

## Депрескрайбинг антигипертензивных препаратов у пациентов старших возрастных групп

Ольга Дмитриевна Остроумова<sup>1,2\*</sup>, Марина Сергеевна Черняева<sup>3</sup>,  
Дмитрий Алексеевич Сычев<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования  
Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1

<sup>2</sup> Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова  
(Сеченовский Университет). Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8 стр. 2

<sup>3</sup> Центральная государственная медицинская академия, Управление делами Президента  
Российской Федерации. Россия, 121359, Москва, ул. Маршала Тимошенко, 19 стр. 1А

Артериальная гипертензия (АГ) является одним из наиболее часто встречающихся заболеваний у людей пожилого и старческого возраста. Доказано, что снижение артериального давления (АД) эффективно для предотвращения инсульта и сердечно-сосудистых осложнений у больных даже в возрасте  $\geq 80$  лет. С другой стороны, имеются данные, свидетельствующие о том, что значительное снижение АД может быть вредным для пожилых людей и может приводить к более высокому риску общей смертности. Поэтому существующие рекомендательные документы по лечению АГ определяют особые подходы к ведению пациентов старших возрастных групп, где целевые уровни АД определяются не только возрастом и сопутствующими заболеваниями, но и наличием синдрома старческой астении (ССА). Причем, отмечается необходимость отслеживания динамики показателей ССА (социального, функционального, когнитивного и психического статуса пациента), так как их ухудшение может потребовать изменения тактики антигипертензивной терапии (снижения дозы, отмены или замены лекарственного средства) и изменения целевых уровней АД. В связи с этим последние годы привлекает внимание возможность/необходимость запланированного и контролируемого процесса снижения дозы, отмены или замены лекарственного средства, если это лекарственное средство может нанести вред и/или не приносит пользы (депрескрайбинг, англ.: deprescribing). Данная статья представляет собой обзор современной литературы, в которой представлены дизайн и основные характеристики рандомизированных клинических исследований (РКИ) и систематических обзоров по депрескрайбингу антигипертензивных препаратов (АГП) у пожилых пациентов с АГ и ССА. Анализ перечисленных исследований показал преимущества депрескрайбинга АГП для пациентов пожилого возраста с ССА, который позволяет избежать потенциального вреда для их здоровья, улучшает качество жизни и снижает экономические затраты на лечение. Поэтому депрескрайбинг АГП может быть использован, как дополнительный инструмент для достижения необходимых целевых значений АД у пациентов старшей возрастной группы. Однако для разработки схем депрескрайбинга АГП и внедрения его в клиническую практику необходимы результаты крупных специально спланированных РКИ, посвященных изучению этого вопроса.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, депрескрайбинг, антигипертензивные препараты, пожилой и старческий возраст, синдром старческой астении.

**Для цитирования:** Остроумова О.Д., Черняева М.С., Сычев Д.А. Депрескрайбинг антигипертензивных препаратов у пациентов старших возрастных групп. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2020;16(1):82-93. DOI:10.20996/1819-6446-2020-02-14

### Deprescribing Antihypertensive Drugs in Patients of Older Age Groups

Olga D. Ostroumova<sup>1,2\*</sup>, Marina S. Cherniaeva<sup>3</sup>, Dmitriy A. Sychev<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Russian Medical Academy of Continuing Professional Education. Barrikadnaya ul. 2/1, Moscow, 125993 Russia

<sup>2</sup> I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Trubetskaya ul. 8-2, Moscow, 119991 Russia

<sup>3</sup> Central State Medical Academy, Administrative Directorate of the President of the Russian Federation  
Marshala Timoshenko ul. 19, Moscow, 121359 Russia

Arterial hypertension (AH) is one of the most common diseases in the elderly. It has been proven that lowering blood pressure (BP) is effective in preventing stroke and cardiovascular complications in patients even at the age of  $\geq 80$  years. On the other hand, there is evidence that a significant decrease in BP can be harmful to older people and may lead to a higher risk of overall mortality. Therefore, existing guidelines for the treatment of AH determine specific approaches for managing patients of older age groups, where the target BP levels are determined not only by age and concomitant diseases, but also by the presence of frailty. Moreover, there is a need to monitor the dynamics of frailty indicators (social, functional, cognitive and mental status of the patient), since their deterioration may require changes in the tactics of antihypertensive therapy (dose reduction, drug withdrawal or replacement) and changes in target BP levels. In this regard, in recent years, the possibility/necessity of a planned and controlled process of dose reduction, drug withdrawal or replacement, if this drug can be harmful and/or does not bring benefits (deprescribing), has attracted attention. This article is a review of current literature, which presents the design and main characteristics of randomized clinical trials (RCTs) and systematic reviews on the deprescribing of antihypertensive drugs in elderly patients with AH and frailty. An analysis of these studies showed the benefits of deprescribing of antihypertensive drugs for elderly patients with frailty, which avoids potential harm to their health, improves the quality of life and reduces the economic cost of treatment. Therefore, deprescribing of antihypertensive drugs can be used as an additional tool to achieve the necessary target BP values in patients of an older age group. However, for the development of deprescribing of antihypertensive drugs schemes and its introduction into clinical practice, the results of large specially planned RCTs are needed to study this issue.

**Keywords:** arterial hypertension, deprescribing, antihypertensive drugs, older and very old age, frailty.

**For citation:** Ostroumova O.D., Cherniaeva M.S., Sychev D.A. Deprescribing Antihypertensive Drugs in Patients of Older Age Groups. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2020;16(1):82-93. DOI:10.20996/1819-6446-2020-02-14

Received/Поступила: 09.09.2019

Accepted/Принята в печать: 07.10.2019

\*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку):  
ostroumova.olga@mail.ru

## **Введение**

По мере старения населения увеличивается количество людей с так называемыми возраст-ассоциированными хроническими заболеваниями [1,2]. Артериальная гипертензия (АГ) является одним из наиболее часто встречающихся заболеваний у людей пожилого и старческого возраста, при этом она сочетается с большим количеством других хронических заболеваний [2,3]. Показано, что снижение артериального давления (АД) эффективно для предотвращения инсульта и сердечно-сосудистых осложнений у больных даже в возрасте  $\geq 80$  лет с АГ 2 стадии (систолическое АД [САД]  $> 160$  мм рт.ст.) и с АГ 1 стадии, но при наличии высокого сердечно-сосудистого риска [4,5]. Однако эти исследования, как и многие другие [6,7], включали в себя по большей части так называемых «крепких» пожилых пациентов, с низкой частотой встречаемости полипрагмазии и коморбидности, по сравнению с общей популяцией пожилых людей. С другой стороны, имеются данные, свидетельствующие о том, что значительное снижение АД и/или назначение нескольких антигипертензивных препаратов (АГП) могут быть вредными для пожилых людей – обуславливать повышенный риск смертности от всех причин [8,9] или приводить к развитию лекарственно-индуцированной ортостатической гипотензии [10]. Данные наблюдательных исследований также показывают, что более интенсивное снижение АД связано с повышенным риском падений у пожилых людей [11], хотя подобные результаты получены не во всех исследованиях [4]. В лечении гериатрических пациентов одинаково важно учитывать и риски развития инфаркта миокарда или инсульта, и повышенный риск падений, и риски потери автономности, особенно это важно для тех пациентов, которые получают медикаментозную терапию для первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний [12].

Существующие рекомендации Европейского общества кардиологов (European Society of Cardiology, ESC) по диагностике и лечению АГ (ESH/ESC, 2018) [13], Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению АГ [14] определяют особые подходы для лечения АГ у лиц старших возрастных групп: начало медикаментозной антигипертензивной терапии (АГТ) при АД  $\geq 140/90$  мм рт.ст. для пациентов в возрасте 65-79 лет и при уровне АД  $\geq 160/90$  мм рт.ст. для пациентов 80 лет и старше, для очень пожилых ( $> 80$  лет) или ослабленных (с синдромом старческой астении, ССА) пациентов, причем рекомендуется старт с монотерапии, в отличие от больных более молодого возраста. Российские рекомендации для пациентов старше 65, но не старше 80 лет дают возможность начала АГТ при САД в диапазоне 140-159 мм рт.ст. при условии ее хорошей переносимости. Целевой уровень

АД для пожилых пациентов необходимо поддерживать в пределах 130-139/70-79 мм рт.ст. при хорошей его переносимости, а нижняя граница безопасного снижения АД – не ниже 130/70 мм рт.ст., независимо от наличия ряда сопутствующих заболеваний (сахарный диабет, хроническая болезнь почек, ишемическая болезнь сердца, инсульт или транзиторная ишемическая атака в анамнезе, хроническая сердечная недостаточность). Кроме того, в рекомендациях ESH/ESC 2018 г. [13] указано, что у пожилых пациентов с ССА и зависимых от посторонней помощи пациентов целевые значения АД могут быть выше, без детализации максимально допустимого уровня АД, оставляя принятие решение на лечащего врача с учетом индивидуальных особенностей функционального статуса пациента. Синдром старческой астении (в англоязычной литературе frailty, «хрупкость») – это ассоциированный с возрастом синдром, основными клиническими проявлениями которого являются общая слабость, медлительность и/или непреднамеренная потеря веса, снижение когнитивных функций, физической и функциональной активности многих систем, адаптационного и восстановительного резерва организма, что способствует развитию зависимости от посторонней помощи в повседневной жизни, утрате способности к самообслуживанию и ухудшает прогноз состояния здоровья [15,16].

Экспертное заключение Рабочей группы по лечению АГ у очень пожилых и «хрупких» пациентов Европейского общества по АГ (European Society of Hypertension, ESH) и Европейского сообщества по гериатрической медицине (European Union Geriatric Medicine Society, EuGMS) [17] предполагает определение физического состояния, когнитивных функций и статуса «хрупкости» (наличие ССА) пожилого пациента с последующим отслеживанием лечащим врачом динамики этих показателей, так как их ухудшение может потребовать изменения тактики АГТ и изменения целевых уровней АД. Тем не менее, ни в одном из вышеперечисленных рекомендательных документов не приводятся конкретные подходы для достижения оптимального уровня АД и алгоритма назначения АГТ для пожилых пациентов и, особенно, для пациентов с ССА.

## **Депрескрайбинг антигипертензивных препаратов**

Таким образом, назначение АГП в ряде случаев не является необходимым и может быть даже опасным, а характерная для стареющего населения полиморбидность в сочетании с полипрагмазией и повышенным риском нежелательных явлений требует ориентированного на пожилого пациента индивидуального подхода к назначению АГТ, в связи с чем в последние

годы привлекает внимание возможность/необходимость снижения дозы АГП или полной их отмены (депрескрайбинг, англ.: deprescribing). Депрескрайбинг – это запланированный и контролируемый процесс снижения дозы, отмены или замены лекарственного средства, если это лекарственное средство может нанести вред и/или не приносит пользы, целью которого является снижение лекарственной нагрузки и сохранение или улучшение качества жизни пациентов [18, 19]. Данное направление особенно важно для пожилых пациентов, которым желательно снижение лекарственной нагрузки в результате высокого риска развития нежелательных побочных реакций на фоне полипрагмазии, и у которых существует неопределенность в отношении потенциальной выгоды от АГП. Депрескрайбинг является частью рационального назначения лекарственных средств, и такой подход ведения пациентов с АГ старческого возраста и/или с наличием ССА позволит избежать потенциального вреда для их здоровья, улучшить качество жизни больных старших возрастных групп, а также позволит снизить экономические затраты на лечение.

Существует ряд рандомизированных клинических исследований (РКИ) [20-22] и систематических обзоров [23, 24], результаты которых говорят о преимуществах и безопасности отмены или снижения дозы АГП у пожилых пациентов с АГ и ССА, часть РКИ находятся в процессе выполнения [25, 26]. Дизайн и основные характеристики этих исследований отражены в табл. 1.

В согласительном документе экспертов Российской ассоциации геронтологов и гериатров, Геронтологического общества при Российской академии наук, Российского медицинского общества по артериальной гипертензии по лечению АГ у пациентов 80 лет и старше и пациентов со старческой астенией [27, 28] предлагается рассмотреть уменьшение доз АГП вплоть до их отмены при достижении уровня САД < 130 мм рт.ст. для пациентов ≥ 80 лет в хорошем физическом и психическом состоянии, также там говорится о том, что при появлении ССА у пациентов старше 60 лет необходима коррекция стратегии лечения. В клинических рекомендациях по старческой астении [28] для оптимизации фармакотерапии у пациентов с полипрагмазией и ССА рекомендован регулярный пересмотр лекарственной терапии. С целью скрининга потенциально нерациональных назначений лекарственных препаратов рекомендовано использование STOPP/START критериев [29].

Также в отношении рекомендаций по ведению пожилых пациентов с ССА привлекает внимание Консенсус членов Dalhousie Academic Detailing Service и the Palliative and Therapeutic Harmonization program (Канада, 2014 г.) [30], в котором были представлены

принципы депрескрайбинга АГП. Авторы предлагают снижать дозу и/или прекращать прием АГП, если САД, измеряемое в положении сидя, ниже 140 мм рт.ст. Отмена препаратов может быть начата и при более высоком уровне САД, в том случае, когда диагностируется ортостатическая гипотензия или если САД в положении стоя меньше 140 мм рт.ст. В документе подчеркивается, что прежде чем отменить АГП, необходимо оценить, нет ли дополнительных показаний для его приема, то есть сопутствующих заболеваний, например, фибрилляции предсердий или сердечной недостаточности. Авторы Консенсуса также заявляют о том, что остается непонятным, можно ли прекращать АГП у пациентов, перенесших инсульт [30]. У пожилых пациентов с ССА для принятия решения о возобновлении АГП или увеличении дозы АГП необходимо использовать результаты измерения АД в положении сидя. Возобновление АГП эксперты рекомендуют осуществлять при САД ≥ 160 мм рт.ст. Целевое АД для «хрупких» пациентов, измеренное в положении сидя, по их мнению, должно составлять 140-159 мм рт.ст., а для «очень хрупких» больных с короткой ожидаемой продолжительностью жизни – от 160 до 190 мм рт.ст. Канадские эксперты не рекомендуют использовать более 2 АГП для лечения АГ у пациентов с ССА. В этой связи следует упомянуть, что в Российских клинических рекомендациях по ССА у данной категории пациентов рекомендовано использовать не более 3 АГП [28].

Крупный систематический обзор 66 исследований, исследующих депрескрайбинг АГП у пожилых пациентов с АГ, опубликованных с 1975 по 2013 гг., провели van der Wardt с соавт. [23]. Целью данного обзора являлось определение доли больных, у которых после прекращения АГП сохраняется нормальное АД, а также оценка безопасности депрескрайбинга АГП. Допустимые уровни АД на фоне отмены АГП различались в разных исследованиях: для САД – в диапазоне от 135 до 200 мм рт.ст., для ДАД – в диапазоне от 85 до 129 мм рт.ст. В 3 исследованиях не был задан целевой уровень, но использовалось значение АД в зависимости от совета врача или решения пациента. Средний возраст пациентов варьировал от 41 до 76 лет, в большинстве исследований принимали участие пациенты не только пожилого, но и среднего возраста. Авторы установили, что средняя пропорция пациентов, у которых сохранялся нормальный уровень АД через 6 мес, составила 0,38 (95% доверительный интервал [ДИ] 0,37-0,49), через 1 год – 0,40 (95% ДИ 0,40-0,40) и через ≥ 2 года – 0,26 (95% ДИ 0,26-0,27). Предикторами успешного депрескрайбинга были антигипертензивная монотерапия и более низкие исходные (до отмены АГП) значения АД. Данные в отношении индекса массы тела оказались противоречивыми:

**Table 1. Clinical studies on deprescribing antihypertensive drugs in patients of older age groups**

**Таблица 1. Клинические исследования по депрескрайбигу антигипертензивных препаратов у пациентов старших возрастных групп**

Исследование	Объект исследования	Критерии включения	Критерии исключения	Период наблюдения	Вмешательство	Конечные точки	Результат	Факторы, ассоциированные с полученными результатами
van der Wardt V. et al., 2017 [23].	Средний возраст, о котором сообщалось в исследованиях, варьировал от 41 до 76 лет.	Оригинальные статьи, представляющие результаты отмены АГП у взрослых пациентов с диагнозом эссенциальной АГ.	Исследования на животных; исследования у пациентов с глаукомой и высоким внутриглазным давлением; АГ во время беременности; исследования у пациентов с легкой гипертензией; острые интеркуррентные заболевания; исследования, изучающие отмену гуанфацина (если в них не изучались другие АГП, анализируемые отдельно); систематические обзоры, редакционные статьи, комментарии (кроме статей, включенных в обзор).	От 10 нед до 6 лет.	Только в 3 исследованиях была представлена подробная информация о процедуре депрескрайбига АГ. Из 28 исследований 17 не указали конкретные АГП, которые были отменены. В остальных исследованиях были отменены иАПФ, БРА, клонидин, БАБ, БКК, диуретики, резерпин или вазодилаторы.	Доля людей, у которых сохранялась сохранный уровень АД в течение 6 мес или дольше после депрескрайбига АГ. Из исследований 17 не указали конкретные АГП, которые были отменены. В остальных исследованиях были отменены иАПФ, БРА, клонидин, БАБ, БКК, диуретики, резерпин или вазодилаторы.	Средняя доля людей, у которых сохранялся нормальный уровень АД после депрескрайбига АГ (с учетом размера выборки), составила 0,38 за 6 мес (95%ДИ 0,37-0,49; 912 участников), 0,40 через 1 год (95%ДИ 0,40-0,40; 2640 участников) и 0,26 через 2 года или дольше (95%ДИ 0,26-0,27; 1262 участника).	Антигипертензивная монотерапия и более низкий уровень АД перед отменой АГП были ассоциированы с фактом успешного депрескрайбига. Результаты в отношении массы тела оказались противоречивыми.
Систематический обзор 66 статей с 1975 по 2013 г.	Целевое АД различалось в разных исследованиях для САД в диапазоне от 135 до 200 мм рт.ст., для ДАД в диапазоне от 85 до 129 мм рт.ст. В трех исследованиях целевое АД определялось в зависимости от совета врача или решения пациента.							

**Table 1. Clinical studies on deprescribing antihypertensive drugs in patients of older age groups (continuation)**  
**Таблица 1. Клинические исследования по депрескрайбингу антигипертензивных препаратов у пациентов старших возрастных групп (продолжение)**

Исследование	Объект исследования	Критерии включения	Критерии исключения	Период наблюдения	Вмешательство	Конечные точки	Результат	Факторы, ассоциированные с полученными результатами
DANTE Moopen J.E.F. et al., 2015 [20].	385 пациентов; Исследуемая группа - полное прекращение АТ (n=199), средний возраст - 81,1±4,3 лет; контрольная группа - продолжение АТ (n=186), средний возраст 81,5±4,6 лет.	• Пациенты старше 75 лет; • прием АТ; • САД ≤ 160 мм рт.ст.; • оценка по шкале MMSE от 21 до 27 баллов;	Клинический диагноз деменции; использование АТ по причинам, отличным от лечения АГ; обострение стенокардии или СН, наличие ФП, ИМ или процедуры коронарной реперфузии менее чем 3 года назад; инсульт или ТИА в анамнезе; ограниченная продолжительность жизни;	4 мес.	Алгоритм отмены АТ: монотерапия с помощью БКК, иАПФ, БРА или диуретика прекращалась сразу, монотерапия БАБ - прекращалась постепенно, сначала доза уменьшалась вдвое, а затем через 1 нед препарат отменялся полностью. В случае комбинированной АТ врач общей практики могли сами выбрать, какой препарат следует отменить в первую очередь. При этом в случае комбинированной терапии 2-мя АТП один из них отменяли сразу, а дозу второго препарата вначале уменьшали в 2 раза, а затем через 1 нед полностью отменяли. В случае комбинированной терапии три АТП два АТП были отменены сразу, прием третьего АТП продолжался без снижения дозы в течение 2 нед. Затем дозу третьего АТП сначала уменьшали в 2 раза, и в последующем полностью отменяли. В случае комбинированной терапии 4 АТП врачу было рекомендовано проконсультироваться с гериатром для решения вопроса о соответствующей стратегии прекращения приема АТ.	Первичная конечная точка: изменение суммарного балла по когнитивным тестам между исходным уровнем и визитом через 4 мес после рандомизации. Вторичные конечные точки: изменения в четырех отдельных когнитивных доменах (глобальное когнитивное функционирование, управляющие функции, память [непосредственное и отсроченное воспоминание] и скорость психо моторных реакций), а также в гериатрической шкале депрессии (Geriatric Depression Scale-15), шкале апатии, шкале ограничения активности Гронингена (функциональная шкала между исходным уровнем и заключительным визитом).	В среднем за 16 нед наблюдения между группой прекращения АТ и группой продолжения приема АТ не было статистически значимых различий по первичной конечной точке: Δ=0,01 баллов (95%ДИ от -0,14 до 0,16) в группе вмешательства по сравнению с Δ=-0,01 балла (95%ДИ от -0,16 до 0,14) в контрольной группе (разница между группами - 0,02 балла, 95%ДИ от -0,23, p=0,84). Аналогично, в обеих группах были сопоставимы изменения вторичных конечных точек: различия в изменении количества баллов по 3 анализируемым когнитивным доменам (управляющие функции Δ=-0,07 баллов [95%ДИ от -0,29 до 0,15; p=0,52], память Δ=0,08 баллов [95%ДИ от -0,12 до 0,29; p=0,43] и скорость психо моторных реакций Δ=-0,85 баллов [95%ДИ от -1,72 до 0,02; p=0,06]), динамике симптомов апатии (Δ=0,17 баллов [95%ДИ от -0,65 до 0,99; p=0,68]) и депрессии (Δ=0,14 баллов [95%ДИ от -0,20 до 0,48; p=0,41]), функционального состояния (Δ=-0,72 баллов [95%ДИ от -1,52 до 0,09; p=0,08]), показателя качества жизни (Δ=-0,09 баллов [95%ДИ от -0,34 до 0,16; p=0,46]).	Неблагоприятные события были равномерно распределены между 2 группами: в группе вмешательства и в контрольной группе зафиксировано по одному случаю смерти, инфаркта миокарда, транзиторной ишемической атаки, дополнительно в группе вмешательства у одного больного развился инсульт.

Table 1. Clinical studies on deprescribing antihypertensive drugs in patients of older age groups (continuation)

Таблица 1. Клинические исследования по депрескрайбингу антигипертензивных препаратов у пациентов старших возрастных групп (продолжение)

Исследование	Объект исследования	Критерии включения	Критерии исключения	Период наблюдения	Вмешательство	Конечные точки	Результат	Факторы, ассоциированные с полученными результатами
Суб-анализ DANTE Moonen J.E.F. et al., 2016 [21]. РКИ.	162 пациента с АГ и ОГ и умеренными когнитивными расстройствами рандомизированы на прекращение АГ (86 пациентов, средний возраст 80,4 (76,8-83,9) лет, среднее АД 155,6±21,6/84,7±11,0 мм рт.ст.) или продолжение приема АГ (76 пациентов, средний возраст 81,6 (78,4-84,8) лет, среднее АД 149,5±23,8/82,1±11,3 мм рт.ст.).	По протоколу исследования DANTE, дополнительно наличие ОГ.	По протоколу исследования DANTE.	4 мес.	По протоколу исследования DANTE.	Первичной конечной точкой было отсутствие ортостатической гипотензии в конце 4-месячного периода наблюдения.	Из 86 пациентов в группе отмены АГ у 43 (50%) больных не было ортостатической гипотензии в конце периода наблюдения, по сравнению с 29 (38%) из 76 пациентами в группе продолжения приема АГ ОР 1,31 (95%ДИ 0,92-1,87); р=0,13). Анализ "по протоколу" показал, что исчезновение ортостатической гипотензии отмечалось статистически значимо чаще у больных, которые полностью прекратили прием всех АГП (61% по сравнению с группой продолжения АГ (38%) [ОР 1,60 (95%ДИ 1,10-2,31); р=0,01].	Серьезные побочные эффекты, определяемые как смерть, ИМ, инсульт, ТИА или госпитализация по любой причине были одинаково распределены в 2 исследовательских группах. Случаев смерти и ИМ не было. Количество госпитализаций – 4 в группе прекращения АГ, 5 – в группе продолжения АГ.

**Table 1. Clinical studies on deprescribing antihypertensive drugs in patients of older age groups (continuation)**  
**Таблица 1. Клинические исследования по депрескрайбингу антигипертензивных препаратов у пациентов старших возрастных групп (продолжение)**

Исследование	Объект исследования	Критерии включения	Критерии исключения	Период наблюдения	Вмешательство	Конечные точки	Результат	Факторы, ассоциированные с полученными результатами
COSMOS, Gulla S. et al., 2018 [22].	295 пациентов; исследуемая группа (n=164), средний возраст 86,9±7,6 лет; контрольная группа (n=131), средний возраст 87,5±7,2 лет. (от 67-102) лет.	Пациенты ≥65 лет, проживающие в домах престарелых, с наличием/отсутствием деменции.	Ожидаемая продолжительность жизни ≤6 мес) или пациенты с шизофренией.	9 мес.	Условием для снижения дозы или отмены АП являлось наличие одного из критериев: <ul style="list-style-type: none"> <li>САД &lt;160 мм рт.ст.;</li> <li>общее состояние пациентов ухудшалось;</li> <li>пациент не желал контролировать лечение;</li> <li>у пациента была короткая ожидаемая продолжительность жизни.</li> </ul> Отмена АП проводилась на основании STOPP/START критериев и шкалы ангиолинергической нагрузки.	Количество АП, уровень САД и частота пульса.	Между исходным визитом и 4-м мес количество пациентов, не принимающих АП, было статистически значимо выше в группе вмешательства (n=43, 32%) по сравнению с группой контроля (n=11, 10%). В группе вмешательства произошло увеличение САД, начиная с исходного уровня 128±19,5 мм рт.ст. до 143±25,5 мм рт.ст. на 4-й месяц. Однако к 9-му месяцу, САД вернулось к исходным значениям (в среднем 134 мм рт.ст.). Результаты тестирования когнитивных функций (различные когнитивные домены) не выявили статистически значимых различий между двумя группами. Количество отмененных АП в группе пациентов с исходным САД >160 мм рт.ст., было таким же, как и у пациентов с САД <160 мм рт.ст.	Число госпитализаций было выше в группе контроля как через 4 мес (p=0,031), так и через 9 мес (p=0,041), без статистически значимых различий по смертности от всех причин между группами.
PKI.	86,9±7,6 лет; контрольная группа (n=131), средний возраст 87,5±7,2 лет. (от 67-102) лет.							

АГ – артериальная гипертензия, АП – антигипертензивные препараты, АД – артериальное давление, ББ – бета-адреноблокатор, БКК – блокатор кальциевых каналов, БРА – блокатор рецепторов ангиотензина II, ДАД – диастолическое артериальное давление, ДИ – доверительный интервал, ИАПФ – ингибитор ангиотензин превращающего фермента, ИМ – инфаркт миокарда, ЛЖ – левый желудочек, ЛС – лекарственные средства, НТР – нежелательные побочные реакции, ОТ – ортостатическая гипотония, РКИ – рандомизированные клинические исследования, САД – систолическое артериальное давление, СД – сахарный диабет, СН – сердечная недостаточность, ТИА – транзиторная ишемическая атака, ФП – фибрилляция предсердий, ЧСС – частота сердечных сокращений, MMSE – Mini-Mental State Examination (краткая шкала оценки психического статуса), STOPP/START критерии – STOPP (Screening Tool for Older Persons' Prescriptions) / START (Screening Tool to Alert doctors to Right Treatment) – инструмент для скрининга назначений у пожилых людей/инструмент для скрининга отовещения докторов о правильном лечении

в одних исследованиях, включенных в данный систематический обзор, было выявлено, что более высокая масса тела и большее соотношение окружности талии/окружность бедра являлись предикторами сохранения нормального АД после депрескрайбинга [31, 32], а результаты одного из исследований показали, что, напротив, исходно более низкий индекс массы тела был значимым предиктором нормализации АД после отмены АГТ [33]. Определенные симптомы (головная боль, боль в суставах, учащенное сердцебиение, периферические отеки и общее чувство недомогания) несколько чаще выявлялись у тех пациентов, которым были отменены АГТ по сравнению с больными, кто продолжал медикаментозную АГТ, однако выраженность их была незначительной.

Другой систематический обзор был проведен с целью создания специальных критериев для выявления лекарственных средств и клинических ситуаций, с помощью которых определяют возможность проведения депрескрайбинга различных лекарственных препаратов у пожилых пациентов с мультиморбидной патологией [24]. В этот обзор литературы авторы включили 51 исследование, большинство из которых являлись РКИ, по депрескрайбингу определенного лекарственного средства или узкого спектра лекарственных препаратов в небольших группах пациентов, находящихся на стационарном лечении или на амбулаторном лечении у врачей общей практики. Эксперты оценили эффективность и безопасность показаний и противопоказаний для депрескрайбинга лекарственных средств, используемых в отобранных исследованиях, в том числе, влияние на прогноз. Критерии (основные положения) выбирались в зависимости от силы доказательств, полезности для пациентов с мультиморбидностью и применимости в клинической практике, в результате были отобраны 27 пунктов, и они получили название LESS-CHRON criteria (List of Evidence-based deprescribing for CHRONic patients). Критерии охватывают положения для депрескрайбинга лекарственных средств, используемых для лечения заболеваний желудочно-кишечного тракта, обмена веществ, болезней крови и кроветворных органов, заболеваний сердечно-сосудистой, мочеполовой системы, опорно-двигательного аппарата, нервной системы, органов дыхания, а также гормональные препараты для системного применения. Каждый критерий содержит: 1) показания к применению лекарственного препарата, 2) клиническую ситуацию, которая дает возможность отмены лекарственного препарата, 3) клиническую переменную, подлежащую мониторингу и 4) минимальное время для наблюдения за пациентом после отмены. Согласно данным критериям условием для отмены АГТ являются: пациенты в возрасте >80 лет с САД < 160 мм рт.ст., принимающие более чем

один АГТ. В таком случае рекомендуется отменить АГТ, не относящийся к препаратам первой линии для лечения АГ. После отмены необходимо проводить мониторинг АД в течение 3 мес.

Оценка влияния депрескрайбинга АГТ у пожилых пациентов с умеренными когнитивными нарушениями на когнитивное, психологическое и общее ежедневное функционирование проводилась в РКИ DANTE (Discontinuation of ANtihypertensive Treatment in Elderly people) Study Leiden [20]. В исследование было включено 385 пациентов в возрасте 75 лет и старше с умеренным когнитивным дефицитом (количество баллов по шкале Mini-Mental State Examination, MMSE 21-27) и без серьезных сердечно-сосудистых заболеваний (инсульт или транзиторная ишемическая атака в анамнезе, сердечная недостаточность), которые получали АГТ. Пациенты были рандомизированы на 2 группы: группа вмешательства (прекращение АГТ) (n=180, средний возраст 81,1±4,3 лет, среднее АД 148,8±21,1/82,3±10,8 мм рт.ст.) и контрольная группа (продолжение приема АГТ; n=186, средний возраст 81,5±4,6 лет, среднее АД 147,0±22,3/80,0±10,7 мм рт.ст.). Первичной конечной точкой являлось изменение интегрального показателя когнитивных функций между исходным уровнем и последующим наблюдением, вторичные конечные точки включали изменение количества баллов по отдельным когнитивным доменам, гериатрической шкале депрессии (Geriatric Depression Scale-15), шкале апатии, шкале ограничения активности Гронингена (функциональное состояние) и качества жизни (Cantril Ladder) между исходным уровнем и последующим наблюдением.

Алгоритм отмены АГТ в исследовании DANTE был следующим: монотерапия с помощью блокатора кальциевых каналов, ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), блокатора рецепторов ангиотензина (БРА) или диуретика прекращалась сразу, монотерапия бета-адреноблокатором – прекращалась ступенчато, сначала доза уменьшалась вдвое, а затем через неделю препарат отменялся полностью. В случае комбинированной АГТ врачи общей практики могли сами выбирать, какой АГТ следует отменить в первую очередь. При этом в случае комбинированной терапии 2 АГТ один из них отменяли сразу, а дозу второго препарата вначале уменьшали в 2 раза, а затем через неделю полностью отменяли. В случае комбинированной терапии 3 АГТ два АГТ были отменены сразу, прием третьего АГТ продолжался без снижения дозы в течение 2 нед. Затем дозу третьего АГТ сначала уменьшали в 2 раза, и в последующем полностью отменяли. В случае комбинированной терапии 4 АГТ врачу было рекомендовано проконсультироваться с гериатром для решения вопроса о соответствующей стратегии пре-



кращения приема АГТ. В среднем за 16 нед наблюдения между группой прекращения АГТ и группой продолжения приема АГТ не было статистически значимых различий по первичной конечной точке:  $\Delta=0,01$  баллов (95%ДИ от -0,14 до 0,16) в группе вмешательства по сравнению с  $\Delta=-0,01$  (95%ДИ от -0,16 до 0,14) в контрольной группе (разница между группами – 0,02 балла, 95%ДИ от -0,19 до 0,23,  $p=0,84$ ). Аналогично, в обеих группах были сопоставимы изменения вторичных конечных точек: различия в изменении количества баллов по 3 анализируемым когнитивным доменам (управляющие функции  $\Delta=-0,07$  баллов [95%ДИ от -0,29 до 0,15;  $p=0,52$ ], память  $\Delta=0,08$  баллов [95%ДИ от -0,12 до 0,29;  $p=0,43$ ] и скорость психомоторных реакций  $\Delta=-0,85$  баллов [95%ДИ от -1,72 до 0,02;  $p=0,06$ ]), динамике симптомов апатии ( $\Delta=0,17$  баллов [95%ДИ от -0,65 до 0,99;  $p=0,68$ ]) и депрессии ( $\Delta=0,14$  баллов [95%ДИ от -0,20 до 0,48;  $p=0,41$ ]), функционального состояния ( $\Delta=-0,72$  баллов [95%ДИ от -1,52 до 0,09;  $p=0,08$ ]), показателя качества жизни ( $\Delta=-0,09$  баллов [95%ДИ от -0,34 до 0,16;  $p=0,46$ ]). Неблагоприятные события были равномерно распределены между двумя группами: в группе вмешательства и в контрольной группе зафиксировано по одному случаю смерти, инфаркта миокарда, транзиторной ишемической атаки, дополнительно в группе вмешательства у одного больного развился инсульт. Таким образом, у пожилых людей с умеренными когнитивными нарушениями прекращение АГТ не изменяло когнитивные функции, психологическое состояние, функциональное состояние и качество жизни в течение 4 мес наблюдения.

В суб-анализе исследования DANTE Study Leiden [21] у 162 пациентов  $\geq 75$  лет с умеренными когнитивными нарушениями (21-27 баллов по шкале MMSE) авторы оценили влияние отмены АГТ на наличие ортостатической гипотензии. Пациенты, страдающие ортостатической гипотензией, были рандомизированы на прекращение АГТ (86 пациентов, средний возраст 80,4 [76,8-83,9] лет, среднее АД  $155,6 \pm 21,6/84,7 \pm 11,0$  мм рт.ст.) или продолжение приема АГТ (76 пациентов, средний возраст 81,6 [78,4-84,8] лет, среднее АД  $149,5 \pm 23,8/82,1 \pm 11,3$  мм рт.ст.). Первичной конечной точкой было отсутствие ортостатической гипотензии в конце 4-месячного наблюдения. В результате из 86 пациентов в группе отмены АГТ у 43 (50%) больных не было ортостатической гипотензии в конце периода наблюдения по сравнению с 29 (38%) из 76 пациентами в группе продолжения приема АГТ (относительный риск [ОР] 1,31; 95%ДИ 0,92-1,87;  $p=0,13$ ). Анализ «по протоколу» показал, что исчезновение ортостатической гипотензии отмечалось статистически значимо чаще у больных, которые полностью прекратили прием всех

АГТ по сравнению с группой продолжения АГТ (61% против 38%; ОР 1,60; 95%ДИ 1,10-2,31;  $p=0,01$ ). Данный суб-анализ показал, что у пациентов старческого возраста с умеренными когнитивными нарушениями в сочетании с ортостатической гипотензией прекращение приема АГТ увеличивает вероятность ее исчезновения.

Многоцентровое, рандомизированное кластерное контролируемое исследование COSMOS (COmmunication, Systematic pain assessment and treatment, Medication review, Organization of activities, and Safety) [23], проведенное в норвежских домах престарелых, оценило влияние прекращения приема АГТ на уровень АД. В это исследование были включены 765 пациентов  $\geq 65$  лет, контрольные точки включали анализ через 4 и через 9 мес наблюдения. Пациенты, получающие АГТ ( $n=295$ ), были рандомизированы на две группы: группа вмешательства ( $n=164$ ), в которой выполнялся систематический обзор применяемых лекарственных средств, и при необходимости производилась их отмена, и контрольную группу ( $n=131$ ), где пациенты продолжали получать назначенное лечение в обычном режиме. Условием для снижения дозы или отмены АГТ являлось наличие одного из критериев: 1) САД  $< 160$  мм рт.ст., 2) общее состояние пациентов ухудшалось, 3) пациент не желал контролировать лечение, 4) у пациента была короткая ожидаемая продолжительность жизни. Отмена АГТ проводилась на основании STOPP/START критериев и шкалы антихолинергической нагрузки.

В группе вмешательства при отмене АГТ наблюдалось повышение САД от исходного уровня  $128 \pm 19,5$  мм рт.ст. до  $143 \pm 25,5$  мм рт.ст. через 4 мес, однако через 9 мес уровень АД возвращался к исходным значениям (в среднем 134 мм рт.ст.). Количество госпитализаций было выше у пациентов контрольной группы как через 4 мес наблюдения ( $p=0,031$ ), так и через 9 мес ( $p=0,041$ ). Данное исследование показало, что систематический пересмотр лекарственных назначений мультидисциплинарной командой позволил уменьшить количество используемых АГТ у пациентов, проживающих в домах престарелых, без существенного влияния на уровень САД с течением времени.

В 2018 г. начаты 2 РКИ по изучению безопасности отмены АГТ у пациентов старше 80 лет с ССА – это OPTiMISE (OPTimising Treatment for MIld Systolic hypertension in the Elderly) [25] и RETREAT-FRIL (Impact of the REduction in antihypertensive TREATment in FRIL Subjects with low systolic blood pressure; ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03453268) [26].

Целью исследования OPTiMISE [25] является изучение возможности депрескрайбинга АГТ без существенных изменений в уровне АД на протяжении

12 нед у пожилых пациентов с контролируемой АГ (САД  $\leq$  150 мм рт.ст.), которые принимают два или более АГП. Предполагается набрать 540 больных в возрасте  $\geq$  80 лет с САД < 150 мм рт.ст. и получающих  $\geq$  2 АГП. Критериями включения в исследование являются: мужчины или женщины в возрасте  $\geq$  80 лет, САД < 150 мм рт.ст., принимающие  $\geq$  2 АГП по меньшей мере 12 мес до начала исследования, в стабильной дозе не менее 4 нед до начала исследования. По мнению исследователя пациентам потенциально может быть полезно уменьшение количества лекарственных средств из-за существующей полипрагмазии, сопутствующих заболеваний, несоблюдения режима приема АГП или неприязни к лекарствам и/или наличие ССА, а также, по мнению исследователя, пациент способен выполнить все процедуры исследования, и обязательным условием является желание и возможность пациента дать информированное согласие. Критериями не-включения являются: наличие сердечной недостаточности со сниженной фракцией выброса левого желудочка, при этом пациент принимает только ингибиторы ангиотензин превращающего фермента (иАПФ)/блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА) и/или бета-адреноблокаторы и/или спиронолактон (отмена любого из них противопоказана), сердечная недостаточность, но нет данных эхокардиографии (возможно, у пациента имеется недиагностированная систолическая дисфункция левого желудочка и есть потребность в приеме иАПФ/БРА и бета-блокаторов). Исследователь считает, что имеется убедительная причина продолжения приема АГТ; наличие любых других заболеваний или расстройств, которые, по мнению исследователя, могут либо подвергать участников риску из-за участия в исследовании, либо повлиять на результат или на способность пациента участвовать в исследовании (например, терминальная стадия какого-либо заболевания, не способен посещать клинику); острый инфаркт миокарда или острое нарушение мозгового кровообращения в течение последних 12 мес, невозможность подписать информированное согласие; вторичная АГ, гипертонический криз или злокачественная АГ; пациенты, которые в течение последних 4 нед принимали участие в другом исследовании с приемом АГТ. Все пациенты будут рандомизированы на 2 группы: группа отмены АГТ против группы стандартной терапии (продолжение АГТ).

Первичной конечной точкой в этом исследовании является доля участников с клинически приемлемыми уровнями САД при 12-недельном наблюдении (< 150 мм рт.ст.). В качестве вторичных контрольных точек через 12 нед наблюдения будут учитываться: доля участников в исследуемой группе, которые не возобновили прием АГТ, качество жизни, индекс хрупкости, уровень САД, побочные эффекты на фоне приема

АГТ (кашель, головокружение, обморок, отек лодыжек), серьезные неблагоприятные события (госпитализация из-за падений, инфаркт миокарда, инсульт или смертность от всех причин). АГТ будет отменяться в соответствии со следующим алгоритмом: вначале отмена препаратов согласно STOPP/START критериям, если таковых нет, то отмена препаратов будет осуществляться в соответствии с алгоритмом C+A+D для пожилых Национального института по улучшению здоровья и ухода (National Institute for Health and Care Excellence), где С – блокаторы кальциевых каналов, А – иАПФ/БРА, D – тиазидные и тиазидоподобные диуретики; если невозможно отменить C+A+D или пациент их не принимает, то идентифицировать другие АГП, которые можно отменить на основании клинического суждения; пациент будет в обязательном порядке принимать как минимум один АГП.

Второе РКИ – RETREAT-FRAIL [26] проходит в настоящее время. Его целью является оценка эффекта от уменьшения дозы или отмены АГП у пожилых пациентов, находящихся в домах престарелых с низким уровнем САД, а также предоставление доказательств того, что постепенное уменьшение интенсивности АГТ может улучшить выживаемость за счет контролируемого повышения САД и снижения «вторичной заболеваемости» из-за «чрезмерного лечения». Запланированная продолжительность исследования 3 года. Критерии включения в исследование: пациенты старше 80 лет, живущие в домах престарелых, САД < 130 мм рт.ст., прием  $\geq$  2 АГП, подписание пациентом (или юридическим представителем, если применимо) информированного согласия. Критерии не-включения в исследование: пациенты, у которых ни один из АГП не может быть отменен из-за наличия показаний к их применению для лечения других сердечно-сосудистых заболеваний, имеющих у этих пациентов, пациенты с ожидаемой продолжительностью жизни < 3 мес. Все пациенты будут рандомизированы на 2 группы: группа отмены АГТ (группа депрескрайбинга) против группы стандартной терапии (продолжение АГТ). Первичной конечной точкой является смертность от всех причин, вторичными конечными точками – качество жизни, заболеваемость, зависимость от посторонней помощи, медико-экономический анализ преимуществ для данной популяции пациентов. Алгоритм отмены АГТ состоит из нескольких этапов: первый шаг – отмена одного АГП, предпочтительно, в следующем порядке: препарат центрального действия,  $\alpha$ -адреноблокатор, петлевой диуретик, недигидропиридиновый блокатор кальциевых каналов, бета-адреноблокатор, БРА, иАПФ, тиазидный диуретик, дигидропиридиновый блокатор кальциевых каналов (эксперт больницы университета может в исключительных случаях изменить этот порядок, если

есть определенная причина). Доза бета-адреноблокаторов будет снижаться постепенно: наполовину в течение первых 7 дней, после чего, если у пациента не будет клинических симптомов, которые не позволят полностью отменить бета-адреноблокатор, препарат будет полностью отменен. Если пациент принимает 2 АГП, относящихся к одному классу, один из них будет отменен. В целях безопасности дополнительный визит будет проводиться через неделю после любого медицинского визита, в течение которого проводилось изменение медикаментозной терапии для исключения появления какого-либо соответствующего побочного эффекта. Второй шаг: если после отмены 1 АГП уровень САД составляет менее 130 мм рт.ст., будет производиться отмена второго АГП. Дальнейшие шаги предусматривают ту же процедуру при использовании 3 или более АГП. Целевые значения САД в положении сидя заявлены как 130-160 мм рт.ст. Протокол исследования предусматривает и процедуры интенсификации АГТ (контроль АД производится через 1 нед после изменения дозы): так, если уровень САД составляет  $\geq 180$  мм рт.ст. во время следующего после депрескрайбинга посещения медсестры, АД измеряется снова через час и, если уровень САД сохраняется  $\geq 180$  мм рт.ст., АГП будет повторно назначен в дозе, составляющей половину от первоначальной. В этом случае АД вновь измеряется через 1 нед: если САД все еще  $\geq 180$  мм рт.ст., доза АГП увеличивается до первоначальной; а если уровень САД  $< 180$  мм рт.ст., лечение останется неизменным до следующего запланированного медицинского посещения. Если САД находится на уровне 160-180 мм рт.ст. во время последующего запланированного медицинского визита (медсестры или врача), препарат будет повторно назначен в дозе, составляющей половину от первоначальной.

Результаты, которые будут получены в исследованиях OPTiMISE и RETREAT-FRAIL, представляют особый интерес для клинической практики, так как будет

оценена не только сама возможность снижения дозы или отмены АГТ у пожилых пациентов, но также протестированы эффективность и безопасность разработанных авторами исследования схем депрескрайбинга АГП.

## Заключение

Внедрение алгоритма депрескрайбинга АГП крайне важно для пациентов старших возрастных групп, особенно, при наличии ССА, потому что у данного контингента больных АГТ может быть небезопасной и приводить к развитию нежелательных побочных реакций, таких как чрезмерное снижение АД, ортостатическая гипотензия, повышенный риск падений, снижение качества жизни. Кроме того, наличие ССА требует индивидуального подхода к назначению АГТ с учетом меняющегося в процессе лечения социального, функционального, когнитивного и психического статуса пациента. В ряде исследований показаны преимущества контролируемого процесса снижения дозы, отмены или замены АГП: депрескрайбинг является инструментом для достижения оптимальных значений АД у пациентов старших возрастных групп, позволяет избежать потенциального вреда для их здоровья, улучшает качество жизни и снижает экономические затраты на лечение. Для большего понимания преимуществ и ограничений депрескрайбинга АГП у гериатрических пациентов с ССА необходимы результаты проводимых в настоящее время исследований OPTiMISE и RETREAT-FRAIL, а также новых крупных специально спланированных РКИ, посвященных изучению этого вопроса.

**Конфликт интересов.** Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

**Disclosures.** All authors have not disclosed potential conflicts of interest regarding the content of this paper

## References / Литература

1. Barnett K., Mercer S.W., Norbury M., et al. Epidemiology of multimorbidity and implications for health care, research, and medical education: a cross-sectional study. *Lancet*. 2012;380:3743. DOI:10.1016/S0140-6736(12)60240-2.
2. Oganov R.G., Denisov I.N., Simanenkova V.I., et al. Comorbidities in practice. Clinical guidelines. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2017;16(6):5-56 (In Russ.) [Оганов Р.Г., Денисов И.Н., Симаненкова В.И., и др. Коморбидная патология в клинической практике. Клинические рекомендации. Кардиоваскулярная терапия и Профилактика. 2017;16(6):5-56]. DOI:10.15829/1728-8800-2017-6-5-56.
3. Violán C., Foguet-Boreu Q., Roso-Llorach A., et al. Burden of multimorbidity, socioeconomic status and use of health services across stages of life in urban areas: a cross-sectional study. *BMC Public Health*. 2014;14:530. DOI:10.1186/1471-2458-14-530.
4. Beckett N.S., Peters R., Fletcher A.E., et al. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med*. 2008;358:1887-98. DOI:10.1056/NEJMoa0801369.
5. Wright J.T. Jr., Williamson J.D., Whelton P.K., et al. A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. *N Engl J Med*. 2015;373(22):2103-16. DOI:10.1056/NEJMoa1511939.
6. McKee M., Britton A., Black N., et al. Interpreting the evidence: choosing between randomised and non-randomised studies. *BMJ*. 1999;319:312-5. DOI:10.1136/bmj.319.7205.312.
7. van Deudekom F.J., Postmus I., van der Ham D.J., et al. External validity of randomized controlled trials in older adults, a systematic review. *PLoS One*. 2017;12(3):e0174053. DOI:10.1371/journal.pone.0174053.
8. Bejan-Angoulvant T., Saadatian-Elahi M., Wright J.M., et al. Treatment of hypertension in patients 80 years and older: the lower the better? A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Hypertens*. 2010;28:1366-72. DOI:10.1097/HJH.0b013e328339f9c5.
9. 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(6):989-95. DOI:10.1001/jamainternmed.2014.8012.
10. Cheniaeva M.S., Ostroumova O.D., Sychev D.A. Drug-induced orthostatic hypotension. *Clin Pharmacol Ther*. 2018;27(5):57-63 (In Russ.) [Черняева М.С., Остроумова О.Д., Сычев Д.А. Лекарственно индуцированная ортостатическая гипотензия. Клиническая Фармакология и Терапия. 2018;27(5):57-63]. DOI:10.32756/0869-5490-2018-5-57-63.
11. Tinetti M.E., Han L., Lee D.S., et al. Antihypertensive medications and serious fall injuries in a nationally representative sample of older adults. *JAMA Intern Med*. 2014;174:588-95. DOI:10.1001/jamainternmed.2013.14764.
12. Fried T.R., Tinetti M.E., Towle V., et al. Effects of benefits and harms on older persons' willingness to take medication for primary cardiovascular prevention. *Arch Intern Med*. 2011;171:923-8. DOI:10.1001/archinternmed.2011.32.
13. Williams B., Mancia G., Spiering W., et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018;39(33):3021-104. DOI:10.1093/eurheartj/ehy339.

14. Chazova I.E., Zhernakova Y.V. on behalf of the experts. Clinical guidelines. Diagnosis and treatment of arterial hypertension. Systemic Hypertension. 2019;16(1):6-31 (In Russ.) [Чазова И.Е., Жернакова Ю.В. от имени экспертов. Клинические рекомендации. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Системные Гипертензии. 2019;16(1):6-31]. DOI:10.26442/2075082X.2019.1.190179.
15. Fried L.P., 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. DOI:10.1093/gerona/59.3.m255.
16. Fisher A. L. Just what defines frailty? J Am Geriatr Soc. 2005;53(12):2229-30. DOI:10.1111/j.1532-5415.2005.00510.x.
17. Benetos A., Bulpitt C.J., 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 veryold, frail subjects. Hypertension. 2016;67:820-5. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.07020.
18. Thompson W., Farrell B. Deprescribing: what is it and what does the evidence tell us? Can J Hosp Pharm. 2013;66(3):201-2. DOI:10.4212/cjhp.v66i3.1261.
19. Farrell B., Pottie K., Thompson W., et al. Deprescribing proton pump inhibitors. Can Fam Physician. 2017;63(5):354-64.
20. Moonen J.E.F., Foster-Dingley J.C., de Ruijter W., et al. Effect of Discontinuation of ANtihypertensive Treatment in Elderly people on cognitive functioning (DANTE): a randomized controlled trial. JAMA Intern Med. 2015;175:1622-30. DOI:10.1001/jamainternmed.2015.4103.
21. Moonen J.E., Foster-Dingley J.C., de Ruijter W., et al. Effect of discontinuation of antihypertensive medication on orthostatic hypotension in older persons with mild cognitive impairment: the DANTE Study Leiden. Age Ageing. 2016;45(2):249-55. DOI:10.1093/ageing/afv199.
22. Gulla C., Flo E., Kjome R.L., Husebo B.S. Deprescribing antihypertensive treatment in nursing home patients and the effect on blood pressure. J Geriatr Cardiol. 2018;15(4):275-83. DOI:10.11909/j.issn.1671-5411.2018.04.011.
23. van der Wardt V., Harrison J.K., Welsh T., et al. Withdrawal of antihypertensive medication: a systematic review. J Hypertens. 2017;35(9):1742-9. DOI:10.1097/HJH.0000000000001405.
24. Rodríguez-Pérez A., Alfaro-Lara E.R., Albiñana-Perez S., et al. Novel tool for deprescribing in chronic patients with multimorbidity: List of Evidence-Based Deprescribing for Chronic Patients criteria. Geriatr Gerontol Int. 2017;17(11):2200-7. DOI:10.1111/ggi.13062.
25. Sheppard J.P., Burt J., Lown M., et al. Optimising Treatment for Mild Systolic hypertension in the Elderly (OPTIMISE): protocol for a randomised controlled noninferiority trial. BMJ Open. 2018;8(9):e022930. DOI:10.1136/bmjopen-2018-022930.
26. Benetos A. How to obtain more evidence for the management of hypertension in frail patients over 80 years old? European Geriatric Medicine. 2018;9(2):137-40. DOI:10.1007/s41999-018-0035-5.
27. Tkacheva O.N., Runikhina N.K., Kotovskaya Y.V., et al. Arterial hypertension management in patients aged older than 80 years and patients with the senile asthenia. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2017;16(1):8-21 (In Russ.) [Ткачева О.Н., Рунихина Н.К., Котовская Ю.В., и др. Лечение артериальной гипертензии у пациентов 80 лет и старше и пациентов со старческой астенией. Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика. 2017;16(1):8-21]. DOI: 10.15829/1728-8800-2017-1-8-21.
28. Clinical recommendations. Frailty. Russian Association of Gerontologists and Geriatrics (2018). [cited by Aug 08, 2019]. Available from: [http://yakmed.ru/wp-content/uploads/2018/07/Asteniya\\_recommend.pdf](http://yakmed.ru/wp-content/uploads/2018/07/Asteniya_recommend.pdf). (In Russ.) [Клинические рекомендации Старческая астения. Российская ассоциация геронтологов и гериатров (2018). [цитировано 08.08.2019]. Доступно на: [http://yakmed.ru/wp-content/uploads/2018/07/Asteniya\\_recommend.pdf](http://yakmed.ru/wp-content/uploads/2018/07/Asteniya_recommend.pdf)].
29. O'Mahony D., O'Sullivan D., Byrne S., et al. STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: version 2. Age Ageing. 2015;44(2):213-8. DOI:10.1093/ageing/afu145.
30. Mallery L.H., Allen M., Fleming I., et al. Promoting higher blood pressure targets for frail older adults: a consensus guideline from Canada. Cleve Clin J Med. 2014;81(7):427-37. DOI:10.3949/ccjm.81a.13110.
31. Fernandez P.G., Kim B.K., Galway A.B., Sharma J.N. Separation of essential hypertensive patients based on blood pressure responses after the withdrawal of antihypertensive agents by step-wise discriminant analysis. Curr Med Res Opin. 1983;8:509-17. DOI:10.1185/03007998309109790.
32. Nelson M.R., Reid C.M., Krum H., et al. Predictors of normotension on withdrawal of antihypertensive drugs in elderly patients: prospective study in second Australian national blood pressure study cohort. BMJ. 2002;325(7368):815. DOI:10.1136/bmj.325.7368.815.
33. Fotherby M.D., Potter J.F. Possibilities for antihypertensive drug therapy withdrawal in the elderly. J Hum Hypertens. 1994;8:857-63.

*About the Author:*

**Olga D. Ostroumova** – MD, PhD, Professor, Head of Chair of Therapy and Polymorbid Pathology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; Professor, Chair of Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Medicine, Sechenov University

**Marina S. Cherniaeva** – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Internal Medicine and Preventive Medicine, Central State Medical Academy, Administrative Directorate of the President of the Russian Federation

**Dmitriy A. Sychev** – MD, PhD, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of Chair of Clinical Pharmacology and Therapy; Rector, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education

*Сведения об авторах:*

**Остроумова Ольга Дмитриевна** – д.м.н., профессор, зав. кафедрой терапии и полиморбидной патологии, РМАНПО; профессор, кафедра клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, Сеченовский университет  
**Черняева Марина Сергеевна** – к.м.н., доцент, кафедра внутренних болезней и профилактической медицины, Центральная государственная медицинская академия, Управление делами Президента Российской Федерации  
**Сычев Дмитрий Алексеевич** – д.м.н., профессор, чл.корр. РАН, зав. кафедрой клинической фармакологии и терапии, ректор РМАНПО