Profilaktik tibbiyot va salomlatlik–Профилактическая медицина и здоровье – Preventive Medicine and Health
Journal home page:
https://inscience.uz/index.php/preventive-medicine

Arterial hypertension: methods of correction in elderly patients

Dilfuza BURANOVA[1], Kholida KHASANOVA[2], Gulnoza AKBAROVA[3], Madina MUKHAMMADZHANOVA[4]

Tashkent State Dental Institute

ARTICLE INFO

Article history:
Received September 2022
Received in revised form
10 October 2022
Accepted 25 November 2022
Available online
15 December 2022

Keywords:
Arterial, hypertension, correction, pharmacokinetics, pharmacodynamics, metabolism, elderly.

ABSTRACT

It was found that arterial hypertension is one of the main causes of the development complications such as myocardial infarction, stroke, and heart failure, resulting in disability and mortality.

It has been established that this is often found in elderly people who have various concomitant diseases and high susceptibility to various kinds of risk factors. It was revealed, elderly people with arterial hypertension have combinations with pathologies and metabolic disorders. In this article, we evaluated the effects of combinations of pharmacological drugs that differed from each other in pharmacodynamic and pharmacokinetic characteristics. Correctional methods of arterial hypertension in elderly people with maximum antihypertensive effect when using combinations of new generation pharmacological drugs, taking into account concomitant diseases and metabolic syndrome.

2181-3663/© 2022 in Science LLC.
DOI: https://doi.org/10.47689/2181-3663-vol1-iss1-pp14-29
This is an open-access article under the Attribution 4.0 International (CC BY 4.0) license (https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.ru)

Артериал гипертонияни касаллигида карияларда коррекция килиш

Калит сўзлар:
Артериал, гипертензия, коррекция,

АННОТАЦИЯ

Маълуки, артериал гипертензия касаллиги миокард инфаркти, инсультлар, рак хуружи каби асоратларга олиб

[1] Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Tashkent State Dental Institute.
[2] Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Tashkent State Dental Institute.
[3] Candidate of Medical Sciences, Assistant, Tashkent State Dental Institute.
[4] Applicant, Tashkent State Dental Institute.
E-mail: dburanova1@gmail.com

фармакокинетика, фармакодинамика, метаболизм, кариялар.

келиши мумкин. Бизнинг ишимизда шу ургнилдики, еши катта беморларда ва карияларда егдош касалликлар ва даволанмаган еки коррекция килинмаган метаболик узгаришлар натижасида артериал гипертензиянинг авж олиши аникланади.

Мунтазам равишда такрорланадиган завтра омиллари эса ногиронлик ва улим холатларига олиб келиши кузатилади. Бизнинг тадкикотимизда янги авлод фармакологик дори воситаларини комбинациясини куллаб, уларнинг фармакинетик ва фармакодинамик хусусиятларини инобатга олинган холда таьсир доираси бахоланди. Даволаш тавсифномасига таянган холда асоратларни инобатга олиб даволаш усулини куриб чикилди.

Методы коррекции артериальной гипертонии у пациентов пожилого возраста

Ключевые слова: Артериальная, гипертензия, коррекция, фармакокинетика, фармакодинамика, метаболизм, пожилые.

АННОТАЦИЯ

Обнаружено, что артериальная гипертензия является одной из основных причин развития сложных осложнений как, инфаркт миокард, инсульт, сердечной недостаточности, приходящих к инвалидности и смертности.

Установлено, что это часто встречается у лиц пожилого возраста, у которых наблюдаются различные сопутствующие заболевания и высокая подверженность к различным рода факторам риска. Выявлено, у пожилых людей с артериальной гипертензией идут сочетания с патологиями и метаболическими нарушениями. В данной статье мы оценили влияния комбинаций фармакологических препаратов, которые отличались друг от друга фармакодинамическими и фармакокинетическими параметрами. Были рассмотрены методы коррекции артериальной гипертонии у лиц пожилого возраста с максимальным антигипертензивным эффектом при применении комбинаций фармакологических препаратов нового поколения с учётом сопутствующих заболеваний и метаболического синдрома, которые наблюдаются у лиц пожилого возраста.

Артериальная гипертония (АГ)–одно из самых распространенных заболеваний; ею страдает 20-30% взрослого населения земного шара. В России распространенность АГ достигает 40%. Причем, распространенность заболевания увеличивается с возрастом, достигая 60% и более у лиц пожилого возраста (В.И.Метелица,2002). При этом, АГ является наиболее значимым фактором риска развития инфаркта миокарда, инсульта, сердечной и почечной недостаточности, а также смертности. В особенности это касается лиц пожилого возраста, часто имеющих поражения органов–мишеней, сопутствующие заболевания, и

подверженных влиянию разнообразных факторов риска. Всё это в свою очередь приводит к увеличению смертности от сердечно-сосудистых осложнений в этой популяции больных.

В последние годы отмечается повышение интереса к состоянию здоровья пожилых людей и качеству их жизни. Это связано, прежде всего, с тем, что во всех экономически развитых странах численность пожилых людей растет быстрее общей численности населения, достигая 12% (США, Канада) и даже 17% (Швеция). При этом АГ выявлена более чем у 50% американцев старше 60 лет-52,5% женщин и 56,4 %мужчин в возрасте 65-74 лет (N.B. Abrams et oth, 1995). Причем, в течение последних лет, практически во всех странах отмечено существенное увеличение частоты АГ у лиц данной возрастной группы (В.И. Метелица, 2002: Мартынов Голиков и др.).

Как течение, так и лечение АГ у пожилых имеет свои особенности, которые необходимо знать практическому врачу с целью улучшения качества диагностики и повышения эффективности и безопасности фармакотерапии. Пожилые больные, как правило, имеют большую давность заболевания. Повышение АД у них часто имеет довольно скудную клиническую симптоматику. Вместе с тем, достаточно часто клинически выявляется функциональная недостаточность мозга, сердца и почек. Высок процент сердечно-сосудистых осложнений: инсульт, инфаркт миокарда, сердечная недостаточность. У пожилых достаточно часто отмечается сочетание АГ и метаболических нарушений (дислипидемия, сахарный диабет, подагра и т.д.); а также целым рядом сопутствующих заболеваний. Для этой популяции больных более характерен гипокинетический тип гемодинамики с увеличением общего периферического сопротивления (ОПС). Выбор препарата(ов) для лечения АГ часто осложняется в связи с тем, что у пожилых имеет место высокая частота ортостатической гипотонии с такими тяжелыми последствиями как падение, травмы головы, конечностей и др.;

У пожилых людей АГ часто носит характер изолированной систолической артериальной гипертонии (ИСАГ). Этот термин используется для характеристики всех больных с систолическим АД (САД) равным или превышающим 140 мм.рт.ст., и диастолическим (ДАД) - ниже 90 мм.рт.ст. Причем, ИСАГ рассматривается не просто как следствие развития атеросклероза аорты, а представляет собой независимый фактор риска развития ИБС, цереброваскулярных заболеваний и, в частности, инсульта. Распространенность ИСАГ растет с увеличение возраста после 60 лет и составляет в этой популяции, по различным данным, от 20 до 41%, и даже до 70%. Наличие ИСАГ ассоциируется с повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний и смертности от них (исследование SHEP, 1991). Впервые в этом исследовании были получены убедительные данные о возможности с помощью антигипертензивных ЛС добиться статистически достоверного снижения развития инсульта на 35% и осложнений ИБС на 25%, по сравнению с группой, не получавшей терапию. В последующем исследовании SHEP (1999) было установлено, что повышение пульсового давления у больных с ИСАГ имело самостоятельное прогностическое значение в предсказании риска развития инсульта или общей смертности. В частности, увеличение пульсового АД на каждые 10 мм.рт.ст. ассоциировалось с увеличением риска инсульта на 11%, общей смертности на 16%. Близкие данные были получены при проведении

Фременгемского, Копенгагенского, MRFIT и др. исследований. Таким образом, пожилые больные вообще и с ИСАГ, в частности, представляют собой группу высокого риска.

Основными задачами лечения является снижение АД до целевого уровня (см. табл. 1), а также воздействие на пораженные органы- мишени и имеющиеся факторы риска, улучшение прогноза качества жизни.

Таблица 1

Целевые уровни АД

Особенности течения АГ	Уровень АД
Общая популяция больных АГ	< 140/90 мм рт.ст.
АГ + сахарный диабет (СД)	< 130/90 мм рт.ст.
АГ + СД Протеинурия > 1 г/сут	< 120/75 мм рт.ст.
АГ + хроническая почечная недостаточность	< 120/75 мм рт. ст.

Проведение только немедикаментозных методов лечения не может гарантировать адекватного контроля АД у пожилых пациентов, поэтому медикаментозную терапию данной категории больных рекомендуется начинать сразу же после установления диагноза АГ.

Приступая к медикаментозному лечению, следует помнить, что фармакотерапия гериатрических пациентов имеет целый ряд особенностей, и это нельзя не учитывать. Лекарственные средства (ЛС) у пожилых могут оказывать непредсказуемое действие, что связано с тем, что фармакодинамика (ФД) и фармакокинетика (ФК) ряда препаратов подвержены значительным возрастным изменениям. ФД гипотензивных ЛС может изменяться вследствие возрастного снижения функции систем, регулирующих уровень АД, и морфологических изменений сердца, сосудов мозга, почек и др., связанных с физиологическим процессом старения. Так, с возрастом снижается активность ренин-ангиотензин-альдостероновой и симпатико-адреналовой систем, изменяется барорефлекторная активность сосудов, уменьшается насосная функция миокарда и эластичность сосудистой стенки, снижается функция почек и нарушается водно-электролитный баланс.

Происходят также изменения ФК ряда ЛС, что связано с нарушением процессов всасывания, распределения, связывания лекарств с белками плазмы крови у пожилых. Так, при старении, изменяется соотношение мышечной массы тела, жира и общего содержания воды. В период с 25 до 60 лет мышечная масса уменьшается

на 20%, количество жира увеличивается на 10-20%, содержание воды снижается на 10-15%, а после 75 лет - на 18-20% (см.табл.2). Как правило, уменьшаются масса и емкость паренхиматозных органов; все это вместе приводит к изменению объема распределения как водо- так и жирорастворимых ЛС.

Таблица 2

Некоторые возрастные изменения, влияющие на фармакокинетику лекарственных средств		
Переменные	**Молодой возраст 20-30 лет**	**Пожилой возраст 60-80 лет**
Вода в организме (% от массы тела)	61	53
Мышечная масса тела (% от массы тела)	19	12
Жиры в организме (% от массы тела)	26-33 (женщины) 18-20 (мужчины)	38-45 (женщины) 36-38 (мужчины)
Альбумин плазмы (г/100 мл)	4,7	3,8
Масса почек (%о т показателя в молодом возрасте)	100	80
Кровоток печени (%от показателя в молодом возрасте)	100	55-60

Наблюдаемые при старении сдвиги в белковом составе крови за счет уменьшения количества альбуминов, с которыми преимущественно связываются ЛС, приводят к увеличению свободной фармакологически активной фракции препарата в крови и повышению его концентрации, вплоть до токсической. В связи с развитием возрастных функционально-органических изменений в печени снижается интенсивность метаболизма ЛС; в почках – замедляется скорость выведения препаратов из организма. Удлиняется период полувыведения ЛС из организма. Всё это приводит к повышению концентрации антигипертензивных ЛС в плазме крови, что может привести к развитию их побочного действия (ПД), а в ряде случаев, и токсических эффектов.

Частота ПД ЛС у пожилых примерно в 1,5-2 раза больше, чем у пациентов молодого и среднего возраста, и достигает 7%-15%, а после 75 лет частота ПД, по некоторым данным, возрастает в 7 раз. У пожилых пациентов значительно чаще, чем у больных молодого и среднего возраста, наблюдается развитие ортостатической, постпрандиальной и постуральной гипотонии при приеме гипотензивных ЛС. Учитывая возможные изменения ФД и ФК ряда ЛС у пожилых и высокую вероятность развития ПД, лечение рекомендуется начинать с малых доз гипотензивных препаратов – в 1,5 –2 раза (на 30-50%)ниже рекомендуемых.

Другой особенностью медикаментозной терапии в этой популяции больных является необходимость постепенного снижения, повышенного АД, поскольку

быстрое и резкое снижение может приводить к уменьшению притока крови к головному мозгу, сердцу, почкам, развитию тромбозов мозговых и коронарных сосудов, появлению почечной недостаточности. Это связано с наличием у таких больных выраженного атеросклероза коронарных, мозговых и почечных сосудов. Чтобы избежать ухудшения перфузии жизненно важных органов, снижение АД до желаемых величин необходимо осуществлять медленно, в течение нескольких недель. Необходимость быстрого снижения АД существует только при симптомах сердечной астмы, нестабильной стенокардии, обострении гипертонической энцефалопатии, подготовке к срочной операции и др. При этом снижение АД рекомендуется проводить в 2 этапа - сначала на 25% от исходного уровня, а затем уже до желаемого.

Независимо от причины развития АГ, большинство авторов рекомендует корригировать повышенное АД ступенчатым способом. Лечение начинают с минимальных доз выбранного гипотензивного препарата, а снижение АД производят медленно из-за высокого риска развития ишемических осложнений. Такая тактика лечения пожилых пациентов позволяет снизить частоту ПД ЛС и осложнений АГ и, следовательно, увеличить продолжительность и качество жизни больных.

Не все группы антигипертензивных препаратов в одинаковой степени пригодны для лечения пожилых пациентов. Одни ЛС не рекомендуются из-за недостаточной эффективности, особенно в качестве монотерапии, другие – из-за плохой переносимости. Например, не следует назначать ганглиоблокаторы, препараты гуанетидинового ряда, так как они вызывают развитие ортостатической гипотонии и других опасных для лиц пожилого возраста ПД.

Пациентам с мягкой и умеренной гипертонией, у которых неэффективны немедикаментозные мероприятия, лечение рекомендуют начинать с минимальных доз одного из препаратов, отнесенных ВОЗ/МОАГ (1999,2003) к препаратам первого выбора (см. табл. 2) При неэффективности монотерапии на 2-3 ступени рекомендуют повышать дозу выбранного препарата до максимальной и/или комбинировать препараты между собой.

Таблица 3

Антигипертензивные препараты первого выбора (по рекомендациям ВОЗ/МОАГ ,1999)	
Группы препаратов	Лекарственные средства
I – Диуретики	Тиазидовые и «тиазидоподобные». Индап и др.
II–Бета-адреноблокаторы	Пропранолол, метапролол, атенолол, бетаксолол, бисопролол, небиволол и др.
III – Антагонисты кальция	Верапамил, дилтиазем, нифедипин, амлодипины и др.
IV – Ингибиторы АПФ	Каптоприл, эналоприл, лизиноприл, периндоприл, моэксиприл и др.
V– Блокаторы рецепторов ангиотензина II	Лозартан, вальсартан, ибресартан и др.
VI – Блокаторы α-	Празозин, доксазозин, теразозин.

адренорецепторов	

Следует отметить, что в рекомендациях JNC-VII блокаторы альфа адренорецепторов отсутствуют.

Мочегонные средства для лечения АГ применяют давно, но сначала их использовали в качестве вспомогательных. Со второй половины 50-х годов прошлого века, диуретики, по словам N.Caplan (Милан,1995), приобрели шанс стать краеугольным камнем антигипертензивной терапии. В настоящее время тиазидные и тиазидоподобные диуретики стали препаратами выбора для длительной монотерапии, особенно у пожилых больных с АГ.

Диуретики первоначально понижают АД за счет увеличения экскреции натрия, уменьшения объема плазмы, внеклеточной жидкости и снижения сердечного выброса. Через 6-8 недель их применения отмечается постепенное уменьшение диуретического действия и нормализация сердечного выброса за счет увеличения концентрации ренина и альдостерона в крови, которые предотвращают дальнейшую потерю жидкости организмом и падение АД при продолжении терапии диуретиками. В этих условиях гипотензивный эффект диуретиков связывают с уменьшением периферического сосудистого сопротивления. Считают, что снижение миогенного тонуса артериол и периферического сопротивления связано с постепенным уменьшением натрия и увеличением калия в сосудистой стенке. Диуретики пропорционально понижают как систолическое, так и диастолическое АД, поддерживают сердечный выброс, не вызывают ортостатической гипотонии. Наиболее часто при лечении АГ используются умеренные диуретики - «тиазиды» (гипотиазид, политиазид, бендрофлюметиазид и др.), и «нетиазиды» - оксадолин, индапамид, клопамид и др. в небольших дозах.

Применение мощных диуретиков («петлевые» - фуросемид, урегит, буметанид, торасемид и др.) у больных АГ вообще и, особенно, пожилого возраста требует большой осторожности. Во-первых, они могут вызвать обезвоживание, гипокалиемию и другие нарушения водно-электролитного баланса, а во-вторых, активацию симпатоадреналовой системы с последующим подъемом АД. «Петлевые» диуретики показаны только в экстренных клинических ситуациях (гипертонический криз, сердечная астма, отек легких).

Калийсберегающие диуретики (верошпирон, триамтерен, амилорид и др.) чаще играют вспомогательную роль. Их обычно назначают совместно с тиазидными и петлевыми диуретиками с целью уменьшения потерь калия. В качестве монотерапии АГ они применяются очень редко.

В пяти многоцентровых рандомизированных исследованиях, проведенных в конце 80-х и начале 90-х годов в США под руководством VASK (Veterans Affeirs Cooperative Group) на большом контингенте больных (12000 человек) была доказана антигипертензивная эффективность тиазидных диуретиков, причем более выраженная у лиц пожилого возраста (55 лет и старше). Адекватная гипотензивная терапия небольшими дозами тиазидовых и тиазидоподобных диуретиков, в целом, хорошо переносится пожилыми пациентами. Имеется ряд работ, указывающих на способность диуретиков вызывать обратное развитие гипертрофии левого желудочка. Доказана более высокая антигипертензивная эффективность тиазидных диуретиков у пожилых больных и женщин по

сравнению с БАБЛ и ИАПФ (T.Morgan и соавт.,1999). Диуретики пролонгируют действие БАБЛ, ИАПФ и БАР, что весьма полезно при комбинированной терапии.

Диуретики относятся к числу достаточно безопасных ЛС при лечении АГ у пожилых. Однако, в ряде случаев возможно развитие нежелательных эффектов: -водно-электролитные расстройства (гипокалиемия, гипомагниемия, гипонатриемия); -нарушение углеводного обмена с развитием гипергликемии, в основном, при применении больших доз у больных с инсулинрезистентным сахарным диабетом; -нарушение липидного обмена с повышением уровня холестерина; - замедление выведения мочевой кислоты с развитием гиперурикемии (у больных с подагрой).

Наряду с диуретиками, препаратами первого ряда для лечения АГ считаются бета-адреноблокаторы (БАБЛ). Они представляют собой довольно неоднородную по фармакологическим эффектам группу ЛС, общим свойством которых является конкурентный антагонизм в отношении β- адренорецепторов. (см. табл.4)

Таблица 4

Классификация β-адреноблокаторов по M.R.Briston(1998)

Поколение	**Свойства**	**Типичный представитель**
Первое	Неселективные: β 1/ β2 = 1	Пропранолол Соталол Тимолол
Второе	Кардиоселективные: β 1/ β2 >10	Метопролол Атенолол Бисопролол
Третье	БАБЛ с вазодилатирующими свойствами	Карведилол Небиволол

Гипотензивное действие БАБЛ связывают с различными механизмами: уменьшение числа сердечных сокращений, сердечного выброса; снижение активности ренина плазмы, уменьшение симпатической иннервации при блокаде центральных бета-адренорецепторов, снижение периферического сопротивления сосудов и др. Считают, что одним из привлекательных свойств БАБЛ является постоянство их гипотензивного эффекта, которое мало зависит от физической активности, положения и температуры тела и может длительно поддерживаться при приеме достаточных доз. Однако, применение БАБЛ в высоких дозах может вызывать развитие побочных эффектов у больных пожилого возраста. Это связано с тем, что с возрастом чаще встречается гипокинетический тип кровообращения; частое сочетание АГ с хроническим обструктивным бронхитом, хроническими неспецифическими заболеваниями легких; атеросклерозом сосудов нижних конечностей. Строгий отбор больных, более частое использование селективных БАБЛ, индивидуальный подбор доз и тщательный контроль позволяют избежать частых ПД. Доказано, что применение БАБЛ у пожилых приводит к достоверному снижению частоты инфарктов и инсультов. В рекомендациях ВОЗ (1990) указывается, что БАБЛ являются препаратами выбора у пожилых при сочетании

АГ со стенокардией, постинфарктным кардиосклерозом (ПИКС), тахиаритмией. Предпочтение в этих случаях имеют селективные БАБЛ – метопролол, атенолол, бисопролол, бетаксолол, небиволол и др., назначаемые в небольших, специально подобранных дозах, или по показаниям. В исследованиях, проведенных М.А.Гуревичем (2002), было показано, что метопролол оказывает антигипертензивное действие у пожилых пациентов (60-75 лет) с АГ и хорошо ими переносится. При добавлении к терапии тиазидовых (гипотиазид 12,5мг/сут) или тиазидоподобных (индапамид 2.5 мг/сут.) снижения АД добились у 65-70% больных. По данным суточного мониторирования имело место снижение как ДАД, так и САД, особенно в дневное время.

В последние годы стали активно использоваться принципиально новые БАБЛ, обладающие сосудорасширяющими свойствами за счет блокады и альфа-адренорецепторов, например, карведилол. При изучении подобных препаратов был установлен ряд дополнительных положительных свойств, таких как, антиоксидантное действие, способность ингибировать пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов, способность уменьшать размеры инфаркта миокарда. Оказывая положительное действие при применении более низких доз чем у молодых, карведилол не вызывал отрицательного влияния на состояние бронхолегочной системы. Отмечено позитивное влияние небивалола (5 мкг) на высоту АД и функцию левого желудочка у пожилых пациентов (55-68 лет)

Как известно, назначение БАБЛ предпочтительно у молодых пациентов с гиперкинетическим типом кровообращения. Однако, обзор литературы показывает, что они достаточно эффективны и у пожилых больных, особенно при сочетании с ИБС, гипомоторной дискинезией кишечника, часто наблюдаемых в данной популяции.

В тех же рекомендациях ВОЗ и МОАГ (1999, 2003) указывается, что лечение АГ у пожилых можно начинать с более низких доз длительно действующих антагонистов кальция (АК) из группы дигидропиридина.

Как известно, блокаторы медленных кальциевых каналов – АК, отличаются друг от друга по химической структуре, фармакологическим особенностям, тканевой селективности (вазоселективность и отношение артерии/миокард) и гемодинамическим эффектам (см. табл. 5). При проведении исследований было установлено, что если у больных молодой возрастной группы эти различия АК существенно не влияют на гипотензивный эффект, то у пожилых – могут оказать несомненное воздействие. Так, например, применение производных дигидропиридина 1 поколения (нифедипин, никардипин) ограничивается из-за возможного развития выраженной артериальной гипотонии, тахикардии, ишемии миокарда, геморрагических осложнений, особенно у гериатрических пациентов. В то же самое время, производные дигидропиридина II и III поколений(амлодипин, фелодипин и др.) способны плавно снижать АД, не вызывая тахикардии и связанных с ней нежелательных эффектов.

Таблица 5

Селективность (сосуды/миокард) и фармакологическое действие различных антагонистов кальция.

Препарат	Коэффициент	Влияние на	Перефери

	селективности (сосуды/миокард)	**ЧСС**	**Сократимость миокарда**	**Проведение в атрио-вентрикулярном узле**	**ческая вазодилятация**
Верапамил	0,92	↓	↓↓	↓↓	↑
Дилтиазем	8,9	↓	↓↓	↓↓	↑
Нифедипин	20	↑	↓	-	↑↑
Нитрендипин	80	↑	↓	-	↑↑
Амлодипин	80	↑	↓	-	↑↑

Примечание: ↓ - снижение (отрицательное действие), ↑ - повышение (положительное действие)

По современным представлениям АК являются специфичными корректорами основного патофизиологического механизма гипертензии - повышения общего сопротивления сосудов, т.к. способны блокировать патологически возрастающий при гипертонии трансмембранный ток ионов кальция в клетках гладкой мускулатуры сосудов. Гемодинамические эффекты АК при АГ выгодно отличаются от других гипотензивных препаратов тем, что они улучшают перфузию жизненно важных органов (сердце, почки, мозг), повышая растяжимость крупных артериальных стволов: аорты, каротидных, церебральных, коронарных и почечных артерий. Повышая перфузию миокарда и улучшая его сократительную функцию АК могут способствовать регрессу гипертрофии ЛЖ.

АК мало влияют на нормальное АД, не вызывают ортостатической и постуральной гипотонии (что особенно важно у пожилых), характеризуются метаболической нейтральностью. Эффективность АК и снижение риска сердечно-сосудистых осложнений в том числе и у пожилых, особенно с ИСАГ были продемонстрированы в многочисленных исследованиях (STONE, INSIGHT, SHELL, ALLHAT, ELSA и др.)

При проведении сравнительных исследований эффективности АК дигидропиридинового (нифидипин SR, исрадипин SRO, амлодипин) и недигидропиридинового (дилтиазем SR) ряда в зависимости от возраста больных АГ, было установлено, что гипотензивный эффект этих препаратов у пожилых выше, чем у молодых пациентов. Так, например дилтиазем в суточной дозе 360 мг, оказался эффективным при монотерапии у пожилых больных с мягкой и умеренной гипертонией в 63% случаев, а в комбинации с гипотиазидом- даже в 90%.

Таким образом, АК могут быть также отнесены к препаратам первого ряда при лечении АГ у пожилых, особенно при наличии ИСАГ, ИБС, таких сопутствующих заболеваний, как сахарный диабет, бронхиальная астма, обструктивный бронхит, подагра, заболевания периферических сосудов.

Согласно последним рекомендациям ВОЗ/МОАГ на первой ступени в качестве монотерапии у пожилых можно использовать ингибиторы

ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ). Большинством авторов ИАПФ рассматриваются как средства выбора, если АГ в пожилом возрасте сочетается с недостаточностью кровообращения, дисфункцией ЛЖ и /или его гипертрофией, постинфарктным кардиосклерозом, сахарным диабетом. К преимуществам ИАПФ относят: достаточную эффективность, низкую частоту ПД, доказанное васкуло- и ренопротективное действие, снижение частоты сердечно-сосудистых осложнений и увеличение продолжительности жизни при длительном применении (результаты крупных исследований SHARP и HOPE). Прогнозируются и новые показания к назначению ИАПФ- предупреждение и лечение атеросклерза.

В настоящее время насчитывается более 30 препаратов данной группы. Они отличаются друг от друга по типу связывания с ангиотензин-превращающим ферментом, фармакокинетическим параметрам и длительности действия. Учитывая различия в особенностях ФК (гидрофильные, липофильные, липофильные пролекарства) при выборе препарата рекомендуется учитывать функциональное состояние элиминирующих органов (печени, почек), нарушение функции которых очень часто встречается у гериатрических пациентов.

Данные литературы об антигипертензивной эффективности различных препаратов этой групп в зависимости от возраста разноречивы. Указывается, что каптоприл и квинаприл оказывают влияние на САД и ДАД вне зависимости от возраста. В то же время, эффективность эналоприла, назначаемого в качестве монотерапии, была несколько выше у больных старше 65 лет по сравнению со средней возрастной группой. Отмечено, что при сочетании ИАПФ с диуретиками происходит значительное улучшение клинического состояния и снижение АД у 87,5% больных. При этом у большинства пациентов наблюдалось корригирующее влияние препаратов на конечный диастолический размер левого желудочка, улучшение параметров центральной и внутрисердечной гемодинамики.

В двух крупных исследованиях, проведенных у пожилых больных с АГ, была выявлена высокая эффективность периндоприла (4мг 1 раз в день)– в 79-94 % случаев. При этом ПД встречались у пожилых (старше 70-80 лет) несколько чаще, чем у более молодых пациентов. Наблюдения показали, что ИАПФ могут быть использованы для длительной терапии (как моно-, так и комбинированной), в данной популяции больных. Начинать терапию ИАПФ у пожилых следует с минимальных доз, постепенно увеличивая их до эффективной. При отсутствии эффекта возможно комбинирование с диуретиками и/или АК. Добавление к терапии ИАПФ диуретиков, АК и /или БАБЛ повышало эффективность терапии с 60-65% до 85%. Благодаря многочисленным позитивным свойствам, ИАПФ могут применяться для лечения осложненных форм АГ, при ее сочетании с хронической сердечной недостаточностью, сахарным диабетом, ИБС, сосудистыми поражениями головного мозга, атеросклерозом, что имеет особое значение при лечении больных пожилого возраста.

В последние годы появилось большое количество работ по использованию блокаторов рецепторов ангиотензина II (АТ1-рецепторов) при лечении АГ у пожилых. Блокаторы (антагонисты) АТ1-ангиотензиновых рецепторов (БАР) были созданы в начале 90-х годов, однако, за короткий срок заняли достойное место среди основных классов антигипертензивных препаратов. Различные препараты БАР отличаются друг от друга по химической структуре, фармакологической

активности, характеру связывания с рецепторами и степени селективности к АТ 1-рецепторам (лозартан, валсалтран, эпросартан, ирбесартан и др.). БАР обладают высокой антигипертензивной активностью и хорошей переносимостью. Снижение АД отмечено у 40-80% пациентов с АГ при монотерапии, а при добавлении диуретиков еще у 15-20%. Причем отмечено, что гипотензивный эффект этих препаратов не зависит от пола и возраста, а прием 1 раз в сутки обеспечивает равномерное снижение АД на протяжении 24 часов.

Максимальный антигипертензивный эффект БАР отмечается не ранее 3-8 недель после начала терапии. При длительном применении БАР вызывают обратное развитие гипертрофии ЛЖ, увеличивают почечный плазмоток, уменьшают протеинурию у больных с АГ и диабетической нефропатией. Они не оказывают неблагоприятного влияния на обмен пуринов, метаболизм глюкозы, липидный состав крови. Частота ПД при их использовании такая же как при применении плацебо.

Мнения различных авторов о применении селективных альфа1-адреноблокаторов (АБ) у больных пожилого возраста разноречивы. Имеются указания на их высокую антигипертензивную активность. Тем не менее, ряд авторов указывает, что альфа1-АБ (празозин, доксазозин, теразозин и др.) часто вызывают слабость и ортостатическую гипотонию, особенно у пожилых пациентов. Короткодействующий препарат празозин не вызывает ремоделирования ЛЖ даже при длительном применении. К положительным свойствам альфа1-АБ относят их способность улучшать мочеотделение у больных с сопутствующей доброкачественной гиперплазией предстательной железы. Селективные альфа1-АБ улучшают липидный состав крови, снижают содержание в крови холестерина. Они также повышают чувствительность тканей к действию инсулина. Доксазозин оказывает длительное антигипертензивное действие – от 18-до 36 часов при приеме 1 раз в сутки. При приеме в утренние часы максимум антигипертензивного действия наблюдается через 5-6 часов – время наиболее угрожаемое для ряда осложнений (мозговой инсульт, инфаркт миокарда и др.). Доксазозин в отличие от празозина не вызывает "эффекта первой дозы " (резкого снижения АД) и при длительном приеме приводит к ремоделированию миокарда. Благодаря своим дополнительным свойствам доксазозин полезен при лечении АГ у больных аденомой предстательной железы, нарушениями эрекции, атерогенной дислипидемией, что наиболее часто отмечается у пожилых и старых людей.

Достаточно высокая антигипертензивная активность наблюдается так же при применении агонистов центральных альфа2-адренергетических рецепторов (метилдопа, клонидин или клофелин, гуанфацин и др). Тем не менее, эти препараты обычно не рекомендуют использовать у пожилых из-за частого развития ПД. Эти препараты часто вызывают сухость во рту, слабость, сонливость, психическую депрессию и нарушение половой функции у пожилых. При лечении клофелином не редко встречается “рикошетная” гипертензия; к тому же он не вызывает обратного развития гипертрофии ЛЖ.

При сравнительных исследованиях различных гипотензивных препаратов у мужчин старше 60 лет проведенных VASK, антигипертензивная эффективность тиазидных и тиазидоподобных диуретиков, БАБЛ, АК, ИАПФ, БАР, альфа1-АР, а также препаратов центрального действия, в общем, была примерно одинаковой.

Однако эти препараты значительно различались между собой по переносимости. Побочные эффекты, потребовавшие отмены препарата, значительно чаще наблюдались при лечении клофелином (14%) и празозином (12%) по сравнению с каптоприлом (7%), плацебо (6%), атенололом (5%), дилтиаземом – ретард (4%) или гипотиазидом (3%) (см. табл. 6). Большинство авторов подчеркивает, что диуретики, АК, ИАПФ, блокаторы АТ 1-ангиотензивных рецепторов выделяются среди других антигипертензивных препаратов не только высокой эффективностью, но и хорошей переносимостью у больных пожилого возраста. БАБЛ недостаточно эффективны у пожилых пациентов и требуют тщательного контроля, а клофелин и празозин плохо переносятся при длительном применении. Следует отметить низкую частоту побочных эффектов умеренных диуретиков, особенно индапа (всего лишь 2%), при достаточной антигипертензивной активности, в том числе у пожилых пациентов.

Таблица 6

Частота побочного действия гипотензивных препаратов, потребовавших их отмены

Препараты	**Частота ПД (%)**	**Примечание**
Клофелин (клонидин)	**14**	Плохо переносится больными при длительном приеме
Празозин	**12**	Плохо переносится больными при длительном приеме
Каптоприл (ИАПФ)	**7**	Достаточно хорошо переносится пожилыми пациентами
Атенолол (БАБЛ)	**5**	При лечении БАБЛ требуется частый контроль пульса, ЭКГ и др.
Дилтиазем-ретард (АК)	**4**	Высоко эффективен и хорошо переносится
Гипотиазид (Диуретики)	**3**	Метаболические ПД не имели клинического значения при дозе не более 25мг
Индап	**2,1**	Метаболически нейтрален

Несмотря на несомненное удобство лечения АГ у пожилых одним антигипертензивным препаратом, достаточно часто монотерапия оказывается неэффективной и требует назначения 2-3 препаратов. Аргументами в пользу комбинированной антигипертензивной терапии в данной популяции больных можно считать следующее:

- второй препарат воздействует на патогенетические механизмы развития АГ, не подавленные первым;
- добавление второго препарата позволяет уменьшить дозу первого и, тем самым, предотвратить развитие ПД;
- имеется возможность достижения антигипертензивного эффекта с помощью меньших доз препаратов.

Комбинировать между собой можно практически все препараты первого ряда, но следует отметить, что присоединение диуретиков, к представителю любого класса приводит к потенцированию антигипертензивного эффекта.

В обширной литературе обсуждается не только антигипертензивная эффективность различных групп препаратов и их комбинаций у пожилых с АГ, но также вопрос до каких цифр следует снижать АД. Ряд исследователей указывает, что у пожилых больных не следует снижать АД в той мере, что и больных моложе 60 лет. Эксперты ВОЗ рекомендуют поддерживать АД у пожилых на уровне 140/90 мм рт.ст. и ниже. Вместе с тем, результаты нескольких ретроспективных исследований указывает на опасность снижения ДАД у некоторых категорий гериатрических больных ниже 85-90мм рт.ст. По наблюдениям Merio снижение ДАД у мужчин старше 65-70 лет сочетается с повышенным риском развития инфаркта миокарда или смерти от ИБС. В двух других исследованиях, напротив, указывается на значительное снижение смертности у больных с сопутствующей ИБС и риска развития повторного инсульта при снижении ДАД ниже 85 мм рт.ст. В любом случае, снижать АД до желаемого уровня у пожилых следует более постепенно, чем у молодых, при постоянном контроле за состоянием больных, уровнем мозгового и коронарного кровообращения, содержанием креатинина и калия в крови.

В ряде случаев возникает необходимость срочного снижения высокого АД для предупреждения таких грозных осложнений, как развитие инсульта, инфаркта миокарда и др., вплоть до летальных исходов. Такая необходимость может возникнуть также при обострении или злокачественном течении гипертонии, преходящей церебральной ишемии, тяжелой гипертонической энцефалопатии, при расслаивании аневризмы аорты, в связи с предстоящей операцией и др.

К сожалению, идеального препарата позволяющего добиться быстрого, плавного и «безопасного» снижения АД не существует, особенно сложной задачей является необходимость быстрого снижения АД у пожилых пациентов, из-за опасности возникновения у них значительного снижения кровотока в жизненно важных органах, постуральной гипотонией и др. Ввиду этого врачам приходиться выбирать наиболее эффективные и безопасные ЛС в каждом конкретном случае.

Для быстрого снижения АД используется следующие препараты:

- Нифедипин (коринфар, кордафен и др.) сублингвально (с/л) (только обычные таблетки) в дозе 5-10 мг, редко 20 мг; - Клофелин (клонидин) 0,1 мг с/л , 0,1-0,2 мг внутрь, 0,1 мг(1 мл 0,01 р-ра) внутримышечно, внутривенно (в/в) струйно или капельно; -Дибазол 1 % р-р 2-4 мл внутривенно или внутримышечно, или 0,5 % р-р 4-8 мл; - Каптоприл 25-50 мг с/л или в/в из расчета 0,5- 1 мг/кг; - Фуросемид в/в 40-180 мг или внутрь 40-240 мг. В более тяжелых случаях, при угрозе развития оттека легких или церебральных нарушений, в/в капельно вводят Нитропруссид натрия из расчета 0,25- 10 мкг/кг/мин в разбавленном виде с помощью специального дозатора. Особенная осторожность требуется при введении препарата пожилым пациентам. Выраженный гипотензивный эффект вызывает в/в введение 2,5 – 5 мг Энаприлата через каждые 6 часов.

Хороший результат наблюдается при применении Лабетолола, который вводят сначала в виде болюса 20-80мг. В течение 2-х минут, с последующим переходом на в/в инфузию со скоростью 0,5- 2 мг/мин, после предварительного разведения 200

мг препарата в 200 мл 5% раствора глюкозы. Лабеталол не вызывает тахикардии и обеспечивает плавное, зависимое от дозы снижение АД. Препарат редко вызывает такие ПД БАБЛ, как развитие сердечной недостаточности и бронхоспазма из-за имеющегося у него дополнительного α- адреноблокирующего действия.

При кризах, возникающих в связи с операцией или у больных с расслаивающейся аневризмой аорты, показано введение β-адреноблокатора ультракороткого действия Эсмолола гидрохларида в/в в дозе 250- 500 мкг/кг/мин в течение 1 мин(болюс) , затем 50-100 мкг/мин в течение 4 минут. При не достаточном эффекте болюс и инфузию можно повторить. Из-за возможного развития гипотонии, необходим мониторинг АД и прекращение введения препарата. У больных с сопутствующей ИБС тяжелые гипертонические кризы лучше купировать в/в капельным введением нитроглицерина (5-100 мкг/мин) с помощью специального дозатора, под постоянным контролем АД.

Пожилым больным следует использовать указанные средства с большой осторожностью, снижая рекомендуемые дозы на 30-50 %, и проводя не прерывный мониторинг АД, ЭКГ, пульса и др.

Как видно из вышеизложенного, фармакотерапия больных АГ пожилого возраста представляет собой сложную задачу и требует индивидуального, грамотного подхода к выбору лекарственного средства или их комбинации, а также режима их дозирования для проведения эффективной и безопасной терапии.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЕ ССЫЛКИ:

1. Аляви А.Л., Арнопольская Д.И. Особенности лечения АГ у больных пожилого и старческого возраста. II межд. семинар «Экологическая геронтология» Сб. научных трудов. Т. 2004
2. Арабидзе Г.Г., Арабидзе Гр.Г. Изолированная систолическая гипертония у пожилых: патофизиология, диагностика и лечение. Рус. Мед. журн. 1996; 4: 217-220
3. Асадов Д.А., Эшдавлатов Б.М. Результаты медико-социального обследования лиц пожилого возраста. Мед. Жур. Узб.№1, 2002, 2-4
4. Гельцер В.И., Котельников В.И., и соавт. Клинико-функциональная оценка гипотензивного эффекта карведилола у лиц пожилого возраста с мягкой и умеренной артериальной гипертонией. Тер. Архив. 2001; 9: 17-22
5. Глезер Г.А. Особенности применения диуретиков у больных пожилого возраста. Тер. Архив. 1993;12:76-78
6. Кац П.С. Мавлянов И.Р., Азимова К.С. Современные аспекты терапии АГ у больных пожилого возраста. Жур. теорет. и клин. медицины, 2003, 2,12-17
7. Курбанов Р.Д. Елисеева М.Р. Клинические аспекты симптоматических АГ., Ташкент. 2004
8. Леонова Л.Б. Белоусов Ю.Б. Возрастные аспекты гипотензивного действия антагонистов кальция у больных артериальной гипертонией. Кардиология. 1999;11:18
9. Мартынов А.И., Остроумова О.Д., Ролин Н.Л. Артериальная гипертония у больных пожилого и старческого возраста: этиология, клиника. Диагностика, лечение. Кардиология.1999;12:71-76

10. Мелентьев А.С., Гасилин В.С., Гусев Е.И. и др. Гериатрические аспекты внутренних болезней. М. 1995:72-79
11. Преображенский Д.В., Сидоренко Б.А., Шатунова И. М., Маренич А.В. Диуретики в лечении артериальной гипертнзии. М. Consilicum Provisorum 1, №2
12. Рекомендации по лечению гипертонии (1999) ВОЗ и международного общества гипертонии. Клин. Фарм. и терапия 1999;8:18-22
13. Сидоренко Б.А., Преображенский Д.В.,Романова Н.Е. и соавт. Гипертоническая болезнь в пожилом возрасте: распространенность, клиническое значение и медикаментозная терапия. 1999;12:71-76
14. Abrams W.B et al The Merck Manual of Geriatrics/ New York, 1995-P 494-513
15. Freis E.D. for the Veterans Affairs Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents/ Veterans Affairs Cooperative Stady Group on Antihypertensive Agents^ Effects of age on treatment results/ Am J Med/1991^ Suppi 3A$205-238.
16. Furberg C.D., pasty B.M., Meyer J.V. Nifidipine. Dose-related increase in mortality in patients with coronary heart disease. Circulation 1995,92:5:1326-1331.
17. Kaplan N.M. Clinical hypertension. 7 edition. Baltimore, 1998
18. Weber M.A.et al Hypertension in the aged. Am J Cardiol 1989:63:25H-32H.