

# Раціональна антигіпертензивна терапія пацієнтів старших вікових груп

О.М. Ковальова

Харківський національний медичний університет

Стаття присвячена питанню ведення осіб старших вікових груп з артеріальною гіпертензією з наголосом на фармакологічне лікування. Для обґрунтування вибору антигіпертензивного препарату на підставі принципів доказової медицини наведено результати рандомізованих контрольованих клінічних досліджень із залученням хворих похилого і старечого віку з артеріальною гіпертензією. Згідно з проведеними систематичними оглядами та метааналізами в порівняльному аспекті представлено ефекти різних класів антигіпертензивних препаратів щодо впливу на серцево-судинні події при лікуванні цієї категорії пацієнтів. Рекомендації стосовно раціональної фармакотерапії артеріальної гіпертензії з урахуванням вікових особливостей хворих надано з варіантних позицій відповідно до настанов провідних експертів та міжнародних організацій – Європейського товариства кардіологів, Європейського товариства фахівців з гіпертензії, Американського товариства фахівців з гіпертензії, робочої групи Європейського товариства фахівців з гіпертензії та Товариства гериатричної медицини Європейського Союзу з ведення артеріальної гіпертензії в пацієнтів старечого віку, Канадського освітнього проекту з гіпертензії, Американської колегії терапевтів і Академії сімейних лікарів, Національного інституту охорони здоров'я та вдосконалення медичної допомоги Великої Британії. Узагальнено тактику лікування пацієнтів похилого і старечого віку з артеріальною гіпертензією.

**Ключові слова:** артеріальна гіпертензія, пацієнти старших вікових груп, рандомізовані контрольовані клінічні дослідження, антигіпертензивні препарати.

Згідно з епідеміологічними та клінічними спостереженнями артеріальну гіпертензію (АГ) реєструють у 30–45 % осіб у загальній популяції і у 80 % у популяції осіб похилого віку [19]. З огляду на встановлені факти щодо подовження тривалості життя людей у розвинених країнах, слід очікувати до 2025 р. акумуляцію хворих з АГ у старших вікових групах, які можуть становити до однієї третини популяції [24].

АГ визнано безперечним фактором ризику виникнення інфаркту міокарда, інсульту, серцевої недостатності, захворювань периферичних артерій, аневризми аорти, частота яких значно переважає в осіб похилого та старечого віку порівняно з хворими молодшого віку. У пацієнтів віком понад 60 років також часто реєструють інші фактори ризику серцево-судинних захворювань, а саме –

ожиріння, цукровий діабет, дисліпідемію. Ускладнення АГ негативно впливають на якість і тривалість життя осіб похилого та старечого віку, створюють соціальні проблеми і є потужним аргументом необхідності контролю артеріального тиску (АТ) у цієї категорії хворих [7].

Глобальні розробки щодо лікування АГ ґрунтуються на досягненнях учених, які визначили патофізіологічний каскад підвищеного АТ, що стало запорукою створення патогенетично обґрунтованих антигіпертензивних препаратів. Разом з тим, великий спектр лікарських засобів на фармацевтичних ринках, значний обсяг медичної інформації в монографіях та журналах не дають практичному лікарю повною мірою достовірних настанов для раціональної фармакотерапії АГ в осіб старших вікових груп. Попри наявність науково

обґрунтованих пропозицій стосовно тактики лікування підвищеного АТ, існують розбіжності в рекомендаціях різних міжнародних організацій і поглядах окремих експертів стосовно вибору того чи іншого класу антигіпертензивних засобів у хворих різних вікових категорій. Слід зазначити, що ці розбіжності обумовлені також відсутністю чіткої уніфікації вікових меж, що підтверджується зміною офіційних вікових норм. Відповідно до класифікації Всесвітньої організації охорони здоров'я виділяють такі градації віку: середній вік – 44–60 років, похилий вік – 60–75 років, старечий вік – 75–90 років і довгожителі – після 90 років.

### **Ефекти різних класів антигіпертензивних препаратів при лікуванні хворих похилого віку згідно з результатами рандомізованих досліджень**

Безперечно, актуальним є питання – який саме препарат/препарати з антигіпертензивним ефектом доцільно призначати хворому віком більше 65 років? Для відповіді на такі запитання вкрай важливою є сформована концепція доказової медицини, що базується на наукових засадах епідеміологічної кардіології і передбачає отримання, аналіз, узагальнення й інтерпретацію наукової інформації на підставі проведення широкомасштабних досліджень ефективності та безпечності медичних втручань. Серед клінічних випробувань найбільш вагомим джерелом достовірної інформації вважаються рандомізовані контрольовані клінічні дослідження і проведені на їх підставі метааналіз, який за допомогою статистичних інструментів узагальнює результати кількох аналогічних незалежних досліджень.

Таким чином, вагомим критерієм ведення хворих похилого віку з АГ є результати рандомізованих клінічних досліджень. Слід зазначити, що при формуванні груп з метою визначення антигіпертензивної ефективності препаратів хворі похилого віку, як правило, не були залучені до більшості досліджень. Але в деяких рандомізованих клінічних дослідженнях були сформовані підгрупи хворих похилого, дуже похилого віку і навіть столітні особи (octogenarians). Перелік контрольованих рандомізованих клінічних досліджень за участю хворих з АГ похилого та старечого віку наведено в таблиці.

Якщо оцінювати категорії хворих, залучених у дослідження, то привертає увагу відсутність уніфікації стратифікації пацієнтів відповідно до віку. Це положення відзначили автори систематизованого огляду національних і міжнародних рекомендацій 2009–2014 рр. у базах Medline, Google, and Google

Scholar, присвячених лікуванню неускладненої АГ у хворих похилого віку [1]. У публікації відзначається, що майже в половині рекомендацій до категорії похилого віку відносять осіб віком 80 років і старших, у 6 рекомендаціях – віком понад 65 років, у двох рекомендаціях – віком понад 60 років. Американське товариство фахівців з гіпертензії та Міжнародне товариство фахівців з гіпертензії виділяють групу хворих «від середнього до похилого віку» з межами 55–80 років. Європейське товариство кардіологів та Британське товариство охорони здоров'я в рекомендаціях ідентифікують осіб віком менше і більше 80 років.

Згідно з публікаціями, антигіпертензивними препаратами, що найчастіше призначаються для лікування АГ у хворих похилого віку, є інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ) і блокатори рецепторів ангіотензину II (БРА), блокатори кальцієвих каналів (БКК), тіазидні та тіазидоподібні діуретики, β-адреноблокатори.

**Інгібітори АПФ** рекомендуються як препарати першої лінії для початку лікування хворих з АГ похилого віку. Епідеміологічні та клінічні дослідження довели їх різнобічні сприятливі ефекти, а саме – позитивний вплив на перебіг АГ, особливо при цукровому діабеті, серцевій недостатності. Інгібітори АПФ знижують смертність хворих із дисфункцією лівого шлуночка, які перенесли інфаркт міокарда, також мають додаткові, дуже важливі ефекти – специфічне зниження протеїнурії, уповільнення прогресування хронічної хвороби нирок – діабетичної нефропатії та гіпертензивного нефросклерозу [29]. Ефективність і безпечність інгібіторів АПФ у осіб старших вікових груп було доведено в дослідженні HOPE, до якого було залучено 9297 хворих віком понад 55 років з цукровим діабетом та іншими факторами ризику, серед них було 60 % осіб з АГ, рандомізованих на групи. В одній групі хворі протягом 5 років отримували раміприл (10 мг на добу), в другій – плацебо. У кінці спостереження в групі застосування раміприлу зафіксували статистично значуще зниження загальної смертності на 16 %, серцево-судинної смертності на 26 %, інсульту на 32 % і серцевої недостатності на 23 % порівняно з показниками групи плацебо [36]. Дослідження ANBP2 було проведено в Австралії за участю 6083 пацієнтів з АГ похилого і старечого віку, які були рандомізовані на дві групи, одна з яких отримувала еналаприл, друга – гідрохлоротіазид [34]. Після закінчення дослідження не виявлено різниці щодо ступеня зниження АТ в обох групах, але пацієнти, які отримували еналаприл, мали менше серцево-судинних подій порівняно з особами, які лікувалися діуретиком. Серед можливих механізмів позитивних ефектів розглядається здатність інгібіторів

Таблиця

**Контрольовані рандомізовані клінічні дослідження за участю хворих з артеріальною гіпертензією похилого та старечого віку**

| Дослідження   | Скорочена назва        | Контингент хворих                                | Вік хворих               |
|---|------------------------|--|--------------------------|
| The Systolic Hypertension in the Elderly Program  | SHEP                   | Ізольована систолічна АГ                         | ≥ 60                     |
| The Hypertension in the Very Elderly Trial  | HYVET                  | АГ   | ≥ 80                     |
| Heart Outcomes Prevention Evaluation  | HOPE                   | Хворі з АГ<br>з дуже високим ризиком             | ≥ 55                     |
| The Swedish Trial in Old Patients with Hypertension   | STOP-Hypertension      | АГ   | 70–84                    |
| The recent Valsartan in Elderly Isolated Systolic Hypertension study  | VALISH                 | АГ   | Середній вік<br>76       |
| The Second Australian National Blood Pressure Study   | ANBP2                  | АГ   | 65–84                    |
| The treatment of hypertension in elderly patients the Losartan Intervention for End point Reduction in Hypertension | LIFE                   | АГ   | 55–80                    |
| The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly   | SCOPE                  | АГ   | 70–89                    |
| The Systolic Blood Pressure Intervention Trial  | SPRINT Eldery subgroup | АГ   | ≥ 75                     |
| The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial                                     | ALLHAT                 | АГ та серцево-судинні фактори ризику             | Середній вік<br>67 років |
| The Predictive Values of Blood Pressure and Arterial Stiffness in Institutionalized Very Aged Population            | PARTAGE                | 80 % хворих отримували антигіпертензивну терапію | 80 років і старші        |
| The Avoiding Cardiovascular Events through Combination Therapy in Patients Living with Systolic Hypertension        | ACCOMPLISH             | АГ   | Середній вік<br>68 років |
| Systolic Hypertension in Europe   | Syst-Eur               | АГ   | Середній вік<br>76 років |
| The International Verapamil SR/Trandolapril study   | INVEST                 | Ішемічна хвороба серця та АГ                     | Понад<br>66 років        |
| Study of Effects of Nebivolol Intervention on Outcomes and Rehospitalization in Seniors With Heart Failure          | SENIOR                 | АГ, серцева недостатність                        | ≥ 70                     |

АПФ зменшувати оксидативний стрес, запалення, здійснювати релаксацію гладеньком'язових елементів судинної стінки [27].

**Блокатори рецепторів ангіотензину II** є також препаратами першого ряду для лікування гіпертонічної хвороби в осіб похилого віку. Селективна блокада рецепторів ангіотензину II впливає на всі відомі ефекти стосовно кардіоваскулярного і кардіоренального гомеостазу. Блокада рецепторів ангіотензину II викликає вазодилатацію, знижує секрецію вазопресину, продукцію та секрецію альдостерону і таким чином знижує АТ. Серед додаткових властивостей БРА слід відзначити поліпшення результатів лікування при серцевій недостатності. БРА ефективні для лікування

гіпертонічної хвороби, яка є коморбідним станом при цукровому діабеті.

Ефективність БРА вивчали в дослідженнях LIFE, SCOPE. У дослідження LIFE залучили 9193 пацієнтів віком 55–80 років з АГ та гіпертрофією лівого шлуночка згідно з електрокардіографічним обстеженням. Хворі отримували лозартан або атенолол. Хоча рівень зниження АТ був однаковим в обох групах пацієнтів, частота серцево-судинної смертності, інсульту та інфаркту міокарда була знижена на 13 % більше в групі хворих, які отримували лозартан, порівняно з хворими, які застосовували атенолол [16].

У дослідження SCOPE було залучено 4964 пацієнтів переважно старечого віку із систолічним

АТ 160–179 мм рт. ст. та/або діастолічним АТ 90–99 мм рт. ст. Хворі були рандомізовані в групи застосування кандесартану або плацебо, термін спостереження – 3,7 року. Зниження АТ у групі кандесартану становило 21,7/10,8 мм рт. ст. зі статистично значущим зменшенням частоти нефатального інсульту і тенденцією до зменшення частоти фатального інсульту [18]. У дослідженні VALISH у 3000 пацієнтів переважно старечого віку з ізольованою АГ вивчали оптимальний рівень АТ, досягнутий при лікуванні валсартаном, для мінімізації серцево-судинних захворювань і смертності [35]. Встановлено, що систолічний АТ у межах 130–144 мм рт. ст. у процесі лікування валсартаном асоціюється зі зниженням частоти серцево-судинних подій та смертності. Для порівняльної оцінки ефективності й переносимості інгібіторів АПФ і БРА проведено подвійне сліпе дослідження за участю пацієнтів з АГ віком 65 років і старших [1]. На підставі рандомізації пацієнти поділені на групи: в першій групі хворі приймали ірбесартан у дозі 150 мг на добу, в другій – еналаприл у дозі 10 мг на добу. Після 8-тижневого лікування встановлено, що обидва препарати були ефективними щодо зниження АТ, але ірбесартан мав кращу переносимість у пацієнтів з АГ похилого віку у зв'язку з відсутністю такого побічного ефекту, як кашель, що характерно для інгібіторів АПФ.

**Діуретики** залишаються незмінними препаратами для лікування АГ, починаючи з 1960 р., коли вони були вперше запроваджені як антигіпертензивні ліки. Їх ефективність стосовно запобігання серцево-судинній захворюваності та смертності доведено в багатоцентрових дослідженнях і метааналізах. Діуретики зменшують внутрішньосудинний об'єм, периферичний опір судин і, як наслідок, приводять до зниження АТ більше ніж у 50 % хворих. Відповідно до рекомендацій експертів JNC-7, клінічних рекомендацій з АГ Європейського товариства фахівців з гіпертензії та Європейського товариства кардіологів (2013, 2018, 2020) тiazидні й тiazидоподібні діуретики пропонуються як препарати першого ряду в лікуванні АГ в осіб похилого віку, як монотерапія або в комбінації з іншими антигіпертензивними препаратами, оскільки в міжнародних дослідженнях переконливо доведено їх здатність зменшувати частоту виникнення кардіо- та цереброваскулярних подій, ниркових ускладнень у хворих похилого віку. Ці ефекти тiazидних діуретиків показані в дослідженні SHEP, до якого було залучено 4736 пацієнтів похилого віку із систолічним АТ  $\geq 160$  мм рт. ст. та діастолічним АТ  $< 90$  мм рт. ст. і рандомізовано на групи відповідно до отримання або хлорталідону, або плацебо. У групі хворих, які лікувалися тiazидним діуретиком, порівняно з групою плацебо вста-

новлено зменшення рівня АТ, що привело до статистично значущого зниження частоти виникнення інсульту, ішемічної хвороби серця, хронічної серцевої недостатності.

У масштабне дослідження ALLHAT, яке демонструє ефективність тiazидних діуретиків у хворих з АГ похилого віку, було залучено 42 418 осіб. Усі хворі були рандомізовані на групи відповідно до антигіпертензивного препарату: тiazидний діуретик (хлорталідон),  $\beta$ -адреноблокатор (атенолол), БКК (амлодіпін), інгібітор АПФ (лізиноприл),  $\alpha$ -адреноблокатор (доксазозин). У групі хворих, які отримували доксазозин, дослідження було припинено у зв'язку з високою частотою побічних ефектів. У групі застосування діуретика виявлено зниження частоти виникнення серцевої недостатності порівняно з групою застосування БКК, зниження комбінованих серцево-судинних подій порівняно з групою застосування інгібіторів АПФ. Дослідження ALLHAT надало докази того, що невеликі дози хлорталідону ефективні у хворих з АГ похилого віку [2].

Індапамід, нетiazидний діуретик, метаболічно нейтральний, не впливає на рівень сечової кислоти, не призводить до гіпонатріємії, використовувався в деяких дослідженнях із залученням пацієнтів похилого віку (HYVET, PROGRESS). Результати дослідження HYVET оприлюднено у 2008 р. у публікації, яка представляла вплив індапаміду на рівень АТ і кінцеві точки у вигляді фатального та нефатального інсульту в пацієнтів з АГ старечого віку з систолічною і діастолічною АГ, ізольованою систолічною АГ. Хворі групи порівняння отримували плацебо [5]. Встановлено зниження АТ у групі лікування індапамідом порівняно з групою плацебо (143/78 проти 158/84 мм рт. ст.).

Показанням до призначення петльових діуретиків є в більшості випадків серцева недостатність. У похилому віці ці препарати здатні за короткий термін значно знижувати АТ, що може призвести до падіння і травмування хворого [9]. Для запобігання таким ускладненням бажано титрувати препарат, поступово підвищувати дозу, за можливості провести добове моніторування АТ і контроль лабораторних показників.

**Блокатори кальцієвих каналів (БКК)** – це група ліків з різноманітним впливом на міокард, синусовий вузол, атріовентрикулярну провідність, периферичні артерії та коронарну циркуляцію.

Згідно з рекомендаціями Американського товариства кардіологів БКК пропонуються як препарати першого ряду для лікування осіб похилого віку в клінічних ситуаціях, коли є протипоказання для призначення діуретиків [3]. Обґрунтуванням для призначення БКК служить той факт, що при

АГ першочерговим стимулом ремоделювання міокарда і формування гіпертензивного серця є підвищена жорсткість тканин, що призводить до діастолічної дисфункції. Фармакологічна характеристика БКК – вплив на здатність до вазодилатації – відіграє позитивну гемодинамічну роль, зокрема впливає на підвищений АТ. БКК мають широкий спектр клінічних показань і патогенетично обґрунтовані для лікування хворих з АГ з коморбідними станами, які спостерігаються в осіб похилого віку – стенокардія, суправентрикулярні аритмії. БКК метаболічно нейтральні, тому призначаються хворим з АГ із супутнім цукровим діабетом. Але потрібно пам'ятати, що верапаміл і дилтіазем можуть провокувати блокаду серця в осіб похилого віку з дефектами провідної системи серця.

Ефективність і безпечність БКК для хворих з АГ доведено в дослідженні Syst-Eur (Systolic Hypertension in Europe), до якого було залучено більш ніж 4600 пацієнтів переважно старечого віку з ізольованою АГ. Пацієнти були поділені на дві групи, одна з яких отримувала дигідропіридин нітрендипін, а друга – плацебо. Дослідження було припинено раніше від запланованого терміну внаслідок отримання позитивних результатів: статистично значуще зниження (на 42 %) частоти виникнення інсульту, фатальних і нефатальних кардіальних кінцевих точок, включаючи раптову смерть. Автори провели розрахунки, відповідно до яких лікування 1000 хворих протягом 5 років за такою схемою може попередити 29 інсультів і 53 головні серцеві події [30]. Результати рандомізованих досліджень дали підстави для визнання пріоритетності призначення дигідропіридинових БКК для лікування АГ у осіб старших вікових груп [1].

**Бета-адреноблокатори** внесено до схеми лікування хворих з АГ, але переваги застосування цих препаратів у хворих старших вікових категорій із неускладненою АГ не знайшли підтвердження в деяких міжнародних багатоцентрових дослідженнях. Так, метааналіз 10 досліджень, що порівнював ефективність β-адреноблокаторів і діуретиків у осіб віком понад 60 років, показав, що у двох третин хворих, які отримували діуретики, АГ була контрольована при монотерапії. Діуретики були ефективнішими щодо клінічних виявів та попередження несприятливих серцево-судинних подій [20].

При спостереженні за хворими похилого віку встановлено, що частота скорочень серця понад 79 за 1 хв є предиктором зростання частоти виникнення як серцевої, так і загальної смертності, тому було зроблено припущення, що призначення β-адреноблокаторів приведе до зниження смертності в популяції хворих на АГ. У дослідження INVEST було залучено більше 22 576 пацієнтів

похилого віку з АГ, що були рандомізовані на групи хворих, які отримували впродовж двох років β-адреноблокатор атенолол або БКК верапаміл [8, 13]. Хоча у хворих, які застосовували β-адреноблокатор, зменшилася частота скорочень серця і був однаковий антигіпертензивний ефект порівняно з хворими, які лікувалися верапамілом, але різниці між групами щодо кількості випадків смерті від інфаркту міокарда не виявлено. У атенололу зафіксовано менший протективний ефект щодо інсульту. Метааналіз 147 рандомізованих досліджень показав, що β-адреноблокатори також ефективні, як і інші класи антигіпертензивних препаратів, у запобіганні серцевим подіям та високо-ефективні в пацієнтів з перенесеним інфарктом міокарда і серцевою недостатністю [15].

У низці публікацій подаються застереження щодо застосування β-адреноблокаторів у когорті хворих з АГ похилого віку у зв'язку з імовірністю небажаних побічних ефектів. Потрібно пам'ятати, що перша генерація β-адреноблокаторів асоціюється з дисліпідемією, дисглікемією. У дослідженні INVEST у групі хворих, які отримували атенолол, встановлено більшу частоту вперше діагностованого цукрового діабету, але такого побічного ефекту не зафіксовано в небівололу, більше того, в цього препарату виявлено додаткові позитивні клінічні ефекти при лікуванні хворих з АГ і серцевою недостатністю, що було підтверджено в дослідженні SENIOR [33].

**Альфа-адреноблокатори** корисні для хворих з АГ при супутній гіпертрофії простати з урологічними симптомами, але вони здатні викликати ортостатичну гіпотензію, тому застосування цих препаратів у хворих віком понад 60 років обмежено. Гідралазин може призводити до затримки рідини, рефлекторної тахікардії, передсердних аритмій, тому також не рекомендується для застосування в осіб старших вікових груп у вигляді монотерапії.

**Агоністи симпатичної нервової системи центральної дії** (клонідин) недоцільно призначати пацієнтам похилого віку, тому що ці препарати викликають пригнічення настрою, брадикардію. Раптова відміна препаратів здатна спричинити підйом АТ, тахікардію, що підсилює ішемію органів і погіршує функцію серця.

**Інгібітори реніну.** Ефективність аліскірену, прямого інгібітора реніну в місці його активації, була оцінена в деяких дослідженнях: APOLLO (Aliskiren Prevention of Later Life Outcomes trial), ALOFT (Aliskiren Observation of Heart Failure Treatment), AGELESS (Aliskiren for Geriatric Lowering of Systolic Hypertension) [25].

До дослідження AGELESS був залучений 901 пацієнт віком ≥ 65 років із систолічним АТ ≥ 140

мм рт. ст. Пацієнти були рандомізовані відповідно до застосування раміприлу або аліскірену. Після лікування впродовж 12 тиж хворі, які отримували аліскірен, не мали клінічних переваг порівняно з хворими, які отримували раміприл. Після продовження лікування до 36 тиж деяким хворим, у яких застосовували аліскірен, потрібно було додатково призначити гідрохлоротіазид або амлодипін [11]. Метою дослідження APOLO було встановлення ефектів аліскірену в дозі 300 мг з оптимальним додаванням інших антигіпертензивних препаратів порівняно з плацебо впродовж 5 років лікування 11 000 похилих пацієнтів із систолічним АГ 130–160 мм рт. ст. У зв'язку з тим, що дослідження було достроково завершено спонсором, кількість пацієнтів була зменшена до 1759 осіб з тривалістю спостереження 0,6 року, при цьому відбулося припинення прийому аліскірену у хворих із цукровим діабетом, які приймали інгібітор АПФ або БРА [31]. Н. Mizuno та співавтори порівнювали ефективність комбінації аліскірену й амлодипіну (в дозі 150–300/5 мг) та монотерапії амлодипіном у дозі 10 мг у популяції хворих з АГ похилого віку [23]. У пацієнтів було встановлено однаковий профіль зниження АТ, але для комбінації препаратів зафіксовано менш виражений ефект зниження ранкового АТ порівняно з високою дозою амлодипіну [23].

### **Який антигіпертензивний препарат доцільно призначати хворим похилого віку з підвищеним артеріальним тиском згідно з рекомендаціями міжнародних організацій?**

Вік людини розглядається як один із факторів серцево-судинного ризику, тому що в процесі старіння відбуваються інволютивні морфологічні, метаболічні й гемодинамічні зміни, які збільшують частоту виникнення АГ, ішемічної хвороби серця та цереброваскулярної патології саме серед хворих старших вікових груп. Беручи до уваги велику поширеність АГ, яка має тривалий час хронічний і асимптомний перебіг, лікування підвищеного АТ дуже важливе з огляду на розвиток таких ускладнень, як інфаркт міокарда, серцева недостатність, інсульт, що створюють значний економічний тягар для суспільства. Існують безперечні та переконливі епідеміологічні й клінічні докази необхідності та переваг менеджменту АГ у осіб похилого віку. Разом з тим при веденні таких хворих у лікарів-практиків виникає багато запитань, які виходять за межі традиційного підходу до лікування осіб з АГ у загальній популяції. Така невизначеність терапевтичної стратегії знайшла відображення в еволюції поглядів провідних експертів та міжнарод-

них організацій на тактику лікування осіб похилого і старечого віку з АГ.

Рекомендації Європейського товариства кардіологів / Європейського товариства фахівців з гіпертензії попередніх років і більшість міжнародних настанов пропонують для початку терапії хворим з АГ похилого віку такі ж препарати, як і для молодих: тіазидні діуретики, БКК, інгібітори АПФ, БРА,  $\beta$ -адреноблокатори. У рекомендаціях Європейського товариства кардіологів/Європейського товариства фахівців з гіпертензії 2013 р. підкреслюється, що для контролю підвищеного АТ в осіб похилого віку, поряд з модифікацією стилю життя, можуть бути застосовані всі 5 антигіпертензивних препаратів першого ряду, але перевага надається БКК пролонгованої дії і тіазидним діуретикам, якщо немає специфічних показань для призначення інших препаратів [19]. На думку експертів робочої групи Європейського товариства фахівців з гіпертензії та Товариства геріатричної медицини Європейського Союзу з ведення артеріальної гіпертензії в пацієнтів старечого віку, для лікування осіб з АГ віком понад 80 років препарати повинні бути подібні до тих, що застосовуються в молодих пацієнтів, але потрібно враховувати деякі специфічні показання для геріатричної гіпертензивної популяції, передбачати можливості препаратів знижувати серцево-судинний ризик, не призводячи до появи прихованих побічних ефектів [6]. Як і в попередніх настановах, так і в міжнародних рекомендаціях 2018 р. підкреслюється, що більшість пацієнтів з АГ для досягнення оптимального рівня АТ, окрім модифікації стилю життя, потребують медикаментозної терапії [37].

Міркування щодо вибору конкретного антигіпертензивного препарату для корекції підвищеного АТ у осіб похилого віку відображені в настановах провідних організацій з проблем гіпертензіології. Згідно з даними, представленими в публікації у 2015 р., рекомендація Канадського освітнього проекту з гіпертензії не надає специфічних настанов стосовно ведення неускладненої АГ в осіб похилого віку. Британські й тайванські гіпертензіологи рекомендують для осіб віком 55–80 років й понад 80 років однакові препарати, з огляду на специфічні показання; у більшості рекомендацій надається перевага БКК та діуретикам; відзначається однакова ефективність інгібіторів АПФ і БРА як препаратів першого ряду для лікування АГ у похилому віці [1].

У публікації 2016 р. представлено метааналіз рандомізованих досліджень, в якому надається огляд ефективності й безпечності застосування інгібіторів АПФ порівняно з контролем (плацебо або інші антигіпертензивні препарати) для лікування хворих з АГ віком 65 років і більше [4].

Метааналіз охопив 16 досліджень за участю 104 321 пацієнта, тривалість спостереження – у середньому 2,9 року. Порівняно з плацебо інгібітори АПФ статистично значуще знижували частоту виникнення кінцевих точок, за винятком інсульту. Порівняно з активним контролем у інгібіторів АПФ виявлено аналогічний ефект стосовно зниження серцево-судинної смертності, серцевої недостатності, інфаркту міокарда, інсульту. Також встановлено, що у хворих похилого віку, які приймали інгібітори АПФ, спостерігалися побічні ефекти у вигляді набряків, гіпотензії і ниркової дисфункції.

Подальший розгляд цього питання знайшов відображення в статті, в якій викладено дискусію стосовно вибору і переваг блокаторів ангіотензинової системи для лікування хворих з АГ [21]. Автори констатують, що немає різниці щодо ефективності двох груп препаратів – інгібіторів АПФ і БРА – у зниженні рівня підвищеного АТ і частоти виникнення сурогатних точок, таких як загальна смертність, серцево-судинна смертність, серцева недостатність, інфаркт міокарда, інсульт, кінцева стадія захворювань нирок. При застосуванні інгібіторів АПФ реєструється такий побічний ефект, як кашель, що є причиною частішого припинення прийому цих препаратів порівняно з БРА. З урахуванням однакової ефективності двох груп препаратів, але більшої частоти побічних ефектів у інгібіторів АПФ, для лікування хворих з АГ автори статті надають перевагу застосуванню БРА.

В американських рекомендаціях з лікування АГ у осіб віком 60 років і старших вікових категорій наведено перелік 5 класів антигіпертензивних препаратів (тіазидні діуретики, інгібітори АПФ, БРА, ББК та  $\beta$ -адреноблокатори) без виділення переваг для кожного, із зосередженням уваги на побічних ефектах при застосуванні конкретних ліків у цієї категорії хворих [28].

Таким чином, препаратами, які найчастіше призначають хворим похилого віку, є інгібітори АПФ і БРА. ББК також є ефективними препаратами з антигіпертензивним ефектом і впливом на зниження серцево-судинної захворюваності та смертності. Для лікування АГ діуретики (тіазидні/тіазидоподібні) залишаються препаратами першого ряду з доведеним ефектом у рандомізованих дослідженнях.

Стосовно призначення  $\beta$ -адреноблокаторів для лікування пацієнтів з АГ похилого віку існують певні розбіжності поглядів провідних організацій, більше того, вважається, що ці препарати не є оптимальними для застосування в старших вікових групах [3]. Але потрібно зауважити, що збільшена частота скорочень серця і високий рівень адреналіну, незалежно від ступеня підвищення АТ, є факторами серцево-судинного ризи-

ку та передчасної смерті. Виходячи з цих обґрунтувань, наголошується, що  $\beta$ -адреноблокатори повинні бути препаратами першого класу для лікування хворих молодого/середнього віку (< 60 років), виходячи з точки зору патофізіології есенціальної гіпертензії, характерною ознакою якої в цьому віці є активація симпатoadреналової системи [10]. Аналогічний висновок є наскрізним у публікації 2018 р., в якій надано оцінку 20 рандомізованих плацебоконтрольованих досліджень 55 645 осіб з АГ похилого віку і 21 дослідження за участю 99 621 молодого пацієнта з АГ [32]. Подібний аналіз проведено відповідно до результатів рандомізованих досліджень, які порівнювали ефективність різних класів антигіпертензивних препаратів: 21 дослідження за участю 94 228 осіб похилого віку і 27 досліджень за участю 100 232 осіб молодого віку. В плацебоконтрольованих дослідженнях встановлено, що всі класи антигіпертензивних препаратів у процесі лікування статистично значуще знижували ризик серцевих подій та інсульту незалежно від віку пацієнтів, але не виявлено різниці щодо впливу діуретиків, ББК, інгібіторів АПФ, БРА на фатальні й нефатальні серцево-судинні події в молодих пацієнтів і осіб похилого віку, в той час як вплив  $\beta$ -адреноблокаторів залежав від віку, що виявлялося однаковим ефектом, подібним до інших антигіпертензивних препаратів, у осіб віком менше 65 років і зменшенням ефекту в осіб похилого віку. Разом з тим, при запровадженні лікувальної стратегії у хворих на АГ, необхідно звертати увагу на специфічні показання для призначення конкретного антигіпертензивного препарату. Якщо провести узагальнену характеристику осіб похилого віку з підвищеним АТ, то потрібно враховувати значну акумуляцію патологічних станів у цьому віці, що значно ускладнює клінічний перебіг АГ. Як правило, у цих хворих часто діагностують ішемічну хворобу серця, аритмії, перенесений інфаркт міокарда. Систолічна дисфункція міокарда внаслідок гіпертензивного серця і післяінфарктне ремоделювання, що виявляються зниженням фракції викиду лівого шлуночка серця, є головними чинниками виникнення й прогресування серцевої недостатності при поєднанні АГ та ішемічної хвороби серця. Таким чином, коморбідність і серцеві ускладнення є підґрунтям специфічного призначення значній кількості хворих похилого віку  $\beta$ -адреноблокаторів, як компонента комбінованої терапії для контролю симптомів та поліпшення прогнозу [12, 17].

Таким чином, тактика ведення хворих похилого і старечого віку з АГ вимагає, насамперед, створення чіткої мотивації до лікування для зниження кардіальних, цереброваскулярних ускладнень та

потребує постійного контролю. Починати лікувати хворого похилого і старечого віку потрібно з монотерапії, призначаючи невеликі дози препарату з поступовим підвищенням дози згідно з вимогами титрування. Для запобігання виникненню ортостатичної гіпотензії доцільно розподіляти дозу препарату впродовж доби відповідно до її максимальної дії і перенести прийом на ті години, що забезпечать рівномірне зниження АТ. У разі відсутності ефекту від монотерапії необхідно додати

хворому інший антигіпертензивний препарат. Особливості комбінованої антигіпертензивної терапії потребують спеціального розгляду. Важливим є положення, що хворі на АГ віком понад 65 років представляють собою гетерогенну медичну когорту, тому до кожного потрібен індивідуальний підхід з урахуванням коморбідності. При формуванні тактики призначення антигіпертензивних препаратів провідною стратегією є рекомендації міжнародних і національних настанов.

*Конфлікту інтересів немає.*

## Література

- Alhawassi T., Krass I., Pont L. Hypertension in older persons: a systematic review of national and international treatment guidelines // *J. Clin. Hypertens. (Greenwich)*.– 2015.– Vol. 17.– P. 486–492. doi: 10.1111/jch.12536.
- ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. 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.
- Aronow W.A., Fleg J.L., Pepine C.J. et al. ACCF/AHA 2011 expert consensus document on hypertension in the elderly: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents // *Circulation*.– 2011.– Vol. 123.– P. 2434–2506. doi: 10.1161/CIR.0b013e31821daaf6.
- Bavishi C., Ahmed M., Trivedi V. et al. Meta-analysis of randomized trials on the efficacy and safety of angiotensin-converting enzyme inhibitors in patients  $\geq 65$  years of age // *Am. J. Cardiol.*– 2016.– Vol. 118.– P. 1427–1436. doi: 10.1016/j.amjcard.2016.07.074.
- Beckett N.S., Peters R., Fletcher A.E. et al. HYVET Study Group. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older // *New Engl. J. Med.*– 2008.– Vol. 358 (18).– P. 1887–1898. doi: 10.1056/NEJMoa0801369.
- Benetos A., Petrovic M., Strandberg T. Hypertension management in older and frail older patients 2019 // *Circulation Research*.– 2019.– Vol. 124.– P. 1045–1060. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.118.313236.
- Briasoulis A., Agarwal V., Tousoulis D. et al. Effects of antihypertensive treatment in patients over 65 years of age: a meta-analysis of randomised controlled studies // *Heart*.– 2014.– Vol. 100.– P. 317–323. doi: 10.1136/heartjnl-2013-304111.
- Cooper-DeHoff R.M., Handberg E.M., Mancia G. et al. INVEST revisited: review of findings from the International Verapamil SR-Trandolapril Study // *Expert Rev. Cardiovasc. Ther.*– 2009.– Vol. 7.– P. 1329–1333. doi: 10.1586/erc.09.102.
- Corrao G., Mazzola P., Monzio Compagnoni M. et al. Antihypertensive medications, loop diuretics, and risk of hip fracture in the elderly: a population-based cohort study of 81,617 Italian patients newly treated between 2005 and 2009 // *Drugs Aging*.– 2015.– Vol. 32 (11).– P. 927–936. doi: 10.1007/s40266-015-0306-5.
- Cruikshank J.M. The Role of Beta-Blockers in the Treatment of Hypertension // *Adv. Exp. Med. Biol.*– 2017.– Vol. 956.– P. 149–166. doi: 10.1007/5584\_2016\_36.
- Duprez D.A., Munger M.A., Botha J. et al. Aliskiren for Geriatric Lowering of Systolic Hypertension: a randomized controlled trial // *J. Hum. Hypertens.*– 2010.– Vol. 24.– P. 600–608. doi: 10.1038/jhh.2009.107.
- Gąsowski J., Piotrowicz K., Messerli F.H. Arterial hypertension after age 65: from epidemiology and pathophysiology to therapy. Do we know where we stand? // *Kardiol. Pol.*– 2018.– Vol. 76 (4).– P. 723–730. doi: 10.5603/KP.2018.0075.
- Kolloch R., Legler U.F., Champion A. et al. Impact of resting heart rate on outcome in hypertensive patients with coronary artery disease finding from the International Verapamil SR/Trandolapril study (INVEST) // *Eur. Heart J.*– 2008.– Vol. 29.– P. 1327–1334. doi: 10.1093/eurheartj/ehn123.
- Lacourcière Y. A multicenter, randomized, double-blind study of the antihypertensive efficacy and tolerability of irbesartan in patients aged  $>$  or  $= 65$  years with mild to moderate hypertension // *Clin. Ther.*– 2000.– Vol. 22 (10).– P. 1213–1224. doi: 10.1016/s0149-2918(00)83064-7.
- Law M.R., Morris J.K., Wald N.J. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies // *Brit. Med. J.*– 2009.– Vol. 338.– P. 1–19. doi: 10.1136/bmj.b1665.
- Lindholm L.H., Ibsen H., Dahlöf B. et al. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomized trial against atenolol // *Lancet*.– 2002.– Vol. 359.– P. 1004–1010.
- Lindon M. H., Wing O.A.M., MBBS(Hons), FRACP Treatment of hypertension in older people // *J. Pharmacy Pract. Research*.– 2018.– Vol. 48, Issue 1 Pages.– P. 92–101. doi: 10.1016/S0140-6736(02).
- Lithell H., Hansson L., Skoog I. et al. The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE): principal results of a randomized double-blind intervention trial // *J. Hypertens.*– 2003.– Vol. 21.– P. 875–886. doi: 10.1097/00004872-200305000-00011.
- Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K. et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the task force for the management of arterial hypertension of the



- European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) // *Eur. Heart J.*– 2013.– Vol. 34.– P. 2159–2219. doi: 10.1093/eurheartj/ehf151.
20. Messerli F.H., Grossman E., Goldbour U. Are beta-blockers efficacious as first-line therapy for hypertension in the elderly? A systematic review // *JAMA.*– 1998.– Vol. 279.– P. 1903–1907. doi: 10.1001/jama.279.23.1903.
21. Messerli F.H., Bangalore S., Bavishi C. et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors in hypertension: to use or not to use? // *J. Am. Coll. Cardiol.*– 2018.– Vol. 71.– P. 1474–1482. doi: 10.1016/j.jacc.2018.01.058.
22. Musini V.M., Tejani A.M., Bassett K.R. et al. and Cochrane Hypertension Group Pharmacotherapy for hypertension in adults 60 years or older // *Cochrane Database Syst Rev.*– 2019.– Vol. 6 (6).– P. CD000028. doi: 10.1002/14651858.CD000028.pub3.
23. Mizuno H., Hoshida S., Fukutomi M. et al. Differing Effects of aliskiren/amlodipine combination and high-dose amlodipine monotherapy on ambulatory blood pressure and target organ protection // *J. Clin. Hypertens.*– 2016.– Vol. 18.– P. 70–78. doi: 10.1111/jch.12618.
24. Oliveros E., Patel H., Kyung S. Hypertension in older adults: Assessment, management, and challenges // *Clin. Cardiology.*– 2019.– Vol. 1–9. doi: 10.1002/clc.23303.
25. Pantzaris N.-D., Karanikolas E., Tsiotsios K. et al. Renin Inhibition with Aliskiren: A Decade of Clinical Experience // *J. Clin. Med.*– 2017.– Vol. 6 (61).– P. 2–19. doi: 10.3390/jcm6060061.
26. Parekh N., Page A., Khalid Ali K. et al. A practical approach to the pharmacological management of hypertension in older people // *Ther. Adv. Drug. Saf.*– 2017.– Vol. 8 (4).– P. 117–132. doi: 10.1177/2042098616682721.
27. Protogerou A.D., Stergiou G.S., Vlachopoulos C. et al. The effect of antihypertensive drugs on central blood pressure beyond peripheral blood pressure. Part II: evidence for specific class-effects of antihypertensive drugs on pressure amplification // *Curr. Pharm. Des.*– 2009.– Vol. 15.– P. 272–289. doi: 10.2174/138161209787354186.
28. Qaseem A., Wilt T.J., Rich R. et al. Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians and the Commission on Health of the Public and Science of the American Academy of Family Physicians. Pharmacologic treatment of hypertension in adults aged 60 years or older to higher versus lower blood pressure targets: a clinical practice guideline from the American College of Physicians and the American Academy of Family Physicians // *Ann. Intern. Med.*– 2017.– Vol. 166.– P. 430–437. doi: 10.7326/M16-1785.
29. Quang T. Nguyen, Scott R. Anderson, Lindsay Sanders et al. Managing Hypertension in the Elderly: A Common Chronic Disease with Increasing Age // *Am. Health Drug. Benefits.*– 2012.– Vol. 5 (3).– P. 146–153.
30. Staessen J.A., Fagard R., Thijs L. et al. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. The Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators // *Lancet.*– 1997.– Vol. 350.– P. 757–764. doi: 10.1016/s0140-6736(97)05381-6.
31. Teo K.K., Pfeffer M., Mancina G. et al. Aliskiren Prevention of Later Life Outcomes trial Investigators Aliskiren alone or with other antihypertensives in the elderly with borderline and stage 1 hypertension: The APOLLO trial // *Eur. Heart J.*– 2014.– Vol. 35.– P. 1743–1751.
32. Thomopoulos C., Parati G., Zanchetti A. Effects of blood pressure-lowering treatment on cardiovascular outcomes and mortality: 14 – effects of different classes of antihypertensive drugs in older and younger patients: overview and meta-analysis // *J. Hypertens.*– 2018.– Vol. 36 (8).– P. 1637–1647. doi: 10.1097/HJH.0000000000001777.
33. Weiss R.J., Weber M.A., Carr A.A. et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled parallel-group study to assess the efficacy and safety of nebivolol, a novel beta-blocker, in patients with mild to moderate hypertension // *J. Clin. Hypertens. (Greenwich).*– 2007.– Vol. 9.– P. 667–676. doi: 10.1111/j.1524-6175.2007.06679.x.
34. Wing L.M.H., Reid C.M., Ryan P. et al. A comparison of outcomes with angiotensin-converting-enzyme inhibitors and diuretics for hypertension in the elderly // *New Engl. J. Med.*– 2003.– Vol. 348.– P. 583–592. doi: 10.1056/NEJMoa021716.
35. Yano Y., Rakudi H., Barkis G. K. On treatment blood pressure and cardiovascular outcomes in older adults with isolated systolic hypertension // *Hypertension.*– 2017.– Vol. 69 (2).– P. 220–227. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.08600.
36. Yusuf S., Sleight P., Pogue J. et al. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators // *New Engl. J. Med.*– 2000.– Vol. 342.– P. 145–153. doi: 10.1056/NEJM200001203420301.
37. Zanchetti A., Dominiczak A., Coca A. et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension // *Eur. Heart J.*– 2018.– Vol. 39 (33).– P. 3021–3104. doi: 10.1093/eurheartj/ehy339.

## Рациональная антигипертензивная терапия больных пожилого возраста

О.Н. Ковалёва

Харьковский национальный медицинский университет

Статья посвящена рассмотрению ведения больных старших возрастных групп с артериальной гипертензией с акцентом на фармакологическое лечение. Для обоснования выбора антигипертензивного препарата на основании принципов доказательной медицины приведены результаты рандомизированных контролируемых клинических исследований с включением пациентов пожилого и старческого возраста с артериальной гипертензией. В соответствии с опубликованными систематическими обзорами и метаанализом в сравнительном аспекте представлены эффекты разных классов антигипертензивных препаратов в соответствии с их влиянием на конечные сердечно-сосудистые события у этой категории пациентов. Рекомендации рациональной фармакотерапии артериальной гипертензии с учетом возрастных особенностей больных поданы с вариантных позиций согласно предложен-

ниям ведущих экспертов и международных организаций – Европейского общества кардиологов, Европейского общества специалистов по гипертензии, Американского общества специалистов по гипертензии, рабочей группы Европейского общества специалистов по гипертензии и Общества гериатрической медицины Европейского Союза по ведению артериальной гипертензии у пациентов старческого возраста, Канадского образовательного проекта по гипертензии, Американского колледжа терапевтов и Академии семейных врачей, Национального института охраны здоровья и усовершенствования медицинской помощи Великобритании. Обобщена тактика лечения гериатрических больных с артериальной гипертензией.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, пациенты старших возрастных групп, рандомизированные контролируемые клинические исследования, антигипертензивные препараты.

### **Rational antihypertensive therapy of older patients**

**О.М. Kovalyova**

Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

The article is devoted to the consideration of hypertensive older patients management with accent on pharmacological treatment. For justification of the choice of antihypertensive drugs on the principles of the evidence-based medicine the results of a randomized controlled clinical trials with inclusion of the old and older hypertensive patients are shown. According to published systematic reviews and meta-analysis in comparative aspects are given the effects of different antihypertensive drugs related to their influence on cardiovascular events in this category of patients. Recommendations of rational pharmacotherapy of hypertension relevant to age-specific features of patients are taken with variant positions according to suggestions of leading experts and international organizations – the European Society of Cardiology; the European Society of Hypertension; American Society of Hypertension; the European Society of Hypertension-European Union Geriatric Medicine Society Working Group on the Management of Hypertension in Very Old, Frail Subjects; Canadian Hypertension Education Program; the American College of Physicians and the American Academy of Family Physicians; National Institute for Health and Clinical Excellence. The tactic of treatment of geriatric patients with hypertension is summarized.

**Key words:** hypertension, old and older age, randomized controlled clinical trials, antihypertensive drugs.