

НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ

© ХАРЬКОВ Е.И., ДАВЫДОВ Е.Л., ШУЛЬМИН А.В.

УДК 616.12-008.331.1-036-085:612.67

ПОЖИЛОЙ ПАЦИЕНТ И АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТОНΙΑ: ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ И ТЕРАПИИ СООБЩЕНИЕ II

Е.И. Харьков, Е.Л. Давыдов, А.В. Шульмин

Красноярский государственный медицинский университет
им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого – ректор – д.м.н. проф. И.П. Артюхов;
кафедра внутренних болезней педиатрического факультета, зав. – д.м.н.,
проф. Е.И. Харьков; кафедра общественного здоровья и здравоохранения с
курсом ПО, зав. – к.м.н., доц. А.В. Шульмин.

Резюме. Во второй части обзора приведены данные основных крупных клинических исследований с применением ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, бета-адреноблокаторов, блокаторов рецепторов ангиотензина II. Проанализировано назначение препаратов данных групп как для лечения изолированной систолической, так и систоло-диастолической артериальной гипертонии.

Ключевые слова: пожилой возраст, артериальная гипертония, антигипертензивная терапия.

Харьков Евгений Иванович – д.м.н., проф., зав. каф. внутренних болезней педиатрического факультета; e-mail: terped@krasmu.ru; тел. 8(391)2270715.

Давыдов Евгений Леонардович – к.м.н., доцент каф. внутренних болезней педиатрического факультета; e-mail: devgenii@rol.ru, тел. 8(391)2270715.

Шульмин Андрей Владимирович – к.м.н., доцент, зав. каф. общественного здоровья и здравоохранения с курсом ПО; тел. 8(391)2201396.

Кроме достаточно широко и достаточно давно используемых в исследованиях у пожилых пациентов тиазидных диуретиков и антагонистов кальция (АК) дигидропиридинового ряда, в последние годы появились данные об эффектив-

ности применения антагонистов рецепторов ангиотензина II (АРА II) у пожилых больных.

Интересны результаты, полученные у таких пациентов в исследовании LIFE (Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension, 2002). В исследовании приняли участие 9193 пациента, средний возраст которых составил 66,9 лет. Одна из двух групп больных получала АРА II - лозартан, другая – гидрофильный селективный β -адреноблокатор (БАБ) – атенолол, который был выбран в качестве препарата сравнения [8, 9, 15]. Эти препараты можно было дополнять гидрохлортиазидом (ГХТ) (12,5 мг/сутки). Пациенты находились под наблюдением в среднем в течение 4,8 лет (минимум – 4 года). Оказалось, что лозартан на 13% ($p = 0,021$) больше, чем атенолол, снизил риск главной «конечной точки» исследования, включающей инсульт, инфаркт миокарда (ИМ) и смерть от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). По сравнению с атенололом, лозартан достоверно снизил на 25% риск летального и нелетального инсультов у пациентов с артериальной гипертонией (АГ). Что касается вторичных «конечных точек», то лозартан, в сравнении с атенололом, недостоверно снизил риск смерти от всех причин на 10% и на 25% достоверно уменьшил риск возникновения новых случаев сахарного диабета (СД). Кроме того, лозартан вызывал более выраженный регресс гипертрофии левого желудочка, чем атенолол [15]. Еще более убедительные результаты были получены при анализе субпопуляции пожилых больных изолированной систолической АГ (ИСАГ). Прием лозартана достоверно приводил к снижению риска смерти от ССЗ на 46%, нефатального и фатального инсультов – на 40%, возникновения СД – на 38%, смерти от всех причин – на 28% [15].

Преимущество в достижении целевых уровней АД (систолического АД (САД) <140 мм.рт.ст.) было продемонстрировано в группе лечения АРА II телмисартаном по сравнению с плацебо и ГХТ в 6-недельном рандомизированном исследовании ARAMIS, включавшем 1039 больных старших возрастных групп с ИСАГ [20] и в ряде других исследований у пожилых пациентов с участием АРА II - эпросартаном, валсартаном и кандесартаном [12, 20, 23, 24]. Лечение

кандесартаном в исследовании SCOPE достоверно (на 42%) снижало относительный риск развития инсультов, несмотря на практически одинаковое снижение АД другими антигипертензивными препаратами [21]. Так, в рандомизированном двойном слепом контролируемом исследовании Val-Syst сравнивали эффективность и безопасность АРА II - валсартана 80-160 мг/сут и АК - амлодипина 5-10 мг/сут у 421 больного (возраст 60-80 лет) с ИСАГ [4, 17]. По антигипертензивному лечению две схемы лечения были сопоставимы. Удвоение доз обоих препаратов привело к значительному дополнительному снижению АД ($p < 0,001$). При этом частота нежелательных явлений увеличилась в 2 раза в группе амлодипина и существенно не изменилась при применении валсартана. В целом частота нежелательных явлений составила 31,9% и 20,2% соответственно ($p < 0,003$), а частота периферических отеков – 26,8% и 4,8% ($p < 0,001$). В сравнительном рандомизированном исследовании MOSES (2005) было показано, что у пожилых больных, перенесших инсульт АРА II – эпросартан более эффективен, чем АК – нитрендипин при одинаковом снижении АД. По сравнению с нитрендипином, лечение эпросартаном приводило к достоверному снижению фатальных и нефатальных инсультов на 25%, и недостоверным снижением кардиоваскулярных осложнений (на 25%) и смерти от любой причины (на 27%) [6]. В другом исследовании у 144 больных пожилого возраста с АГ валсартан достоверно ($p < 0,01$) превосходил эналаприл по антигипертензивной активности [13].

Учитывая кардио- и нефропротективные свойства АРА II, это может являться дополнительным доводом в пользу их более широкого применения у пожилых пациентов с ИСАГ.

К сожалению, на сегодняшний день проведено не очень большое количество исследований с использованием современных липофильных БАБ, в основном использовался гидрофильный БАБ – атенолол, который в настоящее время утратил свое широкое применение в повседневной клинической практике. Для ограниченного применения БАБ в гериатрической практике есть ряд нежелательных патогенетических механизмов их действия [7, 9, 14]. Так у пожилых

пациентов характерен гипокинетический тип кровообращения – происходит уменьшение сердечного выброса и повышение периферического сосудистого сопротивления, поэтому использование БАБ – препаратов с кардиодепрессивным и вазоконстрикторным действием – нежелательно. Кроме того, в результате гибели с возрастом клеток – водителей ритма в синусовом узле и снижения чувствительности β -адренорецепторов сердца, имеет место склонность к брадикардии [9, 18].

В рандомизированном исследовании VACS атенолол не вызывал обратного развития гипертрофии левого желудочка у пожилых больных АГ, в отличие от ГХТ и каптоприла [6]. В основных исследованиях БАБ назначались в комбинации с диуретиками, что затрудняет оценку их эффективности. Исключением может служить плацебо-контролируемое исследование MRC-OA (Medical Research Council trial), куда были включены пожилые больные, преимущественно с ИСАГ. Пациенты получали либо ГХТ в комбинации с амилоридом (25-50 мг/5-10 мг/сут), либо атенолол (50-100 мг/сут). При недостаточной эффективности монотерапии разрешалось добавлять препарат другой группы, либо нифедипин. В обеих группах было достигнуто снижение САД ниже 150 мм. рт. ст. Активная антигипертензивная терапия вызывала снижение риска инсульта у больных обоего пола, однако риск коронарных событий снижался лишь у мужчин, причем эти положительные эффекты были выделены лишь в субпопуляции некурящих [2, 6, 9, 19]. У курильщиков же, напротив, как диуретики, так и БАБ вызывали увеличение инсульта (с 10,9 до 13,5 на 1000 больных в год). Риск развития коронарных событий у курильщиков достоверно снижался при лечении диуретиками (с 17,1 до 10,1 на 1000 в год), и увеличивался при лечении БАБ (до 21,9 на 1000 в год) [6, 19]. Отмечалось, что у пожилых пациентов, из-за развития побочных эффектов, БАБ отменяются вдвое чаще, чем диуретики. В связи с этим назначение БАБ в качестве начальной терапии больным пожилого возраста с ИСАГ, многие из которых являются курильщиками, не является достаточно обоснованным. Тем не менее, нет никаких оснований полностью отказываться от их применения, учитывая, что у пожилых больных часто имеется ИБС, лече-

ние которой невозможно без БАБ, поэтому целесообразно добавление липофильных БАБ, обладающих кардиопротективными свойствами, у пациентов, перенесших ИМ или страдающих тяжелой стенокардией [6, 9, 16].

Ввиду того, что ИСАГ, особенно у пожилых больных, представляет собой преимущественно результат повышения ригидности артерий, то цель ее лечения заключается в повышении растяжимости артерий [11]. Необходимо упомянуть исследования REASON и COMPLIOR, целью которых были оценка эффективности антигипертензивных средств на ригидность артерий в пожилом возрасте. Так, исследование COMPLIOR было первым клиническим исследованием (в него было включено 2187 больных АГ), продемонстрировавшим снижение ригидности артерий у больных АГ при лечении ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) [11]. В 12-месячном исследовании REASON, по сравнению с атенололом, комбинация малых доз ИАПФ периндоприла и тиазидоподобного диуретика индапамида приводила к значительно более выраженному снижению САД и пульсового АД (ПАД) как на плечевой, так и на сонных артериях [10]. Положительное влияние на растяжимость артерий препаратов, ингибирующих ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (ИРААС), может быть объяснено их воздействием на ремоделирование сосудистой стенки за счет уменьшения толщины комплекса интима-медиа и снижения ангиотензинзависимого синтеза коллагена стенок артерий.

В плацебо-контролируемое исследование PROGRESS (Perindopril pROtection aGainst Recurrent Stroke Study) (2001) включали пациентов с цереброваскулярной болезнью (ЦВБ), перенесших ишемический инсульт (ИИ) или транзиторную ишемическую атаку (ТИА) в течение предыдущих 5 лет (n=6105). Неконтролируемая АГ (>160/90 мм. рт.ст) имела только у половины из них. Пациенты основной группы получали лечение периндаприлом ± индапамидом, а больные контрольной группы плацебо. Антигипертензивная терапия привела к значительному снижению риска развития инсульта и других сосудистых исходов (на 28%) по сравнению с плацебо [22]. У больных, получавших периндоприл и индапамид, снижение риска повторного инсульта было более значи-

тельным, чем у пациентов, которым проводилась монотерапия периндоприлом, что, вероятно, отражало более выраженный антигипертензивный эффект комбинированной терапии [6, 22]. В исследовании ANBP-2 (Australian National Blood Pressure) (2003), в которое включали пациентов старше 65 лет с САД >160 мм. рт. ст. и ДАД >90 мм рт. ст., было продемонстрировано преимущество тиазидного диуретика – ГХТ по влиянию на снижение частоты смертельного инсульта почти в 2 раза по сравнению с ИАПФ [6, 26].

В крупном сравнительном исследовании X-CELLENT (2005) было показано влияние индапамида у пожилых пациентов на уровень САД и ДАД. Оно было сравнимо по эффективности с АК – амлодипином и АРА II – кандесартаном. В среднем на 16,7 мм.рт.ст. отмечалось снижение САД при приеме индапамида у больных ИСАГ. В отличие от других препаратов, включенных в исследование, диуретик не вызывал снижение ДАД у больных ИСАГ с исходно пониженным ДАД. В группе пациентов, получавших индапамид, отмечено достоверное снижение ПАД (в среднем на 17,4 мм.рт.ст.), которое не изменялось в группах пожилых больных, получавших амлодипин и кандесартан [6].

В исследовании ASCOT, по сравнению эффектов БАБ - атенолола в комбинации с тиазидоподобным диуретиком - бендрофлутиазидом и АК - амлодипина в комбинации с ИАПФ - периндоприлом была выделена отдельная популяция больных, у них, помимо стандартного измерения АД на плечевой артерии, проводили также измерение аортального САД, ДАД и ПАД с помощью специальной неинвазивной методики, основанной на изучении формы пульсовой волны. В результате, несмотря на практически одинаковое снижение АД на плечевой артерии, центральное АД было достоверно ниже в группе больных, получающих комбинированное лечение АК и ИАПФ, по сравнению с сравниваемой группой (разница конечного аортального САД составляла 4,3 мм.рт.ст., а конечного аортального ПАД - 3 мм.рт.ст.) [25]. Этот факт имеет большое практическое значение, так как измеренное с помощью сфигманометра АД на плечевой артерии зачастую не отображает истинного АД в центральных арте-

риях, а частота псевдогипертонии (положительный тест Ослера) особенно высока у пожилых больных с ИСАГ [3] .

В многоцентровом крупном исследовании VACS (Veterans Affairs Cooperative Study) (1993-1995) было обнаружено, что ГХТ снижает ДАД ниже 90 мм. рт. ст. более чем у 60% мужчин 60 лет и старше [3, 5].

В фармакоэпидемиологическом исследовании NHANES III было установлено, что целевой уровень ДАД менее 90 мм рт. ст. был достигнут примерно у 73% больных. Несмотря на это, целевой уровень САД менее 140 мм рт. ст. был достигнут всего лишь у 34% больных с АГ. В исследовании NHANES III было также продемонстрировано, что с увеличением возраста неадекватный контроль АД был обусловлен главным образом наличием у больных ИСАГ. Среди лиц старше 60 лет более 80% больных с недостаточным контролем АД имели ИСАГ [5].

В 1998 г. J.B. Schwartz постулировал три, так называемых «золотых правила гериатра», которые абсолютно полностью правомочны и при лечении пожилых больных с АГ: 1 – начинать лечение с небольших доз препарата (1/2 обычной дозы); 2 – медленно повышать дозировку; 3 – следить за возможным появлением побочных эффектов [1].

Таким образом, результаты многочисленных клинических исследований продемонстрировали, что существенное снижение АД в ходе гипотензивной терапии не причиняет вреда пожилым больным АГ. В то же время у них уменьшается частота летальных и нелетальных сердечно-сосудистых событий, церебральных и сердечных осложнений. Инсульт – самое частое осложнение у пожилых гипертоников. Во всех исследованиях частота инсультов снижалась статистически значимо при осуществлении гипотензивной терапии. Следовательно, вопрос о пользе и необходимости снижения повышенного АД у пожилых людей сейчас решен однозначно и положительно [6, 9].

Выбор начальной гипотензивной терапии для больных пожилого возраста зависит от сопутствующих заболеваний, которые есть у преобладающего боль-

шинства людей этого возраста. Лекарственные препараты должны не только снижать АД, но и улучшать прогноз и качество жизни [9].

Учитывая снижение памяти и консерватизм мышления, схема применения антигипертензивных средств должна быть предельно простой, а количество препаратов и кратность их приема сведены к минимуму. Этого можно достичь, если по возможности широко использовать антигипертензивные препараты длительного действия и доступные в настоящее время фиксированные комбинации препаратов [6].

В данный раздел обзора не вошла наиболее сложная проблема гериатрической кардиологии: существует ли возрастной предел пользы антигипертензивной терапии? В связи публикацией результатов исследования HYVET в 2008 году эта проблема оказалась решена. Данные об этом исследовании, а также особенности антигипертензивной терапии у пациентов пожилого возраста с целью профилактики когнитивных нарушений будут подробно представлены в следующей части обзора.

AGED PATIENTS AND HYPERTENSION: PECULIARITIES OF DISEASE COURSE AND TREATMENT.

(COMMUNICATION II)

E.I. Harkov, E.L. Davidov, A.V. Shulmin

Krasnoyarsk State Medical University named after prof. V.F. Voino-Yasenetsky

Abstract. The second part of the review presents results of the main large clinical trials with application of angiotensin converting enzyme inhibitors, beta-adrenoblockers, and blockers of angotensine II receptors. Appointment of these drug groups in treatment of isolated systolic and systolic diastolic hypertension is analyzed.

Key words: old age, hypertension, isolated systolic hypertension, anti hypertensive therapy.

Литература

1. Гуревич М.А. Особенности лечения хронической сердечной недостаточности у больных пожилого и старческого возраста // Рос. кардиол. журн. – 2008. – №4 – С. 93–100.
2. Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В., Тюлькина Е.Е. Следует ли лечить артериальную гипертензию у людей старческого возраста? Основные результаты исследования HUYVET // Клинич. фарм. и терапия. – 2008. – №3. – С. 15-22.
3. Котовская Ю.В., Кобалава Ж.Д. Особенности артериальной гипертензии в старческом возрасте // Consilium Medicum. – 2004. – Т. 6. – С. 888-892.
4. Моисеев С.В. Валсартан: от реалий клинической практики к новым возможностям // Клинич. фарм. и терапия. – 2009. – №3. – С. 72-77.
5. Остроумова О.Д., Мамаев В.И., Абакумов Ю.Е. Изолированная систолическая артериальная гипертензия // Consilium Medicum. – 2004. – Т. 5. – С. 5-9.
6. Преображенский Д.В. Артериальная гипертензия у пожилых: особенности у патогенеза и лечения // Клинич. геронтология. – 2006. – №10. – С. 3-13.
7. Репин А.Н., Сергиенко Т.Н., Карпов Р.С. Лечение артериальной гипертензии у пожилых больных // Системные гипертензии. – 2007. – №2 – С. 54-61.
8. Узунян Т.Г., Борян Р.Г., Залвеян П.А. Особенности антигипертензивной терапии у пожилых больных изолированной систолической артериальной гипертензией // Кардиология. – 2008. – №12. – С. 59-64.
9. Шабалин А.В., Воевода М.И. Гериатрические аспекты кардиологии. – Новосибирск: Наука, 2003. – 156 с.
10. Asmar R., London G., O'Rourke M. et al. REASON Project Co-ordinators and investigators. Improvement of blood pressure, arterial stiffness and wave reflections with a very-low-dose perindopril/indapamid combination in hypertensive patient. Acomparision with atenolol // Hypertension. – 2001. – Vol. 38. – P. 922-926.
11. Asmar R., Topouchian J., Panner B. et al. Pulse wave velocity as end point in large-scale intervention trial. The complior study. Scientific, quality control, Coordination and investigation committees of the complior study // J. Hypertens. – 2001. – Vol. 19, №4. – P. 77-82.

12. Cushman W., Brady W., Gazdick L. et al. The effect of a losartan-based treatment regimen on isolated systolic hypertension // J. Clin. Hypertens. (Greenwich). – 2002. – Vol. 4, №2. – P. 101-107.
13. Fogari R, Mugellini A., Zoppi A. et al. Effects of valsartan compared with enalapril on blood pressure and cognitive function in elderly patients with essential hypertension // Eur. J. Clin. Pharmacol. – 2004. – Vol. 59, №12. – P. 863-868.
14. Hanes D.S., Weir M.S. The beta blockers: are they as protective in hypertension as in other cardiovascular conditions // J. Clin. Hypertens. – 2001. – Vol. 63. – P. 236-243.
15. Kjeldsen S. Danhof B., Devereux R. et al. Effects of losartan on cardiovascular morbidity and mortality patients with isolated systolic hypertension and left ventricular hypertrophy, a Losartan intervention for endpoint reduction (LIFE) substudy // JAMA. – 2002. – Vol. 288. – P. 1491-1498.
16. Krumholz H.M., Radford M.J., Wang Y. et al. Early beta-blocker therapy for acute myocardial infarction in elderly patients // Ann. Intern. Med. – 1999. – Vol. 131. – P. 648-654.
17. Malacco E., Var N., Capuano V. et al. A randomized, double-blind, active-controlled, parallel-group comparison of valsartane and amlodipine in the treatment of isolated systolic hypertension in elderly patients // Clin. Ther. – 2003. – Vol. 25, №11. – P. 2765-2780.
18. Messerli F.H., Grossman E., Goldbourt U. Are β -blockers efficacious as first-line therapy for hypertension in the elderly? // JAMA. – 1998. – Vol. 279, №23. – P. 1903-1907.
19. MRC Working Party: Medical Research Council trial of treatment of hypertension in older adults: principal results // Br. Med. J. – 1992. – Vol. 304. – P. 405-412.
20. Neutel J., Bedigan M. Efficacy of valsartan in patients aged more than 65 years with systolic hypertension // Clin. Ther. – 2000. Vol. 22, №8. – P. 961-969.
21. Papademetriou V. Farsang C, Elmfeldt D. et al. Stroke prevention with the angiotensin ii type 1-receptor blocker candesartan in elderly patients with isolated systolic hypertension // J. Am. Coll. Cardiol. – 2004. – Vol. 44. – P. 1175-1180.

22. PROGRESS Collaborative Group. Randomized trial of a perindopril-based blood pressure lowering regimen among 6105 individual with previous stroke or transient ischaemic attack // *Lancet*. – 2001. – Vol. 358. – P. 1887-1898.
23. Punzi H., Punzi C. One-daily eprosartan mesylate in the treatment of elderly patients isolated systolic hypertension: data-from a 13-week double-blind, placebo-controlled, parallel, multicenter study // *J. Hum. Hypertens.* – 2004. – Vol. 18, №9. – P. 655-661.
24. Revel F., Nise-Durgeat S., Oliver J. The CASH study (candesartan cilexetill in isolated systolic hypertension: home blood-pressure results after 12 months of treatment // *J. Hypertens.* – 2004. Vol. 2, Supp 2. – S. 246.
25. Williams B., Lacy P., Thom S. et al. Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results of the conduit artery function evaluation (CAFÉ) study // *Circulation*. – 2006. – Vol. 113. – P. 1213-1225.
26. Wing L., Reid C., Ryan P. for Second Australian National Blood Pressure Study Group. A comparison of outcomes with angiotensin-converting enzyme and diuretics for hypertension in the elderly // *N. Engl. J. Med.* – 2003. – Vol. 348. – P. 366–372.