

АРТЕРІАЛЬНА ГІПЕРТЕНЗІЯ В ЛІТНІХ ЛЮДЕЙ: ПАРАДИГМА ЗАСТОСУВАННЯ АМЛОДИПІНУ

Володимир Бобров, Олег Жарінов
Український НДІ кардіології ім. М. Стражеска, м. Київ

Артеріальна гіпертензія (АГ) в осіб віком понад 60—65 років — важлива клінічна і соціальна проблема, оскільки зумовлює особливо вагоме збільшення ризику інсультів, застійної серцевої недостатності, інфаркту міокарда і раптової смерті. Зв'язок АГ із захворюваністю і смертністю від серцево-судинних причин у літніх людей було чітко доведено у класичному Фремінгемському та інших дослідженнях. Якщо у віковій групі 25—34 років небезпека виникнення серцево-судинних ускладнень «м'якої» АГ протягом найближчих 10 років становить менше 1 %, то у віці 65—74 років — перевищує 30 %. Але лікарі довго остерігались активного зниження артеріального тиску (АТ) у літніх хворих, зважаючи на можливі побічні ефекти терапії. І лише протягом останнього десятиріччя було переконливо доведено: так само, як у хворих молодших вікових категорій, у старших осіб нормалізація АТ з допомогою сучасних антигіпертензивних медикаментів є доцільною і дає змогу запобігти багатьом серцево-судинним ускладненням АГ. Мета цієї публікації — розглянути особливості діагностики і диференційованого лікування АГ у літніх пацієнтів, звернути увагу практичних лікарів на переваги і діапазон застосування нового препарату з групи антагоністів кальцію (АК) амлодипіну.

Епідеміологія. Епідеміологічні дослідження свідчать, що середні показники систолічного і діастолічного АТ до досягнення віку 60 років збільшуються; потім діастолічний АТ стабілізується або навіть знижується, тоді як систолічний АТ продовжує зростати. Для старшого віку особливо характерною є ізольована систолічна АГ. В одному з найвідоміших багаточентрових досліджень SHEP (Систолічна гіпертензія у літніх осіб) частка літніх людей з АГ становила 68% (!), в тому числі з ізольованою систолічною АГ — близько 50% усіх випадків АГ.

Етіологія. Подібно до молодших вікових груп, принаймні у 85 % літніх пацієнтів з підвищеним АТ діагностують есенціальну АГ. Найпоширенішою причиною вторинної АГ, яка нерідко виявляється резистентною до лікування, є системний атеросклероз із залученням ниркових артерій. Інші причини — гіпертироз, пухлини, первинний гіперальдостеронізм.

Ізольована систолічна АГ зумовлена артеріосклерозом, зменшенням еластичності судинної стінки, а також порушенням реактивної здатності дрібних резистивних артеріол. Ці фактори сприяють значним коливанням систолічного АТ, особливо у хворих з високими його величинами. Одним із найважливіших механізмів дисбалансу пресорно-депресорних систем є зниження чутливості барорецепторів, яке зумовлює часті зміни АТ з виникненням гіпертензивних кризів та епізодів ортостатичної гіпотензії.

Діагностика й особливості обстеження. АГ у старшому віці діагностують тоді, коли середнє значення трьох вимірів АТ упродовж трьох різних днів становить: систолічного — 140 мм рт. ст. і вище і/або діастолічного — 90 мм рт. ст. і вище. Відповідно, за показниками АТ розрізняють ізольовану систолічну, систоло-діастолічну та діастолічну АГ (остання трапляється нечасто). Рівень АТ 140—160 / 90—95 мм рт. ст. розцінюють як граничну АГ.

Наголосимо, що в літніх осіб нерідко трапляються випадки гіпердіагностики АГ. Є кілька причин хибного діагнозу АГ.

1. Звичайно цифри АТ є більшими при ожирінні, якщо користуватись стандартною манжеткою шириною 12 см; застосування манжетки шириною 18 см дозволяє уникнути гіпердіагностики АГ.

2. «Гіпертонія візиту» — зростання АТ лише в момент реєстрації, реакція на огляд, на кабінет лікаря чи білий халат. Підвищенню АТ сприяє надто швидке його вимірювання, коли не створено спокійних умов для обстеження.

3. У літніх людей нерідко спостерігають склероз плечової артерії. Цю патологію можна виявити пальпаторно, оскільки склерозовану артерію практично неможливо стиснути. З іншого боку, при тривалому анамнезі АГ повинні розвинутися відповідні органи ураження.

АТ у літніх людей потрібно вимірювати на обох руках, і бажано — послідовно, в двох позиціях — сидячи і стоячи, з огляду на значний відсоток пацієнтів з відчутним (більше ніж на 20 мм рт. ст.) ортостатичним зниженням АТ. При обстеженні хворих на АГ старшого віку слід ретельно вислуховувати великі судини: аорту, ниркові, сонні та стегові артерії, на яких при атеросклеротичному ураженні можуть з'являтися шуми. З лабораторних досліджень звертають увагу на спектр ліпідів і концентрацію кальцію в сироватці крові; гіперкальціємія супроводжує гіперпаратироз і метастази злоякісних пухлин у кістки, а також інколи з'являється при тривалому застосуванні діуретиків. Протеїнурія понад 400 мг на добу вимагає диференціальної діагностики з паренхіматозним ураженням нирок. Лужна реакція сечі свідчить про можливість гіпокаліємії або первинного гіперальдостеронізму. Під час огляду окуліста для діагностики ступеня тяжкості АГ важливо відрізнити зміни, зумовлені атеросклерозом, від гіпертензивної ангіопатії судин очного дна. В оцінці гіпертензивного ураження серця методом вибору є ехокардіографія.

Чому необхідно знижувати АТ? Мета антигіпертензивної терапії в літніх осіб — поступове і стійке зниження артеріального тиску до рівня менше 140/90 мм рт. ст. Наголошено, що цієї мети прагнуть досягнути обережно і поступово, забезпечуючи добру переносимість нижчих показників АТ. Сумніви, які були раніше щодо доцільності лікування АГ у літніх осіб, особливо ізольованої систолічної АГ, а також бажаного рівня АТ, зникли після закінчення низки контрольованих досліджень із застосуванням сучасних антигіпертензивних препаратів першого вибору. Зокрема, у дослідженні EWPHE (Європейська робоча група з гіпертензії у літніх осіб) на фоні терапії ризик мозкових інсультів зменшився на 52%, смертність від серцевих причин — на 27%. У згаданому раніше дослідженні SHEP при лікуванні діуретиками і бета-блокаторами частота інсультів зменшилась на 36%, а серцевих ускладнень — на 27%, але без статистично достовірного впливу на загальну і серцеву смертність. У цьому дослідженні було вперше доведено користь антигіпертензивної терапії для хворих віком понад 80 років. У дослідженні STONE (Шанхайське дослідження ніфедипіну в літніх осіб) у хворих, лікованих ніфедипіном пролонгованої дії, ризик інсультів зменшився в 2.3 разу, а загальна смертність — в 1.7 разу порівняно з плацебо.

Наголосимо, що у всіх дослідженнях на фоні антигіпертензивної терапії було досягнуто відчутного зниження кількості мозкових інсультів. Це особливо важливо для України, де цей показник є чи не найбільшим в Європі. Значною мірою це зумовлено неадекватним лікуванням АГ, передусім — у літніх пацієнтів. Водночас наслідки нормалізації АТ у літніх осіб є вражаючими. Хоча відсоткове зниження кількості ускладнень є подібним до такого в молодих людей, вихідна вірогідність цих ускладнень у старшому віці є значно більшою. Відтак якщо для запобігання одному тяжкому ускладненню з боку серцево-судинної системи потрібно адекватно лікувати протягом одного року 1000 молодих людей з АГ, то в старшому віці — лише 50.

Наслідки нормалізації АТ у літніх осіб є вражаючими. Хоча відсоткове зниження кількості ускладнень є подібним до такого в молодих людей, вихідна вірогідність цих ускладнень у старшому віці є значно більшою. Відтак якщо для запобігання одному тяжкому ускладненню з боку серцево-судинної системи потрібно адекватно лікувати протягом одного року 1000 молодих людей з АГ, то в старшому віці — лише 50.

Немедикаментозні заходи. При м'якій або помірній АГ лікування слід почати з немедикаментозних заходів. До них належать зменшення маси тіла при ожирінні, регулярний відпочинок, обмеження в дієті солі та прийому алкоголю, додаткове вживання продуктів,

що містять калій і магній, регулярні аеробні вправи. Ретельне здійснення і тривале дотримання цих заходів зменшує або усуває потребу в медикаментозній терапії. Причому зниження рівня АТ після обмеження вживання солі є відчутнішим у літніх пацієнтів.

Принципи медикаментозної терапії. Застосування антигіпертензивних медикаментів у старшому віці вимагає особливої обережності. Літні пацієнти схильні до значних коливань АТ. Зважаючи на розлади авторегуляції мозкового кровообігу, варто уникати препаратів із сильною та швидкою гіпотензивною дією. Надмірне і раптове зниження АТ у літніх осіб може призвести до ускладнень, зумовлених погіршенням коронарного резерву, видільної функції нирок і зниженням мозкового кровоплину. На фоні прийому медикаментів частіше, ніж у молодших пацієнтів, виникають серцеві аритмії, м'язова слабкість (зумовлені гіпокаліємією), ортостатична гіпотензія, зневоднення; потрібно враховувати також можливість кумуляції препаратів при дисфункції нирок або печінки.

Режим прийому ліків повинен бути якомога простішим, а їх кількість — якнайменшою; відтак оптимальною є монотерапія. Водночас слід зазначити, що співпраця літнього хворого з лікарем звичайно є тіснішою, ніж у молодших пацієнтів.

Особливості гемодинаміки у хворих на АГ старшого віку — зменшення хвилинного об'єму кровообігу, внутрішньосудинного об'єму та суттєве підвищення периферичного судинного опору. У них погіршується кровоплин до нирок, клубочкова фільтрація, знижується активність реніну крові і зростає концентрація норадреналіну. З цього огляду АК та інгібітори конвертази ангіотензину повинні мати переваги над іншими препаратами. Втім, у старшому віці не меншим виявився антигіпертензивний ефект інших традиційних засобів першого вибору, зокрема, діуретиків, бета-блокаторів, альфа-блокаторів, а також поєднання препаратів різних класів між собою і особливо з діуретиками. Зважаючи на різноманітну супутню патологію, у літніх хворих добір терапії звичайно не є емпіричним, а визначається необхідністю корекції супутніх захворювань і наявними протипоказами (таблиця).

Тіазидові діуретики ефективні при монотерапії у 60-70% літніх пацієнтів з АГ. У низці контрольованих досліджень вони виявили здатність достовірно зменшувати вірогідність розвитку серцево-судинних ускладнень, зокрема інсультів. Переваги цих препаратів: корекція супутньої серцевої недостатності, зручне дозування і низька вартість. У більшості хворих достатньо призначити гідрохлоротіазид у дозі 25 мг на добу. Втім, при збільшенні дози до 50 мг зростає схильність до гіпокаліємії. Крім того, при тривалій монотерапії тіазидовими діуретиками підвищується концентрація холестерину атерогеєних ліпопротеїдів низької густини і знижується — антиатерогеєних ліпопротеїдів високої густини. Діуретиків слід уникати при діабеті, подагрі та аденомі простати.

Бета-блокатори (пропранолол, метопролол, атенолол) застосовують у літніх хворих рідше, ніж діуретики. З віком частіше з'являються протипокази до цих препаратів: застійна серцева недостатність, ураження периферичних судин, бронхоспазм, інсулінозалежний цукровий діабет. Водночас бета-блокатори здатні запобігати розвитку гострих порушень коронарного кровообігу і життєво небезпечних аритмій серця. Їх застосування доцільне при стенокардії, після перенесеного інфаркту міокарда, а також при порушеннях серцевого ритму. Побічні ефекти цих препаратів: депресія, втома, похолодання кінцівок, брадикардія.

Антагоністи кальцію, які мають судинорозширюючу дію і зменшують периферичний опір судин, особливо відповідають вимогам лікування АГ у літніх хворих. Переваги АК — збереження на незмінному рівні ниркового і мозкового кровоплину, навіть при зниженому судинному резерві, поступовий і м'який гіпотензивний ефект, відсутність негативного метаболічного впливу. Побічні ефекти цих ліків спричинені вазодилатацією, і більшості з них можна уникнути шляхом застосування препаратів із повільним визволенням діючої речовини. Протипокази до застосування більшості препаратів з цієї групи — тяжка дисфункція міокарда і застійна серцева недостатність.

Цікаво, що при зниженні вірогідності інсультів, зумовлених АГ, на фоні лікування діуретиками і бета-блокаторами зростала частка інсультів атеросклеротичного походження. Натомість

Диференційована терапія антигіпертензивними препаратами першого вибору в літніх осіб

Клінічні особливості	Діуретики	Бета-блокатори	Інгібітори конвертази	АК	Альфа-блокатори
Нема супутніх захворювань	++	+	+	+	+
Дисліпідемія	±	±	+	+	++
Подагра	-	+	+	+	+
Куріння	+	+	+	+	++
Цукровий діабет	±	±	++	+	+
Резистентність до інсуліну	±	±	+	+	+
Стенокардія	+	++	+	++	+
Перенесений інфаркт міокарда	±	++	++	±	?
Серцева недостатність	++	-	++	±	±
Хвороба периферичних артерій	+	-	±*	++	++
Гіпертрофія лівого шлуночка	±	±	++	+	+
Аденома простати	-	+	+	+	++
Синдром Рейно	+	±	+	++	+
Обструктивна хвороба легень	+	-	+	+	+

++ препарати першого вибору; + інші можливі препарати; ± обережно; - звичайно протипоказані;

* у багатьох хворих з ураженнями периферичних артерій є атеросклероз ниркових артерій.

мість ніфедипін пролонгованої дії в дослідженні STONE суттєво зменшив загальну кількість інсультів та інших серцево-судинних ускладнень. Пояснення цьому слід шукати в антиагрегантній і антиатеросклеротичній дії антагоністів кальцію.

Інгібітори конвертази ангіотензину (еналаприл, каптоприл та інші препарати) також характеризуються незначною кількістю побічних ефектів. Вони є визнаними антигіпертензивними засобами першого вибору у хворих з АГ і застійною серцевою недостатністю, цукровим діабетом, систолічною дисфункцією лівого шлуночка після перенесеного інфаркту міокарда, мають ренопротекторну дію, а при тривалому лікуванні АГ забезпечують регрес гіпертрофії серцевого м'яза. Обмеження до застосування інгібіторів конвертази — стеноз ниркових артерій. На фоні прийому цих ліків трапляється також артеріальна гіпотензія, якої можна уникнути шляхом зменшення і титрування доз, а також припинення супутньої терапії діуретиками.

Альфа-блокатори є потужними вазодилататорами і, окрім того, здатні спричиняти ортостатичну гіпотензію, але рідше викликають рефлекторну тахікардію, ніж інші судинорозширюючі засоби. Препарати пролонгованої дії доксазозин (кардура) і теразозин безпечніші, ніж короткодіючий празозин з огляду на постуральне зниження АТ. Суттєва відмінність альфа-блокаторів від усіх інших засобів першого вибору полягає в поліпшенні чутливості тканин до інсуліну та ліпідного профілю: зменшенні концентрації загального холестерину й атерогенного холестерину ліпопротеїдів низької густини і збільшенні “корисних” ліпопротеїдів високої густини. У багатьох літніх чоловіків з АГ доксазозин має ще одну вагому перевагу: він зменшує ступінь обструкції сечовидільних шляхів і є одним з ефективних засобів лікування аденоми простати.

Дуже перспективні антигіпертензивні препарати, які поки що формально не визнані засобами першого вибору, — **антагоністи рецепторів ангіотензину-II** (в Україні відомий перший представник цієї групи ліків — лозартан). За механізмом дії вони подібні до інгібіторів конвертази, але відрізняються від них кращою переносимістю, простотою дозування та ефективністю при одноразовому прийомі.

Парадигма застосування амлодипіну. Антагоністи кальцію — зручні засоби патогенетичного лікування АГ у старшому віці. Вони поліпшують периферичне кровопостачання, позбавлені негативного впливу на вуглеводний і ліпідний обмін. АК чинять сприятливу дію при поширеній у старшому віці супутній патології: стенокардії, цукровому діабеті, бронхіальній обструкції, синдромі Рейно, стеноцичних ураженнях артерій головного мозку та нижніх кінцівок. Цим препаратам не притаманні такі побічні ефекти, як втома і безсоння. Вони є одними з найефективніших антигіпертензивних засобів при характерній для літніх осіб низькоренівовій АГ, а також у пацієнтів з ожирінням.

Найчастіше вживані серед АК — похідні дигідропіридину (підгрупа ніфедипіну), які відрізняються селективним впливом на гладку мускулатуру судин. Терапевтичний ефект цих ліків зумовлений вазодилатацією і зниженням післянавантаження на серце; при цьому скоротливість міокарда страждає незначно, а частота серцевих скорочень залишається незмінною або навіть зростає. Особливості другого покоління похідних дигідропіридину: більша тривалість дії, менша симпатоадреналова активація, а також селективність до певних судин: коронарних (амлодипін, лацидипін, нісолдипін) або церебральних (німодипін).

Амлодипін (відомий в Україні під назвою **норваск** виробництва корпорації Pfizer, США) — вазоселективний антагоніст кальцію другого покоління, який на відміну від інших АК забезпечує дилатацію артеріол без погіршення систолічної функції лівого шлуночка. Зважаючи на цю особливість, амлодипін є безпечним засобом корекції АГ і стенокардії навіть у хворих з дисфункцією лівого шлуночка і застійною серцевою недостатністю (Медицина світу. — 1997. — Том 2, Ч. 6. — С. 320—321).

Однією з найважливіших характеристик антигіпертензивних медикаментів є їх середній гіпотензивний ефект перед прийомом чергової дози. Вплив багатьох із поширених короткодіючих препаратів, особливо при застосуванні у високих дозах, може зберігатися до часу

Особливості фармакокінетики і переваги клінічного застосування амлодипіну в літніх осіб

Особливості фармакокінетики	Переваги клінічного застосування
Поступове зростання концентрації амлодипіну в плазмі крові	зменшення частоти побічних ефектів, зумовлених вазодилатацією і швидким зниженням АТ, зокрема, рефлекторної тахікардії
Висока біодоступність, яка не змінюється після прийому їжі	передбачувана ефективність
Лінійна залежність між дозою і фармакокінетичними параметрами	достовірність і передбачуваність гемодинамічних ефектів
Великий об'єм розподілу в тканинах і повільне виведення	можливість одноразового застосування, висока "податливість" до лікування, немає "синдрому відміни"
Відсутність фармакокінетичної взаємодії при одночасному призначенні інших препаратів, які зв'язуються з білками	безпека комбінованого лікування
Незначні коливання концентрації в плазмі крові	м'який контроль АТ, зниження ризику ускладнень АГ
Фармакокінетика суттєво не змінюється з віком	не вимагається корекція доз у літніх осіб
Екскреція нирками не відіграє суттєвого значення в елімінації	не вимагається корекція доз при порушеній функції нирок

наступного прийому. Але при цьому на піку концентрації та ефективності ліків трапляється надмірне зниження АТ, особливо небезпечно для літніх хворих. Для амлодипіну не властива швидка пікова дія, яка потім так само швидко зникає. Його ефект досягається поступово і зберігається тривало, а коефіцієнт Т/Р* при амбулаторному моніторингу АТ на фоні лікування АГ становить не менше 60—70%. Застосування амлодипіну дає змогу захистити серце і судини в ранкові години — час припинення антигіпертензивної та антиангінальної дії більшості ін-

*Для оцінки добових коливань ефективності антигіпертензивної терапії при добовому моніторингу АТ запроваджено стандарт — коефіцієнт мінімум/максимум гії (*trough/peak, T/P*), який оптимально повинен перевищувати 50—60%. Високий коефіцієнт Т/Р свідчить про тривалу і стійку антигіпертензивну дію препарату, що зумовлює краще співвідношення користі і ризику при тривалому лікуванні АГ порівняно з короткодіючими ліками, забезпечує ефект протягом 24 годин і більше, причому при випадковому пропуску чергової дози синдрому відміни немає. Адекватний Т/Р сприяє також зменшенню кількості побічних ефектів антигіпертензивних засобів і досягненню податливості до лікування. Натомість препарати з низьким коефіцієнтом Т/Р, тобто значними коливаннями гіпотензивного ефекту (наприклад, ніфедипін і каптоприл), чудово підходять для зняття гіпертензивних кризів, проте при тривалій підтримуючій терапії можуть спричинити навіть збільшення добової варіабельності АТ, особливо у літніх хворих. При цьому часто й відчутно змінюється кровопостачання життєво важливих органів, і шкода терапії нерідко перевищує ризик. Далеко не всі поширені антигіпертензивні медикаменти, які застосовуються для підтримуючої терапії АГ в амбулаторних умовах, мають адекватний показник Т/Р; це стосується навіть деяких препаратів з груп АК та інгібіторів конвертази ангіотензину, рекомендованих для прийому один раз на добу.

ших препаратів, коли суттєво зростає небезпека інфаркту міокарда, гострих порушень мозкового кровообігу й життєво небезпечних аритмій серця.

Наголосимо, що з огляду на добру переносимість при тривалому прийомі амлодипін видається оптимальним засобом тривалого амбулаторного лікування АГ, а не зняття гіпертензивних кризів. Кількість побічних ефектів амлодипіну була значно меншою, ніж в інших АК. Дуже рідко виникали болі голови, серцебиття і почервоніння обличчя; втім, у 15% хворих не вдалося уникнути пастозності або набряків нижніх кінцівок, зумовлених потужною судинорозширюючою дією препарату. У багатьох літніх пацієнтів амлодипін виявився ефективним засобом корекції м'якої і помірної АГ — саме в тих випадках, коли бажаною була монотерапія, причому за умови нейтрального впливу ліків на метаболізм. Водночас у випадках тяжкої АГ ми успішно поєднували цей препарат з іншими засобами першого вибору: діуретиками, бета-блокаторами та інгібіторами конвертази. Дуже важливими для забезпечення доброї податливості до лікування в старшому віці є простота і зручність добору дози амлодипіну (2.5—10 мг один раз на добу), а також передбачувана ефективність, яка не залежить від прийому їжі. Переваги клінічного застосування амлодипіну в літніх осіб зумовлені унікальними особливостями його фармакокінетики (таблиця).

Отже, амлодипін — зручний для пацієнтів старшого віку, ефективний і перспективний гіпотензивний препарат, який відповідає парадигмі тривалого профілактичного лікування АГ. Фармакокінетичні особливості амлодипіну забезпечують поступове і стійке зниження АТ, збереження антигіпертензивної ефективності при одноразовому прийомі протягом усієї доби, добру податливість до лікування і поліпшення якості життя літніх хворих з АГ.

P.S. Автори користуються нагодою і висловлюють щиру вдячність корпорації “Pfizer” (США), яка безплатно надала лікарям і пацієнтам в Українському НДІ кардіології ім. М.Стражеска і багатьох інших клініках України значну кількість препарату амлодипін (норваск), сприяючи за складних економічних обставин здійсненню наукових досліджень.