

*Атюнина И.В., Ощепкова Е.В., Рогоза А.Н.

ОРТОСТАТИЧЕСКИЕ ГИПОТЕНЗИВНЫЕ РЕАКЦИИ У БОЛЬНЫХ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ

ФГБУ «НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР КАРДИОЛОГИИ» Минздрава России, 121552, Россия, Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15 А

Сведения об авторах:

*Автор, ответственный за связь с редакцией: Атюнина Ирина Валентиновна, мл. науч. сотрудник лаборатории мониторинга снижения смертности от ССЗ научно-организационного отдела ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, atyunina_i@mail.ru, 121552, Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15 а; ORCID: 0000-0002-7771-172X

Ощепкова Елена Владимировна, д-р мед. наук, профессор, главный научный сотрудник отдела гипертензии ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России; ORCID: 0000-0003-4534-9890

Рогоза Анатолий Николаевич, д-р биол. наук, профессор, руководитель отдела новых методов диагностики, ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России; ORCID: 0000-0002-0543-3089

АННОТАЦИЯ

Известно, что частота ортостатических гипотензивных реакций (ОГР) увеличивается с возрастом и нередко встречается у лиц пожилого и старческого возраста с артериальной гипертензией (АГ), негативно влияя на качество их жизни. Большое количество исследований указывают на связь ОГР с повышенным риском сердечно-сосудистых осложнений, когнитивных нарушений и смертности, особенно для лиц среднего возраста и пожилых (до 65 лет). Прогностическая роль ОГР для больных АГ более старшего возраста в настоящее время является неопределенной. Кроме того, сохраняется еще ряд нерешенных вопросов, касающихся выявления ОГР у этой категории больных и определения тактики лечения. В данном обзоре представлена современная классификация ортостатических гипотензивных реакций и особенности их клинических проявлений у пожилых больных с АГ. Особое внимание уделено анализу результатов исследований о прогностической роли ОГР при АГ в повышении риска развития коронарных, цереброваскулярных осложнений и когнитивных нарушений. Рассмотрены особенности антигипертензивной терапии у больных АГ с ОГР, а также представлены современные рекомендации по медикаментозным и немедикаментозным методам лечения ОГР.

Особое внимание уделено анализу результатов исследований о прогностической роли ОГР при АГ в повышении риска развития коронарных, цереброваскулярных осложнений и когнитивных нарушений. Рассмотрены особенности антигипертензивной терапии у больных АГ с ОГР, а также представлены современные рекомендации по медикаментозным и немедикаментозным методам лечения ОГР.

Ключевые слова: ортостатическая гипотензия, артериальная гипертензия, пожилые

Вклад авторов. Все авторы соответствуют критериям авторства ICMJE, принимали участие в подготовке статьи, наборе материала и его обработке.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

✉ ATYUNINA_I@MAIL.RU

Для цитирования: Атюнина И.В., Ощепкова Е.В., Рогоза А.Н. Ортостатические гипотензивные реакции у больных пожилого и старческого возраста с артериальной гипертензией. Евразийский кардиологический журнал. 2020;(4):52-63, <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2020-4-52-63>

Рукопись получена: 15.09.2020 | Рецензия получена: 16.10.2020 | Принята к публикации: 02.11.2020

© Атюнина И.В., Ощепкова Е.В., Рогоза А.Н.

*Irina V. Atyunina, Elena V. Oshchepkova, Anatolii N. Rogoza

ORTHOSTATIC HYPOTENSIVE REACTIONS IN ELDERLY AND SENILE PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION

NATIONAL MEDICAL RESEARCH CENTER OF CARDIOLOGY, MOSCOW, RUSSIA,
121552, RUSSIA, MOSCOW, ST. 3RD CHEREPKOVSKAYA, 15 A

Information about authors:

*Corresponding author: **Irina V. Atyunina**, Junior Researcher, Laboratory for Monitoring CVD Mortality Reduction, Scientific Organizational Department, National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia, atyunina_i@mail.ru, 121552, Russia, Moscow, st. 3rd Cherepkovskaya, 15 a; ORCID: 0000-0002-7771-172X

Elena V. Oshchepkova, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Chief Researcher of the Hypertension Department of the National Medical Research Center of Moscow, Russia; ORCID: 0000-0003-4534-9890

Anatolii N. Rogoza, Dr. of Sci. (Biol.), Professor, Head of the Department of New Diagnostic Methods, National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia; ORCID: 0000-0002-0543-3089 National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia

ABSTRACT

It is known that the frequency of orthostatic hypotensive reactions (OHR) increases with age and is often found in elderly and senile people with arterial hypertension (AH), negatively affecting their quality of life. A large number of studies indicate an association of OHR with an increased risk of cardiovascular complications, cognitive impairment and mortality, especially for middle-aged and elderly people (up to 65 years). The prognostic role of OHR for older patients with AH is currently uncertain. In addition, there are still a number of unresolved issues regarding the detection of OHR in this category of patients and the determination of treatment tactics. This review presents a modern classification of orthostatic hypotensive reactions

and features of their clinical manifestations in elderly patients with AH. Particular attention is paid to the analysis of the results of studies on the prognostic role of OHR in hypertension patients in increasing the risk of developing coronary and cerebrovascular complications and cognitive impairments. The features of antihypertensive therapy in hypertensive patients with OHR are considered, as well as modern recommendations on drug and non-drug methods of treatment of OHR are presented.

Keywords: orthostatic hypotension, arterial hypertension, elderly

Authors' contributions. All authors meet the ICMJE criteria for authorship, participated in the preparation of the article, the collection of material and its processing.

Conflict of Interest: No conflict of interest to declare.

✉ ATYUNINA_I@MAIL.RU

For quotation: Irina V. Atyunina, Elena V. Oshchepkova, Anatolii N. Rogoza. Orthostatic hypotensive reactions in elderly and senile patients with arterial hypertension. Eurasian heart journal. 2020;(4):52-63 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2020-4-52-63>

Received: 15.09.2020 | **Revision Received:** 16.10.2020 | **Accepted:** 02.11.2020

© Irina V. Atyunina, Elena V. Oshchepkova, Anatolii N. Rogoza

ВВЕДЕНИЕ

Ортостатические гипотензивные реакции (ОГР) у пожилых людей ухудшают качество жизни и влияют на прогноз. Ряд крупных исследований показали связь ОГР с негативными тенденциями у больных пожилого и старческого возраста такими как: большая частота сердечно-сосудистых осложнений, сердечной недостаточности и инсульта, повышение риска смертности от всех причин, [24, 26, 31, 32]. Понимание патофизиологических механизмов возникновения ОГР позволяет определить этиологию обмороков и подобрать адекватную терапию пациентам с ОГР и артериальной гипертонией с целью предотвращения негативных тенденций.

Определение

Описаны различные варианты ОГР, среди которых различают: ортостатическую классическую гипотензию (КОГ), начальную ортостатическую гипотензию (НОГ) и отсроченную ортостатическую гипотензию (ООГ). Стоит отметить, что в за-

рубежной и отечественной литературе различные варианты ОГР обозначаются единым термином «ортостатическая гипотензия». Для соответствия общепринятой терминологии понятие «ортостатические гипотензивные реакции» в дальнейшем будет характеризоваться общим термином «ортостатическая гипотензия» (ОГ).

В литературе наиболее часто можно встретить определение КОГ, как состояние, возникающее вследствие устойчивого снижения систолического артериального давления (САД) на 20 мм рт. ст. и более и/или диастолического артериального давления (ДАД) на 10 мм рт. ст. и более в течение 3 мин после перехода в вертикальное положение из горизонтального или в течение 3 мин после перевода головного конца поворотного стола в позицию не менее чем 60 градусов (°). Снижение артериального давления (АД) может быть, как симптомным, так и бессимптомным. Данное определение было сформулировано специалистами Американского общества по изучению автономной (вегетативной – ВНС) нервной системы (ААС) и



Рисунок 1. Классификация ортостатической гипотензии
Picture 1. Classification of orthostatic hypotension

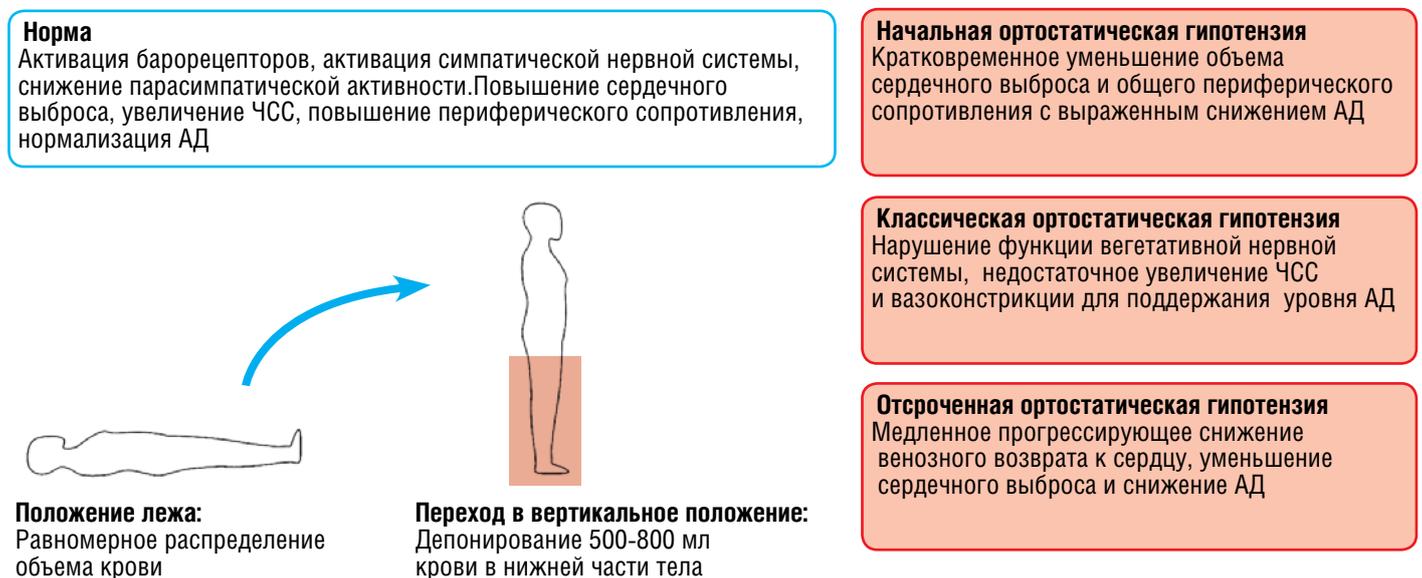


Рисунок 2. Гемодинамические изменения при ортостатических гипотензивных реакциях
Picture 2. Hemodynamic changes in orthostatic hypotensive reactions

общества неврологов (AAN) в 1996 г. [1]. В 2018 г. экспертной группой Европейского общества по кардиологии были сформулированы дополнительные критерии для постановки диагноза «ортостатическая гипотензия» (рис. 1) [3].

Помимо КОГ, выделяют несколько дополнительных вариантов ОГ, существующих как изолированно, так и в сочетании (рис. 1, 2).

Начальная ортостатическая гипотензия (НОГ) определяется как переходящее выраженное снижение АД (САД не менее чем на 40 мм рт. ст. и/или ДАД на 20 мм рт. ст) в течение 15 секунд (сек) активного ортостаза, сопровождающееся возникновением ортостатических жалоб вследствие развития церебральной гипоперфузии [2]. Этот вариант ОГ может быть выявлен только с помощью непрерывного поударного измерения показателей АД и частоты сердечных сокращений (ЧСС) (beat-to-beat) [5].

Результаты исследований, проведенных в НИИ клинической кардиологии им. А. Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» продемонстрировали разные варианты начальных ортостатических реакций у больных АГ. Помимо общеизвестного варианта НОГ, характеризующегося выраженным резким снижением АД и быстрым восстановлением в первые 15 сек при активном ортостазе (I тип), впервые выделен вариант с «незавершенным» гипотензивным эпизодом, когда «остаточное» снижение среднего АД к 15-й сек ортостаза превышает 25% от максимального снижения АД (II тип) [4]. Позднее, полученные результаты нашли свое подтверждение в работах зарубежных исследователей, а указанные реакции II типа были охарактеризованы как «незавершенные» (nonrecovery) [6]. Таким образом, согласно современным представлениям, при НОГ наблюдается или глубокое и кратковременное (до 15 сек), или неглубокое, но более продолжительное (не более 30 сек) снижение АД в ортостатической пробе, сопровождающееся клинической симптоматикой, свидетельствующей о развитии церебральной гипоперфузии.

Отсроченная ортостатическая гипотензия (ООГ) проявляется прогрессирующим снижением АД $\geq 20/10$ мм рт. ст. после 3-й минуты и продолжающейся до 45-ой минуты ортостаза. Впервые эта форма ОГ была выявлена в 1992 г. [7].

Существуют другие классификации ОГ, основанные на этиологии и других механизмах их развития, которые представлены в таблице 1.

В последние годы в литературе большое внимание уделяется нейрогенному и не нейрогенному вариантам ОГ. Развитие нейрогенной ОГ обусловлено структурными изменениями автономной нервной системы, а не нейрогенной – функциональными нарушениями, например, водно-электролитного обмена и др. (табл. 1) [8,9].

Не нейрогенная ОГ встречается чаще, чем нейрогенная, и ассоциирована с гиповолемией, венозным депонированием, коморбидностью и приемом некоторых лекарственных препаратов (вазодилататоры, трициклические антидепрессанты, диуретики, нейролептики) [9-12]. Больные АГ старших возрастных групп часто получают многокомпонентную антигипертензивную терапию, что может повышать риск возникновения или усугублять выраженность ОГ [12]. При наличии клинических симптомов в ортостазе и/или выявлении с помощью ортостатических тестов ОГ у больных АГ особенно пожилого возраста с цереброваскулярной патологией следует провести анализ проводимой антигипертензивной терапии, желательнее оценить уровень АД методом суточного мониторирования АД и, при выявлении ОГ, скорректировать лечение.

Выявление ОГ у больных АГ желательнее начинать со скрининга. В настоящее время существует несколько опросников для выявления пациентов с повышенной вероятностью ОГ, направленных на выявление и оценку тяжести симптомов ОГ [61]. При положительном результате скрининга больному АГ рекомендуется проведение дальнейшего обследования для выявления ОГ. В диагностическом алгоритме важное значение имеет проведение постуральных проб (активной и/или пассивной с помощью поворотного стола с углом наклона головного конца 60–70°), вегетативных тестов, суточного мониторирования АД и электрокардиографии [3, 61].

Эпидемиологические и прогностические аспекты ОГ у больных старших возрастных групп с артериальной гипертензией

Распространенность ОГ варьирует в зависимости от возраста и сопутствующих заболеваний. Следует отметить, что в протоколах большинства исследований не производился контроль АД и частоты сердечных сокращений beat-to-beat при переходе в ортостатическое положение, поэтому основное внимание уделялось изучению КОГ.

Распространенность КОГ увеличивается с возрастом: в среднем возрасте встречается менее чем у 5% обследуемых; у лиц старше 65 лет – в 14,8%, а у пожилых старше 85 лет – частота КОГ составляет 26% [14, 24]. Частота развития КОГ определяется наличием сопутствующих заболеваний. У больных с сахарным диабетом (СД) или нейродегенеративными заболеваниями частота КОГ может достаточно быстро прогрессировать с течением времени. Показано, что при СД скорость прогрессии ОГ определяется степенью гликемического контроля и связанных с ним факторов риска [15]. Нейродегенеративные заболевания, такие как болезнь Паркинсона, деменция с тельцами Леви и, особенно, мультисистемная атрофия, способствуют быстрой прогрессии КОГ [16,17].

Данные нескольких клинических исследований свидетельствуют о том, что КОГ чаще встречается у больных старших возрастных групп с АГ, особенно с изолированной систолической гипертензией (ИСАГ). В исследовании Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP) было показано, что у 17,3% больных старше 60 лет с ИСАГ отмечалось снижение САД в ортостазе на 20 мм.рт.ст. и более [18]. В исследовании Cardiovascular Health Study выявлено, что у 23% больных старше 65 лет с ИСАГ имело место симптомное или бессимптомное снижение АД в течение первых минут ортостаза, по сравнению с 17,5% у больных без ИСАГ (1,35; 1,09 – 1,67) [58]. Патофизиологический механизм этого явления при ИСАГ, возможно, объясняется высокой ригидностью крупных артерий и нарушением барорефлекторной чувствительности [18].

Четкого представления о распространенности НОГ среди лиц старших возрастных групп в настоящее время нет, по данным разных источников эта форма ОГ может составлять от 3,6% до 13% [19]. В исследовании TILDA, включавшем 4475 лиц ≥ 50 лет, симптомная НОГ была выявлена у 32,9% (3,6% мужчин и 30,4% женщин) [20]. В исследовании Van Twist et al. получены другие результаты. У 50,2% больных (возраст $61,7 \pm 17,6$ лет) с синкопами в анамнезе, при проведении ортостатического теста регистрировалось снижение АД, соответствующее критериям НОГ, но только у 11,2% из них, это снижение АД явилось причиной синкопального состояния [21].

Данные о распространенности ООГ в литературе ограничены. В работе Gibbons C, Freeman R. (2015г.) проведено обследование в отделении неврологии больных в возрасте $57 \pm 18,5$ лет, имевших также ишемическую болезнь сердца, сердечную

Таблица 1. Классификация ортостатической гипотензии (ОГ) (адаптировано из [30])
Table 1. Classification of orthostatic hypotension (OH) (adapted from [30])

По этиологии			
Первичная		Вторичная	
<p>Вызывается первичными нейродегенеративными заболеваниями:</p> <ul style="list-style-type: none"> • болезнь Паркинсона) • мультисистемная атрофия • истинная вегетативная недостаточность • деменция с тельцами Леви атривентрикулярная блокада, • аутоиммунная автономная ганглиопатия • редкие наследственные болезни: (семейная дизавтономия – синдром Райли-Дея, недостаточность дофамин-бета гидроксилазы) • острая пандизавтономия 		<p>Возникает в условиях вторичных вегетативных нарушений:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ОГ связанная с приемом лекарственных препаратов • сахарный диабет • сердечно-сосудистые заболевания (синдром слабости синусового узла, сердечная недостаточность, стеноз аорты, легочная гипертензия, гипертоническая болезнь) • почечная недостаточность • аутоиммунные заболевания • снижение объема циркулирующей крови (кровоизлияние, диарея, рвота и т. д.) • множественная миелома • паранеопластические синдромы • цереброваскулярные заболевания • рассеянный склероз заболевания спинного мозга • венозный застой в нижних конечностях • алкогольная полинейропатия • эндокринные расстройства (надпочечниковая недостаточность, заболевания щитовидной железы, несхарный диабет) • амилоидоз 	
По патофизиологическому механизму			
Нейрогенная		Не нейрогенная	
<p>Обусловлена хронической прогрессирующей недостаточностью вегетативной нервной системы с вовлечением центральной нервной системы:</p> <ul style="list-style-type: none"> • болезнь Паркинсона • мультисистемная атрофия • деменция с тельцами Леви • травмы спинного мозга <p>Без вовлечения центральной нервной системы:</p> <ul style="list-style-type: none"> • аутоиммунная вегетативная • ганглиопатия • паранеопластические расстройства • первичная вегетативная недостаточность • токсические невропатии • сахарный диабет • амилоидоз • дефицит витамина B12 		<p>Чрезмерное снижение сердечного выброса вследствие не нейрогенных причин; значимое снижение сердечного выброса, на фоне легкой или преходящей вегетативной недостаточности:</p> <ul style="list-style-type: none"> • патология ЖКТ: рвота, диарея, илеостомия • почечная патология: нефропатия, надпочечниковая недостаточность • кожная патология: сильные ожоги • застойная сердечная недостаточность, нефротический синдром, цирроз печени • карциноидный синдром, мастоцитоз • возрастные изменения 	
По течению заболевания			
Острая ОГ		Хроническая ОГ	
<p>Симптоматическая, чаще обратимое течение:</p> <ul style="list-style-type: none"> • кровопотеря • обезвоживание • прием лекарственных препаратов • длительная иммобилизация 		<p>Прогрессирует с течением времени:</p> <ul style="list-style-type: none"> • сопутствующие хронические заболевания • возрастные изменения 	
По клиническим проявлениям			
Симптомная ОГ		Бессимптомная ОГ	
<ul style="list-style-type: none"> • головокружение • нечеткость зрения • сердцебиение • усталость • боль в шее и плечах • стенокардия обмороки 		<p>Без проявлений</p>	
Функциональная классификация			
I функциональный класс	II функциональный класс	III функциональный класс	IV функциональный класс
Симптомы проявляются редко	Симптомы возникают еженедельно или ежемесячно и приводят к умеренным ограничениям в повседневной жизни	Симптомы тяжелые и частые, с выраженным ограничением повседневной жизни	Ежедневные выраженные симптомы, приводящие к инвалидности
В зависимости от типа снижения артериального давления			
Изолированная систолическая ОГ	Изолированная диастолическая ОГ	Комбинированная ОГ	
Снижение систолического АД на 20 мм рт.ст. и более или <90 мм рт.ст. у пациентов с нормотензией или на 30 мм рт.ст. и более у пациентов с гипертензией в положении лежа на спине или исходным уровнем АД > 140 мм рт.ст.	Снижение диастолического АД на 10 мм рт.ст. и более	Снижение систолического АД на 20 мм рт.ст. и более и диастолического АД на 10 мм рт.ст. и более	

недостаточность, фибрилляцию предсердий, у 54% из них выявлена ООГ [22]. По данным исследователей ООГ встречается чаще, чем КОГ и пациенты с ООГ моложе, чем пациенты с КОГ, что свидетельствует в пользу предположения о том, что ООГ может быть ранним проявлением вегетативной дисфункции, предшествующим развитию КОГ [23].

ОГ и риск смертельных исходов у лиц разных возрастных групп

Многими исследователями предпринимались попытки оценить связь между ОГ и смертностью. Стоит отметить, что большинство этих исследований были ориентированы чаще на «молодые» группы лиц, кроме того, исследователи использовали нередко разные критерии определения ОГ, которые не всегда соответствовали общепринятым рекомендациям. Накопленные к настоящему времени данные о связи ОГ и смертности носят противоречивый характер.

В ряде крупных исследований было продемонстрировано увеличение риска смерти от всех причин у лиц с ОГ, однако, увеличение риска сердечно-сосудистой смерти (ССС) оставалось длительное время спорным вопросом. Так, исследование ARIC продемонстрировало двукратное увеличение риска ССС и смертей от других причин у больных с ОГ [24]. В шведском долгосрочном исследовании Malmö Preventive Project, включавшем когорту из 33 346 лиц (средний возраст 46 лет), было продемонстрировано увеличение риска смертности у лиц с ОГ в 1,6 раза в сравнении с теми, у кого не было ОГ [10]. В исследовании ACCORD было показано, что наличие ОГ у больных в возрасте от 40 до 79 лет с СД было связано с повышением риска смерти от всех причин [1,62(95% ДИ): 1,10–2,36, P = 0,02], однако, не отмечалось значимой связи со смертностью от сердечно-сосудистых заболеваний [25]. Проведенный в 2015 г. крупный мета-анализ позволил сделать вывод о существовании связи между ОГ и повышенным риском смерти от всех причин, риском сердечно-сосудистых осложнений, развитием сердечной недостаточности, риском развития инсульта. Однако эта связь оказалась наиболее значима у больных моложе 65 лет, ослабевая с возрастом [26].

Стоит отметить, что прогностическая значимость ОГ у больных пожилого и старческого возраста в настоящее время в литературе является спорным вопросом. Так, в проспективном исследовании, в котором изучалась проблема ОГ у лиц старческого возраста, было показано следующее. Среди 471 больного среднего возраста 81,5 года, находившихся на лечении в гериатрическом отделении больницы, ОГ была выявлена у 34,2%. Однако, наличие ОГ не влияло ни на общую смертность, ни на смертность от сердечно-сосудистых причин у этих больных при почти пятилетнем наблюдении [27].

В исследовании Syzyndler et al. не было выявлено связи между бессимптомной ОГ и смертностью от всех причин у лиц старческого возраста (83,9±4,1 лет) [28]. Стоит отметить, что в исследование была включена небольшая группа больных (n - 224) и период наблюдения был относительно короткий и составил, в среднем, 3 года. В исследовании Bursztyн et al. так же не удалось найти какую-либо связь между ОГ и общей смертностью среди пожилых лиц старше 85 лет [29].

Таким образом, можно предположить, что отрицательная прогностическая ценность ОГ характерна для лиц моложе 65 лет. Прогностическая роль ОГ у пожилых старше 65 лет и лиц старческого возраста в настоящее время остается до конца не ясной [14, 28].

ОГ и риск сердечно-сосудистых осложнений

В популяционных проспективных исследованиях, была продемонстрирована негативная связь КОГ с сердечно-сосудистыми заболеваниями, такими как ишемическая болезнь сердца (ИБС), сердечная недостаточность [24, 26, 31, 32]. Кроме того, КОГ связана с риском падений [20].

В крупном мета-анализе 2015 г., включившем 12 проспективных наблюдательных исследований была продемонстрирована, независимая связь КОГ с повышенным риском развития ИБС, сердечной недостаточности, инсульта [26]. Стоит отметить, что наиболее значимой эта связь была для больных в возрасте моложе 65 лет и ослабевала для групп старшего возраста.

В мета-анализе Xin et al. в 2016 г. было показано, что КОГ ведет к увеличению риска развития сердечно-сосудистых осложнений на 32%, инсульта на 19% (чаще ишемического типа) для больных моложе 65 лет и лиц пожилого возраста [33].

Стоит отметить, что у больных АГ ортостатическая гипотензия играет двоякую роль в развитии сердечно-сосудистых осложнений. По данным Fedorowski et al, изолированная систолическая КОГ ассоциируется с более высокой частотой инсульта, в то время как изолированная диастолическая КОГ, связана с большим риском возникновения инфаркта миокарда [34].

Нарушение барорефлекторного механизма так же является одной из важных причин развития КОГ. Нарушение функции барорецепторов возникает вследствие атеросклероза, артериальной гипертензии и возрастных изменений [35, 36]. В ряде исследований продемонстрировано, что нарушение чувствительности барорефлекса у больных СД, перенесенным инфарктом миокарда и инсультом служит предиктором тяжести заболевания и маркером плохого прогноза [37-39]. Эти факты свидетельствуют о том, что вегетативная дисфункция может быть ответственна за связь между КОГ и повышенным риском ССЗ, особенно у лиц пожилого возраста.

При НОГ прогностически важной является скорость восстановления ортостатического снижения АД. В одном из исследований было показано, что снижение АД в первые секунды в ортостазе с замедленным его восстановлением является независимым фактором риска падений в последующие 2 года, в то время как типичный вариант НОГ (быстрое восстановление АД после снижения) не связан с повышенным риском падений [21]. Кроме того, замедленное восстановление связано с повышенным риском когнитивных нарушений, микрососудистых изменений мозга и смертностью [40].

ООГ изначально рассматривалась как доброкачественное состояние, но более поздние исследования опровергают эти выводы. Итоги десятилетнего наблюдения за больными с подтвержденными КОГ и ООГ продемонстрировали, что у 54% пациентов с ООГ в конечном итоге развилась КОГ [22]. Смертность в группе ООГ была выше по сравнению с группой контроля, но не такой высокой, как у больных с КОГ. Эти данные указывают на то, что ООГ является недоброкачественным и прогрессирующим состоянием, и в большинстве случаев является ранним проявлением КОГ с формированием соответствующих рисков.

Ортостатическая гипотензия, цереброваскулярная патология и когнитивные функции (КФ) у пожилых больных АГ

Известно, что у пожилых больных с возрастом, особенно с АГ, снижается чувствительность барорецепторов и тонус блуждающего нерва, нарушается механизм симпатической активации, что приводит к недостаточной вазоконстрикции и нарушенной хронотропной функции сердца в ответ на изменение АД при

ортостазе. Кроме того, увеличивается ригидность миокарда и периферических артерий, вследствие фиброзных и атеросклеротических изменений [69]. Нарушение ауторегуляции сосудов головного мозга, развивающихся у больных АГ с цереброваскулярными заболеваниями (ЦВЗ) вследствие вышеуказанных патологических изменений не позволяет быстро обеспечить адекватное кровоснабжение мозга при выраженном снижении АД в ортостазе [41]. Повторяющаяся эпизодическая гипотензия может приводить к гипоперфузии головного мозга и наряду с другими факторами (АГ, атеросклероз мозговых сосудов и др.) способствует ишемическому повреждению подкорковых структур мозга с постепенным формированием когнитивной дисфункции (КД) [42]. В ряде исследований выявлена связь между АГ, гипоперфузией головного мозга и нарушением КФ у пожилых больных. По данным одного из исследований с использованием бесконтрастного метода оценки перфузии головного мозга (ASL-режим магнитно-резонансной томографии, МРТ) у лиц с болезнью Альцгеймера отмечается прямая связь нарушения перфузии мозга и тяжести когнитивных нарушений [43].

По данным мета-анализа R. Peters et al., проведенного в 2018 г, в котором были обобщены данные крупных исследований, таких как Malmö Preventive Project, Swedish Good Aging in Skane Study, 3 City Study, Rotterdam Study, HYVET, наличие ОГ повышает риск развития деменции на 21% (1,21; 95% ДИ 1,09–1,35) [42].

По результатам крупного мета-анализа Iseli R, 2019 г. [44] объединившего данные 28980 пациентов из 3266 небольших исследований и 32 крупных исследований (из которых 22 одномоментных; 10 проспективных) распространенность ОГ среди лиц пожилого возраста варьировала от 3,3% до 58%. Из 32 исследований в 18 была выявлена связь между ОГ и ухудшением когнитивных функций, в 14 исследованиях связь не подтвердилась. Наиболее часто в исследованиях оценка КФ проводилась с помощью краткого опросника психического состояния (Mini-Mental State Examination MMSE). Следует отметить, что в тех работах, где исследователи использовали более одного оценочного когнитивного теста связь между ОГ и ухудшением КФ обнаруживалась чаще. По данным мета-анализа ОГ ассоциируется с более низким средним баллом MMSE (0,51 (95% ДИ: -0,85, -0,17, $p = 0,003$)) и повышенным риском КД (1,19 (95% ДИ: 1,00–1,42, $p = 0,048$)). Стоит отметить, что данный тест является малочувствительным, особенно при легких когнитивных нарушениях, и лучше «работает» в крупных эпидемиологических исследованиях [45]. Таким образом, по мнению авторов мета-анализа, использование только одного MMSE-теста в качестве метода исследования КФ приводит к необъективной оценке связи ОГ и когнитивных нарушений. Результаты работы, выполненной в ФГБУ «НМИЦ кардиологии» выявили схожий результат при обследовании когнитивных функций у 75 больных АГ пожилого и старческого возраста. Тест MMSE не выявил значимых когнитивных нарушений у больных с ОГР, использование же дополнительных тестов, таких как тест рисования часов, тест Мюнстерберга позволило выявить когнитивные нарушения у больных АГ с ОГР [46]. Стоит отметить, что снижение когнитивных функций отмечалось у больных с КОГ, в сравнении с больными без ОГ, в то время как у больных с НОГ этой закономерности не отмечено. Возможной причиной этого явления может быть нарушение механизмов церебральной ауторегуляции и реактивности у данной категории больных. Проведенное нами исследование у больных АГ ($n=50$) с цереброваскулярной патологией возраста $68,5 \pm 5,3$ лет с применением доплерографического исследова-

ования скорости кровотока в средней мозговой артерии во время активной ортостатической пробы и гиперкапнической пробы продемонстрировали статистически значимое снижение средней скорости церебрального кровотока во время ортостаза и ухудшение церебральной реактивности у больных АГ с ОГ. При НОГ выявлено статистически значимое снижение средней скорости церебрального кровотока в первые секунды ортостаза с последующей его стабилизацией, свидетельствующей о сохранности механизмов ауторегуляции, в то время как у больных АГ с КОГ выявлено нарушение процессов ауторегуляции церебрального кровотока [57].

В литературе встречается ограниченное количество исследований, посвященных изучению различных типов ОГР у пожилых на формирование КД (табл. 2). Вероятно, классическая форма ортостатической гипотензии играет наибольшую роль в развитии деменции, что требует дальнейших проспективных исследований с использованием комплексной оценки когнитивного статуса.

Таблица 2. Связь между ортостатическими гипотензивными реакциями и развитием когнитивных нарушений

Table 2. The relationship between orthostatic hypotensive reactions and the development of cognitive impairment

Вид ортостатической гипотензивной реакции	Влияние на когнитивные функции
Классическая ортостатическая гипотензия	Повышает риск развития деменции на 21% [10,31,42]
Начальная ортостатическая гипотензия	Чаще встречается у молодых людей. В настоящее время не считается патологически значимой в развитии деменции [21]
Незавершенный тип начальной ортостатической гипотензии	В 2,8 раза повышает риск развития деменции при наличии когнитивных нарушений [40,48]
Отсроченная ортостатическая гипотензия	Ранний маркер КОГ [22] с формированием будущих рисков, как при КОГ

Фармакотерапия и риск развития ортостатической гипотензии

Известно, что некоторые классы препаратов, особенно антигипертензивные, способны усугублять ОГ или провоцировать ее возникновение (табл. 3) [12,47].

Полагают, что полипрагмазия является негативным фактором для развития ОГ. Несколько исследований выявили связь между ОГ и назначением комбинированной антигипертензивной терапии.

При наблюдении за больными гериатрической клиники, было выявлено, что при применении 0, 1, 2 и, как минимум, 3 антигипертензивных препаратов (АГП), доля больных с ОГ составила 35%, 58%, 60% и 65% соответственно [49]. Британское исследование пожилых женщин с АГ также продемонстрировало большую распространенность ОГ среди больных, получавших 3 или более АГП [50].

Вместе с тем, по данным Syzyndler et al. [28] связи между количеством принимаемых АГП и частотой ОГ выявлено не было. Эти выводы подтверждают данные недавнего проведенного большого исследования Systolic Blood Pressure Intervention Trial [12], в котором больные в группе интенсивного лечения

Таблица 3. Лекарственные препараты, провоцирующие развитие ортостатических гипотензивных реакций (адаптировано из [47])
Table 3. Drugs that trigger the development of orthostatic hypotensive reactions (adapted from [47])

Класс препаратов	Лекарственные препараты	Нозология	Механизм гипотензии
Антигипертензивные			
Альфа-блокаторы	Празозоин	Артериальная гипертония	Вазодилатация
	Доксазозин		
	Урадипил		
Бета-блокаторы	Ацебутолол		Отрицательный хронотропный и инотропный эффект
	Атенолол		
	Бисопролол		
Антагонисты кальция	Амлодипин		Вазодилатация
дигидропиридиновые	Никардипин		Отрицательный хронотропный и инотропный эффект
недигидропиридиновые	Нифедипин		
	Лерканидипин		
	Верапамил		
	Дилтиазем		
Диуретики	Гидрохлортиазид		Уменьшение внутрисосудистого объема жидкости
	Индапамид		
	Фуросемид		
	Спиронолактон		
	Эплеренон		
Ингибиторы АПФ/блокаторы рецепторов ангиотензина I	Периндоприл		Вазодилатация
	Рамиприл		Снижение реабсорбции натрия
	Валсартан		
Стимуляторы α2-адренорецепторов	Метилдопа		Снижение симпатического тонуса
	Клонидин		
Периферические вазодилататоры	Дигидралазин		Вазодилатация
	Миноксидил		
Другие классы препаратов			
Леводопа и агонисты допамина	Леводопа	Болезнь Паркинсона	Вазодилатация (почечные, мезентериальные, церебральные артерии)
	Ропинирол		
	Бромокриптин		
Фенотиазины	Хлорпромазин	Острые и хронические психические расстройства	Вазодилатация (допаминергический эффект)
	Циамамазин		
Ингибиторы фосфодиэстеразы	Силденафил	Эректильная дисфункция	Вазодилатация
Трициклические антидепрессанты и ингибиторы моноаминоксидазы	Амитриптилин	Депрессивные расстройства	Вазодилатация (антихолинэргический+допаминергический эффект)
	Моклобемид		
Антиаритмики	Соталол	Желудочковая и наджелудочковая тахикардия	Отсутствие хронотропной адаптации при вставании
Антихолинэргические препараты	Бипередин	Болезнь Паркинсона	Вазодилатация
	Оксибутинин	Гиперактивность мочевого пузыря	
	Ипратропия Бромид	Хроническая обструктивная болезнь легких	
Альфа-блокаторы	Альфүзозин	Гиперплазия простаты	Вазодилатация
	Тамсулозин		

получали больше АГП (2,9 препаратов), чем при стандартном лечении (1,9 препаратов), но у них реже регистрировалась ОГ (16,6% против 18,3%, соответственно) и имели меньше первичных конечных точек. В настоящее время еще остаются вопросы о лечении больных АГ с симптомной ОГ. Общепринятого мнения на данный момент нет, необходим сбалансированный подход между выбором долгосрочных преимуществ снижения АД и краткосрочным риском возникновения ОГ [44].

У больных с вегетативной дисфункцией (болезнь Паркинсона и др.) могут возникать значительные колебания АД в течение дня: в дневные часы уровень АД может быть невысоким и часто наблюдается ОГ, в ночные часы в положении лежа (клиностаз) АД повышается [44]. В одном из исследований у пациентов с болезнью Паркинсона и ОГ в 78% случаев имело место ночное повышение АД [51]. Поскольку, некоторые препараты, используемые в лечении вегетативных нарушений, могут способствовать повышению АД в клиностазе, важно внимательно относиться к тактике ведения таких пациентов.

Лечение ортостатической гипотензии у пожилых больных АГ с цереброваскулярными заболеваниями.

Лечение ОГ у пожилых пациентов должно быть направлено на уменьшение симптомов ОГ (головокружение, кратковременное потемнение в глазах и др. при быстром переходе из клиностаза в положение стоя), предупреждение прогрессирования/возникновения новых ОГ. Первая задача врача – при сборе анамнеза выявить клинические проявления ОГ у больного АГ и провести измерения АД в положении лежа, сидя и стоя, вторая – провести поиск возможных причин ОГ. Основные принципы терапии у больных АГ с ОГ представлены на Рис.3. Считается, что пациентам, у которых нет симптоматики ОГР, не требуется целенаправленное лечение ОГ, за исключением пациентов с болезнью Паркинсона [3,44], которые должны регулярно наблюдаться, получать специфическую терапию, так как ОГ у них часто сопровождается ухудшением качества жизни и более высоким риском падений. У больных с ОГ, обусловленной приемом лекарств, в частности антигипертензивных, важно оптимизировать дозы, режим приема и осуществлять это под контролем суточного мониторирования АД. У больных с ОГ

следует избегать назначения блокаторов α-адренергических рецепторов, так как они препятствуют компенсаторному повышению периферического сопротивления в ортостазе [52]. При выборе АГП, предпочтение стоит отдавать ингибиторам ангиотензин-превращающего фермента, блокаторам рецепторов к ангиотензину II и блокаторам кальциевых каналов, так как они реже вызывают ОГ, в отличие от бета-блокаторов и тиазидных диуретиков [3]. Стоит отметить, что результаты исследования ALLHAT [53], не выявили значимых различий в увеличении риска развития ОГ, падений и синкопальных состояний при терапии основными классами АГП. Однако в краткосрочной перспективе амлодипин может увеличить риск падений у пожилых больных. Данные исследования продемонстрировали связь между приемом амлодипина и повышенной частотой падений в течение первого года, особенно между 3 и 6 месяцами после рандомизации. Эта связь исчезала между 3 и 4,5 годами, а затем возникала вновь. Причина этого явления на данный момент неизвестна, возможно, блокаторы кальциевых каналов провоцируют отечность нижних конечностей у пожилых пациентов, что ведет к ограничению физической активности.

По данным исследования SPRINT у больных старческого возраста (> 75 лет) отмечено снижение числа случаев сердечно-сосудистых осложнений среди тех, у кого проводилось более интенсивное снижение АД и при этом не увеличился риск падений или ОГ, но повысился риск обмороков [54]. Эти результаты были подтверждены в исследовании ACCORD, в котором не выявлено связи между интенсивным лечением АД и падениями или риском развития ОГ [25]. Однако, в этих исследованиях не изучалось влияние определенного класса препаратов на падения, обморок или ОГ.

Согласно современным рекомендациям по диагностике и лечению АГ целевые значения АД при антигипертензивной терапии (АГТ) для больных старше 65 лет составляют: САД 130—139 мм рт. ст., ДАД <80 мм рт. ст. при хорошей их переносимости, но САД не должно быть ниже 130 мм рт. ст. независимо от наличия ряда сопутствующих заболеваний (сахарный диабет, хроническая болезнь почек, ишемическая болезнь сердца, инсульт или транзиторная ишемическая атака в анамнезе,

Коррекция повышенного артериального давления

Цель: 130—139/70—79 мм рт.ст.
Не ниже 130/70 мм рт. ст.

У пациентов с синдромом старческой астении и зависимых от посторонней помощи пациентов целевые значения АД могут быть выше

Медикаментозная терапия ОГ:

Возможно:

- Мидодрин (Класс IIa),
- Дроксидопа (off-label)

Нежелательно:

- Флудрокортизон (Класс IIa)
(особенно для лиц с АГ лежа на спине, для больных с сердечной недостаточностью)

ЦЕЛЬ – ПРЕДОТВРАТИТЬ СИМПТОМНЫЕ ОРТОСТАТИЧЕСКИЕ ГИПОТЕНЗИВНЫЕ РЕАКЦИИ

Предпочтительно:

ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента,

- блокаторы рецепторов к ангиотензину
- блокаторы кальциевых каналов*

Возможно:

- В-блокаторы
- диуретики

Нежелательно:

- блокаторы α-адренергических рецепторов

* возможно усугубление ОГР [53]

Немедикаментозная терапия:

Обучение, модификация образа жизни (Класс I)

Адекватные гидратация и употребление соли (Класс I)

Сон с приподнятым головным концом кровати (Класс IIa)

Компрессионный трикотаж (Класс IIa)

Маневры контрдавлением (Класс IIa)

Рисунок 3. Принципы лечения ортостатических гипотензивных реакций у больных АГ пожилого и старческого возраста
Picture 3. Principles of treatment of orthostatic hypotensive reactions in elderly and senile hypertensive patients

хроническая сердечная недостаточность). Однако у пациентов с синдромом старческой астении и зависимых от посторонней помощи пациентов целевые значения АД могут быть выше [55, 59].

При симптомной ОГ у больных АГ старческого возраста некоторые авторы считают возможным уменьшение доз или даже отмену некоторых АГП при достижении АД ниже целевого значения, но у больных АГ с уровнем АД выше целевых значений, ограничение приема АГП нецелесообразно [56].

Для больных с ОГ и АГ, возникающей в положении лежа в ночное время рекомендуется сон с приподнятым головным концом кровати (>10 градусов) и дополнительный прием короткодействующих АГП перед сном [3, 44].

Помимо коррекции медикаментозной терапии рекомендуются модификация образа жизни, коррекция водно-солевого баланса при недостаточной гидратации (употребление жидкости до 2-3 л/день (если нет противопоказаний) и поваренной соли (до 10 г/день, также если нет противопоказаний), обучение контрпрессорным упражнениям, использование компрессионного белья [3].

Симптомным больным с тяжелой хронической вегетативной дисфункцией и ОГ дополнительно рекомендуется применение альфа-адреномиметика Мидодрина (2,5- 10 мг 3 раза/сут.). Возможно использование синтетического минералокортикоида Флудрокортизона (0,1-0,3 мг 1 раз/сут.) однако, у больных с АГ в положении лежа и у больных с сердечной недостаточностью их назначения стоит избегать [60].

В лечении симптомной нейрогенной ОГ используется предшественник норэпинефрина, альфа/бета-агонист центрального и периферического механизма действия Дроксидопа, одобренный Американской администрацией по контролю за продуктами питания и лекарствами. В настоящее время рекомендуется только краткосрочный прием этого препарата (не более 8 недель), вследствие отсутствия доказательств о его эффективности при длительном применении [3].

В качестве дополнительных методов при ОГ рекомендуется использование трости, частое дробное питание малыми порциями и разумные физические тренировки мышц ног и брюшного пресса, особенно занятия плаванием [3].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ортостатические гипотензивные реакции у больных АГ пожилого и старческого возраста ассоциируются с повышенным риском сердечно-сосудистых осложнений, падений, ухудшением когнитивных функций. В настоящее время сохраняется еще ряд нерешенных вопросов, касающихся выявления этой категории больных и тактики лечения. При выявлении ОГ у больных АГ пожилого и старческого возраста при выборе антигипертензивных препаратов необходимо взвешивать риски развития/усугубления ОГ с учетом их механизма действия с целью предотвращения развития лекарственно-индуцированных ортостатических гипотензивных реакций.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. *The Consensus Committee of the American Autonomic Society and the American Academy of Neurology. Consensus statement on the definition of orthostatic hypotension, pure autonomic failure, and multiple system atrophy. Neurology* 1996; 46: 1470. doi: 10.1007/s10286-011-0119-5
2. *Wieling W, Krediet CT, van Dijk N, Linzer M, Tschakovskiy ME. Initial orthostatic hypotension: review of a forgotten condition. ClinSci (Lond).* 2007 Feb;112(3):157-65. doi: 10.1042/CS20060091
3. *Brignole M, Moya A, de Lange FJ et al. 2018 ESC Guidelines for the diagnosis and management of syncope. Eur. Heart J* 2018. doi:10.1093/eurheartj/ehy037
4. *Рогоза А.Н., Ощепкова Е.В., Певзнер А.В., Кузьмина Ю.В. Варианты ортостатической гипотонии. Новые классификации и методы выявления. Терапевтический архив. 2012. Т. 84. №4. С. 46-51. [Rogoza A.N., Oschepkova E.V., Pevzner A.V., Kuzmina Y.V. Variants of orthostatic hypotension. New classification and diagnostic methods. Terapevticheskii arkhiv. 2012. T. 84. №4. C. 46-51. (in Russ.)].*
5. *Imholz B. P, Dambrink J.H., Karemaker J.M., Wieling W. Orthostatic circulatory control in the elderly evaluated by non-invasive continuous blood pressure measurement. ClinSci (Lond).* 1990 Jul; 79(1):73-9. doi: 10.1042/cs0790073. PMID: 2167794.
6. *Romero-Ortuno R., Cogan L., Foran T. et al. Continuous noninvasive orthostatic blood pressure measurements and their relationship with orthostatic intolerance, falls, and frailty in older people. J. Am. Geriatr. Soc.* 2011; 59 (4): 655—665. doi: 10.1111/j.1532-5415.2011.03352.x.
7. *Streeten D.H, Anderson GH, Jr. Delayed orthostatic intolerance. Arch Intern Med.* 1992; 152:1066—72.
8. *Fedorowski A, Melander O. Syndromes of orthostatic intolerance: a hidden danger. J Intern Med.* 2013;273:322—335. doi: 10.1111/joim.12021
9. *Freeman R., Abuzinadah A.R., Gibbons C., Jones P., Miglis M.G., Sinn D.I. Orthostatic Hypotension: JACC State-of-the-Art Review. J Am Coll Cardiol.* 2018;72(11):1294—1309. doi:10.1016/j.jacc.2018.05.079
10. *Fedorowski A., Stavenow L., Hedblad B., et al. Orthostatic hypotension predicts all-cause mortality and coronary events in middle-aged individuals (The Malmo Preventive Project). Eur. Heart J.* 2010; 31: 85—91. doi: 10.1093/eurheartj/ehp329
11. *I. Tzur, S. Izhakian, O. Gorelik. Orthostatic hypotension in internal medicine wards. Curr Med Res Opin* 2018. doi:10.1080/03007995.2018.1546679
12. *C Feldstein, A.B. Weder. Orthostatic hypotension: a common, serious and underrecognized problem in hospitalized patients. J Am Soc Hypertens.* 2012; 6: 27—39. doi: 10.1016/j.jash.2011.08.008
13. *P.A. Low Prevalence of orthostatic hypotension. Clin Auton Res* 2008; 18 (Suppl 1):8—13. doi: 10.1007/s10286-007-1001-3.
14. *E. Grossman Orthostatic hypotension: Is it a predictor of total and cardiovascular mortality in the elderly? Journal of Hypertension,* 2019; 37(2), 284—286. doi:10.1097/hjh.0000000000001919
15. *R. Pop-Busui, W.H. Herman, E.L. Feldman, et al., for the DCCT/EDIC Research Group DCCT and EDIC studies in type 1 diabetes: lessons for diabetic neuropathy regarding metabolic memory and natural history. Curr Diab Rep,* 2010; 10, pp. 276-282. doi: 10.1007/s11892-010-0120-8.
16. *F. Geser, K. Seppi, M. Stampfer-Kountchev, et al., for the EMSA-SG. The European Multiple System Atrophy-Study Group (EMSA-SG). J Neural Transm (Vienna).* 2005 Dec;112(12):1677-86. doi: 10.1007/s00702-005-0328-y.
17. *P.A. Low, S.G. Reich, J. Jankovic, et al. Natural history of multiple system atrophy in the USA: a prospective cohort study Lancet Neurol.* 2015 Jul;14(7):710-9. doi: 10.1016/S1474-4422(15)00058-7.
18. *Applegate W.B., Davis B.R., Black H.R. et al. Prevalence of postural hypotension at baseline in the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP) cohort. J. Am. Geriatr. Soc.,*1991; 39, 1057—1064. doi: 10.1111/j.1532-5415.1991.tb02869.x
19. *R. Freeman, W. Wieling, F.B. Axelrod et al. Consensus statement on the definition of orthostatic hypotension, neurally mediated syncope and the postural tachycardia syndrome. Clin. Auton Res* 2011; 21: 69—72. doi: 10.1007/s10286-011-0119-5.
20. *MDL O'Connell, G.M. Savva, C.W. Fan, R.A. Kenny. Orthostatic hypotension, orthostatic intolerance and frailty: The Irish Longitudinal Study on Aging TILDA. Arch Gerontol Geriatr.* 2015 May-Jun; 60(3):507-13. doi: 10.1016/j.archger.2015.01.008.
21. *D. J. L. Van Twist., T. Dinh, E. M. E. Bouwmans, & A. A. Kroon. Initial orthostatic hypotension among patients with unexplained syncope: An overlooked diagnosis? International Journal of Cardiology,* 2018; 271, 269—273. doi:10.1016/j.ijcard.2018.05.043.
22. *C.H. Gibbons, R. Freeman. Clinical implications of delayed orthostatic hypotension: a 10-year follow-up study. Neurology.* 2015; 85:1362—7. doi: 10.1212/WNL.0000000000002030

23. P. Torabi, F. Ricci, V. Hamrefors, R. Sutton, A. Fedorowski. Classical and Delayed Orthostatic Hypotension in Patients with Unexplained Syncope and Severe Orthostatic Intolerance. *Front. Cardiovasc. Med.* 2020; 7:21. Published 2020 Feb 21. doi:10.3389/fcvm.2020.00021
24. K.M. Rose, M.L. Eigenbrodt, R.L. Biga, D.J. Couper, K.C. Light, A.R. Sharrett, G. Heiss. Orthostatic hypotension predicts mortality in middle-aged adults: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Circulation* 2006; 114:630–636. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.105.598722
25. J.L. Fleg, G.W. Evans, K.L. Margolis, J. Barzilay, J.N. Basile, J.T. Bigger, et al. Orthostatic hypotension in the ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) blood pressure trial: prevalence, incidence, and prognostic significance. *Hypertension* 2016; 68:888–895. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.07474.
26. F. Ricci, A. Fedorowski, F. Radico, M. Romanello, A. Tatasciore, M. Di Nicola, et al. Cardiovascular morbidity and mortality related to orthostatic hypotension: a meta-analysis of prospective observational studies. *EurHeart J* 2015; 36:1609–1617. doi: 10.1093/eurheartj/ehv093
27. A. Weiss, Y. Beloosesky, R. Kornowski, A. Yalov, J. Grinblat, E. Grossman. Influence of orthostatic hypotension on mortality among patients discharged from an acute geriatric ward. *J Gen Intern Med.* 2006;21(6):602–606. doi:10.1111/j.1525-1497.2006.00450.x
28. A. Szyndler, T. Dereziński, J. Wolf, K. Narkiewicz. Impact of orthostatic hypotension and antihypertensive drug treatment on total and cardiovascular mortality in a very elderly community-dwelling population. *J Hypertens.* 2019;37(2):331–338. doi:10.1097/HJH.0000000000001878
29. M. Bursztyn, J.M. Jacobs, A. Hammerman-Rozenberg, J. Stessman. Prevalence of orthostatic hypertension in the very elderly and its relationship to all-cause mortality. *J Hypertens* 2016; 34:2053–2058. doi: 10.1097/HJH.0000000000001044.
30. I. Tzur, S. Izhakian, O. Gorelik. Orthostatic hypotension: definition, classification and evaluation. *Blood Press.* 2019; 28(3):146–156. doi:10.1080/08037051.2019.1604067
31. G.C.Verwoert, F.U.Mattace-Raso, A.Hofman et al. Orthostatic hypotension and risk of cardiovascular disease in elderly people: the Rotterdam study. *J Am Geriatr Soc.* 2008; 56(10):1816–20. doi:10.1111/j.1532-5415.2008.01946.x.
32. A.Fedorowski, B.Hedblad, O. Melander. Early postural blood pressure response and cause-specific mortality among middle-aged adults. *Eur J Epidemiol.* 2011;26(7):537–46. doi:10.1007/s10654-011-9578-1.
33. W. Xin, S. Mi, Z. Lin, H. Wang, W. Wei. Orthostatic hypotension and the risk of incidental cardiovascular diseases: a meta-analysis of prospective cohort studies. *PrevMed* 2016; 85:90–97. doi: 10.1016/j.ypmed.2016.01.007.
34. A. Fedorowski, B. Wahlstrand, T. Hedner, O. Melander. Systolic and diastolic component of orthostatic hypotension and cardiovascular events in hypertensive patients: the Captopril Prevention Project. *J Hypertens.* 2014; 32: 75–81. doi:10.1097/hjh.0b013e328365cd59
35. K. Hosokawa, T. Ide, T. Tobushi, et al. Bionic baroreceptor corrects postural hypotension in rats with impaired baroreceptor. *Circulation*, 2012; 126, 1278–1285. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.108357.
36. S. Simula, T. Laitinen, E. Vanninen et al. Baroreflex sensitivity in asymptomatic coronary atherosclerosis. *Clin. Physiol. Funct. Imaging* 2013; 33, 70–74. doi: 10.1111/j.1475-097X.2012.01165.x.
37. N. Okada, N. Takahashi, K. Yufu, et al. Baroreflex sensitivity predicts cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus without structural heart disease. *Circ. J.* 2010; 74, 1379–1383. doi: 10.1253/circj.cj-09-0960.
38. G.M. De Ferrari, A. Sanzo, A. Bertoletti, G. Specchia, E. Vanoli, P.J. Schwartz. Baroreflex sensitivity predicts long-term cardiovascular mortality after myocardial infarction even in patients with preserved left ventricular function. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2007; 50, 2285–2290. doi: 10.1016/j.jacc.2007.08.043.
39. M. Sykora, J. Diedler, A. Rupp, P. Turcani, T. Steiner. Impaired baroreceptor reflex sensitivity in acute stroke is associated with insular involvement, but not with carotid atherosclerosis. *Stroke* 2009; 40, 737–742. doi: 10.1161/STROKEAHA.108.519967.
40. T. Hayakawa, C.A. McGarrigle, R.F. Coen, C.J. Soraghan, T. Foran, B.A. Lawlor, R.A. Kenny (2015). Orthostatic blood pressure behavior in people with mild cognitive impairment predicts conversion to dementia. *J AmGeriatrSoc* 63:1868–1873. doi: 10.1111/jgs.13596
41. V. Gupta, L.A. Lipsitz. Orthostatic hypotension in the elderly: diagnosis and treatment. *Am J Med.* 2007; 120(10):841–7. doi:10.1016/j.amjmed.2007.02.023
42. R. Peters, K.J. Anstey, A. Booth et al. Orthostatic hypotension and symptomatic subclinical orthostatic hypotension increase risk of cognitive impairment: an integrated evidence review and analysis of a large older adult hypertensive cohort. *Eur Heart J.* 2018 Sep 1;39 (33):3135–3143. doi: 10.1093/eurheartj/ehy418.
43. M.A. Binnewijzend, J.P. Kuijjer, MR Benedictus et al. Cerebral blood flow measured with 3D pseudocontinuous arterial spin-labeling MR imaging in Alzheimer disease and mild cognitive impairment: A marker for disease severity. *Radiology.* 2013 Apr;267(1):221–30. doi:10.1148/radiol.12120928.
44. A.J. Espay, P.A. LeWitt, R.A. Hauser, A. Merola, M. Masellis, A.E. Lang. Neurogenic orthostatic hypotension and supine hypertension in Parkinson's disease and related synucleinopathies: prioritisation of treatment targets. *Lancet Neurol* 2016; 15:954–966. doi: 10.1016/S1474-4422(16)30079-5.
45. G. Ravaglia, P. Forti, F. Maioli et al. Screening for mild cognitive impairment in elderly ambulatory patients with cognitive complaints. *Aging ClinExp Res* 2005; 17: 374–9. Novak V, Hajjar I. The relationship between blood pressure and cognitive function. *Nat Rev Cardiol.* 2010;7(12):686–698. doi: 10.1038/nrcardio.2010.161.
46. Атюнина И.В., Ощепкова Е.В., Порога А.Н., Лазарева Н.В. Орто-статические реакции и когнитивные дисфункции у больных артериальной гипертензией пожилого и старческого возраста. Системные гипертензии. 2019; 16 (2): 47–53. [Atyunina I.V., Oschepkova E.V., Rogoza A.N., Lazareva N.V. Orthostatic reactions and cognitive dysfunctions in elderly and senile patients with arterial hypertension. *Systemic Hypertension.* 2019; 16 (2): 47–53 (in Russ.)]. doi: 10.26442/2075082X.2019.2.190357.
47. Joseph A, Wanono R, Flamant M, Vidal-Petiot E. Orthostatic hypotension: A review. *Nephrol Ther.* 2017 Apr;13 Suppl 1:S55–S67. doi: 10.1016/j.nephro.2017.01.003.
48. Allan L.M., Ballard C.G., Allen J., et al. Autonomic dysfunction in dementia. *J Neurol. Neurosurg Psychiatry.* 2007;78 (7):671–677. doi:10.1136/jnnp.2006.102343
49. Poon I.O., Braun U. High prevalence of orthostatic hypotension and its correlation with potentially causative medications among elderly veterans. *J ClinPharmTher* 2005; 30:173–178. doi: 10.1111/j.1365-2710.2005.00629.x.
50. Kamaruzzaman S., Watt H., Carson C., Ebrahim S.. The association between orthostatic hypotension and medication use in the British Women's Heart and Health Study. *Age Ageing* 2010; 39:51–56. doi: 10.1093/ageing/afp192.
51. Berganzo K, Diez-Arrola B, Tijero B, et al. Nocturnal hypertension and dysautonomia in patients with Parkinson's disease: are they related? *J Neurol.* 2013;260 (7):1752–1756. doi: 10.1007/s00415-013-6859-5.
52. Lee T., Donegan C., Moore A. Combined hypertension and orthostatic hypotension in older patients: a treatment dilemma for clinicians. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2005 May; 3(3):433–40. doi: 10.1586/14779072.3.3.433.
53. Juraschek S.P., Simpson L.M., Davis B.R., Beach J.L., Ishak A., Mukamal K.J. Effects of Antihypertensive Class on Falls, Syncope, and Orthostatic Hypotension in Older Adults: The ALLHAT Trial. *Hypertension.* 2019;74(4):1033–1040. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.13445
54. Williamson J.D, Supiano M.A, Applegate W.B., et al; SPRINT Research Group. Intensive vs standard blood pressure control and cardiovascular disease outcomes in adults aged ≥75 years: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2016;315:2673–2682. doi: 10.1001/jama.2016.7050.

55. Williams B., Mancia G., Spiering W., AgabitiRosei E., Azizi M., Burnier M. et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension. *EurHeart J.* 2018;39 (33):3021-3104. doi:10.1093/eurheartj/ehy339
56. Gangavati A., Hajjar L., Quach L., Jones R.N., Kiely D.K., Gagnon P., 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 AmGeriatrSoc* 2011;59(3):383–9. doi: 10.1111/j.1532-5415.2011.03317.x.
57. Атюнина И.В., Ощепкова Е.В., Рогоза А.Н. Особенности церебральной ауторегуляции и реактивности у больных артериальной гипертензией старших возрастных групп с ортостатическими гипотензивными реакциями. *Системные гипертензии.* 2020; 17 (2). [Atyunina I.V., Oshchepkova E.V., Rogoza A.N. Features of cerebral autoregulation and reactivity in patients with arterial hypertension in older age groups with orthostatic hypotensive reactions. *Systemic Hypertension.* 2020;17 (2) (in Russ.)]. DOI: 10.26442/2075082X.2020.2.200214
58. Rutan G.H, Hermanson B., Bild D.E., Kittner S.J., LaBaw F., Tell G.S. Orthostatic hypotension in older adults. *The Cardiovascular Health Study. CHS Collaborative Research Group. Hypertension.* 1992;19 (6 Pt 1):508-519. doi:10.1161/01.hyp.19.6.508
59. Чазова И.Е., Жернакова Ю.В. от имени экспертов. Клинические рекомендации. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. *Системные гипертензии.* 2019; 16 (1): 6–31. [Chazova I.E., Zhernakova Yu.V. on behalf of the experts. *Clinical guidelines. Diagnosis and treatment of arterial hypertension. Systemic Hypertension.* 2019; 16 (1): 6–31. (in Russ.)] doi:10.26442/2075082X.2019.1.190179
60. van Lieshout J.J, ten Harkel A.D., Wieling W. Fludrocortisone and sleeping in the head-up position limit the postural decrease in cardiac output in autonomic failure. *Clin Auton Res* 2000; 10:35–42. doi: 10.1007/BF02291388.
61. Аксенова А.В., Гориева Ш.Б., Рогоза А.Н. и др. Современные представления о диагностике и лечении ортостатической гипотензии. *Системные гипертензии.* 2018; 15 (2): 32–42. [Aksenova A.V., Gorieva Sh.B., Rogoza A.N. et al. State of the art for diagnosis and treatment of orthostatic hypotension. *Systemic Hypertension.* 2018; 15 (2): 32–42 (in Russ.)]. doi: 10.26442/2075-082X_2018.2.32-42