

Белялов Ф.И. Особенности диагностики и лечения ишемической болезни сердца у пациентов пожилого и старческого возраста. Российский кардиологический журнал. 2017;(3):72–76.

Проблема ишемической болезни сердца (ИБС) находится в фокусе научных исследований, т.к. последствия атеросклероза коронарных сосудов приводят почти к половине смертей населения. Опыт ряда стран показывает возможность значительного снижения смертности от ИБС у пожилых лиц и стариков при адекватной терапии [1]. В настоящей работе сделана попытка обобщить данные зарубежных исследований по диагностике и лечению ИБС у пациентов пожилого и старческого возраста и помочь практикующим врачам проводить соответствующее лечение более эффективно и безопасно.

С увеличением возраста повышается частота сопутствующих заболеваний, осложнений терапии, уменьшаются ресурсы, которые пациент может выделить на повышение качества лечения. Существенно позднее пожилые пациенты получают адекватную помощь при развитии острых коронарных заболеваний.

Сложности ведения пожилых пациентов во многом связаны со снижением познавательных способностей, включая деменцию и болезнь Альцгеймера. Более легкие когнитивные нарушения находят у 22% лиц старше 70 лет [2].

Диагностика. Выявление ИБС у пожилых лиц и стариков облегчается высокой частотой стенозирующего коронарного атеросклероза. Например, у мужчины 75 лет даже при атипичном дискомфорте в груди определяется высокая претестовая вероятность ИБС, составляющая 69% согласно модифицированной модели Diamond-Forrester [3].

С другой стороны, повышенная частота малосимптомных и атипичных форм стенокардии и инфаркта миокарда, трудность оценки симптомов при ограничении физической активности, снижении памяти, наличие нескольких коморбидных болезней, включая обструктивные заболевания легких и сахарный диабет, могут существенно затруднить клиническую оценку пациента.

Нередко практикующие врачи расценивают одышку, атипичный дискомфорт в груди как эквиваленты стенокардии. В то же время, во многих случаях ишемическая природа симптома не подтверждается связью с нагрузкой, которую требуется прекратить для устранения симптома, эффектом быстродействующих нитратов и других антиангинальных препаратов, объективными тестами. Следует отметить, что дискомфорт в груди при нагрузке, даже типичный для ИБС, не коррелирует тесно с результатами стресс-тестов и коронарной ангиографии [4].

Электрокардиограмма (ЭКГ) у пожилых характеризуется нарушениями реполяризации в виде депрессии сегмента ST и снижения амплитуды зубца T, медленным нарастанием зубца R в отведениях V₁₋₃. Несмотря на неспецифический характер нарушений реполяризации, последние чаще ассоциируются с наличием заболевания сердца. У 4% определяется атриовентрикулярная блокада I степени, а у 9% — желудочковая экстрасистолия, которая не является независимым предиктором внезапной смерти и не требует антиаритмического лечения при малосимптомной форме и отсутствии кардиомиопатии, ассоциированной с экстрасистолией [5, 6].

Нагрузочный тест с ЭКГ рекомендуют для диагностики ИБС при промежуточ-

ной претестовой вероятности (15–65%), фракции выброса левого желудочка $\geq 50\%$, и характеризуется высокой чувствительностью при более низкой специфичности у пациентов старше 60 лет [7]. В случае претестовой вероятности обструктивной ИБС 66–85% или фракции выброса левого желудочка $< 50\%$ предпочтительнее визуальные стресс-тесты.

Стресс-тест позволяет оценить функциональные возможности пациента и помочь в разработке оптимальной программы физической реабилитации. Однако, требуемая нагрузка может быть выполнена далеко не у всех пожилых пациентов, ввиду сопутствующего остеоартроза, хронической обструктивной болезни легких, болезни периферических артерий. Затрудняют оценку теста и неспецифические нарушения реполяризации на электрокардиограмме покоя. Кроме того, с возрастом снижаются физические возможности. Поэтому у пациентов старшего возраста вместо физической нагрузки часто предпочтительнее стресс-тест с вазодилататором или добутамином.

В тех случаях, когда не удается выполнить нагрузочный тест, может быть полезно холтеровское мониторирование. У пожилых пациентов в связи с высокой частотой коронарного атеросклероза бессимптомную депрессию сегмента ST целесообразно трактовать как ишемию миокарда, тем более, что данный феномен ассоциируется с повышением риска коронарных событий и смертности.

У пожилых пациентов компьютерная томографическая коронарная ангиография может выявить больше пациентов, подходящих для реваскуляризации, чем стресс-тест, и с очень высокой вероятностью исключает коронарную обструкцию [8]. Этот метод рекомендуют при невысокой промежуточной вероятности (15–50%) обструктивной ИБС, отсутствии выраженного ожирения и коронарного кальциноза [7].

Контроль факторов риска. Оптимальный образ жизни пожилых пациентов может снизить частоту госпитализаций и затрат на лечение при симптомной ИБС [9]. Особенно важна достаточная аэробная физическая активность, которая регистрировалась только у 14% мужчин и 8% женщин старше 64 лет. У женщин, которые проводят сидя более 6 ч в день, общая смертность была выше на 34%, по сравнению с сидящими до 3 ч [10].

Отказ от курения при длительном стаже представляется очень трудной задачей, однако может повысить выживаемость и снизить риск сердечных катастроф даже у пациентов после 80 лет [11].

Лечение гипергликемии у пациентов с сахарным диабетом входит в число мероприятий по контролю факторов риска. Вместе с тем, нормализация гликемии не влияет существенно на риск сердечно-сосудистых заболеваний, зато эпизоды даже нетяжелой гипогликемии ассоциируются с повышением смертности [12]. Поэтому важнее избежать гипогликемических состояний, нежели проводить интенсивную антигипергликемическую терапию. С этих позиций, нежелательны препараты сульфонилмочевины (включая гликлазид), которые стимулируют секрецию инсулина поджелудочной железой и могут повысить риск неблагоприятных сердечных событий [13, 14, 15]. Более предпочтительными выглядят препараты, увеличивающие чувствительность тканей к инсулину (метформин, пиоглитазон), влияющие на секрецию инсулина через инкретины (ингибиторы дипептидилпептидазы-4) или ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортера-2 (**эмпаглифлозин**).

У пациентов с ИБС статины применяются обязательно, независимо от уровня холестерина в крови. Это единственный класс медикаментов, который оказывает существенное позитивное влияние на атеросклеротическую бляшку путем подавления воспаления, укрепления капсулы, уменьшения объема атеромы. Важно отметить, что статины эффективны даже при исходно низком уровне холестерина липопротеинов низкой плотности [16]. Прием статинов сохраняет 1 жизнь на 28 пожилых лиц и стариков с ИБС, леченных препаратами в течение пяти лет, а также снижает частоту нефатальных инфарктов миокарда на 26%, а инсультов – на 25% [17]. Статины могут снизить смертность почти на треть в течение первого года лечения пациентов старше 80 лет после инфаркта миокарда [18].

Согласно американским рекомендациям пациентам старше 75 лет с ИБС целесообразно назначить терапию умеренными дозами статинов (розувастатин 5–10 мг, аторвастатин 10–20 мг), добиваясь снижения уровня холестерина липопротеинов низкой плотности на 30–50% [19, 20]. В старшей возрастной группе может полезным и более активное лечение статинами [21, 22]. **В связи со сниженным метаболизмом и частой коморбидностью дозы начинают с малых доз и постепенно увеличивают до целевых.**

По данным анализа FDA статины редко вызывают когнитивные нарушения у лиц старше 50 лет и этот эффект не связан независимо с возрастом. Хотя, прием высоких доз статинов ассоциируется с повышением частоты мышечных расстройств, утомляемостью при физической нагрузке, сахарного диабета, польза препарата очевидно перевешивает риски [24].

Противотромботическая и антиангинальная терапия. Лечение хронических заболеваний представляет нередко большие сложности у пациентов пожилого и старческого возраста. С одной стороны, увеличивается профилактический эффект препаратов ввиду исходно высокого риска сосудистых событий. С другой стороны, снижается приверженность к терапии, в том числе связанная с повышенной чувствительностью к действию препаратов, большим числом принимаемых лекарств, нарушением памяти, убежденностью в опасности химических веществ, сопутствующей депрессией, низким уровнем дохода, а также возрастанием риска побочных эффектов препаратов. Вместе с тем, желание жить дольше, поддержка родных способствуют выполнению рекомендаций врача.

Лечение аспирином у пациентов старшего возраста значительно увеличивает риск кровотечений. Для профилактики абдоминальных кровотечений целесообразно снизить дозу аспирина до 75–81 мг, избегать комбинации препаратов с другими потенциально опасными препаратами (нестероидные противовоспалительные препараты, кортикостероиды, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина), а при наличии других факторов риска кровотечений, добавляют ингибиторы протонной помпы. **Вместе с тем, следует избегать неоправданно широкое использования последних, ввиду возможного снижения эффекта клопидогрела, повышения риска сердечно-сосудистых событий, внебольничных пневмоний [24–27].**

Важно учитывать также профилактический эффект аспирина в отношении риска рака (колоректального, пищевода, желудка) и онкологической смертности [28].

Бета-блокаторы остаются ведущими препаратами в лечении ИБС, особенно после инфаркта миокарда. Бета-блокаторы успешно контролируют стенокардию напря-

жения, эффективны при систолической дисфункции левого желудочка и сердечной недостаточности, предсердных и желудочковых аритмиях. Медленное титрование дозы бета-блокаторов позволяет снизить риск выраженной брадикардии и других побочных эффектов. При наличии сопутствующей хронической обструктивной болезни легких селективные бета-блокаторы, редко вызывают сужение дыхательных путей не препятствуют эффекту бета-агонистов [29, 30].

Антагонисты кальция не хуже бета-блокаторов контролируют стенокардию напряжения и предпочтительнее при коронарном вазоспазме (стенокардия покоя, ночная, с переменным порогом нагрузки, холодовая). Препараты группы верапамила нежелательны при нарушениях сократимости миокарда, но могут быть эффективными при предсердных и желудочковых аритмиях. Пролонгированные формы недигидропиридиновых препаратов сложнее использовать, т.к. возникают трудности с титрованием дозы препаратов.

Дигидропиридиновые антагонисты кальция, среди которых доминирует амлодипин, хорошо титруются, но могут вызывать периферические отеки и ортостатическую гипотензию.

Нитраты применяются реже, т.к. вызывают головную боль, ортостатическую гипотензию, негативно взаимодействуют с препаратами, улучшающими эрекцию, и, кроме того, характеризуются развитием привыкания.

Применение вазодилаторов у пациентов старшего возраста может сопровождаться повышенным риском ортостатических реакций, особенно нежелательных при наличии выраженного остеопороза с риском переломов. Сахарный диабет, применение других препаратов (например, диуретиков или альфа-блокаторов) увеличивают риск ортостатических реакций.

В исследовании SIGNIFY добавление к основному лечению ивабрадина снизило частоту сокращений сердца на 10 ударов в мин, однако не изменилась частота сердечно-сосудистых смертей и инфаркта миокарда, а у пациентов с II–IV функционального класса стенокардии риск даже увеличился на 18%. Хотя в подгруппе пациентов старше 65 лет повышения риска сердечно-сосудистых событий выявлено не было, данных по анализу исходов в зависимости от тяжести стенокардии исследователи пока не предоставили [31]. Следует учитывать также возможное повышение риска фибрилляции предсердий при употреблении ивабрадина [32].

Проблемы с переносимостью препаратов и коморбидностью привлекают к использованию антиангинальных средств, повышающих устойчивость кардиомиоцитов к гипоксии. Наряду с триметазидином заслуживает внимания ранолазин, обладающий антиаритмическим и антигипергликемическим потенциалом.

Реваскуляризация. Нередко преклонный возраст пациентов является сдерживающим фактором при выборе инвазивного лечения обструктивного коронарного атеросклероза. В то же время у пациентов 75 лет и старше со стабильной стенокардией II–IV класса даже комбинированная антиангинальная терапия не приносит эффект в 43% случаев [33]. Повышение риска периоперационных осложнений, включая кровотечения, обычно компенсируется большей пользой от улучшения коронарного кровотока, что сохраняет соотношение польза/риск в приемлемом диапазоне.

Чрескожное коронарное вмешательство не снижает смертность, но повышает ка-

чество жизни, особенно при тяжелой стенокардии [34]. Такие исходы наблюдаются как у пациентов до 65 лет, так и у пациентов более старшего возраста. Современная технология реваскуляризации позволяет проводить вмешательства даже у пациентов 85 лет и старше без снижения эффективности и с приемлемым риском [35, 36]. У пациентов 75 лет и старше, как и у более молодых пациентов, радиальный доступ снижает риск кровотечений и осложнений в месте сосудистого доступа [37].

Многоцентровое рандомизированное контролируемое исследование XIМА не выявило различий между голометаллическими и выделяющими лекарства стентами у пациентов старше 80 лет по первичному исходу, включающему сердечно-сосудистые события и кровотечения. В то же время, частота инфарктов миокарда и повторных реваскуляризаций была выше в группе с голометаллическими стентами [38, 39]. У пациентов после 80 лет по данным регистров RESEARCH и T-SEARCH имплантация стентов, выделяющих лекарства, позволила снизить риск сосудистых событий на 50%, по сравнению с голометаллическими стентами [40].

В случае высокого риска кровотечений предпочтительнее голометаллические стенты или современные полимерные стенты, выделяющие эверолимус или зотаролимус, при которых минимальная длительность двойной антиагрегантной терапии составляет 1 и 3–6 мес соответственно [41, 42].

Традиционно у пациентов с поражением ствола левой коронарной артерии, нескольких сосудов, снижением сократимости левого желудочка, сахарным диабетом предпочтение отдается коронарному шунтированию, которое, в отличие от чрескожного коронарного вмешательства, может повысить выживаемость [43]. В последние годы смертность при коронарном шунтировании пожилых лиц существенно снизилась и в большинстве случаев операции оправданы даже у восьмидесятилетних пациентов [44]. Вместе с тем, у лиц старшего возраста повышается риск периоперационных осложнений и большую проблему представляют послеоперационные инсульты и когнитивные нарушения, частота которых при выписке пациентов достигает 56% [45].

Поэтому у пациентов старшего возраста с показаниями к коронарному шунтированию и повышенным риском повреждения мозга следует рассмотреть использование современных стентов, выделяющих лекарства, эффективность которых приближается к таковой при коронарном шунтировании [46–48].

Коморбидность. Число коморбидных заболеваний существенно повышается с возрастом. Анализ 10-летнего австралийского исследования пациентов с шестью хроническими болезнями показал, что среди пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями 60% имели артрит, 20% — сахарный диабет, 10% — бронхиальную астму или психические проблемы [49]. Коморбидность увеличивает тяжесть ИБС, частоту госпитализаций, ухудшает прогноз.

Лечение нескольких заболеваний требует учета влияния медикаментов на сердечно-сосудистые риски и эффекты других препаратов. Например, использование нестероидных противовоспалительных препаратов, возможно, за исключением naproxena, увеличивает риск инфаркта миокарда, сердечно-сосудистой смерти и других событий [50]. Применение ингалируемых бронходилататоров, в отличие от кортикостероидов, также может повысить риск сердечно-сосудистых событий [51, 52].

Кроме того, большее число рекомендованных препаратов приводит к снижению

приверженности к лечению, включая жизненно важные медикаменты [53]. Оптимизация избыточного лечения, назначенного разными специалистами, должна осуществляться под контролем участкового терапевта, врача общей практики или мультидисциплинарной командой.

Заключение. Таким образом, диагностика и лечение ИБС у пациентов пожилого и старческого возраста в целом не отличается от ведения более молодых пациентов. Однако знание особенностей стареющего организма, своеобразия проявлений заболевания в преклонном возрасте, повышенного риска осложнений лечения, может помочь практикующим врачам более успешно контролировать это опасное заболевание.

Литература

1. Veledar E., Fazel R., Shaw L., et al. Analyzing recent trends in coronary heart disease (CHD) deaths among the elderly in the United States using data from official statistical sources. *Med. Arch.* 2010; 64(5): 281–3.
2. Plassman B.L., Langa K.M., Fisher G.G., et al. Prevalence of cognitive impairment without dementia in the United States. *Ann. Intern. Med.* 2008; 148(6): 427–34.
3. Genders T.S.S., Steyerberg E.W., Alkadhi H., et al. A clinical prediction rule for the diagnosis of coronary artery disease: validation, updating, and extension. *Eur. Heart. J.* 2011; 32(11): 1316–30.
4. Patel M.R., Dai D., Hernandez A.F., et al. Prevalence and predictors of nonobstructive coronary artery disease identified with coronary angiography in contemporary clinical practice. *American Heart Journal.* 2014; 167: 846–52.e2.
5. *Practice of Geriatrics* by Edmund H. Duthie. 4rd edition. 2007. 681 p.
6. Ban J.E., Park H.C., Park J.S., et al. Electrocardiographic and electrophysiological characteristics of premature ventricular complexes associated with left ventricular dysfunction in patients without structural heart disease. *Europace.* 2013; 15(5): 735–41.
7. European Society of Cardiology. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease. *Eur. Heart. J.* 2013; 34 :2949–3003.
8. Shreibati J.B., Baker L.C., Hlatky M.A. Association of Coronary CT Angiography or Stress Testing With Subsequent Utilization and Spending Among Medicare Beneficiaries. *JAMA.* 2011; 306(19): 2128–36.
9. Zeng W., Stason W.B., Fournier S., et al. Benefits and costs of intensive lifestyle modification programs for symptomatic coronary disease in Medicare beneficiaries. *American Heart Journal.* 2013; 165(5): 785–92.
10. Patel A.V., Bernstein L., Deka A., et al. Leisure time spent sitting in relation to total mortality in a prospective cohort of US adults. *Am. J. Epidemiol.* 2010; 172: 419–29.
11. Gellert C., Schüttker B., Brenner H. Smoking and all-cause mortality in older people: systematic review and meta-analysis. *Arch. Intern. Med.* 2012; 172: 837–44.
12. Hsu P.F., Sung S.H., Cheng H.M., et al. Association of Clinical Symptomatic Hypoglycemia With Cardiovascular Events and Total Mortality in Type 2 Diabetes: A nationwide population-based study. *Diabetes Care.* 2013; 36(4): 894–900.

13. Li Y., Hu Y., Ley S.H., et al. Sulfonylurea Use and Incident Cardiovascular Disease Among Patients With Type 2 Diabetes: Prospective Cohort Study Among Women. *Diabetes Care*. 2014; 37: 3106–13.
14. Schramm T.K., Gislason G.H., Vaag A., et al. Mortality and cardiovascular risk associated with different insulin secretagogues compared with metformin in type 2 diabetes, with or without a previous myocardial infarction: a nationwide study. *Eur. Heart J*. 2011; 32: 1900–8.
15. Mogensen U.M., et al. Metformin in combination with various insulin secretagogues in type 2 diabetes and associated risk of cardiovascular morbidity and mortality—a retrospective nationwide study. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2015; 107(1): 104–12.
16. Boekholdt S., Hovingh G., Mora S., et al. Very Low Levels of Atherogenic Lipoproteins and the Risk for Cardiovascular Events: A Meta-Analysis of Statin Trials. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2014; 64(5): 485–94.
17. Afilalo J., Duque G., Steele R., et al. Statins for Secondary Prevention in Elderly Patients: A Hierarchical Bayesian Meta-Analysis. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2008; 51: 37–45.
18. Gransbo K., Melander O., Wallentin L. et al. Cardiovascular and Cancer Mortality in Very Elderly Post-Myocardial Infarction Patients Receiving Statin Treatment. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2010; 55(13) :1362–9.
19. 2013 ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63(25 Pt B):2889–2934.
20. O’Brien EC, Wu J, Schulte PJ, et al. Statin use, intensity, and 3-year clinical outcomes among older patients with coronary artery disease. *Am Heart J*. 2016;173:27–34.
21. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Eur Heart J*. 2016;37(39): 2999–3058.
22. Wenger N.K., Lewis S.J., Herrington D.M., et al. Outcomes of Using High- or Low-Dose Atorvastatin in Patients 65 Years of Age or Older with Stable Coronary Heart Disease. *Ann. Intern. Med.* 2007; 147: 1–9.
23. Golomb B.A., Evans M.A., Dimsdale J.E., White H.L. Effects of statins on energy and fatigue with exertion: Results from a randomized controlled trial. *Arch. Intern. Med.* 2012; 172(15): 1180–2.
24. Niu Q., Wang Z., Zhang Y. et al. Combination Use of Clopidogrel and Proton Pump Inhibitors Increases Major Adverse Cardiovascular Events in Patients With Coronary Artery Disease: A Meta-Analysis. *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 2016 Aug 10.

25. Serbin M.A., Guzauskas G.F., Veenstra D.L. Clopidogrel-Proton Pump Inhibitor Drug-Drug Interaction and Risk of Adverse Clinical Outcomes Among PCI-Treated ACS Patients: A Meta-analysis. *J Manag Care Spec Pharm.* 2016;22(8):939–47.
26. Shah N.H., LePendu P., Bauer-Mehren A. et al. Proton Pump Inhibitor Usage and the Risk of Myocardial Infarction in the General Population. *PLoS ONE.* 2015;10(6):e0124653.
27. Giuliano C., Wilhelm S.M., Kale-Pradhan P.B. Are proton pump inhibitors associated with the development of community-acquired pneumonia? A meta-analysis. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2012;5(3):337–344.
28. Rothwell P.M., Price J.F., Fowkes F.G., et al. Short-term effects of daily aspirin on cancer incidence, mortality, and non-vascular death: analysis of the time course of risks and benefits in 51 randomised controlled trials. *The Lancet.* 2012; 379(982): 1602–12.
29. Farland M.Z., Peters C.J., Williams J.D., et al. b-Blocker Use and Incidence of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations. *Ann. Pharmacother.* 2013; 47(5): 651–6.
30. Ni Y., Shi G., Wan H. Use of cardioselective β -blockers in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis of randomized, placebo-controlled, blinded trials. *J. Int. Med. Res.* 2012; 40(6): 2051–65.
31. Fox K., Ford I., Steg P.G., Tardif J.-C., et al. Ivabradine in Stable Coronary Artery Disease without Clinical Heart Failure. *N. Eng.l J. Med.* 2014; 371: 1091–9.
32. Tanboga I.H., Topcu S. The Risk of Atrial Fibrillation With Ivabradine Treatment: A Meta-analysis With Trial Sequential Analysis of More Than 40000 Patients. *Clin Cardiol.* 2016;39(10):615–620.
33. Bonetti P.O., Kaiser C., Zellweger M.J., et al. Long-Term Benefits and Limitations of Combined Antianginal Drug Therapy in Elderly Patients with Symptomatic Chronic Coronary Artery Disease. *J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther.* 2005; 10: 29–37.
34. Boden W.E., O'Rourke R.A., Teo K.K., et al. Optimal Medical Therapy with or without PCI for Stable Coronary Disease. *N. Eng.l J. Med.* 2007; 356: 1503–16.
35. Rana O., Moran R., O’Kane P., et al. Percutaneous Coronary Intervention in the Very Elderly (≥ 85 Years). *Br. J. Cardiol.* 2013; 20: 27–31.
36. Baine K.R., Selzer F., Cohen H.A., et al. Comparison of Three Age Groups Regarding Safety and Efficacy of Drug-Eluting Stents (from the National Heart, Lung, and Blood Institute Dynamic Registry). *The American journal of cardiology.* 2012; 109(2): 195–201.
37. Cantor W.J., Mehta S.R., Yuan F., et al. Radial versus femoral access for elderly patients

with acute coronary syndrome undergoing coronary angiography and intervention: insights from the RIVAL trial. *American Heart Journal*. 2015; 170(5): 880–6.

38. de Belder A., de la Torre Hernandez J.M., Lopez-Palop R., et al. A Prospective Randomized Trial of Everolimus–Eluting Stents Versus Bare-Metal Stents in Octogenarians: The XI-MA Trial. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2014; 63(14): 1371–5.

39. Mangiacapra F., Ricottini E., Di Gioia G., et al. Comparison Among Patients ≥ 75 Years Having Percutaneous Coronary Angioplasty Using Drug-Eluting Stents Versus Bare Metal Stents. *American Journal of Cardiology*. 2015; 115: 1179–84.

40. Jin M.C., Yoshinobu O., Nicolo P., et al. Comparison of Five-Year Outcome of Octogenarians Undergoing Percutaneous Coronary Intervention With Drug-Eluting Versus Bare–Metal Stents. *The American journal of cardiology*. 2010; 106[10]: 1376–81.

41. Palmerini T., Sangiorgi D., Valgimigli M. et al. Short- Versus Long-Term Dual Antiplatelet Therapy After Drug-Eluting Stent Implantation: An Individual Patient Data Pairwise and Network Meta-Analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65(11):1092–1102.

42. 2016 ACC/AHA Guideline Focused Update on Duration of Dual Antiplatelet Therapy in Patients With Coronary Artery Disease: A Report of the ACC/AHA Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68(10):1082–1115.

43. Zhang Z., Kolm P., Grau-Sepulveda M.V., et al. Cost-Effectiveness of Revascularization Strategies: The ASCERT Study. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2015; 65(1): 1–11.

44. Maganti M., Rao V., Brister S., Ivanov J. Decreasing mortality for coronary artery bypass surgery in octogenarians. *Can. J. Cardiol*. 2009; 25: e32–e35.

45. Knipp S.C., Matatko N., Wilhelm H., et al. Cognitive outcomes three years after coronary artery bypass surgery: relation to diffusion-weighted magnetic resonance imaging. *Ann. Thorac. Surg*. 2008; 85(3): 872–9.

46. Hannan E.L., Zhong Y., Berger P.B., et al. Comparison of Intermediate-Term Outcomes of Coronary Artery Bypass Grafting Versus Drug-Eluting Stents for Patients ≥ 75 Years of Age. *The American journal of cardiology*. 2014; 113(5): 803–8.

47. Conrotto F., Scacciatella P., D'Ascenzo F., et al. Long-Term Outcomes of Percutaneous Coronary Interventions or Coronary Artery Bypass Grafting for Left Main Coronary Artery Disease in Octogenarians. *The American journal of cardiology*. 2014; 113: 2007–12.

48. Alam M., Virani S.S., Shahzad S.A., et al. Comparison by Meta-Analysis of Percutaneous Coronary Intervention Versus Coronary Artery Bypass Grafting in Patients With a Mean Age of >70 Years. *The American journal of cardiology*. 2013; 112[5]: 615–22.

49. Caughey G.E., Vitry A.I., Gilbert A.L., Roughead E.E. Prevalence of comorbidity of chronic diseases in Australia. *BMC Public Health*. 2008; 8: 221. doi:10.1186/1471-2458-8-221.
50. FDA Briefing Document Joint Meeting of the Arthritis Advisory Committee and the Drug Safety and Risk Management Advisory Committee February 10–11, 2014.
51. Gershon A., Croxford R., Calzavara A., et al. Cardiovascular Safety of Inhaled Long-Acting Bronchodilators in Individuals With Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *JAMA Intern. Med*. 2013; 173(13): 1175–85.
52. Ogale SS, Lee TA, Au DH, et al. Cardiovascular Events Associated With Ipratropium Bromide in COPD. *Chest*. 2010;137(1):13–19.
53. Choudhry N.K., Fischer M.A., Avorn J., et al. The Implications of Therapeutic Complexity on Adherence to Cardiovascular Medications. *Arch. Intern. Med*. 2011; 171(9): 814–22.