

МЕДИКАМЕНТОЗНОЕ ЛЕЧЕНИЕ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ И ЕГО ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ У ПАЦИЕНТОВ СТАРШЕГО ВОЗРАСТА

АБДРАХМАНОВА АЛСУ ИЛЬДУСОВНА, канд. мед. наук, доцент кафедры кардиологии, рентгеноэндоваскулярной и сердечно-сосудистой хирургии ГБОУ ДПО «Казанская государственная медицинская академия» Минздрава России, Россия, 420012, Казань, ул. Муштары, 11, доцент кафедры Фундаментальных основ клинической медицины Института фундаментальной медицины и биологии Казанского федерального университета, Россия, 420012, Казань, ул. Карла Маркса, 74, тел. 8-917-922-66-29, e-mail: alsuchaa@mail.ru

АМИРОВ НАИЛЬ БАГАУВИЧ, докт. мед. наук, профессор кафедры общей врачебной практики ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова, 49, e-mail: namirov@mail.ru

ЦИБУЛЬКИН НИКОЛАЙ АНАТОЛЬЕВИЧ, канд. мед. наук, доцент кафедры кардиологии, рентгеноэндоваскулярной и сердечно-сосудистой хирургии ГБОУ ДПО «Казанская государственная медицинская академия» Минздрава России, Россия, 420012, Казань, ул. Муштары, 11

Реферат. Цель исследования — анализ последних публикаций, посвященных особенностям фармакологического эффекта антигипертензивных препаратов у пациентов старшего возраста. **Материал и методы.** Проведен обзор публикаций в научной медицинской литературе, посвященных изучению особенностей фармакокинетики и фармакодинамики антигипертензивных препаратов у пациентов старшего возраста с артериальной гипертензией, затрудняющих планирование и проведение гипотензивной терапии у данной группы лиц. **Результаты и их обсуждение.** Распространенность гипертонии возрастает, прогнозируется дальнейшее увеличение числа людей, страдающих этим заболеванием. Наибольшее число смертельных исходов, связанных с нерациональной фармакотерапией гипертонии, приходится на возрастную группу 80—90 лет. Это связано с изменением фармакокинетики и фармакодинамики лекарственных средств в организме пожилых людей. Кроме того, у пациентов старше 60 лет частота ошибок при приеме лекарственных средств составляет около 60% и значительно увеличивается при приеме более трех препаратов. Риск побочных эффектов у больных старше 60 лет в 2—3 раза выше. **Заключение.** Целью лечения у пожилых больных — уменьшение симптоматики и компенсация нарушенных функций. Физиологические процессы старения приводят к изменению фармакокинетики и фармакодинамики лекарственных средств. Учитывая высокий риск побочных эффектов терапии, к лечению пожилых пациентов надо подходить с особой осторожностью.

Ключевые слова: артериальная гипертония, гипотензивная терапия, фармакологические эффекты, пожилой возраст.

Для ссылки: Абдрахманова, А.И. Медикаментозное лечение артериальной гипертензии и его побочные эффекты у пациентов старшего возраста / А.И. Абдрахманова, Н.Б. Амиров, Н.А. Цибульский // Вестник современной клинической медицины. — 2016. — Т. 9, вып. 2. — С.110—116.

FEATURES OF PHARMACOLOGICAL EFFECTS OF ANTI-HYPERTENSIVE DRUGS IN ELDERLY PATIENTS

ABDRAKHMANOVA ALSU I., C. Med. Sci., associate professor of the Department of cardiology, roentgen-endovascular and cardiovascular surgery of Kazan State Medical Academy, Russia, 420012, Kazan, Mushtari str., 11, associate professor of the Department of clinical medicine fundamental basis of the Institute of biology and fundamental medicine of Kazan Federal University, Russia, 420012, Kazan, Karl Marx str., 74, tel. 8-917-922-66-29, e-mail: alsuchaa@mail.ru

AMIROV NAIL B., D. Med. Sci., professor of the Department of general medical practice of Kazan State Medical University, Russia, 420012, Kazan, Butlerov str., 49, e-mail: namirov@mail.ru

TSIBULKIN NIKOLAY A., C. Med. Sci., associate professor of the Department of cardiology, roentgen-endovascular and cardiovascular surgery of Kazan State Medical Academy, Russia, 420012, Kazan, Mushtari str., 11

Abstract. Aim. To analyze the last publications devoted to features of pharmacological effects of anti-hypertensive drugs in elderly patients. **Material and methods.** The review of the publications in scientific medical literature devoted to studying the features of pharmacokinetics and a pharmacodynamics of anti-hypertensive drugs at the patients of advanced age with arterial hypertension complicating planning and carrying out hypotensive therapy at this group of persons was performed. **Results and discussion.** Hypertension prevalence increases and the further increase in number of the people having this disease is predicted. The greatest number of the deadly outcomes related with irrational pharmacotherapy of a hypertension are among patients in age group of 80—90 years. Besides, patients older 60 years have the 60% frequency of drug intake mistakes and this considerably increases if patient take more than three drugs. The risk of side effects in patients older 60 years is 2—3 times higher. **Conclusion.** It is necessary to allocate those signs which influence quality of life in structure of symptoms and demand therapeutic influence. Physiological processes

in senile organism explain divergence and difficulties of drug effect. Given the high risk of side effects of therapy, the treatment of elderly patients should be approached with extreme caution.

Key words: arterial hypertension, antihypertensive therapy, pharmacological effects, old age.

For reference: Abdrahmanova AI, Amirov NB, Tsibulkin NA. Features of pharmacological effect of anti-hypertensive drugs in older patients. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2016; 9 (2): 110—116.

Артериальная гипертония в пожилом возрасте. По данным эпидемиологического исследования ЭССЕ, в России 48% мужчин и 40% женщин имеют артериальную гипертензию (АГ). Распространенность АГ за 6 лет возросла с 40 до 44%, а к 2025 г. прогнозируется увеличение числа людей, страдающих повышенным уровнем артериального давления (АД), до 1,5 млрд. Такая ситуация напрямую влияет на частоту развития сердечно-сосудистых осложнений и, как результат, на качество и продолжительность жизни [1]. АГ регистрируется у 50—70% лиц пожилого возраста, у лиц в возрасте 65 лет и старше за последние 40 лет ее распространенность удвоилась, у людей в возрасте старше 80 лет распространенность АГ превышает 60% и продолжает расти. АГ ассоциирована с другими факторами риска, такими как избыточная масса тела, ожирение (46,8%), воздействие табачного дыма или гиперхолестеринемия (45,4%). Установлено, что в будущем 75% медицинской практики будет ориентировано на гериатрическую группу населения [2].

По оценкам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в мире насчитывается более 700 млн людей старше 60 лет. К 2025 г. их число достигнет 1,1 млрд. Тенденция старения населения особенно актуальна для России, где рост доли лиц старшего возраста опережает рост численности населения в целом. Численность людей старше 65 лет увеличилась практически на 20% с 2009 г. Количество людей в возрасте старше 60 лет составляет в России примерно 20% от общей популяции [3]. По новой классификации ВОЗ пожилой возраст — это 60—75 лет, более 75 лет — старческий возраст, более 90 лет — долгожители [4].

Уровень заболеваемости у пожилых людей (60—74 года) почти в 2 раза выше, а у лиц старческого возраста (75 лет и старше) — в 6 раз выше, чем у лиц молодого возраста. Прогрессирующее уменьшение адаптационных возможностей организма, изменение его реактивности создают условия для развития патологии [5]. В среднем у одного пациента старше 60 лет обнаруживают 4—5 различных заболеваний, что закономерно увеличивает потребление таким пациентом разнообразных лекарственных средств (ЛС) и увеличивает вероятность взаимодействия препаратов. Это связано с изменением фармакокинетики и фармакодинамики ЛС в организме пожилых людей. Риск возникновения побочных эффектов у больных старше 60 лет в 2—3 раза выше, чем у молодых [6]. Врач должен постоянно совершенствовать умение выделять в структуре симптоматики у пожилых те признаки, которые влияют на качество жизни и требуют терапевтического воздействия [1, 7].

Особенности фармакокинетики лекарственных препаратов у пожилых. Реакция пожилого

больного на лекарственный препарат в значительной степени зависит от физиологических и патологических изменений, происходящих при старении. Физиологические процессы старения организма приводят к изменению фармакокинетики и фармакодинамики лекарственных средств [3]. У лиц пожилого возраста и престарелых для большинства препаратов практически все фармакокинетические процессы протекают замедленно, в связи с чем наблюдается повышение количества свободных препаратов в кровеносном русле. По этим причинам пожилые больные обычно нуждаются в меньшем количестве лекарств для достижения необходимого терапевтического эффекта [8].

Изменения всасывания ЛС. Всасывание в желудочно-кишечном тракте при старении отличается уменьшением всасывающей поверхности, ослаблением моторики, замедлением эвакуации, сниженной секреторной активностью, уменьшением кровотока в мезентериальных сосудах, приводящим к замедлению всасывания. Снижение кислотообразования в пожилом и старческом возрасте на всасывание лекарственных средств непосредственно не влияет, так как процесс абсорбции происходит главным образом в тонкой кишке. Изменение внутрижелудочной pH может нарушать растворимость и ионизацию лекарственных средств в желудке и pH-зависимую абсорбцию, что будет влиять на полноту всасывания.

Наибольшее значение имеют ослабление моторики кишечника и замедление эвакуаторной способности желудка у пожилых людей. Это приводит к замедлению всасывания лекарственных средств, при этом увеличивается и время развития терапевтического действия. В результате возможны усиление и пролонгирование терапевтического действия лекарственных средств, что в сочетании с замедлением их элиминации требует коррекции доз и режимов назначения. Всасывание трансдермальных лекарственных форм (контактные кожные пластыри, трансдермальные терапевтические системы) нарушается вследствие физиологического старения кожи. Уменьшается также количество сосудов и проницаемость сосудистых стенок; нарушения микроциркуляции проявляются в виде стаза, микротромбозов, запустевания капилляров [1, 7].

Изменения объема распределения ЛС. С возрастом происходит изменение объема распределения лекарств — гипотетического объема жидкости в организме, в котором лекарство может распределяться в концентрации, равной концентрации в плазме. У молодых лиц он равен 29,1 л, у пожилых — в среднем 18,4 л. Изменению объема распределения способствует замена метаболически активных тканей на жировую, уменьшение количества воды в организме, изменение тканевой

проницаемости. Уменьшение мышечной массы и количества воды приводит к уменьшению объема распределения гидрофильных лекарственных средств и увеличению их концентрации в плазме крови и тканях. Возрастает опасность передозировки и лекарственной интоксикации. Увеличение количества жировой ткани в пожилом возрасте способствует увеличению объема распределения и уменьшению концентрации липофильных препаратов в тканях, что сопровождается замедлением начала и увеличением длительности действия.

Важным аспектом распределения препарата является его связывание с белком, так как только несвязанный препарат может диффундировать в ткани или выводиться из организма. Старение организма сопровождается уменьшением содержания альбуминов в плазме крови в среднем на 10—15%. Гипоальбуминемия приводит к уменьшению связанной фракции препарата и увеличению концентрации свободной фракции, что повышает эффективность лекарственного средства, увеличивает возможность передозировки, появления токсических и побочных реакций. В то же время у пациентов пожилого возраста наблюдается тенденция к увеличению концентрации α_1 -кислого гликопротеина, связывающего лекарственные средства, что наоборот может замедлять фармакологическое действие. У пожилых имеются также циркуляторные нарушения: снижение сердечного выброса на 1% в год, замедление кровотока и перераспределение регионального кровотока, изменение тканевой проницаемости. При этом страдает периферический, почечный и печеночный кровоток. Отсюда снижение печеночного кровотока ведет к уменьшению метаболического клиренса ЛС, скорость метаболизма которых определяется кровотоком [3, 6].

Изменения метаболизма ЛС. У лиц пожилого и старческого возраста биотрансформация ЛС замедлена вследствие атрофии паренхимы печени и уменьшения количества активных гепатоцитов, снижения активности микросомальных ферментов и извращения метаболизма. Эти существенные изменения приводят к увеличению биодоступности лекарственных средств и повышению их концентрации в плазме. Вследствие снижения печеночного клиренса изменяется период полувыведения для препаратов как с быстрым, так и с медленным метаболизмом. Более значительно нарушается I фаза печеночного метаболизма — несинтетические реакции (окисление, гидролиз), осуществляемые системой микросомальных ферментов цитохрома P₄₅₀. Для II фазы печеночного метаболизма — синтетических реакций (конъюгации) — нарушения менее существенны, преимущественно изменяется активность глюкуронилтрансферазы, сульфотрансферазы. Нарушения метаболизма могут сопровождаться образованием токсичных метаболитов лекарственных средств (например, для спиронолактона). Кроме того, пожилые больные более чувствительны к повреждающему действию лекарственных средств на печень.

С возрастом снижается интенсивность не только системного, но и пресистемного метаболизма, при

этом наблюдается повышение биодоступности ЛС с высоким эффектом «первичного прохождения», обусловленное снижением метаболизма при первом пассаже, т.е. того процесса, во время которого препарат после приема внутрь метаболизируется в печени, еще не достигнув системного кровообращения. Поэтому при лечении пожилых больных назначать дозу препарата необходимо с учетом этой элиминации, происходящей до поступления лекарства в системный кровоток. Снижение обезвреживающей функции печени в пожилом возрасте способствует накоплению в организме введенных препаратов и продуктов их метаболизма. Все это облегчает возникновение лекарственной интоксикации у людей пожилого возраста.

Изменения экскреции ЛС. Для большинства лекарственных препаратов почечная экскреция является основным, а во многих случаях единственным путем элиминации. Функция почек снижается с возрастом даже при отсутствии явных заболеваний. У лиц пожилого возраста выведение лекарственных веществ почками замедлено в результате атрофии преимущественно кортикального слоя, уменьшения количества активных клубочков, гистологических изменений клубочков и базальной мембраны канальцев. При этом уровень креатинина в сыворотке не повышается, так как его продукция снижается пропорционально уменьшению мышечной массы. Отмечено, что параллельно снижению скорости клубочковой фильтрации происходит частичная потеря канальцевой секреции и реабсорбции. К физиологическим изменениям добавляется снижение функции почек, вызываемое патологическими процессами, часто наблюдаемыми в пожилом возрасте.

Снижение почечной функции приводит к повышению концентрации препаратов, экскретирующихся в неизменном виде, и активных или токсичных метаболитов, а также увеличивает период полувыведения, создавая опасность кумуляции лекарственных средств, передозировки и побочных эффектов. Для оценки истинной функциональной способности почек у пожилых требуется определение клиренса креатинина. При лечении пожилых людей задача состоит в том, чтобы поддерживать терапевтически эффективный уровень путем снижения количества вводимого препарата настолько, чтобы оно соответствовало снижению элиминации данного лекарственного препарата.

Возрастные изменения фармакодинамики ЛС. Влияние лекарственных препаратов на организм имеет существенные особенности в старческом возрасте. При ухудшении условий доставки лекарств тканям число специфических рецепторов уменьшается, но их чувствительность к лекарственным воздействиям увеличивается и извращается. Этим объясняются разнонаправленность и трудности прогнозирования ответа старческого организма на лекарственные средства. Извращенным реакциям на препараты способствуют сниженная физическая активность, меньшее потребление пищи и воды, склонность к запорам, витаминная недостаточность, ухудшение крово-

снабжения тканей и относительное преобладание возбудительных процессов нервной системы старых людей.

Изменения сердечно-сосудистой системы у пожилых людей приводят к повышению чувствительности к вазодилаторам, гипотензивным средствам и диуретикам. К развитию ортостатических реакций predisполагают снижение сердечного выброса и эластичности сосудов, уменьшение чувствительности β -адренорецепторов миокарда к стимулирующему действию катехоламинов, нарушение барорецепторной регуляции в ответ на гипотензию. Гипотензивное действие β -блокаторов снижено, а число побочных эффектов при их применении увеличивается. Лица старческого возраста имеют повышенную резистентность к гормональным средствам [7, 9—11]. Совокупность рассмотренных гериатрических особенностей фармакокинетики и фармакодинамики приводит к значительному возрастанию опасности токсических и побочных реакций при применении лекарственных средств.

Цель лечения артериальной гипертензии и целевое значение АД у пожилых. Основная цель лечения АГ у больных пожилого возраста (как и у лиц с АГ в целом) — это снижение сердечно-сосудистого риска, уменьшение риска развития хронической сердечной недостаточности и хронической почечной недостаточности. Благоприятные эффекты лечения должны быть соотнесены с риском, сопряженным с возможными осложнениями лечения. При этом следует принять во внимание, что пожилые по сравнению с лицами среднего возраста имеют более высокую вероятность развития побочных эффектов лекарственных препаратов, нежелательных взаимодействий лекарственных средств, у них чаще имеет место применение многокомпонентных лечебных программ (следует стремиться избежать полипрагмазии). В лечебной тактике важно предусмотреть меры, направленные на коррекцию выявленных у больного потенциально корригируемых факторов сердечно-сосудистого риска, включая курение, дислипидемию, абдоминальное ожирение, сахарный диабет. Особое внимание в европейских и национальных рекомендациях последнего пересмотра уделяется целевому уровню АД, который для пожилых больных с систолическим АД (САД) более 160 мм рт.ст. составляет 150—140 мм рт.ст. Для пожилых больных моложе 80 лет, ведущих активный образ жизни, при хорошей переносимости лечения целевой уровень САД может быть менее 140 мм рт.ст. У больных старше 80 лет с исходным САД \geq 160 мм рт.ст. рекомендуется его снижение до уровня 140—150 мм рт.ст., при условии удовлетворительного клинического состояния [12, 13].

Лечение артериальной гипертензии у пожилых. Основными проблемами медикаментозной терапии в пожилом и старческом возрасте являются необходимость назначения более одного лекарственного препарата в связи с наличием нескольких заболеваний; необходимость длительного применения медикаментов из-за хронического течения многих заболеваний; нарушение

фармакодинамики и фармакокинетики медикаментов на фоне возрастных изменений органов и систем и имеющейся сопутствующей патологии; недостаточное или неправильное выполнение предписанного или неправильно выполненной терапии [7, 14]. Все перечисленные выше факторы определяют особенности подхода и принципы антигипертензивной фармакотерапии у пожилых больных: при подборе адекватных доз антигипертензивных препаратов обязателен контроль АД в положении как сидя, так и стоя; следует избегать резкого снижения АД, особенно при появлении и/или усугублении сердечной недостаточности; начинать лечение желательно с монотерапии каким-либо антигипертензивным препаратом в малой дозе, которую постепенно, с интервалом в несколько недель увеличивают до достижения достаточного антигипертензивного эффекта. Это позволяет избежать плохо переносимого пожилыми пациентами быстрого снижения АД и ортостатических нарушений, сопровождающихся усугублением мозговой и почечной недостаточности, с другой стороны, дает возможность постепенно найти минимальную эффективную дозу и далее продолжать лечение с низкой вероятностью побочных эффектов. Индивидуальный выбор препаратов для начального лечения следует проводить с учетом сопутствующей патологии, индивидуальных патофизиологических особенностей АГ, показаний и ограничений для отдельных групп препаратов. Следует отдавать предпочтение длительно действующим препаратам, обладающим наиболее оптимальным метаболическим профилем; не следует применять препараты, способные вызвать ортостатическую гипотонию (α -адреноблокаторы) и нарушение когнитивных функций (центральные α -2-адренергические агонисты) [8, 9].

Выбор антигипертензивных препаратов у пожилых больных. Пожилым пациентам с АГ рекомендуются стандартные подходы к изменению образа жизни. Фармакологическое лечение требуется большинству пожилых больных АГ, основная цель этого лечения — улучшение сердечно-сосудистого прогноза. В рекомендациях для лечения АГ рекомендованы 5 основных классов лекарственных средств, которые имеют убедительную доказательную базу по влиянию на прогноз. Это ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА), антагонисты кальция (АК), β -адреноблокаторы (БАБ) и диуретики, которые могут назначаться как в виде монотерапии, так и в составе комбинированной терапии. Все эти классы антигипертензивных ЛС могут использоваться у пожилых больных АГ, но предпочтительны БРА, АК и тиазидные диуретики (ТД). У пациентов с изолированной систолической гипертензией (ИСАГ) предпочтительны АК и ТД [8, 11, 12, 14].

Из диуретиков оптимальным, отвечающим современным требованиям препаратом является индапамид ретард, который относится к тиазидоподобным диуретикам. Его благоприятные эффекты имеют большую доказательную базу, которая свидетель-

ствует о том, что препарат не только влияет на уровень АД и состояние органов-мишеней, но и снижает показатели смертности. Выявлены более низкая частота гипокалиемии, отсутствие негативного влияния на углеводный и липидный обмен по сравнению с классическими тиазидными диуретиками, а также в целом данные о хорошей переносимости лечения индапамидом ретард.

Из АК клиническое применение получили в основном те, которые обладают конкурентным антагонизмом в отношении потенциалзависимых медленных кальциевых каналов L-типа. Хорошо известны и давно используются в клинической практике АК I поколения с коротким периодом полувыведения (нифедипин, верапамил, дилтиазем). Ко II поколению относятся препараты с длительным периодом полувыведения, которые подразделяют на два подкласса: IIa — новые лекарственные формы препаратов-прототипов с медленным высвобождением; IIб — препараты, отличающиеся от прототипов по химической структуре, обладающие медленным высвобождением. К III поколению относят производные дигидпиридина сверхдлительного действия (амлодипин, лацидипин и лерканидипин) [14]. Преимуществом всех АК является хорошая переносимость и большой спектр фармакологических эффектов: антиангинальный, антигипертензивный, цитопротекторный, антитромботический, в связи с чем они широко используются в кардиологической практике.

Побочные эффекты гипотензивной терапии.

Описаны следующие осложнения антигипертензивной терапии (АГТ): артериальная гипотензия, нарушение мозгового кровообращения (геморрагический или ишемический инсульт, энцефалопатия), отек легких, стенокардия, инфаркт миокарда, тахикардия.

Частота медикаментозной гипотензии на фоне лечения антигипертензивными препаратами достигает 10%. У больных АГ гипотензия является распространенным состоянием, которому уделяется недостаточное внимание в исследованиях режимов АГТ. Наиболее частыми причинами гипотонических состояний у больных АГ являются прием препаратов с выраженным эффектом вазодилатации или вызывающих уменьшение объема циркулирующей крови (ОЦК), а также спонтанная гипотензия, развивающаяся преимущественно в ночные часы и обусловленная нарушением ауторегуляции сосудистого тонуса. Возникновение медикаментозных гипотонических реакций в большей степени характерно для лекарственных форм с быстрым высвобождением активного ингредиента, обладающих низкими значениями показателя Т/Р (Trough/Peak). Показатель Т/Р позволяет судить о длительности действия антигипертензивного препарата по отношению остаточной (т.е. после приема последней дозы) к пиковой (максимальное действие в момент максимальной концентрации препарата в крови) активности. При применении препаратов с низким показателем Т/Р отмечается высокая вариабельность АД, обусловленная чрезмерной

гипотензией на пике действия препарата или недостаточным антигипертензивным эффектом в конце междозового интервала [14]. Выведение антигипертензивных лекарственных препаратов из организма также может замедляться в связи с уменьшением почечной фильтрации и снижением активности ферментных систем печени, что часто можно наблюдать у пожилых пациентов.

Значительное снижение АД может возникать при комбинированной терапии, когда используется несколько препаратов, которые вначале не дают быстрого антигипертензивного эффекта, максимальный эффект которых отсрочен, а гипотензивная реакция возникает через несколько часов. Известно, что увеличение вариабельности АД само по себе является прогностически неблагоприятным фактором, связанным с риском развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) у больных АГ. В ряде исследований у больных пожилого возраста или пациентов с сосудистыми заболеваниями было обнаружено парадоксальное увеличение частоты ССО, наиболее вероятно обусловленное чрезмерным снижением АД [16]. Согласно данным Honolulu Heart Study, ортостатическая гипотензия в популяции лиц старше 70 лет регистрируется в 7% случаев, причем смертность у этой категории пациентов выше на 64%, чем в контрольной группе [17].

Неврологические осложнения гипотензивной терапии, проявляющиеся в виде снижения физической и умственной работоспособности, быстрой утомляемости, шума в ушах, головокружении, наблюдаются преимущественно у пожилых больных, особенно при наличии цереброваскулярного заболевания и значительных стенозов прецеребральных (сонных и позвоночных) и церебральных артерий. По-видимому, именно гипоперфузионные состояния могут быть одной из причин клинически «немых» инсультов.

Осложнения гипотензивной терапии могут быть вызваны значительным снижением АД в результате нарушения функции барорецепторов, когда его уровень опускается ниже нижней границы ауторегуляции мозгового кровообращения, что приводит к гипоперфузии головного мозга. У лиц с нормальным АД мозговой кровоток поддерживается на постоянном уровне (около 50 мл на 100 г вещества мозга в мин), нижняя граница ауторегуляции мозгового кровообращения составляет около 60 мм рт.ст., а верхняя — около 180 мм рт.ст. (по данным среднего гемодинамического АД). У больных с длительной АГ нижняя граница ауторегуляции мозгового кровообращения может достигать 90—100 мм рт.ст. Значит для больного АГ снижение САД до уровня 120—130 мм рт.ст., особенно при попытке быстрой «нормализации» АД, может оказаться критическим и привести к уменьшению перфузионного АД и появлению симптомов церебральной ишемии. Исследование мозгового кровотока у больных с цереброваскулярной патологией показывает, что гипоперфузия мозга возникает при снижении АД в среднем на 10—20% от обычных «рабочих» значений [18—19].

У больных, перенесших ишемический инсульт или транзиторную ишемическую атаку и имеющих значительный стеноз (сужение более 70% просвета) внутренней сонной артерии, при увеличении АД риск инсульта возрастает в меньшей степени, чем у пациентов без выраженного атеросклероза. При этом в исследовании UK-TIA у больных с клинически проявляющимся односторонним окклюзирующим каротидным поражением обнаружено повышение риска инсульта при снижении САД < 130 мм рт.ст. При наличии двустороннего значительного стеноза сонных артерий риск развития инсульта также возрастает при снижении АД. У больных данной группы, получавших гипотензивную терапию, риск развития инсульта был наименьшим при значениях САД 150—169 мм рт.ст. и прогрессивно многократно увеличивался при более низких значениях. Выраженный двусторонний стеноз сонных артерий является показанием к хирургическому лечению, так как только после этого пациентам можно будет проводить активную гипотензивную терапию и снижать АД до уровня, безопасного для сердца, почек и других органов.

На основании представленных выше данных для пациентов, имеющих в анамнезе ишемические церебральные события и страдающих дисциркуляторной энцефалопатией, рекомендовано 3 основных целевых уровня САД как наиболее прогностически значимых в отношении риска повторных сосудистых мозговых осложнений: 1) САД 160—150 мм рт.ст. следует считать минимально допустимым для пациентов, имеющих АГ 3-й степени либо двусторонний каротидный стеноз $\geq 70\%$; 2) САД 140—135 мм рт.ст. оптимально для больных АГ 2-й степени и односторонним каротидным стенозом $\geq 70\%$; 3) САД 120 мм рт.ст. — минимально возможное для больных АГ 1-й степени, высоким нормальным АД при отсутствии выраженного поражения магистральных артерий головы [16]. Имеются данные, что при значительном снижении АД повышается риск коронарных осложнений.

При значительном снижении АД также повышается риск коронарных осложнений. Диастолическое АД (ДАД) ниже 90 мм рт.ст. ведет к увеличению риска инфаркта миокарда (ИМ) (по сравнению с группой, имеющей наименьший риск ИМ при ДАД 82,7 мм рт.ст.). У пациентов с ИСАГ при снижении ДАД ниже 70 мм рт.ст. возрастает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, включая ИМ, а риск сердечно-сосудистых осложнений возрастает в 2 раза при ДАД меньше 55 мм рт.ст. Больные с выраженным поражением коронарных артерий и/или гипертрофией левого желудочка имеют более высокий риск коронарных осложнений при низком ДАД (данное осложнение больше характерно для пациентов с АГ 1-й и 2-й степени, у которых уровень ДАД понизился более чем на 25 мм рт.ст. от исходного значения).

Еще одним из негативных моментов резкого снижения АД является снижение перфузии почек и, как результат, развитие почечной недостаточности. Очень важно поддержание оптимального уровня АД

для пациентов с патологией почек. Для адекватной перфузии почек необходимо поддерживать САД на уровне от 80 до 180 мм рт.ст. При снижении САД ниже 80 мм рт.ст. возможны уменьшение почечной перфузии и развитие почечной недостаточности. БРА и иАПФ, расширяя эфферентные артериолы клубочка, могут вызывать снижение почечного перфузионного давления и уменьшение скорости клубочковой фильтрации (СКФ). Зависимость СКФ от уровня ангиотензина II становится особенно выраженной при уменьшении ОЦК, двустороннем стенозе почечных артерий, а также стенозе почечной артерии единственной почки [13]. Снижение фильтрации может привести к повышению уровня креатинина сыворотки крови и калия. Гиповолемия и гипотония дополнительно усугубляют уменьшение фильтрации.

Прозрачность исследования. Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях. Все авторы принимали участие в разработке концепции, дизайна исследования и написания рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гераскина, Л.А. Антигипертензивная терапия после инсульта: как определить целевой уровень артериального давления / Л.А. Гераскина, А.В. Фонякин, З.А. Суслина // Практическая ангиология. — 2008. — URL: <http://angiology.com.ua/article/221.html> (дата обращения: 21.10.2015).
2. Денисова, Т.П. Клиническая геронтология: избранные лекции / Т.П. Денисова, Л.И. Малинова. — М.: Медицинское информационное агентство, 2008. — 256 с.
3. Багрий, А.Э. Артериальная гипертензия у лиц пожилого возраста: возможности применения индапамида / А.Э. Багрий // Артериальная гипертензия. — 2013. — № 2. — С.39—42.
4. Белоусов, Ю.Б. Клиническая фармакокинетика: практика дозирования лекарств / Ю.Б. Белоусов, К.Г. Гуревич. — М.: Литтерра, 2005. — 288 с.
5. Белоусов, Ю.Б. Особенности применения лекарства в гериатрической практике / Ю.Б. Белоусов, М.В. Леонова // Фарматека. — 2008. — № 8. — С.13—19.
6. Старение. Профессиональный врачебный подход / А.Л. Верткин, А.С. Скотников, Е.Д. Ли [и др.]. — М.: ЭКСМО, 2013. — 320 с.
7. Газизов, Р.М. Основы лекарственной терапии в пожилом и старческом возрасте: лекции для врачей общей практики / Р.М. Газизов // Практическая медицина. — 2010. — № 2 (10). — С.5.
8. Диагностика и лечение артериальной гипертонии. Клинические рекомендации МЗ РФ. — М., 2013. — URL: <http://cardioweb.ru/klinicheskie-rekomendatsii> (дата обращения: 21.10.2015).
9. Ермолаева, А.С. Безопасная гипотензивная терапия: снижение АД или контроль? / А.С. Ермолаева, О.В. Дралова, М.Л. Максимов // Русский медицинский журнал. — 2014. — № 4. — С.293—297.
10. Карлов, Ю.А. Новые рекомендации ESH/ESC 2013 г. по лечению артериальной гипертонии: основные измене-

- ния / Ю.А. Карпов, И.В. Старостин // Русский медицинский журнал. — 2013. — № 27. — С.1290—1294.
11. Клиническая фармакокинетика: теоретические, прикладные и аналитические аспекты: руководство / под ред. В.Г. Кукеса, Д.А. Сычева. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. — 1024 с.
 12. Либов, И.А. Особенности лечения артериальной гипертонии у лиц пожилого и старческого возраста / И.А. Либов, А.Р. Гайнуллин, Ю.А. Ермишева // Медицинский совет. — 2010. — № 1. — С.28—33.
 13. Морозова, Т.Е. Фармакотерапия артериальной гипертонии у пожилых / Т.Е. Морозова, О.А. Вартанова, М.В. Лукина // Лечащий врач. — 2014. — № 7. — С.32—37.
 14. Фармакотерапия хронических сердечно-сосудистых заболеваний: руководство / под ред. Т.Е. Морозовой. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. — 392 с.
 15. Фоякин, А.В. Артериальная гипертония и инсульт: стратегия и тактика антигипертензивной терапии / А.В. Фоякин // Здоровье Украины. — 2007. — № 6. — С.9—11.
 16. Определение целевых уровней артериального давления при гипотензивной терапии у больных с тяжелой резистентной к терапии артериальной гипертонией / В.А. Люсов, В.И. Харченко, В.А. Какорин [и др.] // Российский кардиологический журнал. — 2008. — № 2. — С.67—82.
 17. Руководство по геронтологии и гериатрии. Клиническая гериатрия / под ред. В.Н. Ярыгина, А.С. Мелентьева. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. — Т. 3. — 896 с.
 18. Парфёнов, В.А. Повторный ишемический инсульт и его профилактика у больных артериальной гипертонией / В.А. Парфёнов // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Инсульт: прил. к журн. — 2005. — Вып. 14. — С.3—7.
 19. Вопросы клиники, диагностики, дифференциальной диагностики, лечения и профилактики артериальных гипертоний: учеб.-метод. пособие для слушателей послеузовского и доп. проф. образования / Н.Б. Амиров, З.М. Галеева, Л.И. Горнаева [и др.]. — Казань: Медицина, 2010. — 128 с.

REFERENCES

1. Geraskina LA, Fonjakin AV, Suslina ZA. Antigipertenzivnaja terapija posle insulta: kak opredelit' celevoj uroven' arterial'nogo davlenija [Antihypertensive therapy after stroke: how to define the target level of blood pressure]. 2008. URL: <http://angiology.com.ua/article/221.html>
2. Denisova TP, Malinova LI. Klinicheskaja gerontologija: Izbrannye lekcii [Clinical Gerontology: Selected lectures]. M: Medicinskoe informacionnoe agentstvo [Medical News Agency]. 2008; 256 p.
3. Bagrij AJe. Arterial'naja gipertenzija u lic pozhilogo vozrasta: vozmozhnosti primenenija indapamida [Arterial hypertension in the elderly: the possibility of using indapamide]. Arterial'naja gipertenzija [Arterial hypertension]. 2013; 2 (28): 39–42.
4. Belousov Ju B, Gurevich KG. Klinicheskaja farmakokinetika: praktika dozirovanija lekarstv [Clinical pharmacokinetics: the practice of dispensing of drugs]. M: Litterra. 2005; 288 p.
5. Belousov JuB, Leonova MV. Osobennosti primenenija lekarstva v geriatricheskoj praktike [Features of the application of the drug in geriatric practice]. Farmateka [Farmateka]. 2008; 8: 13–19.
6. Vertkin AL, Skotnikov AS, Li ED et al. Starenie: Professional'nyj vrachebnyj podhod [Aging: Professional medical approach]. M: JEKSMO. 2013; 320 p.
7. Gazizov RM. Osnovy lekarstvennoj terapii v pozhilom i starcheskom vozraste: lekci dlja vrachej obshej praktiki [Fundamentals of drug therapy in elderly and senile age: lectures for general practitioners]. Prakticheskaja medicina [Practical medicine]. 2010; 2 (10): 5.
8. Diagnostika i lechenie arterial'noj gipertonii: Klinicheskie rekomendacii MZ RF [Diagnosis and treatment of hypertension. Clinical guidelines]. M. 2013; URL: <http://cardioweb.ru/klinicheskie-rekomendatsii>
9. Ermolaeva AS, Dralova OV, Maksimov ML. Bezopasnaja gipotenzivnaja terapija: snizhenie AD ili kontrol'? [Secure antihypertensive therapy: reduction of blood pressure or control?]. Russkij medicinskij zhurnal [Russian Medical Journal]. 2014; 4: 293–297.
10. Karpov JuA, Starostin IV. Novye rekomendacii ESH/ESC 2013 goda po lecheniju arterial'noj gipertonii: osnovnye izmenenija [The new guidelines ESH / ESC 2013 for the treatment of hypertension: the main changes]. Russkij medicinskij zhurnal [Russian Medical Journal]. 2013; 27: 1290–1294.
11. Kukes VG, Sycheva DA. Klinicheskaja farmakokinetika: teoreticheskie, prikladnye i analiticheskie aspekty: rukovodstvo [Clinical pharmacokinetics: theoretical, applied and analytical aspects: leadership]. M: GJeOTAR-Media. 2015; 1024 p.
12. Libov IA, Gajnullin AR, Ermisheva JuA. Osobennosti lechenija arterial'noj gipertonii u licgpozhilogo i starcheskogo vozrasta [Ermisheva Features of treatment of hypertension in elderlies and senile]. Medicinskij sovet [Medical advice]. 2010; 1: 28–33.
13. Morozova TE, Vartanova OA, Lukina MB. Farmakoterapija arterial'noj gipertenzii u pozhihlyh [Pharmacotherapy of hypertension in the elderly]. Lechashij vrach [Therapist]. 2014; 7: 32–37.
14. Morozova TE. Farmakoterapija hronicheskikh serdechno-sosudistyh zabojevanij [Pharmacotherapy of chronic cardiovascular diseases:] M. 2011; 392 p.
15. Fonjakin AV. Arterial'naja gipertenzija i insult: strategija i taktika antigipertenzivnoj terapii [Hypertension and stroke: strategy and tactics of anti-hypertensive therapy]. Zdorov'e Ukrainy [Health of Ukraine]. 2007; 1 (6): 9–11.
16. Ljusov VA., Harchenko VI, Kakorin VA et al. Opredelenie celevykh urovnej arterial'nogo davlenija pri gipotenzivnoj terapii u bol'nyh s tjazhelej rezistentnoj k terapii arterial'noj gipertoniej [Identify target levels of blood pressure during antihypertensive therapy in patients with severe treatment-resistant hypertension]. Rossijskij kardiologicheskij zhurnal [Russian Cardiology Journal]. 2008; 2: 67–82.
17. Jarygin VN, Melent'ev AS. Rukovodstvo po gerontologii i geriatrii: Klinicheskaja geriatrija [Guidelines for Gerontology and Geriatrics: Clinical Geriatrics]. M: Geotar– media. 2010; 3: 896 p.
18. Parfjonov VA. Povtornyj ishemicheskij insult i ego profilaktika u bol'nyh s arterial'noj gipertenziej [Repeated ischemic stroke and its prevention in patients with hypertension]. Zhurnal nevrologii i psichiatrii imeni Korsakova SS: Insul't. [Journal of Neurology and Psychiatry named SS Korsakov: Stroke]. 2005; 14: 3–7.
19. Amirov NB, Galeeva ZM, Gornaeva LI et al. Voprosy kliniki, diagnostiki, differencial'noj diagnostiki, lechenija i profilaktiki arterial'nyh gipertenzij [Questions clinic, diagnosis, differential diagnosis, treatment and prevention of arterial hypertension]. Kazan': Medicina [Kazan: Medicine]. 2010; 128 p.