

# Лікування артеріальної гіпертензії у пізньому онтогенезі

**В.Ю. Приходько, Л.А. Стаднюк, О.А. Кононенко**

Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ

**В огляді представлені рекомендації з ведення літніх хворих з артеріальною гіпертензією. На підставі аналізу сучасних гайдлайнів, досліджень і клінічних спостережень фахівців наведені рекомендації з лікування хворих похилого віку з різними факторами ризику і супутньою патологією.**

**Ключові слова:** артеріальна гіпертензія, вік, антигіпертензивна терапія.

Зважаючи на ключову роль ремоделювання артеріальних судин і серця у патогенезі, клініці, ускладненнях артеріальної гіпертензії (АГ), акцент у лікуванні останньої повинен робитися не просто на контролюванні короткочасних коливань артеріального тиску (АТ), а на постійній корекції гемодинаміки для забезпечення зворотного розвитку ремоделювання судин, ГЛШ і відновлення ендотеліальної функції. Сильно- і швидкодіючі антигіпертензивні препарати у «агресивних» дозах забезпечують ефективний контроль гіпертензивних кризів. Але основним у лікуванні хворих з АГ, особливо у похилому і старечому віці, повинно бути «м'яке» лікування, яке попереджає підвищення АТ без зменшення перфузії життєво важливих органів (головного мозку, серця, нирок). Антигіпертензивні препарати повинні коригувати діапазон коливань АТ (у межах авторегуляції кровообігу в життєво важливих органах), але не виключати можливості адекватної реакції гемодинаміки на різні навантаження. Безпечність та ефективність фармакотерапії у похилому і старечому віці – одна з найскладніших проблем у геріатрії, зумовлена віковими змінами структури органів, особливостями нейрогуморальної регуляції їхніх функцій та зниженням адаптаційних можливостей організму [3–6, 15]. Зменшення фізіологічних резервів органів і систем, вікові особливості фармакокінетики, фармакодинаміки та взаємодії ліків збільшують ризик негативного впливу, вимагають уточнень під час вибору препаратів, їхньої дози, форми та режиму застосування.

Антигіпертензивна терапія в пізньому онтогенезі як ніколи потребує індивідуалізованих підходів. У цьому аспекті слід нагадати слова відомого російського дослідника Ю.В. Марєєва: «За результатами великих досліджень, що оцінюють ефект терапії в популяції, нерідко зникає творчий та індивідуальний підхід до лікування пацієнтів, кожен з яких є неповторним». А класик доказової медицини J. Сohn висловився з цього приводу таким чином: «Найгірші лікарі, як за щит, ховаються за результатами великих досліджень, тоді як результати цих досліджень і вся доказова медицина – лише дороговказна нитка для успішного лікування пацієнтів». Аналіз результатів антигіпертензивного лікування у хворих із систоло-діастолічною АГ і ізольованою систолічною гіпертензією (ІСГ) продемонстрував достовірне і виражене зменшення загальної (відповідно 14% і 13%) і серцево-судинної смертності (відповідно 21% і 18%). Дуже помітним був вплив антигіпертензивної терапії на зменшення частоти фатального інсульту (на 45%). Відносно окремих препаратів доведено, що антигіпертензивна ефективність антагоністів кальцію і ІАПФ не відрізнялась від такої у бета-

адреноблокаторів і діуретиків. Усі основні групи препаратів (діуретики, бета-адреноблокатори, антагоністи кальцію, ІАПФ і сартани) у порівнянних терапевтичних дозах знижують АТ приблизно однаково, але можуть мати різний вплив на частоту ускладнень з боку різних органів-мішеней. Це стосується бета-адреноблокаторів, які продемонстрували значно менший вплив на профілактику інсультів порівняно з іншими групами антигіпертензивних препаратів. А от перевагу у профілактиці інсультів мають дигідропіридинові антагоністи кальцію. Але в рандомізованому дослідженні STOP-2 показник вірогідності серцево-судинних подій був однаковим у хворих похилого віку з АГ на тлі вживання антагоністів кальцію, ІАПФ, діуретиків і бета-адреноблокаторів. У хворих віком понад 65 років ІАПФ, антагоністи кальцію і діуретики рівною мірою зменшували частоту серцево-судинних подій, як це було встановлено у дослідженні ALLHAT. Дослідження SCOPE довело ефективність антигіпертензивної терапії, у склад якої входив антагоніст ангіотензинових рецепторів кандесартан, у хворих віком понад 70 років, зокрема на попередження нефатальних інсультів. На підставі отриманих у багатьох дослідженнях даних зроблений висновок про необхідність поєднання двох і більше препаратів для досягнення цільового рівня АТ нижче 140 мм рт.ст. у людей похилого віку.

Немає остаточних рекомендацій щодо справжнього цільового рівня АТ у хворих похилого віку. Ретроспективний аналіз дослідження SHEP показав збільшення ризику при зменшенні ДАТ нижче 70 мм рт.ст. і, особливо, нижче 60 мм рт.ст. у хворих з ІСГ. Крім того, після 80 років антигіпертензивна терапія зменшує ризик серцево-судинних подій, але не смертність хворих. За даними EWPHE, антигіпертензивна терапія навіть у пацієнтів старечого віку (понад 80 років) не призводила до підвищення частоти побічних дій, а сприяла суттєвому зменшенню ризику інсультів (на 52%). Дослідження HOT підтвердило, що зниження АТ до 120/70 мм рт.ст. не пов'язане зі збільшенням ризику, в тому числі для пацієнтів віком понад 60 років із систоло-діастолічною формою АГ. А от зменшення АТ нижче 120/70 мм рт.ст. може зумовлювати погіршення прогнозу у людей похилого віку. Аналіз дослідження WISHE доводить значну перевагу діуретиків при лікуванні хворих похилого віку з ІСГ. У людей похилого віку діуретики разом з високою антигіпертензивною ефективністю зменшують жорсткість і збільшують податливість аорти, знижують можливий ризик серцевої недостатності. У багатьох дослідженнях встановлена висока ефективність бета-адреноблокаторів, особливо в осіб з серцевою недостатністю. Так, у людей віком понад 65 років із застійною серцевою недостатністю використання бета-адреноблокаторів супроводжувалось зменшенням смертності від усіх причин, смертності у результаті серцевої недостатності і частоти госпіталізації. Дискутується питання про необхідність безперервної терапії у хворих старшого віку. У літературі є дані про можливість підтримання АТ на нормальному рівні у людей старечого віку навіть після відміни антигіпертензивної терапії. Вірогідність залишитися з нор-

мальним рівнем АТ у хворих з АГ старечого віку, які отримували антигіпертензивне лікування, через 12 міс після його припинення була більшою у похилому віці (65–74 роки), ніж у старечому; у хворих з меншим САТ на тлі лікування. Вірогідність повернення АГ була найбільшою для пацієнтів з високим САТ під час лікування.

Досі не до кінця вирішеним залишається питання про необхідність, доцільність і наслідки антигіпертензивної терапії у людей старечого віку (понад 80 років). Фінське дослідження, проведене в осіб віком 75–85 років, свідчило про деяке зменшення АТ у цих хворих протягом наступних 5 років. При цьому чим вищий був вихідний рівень АТ, гіперхолестеринемія і ГЛШ, тим більш значно знижувався АТ протягом часу спостереження. Дослідники звернули увагу на зв'язок підвищеної летальності старих хворих зі ступенем зниження діастолічного АТ при вимірюванні стоячи. Схожі результати показали і американські дослідження (NHAMES I, II, III). Деякі дослідження виявили збільшення летальності осіб старечого віку з більш низьким рівнем АТ. Про роль антигіпертензивної терапії в старості свідчать і результати, отримані у дослідженнях EWPHE і STOP. Останні показали, що серцево-судинна летальність при активній терапії АГ у старих людей (відповідно після 80 і 73 років) зменшується меншою мірою, ніж у молодих. Таким чином, складається враження про менший руйнівний вплив підвищеного АТ на організм людей старечого віку. Однак дослідження SHEP не підтвердило ці дані, а навпаки, встановило досить помітний вплив антигіпертензивного лікування на серцево-судинну летальність у старих людей. За даними дослідження Syst-Eur, довготривала антигіпертензивна терапія зменшила ризик деменції у літніх пацієнтів на 55%. Лікування нітрендипіном протягом 5 років може попередити 20 випадків деменції. Дослідження Syst-Eur підтвердило дані про спроможність дигідропіридинів тривалої дії (нітрендипін) зменшувати ризик розвитку деменції у хворих похилого віку з ІСГ. При цьому зменшилась частота не тільки судинної деменції (що цілком природно при зниженні АТ), але й хвороби Альцгеймера. Подальші дослідження показали спроможність певних дигідропіридинів (нітрендипін і, меншою мірою, лерканіпін) запобігати накопиченню бета-амілоїду в клітинах головного мозку.

У 2010 році представлені дані щодо блокувальних рецепторів ангіотензину II (сартанів). Для вивчення впливу сартанів на розвиток і прогресування хвороби Альцгеймера і деменції проведено спостереження за 819 491 хворим на ІХС (98% чоловіків) віком понад 65 років. У хворих, які вживали сартани, ризик деменції був на 24% менше, ніж при лікуванні іншими препаратами (95% ДІ 0,69–0,90). В осіб з діагностованою хворобою Альцгеймера вживання БРА пов'язане з достовірною меншою (на 49%) потребою в стаціонарі на дому і меншою на 17% смертністю. Ефект був дозозалежним, посилювався при приєднанні терапії ІАПФ і не залежав від ступеня зниження АТ (Nien-Chen Li. Use of angiotensin receptor blockers and risk of dementia in a predominantly male population: prospective cohort analysis// BMJ 2010;340:b5465).

Ці дані є обнадійливими, особливо враховуючи суперечливі дані інших досліджень щодо впливу антигіпертензивної терапії на когнітивну дисфункцію у людей похилого віку. Так, при визначенні позитивного ефекту всіх класів препаратів (і насамперед ІАПФ і сартанів) на частоту інсультів і загальну смертність суттєвого впливу на когнітивну функцію виявлено не було (SCOPE – кандесартан, MOSES – епросартан і нітрендипін).

Особливе місце в клінічних дослідженнях посідає питання кількісних критеріїв зниження АТ у хворих старечого віку, які мають судинні мозкові розлади (судинна деменція, дисциркуляторна енцефалопатія, ГПМК). При тривалій АГ порушується авторегуляція мозкового кровообігу, у зв'язку з чим

різке зниження АТ навіть до рекомендованого нормального рівня може призвести до проявів кардіоцеребрального синдрому. Останній зумовлений тим, що з віком і, особливо, при АГ стан церебрального кровообігу починає більшою мірою залежати від рівня АТ, серцевого викиду, периферійного опору артеріальних судин. Російські дослідники Є.І. Гусев і Н.В. Верещагін висловлюють думку про недоцільність надмірного зниження АТ у хворих із судинною деменцією, оскільки це може погіршити функції мозку. Досить категорично висловлюється думка про недоцільність зниження систолічного АТ (САТ) нижче 160 мм рт.ст. у хворих з явною цереброваскулярною патологією і великою тривалістю АГ з високими вихідними значеннями САТ (більше 200 мм рт.ст.). При цьому досягнення цільового рівня САТ (140 мм рт.ст.) потребує комбінації антигіпертензивних препаратів у досить високих дозах і не завжди доцільне, оскільки може супроводжуватися погіршенням мозкового кровообігу. Вважаємо, що цей факт особливо треба враховувати у пацієнтів старечого віку з великим стажем АГ, яка протягом довгих років ремодельовала церебральні судини і пристосовувала мозковий кровообіг до існування в умовах гіпертензивної гемодинаміки. Швидке і агресивне втручання в цьому випадку порушить існуючі пристосовні взаємовідносини і призведе до ускладнення. Такої самої стратегії радять дотримуватись і у хворих з гострою фазою інсульту. Зазвичай в гострій фазі інсульту АТ підвищується, причому тільки 30% хворих свідчать про попереднє підвищення АТ. Причини гіпертензивної реакції є порушення авторегуляції, підвищення внутрішньочерепного тиску, збільшення рівня норадреналіну в крові. Підвищення САТ при цьому може відігравати суто компенсаторну роль, спрямовану на підтримання перфузії в зоні ураження. Надмірне зниження АТ може призвести до наростання ознак ішемії і поширення зони «напівтіні». Данське дослідження продемонструвало цікаве взаємовідношення рівня АТ і прогнозу у хворих на інсульт: чим вище був САТ під час госпіталізації у клініку, тим кращий був прогноз і меншою вірогідністю прогресування інсульту (на кожні 20 мм рт.ст. підвищення САТ ризик знижувався на 40%). У сучасних рекомендаціях є посилання на те, що у пацієнтів з ішемічним інсультом без АГ в анамнезі нижньою межею при зниженні АТ повинно бути 160–170/95–105 мм рт.ст., а при наявності гіпертензивного анамнезу – 180–185/105–110 мм рт.ст. Слід пам'ятати, що АГ на пізніх етапах онтогенеза має і безумовне пристосовне значення, про що свідчать тісні зв'язки між показниками системної і церебральної гемодинаміки, частота прояву кардіоцеребрального синдрому при неконтрольованому зниженні АТ.

У рекомендаціях Європейського товариства кардіологів щодо АГ (2013) таким чином сформульовані основні принципи лікування хворих похилого віку:

- Антигіпертензивна терапія осіб, старших за 60 років, приводить до зменшення частоти серцево-судинних ускладнень і смертності. Тобто літній вік хворого ні в якому разі не є причиною для непризначення адекватної антигіпертензивної терапії.
- Переваги антигіпертензивної терапії в осіб, старших за 80 років, ще слід оцінити. Але ефективну антигіпертензивну терапію, яку добре переносять хворі, відмінити не слід. Тобто починати лікування хворого віком після 80 років треба дуже обережно, враховуючи можливість порушення авторегуляції, наявність кардіоцеребрального синдрому і взагалі, посилення явищ ішемії на тлі швидкого зниження АТ. Але вік більше 80 років не є основою для відмови від антигіпертензивної терапії, особливо, якщо хворий має досвід попереднього успішного лікування.
- Цільовий АТ у хворих, молодших за 80 років, такий самий, як і у молодих, – менше 140/90 мм рт.ст. Звичай-

**Вибір антигіпертензивного препарату у хворих похилого віку з АГ**

Клас препаратів	Бажано призначати	Небажано призначати
Тіазидові діуретики і тіазидоподібні діуретики	Застійна серцева недостатність, ізольована систолічна гіпертензія	Подагра
Петльові діуретики	Ниркова недостатність, застійна серцева недостатність (в якості діуретичної терапії, яка підсилює антигіпертензивний ефект)	Гіпокаліємія, асоційована з порушеннями ритму серця
Діуретики – антагоністи альдостерону	Застійна серцева недостатність, кардіальний цироз печінки, після інфаркту міокарда	Ниркова недостатність, гіперкаліємія
Бета-адреноблокатори	Стенокардія, після інфаркту міокарда, тахіаритмії, застійна серцева недостатність (ретельне титрування дози після досягнення у хворого із серцевою недостатністю стабільності гемодинаміки в умовах стаціонару)	Астма, атріовентрикулярна блокада 2-го або 3-го ступеня. Обережно при захворюваннях периферійних судин, цукровому діабеті, хронічних обструктивних захворюваннях легень
Антагоністи кальцію (дигідропіридини)	Ізольована систолічна гіпертензія, стенокардія, захворювання периферійних судин, атеросклероз сонних артерій, атеросклероз ниркових артерій	Тахіаритмії, застійна серцева недостатність
Антагоністи кальцію (дилтіазем, верапаміл)	Стенокардія, суправентрикулярна тахікардія, атеросклероз сонних артерій	Атріовентрикулярна блокада 2-го або 3-го ступеня, застійна серцева недостатність
Інгібітори АПФ	Застійна серцева недостатність, дисфункція лівого шлуночка, після інфаркту міокарда, гіпертензивна нефропатія, нефропатія при цукровому діабеті, протеїнурія, мікроальбумінурія	Гіперкаліємія, білатеральний склероз ниркових артерій
Антагоністи рецепторів ангіотензину II (сартани)	Застійна серцева недостатність, дисфункція лівого шлуночка, після інфаркту міокарда, гіпертензивна нефропатія, нефропатія при цукровому діабеті, протеїнурія, мікроальбумінурія, кашель на тлі застосування ІАПФ	Гіперкаліємія, білатеральний стеноз ниркових артерій
Альфа-адреноблокатори	Доброякісна гіперплазія передміхурової залози, гіперліпідемія	Ортостатична гіпотензія, застійна серцева недостатність

но, слід пам'ятати про кардіоцеребральні синдроми і досягати цільових значень набагато повільніше, ніж у молодому віці (наприклад протягом 2–4 тиж).

- Цільовий САТ у людей віком після 80 років і вихідним САТ більше 160 мм рт.ст. має бути в межах 140–150 мм рт.ст. Тобто у цієї категорії хворих не обов'язково досягати значень менше 140 мм рт.ст.!
- Лікування має бути індивідуальним, низькими дозами, з моніторингом клінічних показників (стан церебрального кровообігу, ЕКГ, рівень клубочкової фільтрації)
- Для адекватного контролю АТ у хворих похилого віку має застосовуватися комбінація двох і навіть більше препаратів. Це зумовлено високим рівнем резистентної АГ у людей похилого віку і необхідністю впливати на різні ланки регуляції АТ. У Фремінгемському дослідженні було встановлено, що кількісно пацієнтів віком після 75 років, у яких АГ піддається контролю, було в чотири рази менше, ніж пацієнтів, молодших за 60 років (Lloyd-Jones DM et al., 2000).

Європейськими і світовими експертами на базі ретельного мета-аналізу багатьох досліджень зроблено висновок про користь антигіпертензивної терапії у хворих похилого віку як із систоло-діастолічною, так і з ізольованою САГ [16, 18, 27]. При цьому підкреслюється необхідність обережного зниження АТ в осіб, старших за 80 років, з можливістю підтримання САТ на рівні 140–150 мм рт.ст.

Характерно, що сучасна стратифікація ризику ускладнень АГ базується не тільки і не стільки на рівні АТ і його похідних, як на поєднанні останнього з факторами ризику, що в тій або іншій комбінації виявляють у хворого. Це спрямовує діагностичну і відповідно терапевтичну думку в бік більшої індивідуалізації (персоніфікації) лікування. Ураховуючи гнучкість межі між нормою і патологією в пізньому онтогенезі, значення того ж АТ у різних хворих можна

оцінювати по-різному: в одному випадку як пристосування гемодинаміки до змінених з віком потреб організму, а в другому – як безумовно патологічне явище, що потребує втручання лікаря. Індивідуалізація визначення ризику розвитку АГ вимагає і персоніфікованих підходів до її лікування, коли антигіпертензивні препарати підбираються залежно від комплексу ускладнень АГ, вихідного гемодинамічного фону та супутньої патології. Незважаючи на досягнення доказової медицини, до теперішнього часу ще остаточно не з'ясовано, до яких меж бажано знижувати АТ у пацієнтів старечого віку. Особливо це стосується рівня діастолічного АТ (ДАТ). Ретроспективний аналіз дослідження SHEP (1999) засвідчив, що при лікуванні хворих похилого віку з ІСГ зменшення ДАТ до 70 мм рт.ст. і нижче зумовлює збільшення ступеня ризику серцево-судинних ускладнень і погіршує прогноз [19, 22]. Слід пам'ятати, що АГ на пізніх етапах онтогенезу має і безумовне пристосовне значення, про що свідчать тісні зв'язки між показниками системної і церебральної гемодинаміки [9, 11, 14], частота прояву кардіоцеребрального синдрому при безконтрольному зниженні АТ.

Традиційно препаратами першого вибору для людей старечого віку вважають тіазидові діуретики та антагоністи кальцію дигідропіридинового ряду тривалої дії [1, 8, 11, 13, 17, 20, 21, 27], які особливо показані при ІСГ. Високу ефективність продемонстрували також інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту. У той самий час, вибір препарату першої лінії при лікуванні людини похилого віку насамперед повинен залежати від наявності та вираженості різних факторів ризику (стать, ліпідний спектр крові, паління, цукровий діабет, сімейний анамнез), ураження органів-мішеней (церебросудинні захворювання, стенокардія, інфаркт міокарда, застійна серцева недостатність, нефропатія, ретинопатія), загального клінічного стану. У табл. 1 наведені ста-

ни, при яких бажано призначати той чи інший препарат, а також протипоказання до його застосування.

Призначаючи лікування хворим похилого віку, слід враховувати деякі вікові особливості, що можуть впливати на переносимість і ефективність окремих класів антигіпертензивних препаратів. Так, з віком відбувається зменшення щільності симпатичних силетинів в міокарді і відповідне зменшення концентрації медіаторів місцевої симпатичної нервової системи. Цей процес супроводжується віковим збільшенням чутливості до гуморальних впливів (зокрема адреналіну), що зумовлює підвищену чутливість міокарда людей старечого віку до стресорних факторів, наприклад, розвиток порушень ритму, ішемічних ускладнень навіть при незначному хвилюванні чи фізичному навантаженні [3, 4, 7–9, 26]. У зв'язку з цим бета-адреноблокатори відіграють профілактичну роль і запобігають стрес-асоційованим порушенням ритму і гіпертензивним кризам, хоча гіпотензивна ефективність цих препаратів в осіб старших вікових груп може зменшуватись [26]. Загалом прогностична ефективність бета-адреноблокаторів у літніх хворих дещо менша, ніж ІАПФ, сартанів і антагоністів кальцію. Антагоністам кальцію бета-адреноблокатори поступаються по зменшенню загальної смертності, частоті серцево-судинних подій та інсультів, діуретикам – відносно частоти інсультів і загальної смертності, ІАПФ і сартанам – по зменшенню частоти інсультів. Це зумовлено перш за все меншою здатністю бета-адреноблокаторів знижувати центральний АТ внаслідок збільшення внеску в його формування ретроградної пульсової хвилі при схожому з іншими препаратами зниженні САТ на плечовій артерії. Посилення ретроградної пульсової хвилі пов'язане із неспроможністю бета-блокаторів чинити периферійну вазодилативну дію і з подовженням діастолічного періоду. У сучасних бета-адреноблокаторів з додатковими вазодилативними властивостями (карведилол і небіволол) доведена здатність зменшувати центральний АТ. Отже і здатність зменшувати частоту серцево-судинних подій у карведилола і небіволола може бути більшою, ніж у стандартних бета-блокаторів (атенолол). Бета-адреноблокатори не розглядають у людей похилого віку в якості препаратів першого вибору, але в комплексній терапії в якості третьої-четвертої лінії терапії при поганому контролі АГ, наявності симптомів гіперсимпатикотонії, суправентрикулярній тахікардії і екстрасистолії ці препарати є незамінними. Звичайно, у людей похилого віку у лікуванні АГ перевагу бажано віддавати препаратам з додатковими властивостями (карведилол і небіволол).

Зростання пресорного потенціалу крові (тромбоксан В2, ПГF2-альфа) та зменшення депресорних факторів (простациклін та ПГ E+A) з віком може спричинити зменшення чутливості організму до антигіпертензивної терапії [4, 5, 15]. З віком зменшується екскреторна функція нирок, що зумовлює збільшення періоду напіввиведення водорозчинних ліків [8, 9]. Слід відзначити, що при втраті значної частини м'язової маси нормальний рівень креатиніну сироватки у людей старечого віку не може бути надійним критерієм нормальної екскреторної функції нирок. Разом з тим, обізнаність щодо функції нирок має практичне значення, оскільки використання низки препаратів (більшість ІАПФ, атенолол, надолол, метилдопа, тіазидові діуретики) потребує корекції дози (у бік зменшення) при швидкості гломерулярної фільтрації менше 50 мл/хв [4, 8, 15].

У хворих старечого віку лікарі частіше стикаються з поганим контролем АТ, що примушує діагностувати у хворого резистентну АГ. Резистентна АГ – АГ, при якій АТ залишається вище цільового рівня на тлі застосування не менше 3 антигіпертензивних препаратів різних класів (в ідеалі всі ці препарати повинні бути діуретиком). Якщо АТ вдається контролювати, але за допомогою 4 і більше антигіпертензивних препаратів, то таку АГ все одно вважають резистентною. До предикторів поганого контро-

лю АГ належать: літній вік, ожиріння, цукровий діабет, хронічна хвороба нирок (сироватковий креатинін  $\geq 1,5$  мг/дл або 133 мкмоль/л), атеросклероз (судини шлї і голови, нирок, нижніх кінцівок), гіпертрофія лівого шлуночка, високий початковий АТ і нічне (сонне) апное. У людей старечого віку спостерігають відразу декілька факторів, які зумовлюють поганий контроль АТ. У лікуванні таких хворих використовують, як правило, 4–5 різних груп антигіпертензивних препаратів. Важливо, щоб пацієнт вживав діуретик (у достатній дозі і правильному режимі), оскільки одним з найбільш значущих патофізіологічних механізмів у формуванні резистентної АГ є неадекватне виведення рідини з організму. При коригуванні схеми лікування у разі недостатнього контролю АТ слід вирішити питання: чи отримує пацієнт діуретик, чи у достатній дозі той призначений і чи не слід замінити тіазидний діуретик на петльовий, якщо виявлено, що функція нирок значно знижена (кліренс креатиніну  $< 30$  мл/хв). Сучасні тіазидоподібні діуретики (індапамід, ксіпамід) мають менше протипоказань, ніж тіазидні діуретики, і їх можна призначати хворим і з хронічною хворобою нирок. До того ж діуретики тривалої дії мають більш виражений вплив на погано контрольовану АГ. Хлорталідон демонстрував переваги над гідрохлортіазидом (Ernst M.E. et al., 2006; Sica D.A., 2006). Серед петльових діуретиків за можливістю слід робити вибір на користь препаратів тривалої дії, таких, як торасемід. Навіть якщо у пацієнта з резистентною АГ немає первинного альдостеронізму, препарати групи антагоністів альдостерону (спіронолактон) можуть виявитися корисними для нього. Але перед цим слід переконатися у нормальних рівнях калію в крові. Основою лікування резистентної АГ є комбінована антигіпертензивна терапія. Проте у хворих похилого віку слід обережно підходити до одночасного застосування різних класів антигіпертензивних препаратів. Особливо це стосується людей з псевдорезистентністю, які добре відповідають на монотерапію і невеликі дози препаратів при їхньому регулярному вживанні. Так, одночасне призначення бета-адреноблокаторів з дигідропіридинами може спричинити ортостатичну гіпотензію і прогресування серцевої недостатності. Одночасне вживання бета-блокаторів і нітратів може призводити до посилення ортостатичних коливань АТ, що може спричинити падіння хворого [1, 9, 11, 21]. Хоча поєднання дигідропіридинів з бета-блокаторами доцільно з точки зору посилення антигіпертензивного ефекту і нівелювання побічних дій препаратів.

У людей старечого віку слід віддавати перевагу не одно-, а дворазовому застосуванню антигіпертензивних препаратів (коли добова доза ділиться на 2 вживання). Вживання препарату на ніч сприяє поліпшенню 24-годинного контролю гіпертензії та зниження АТ в особливо небезпечні нічні та ранні ранкові години (R.C. Hermida et al., 2005). При резистентній АГ оптимальною є схема лікування, яка має дворазове застосування препаратів протягом доби, одне з яких повинно бути незадовго до нічного сну. Іноді дворазове вживання такої самої добової дози препарату сприяє покращанню антигіпертензивної ефективності у літньої людини.

Треба звернути увагу, що застосування певних ліків з приводу супутньої патології може суттєво зменшити ефективність антигіпертензивної терапії, а саме:

1. НПЗЗ (як селективні інгібітори ЦОГ-2, так і неселективні НПЗЗ, у тому числі аспірин). Зменшення антигіпертензивного ефекту (перш за все діуретиків) зумовлює одночасне вживання НПЗЗ (з приводу остеоартриту або болю у спині). Меншою мірою одночасне застосування НПЗЗ і антигіпертензивних препаратів зменшує ефективність доагідропіридинів і сартанів.

2. Різні симпатоміметики (часто входять до складу деконгестантів, препаратів для зниження ваги). Застосування у хворих симпатоміметиків у формі крапель при нежитті може помітно послабити гіпотензивну дію бета-адреноблокаторів.



Лікування АГ у хворих похилого віку з поєднаною патологією

Супутні захворювання	Рекомендовані препарати	Відмова чи обережне застосування
Застійна серцева недостатність	Діуретики, ІАПФ, блокатори ангіотензинових рецепторів, бета-блокатори (повільне титрування)	Гідралазин, резерпін, допегіт, альфа-адреноблокатори, антагоністи кальцію
Ішемічна хвороба серця	Бета-адреноблокатори, антагоністи кальцію, ІАПФ	Гідралазин, альфа-адреноблокатори
Порушення мозкового кровообігу, паркінсонізм	Діуретики, ІАПФ, блокатори ангіотензинових рецепторів, бета-адреноблокатори, антагоністи кальцію	Резерпін, допегіт, клонідин
Ниркова недостатність	Петльові діуретики, антагоністи кальцію, допегіт	Тіазидові діуретики, антагоністи альдостерону. Обережно ІАПФ або антагоністи альдостеронових рецепторів – під контролем швидкості клубочкової фільтрації
Хронічні обструктивні захворювання легень	Діуретики, антагоністи кальцію, блокатори ангіотензинових рецепторів	Бета-адреноблокатори. Обережно ІАПФ (частіше спричинюють кашель)
Подагра	ІАПФ, блокатори ангіотензинових рецепторів, антагоністи кальцію	Діуретики
Цукровий діабет	Блокатори ангіотензинових рецепторів, ІАПФ, антагоністи кальцію, тіазидоподібні діуретики, моксонідин, урапідил	Бета-адреноблокатори, тіазидові діуретики, клофелін
Виразкова хвороба шлунку і 12-палої кишки	Діуретики, блокатори ангіотензинових рецепторів, ІАПФ	Резерпін, бета-адреноблокатори

3. Стимулятори центральної нервової системи (метилфенідат, дексметилфенідат, амфетаміни, модафініл).

4. Оральні контрацептиви.

5. Еритропоетин.

6. Кортикостероїди.

7. Деякі рослинні препарати (солодка, хвойник).

У хворих похилого віку найбільш актуальним є поєднання антигіпертензивних препаратів з НПЗЗ і кортикостероїдами. У онкохворих і осіб з важкою нирковою недостатністю призначення рекомбінантного еритропоетину також вимагає більш жорсткого контролю АТ (табл. 2).

У хворого похилого віку при наявності гіперурикемії препаратом вибору може бути блокатор рецепторів ангіотензину ІІ лозартан. Препарат сприяє виведенню сечової кислоти із сечею. Лозартан не менш ефективний, ніж пробенецид, у збільшенні виведення сечової кислоти. Показано, що лозартан зменшує ризик розвитку подагри у хворих з АГ порівняно з іншими антигіпертензивними засобами. Лозартан не впливає на синтез сечової кислоти, а має урикозуричну дію. Тому якщо хворий вживає алопуринол, відмінити його на тлі лікування лозартаном не можна. Цілоком можливо, що комбінація лозартану із тіазидним діуретиком буде мати значно менший гіперурикемічний ефект, ніж комбінації з іншими сартанами або ІАПФ. Проте спеціальних досліджень з цього приводу не проводили.

Поєднання дигідропіридинних антагоністів кальцію з дигоксином призводить до збільшення концентрації останнього майже на 50%, що потребує моніторингу ЕКГ і корекції дози серцевого глікозиду [9]. Одночасне вживання антагоністів кальцію і теофіліну зумовлює збільшення токсичності останнього, а поєднання їх з хінідином нерідко призводить до гіпотензії [24].

Тіазидові діуретики у комплексі з оральними гіпоглікемічними засобами зменшують ефективність останніх, а при поєднанні з бета-адреноблокаторами взагалі можуть призвести до помітного збільшення рівня глюкози в крові. Тривале вживання бета-блокаторів у комбінації із тіазидними діуретиками призводить до збільшення ризику розвитку цукрового діабету. Порушення електролітного балансу крові зумовлює одночасне вживання тіазидів з кортикостероїдами (гіпокаліємія) і з антацидними препаратами (гіперкальціємія). У цілому, раціональна комбінація тіазидів з ІАПФ може спри-

чинити значну ортостатичну гіпотензію в якості ефекту «першої дози» у хворих похилого віку [12, 27].

Деякі антигіпертензивні препарати, діючи на центральну симпатичну активність, можуть спричинити депресії. Це притаманно резерпіну і ліпофільним бета-адреноблокаторам.

У лікуванні хворих старечого віку також використовують препарати, які не належать до 5 основних груп антигіпертензивних засобів. Це моксонідин (стимулятор імідазолінових рецепторів в ЦНС) і урапідил (стимулятор серотонінових рецепторів в ЦНС). Обидва препарати знижують АТ за рахунок зменшення центральної симпатичної активності. Так, урапідил зменшує вивільнення норадреналіну із пресинаптичних закінчень, здійснюючи вазодилативний вплив. Одночасно препарату притаманна периферійна альфа-блокувальна властивість. При цьому за рахунок центральної дії урапідил не спричиняє тахікардії, зменшує інсулінорезистентність і навіть сприяє покращанню ліпідного спектра при дисліпідеміях. Парентерально урапідил широко застосовують для лікування гіпертензивних кризів. Моксонідин також разом із антигіпертензивним ефектом здійснює позитивний метаболічний вплив.

У хворих старших вікових груп разом із гіршим контролем АГ збільшується і частота надмірного (для даного хворого) зменшення АТ при застосуванні стандартних доз антигіпертензивних препаратів, що можна пояснити низкою вікових особливостей, а саме:

1) збільшенням частоти ортостатичних гіпотензій та кількості *over-dipper'ів* (осіб з надмірним нічним зниженням АТ) [11, 18, 22, 25];

2) наявністю «гемодинамічного удару» – різниці між справжнім боковим і кінцевим САТ, яка зростає з віком, сягаючи в осіб похилого віку 30 мм рт.ст. [15]. При цьому вимірювання АТ на плечовій артерії дає хибний результат – у хворого реєструють псевдогіпертензію. Небезпечність цього стану полягає в намаганнях лікаря досягти цільового рівня АТ, який може не відповідати результатам вимірювання на плечовій артерії хворого, а бути набагато меншим (90–100 мм рт.ст. замість 140 мм рт.ст. для САТ). Це призведе до ішемізації органів-мішеней і погіршення стану літнього хворого;

3) наявністю кардіocereбрального синдрому, який найчастіше маніфестує в старечому віці на тлі склеротичних

змін великих судин шиї і голови і потребує компенсаторного збільшення перфузійного тиску [11, 14, 25].

Хоча аналіз багатьох досліджень, проведених на популяціях людей похилого віку, показав достовірне зменшення ризику розвитку серцево-судинних ускладнень при лікуванні у них АГ (зменшення серцево-судинної смертності на 18–20%, частоти інсультів на 30–40%, а коронарних подій – на 14–23%) [27], лікарю слід пам'ятати про складнощі лікування старої людини. Необхідно мати на увазі наявність і вираженість різних ускладнювальних факторів, супутньої патології. Головною метою ретельного обстеження пацієнта, визначення стану його метаболічних та ескреторних систем є так звана персоналіфікація лікування: «відповідний препарат у вірній дозі відповідному пацієнту у вірний час» (D.M. Roden) [23].

Особливу увагу повинно приділяти можливим побічним ефектам антигіпертензивних препаратів. Частота побічних ефектів гіпотензивних препаратів, за даними різних авторів, коливається від 9% до 40% і помітно зростає з віком хворих [6, 8, 9]. Під час ретельного аналізу побічні ефекти були виявлені у 9,3% хворих з АГ середнього віку і у 40% – похилого віку [6, 9]. За нашими даними, частота побічних дій антигіпертензивних препаратів також зростає з віком. Слід відзначити, що набряки гомілок, петехіальні крововиливи при застосуванні амлодипіну і сухий кашель при застосуванні ІАПФ частіше реєстрували у похилому і, особливо, старечому віці. Іноді розпізнати побічні дії препаратів досить складно, оскільки симптоматика слабо виражена і спочатку мало відрізняється від проявів основного чи супутнього захворювання. Частіше серед ускладнень антигіпертензивної терапії фіксують:

1. Розлади церебрального кровопостачання при передозуванні гіпотензивних засобів. Це ускладнення може бути зумовлено швидким зниженням АТ і порушенням авторегуляції мозкового кровообігу при надмірному (для кожного конкретного хворого) зменшенні АТ на тлі атеросклеротичного ураження церебральних судин і супроводжуватися запамороченням, хиткою дорогою, запамороченням. Вживання бета-адреноблокаторів і верапамілу може супроводжуватися погіршенням мозкового кровообігу, спричиненого зменшенням хвилинного об'єму крові. Порушення церебрального кровопостачання при вживанні артеріолярних вазодилаторів можуть виникати і завдяки збільшенню притоку крові при затримці її венозного відтоку. Часто це проявляється головним болем [14].

2. Кардіальні прояви передозування гіпотензивних препаратів – частіше бувають спричинені зменшенням коронарного кровообігу в стенозованій коронарній судині при зменшенні системного АТ [19, 22]. Найбільш чутливими до зниження тиску і коронарної перфузії виявились хворі з гіпертрофією лівого шлуночка. Ішемія міокарда може супроводжуватись розвитком аритмій і порушенням провідності серця. Тривале вживання антагоністів кальцію і великих доз бета-адреноблокаторів може спричинити зменшення скоротливої здатності міокарда і посилити прояви серцевої недостатності.

3. Різне зниження АТ – може зменшити кровопостачання нирок і призвести до погіршення функцій нирок. Великі дози сечогінних препаратів зумовлюють виражену дегідратацію.

4. Надмірне зниження АТ – може призвести до погіршення зору і навіть втрати його. Це пов'язано з порушенням мікроциркуляції у сітківці ока. Двадцять один відсоток хворих, що лікувались ніфедипіном, і 15% лікованих каптоприлом відзначали біль в очах [10]. Великі дози діуретиків також можуть призвести до тимчасового погіршення зору.

5. Зміни мікроциркуляції та кисневого балансу у тканинах. Надмірне зниження АТ супроводжується підсиленням гемокоагуляції і збільшенням частоти тромботичних ускладнень і зменшенням кровопостачання м'язів [6].

Призначаючи лікування людині старечого віку, лікар повинен пам'ятати, що рівні АТ, при яких може спостерігатися погіршення регіонарного кровопостачання, індивідуальні для кожного хворого. Багато людей навіть старечого віку досить добре переносять зниження АТ до цільового рівня (120/80 мм рт.ст.), тоді як деякі відчувають погіршення стану при зниженні АТ до 140/90 мм рт.ст. Тому лікування старих людей повинно бути обережним, орієнтованим у першу чергу на клінічний стан хворого, а збільшення доз препаратів – поступовим. У хворих похилого і старечого віку після тривалого і поступового зниження АТ до цільового рівня часто протягом тривалого часу зберігаються зміни регіонарного кровообігу і мікроциркуляції. Тому бажано разом із антигіпертензивною терапією призначити препарати, що поновлюють мікроциркуляцію (антиагрегати) та метаболічні препарати, які покращують переносимість тканинної гіпоксії.

На підставі викладеного вище можна сформулювати рекомендації щодо призначення антигіпертензивної терапії хворим похилого віку з АГ:

1) виключити «гіпертензію білого халата». У хворого похилого віку «гіпертензія білого халата» може виникати і при самостійному вимірюванні АТ в домашніх умовах. Роль «білого халата» в даному випадку виконує саме процес вимірювання АТ, одягання манжети тонометра, навіть автоматичне накачування в неї повітря. Дослідити добовий профіль АГ для виключення надмірного нічного зниження АТ. Якщо останнє має місце, призначити препарати короткої дії для контролю гіпертензії протягом денного часу;

2) упевнитись у відсутності псевдогіпертензії шляхом проведення проби Ослера (при перетисканні плечової артерії манжеткою сфігмоманометра променева артерія продовжує пульсувати);

3) виключити можливість ортостатичної гіпотензії до і на фоні лікування (ортостатична проба). Це попередить виникнення ускладнень з боку центральної нервової системи;

4) лікування не повинно бути передчасним (коли симптоми маловиражені, неспецифічні, а користь ліків сумнівна). Починати завжди треба з немедикаментозних методів (зменшення маси тіла, обмеження споживання солі, фізичні вправи та ін.);

5) перед призначенням препаратів необхідно оцінити наявні у хворого фактори, що підвищують ризик виникнення ускладнень (хвороби печінки та нирок, серцева недостатність, прогресивне зменшення маси тіла, гіпоальбумінемія, порушення кровопостачання мозку);

6) починати лікування бажано з малих доз препаратів, підбираючи мінімально достатні для отримання ефекту;

7) для профілактики серцево-судинних ускладнень має основне значення не реклама активність щодо препарату, а його відповідність виявленій у хворого клінічній картині і індивідуальний гіпотензивний ефект;

8) зменшення рівня АТ повинно бути поступовим і відбуватися під контролем ЕКГ, загального клінічного і неврологічного стану хворого;

9) оптимальним (цільовим) вважати найнижчий рівень АТ, який добре переносить хворий;

10) бажано використовувати препарати з мінімальною частотою вживання та декількома шляхами метаболізму і ескреції, призначаючи їх у зручній для хворого формі;

11) вести щоденник стану хворого і нотатки використаних ліків (особливо, коли хворий виконує призначення декількох лікарів різних спеціальностей – кардіолога, невропатолога і т.д.).

Головним правилом лікування АГ у людей похилого віку можна вважати індивідуальний підхід, що гарантує найбільшу ефективність і безпечність антигіпертензивного лікування.

**Лечение артериальной гипертензии в позднем онтогенезе****В.Ю. Приходько, Л.А. Стаднюк, Е.А. Кононенко**

В обзоре представлены рекомендации по ведению пожилых пациентов с артериальной гипертензией. На основании анализа современных гайдлайнов, исследований и клинических наблюдений специалистов приведены рекомендации по лечению пожилых пациентов с различными факторами риска и сопутствующей патологией.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, возраст, антигипертензивная терапия.

**Treatment of hypertension in later ontogeny****V.Yu. Prykhodko, L.A. Stadnyuk, E.A. Kononenko**

The review presents recommendations on the management of elderly patients with hypertension. Based on the analysis of current guideline, trials and clinical observations of experts review provides guidance on the treatment of elderly patients with different risk factors and comorbidities.

**Key words:** hypertension, age, antihypertensive therapy.

**Сведения об авторах**

**Приходько Виктория Юрьевна** – кафедра терапии и гериатрии Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика, Институт геронтологии, 04114, г. Киев, ул. Вышгородская, 67; тел.: (066) 950-51-14

**Стаднюк Леонид Антонович** – кафедра терапии и гериатрии Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика, Институт геронтологии, 04114, г. Киев, ул. Вышгородская, 67; тел.: (050) 352-30-29

**Кононенко Елена Анатольевна** – кафедра терапии и гериатрии Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика, Институт геронтологии, 04114, г. Киев, ул. Вышгородская, 67; тел.: (095) 839-59-65

**СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ**

1. Арабидзе Г.Г., Арабидзе Г.Р. Гипотензивная терапия // Кардиология. – 1997. – № 8. – С. 88–95.
2. Визир В.А., Березин А.Е. Генетическая детерминация как независимый фактор мозгового инсульта // Укр. медичний часопис. – 2002. – № 3 (29). – С. 31–40.
3. Вихерт А.М., Швалев В.Н. Нейрогуморальные механизмы возрастных изменений сердца человека // Геронтология и гериатрия. Нейрогуморальная регуляция и лекарственная терапия в старости. – К.: ИГ, 1986. – С. 21–25.
4. Геронтология и гериатрия. Под ред. Котельникова Г.П., Яковлева О.Г., Захарова Н.О. – М.: Медицина, 1997. – 800 с.
5. Западнюк В.И., Купраш Л.П., Заика М.У., Безверхая И.С., Оранская С.А., Пантелеймонова Т.Н., Шарбабура Л.Б. Геронтология и гериатрия. Нейрогуморальная регуляция и лекарственная терапия в старости. – К.: ИГ, 1986. – С. 128–134.
6. Козловский В.И. Острые эффекты передозировки гипотензивных средств у больных гипертонической болезнью // Кардиология. – 1995. – № 4. – С. 85–88.
7. Коркушко О.В., Мороз Г.З., Шатило В.Б. Изменение бета-адренергической регуляции функции сердца при старении // Геронтология и гериатрия. Нейрогуморальная регуляция и лекарственная терапия в старости. – К.: ИГ, 1986. – С. 72–78.
8. Купраш Л.П., Егоров В.В., Джемайло В.И. Пожилой человек: лекарства и особенности питания. – Ульяновск, 2002. – 120 с.
9. Мелентьев А.С., Гасилин В.С. и др. Гериатрические аспекты внутренних болезней. – М.: Медицина, 1995. – 310 с.
10. Можеренков В.П., Финкельберг Э.И. Побочное влияние на орган зрения препаратов сердечно-сосудистого действия // Вестн. офтальм. – 1982. – № 3. – С. 67–69.
11. Моисеев В.С., Кобалава Ж.Д. АРГУС: артериальная гипертензия у лиц старших возрастных групп – М.: МИА, 2002. – 448 с.
12. Рекомендації Європейського товариства з гіпертензії та Європейського кардіологічного товариства з лікування артеріальної гіпертензії (2003) // Укр. кардіологічний журнал. – 2003. – Додаток 1. – С. 5–40.
13. Рекомендації Українського товариства кардіологів з профілактики та лікування артеріальної гіпертензії. – К., 2001. – 54 с.
14. Сидоренко Г.И., Павлова А.И., Гайдук В.Н. и др. Выбор лечебной тактики у больных гипертонической болезнью с учетом мозговой гемодинамики: Метод. рекомендации. – Минск, 1985. – 19 с.
15. Токарь А.В., Ена Л.М. Артериальная гипертензия в пожилом и старческом возрасте. – К.: Здоров'я, 1989. – 300 с.
16. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice // European Heart Journal, 2003, 24, 1601–1610.
17. Gong L., Zhang W., ZHU Y. Shanghai Trial of Nifedipine in Elderly (STONE) // J. Hypertension. – 1996. – Vol. 14. – P. 1237–1245.
18. Khattar R.S., Swales J.D., Dore C. Effect of aging on the prognostic significance of ambulatory systolic, diastolic and pulse pressure in essential hypertension // Circulation, 2001, 104: 783–789.
19. Kostis J.B., Davis B.R., Cutler J. et al. Prevention of heart failure by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. SHEP Cooperative Research Group. JAMA 1997; 278: 212–6.
20. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT) // JAMA. – 2002. – Vol. 288. – P. 2981–2997.
21. Merck Manual of Geriatrics Editors Beers M.H., Berkow R. Internet Edition Merck and Co., Inc, 2003.
22. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. Final results of the Systolic Hypertension in Elderly Program (SHEP). SHEP Cooperative Research Group. JAMA 1991; 265: 3255–64.
23. Roden D.M. Cardiovascular Pharmacogenomics // Circulation, 2003; 108: 3071–3074.
24. Shannon M., Lovejoy F.J., The influence of age vs peak serum concentration on life-threatening events after chronic theophylline intoxication. Arc. Intern. Med. 1990; 150: 2045–8.
25. Vardan S., Mookherjee S. Perspectives on Isolated Systolic Hypertension in Elderly Patients // Arch. Fam. Med., 2000; 9: 319–323.
26. Vestal R.E., Wood A.J., Shand D.G. Reduced beta-adrenoreceptor sensitivity in the elderly. Clin. Pharmacol. Ther. 1979; 26: 181–6.
27. 2003 European Society of hypertension – European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. Guidelines Committee // Journal of hypertension, 2003, 21: 1011–1053.

Статья поступила в редакцию 15.01.2015