не только с высоким АД, но и с гипотонией [67, 68]. События, связанные с гипотонией, вероятно, будут более распространены в реальной жизни, чем в исследованиях, 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 сут. после начала АГТ [69]. Такая же картина наблюдалась у пациентов со средним возрастом 80 лет, среди которых 26% были в возрасте 86-100 лет, в течение 45 сут. после начала АГТ [66].

### **Уровень АД для назначения АГТ в пожилом и старческом возрастах и целевые значения АД**

В силу патофизиологических особенностей АГ в пожилом и старческом возрастах, доказанных более высоким по сравнению с ДАД прогностическим значением в этой возрастной категории, САД является основным показателем, учитываемым при назначении АГТ и в качестве цели лечения [9, 11].

Однако следует помнить, что слишком низкий уровень ДАД ( $\leq 60$  мм рт.ст.), особенно при сохранении высокого уровня САД, сопряжен с ухудшением прогноза у пожилых пациентов [70].

В исследование HYVET включали пациентов с САД  $\geq 160$  мм рт.ст., и именно это значение прописано в рекомендациях ЕОК/ЕОАГ 2013г как уровень АД, при котором пациентам  $\geq 80$  лет следует начинать АГТ [9]. Эксперты 8-го Объединенного национального комитета США, Американского общества по АГ/Международного общества по АГ устанавливают для пожилых пациентов более низкий уровень САД для начала лечения —  $\geq 150$  мм рт.ст. [55, 71], но в связи с тем, что у лиц  $\geq 80$  лет такой режим не изучался, рекомендации по назначению АГТ при САД  $< 160$  мм рт.ст. не имеют должной доказательной базы. Таким образом, вопрос потенциальной пользы АГТ при САД 140-159 мм рт.ст. в этой возрастной категории остается неясным и неизученным.

Сведения о целевых значениях АД также ограничены. Современные руководства устанавливают их согласно HYVET, т.е. САД  $< 150$  мм рт.ст. [8, 9, 55, 71], однако не указывают уровни, которые могут оказаться небезопасными для этих пациентов. Этот вопрос очень важен, т.к. у людей  $\geq 80$  лет низкие значения АД ассоциированы с повышением заболеваемости и смертности.

Российские эксперты отдельно не выделяют группу пациентов  $\geq 80$  лет и устанавливают целевое САД у больных пожилого возраста  $< 140$  мм рт.ст., при этом не рекомендуется снижать АД резко. У больных, перенесших инсульт с выраженными остаточными явлениями, допускается снижение САД до 140-150 мм рт.ст. В качестве нижней границы безопасного снижения АД рекомендовано учитывать уровень 110-115/70-75 мм рт.ст. [56].

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 САД не обнаружили преимуществ снижения САД  $< 140$  мм рт.ст. по сравнению с более высокими значениями [71-73]. Есть данные о том, что снижение САД  $< 120$ , 130 или даже 140 мм рт.ст. может быть связано с повышенным риском неблагоприятных исходов — феномен J-кривой, особенно отчетливый у хрупких пациентов. Патофизиологическая гипотеза, объясняющая этот феномен, состоит в том, что у хрупких пациентов происходит нарушение механизмов перфузии, и при определенном снижении АД может критически снижаться приток крови к сердцу, головному мозгу, почкам [68, 70]. В большинстве исследований у людей среднего возраста не наблюдается четкого отрицательного влияния снижения АД на перфузию органов и связанных с этим осложнений [74, 75]. С другой сто-

Факторы, которые следует учитывать при назначении антигипертензивных препаратов пациентам пожилого и старческого возрастов

Клинические гериатрические проблемы	Препарат и тактика применения
Риск падений	Повышается при назначении всех антигипертензивных препаратов.
Ортостатическая гипотония	Снижение 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	АК.
ДАД $\leq 60$ мм рт.ст.	Повышение риска ишемии миокарда, особенно при сохранении высокого уровня САД.

роны, в регистре CLARIFY (The Prospective Observational Longitudinal Registry of Patients With Stable Coronary Artery Disease) снижение САД  $< 120$  мм рт.ст. было ассоциировано с повышением риска сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с ишемической болезнью сердца в 1,56 раза (95% ДИ 1,36-1,81) [76].

В аспекте лечения АГ у пожилых заслуживают внимания результаты исследования SPRINT (Systolic Blood Pressure Intervention Trial) — крупного, хорошо спланированного исследования, организованного и субсидированного Национальным институтом здоровья, легких, сердца и крови США [77]. Результаты этого исследования показали, что у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском, уже принимающих антигипертензивные препараты, рандомизированных для достижения САД  $< 120$  мм рт.ст. при автоматическом офисном измерении АД без присутствия медицинского работника, риск сердечно-сосудистых событий и смертности от всех причин ниже по сравнению с пациентами, у которых целевое САД составляло  $< 140$  мм рт.ст., и этот результат был справедлив для пациентов  $\geq 75$  лет ( $n=2600$ , 28% группы наблюдения). Однако, число пациентов в возрасте  $\geq 80$  лет было существенно меньше и составляло всего 12,5%. Неоднозначны и другие аспекты исследования SPRINT: отсутствие положительного эффекта в отношении инсультов, маскирующего действия диуретиков на признаки и симптомы сердечной недостаточности, методы измерения АД, почечные исходы и др. И, наконец, что еще более важно, пациенты с прогрессирующим ССА, когнитивными нарушениями, потерей способности к самообслуживанию, а также проживающие в домах престарелых в это исследование, как и в более ранние, не включали. Не включали и пациентов с низкой приверженностью лечению — проблемой, имеющей особое значение у пожилых в силу снижения памяти. Кроме того, критериями исключения были сахарный диабет и перенесенный инсульт, т.е. те состояния, которые обычно сопровождают АГ в пожилом

возрасте, и при которых АГ — основная причина смертности. Важным является тот факт, что в исследовании SPRINT агрессивное лечение привело к увеличению числа обмороков, нарушений электролитного баланса, почечной недостаточности, т.е. тех побочных реакций, которые могут быть еще более частыми в старшей возрастной группе в реальной практике, а тем более у пациентов с ССА. Таким образом, результаты исследования SPRINT не могут быть перенесены на популяцию больных с ССА, хотя, несомненно, они важны для пациентов, относящихся к категории “крепких”. Для очень пожилых пациентов стратегии лечения должны определяться наличием ССА.

### 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), ИАПФ и АК все руководства едины, то возможность назначения  $\beta$ -адреноблокаторов ( $\beta$ -АБ) в качестве стартовой терапии сохранена только в рекомендациях ЕОАГ/ЕОК 2013г. ТД и АК рекомендуются как препараты выбора при изолированной систолической АГ. Однако при назначении антигипертензивных препаратов пожилым и очень пожилым пациентам следует учитывать ряд аспектов, важных для этой возрастной категории (таблица 8).

Ни один из рекомендательных документов не указывает на особый выбор препаратов для лечения АГ в возрасте  $\geq 80$  лет. В исследовании HYPET в качестве стартовой терапии использовался ТД — индапамид-ретард, в дальнейшем в ходе исследования — в сочетании с ИАПФ периндоприлом у 74% пациентов, что предполагает предпочтительное применение такого подхода [7]. Анализ японского исследования [78] у пациентов с АГ в возрасте 75-84 лет показал, что комбинированная терапия БРА/АК была более эффективна в отношении снижения

риска инсульта по сравнению с пациентами, получившими БРА/ТД.

Учитывая тот факт, что польза лечения во многом зависит от снижения АД *per se* [79], большинство основных классов антигипертензивных препаратов, применяемых у более молодых, пригодны для использования у пациентов очень пожилого возраста. За исключением тех случаев, когда присутствуют определенные клинические состояния — стенокардия, предшествующий инфаркт миокарда, сердечная недостаточность, польза применения  $\beta$ -АБ остается спорной [80, 81]. Следует подчеркнуть, 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 скорости клубочковой фильтрации [82].

В рекомендациях ЕОК/ЕОАГ 2013г [9] с уровнем доказательности ПбС (“можно рассмотреть”) предполагается возможность начала АГТ комбинацией двух препаратов в случае значительного повышения АД и высокого сердечно-сосудистого риска независимо от возраста. У пациентов  $\geq 80$  лет назначение двух антигипертензивных препаратов даже в низких дозах на старте лечения не тестировалось в контролируемых РКИ, и потенциально может нести неоправданные риски, в частности, привести к развитию гипотонии в виду нарушения механизмов поддержания гомеостаза и нормального кровотока, а также возможного изменения фармакокинетики препаратов [83]. Увеличение числа назначенных препаратов может еще больше повысить заведомо высокую вероятность возникновения неблагоприятных лекарственных взаимодействий и побочных эффектов, поскольку у обсуждаемой группы пациентов велики шансы полипрагмазии в виду сочетания АГ с другими заболеваниями [84, 85]. Наконец, увеличение количества назначаемых препаратов, как известно, оказывает негативное влияние на приверженность лечению, особенно у очень старых пациентов, у которых соблюдение и ошибки в приеме предписанных лекарственных средств могут быть обусловлены когнитивной дисфункцией и деменцией. Преимущество фиксированных комбинаций как решение проблемы приверженности в данной ситуации не изучалось, и возможно, не столь очевидно, как у более молодых пациентов, т.к. не решает проблемы полипрагмазии.

Лечение комбинацией двух препаратов у пациентов  $\geq 80$  лет стоит рассматривать в случае, если монотерапия не приносит ожидаемого эффекта, но только при условии, что польза от назначения второго препарата превышает возможные риски. АГТ у этой категории пациентов не должно состоять

более чем из 3 лекарственных средств, за исключением случаев сохранения высокой неконтролируемой АГ или если до этого возраста пациент принимал  $>3$  препаратов, и по-прежнему хорошо их переносит [9]. Наблюдение за такими пациентами должно быть особенно пристальным, т.к. ятрогенные эффекты резко возрастают с увеличением количества назначенных препаратов, тем более у пациентов с ССА.

### Согласованное мнение экспертов по лечению АГ у пациентов $\geq 80$ лет и пациентов с ССА

Подводя итог сказанному выше, ключевые положения рекомендаций по ведению АГ у пациентов  $\geq 80$  лет и пациентов с ССА, можно сформулировать следующим образом:

- При обследовании пациента с АГ пожилого и старческого возрастов необходимо делать акцент на выявление ССА с использованием скринингового опросника, результаты которого служат основанием для консультации гериатра и разработки индивидуального плана ведения пациента с ССА.

- Рекомендации по особой индивидуальной тактике ведения АГ относятся, преимущественно, к пациентам  $\geq 80$  лет, у которых вероятность ССА особенно высока. Однако и к ведению пациентов 60-70 лет с признаками ССА, для которых очевидно расхождение биологического и фактического возраста, следует подходить аналогичным образом.

- Индивидуальная тактика ведения пациентов с АГ и ССА подразумевает совместное наблюдение с гериатром и контроль эффективности, безопасности лечения с применением КГО.

- Обследование пациента с АГ пожилого и старческого возрастов должно включать оценку ортостатической реакции АД. Избыточное ортостатическое изменение АД отражает связанную с возрастом дисрегуляцию контролирующих его механизмов. Наличие ортостатической гипотонии должно оцениваться до назначения АГТ и на фоне лечения. При выявлении ортостатической гипотонии следует определять способствующие ей факторы — сопутствующее лечение, мальнутрицию, обезвоживание.

- Назначение медикаментозной АГТ пациентам  $\geq 80$  лет в хорошем физическом и психическом состоянии (без ССА) рекомендуется при САД  $\geq 160$  мм рт.ст. (Класс рекомендаций I, уровень доказанности А).

- У лиц, принимающих АГТ и достигших 80 лет, следует продолжать лечение при условии его хорошей переносимости (Класс рекомендаций IIa, уровень доказанности C). Необходимо наблюдение на предмет появления ССА для коррекции стратегии лечения.

- Для пациентов  $\geq 80$  лет в хорошем физическом и психическом состоянии рекомендуется

достижение целевого САД 150-140 мм рт.ст. (Класс рекомендаций I, уровень доказанности A). По соображениям безопасности не следует снижать САД <130 мм рт.ст. При достижении уровня САД <130 мм рт.ст. следует рассмотреть уменьшение доз препаратов вплоть до отмены.

- Самостоятельное измерение АД и суточное мониторирование АД при необходимости могут способствовать выявлению избыточного снижения АД и гипотонии. В настоящее время нет данных исследований о целевых уровнях амбулаторного АД на фоне лечения у пациентов ≥80 лет.

- Для снижения повышенного АД возможно применение всех 5 основных классов антигипертензивных препаратов с предпочтением ТД и АК при изолированной систолической АГ (Класс рекомендаций I, уровень доказанности A). Учитывая данные исследования HUYET, у пациентов ≥80 лет следует признать равноценным использование ИАПФ наряду с ТД и АК

- У пациентов ≥80 лет начинать АГТ следует с низкой дозы одного препарата. Несмотря на высокий сердечно-сосудистый риск, ассоциированный с возрастом, комбинированная терапия не должна быть терапией выбора на старте лечения, и ее следует назначать только при неэффективности монотерапии в низкой дозе.

- При решении вопроса о назначении АГТ очень старым пациентам с ССА, живущим в домах престарелых или нуждающимся в ежедневной помощи в повседневной жизни, необходимо:

- получить достоверные данные о функциональном состоянии и когнитивном статусе, оценить тяжесть ССА, и, понимая все сложности и ограничения, попытаться оценить прогноз пациента,

- уделять особое внимание большому количеству применяемых без достаточных оснований лекарств (полипрагмазии), характерному для лиц этого возраста,

- выявить и по возможности провести коррекцию факторов, предрасполагающих к чрезмерному снижению АД, ортостатической и других видов гипотонии — сопутствующая терапия, мальнутриция, дегидратация,

- если врачом принято решение о начале АГТ у пациента с ССА, следует соблюдать особую осторожность (начало с низких доз и монотерапии) и тщательно наблюдать пациента с применением КГО.

- Для оценки пользы и риска многокомпонентной АГТ у растущей популяции очень пожилых пациентов и пациентов с ССА наряду с исследованиями, основанными на регистрах и административных базах данных, необходимо проведение контролируемых РКИ.

Согласованное мнение экспертов представлено, обсуждено и одобрено для публикации на Расширенном пленарном заседании Российской Ассоциации геронтологов и гериатров, Геронтологического общества при РАН, Российского медицинского общества по артериальной гипертензии “Сложные вопросы гериатрии и пути их решения: согласованное мнение экспертов” в рамках III Московской научно-практической конференции по геронтологии и гериатрии 15 декабря 2016 года.

## Литература

- 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.
- Xu W, Tan L, Wang H-F, et al. Meta-analysis of modifiable risk factors for Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2015; 86(12): 1299-306.
- National Institute on Aging, National Institutes of Health. Global Health and Aging. NIH Publication no. 11-7737. Washington, DC: World Health Organisation; 2011.
- 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%3A%2F%2Fwww.oecd.org%2Fhealth%2Fhealth-systems%2F44117530.pdf&ei=DvK7VN7SJMKasibgrAI&usq=AFQjCNHHC9qNe87GdiBli\\_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%3A%2F%2Fwww.oecd.org%2Fhealth%2Fhealth-systems%2F44117530.pdf&ei=DvK7VN7SJMKasibgrAI&usq=AFQjCNHHC9qNe87GdiBli_VTS0dfWpigg&bvm=bv.83829542,d.d2s&cad=rja).
- <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>
- Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, et al.; HUYET Study Group. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med* 2008; 358(18): 1887-98.
- 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.
- National Institute for Health and Care Excellence. <http://www.nice.org.uk/guidance/cg127/resources/guidance-hypertension-pdf>.
- 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: 2159-219.
- Blacher J, Halimi JM, Hanon O, et al; French Society of Hypertension. Management of hypertension in adults: the 2013 French Society of Hypertension guidelines. *Fundam Clin Pharmacol* 2014; 28: 1-9.
- Benetos A, Bulpitt CJ, Petrovic M, et al. An Expert Opinion from the European society of hypertension—European union geriatric medicine society Working group on the management of hypertension in very old, frail subjects. *Hypertension* 2016; 67: 820-825. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.07020.
- Poryadok okazaniya meditsinskoj pomoshchi naseleniyu po profilu geriatriya. Prikaz N 38n ot 29.01.2016. Russian (Порядок оказания медицинской помощи населению по профилю “гериатрия”. Приказ № 38н от 29.01.2016. <http://kbnmot.ru/index.php/meditsina-i-pravo/obsuzhdenie-normativno-pravovyykh-aktov/278-ob-utverzhenii-poryadka-okazaniya-meditsinskoj-pomoshchi-naseleniyu-po-profilu-geriatriya>
- Fried LP, Ferrucci L, Darer J, et al. Untangling the concepts of disability, frailty, and comorbidity: implications for improved targeting and care. *J Gerontology Series A-Biological Sciences & Medical Sciences*. 2004; 59(3): 255-63.
- Fisher AL. Just what defines frailty? *J Am Geriatrics Society* 2007; 53 (12): 2229-30.
- Rockwood K. Frailty defined by deficit accumulation and geriatric medicine defined by frailty. *Clin Geriatr Med* 2011; 27 (1): 7-26.
- Yao X. Inflammation and immune system alterations in frailty. *Clin Geriatr Med* 2011; 27 (1): 79-87.
- Qiu C, Winblad B, Fratiglioni L. The age-dependent relation of blood pressure to cognitive function and dementia. *Lancet Neurol* 2005; 4: 487-99.

18. Sabayan B, Oleksik AM, Maier AB, et al. 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: 2014-9.
19. 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: 83-9.
20. Fried LP, Ferrucci L, Darer J, et al. 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.
21. Bergman H, Ferrucci L, Guralnik J, et al. Frailty: an emerging research and clinical paradigm—issues and controversies. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2007; 62(7): 731-7.
22. Shamiyan T, Talley KM, Ramakrishnan R, Kane RL. Association of frailty with survival: a systematic literature review. *Ageing Res Rev* 2013; 12(2): 719-36.
23. 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.
24. Park SK, Richardson CR, Holleman RG, et al. Frailty in people with COPD, using the National Health and Nutrition Evaluation Survey dataset (2003–2006). *Heart Lung* 2013; 42(3): 163-70.
25. Wilhelm-Leen ER, Hall YN, Tamura MK, et al. Frailty and chronic kidney disease: the third National Health and Nutrition Evaluation Survey. *Am J Med* 2009; 122(7): 664-71.
26. Gurina NA, Frolova EV, Degriz Ya. Evaluation of health status of the elderly people in a region of Sankt-Peterburg: result of the HRUSTAL project. *Advances of gerontology* 2011; 24 (1): 114-20. Russian (Гурина Н.А., Фролова Е.В., Дегриз Я. Изучение состояния здоровья пожилых людей в одном из районов Санкт-Петербурга: результаты проекта "ХРУСТАЛЬ". Успехи геронтологии 2011; 24 (1): 114-20).
27. Cesari M, Gambassi G, Van Kan GA, et al. The frailty phenotype and the frailty index: different instruments for different purposes. *Age & Ageing* 2014; 43(1): 10-2.
28. 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.
29. Woo J, Yu R, Wong M, et al. Frailty Screening in the Community Using the FRAIL Scale. *J Am Med Dir Assoc* 2015; 1: 16(5): 412-9.
30. Mitnitski AB, Mogilner AJ, MacKnight C, et al. The mortality rate as a function of accumulated deficits in a frailty index. *Mech Ageing Dev* 2002; 123(11): 1457-60.
31. Rockwood K, Song X, MacKnight C, et al. A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people. *CMAJ* 2005; 173(5): 489-95.
32. Longstreth WT Jr, Manolio TA, Arnold A, et al. Clinical correlates of white matter findings on cranial magnetic resonance imaging of 3301 elderly people. *The Cardiovascular Health Study. Stroke* 1996; 27: 1274-82.
33. Skoog I, Lernfelt B, Landahl S, et al. 15-year longitudinal study of blood pressure and dementia. *Lancet* 1996; 347: 1141-5.
34. Diehr P, Williamson J, Burke GL, et al. The aging and dying processes and the health of older adults. *J Clin Epidemiol* 2002; 55: 269-78.
35. Poortvliet RK, de Ruijter W, de Craen AJ, et al. Blood pressure trends and mortality: the Leiden 85-plus Study. *J Hypertens* 2013; 31: 63-70.
36. Freeman R, Wieling W, Axelrod FB, et al. Consensus statement on the definition of orthostatic hypotension, neurally mediated syncope and the postural tachycardia syndrome. *Clin Auton Res* 2011; 21(2): 69-72.
37. Bouhanick B, Meliani S, Doucet J, et al. 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.
38. Finucane C, O'Connell MD, Fan CW, et al. 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.
39. Fedorowski A, Stavenow L, Hedblad B, et al. Orthostatic hypotension predicts all-cause mortality and coronary events in middle-aged individuals (The Malmö Preventive Project). *Eur Heart J* 2010; 31: 85-91.
40. 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.
41. Verwoert GC, Matace-Raso FU, Hofman A, et al. Orthostatic hypotension and risk of cardiovascular disease in elderly people: the Rotterdam study. *J Am Geriatr Soc* 2008; 56 (10): 1816-20.
42. Gangavati A, Hajjar I, Quach L, et al. Hypertension, Orthostatic Hypotension, and the Risk of Falls in a Community-Dwelling Elderly Population: The Maintenance of Balance, Independent Living, Intellect, and Zest in the Elderly of Boston Study. *J Am Geriatr Soc* 2011; 59(3): 383-9.
43. Benvenuto LJ, Krakoff LR. Morbidity and mortality of orthostatic hypotension: implications for management of cardiovascular disease. *Am J Hypertens* 2011; 24(2): 135-44.
44. Shen S, He T, Chu J, et al. Uncontrolled hypertension and orthostatic hypotension in relation to standing balance in elderly hypertensive patients. *Clin Interv Aging* 2015; 10: 897-9.
45. Kario K. Orthostatic hypertension — a new haemodynamic cardiovascular risk factor. *Nat Rev Nephrol* 2013; 9(12): 726-38.
46. Clark CE, Taylor RS, Shore AC, et al. 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): 905-14.
47. English JA, Carell ES, Guidera SA, et al. Angiographic prevalence and clinical predictors of left subclavian stenosis in patients undergoing diagnostic cardiac catheterization. *Catheter Cardiovasc Interv* 2001; 54(1): 8-11.
48. Agarwal R, Bunaye Z, Bekele DM. Prognostic significance of between-arm blood pressure differences. *Hypertension* 2008; 51: 657-62.
49. 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.
50. Canepa M, Milaneschi Y, Ameri P, et al. Relationship between inter-arm difference in systolic blood pressure and arterial stiffness in community-dwelling older adults. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2013; 15(12): 880-7.
51. Kimura A, Hashimoto J, Watabe D, et al. Patient characteristics and factors associated with inter-arm difference of blood pressure measurements in a general population in Ohasama, Japan. *J Hypertens* 2004; 22(12): 2277-83.
52. Khokhlov RA, Gaydashev AE, Akhmedzhanov NM. 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): 470-6. Russian (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): 470-6).
53. Kobalava ZD, Kotovskaya YV, Ashrafu A, et al. Inter-arm difference and orthostatic changes of brachial blood pressure in the very elderly patients under antihypertensive treatment. "Arterial'naya Gipertenziya" ("Arterial Hypertension"). 2016; 22(1): 52-60. Russian (Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В., Ашрафул А. и др. 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).
54. Beckett N, Peters R, Tuomilehto J, et al. 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.
55. 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.
56. Chazova IE, Oshepkova EV, Zhermakova YuV. Clinical guidelines diagnostics and treatment of arterial hypertension. *Kardiologicheskij Vestnik* 2015; 1: 3-31. Russian (Чазова И.Е., Ощепкова Е.В., Жернакова Ю.В. Клинические рекомендации по диагностике и лечению артериальной гипертонии. Кардиологический Вестник 2015; 1: 3-31).
57. 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.
58. Odden MC, Covinsky KE, Neuhaus JM, et al. 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: 977-83.
59. Ogliari G, Westendorp RG, Muller M, et al. Blood pressure and 10-year mortality risk in the Milan Geriatrics 75+ Cohort Study: role of functional and cognitive status. *Age Ageing* 2015; 44: 932-7.
60. 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.
61. 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. *JACC* 2012; 60: 1503-11.
62. 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.
63. Mossello E, Pieraccioni 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.
64. Fedorowski A, Stavenow L, Hedblad B, et al. Orthostatic hypotension predicts all-cause mortality and coronary events in middle-aged individuals (The Malmö Preventive Project). *Eur Heart J* 2010; 31: 85-91.
65. Angelousi A, Gierd 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.

66. Butt DA, Mamdani M, Austin PC, et al. The risk of hip fracture after initiating antihypertensive drugs in the elderly. *Arch Intern Med* 2012; 172: 1739-44.
67. van der Wardt V, Logan P, Conroy S, et al. Antihypertensive treatment in people with dementia. *J Am Med Dir Assoc* 2014; 15: 620-9.
68. Muller M, Smulders YM, de Leeuw PW, et al. Treatment of hypertension in the oldest old: a critical role for frailty? *Hypertension* 2014; 63: 433-41.
69. Corrao G, Mazzola P, Monzio Compagnoni M, et al. Antihypertensive Medications, Loop Diuretics, and Risk of Hip Fracture in the Elderly: A Population-Based Cohort Study of 81,617 Italian Patients Newly Treated Between 2005 and 2009. *Drugs Aging* 2015; 32: 927-36.
70. Rosendorff C, Lackland DT, Allison M, et al; American Heart Association, American College of Cardiology, and American Society of Hypertension. Treatment of hypertension in patients with coronary artery disease: a scientific statement from the American Heart Association, American College of Cardiology, and American Society of Hypertension. *Hypertension* 2015; 65(6): 1372-407.
71. James PF, Oparil S, Carter BL, et al. 2014 Evidence-Based Guideline for the Management of High Blood Pressure in Adults. Report From the Panel Members Appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA* 2014; 311(5): 507-20.
72. Rakugi H, Ogihara T, Goto Y, et al. 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: 1124-8.
73. Ogihara T, Saruta T, Rakugi H, et al.; 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.
74. Foster-Dingley JC, Moonen JE, de Craen AJ, et al. Blood pressure is not associated with cerebral blood flow in older persons. *Hypertension* 2015; 66: 954-60.
75. Lipsitz LA, Habtemariam D, Gagnon M, et al. Reexamining the effect of antihypertensive medications on falls in old age. *Hypertension* 2015; 66: 183-9.
76. Vidal-Petiot E, Ford I, Greenlaw N, et al. CLARIFY Investigators. Cardiovascular event rates and mortality according to achieved systolic and diastolic blood pressure in patients with stable coronary artery disease: an international cohort study. *Lancet* 2016; 388(10056): 2142-52.
77. 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: 2103-16.
78. Ogihara T, Saruta T, Rakugi H, et al.; 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.
79. 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: 1410-9.
80. Khan N, McAlister FA. Re-examining the efficacy of beta-blockers for the treatment of hypertension: a meta-analysis. *CMAJ* 2006; 174: 1737-42.
81. Wysong CS, Bradley H, Mayosi BM, et al. Beta-blockers for hypertension. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; 1:CD002003.
82. Cardiovascular risk and chronic kidney disease: cardio-nephroprotection strategies. *Russian Journal of cardiology* 2014; 8(112): 7-37. *Russian (Национальные рекомендации "Сердечно-сосудистый риск и хроническая болезнь почек: стратегии кардио-нефропротекции". Российский кардиологический журнал* 2014; 8(112): 7-37).
83. Ebert TJ, Morgan BJ, Barney JA, et al. Effects of aging on baroreflex regulation of sympathetic activity in humans. *Am J Physiol* 1992; 263(3 pt 2): H798-803.
84. Maher RL, Hanlon J, Hajjar ER. Clinical consequences of polypharmacy in elderly. *Expert Opin Drug Saf* 2014; 13: 57-65.
85. Benetos A, Rossignol P, Cherubini A, et al. Polypharmacy in the aging patient: management of hypertension in octogenarians. *JAMA* 2015; 314: 170-80.