

АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТОНИЯ У ЛИЦ СТАРШИХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП: РОЛЬ СИНДРОМА СТАРЧЕСКОЙ АСТЕНИИ

Захарова А.С.

*ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Красноярск, e-mail: as_zakharova@bk.ru*

Увеличение распространенности артериальной гипертонии (АГ) у лиц старших возрастных групп определяет необходимость изучения особенностей ее течения у данной категории населения, что связано с наличием коморбидности и полипрагмазии, а также множественных гериатрических синдромов, ключевым из которых является синдром старческой астении (ССА). ССА (синдром «хрупкости», соответствует коду R54 по МКБ-10) – многофакторное, возраст-ассоциированное клиническое состояние, характеризующееся снижением физиологического резерва и функций систем организма, накоплением дефицитов, приводящими к повышенной уязвимости к воздействию эндо- и экзогенных факторов, с высоким риском развития неблагоприятных исходов для здоровья, потери автономности и смерти, наличием потребности в долгосрочном уходе и зависимости от посторонней помощи. ССА характеризуется повышенным риском инвалидности, госпитализации и смертности. В статье представлен обзор доступной отечественной и зарубежной литературы по вопросам, характерным для пациентов старших возрастных групп с артериальной гипертонией и синдромом старческой астении, о механизмах их взаимосвязи, рекомендуемом целевом уровне артериального давления (АД), а также о тактике ведения и выборе антигипертензивной терапии у лиц пожилого и старческого возраста.

Ключевые слова: артериальная гипертония, синдром старческой астении, хрупкий пациент, пожилой пациент, антигипертензивная терапия.

HYPERTENSION IN OLDER ADULTS: THE ROLE OF FRAILTY SYNDROME

Zakharova A.S.

Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voino-Yasenetsky, Ministry of Health of Russian Federation, Krasnoyarsk, e-mail: as_zakharova@bk.ru

An increase in the incidence of hypertension (HT) in older age groups decides the necessity of exploration of the specificities of its course in this population category, which is associated with the presence of comorbidity and polypharmacy, as well as multiple geriatric syndromes, the key of which is frailty syndrome. Frailty syndrome (R54) is a multifactorial, age-appropriate clinical condition which characterized by a physiological reserve and functions decrease of the body systems, accumulation of deficiencies, leading to increased vulnerability to the effects of endo- and exogenous factors, with a high risk of adverse health outcomes, loss of autonomy and death, need for long-term care and dependence on external care. Frailty syndrome is characterized by an increased risk of disability, hospitalization and mortality. This article provides an overview of the available domestic and foreign literature on issues related to the older adults with hypertension and frailty syndrome, the interlinking mechanisms, recommended blood pressure (BP) target, as well as the management tactics and antihypertensive therapy choice in older and elderly people.

Keywords: hypertension, frailty, fragile patient, elderly patient, antihypertensive treatment.

Несмотря на увеличение ожидаемой продолжительности жизни, с возрастом возрастает распространенность хронических неинфекционных заболеваний (ХНИЗ) [1]. В среднем у одного человека старше 60 лет их может быть четыре-пять [2]. На сегодняшний день одним из самых значимых и распространенных хронических заболеваний среди лиц старшего возраста, обуславливающим высокий уровень инвалидизации, госпитализации и смертности, является артериальная гипертония (АГ) [3, 4]. Распространенность АГ среди взрослого населения может составлять от 30% до 45% [5, 6]; по прогнозам экспертов [7], к 2025 г. число лиц с АГ

увеличится на 15–20% и достигнет почти 1,5 млрд человек во всем мире. Согласно исследованию NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey) [8], более половины населения США страдает АГ, в том числе 65% лиц в возрасте старше 60 лет, у лиц старше 80 лет данный показатель составляет 80%.

Цель исследования – проанализировать основные современные подходы к пониманию взаимосвязи артериальной гипертензии и синдрома старческой астении у лиц старших возрастных групп, патофизиологических механизмов, тактики ведения, рекомендуемого целевого уровня артериального давления (АД), а также выбора антигипертензивной терапии (АГТ) у данной категории пациентов.

Повышенное артериальное давление (АД) является одним из самых распространенных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [9, 10] и неизбежно приводит к развитию сосудистых осложнений, повышает риск развития сердечно-сосудистых событий, тревоги и депрессии [11, 12]; ухудшает течение и прогноз ССЗ, снижает социальную адаптацию населения [13–15]. Несмотря на убедительную доказанность неблагоприятного прогностического значения повышенного АД у людей среднего возраста, его влияние на прогноз у лиц старших возрастных групп продолжает обсуждаться [16]. Так, в проспективном когортном исследовании «Стресс, старение и здоровье» (Stress, Aging and Health in Russia) А.Э. Имаевой и соавт. (2017) [17] принимали участие 455 пациентов в возрасте старше 75 лет (участники были разделены на две группы: 75–79 лет (средний возраст – $76,6 \pm 1,3$ года) и старше 80 лет (средний возраст – $82,8 \pm 2,6$ года)). В рамках исследования была проведена оценка вклада традиционных факторов риска (ФР) (АГ, курение, ожирение и дислипидемия) в общую и сердечно-сосудистую смертность у пациентов старших возрастных групп, среднее время наблюдения составило 7,05 года. Распространенность АГ была высокой и составила 79,5%, средние значения систолического артериального давления (САД) $148,7 \pm 23,8$ и $142,3 \pm 23,9$ мм рт. ст. и диастолического артериального давления (ДАД) $82,1 \pm 12,9$ и $76,3 \pm 11,3$ мм рт. ст. в первой и во второй группах соответственно. Однако в результате исследования ассоциаций со смертностью от всех причин и ССЗ ни в одной из групп в отношении АГ выявлено не было – оценка риска (ОР)=1,14 (95% доверительный интервал (ДИ) 0,69–1,87; $p=0,61$) и ОР=1,21 (95% ДИ 0,64–2,27; $p=0,56$), что доказывает утрату значения АГ как фактора риска у пациентов данной возрастной группы.

Помимо множественной хронической патологии (коморбидности), для пациентов старших возрастных групп характерным служит наличие гериатрических синдромов, ключевым из которых в настоящее время является синдром старческой астении (ССА) [18]. ССА (синдром «хрупкости», соответствует коду R54 по МКБ-10) – многофакторное, возраст-ассоциированное клиническое состояние, характеризующееся снижением физиологического

резерва и функций систем организма, накоплением дефицитов, приводящими к повышенной уязвимости к воздействию эндо- и экзогенных факторов, с высоким риском развития неблагоприятных исходов для здоровья, потери автономности и смерти, наличием потребности в долгосрочном уходе и зависимости от посторонней помощи. ССА характеризуется повышенным риском инвалидности, госпитализации и смертности и затрагивает от 10,0% до 50,0% лиц старшего возраста [19].

В двух крупных систематических обзорах [20, 21] изучались распространенность и факторы риска развития «хрупкости» у лиц пожилого и старческого возраста. В систематический обзор В. Не и соавт. (2019) [20] было включено 14 исследований, в которых были проанализированы данные 81 258 человек в возрасте 65 лет и старше. По данным исследования, общая распространенность «хрупкости» составила 10% (95% ДИ 8–12%), с поправкой на возраст общая распространенность составила 6%, 15% и 25% для лиц в возрасте 65–74, 75–84 и старше 85 лет соответственно. К факторам риска относились возраст (ОР=1,28; 95% ДИ 1,2–1,36), женский пол (ОР=1,29; 95% ДИ 1,16–1,43), наличие инвалидности (ОР=1,72; 95% ДИ 1,57–1,90), а также наличие трех и/или более хронических заболеваний (ОР=1,97; 95% ДИ 1,78–2,18).

В исследовании А.В. Newman и соавт. (2001) [22], участниками которого являлись 4 735 человек (средний возраст в группах составил 71,5, 73,4 и 77,2 года), «хрупкость» была связана с наличием ССЗ. Так, например, отношение шансов (ОШ) развития «хрупкости» у пациентов с застойной сердечной недостаточностью (СН) по результатам исследования было равно 7,51 (95% ДИ 4,66–12,12). Пациенты, имеющие стеноз сонной артерии свыше 75% (ОР=3,41), показатели лодыжечно-плечевого индекса (ЛПИ) менее 0,8 (ОР=3,17) или равные 0,8–0,9 (ОР=2,01), большее количество патологий по данным электрокардиографии (ЭКГ) (ОР=1,58), большую массу левого желудочка (МЛЖ) по данным эхокардиографии (ЭхоКГ) (ОР =1,16), имели более высокую степень «хрупкости» по сравнению с «крепкими» пациентами ($p < 0,05$).

W. Nadruz и соавт. (2017) [23] на основании оценки данных 3991 пациента старших возрастных групп (средний возраст составил $75,6 \pm 5,0$ лет) пришли к заключению о том, что у «хрупких» пациентов по сравнению с «крепкими» чаще отмечались гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ) (ОШ=1,72; 95% ДИ 1,30–2,40), сниженная продольная деформация ЛЖ (ОР=1,68; 95% ДИ 1,16–2,44) и больший индекс объема левого предсердия (ЛП) (ОР=1,60; 95% ДИ 1,13–2,27), связь с «хрупкостью» была еще более выраженной при их сочетании (ОР=2,10; 95% ДИ 1,57–2,82).

В систематический обзор D.L. Vetrano и соавт. (2018) [21] было включено 27 исследований с целью изучения взаимосвязи «хрупкости» и АГ у лиц среднего и старшего

возраста. В 23 исследованиях их взаимосвязь была подтверждена, при этом в 13 из них участниками являлись лица старших возрастных групп (средний возраст составил более 70 лет). Общая распространенность АГ у «хрупких» пациентов пожилого и старческого возраста составила 71% (95% ДИ 62–80%), а общая распространенность «хрупкости» у пациентов с АГ составила 14% (95% ДИ 11–17%). Таким образом, по данным авторов обзора [21], 7 из 10 «хрупких» пациентов старшего возраста страдают АГ, в то время как «хрупкость» наблюдается примерно у 1 из 7 человек.

В исследование А.М. Ahmed и соавт. (2020) [24] были включены 876 пациентов (средний возраст составил $60,3 \pm 11,5$ года, 40% пациентов являлись «хрупкими»). Было установлено, что у «хрупких» пациентов распространенность АГ была выше по сравнению с «крепкими» или не имеющими ССА (85,14% и 69,58% соответственно, $p < 0,001$). M-G. Kang и соавт. (2017) (исследование проводилось в рамках NHANES [25]) на основании оценки данных 4557 пациентов в возрасте 65 лет и старше (средний возраст составил $72,6 \pm 5,4$ года) также доказали, что распространенность АГ была выше у «хрупких» пациентов пожилого возраста (67,8%), чем у «прехрупких» (60,8%) и «крепких» пациентов (49,2%) ($p < 0,001$). Причем средние показатели САД были достоверно выше у «хрупких» пациентов по сравнению с «крепкими» (130,4 мм рт. ст. и 127,3 мм рт. ст. соответственно; $p < 0,001$). Средние значения пульсового давления (ПД) также были достоверно выше у «хрупких» пациентов по сравнению с «крепкими» (57,3 мм рт. ст. и 53,3 мм рт. ст. соответственно; $p < 0,001$).

Патофизиологические аспекты взаимосвязи АГ и ССА. В настоящее время существует ряд клинических исследований, описывающих механизмы взаимосвязи АГ и ССА [26, 27]. Так, в ходе исследования, проведенного A.R. Orkaby и соавт. (2019) [26] из гериатрического научно-клинического центра Бостона, США (Geriatric Research Education and Clinical Center, GRECC), была изучена взаимосвязь между синдромом хрупкости и жесткостью артерий на основании определения каротидно-фemorальной скорости пульсовой волны (кфСПВ) (Carotid Femoral Pulse Wave Velocity, CFPWV). Исследование включало в себя перекрестный анализ данных 2171 пациента старших возрастных групп (старше 60 лет), средний возраст которых составлял 67, 70 и 73 года, 45% пациентов относились к категории «прехрупких», 7% больных являлись «хрупкими». По результатам анализа по сравнению с «крепкими» пациентами у «прехрупких» и «хрупких» лиц отмечалась более выраженная артериальная жесткость (средние значения кфСПВ для каждой из групп равны 10,0 (95% ДИ 9,9–10,1), 10,3 (95% ДИ 10,2–10,5) и 10,5 м/с (95% ДИ 10,1–11,0); $p = 0,0002$ соответственно). ОШ развития «хрупкости» у пациентов с сосудистой дисфункцией составляло 1,44 (95% ДИ 1,06–1,95; $p < 0,05$).

Также необходимо отметить, что у «хрупких» пациентов отмечается сниженная способность использования аденозинтрифосфата (АТФ), что приводит к снижению возможности гладких мышц использовать АТФ для транспортировки ионов кальция обратно в саркоплазматический ретикулум [27]. На практике это означает, что кровеносные сосуды «хрупких» пациентов имеют сниженную растяжимость, их расслабление затруднено, что приводит к развитию АГ. Кроме того, хроническое воспаление напрямую стимулирует ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (РААС), участвующую в патогенезе развития АГ. Ввиду постоянного прогрессирования хронического воспаления и стимуляции РААС «хрупкие» пациенты более склонны к развитию АГ.

В настоящее время выделяют несколько основных «маркеров воспаления», оказывающих влияние на развитие «хрупкости»: С-реактивный белок (СРБ), интерлейкин-6 (ИЛ-6) и фактор некроза опухоли альфа (ФНО) [28].

Антигипертензивная терапия (АГТ) и целевые значения АД у лиц старших возрастных групп. Наличие ССА влияет на тактику АГТ у пациентов старших возрастных групп, а также уровень целевого АД [29]. Основой АГТ для снижения АД и уменьшения числа сердечно-сосудистых событий для пациентов с ССА являются 5 классов антигипертензивных препаратов, рекомендованных всем пациентам с АГ: ингибиторы АПФ (ИАПФ), блокаторы рецепторов ангиотензина-II (БРА), бета-адреноблокаторы (ББ), блокаторы кальциевых каналов (АК) и диуретики (тиазидные – гидрохлортиазид; тиазидоподобные – хлорталидон и индапамид) [30, 31].

В исследование I. Arghamian и соавт. (2017) [32] были включены 619 пациентов пожилого и старческого возраста (старше 60 лет), имеющих высокий сердечно-сосудистый риск, 67,3% из них имели АГ. 94 пациента являлись «хрупкими», 83,0% имели АГ. В результате исследования были отмечены существенные различия АГТ среди «хрупких» и «крепких» пациентов. По сравнению с «крепкими» пациентами «хрупкие» достоверно чаще принимали диуретики (18,9% и 47,9% соответственно; $p < 0,001$), бета-блокаторы (17,9% и 43,6% соответственно, $p < 0,001$) и антагонисты рецепторов ангиотензина-II (25,4% и 40,4% соответственно; $p < 0,001$), достоверных различий в применении ингибиторов АПФ и блокаторов кальциевых каналов отмечено не было.

У пациентов с ССА рекомендовано начинать АГТ с низкой дозы одного препарата (не более 1/4 от максимальной терапевтической дозы), и, несмотря на высокий сердечно-сосудистый риск, ассоциированный с возрастом, комбинированная терапия не должна быть терапией выбора на старте лечения, ее следует назначать только при неэффективности монотерапии [33].

Согласно российским клиническим рекомендациям РАГГ [34] у пациентов с ССА, принимающих АГТ, рекомендовано ориентироваться на целевые значения САД, равные 140–150 мм рт. ст.

G. Basile и соавт. (2016) [35] на основании оценки данных 56 пациентов с АГ в возрасте в среднем $80,6 \pm 7,5$ года установили, что пациенты, имеющие САД ≥ 140 мм рт. ст., реже являлись «хрупкими» по сравнению с пациентами, имеющими САД < 140 мм рт. ст. (Индекс хрупкости (IF) соответствовал $0,34 \pm 0,15$ и $0,43 \pm 0,11$ соответственно; $p=0,006$).

V. Muhlbaueг и соавт. (2019) [36] предлагают ориентироваться на целевые цифры САД < 150 мм рт. ст. для «хрупких» пациентов старше 65 лет со скоростью ходьбы менее 0,8 м/с, однако для «хрупких» пациентов старше 80 лет при наличии средней степени тяжести ССА рекомендован целевой диапазон 130–139 мм рт. ст.

Измерение АД у лиц старших возрастных групп. S. Ozone и соавт. (2019) [37] на основании оценки 147 «хрупких» пациентов в возрасте 65 лет и старше (средний возраст составил $87,2 \pm 7,8$ года) установили, что показатели АД у пожилых людей при измерении на одежде значительно отличаются от показателей при измерении на освобожденной от одежды руке, в связи с чем у пожилых людей при измерении АД рекомендовано максимально открывать руки. АД при измерении на руке в одежде было значительно выше, чем при измерении на освобожденной от одежды руке, среднее АД на руке, освобожденной от одежды, поверх рубашки, поверх рубашки и кардигана, а также с закатанным рукавом составило 128,8/69,3; 131,0/73,9; 136,9 /78,9 и 136,4/80,7 мм рт. ст. соответственно.

В перекрестном исследовании R.G. Bastos-Barbosa и соавт. (2012) [38] при проведении суточного мониторирования артериального давления (СМАД) установлено, что у «хрупких» пациентов отмечались более высокие средние суточные значения САД и ДАД (135/74 мм рт. ст., $p=0,02$ и $p=0,04$), а также во время сна (135/74 мм рт. ст.; $p=0,01$ и $p=0,02$) по сравнению с «крепкими» пациентами (122/68 мм рт. ст. и 120/67 мм рт. ст. соответственно).

В исследовании T. Gijon-Conde и соавт. (2017) [39], участниками которого являлись 1047 человек (средний возраст составил 71,7 года), было установлено, что дневное среднее значение САД у «хрупких» пациентов по сравнению со значениями дневного САД у «крепких» было ниже на 3,5 мм рт. ст. ($p=0,001$), при этом ночное среднее значение САД у «хрупких» пациентов было выше, чем у «крепких», на 3,6 мм рт. ст. ($p=0,016$).

Особенности взаимосвязи ортостатической гипотензии и ССА. Ортостатическая гипотензия (ОГ) – устойчивое снижение САД на ≥ 20 мм рт. ст. и/или ДАД на ≥ 10 мм рт. ст. в течение первых 3 мин (классическая ОГ) после перехода в вертикальное положение (положение стоя) из положения лежа или наклона головы не менее 60° при выполнении тилт-

теста, а также снижение САД на ≥ 30 мм рт. ст. при вышеуказанных условиях для пациентов с АГ, выявляемой в положении лежа на спине [40].

ОГ может быть как первичной (идиопатической), так и вторичной, т.е. обусловленной другими заболеваниями (сахарным диабетом, амилоидозом), приемом лекарственных средств, а также нейрогенной, вызванной структурными нарушениями автономной нервной системы или функциональными нарушениями регуляции [41]. Лекарственно индуцированная ОГ служит основной причиной падений у пожилых людей [42].

По данным Z.V. Wojszel и соавт. (2019) [43], ОГ затрагивает от 5–30% до 80% лиц старших возрастных групп в зависимости от изучаемой популяции, а также метода и критериев оценки ОГ. Ассоциация между ССА и ОГ подтверждена многими исследованиями [44–46]. Так, в исследовании I. Liguori и соавт. (2018) [44], участниками которого являлись 510 пациентов в возрасте 65 лет и старше, распространенность ОГ составила 22,0%, при этом в зависимости от степени тяжести ССА она увеличилась с 9,0% при легкой до 66,0% при тяжелой степени тяжести ($p < 0,001$). Также было установлено, что у хрупких пациентов, имеющих ОГ, риск смертности (ОР 1,10; 95% ДИ 1,04–1,12), инвалидности (ОР 1,05; 95% ДИ 1,03–1,10) и госпитализации (ОР 1,04; 95% ДИ 1,02–1,08) выше по сравнению с «хрупкими» пациентами без ОГ (ОР 1,07, 95% ДИ 1,03–1,09; ОР 1,03; 95% ДИ 1,02–1,08; ОР 1,02; 95% ДИ 0,98–1,06 соответственно).

В ходе проведенного исследования A. Mol и соавт. (2020) [47] на основании оценки данных 168 гериатрических пациентов (средний возраст составил $81,4 \pm 7,0$ лет, средние показатели САД и ДАД в состоянии покоя составили $139 \pm 28,8$ мм рт. ст. и $70,8 \pm 13,3$ мм рт. ст. соответственно) была доказана взаимосвязь между скоростью падения САД при проведении ортостатической пробы и хрупкостью (β -коэффициент=0,30; 95% ДИ 0,11–0,49; $p=0,003$), а также между скоростью падения САД и количеством падений (β -коэффициент=1,09; 95% ДИ 0,19–1,20; $p=0,018$).

В исследовании S.E. Kosyigit и соавт. (2019) [48], участниками которого являлись 496 пациентов в возрасте 65 лет и старше (средний возраст составил $75,4 \pm 7,4$ года, 38,6% пациентов были «хрупкими»), была также проведена оценка взаимосвязи ССА с ОГ на основании теста наклона головы на 1-й, 3-й и 5-й минуте после изменения положения лежа на спине. Выявлена ассоциация между ССА и ОГ, установленной на 1-й минуте после проведения пробы: ОШ составило 3,39 (95% ДИ 1,08–10,59).

Заключение. Таким образом, проблема взаимосвязи АГ и ССА у лиц старших возрастных групп на сегодняшний день является актуальной, что подтверждено многочисленными отечественными и зарубежными исследованиями. Доказано, что распространенность АГ у «хрупких» пациентов пожилого и старческого возраста выше по

сравнению с пациентами, не имеющими ССА. Наличие ССА влияет на тактику ведения пациентов старших возрастных групп с АГ, выбор АГТ, а также уровень целевого АД, в связи с чем необходимым является проведение оценки «хрупкости» у лиц пожилого и старческого возраста с АГ. Необходимы дальнейшие исследования и принятие единых клинических рекомендаций по ведению и лечению АГ у пациентов старших возрастных групп с ССА.

Список литературы

1. Котовская Ю.В., Ткачева О.Н., Рунихина Н.К., Остапенко В.С. Артериальная гипертония у очень пожилых: значение биологического возраста // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2017. Т. 16. № 3. С. 87-96. DOI: 10.15829/1728-8800-2017-3-87-96.
2. Ткачева О.Н. Перспективы развития гериатрической службы в Российской Федерации // Справочник поликлинического врача. 2017. № 5. С. 9-11.
3. Pache B., Vollenweider P., Waeber G., Marques-Vidal P. Prevalence of measured and reported multimorbidity in a representative sample of the Swiss population. BMC Public Health. 2015. vol. 15. no. 1. P. 164. DOI: 10.1186/s12889-015-1515-x.
4. Sakib M.N., Shooshtari S., St. John P., Menec V. The prevalence of multimorbidity and associations with lifestyle factors among middle-aged Canadians: an analysis of Canadian Longitudinal Study on Aging data. BMC Public Health. 2019. vol. 19. no. 1. P. 243. DOI: 10.1186/s12889-019-6567-x.
5. Fabbian F., De Giorgi A., Cappadona R., Gozzi D., Pasin M., De Giorgio R., Manfredini R. Hypertension, abnormal blood pressure circadian pattern and frailty: data from the literature. Journal of Geriatric Cardiology. 2018. vol. 15. no. 12. P. 747-750. DOI: 10.11909/j.issn.1671-5411.2018.12.002.
6. Wang D., Hatahet M., Wang Y., Liang H., Bazikian Y., Bray C.L. Multivariate analysis of hypertension in general US adults based on the 2017 ACC/AHA guideline: data from the National Health and Nutrition Examination Survey 1999 to 2016. Blood Pressure. 2019. vol. 28. no. 3. P. 191-198. DOI: 10.1080/08037051.2019.1593042.
7. Kearney P.M., Whelton M., Reynolds K., Muntner P., Whelton P.K., He J. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. The Lancet. 2005. vol. 365. no. 9455. P. 217-223.
8. Wang D., Hatahet M., Wang Y., Liang H., Bazikian Y., Bray C.L. Multivariate analysis of hypertension in general US adults based on the 2017 ACC/AHA guideline: data from the National Health and Nutrition Examination Survey 1999 to 2016. Blood Pressure. 2019. vol. 28. no. 3. P. 191-198. DOI: 10.1080/08037051.2019.1593042.

9. Дудинская Е.Н., Ткачева О.Н., Мачехина Л.В., Котовская Ю.В., Леонтьева И.В. Роль инсулинорезистентности и артериальной гипертензии в процессах репликативного клеточного старения // Артериальная гипертензия. 2019. Т. 25. № 3. С. 225-231. DOI: 10.18705/1607-419X-2019-25-3-225-231.
10. Филимонова Л.А., Яскевич Р.А., Давыдов Е.Л. Вопросы формирования и течения артериальной гипертензии в пожилом и старческом возрасте // Современные проблемы науки и образования. 2016. № 6. [Электронный ресурс]. URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=25458> (дата обращения: 25.09.2020).
11. Davydov E.L. The significance of nervous and depressive states in elderly patients with arterial hypertension. *Advances in Gerontology*. 2013. vol. 3. no. 2. P. 112-117.
12. Давыдов Е.Л. Вопросы тревожно-депрессивных состояний у больных артериальной гипертензией старших возрастных групп // Клиническая геронтология. 2016. Т. 22. № 9-10. С. 22-23.
13. Bomfim G.F., Cau S.B.A., Bruno A.S., Fedoce A.G., Carneiro F.S. Hypertension: a new treatment for an old disease? Targeting the immune system. *British Journal of Pharmacology*. 2018. vol. 176. no. 12. P. 2028-2048. DOI: 10.1111/bph.14436.
14. Давыдов Е.Л., Ульянова И.О. Медико-социальные аспекты больных артериальной гипертензией в пожилом возрасте // Клиническая геронтология. 2016. Т. 22. № 9-10. С. 24-25.
15. Филимонова Л.А., Борисенко Н.А., Алексеев И.А., Яскевич Р.А., Давыдов Е.Л. Мониторинг качества жизни у пациентов артериальной гипертензии старших возрастных групп // Современные проблемы науки и образования. 2017. № 1. [Электронный ресурс]. URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=25897> (дата обращения: 26.09.2020).
16. Котовская Ю.В., Ткачева О.Н., Остапенко В.С., Лузина А.В. Артериальная гипертензия у очень пожилых: значение старческой астении // Русский Медицинский Журнал. 2017. Т. 25. № 25. С. 1829-1832.
17. Имаева А.Э., Шальнова С.А., Баланова Ю.А., Капустина А.В., Муромцева Г.А., Евстифеева С.Е., Деев А.Д., Школьников В.М. Все ли традиционные факторы риска одинаково ассоциируются со смертностью у пожилого населения? // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2017. Т. 16. № 5. С. 72-75. DOI: 10.15829/1728-8800-2017-5-72-75.
18. Ткачева О.Н., Котовская Ю.В., Остапенко В.С., Шарашкина Н.В. Старческая астения: что необходимо знать о ней врачу первичного звена? // Русский Медицинский Журнал. 2017. Т. 25, № 25. С. 1820-1822.
19. Ткачева О.Н., Котовская Ю.В., Рунихина Н.К., Фролова Е.В., Наумов А.В., Воробьева Н.М., Остапенко В.С., Мхитарян Э.А., Шарашкина Н.В., Тюхменев Е.А., Переверзев А.П., Дудинская Е.Н. Клинические рекомендации «Старческая астения». Часть 2 // Российский

журнал гериатрической медицины. 2020. № 2. С. 115-130. DOI: 10.37586/2686-8636-2-2020-115-130.

20. He B., Ma Y., Wang C., Jiang M., Geng C., Chang X., Ma B., Han L. Prevalence and risk factors for frailty among community-dwelling older people in China: a systematic review and meta-analysis. *The Journal of Nutrition, Health and Aging*. 2019. vol. 23. no. 5. P. 442-450. DOI: 10.1007/s12603-019-1179-9.

21. Vetrano D.L., Palmer K.M., Galluzzo L., Giampaoli S., Marengoni A., Bernabei R., Onder G. Hypertension and frailty: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2018. vol. 8. no. 12. P. e024406. DOI: 10.1136/bmjopen-2018-024406.

22. Newman A.B., Gottdiener J.S., Mcburnie M.A., Hirsch C.H., Kop W.J., Tracy R., Walston J.D., Fried L.P. Associations of subclinical cardiovascular disease with frailty. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*. 2001. vol. 56. no. 3. P. 158-166. DOI: 10.1093/gerona/56.3.m158.

23. Nadruz W., Kitzman D., Windham B.G., Kucharska-Newton A., Butler K., Palta P., Griswold M.E., Wagenknecht L.E., Heiss G., Solomon S.D., Skali H., Shah A.M. Cardiovascular dysfunction and frailty among older adults in the community: the ARIC study. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*. 2017. vol. 72. no. 7. P. 958-964. DOI: 10.1093/gerona/glw199.

24. Ahmed A.M., Dalia Ahmed D., Alfaris M., Holmes A., Aljizeeri A., Al-Mallah M.H. Prevalence and predictors of frailty in a high-income developing country: a cross-sectional study. *Qatar Medical Journal*. 2020. vol. 2019. no. 3. DOI: 10.5339/qmj.2019.20.

25. Kang M., Kim S., Yoon S-J., Choi J-Y., Kim K., Kim C-H. Association between frailty and hypertension prevalence, treatment, and control in the elderly Korean population. *Scientific Reports*. 2017. vol. 7. no. 1. P. 2357-2368. DOI: 10.1038/s41598-017-07449-5.

26. Orkaby A.R., Lunetta K.L., Sun F.J., Driver J.A., Benjamin E.J., Hamburg N.M., Mitchell G.F., Vasan R.S., Murabito J.M. Cross-Sectional association of frailty and arterial stiffness in community-dwelling older adults: The Framingham Heart Study. *The Journals of Gerontology Series A Biological Sciences*. 2019. vol. 74. no. 3. P. 373-379. DOI: 10.1093/gerona/gly134.

27. Chainani V., Riehl R., Chainani G., Abdo A., Cohen M.G., Alfonso C., Martinez Clark P., Lavie C.J., Reilly J.P., Abi• Rafeh N. Frailty and cardiovascular disease. Frailty and sarcopenia – onset, development and clinical challenges. 2017. P. 50. DOI: 10.5772/intechopen.69877.

28. Saedi A., Feehan J., Phu S., Duque G. Current and emerging biomarkers of frailty in the elderly. *Clinical Interventions in Aging*. 2019. vol. 14. no. 2. P. 389-398. DOI: 10.2147/cia.s168687.

29. Остроумова О.Д., Черняева М.С., Морозов А.П. Целевые уровни артериального давления у пациентов с артериальной гипертензией и синдромом старческой астении // Системные гипертензии. 2019. Т. 16. № 4. С. 52-60. DOI: 10.26442/2075082X.2019.4.190577.
30. Харьков Е.И., Давыдов Е.Л., Гринштейн Ю.И., Кусаев В.В. Особенности фармакотерапии в пожилом и старческом возрасте (Сообщение II) // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). 2010. Т. 99. № 8. С. 174-177.
31. Давыдов Е.Л., Яскевич Р.А., Давыдов Е.Л., Яскевич Р.А. Применение лекарственных средств у геронтов: особенности и закономерности // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2016. № 7-6. С. 967-970.
32. Aprahamian I., Sasaki E., dos Santos M.F., Izbicki R., Pulgrossi R.C., Biella M.M., Borges A.C.N., Sasaki M.M., Torres L.M., Fernandez I.S., Piao O.A., Castro P.L.M., Fontenele P.A., Yassuda M.S. Hypertension and frailty in older adults. *The Journal of Clinical Hypertension*. 2017. vol. 1. no. 20. P. 186-192. DOI: 10.1111/jch.13135.
33. Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В., Шляхто Е.В., Арутюнов Г.П., Баранова Е.И., Барбараш О.Л., Бойцов С.А., Вавилова Т.В., Виллевалде С.В., Галявич А.С., Глезер М.Г., Гринева Е.Н., Гринштейн Ю.И., Драпкина О.М., Жернакова Ю.В., Звартау Н.Э., Кисляк О.А., Козиолова Н.А., Космачева Е.Д., Котовская Ю.В., Либис Р.А., Лопатин Ю.М., Небиеридзе Д.В., Недошивин А.О., Остроумова О.Д., Ощепкова Е.В., Ратова Л.Г., Скибицкий В.В., Ткачева О.Н., Чазова И.Е., Чесникова А.И., Чумакова Г.А., Шальнова С.А., Шестакова М.В., Якушин С.С., Янишевский С.Н. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020 // Российский кардиологический журнал. 2020. Т. 25. № 3. С. 3786. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-3-3786.
34. Ткачева О.Н., Котовская Ю.В., Рунихина Н.К., Фролова Е.В., Наумов А.В., Воробьева Н.М., Остапенко В.С., Мхитарян Э.А., Шарашкина Н.В., Тюхменев Е.А., Переверзев А.П., Дудинская Е.Н. Клинические рекомендации «Старческая астения» // Российский журнал гериатрической медицины. 2020. № 1. С. 11-46. DOI: 10.37586/2686-8636-1-2020-11-46.
35. Basile G., Catalano A., Mandraffino G., Maltese G., Alibrandi A., Ciancio G., Lasco A., Cesari M. Relationship between blood pressure and frailty in older hypertensive outpatients. *Aging Clinical and Experimental Research*. 2016. vol. 29. no 5. P. 1049-1053. DOI: 10.1007/s40520-016-0684-5.
36. Muhlbauer V., Dallmeier D., Brefka S., Bollig C., Voigt-Radloff S., Denking M. The pharmacological treatment of arterial hypertension in frail, older patients – a systematic review. *DA International*. 2019. vol. 116. no. 3. P. 23-30. DOI: 10.3238/arztebl.2019.0023.
37. Ozone S., Sato M., Takayashiki A., Sato T., Matsushita A., Yoshimoto H., Maeno T. Blood pressure measurements over thin and thick sleeves in the frail elderly. *Blood Pressure Monitoring*. 2019. vol. 217. P. 1. DOI: 10.1097/mbp.0000000000000294.

38. Bastos-Barbosa R.G., Eduardo Ferriolli E., Coelho E.B., Moriguti J.C., Nobre F., Costa Lima N.K. Association of frailty syndrome in the elderly with higher blood pressure and other cardiovascular risk factors. *American Journal of Hypertension*. 2012. vol. 25. no. 11. P. 1156-1161. DOI: 10.1038/ajh.2012.99.
39. Gijon-Conde T., Graciani A., Lopez-García E., García-Esquinas E., Laclaustra M., Ruilope L.M. Frailty, disability and ambulatory blood pressure in older adults. *Journal of the American Medical Directors Association*. 2018. vol. 29. № 5. 433-438. DOI: 10.1016/j.jamda.2017.11.014.
40. Петрова М.М., Остроумова О.Д., Черняева М.С. Современные представления о проблеме ортостатической гипотензии // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2019. Т. 8. № 4. С. 116-126. DOI: 10.17802/2306-1278-2019-8-4-116-126.
41. Остроумова О.Д., Ших Е.В., Реброва Е.В., Рязанова А.Ю. Ортостатическая гипотензия как модифицируемый фактор риска развития когнитивных нарушений: обзор литературы // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2019. Т. 11. № 1. С. 109-116. DOI: 10.14412/2074-2711-2019-1-109-116.
42. Черняева М.С., Остроумова О.Д., Сычев Д.А. Лекарственно индуцированная ортостатическая гипотензия // Клиническая фармакология и терапия. 2018. Т. 27. № 5. С. 57-64.
43. Wojszel Z.B., Kasiukiewicz A., Magnuszewski L. Health and functional determinants of orthostatic hypotension in geriatric ward patients: a retrospective cross sectional cohort study. *The Journal of Nutrition, Health and Aging*. 2019. vol. 23. no. 6. P. 509-517. DOI: 10.1007/s12603-019-1201-2.
44. Liguori I., Russo G., Coscia V., Aran L., Bulli G., Curcio F., Della-Morte D., Gargiulo G., Testa G., Cacciatore F., Bonaduce D., Abete P. Orthostatic hypotension in the elderly: a marker of clinical frailty? *Journal of the American Medical Directors Association*. 2018. vol. 19. no. 9. P. 779-785. DOI: 10.1016/j.jamda.2018.04.018.
45. Biaggioni I. Orthostatic hypotension in the hypertensive patient. *American Journal of Hypertension*. 2018. vol. 31. no. 12. P. 1255-1259. DOI: 10.1093/ajh/hpy089.
46. Shaw B.H., Borrel D., Sabbaghan K., Kum C., Yang Y., Robinovitch S.N., Claydon V.E. Relationships between orthostatic hypotension, frailty, falling and mortality in elderly care home residents. *BMC Geriatrics*. 2019. vol. 19. no. 1. DOI: 10.1186/s12877-019-1082-6.
47. Mol A., Slangen L.R.N., Trappenburg M.C., Reijnierse E.M., van Wezel R.J.A., Meskers C.G.M., Maier A.B. Blood pressure drop rate after standing up is associated with frailty and number of falls in geriatric outpatients. *Journal of the American Heart Association*. 2020. vol. 9. no. 7. P. e014688. DOI: 10.1161/JAHA.119.014688.

48. Kocyigit S.E., Soysal P., Bulut E.A., Aydin A.E., Dokuzlar O., Isik A.T. What is the relationship between frailty and orthostatic hypotension in older adults? *The Journal of Geriatric Cardiology*. 2019. vol. 16. no. 3. P. 272-279. DOI: 10.11909/j.issn.1671-5411.2019.03.005.