

Побічні ефекти антигіпертензивних препаратів у старечому віці

Л.М. Єна, В.О. Артеменко, М.Г. Ахаладзе

ДУ «Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМН України», м. Київ

Резюме. У статті розглянуто питання раціональної фармакотерапії артеріальної гіпертензії геріатричного контингенту. Акцентується увага на ризику розвитку побічних реакцій залежно від віку, поліморбідності, поліфармації, наявності геріатричних синдромів. Обговорюються особливості розвитку побічних реакцій у геріатричних пацієнтів на антигіпертензивні препарати. Надаються принципи проведення антигіпертензивної терапії, що забезпечують ефективне й безпечне медикаментозне лікування хворих з артеріальною гіпертензією в похилому і старечому віці.

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, похилий і старечий вік, побічні реакції, антигіпертензивні препарати.

Вже до 60-х років ХХ століття з'явилися епідеміологічні дані щодо асоціації артеріальної гіпертензії (АГ) з підвищеним ризиком смертності. Парадоксально, та, незважаючи на накопичені дані щодо патологічної сутності високого артеріального тиску (АТ), більшість лікарів вважали його зниження марним і до того ж небезпечним [18]. Найбільшою мірою застереження стосувалися геріатричного контингенту, оскільки високий АТ вважався природним наслідком старіння. Досить згадати засновника епідеміологічної кардіології Р. White, який у 1937 р. розглядав АГ як можливий важливий компенсаторний механізм [1].

Такої самої точки зору дотримувався морфолог І.В. Давидовський, базуючись на дослідженнях щодо структурних змін серцево-судинної системи з віком. [2]. Не в останню чергу застереження щодо медикаментозного лікування були пов'язані із серйозними побічними реакціями (ПР), зокрема підвищенням смертності в разі прийому симпатолітиків (метилдопа).

На сьогодні доведено, що порівняно з молодшими віковими групами в старості підвищується абсолютний ризик, пов'язаний з АГ, водночас відносний ризик, навпаки, знижується [3].

© Л.М. Єна, В.О. Артеменко, М.Г. Ахаладзе

У численних клінічних випробуваннях доведено, що медикаментозний контроль АГ забезпечує зниження кардіо- і цереброваскулярних захворювань і смерті, і це відноситься як до хворих із систоло-діастолічною, так і ізольованою систолічною гіпертензією (ІСГ). Метааналіз, що включав понад 15 693 пацієнтів з ізольованою систолічною гіпертензією (ІСГ), показав, що найбільшою мірою від лікування виграють чоловіки, особи, старші від 70 років та з ускладненнями АГ [4].

Зниження абсолютного ризику визначається його вихідним рівнем: кількість пацієнтів, яких треба лікувати (NNT), аби запобігти першій серцево-судинній події, становить 26 у разі дуже високого ризику (>21% за 5 років) і 71 — низького (<11%) [5].

Водночас, як і півстоліття тому, щоразу порушується питання, лікувати чи не лікувати старих хворих з АГ [6].

Це пов'язано з не завжди позитивними результатами лікування, що визначається сукупністю факторів, притаманних старечому віку. По-перше, з віком зростає поліморбідність, тобто наявність множинної патології. Поеднання захворювань у старості носять не випадковий характер: домінує сполучення т. з. вікзалежної патології, тобто захворювань, які пов'язані з процесами старіння і поширеність яких зростає з віком. Структура

поліморбідності різняться залежно від періоду пізнього онтогенезу. У похилому віці домінує АГ у поєднанні з дисліпідемією, цукровим діабетом, болем у нижній частині спини/остеоартритом, ішемічною хворобою серця (ІХС) [7].

Водночас у віці 85 років і старше трапляються тяжкі ускладнення АГ, як-то хронічна серцева недостатність, фібриляція передсердь, хронічна хвороба нирок, перенесений інсульт [8].

Поліморбідність асоціює з поліфармацією — одночасним використанням декількох (зазвичай 4-5 і більше) препаратів. Поліфармація зростає з віком, поєднується з високим ризиком ПР, геріатричних синдромів, підвищеною смертністю і погіршенням якості життя. Її специфічним наслідком у старості є обмеження щоденної активності, залежність у побуті [9].

Для похилого і, особливо, старечого віку характерний розвиток численних геріатричних синдромів. Так, синдром дряхлості (Frailty), який частіше виявляється в осіб із високим або низьким систолічним АТ, визначений як предиктор поганого контролю АГ, високого ризику розвитку ПР [10].

Наявність когнітивних порушень лімітує прихильність до лікування, асоціює з ризиком ПР і може ставити питання про доцільність антигіпертензивної терапії загалом. Падіння можуть бути прямим наслідком антигіпертензивної терапії і потребують її перегляду.

Знання «негативних» сторін дії препарату є вкрай важливим у геріатрії, оскільки саме в популяції літніх хворих найчастіше спостерігається т. зв. «каскад призначень»: поява ПР інтерпретується як погіршення існуючої або розвиток нової хвороби — додатково призначається препарат — з'являється ще одна ПР, яка розцінюється як симптом нового захворювання, — призначається черговий препарат тощо. З огляду на це, одне з правил геріатричної фармакотерапії свідчить: поки не доведено протилежне, кожний новий симптом слід розцінювати як ПР. Так, у канадському дослідженні 41 тис. пацієнтів з АГ, старших від 66 років, котрим у 2011-2016 рр. уперше призначено антагоністи кальцію (АК), унаслідок неправильної інтерпретації периферичних набряків помилково призначали в 1,4% випадків петльовий діуретик [11].

Одним із найбільш негативних наслідків розвитку ПР є зниження прихильності до лікування, яку нині розглядають як центральний фактор недостатньо ефективного контролю АГ. Вік визнаний як чинник формування неприхильності до лікування пацієнтів з АГ. Старі хворі появу будь-яких симптомів пов'язують із медикаментами, припиняють їх прийом або значно зменшують дози препаратів. Предикторами поганої прихильності найчастіше є розвиток втоми — відносний ризик (ВР) 3,8, біль у м'язах (ВР 5,2), поганий сон (ВР 4,91) [12].

Численні дослідження антигіпертензивних препаратів дозволили скласти уявлення про «ідеальний» препарат, який, поряд із доведеною гіпотензивною активністю протягом доби, позитивним впливом на смертність і розвиток ускладнень АГ, характеризується мінімальними побічними явищами або їх відсутністю (на рівні плацебо-ефекту). Саме безпечність препарату є важливою запорукою покращення якості життя хворих з АГ, і саме з огляду на профіль «ефективність/безпека» сформовано перелік антигіпертензивних препаратів першого ряду. Дотепер в Україні до нього входять діуретики (тіазидні й тіазидоподібні), АК, бета-адреноблокатори, інгібітори АПФ (іАПФ), блокатори ангіотензинових рецепторів (БРА). Водночас низкою національних рекомендацій вичлено із цього списку бета-адреноблокатори і діуретики.

На сьогодні добре відомі ПР антигіпертензивних препаратів першої лінії, абсолютні та відносні протипоказання до їх прийому (табл. 1) [13].

Відомо, що найбільша кількість смертей, пов'язаних із фармакотерапією АГ, припадає на вікову групу 80-90 років. Це значною мірою зумовлено змінами фармакокінетики і фармакодинаміки лікарських засобів у старечому організмі [14].

Найбільш характерні зміни представлено в табл. 2.

Окрім того, кількісні зміни рецепторів до лікарських засобів разом зі змінами їх чутливості можуть виступати субстратом формування парадоксальних реакцій на медикаменти. Оскільки старіння асоціює із зменшенням метаболізму при першому пасажі медикаментів, то їх біодоступність може змінюватись. Так, біодоступність

Таблиця 1 Абсолютні і відносні протипоказання до прийому антигіпертензивних препаратів

Клас препаратів	Абсолютні протипоказання	Відносні протипоказання
Тіазидні діуретики	Подагра	Метаболічний синдром, вагітність, порушена толерантність до глюкози, дисліпідемія
Бета-блокатори	Атріовентрикулярна блокада 2-3-го ступеня, бронхіальна астма	Хронічна обструктивна хвороба легень, захворювання периферичних артерій, порушена толерантність до глюкози, метаболічний синдром, спортсмени і фізично активні пацієнти
Дигідропіридинові антагоністи кальцію		Тахіаритмії, хронічна серцева недостатність
Недигідропіридинові антагоністи кальцію	Атріовентрикулярна блокада 2-3-го ступеня, хронічна серцева недостатність	
Інгібітори АПФ	Атріовентрикулярна блокада 2-3-го ступеня, хронічна серцева недостатність	
Блокатори рецепторів ангіотензину II	Вагітність, гіперкаліємія, двосторонній стеноз ниркових артерій, ангіоневротичний набряк	
Блокатори мінералокортикоїдних рецепторів	Гіперкаліємія	

Таблиця 2 Особливості фармакокінетики медикаментів у похилому й старечому віці

Фармакокінетичні етапи	Вікові зміни
Всмоктування	Атрофія слизових оболонок, зменшення кровотоку в шлунково-кишковому тракті, зменшення вмісту соляної кислоти в шлунковому соку, уповільнення моторики
Розподіл	Зниження концентрації білка в плазмі крові, відносно збільшенні вмісту жиру та відносно зменшення води і м'язової тканини в організмі, погіршення кровопостачання органів і тканин
Метаболізм	Порушення кровопостачання печінки, її білок-синтезуючої та дезінтоксикаційної функцій, зниження активності мікосомальних ферментів
Виведення	Зниження рівня кровотоку в нирках, клубочкової фільтрації, каналцевої секреції

пропранололу і лабетололу, які інтенсивно метаболізуються при першому пасажі, з віком суттєво зростає [15]. Водночас проліки, такі, наприклад, як іАПФ еналаприл і периндоприл, трансформуються з меншою швидкістю, і їх концентрація в крові зростає повільніше і досягає менших значень [16].

Слід зазначити про зростання числа помилок, пов'язаних із фактором лікаря і пацієнта.

Таблиця 3 Побічні ефекти антигіпертензивних препаратів та заходи обережності в пацієнтів старечого віку

Найчастіші ПР	Коментар щодо старих пацієнтів
Антагоністи кальцію, дигідропіридинові	
Ознаки активації СНС (почервоніння, головний біль, тахікардія) рідші, ніж у молодших суб'єктів, водночас набряки нижніх кінцівок — частіші	Набряки нижніх кінцівок можуть помилково трактуватися як ознака серцевої недостатності. Набряки лімітують соціальну і фізичну активність із практичних причин (труднощі із взуттям).
Антагоністи кальцію, недигідропіридинові	
Брадикардія, AV-блокада, погіршення перебігу серцевої недостатності, втома, диспноє	Дилтіазем може спричинити периферичні набряки. Верапаміл: закріп є суттєвою проблемою в старих людей, може викликати обструкцію каловими масами, паралітичний ілеус, нудоту, анорексію, делірій. Неприпустиме поєднання з бета-блокаторами.
Діуретики, тіазидні та тіазидоподібні	
Гіпонатріємія, гіпокаліємія, гіперурикемія та напади подагри, гіпотонія, зневоднення. ПР петльових діуретиків подібні до тіазидів	Діуретики при серцевій недостатності титруються до волемічного статусу, який часом складно оцінити в старих і слабких людей. Потрібен моніторинг рівня креатиніну та електролітів після зміни дози. Одночасний прийом з антидепресантами зворотного захоплення серотоніну збільшує ризик тяжкої гіпонатріємії. Ризик загострення нетримання сечі: із цієї причини діуретики можуть негативно впливати на соціальне життя і сприяти ізоляції. Пацієнти часто пропускають прийом препарату, якщо планують перебувати не вдома.
іАПФ	
Сухий кашель, гіперкаліємія, висип, ангіоневротичний набряк, запаморочення, втома, гостра ниркова недостатність	Слід уникати іАПФ, якщо підозрюється дегідратація. Не слід збільшувати одночасно дозу іАПФ і діуретика, щоб уникнути погіршення функції нирок. Регулярний контроль рівня креатиніну та калію.
БРА	
Гіперкаліємія, висип, запаморочення, втома, гостра ниркова недостатність	Ті самі попередження, що й для іАПФ. Недопустима комбінація БРА з іАПФ або прямим інгібітором реніну. Обережність із комбінацією з антагоністами альдостерону через підвищений ризик гіперкаліємії
Бета-блокатори	
Брадикардія, серцева декомпенсація, вазоконстрикція периферичних судин (відсутня у вазодилатуючих бета-блокаторів), бронхоспазм, втома, депресія, запаморочення, сплутаність свідомості, гіпоглікемія	Втома, багатофакторна в старих людей, зростає. Кошмари, порушення сну, депресія та сплутаність свідомості можуть розвиватися в разі β-блокаторів, що перетинають мозковий бар'єр. Збільшений ризик блокад серця. Обережність при поєднанні з інгібіторами ацетилхолінстерази (при деменції): ризик серйозної брадикардії.
Антагоністи альдостеронових рецепторів	
Гіперкаліємія, гіпонатріємія, шлунково-кишкові розлади (спазми, діарея), гінекомастія	Не призначаються в разі вираженої ниркової недостатності (ШКФ <30 мл/хв/1,73 м ²) або гіперкаліємії. Моніторинг креатиніну та електролітів після зміни дози.

В осіб, старших від 60 років, частота помилок при прийомі медикаментів може сягати 60% і значно збільшується при вживанні понад трьох препаратів. Загалом ризик ПР у геріатричних пацієнтів у 2-3 рази вищий порівняно з більш молодим контингентом.

З віком не тільки зростає частота і вираженість ПР на антигіпертензивні ліки, але, поряд із медичними, вони мають і соціальні наслідки (табл. 3) [17].

При лікуванні геріатричних пацієнтів особлива увага звертається на високий ризик ортостатичної і постпрандіальної гіпотензії. Ортостатична (постуральна) гіпотензія встановлюється при зниженні систолічного АТ (САТ) щонайменше на 20 мм рт. ст. і діастолічного АТ (ДАТ) — на 10 мм рт. ст. на 3-й хвилині переходу з положення лежачи в положення стоячи (активний ортостаз) або при проведенні тилтінг-тесту: при переміщенні в похиле положення з підняттям платформи головного кінця столу щонайменше на 60° (пасивний ортостаз). Натепер ортостатична гіпотензія включає випадки, коли зниження САТ може бути <20 мм рт. ст., але в положенні стоячи — САТ <90 мм рт. ст. [18]. Індукована прийомом препаратів ортостатична гіпотензія спостерігається з частотою 5-33% у геріатричних пацієнтів і є причиною синкопе в 11% [19]. Ідентифіковано препарати, що несуть потенційну загрозу щодо ортостатичної гіпотензії: антигіпертензивні, вазодилататори, антидепресанти, антипаркінсонічні. Саме тому при початковому огляді і в рамках контролю над фармакотерапією обов'язковим є вимірювання АТ в ортостазі. У кожному окремому випадку зміни в лікуванні — відмова від препаратів, зменшення доз тощо — вирішуються індивідуально з урахуванням коморбідності, геріатричних синдромів (особливо дряхлості), переносимості медикаментів, прогнозованої тривалості життя, очікуваного ефекту від припинення прийому препаратів. Щодо антигіпертензивної терапії, її не припиняють у зв'язку з доведеними перевагами. До того ж недостатній контроль АГ пов'язаний із розвитком ортостатичної гіпотензії і підвищеним ризиком падінь [20]. Хоча необхідної доказової бази немає, загальноприйнято розглядати іАПФ, БРА і АК як такі, що мають переваги щодо альфа- і бета-адреноблокаторів [21].

Натепер пріоритет при виборі препарату надається фіксованим комбінаціям. Ідеологія такої фармакотерапії базується на відомостях, що за умов комбінації препаратів із різними механізмами дії досягається кращий контроль підвищеного АТ, забезпечується більший протекторний ефект щодо ураження органів-мішеней і, відповідно, менший ризик серцево-судинних подій. Не останнє місце в переліку позитивних ефектів такої терапії посідає більша безпека. Водночас, з огляду на підвищений ризик ускладнень, вважається недопустимою комбінація препаратів із групи блокаторів системи ренін-ангіотензин, бета-блокаторів з АК верапамілом, а також нераціональною є комбінація бета-блокаторів із діуретиками з огляду на суттєве зростання ризику цукрового діабету 2-го типу [22].

Дотримання правил геріатричної фармакотерапії є запорукою максимально можливого зниження ризику ПР:

1. Використання немедикаментозних методів лікування, у тому числі за умов медикаментозної терапії.
2. Вибір препарату або комбінації здійснюється переважно, виходячи з двох факторів: 1) наявності супутньої патології, геріатричних синдромів і аналізу можливого впливу на ці стани антигіпертензивних препаратів; 2) попереднього досвіду пацієнта.
3. На противагу загальній концепції пріоритету початкової комбінованої терапії, у дуже старих, ослаблених пацієнтів, за умов поліморбідності, геріатричних синдромів початковий вибір робиться на користь монотерапії.
4. Для більшості препаратів необхідна корекція доз у бік їх зменшення — зазвичай до 1/2 початкової дози в молодих людей, переважно у хворих із ІСГ і в осіб, старших від 75 років. Лікування починають із мінімально ефективних доз.
5. Повільна титрація доз, поступове і повільне зниження АТ під контролем АТ в ортостазі для уникнення розвитку ішемічних ускладнень і постуральної гіпотензії.
6. Постійний контроль і перегляд фармакотерапії загалом. Відстеження ПР для уникнення «каскаду призначень». Висока варіабельність АТ з епізодами гіпертензії/

гіпотензії ставить питання про імплементацію методів хронотерапії.

7. Реалізація найбільш простих і економічно доступних лікарських схем, надання письмових інструкцій. При порушенні когнітивних функцій має бути забезпечено ефективну співпрацю з родичами або обслуговуючим персоналом [21].

Список використаної літератури

- Siddiqui M.H., Khan I.A. Essential Hypertension in the Elderly: To Treat or Not to Treat? A Therapeutic Dilemma for the Geriatric Cardiologist // *Open. J. Cardiol. Heart. Dis.* — 2019. — Vol. 2, № 5. — P. 1-9.
- Давыдовский И.В. Геронтология. — М.: Медицина, 1966.
- Musini V.M., Tejani A.M., Bassett K., Puil L., Wright J.M., Cochrane Hypertension Group // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2019 Jun. — 2019 (6): CD000028. Published online 2019 Jun 5. doi: 10.1002/14651858.CD000028.pub3
- Staessen J.A., Gasowski J., Wang J.G., et al. Risks of untreated and treated isolated systolic hypertension in the elderly: meta-analysis of outcome trials // *Lancet.* — 2000. — Vol. 355 (9207). — P. 865-872.
- Blood pressure-lowering treatment based on cardiovascular risk: a meta-analysis of individual patient data // *Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration Lancet.* — 2014. — Vol. 384 (9943). — P. 591-598.
- Siddiqui M.H., Khan I.A. Essential Hypertension in the Elderly: To Treat or Not to Treat? A Therapeutic Dilemma for the Geriatric Cardiologist // *Open. J. Cardiol. Heart. Dis.* — 2019. — Vol. 2, № 5. — P. 1-9.
- van den Bussche H., Koller D., Kolonko T., et al. Which chronic diseases and disease combinations are specific to multimorbidity in the elderly? Results of a claims data based cross-sectional study in Germany // *BMC Public Health.* — 2011. — Vol. 11. — P. 101.
- Formiga F., Ferrer A., Sanz H., et al. Patterns of comorbidity and multimorbidity in the oldest old: The Octabaix study // *Eur. J. Intern. Med.* — 2013. — Vol. 24 (1). — P. 40-44.
- Shan B., Haijar E. Polypharmacy, Adverse Drug Reaction, And Geriatric Syndrome // *Clin. Geriatr. Med.* — 2012. — Vol. 28. — P. 173-186.
- Kang M.G., Kim S.W., Yoon S.J., et al. Association between frailty and hypertension prevalence, treatment, and control in the elderly Korean population // *Sci. Rep.* — 2017. — Vol. 7. — P. 7542.
- Rochorn P.A., Gurwitz J.H. The prescribing cascade revisited // *The Lancet.* — 2017. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31188-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31188-1)
- Gebreyohannes Eyob Alemayehu, Bhagavathula Akshaya Srikanth, Abebe Tamrat Befekadu, Tefera Yonas Getaye, Abegaz Tadesse Melaku. Adverse effects and non-adherence to antihypertensive medications in University of Gondar Comprehensive Specialized Hospital // *Clin. Hypertens.* — 2019 Jan 15. — Vol. 25. — P. 1. doi: 10.1186/s40885-018-0104-6.
- Остроумова О.Д. Выбор антигипертензивного препарата для лечения артериальной гипертензии // *Практична ангіологія.* — 2014. — № 1 (64).
- Mangoni A.A. and Jackson S.H.D. Age-related changes in pharmacokinetics and pharmacodynamics: basic principles and practical applications // *Br. J. Clin. Pharmacol.* — 2004 Jan. — Vol. 57 (1). — P. 6-14.
- Castleden C.M., George C.F. The effect of ageing on the hepatic clearance of propranolol // *Br. J. Clin. Pharmacol.* — 1979. — Vol. 7. — P. 49-54.
- Davies R.O., Gomez H.J., Irvin J.D., Walker J.F. An overview of the clinical pharmacology of enalapril // *Br. J. Clin. Pharmacol.* — 1984. — Vol. 18 (Suppl. 2). — P. 215S-229S.
- Parekh N., Page A., 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.
- Brignole M., Moya A., de Lange F.J. et al. 2018 ESC Guidelines for the diagnosis and management of syncope // *Eur. Heart. J.* — 2018. — Vol. 39 (21). — P. 1883-1948.
- Hajjar I. Postural blood pressure changes and orthostatic hypotension in the elderly patient: impact of antihypertensive medications // *Drugs Aging.* — 2005. — Vol. 22, № 1. — P. 55-68.
- Di Stefano C., Milazzo V., Totaro S. et al. Orthostatic hypotension in a cohort of hypertensive patients referring to a hypertension clinic // *J. Hum. Hypertens.* — 2015. — Vol. 29 (10). — P. 599-603.
- Brignole M., Moya A., de Lange F.J. et al. 2018 ESC Guidelines for the diagnosis and management of syncope // *Eur. Heart J.* — 2018. — Vol. 39 (21). — P. 1883-1948.
- Guerrero-García Carolina, and Rubio-Guerra Alberto Francisco. Combination therapy in the treatment of hypertension // *Drugs Context.* — 2018. — Vol. 7. — P. 212531. Published online 2018 Jun 6. doi: 10.7573/dic.212531.
- Єна Л.М. Артеріальна гіпертензія і асоційована серцево-судинна патологія. — К.: Фенікс, 2020.

Надійшла до редакції 02.11.2020

ADVERSE EVENTS OF ANTIHYPERTENSIVE DRUGS IN ELDERLY

L.M. Yena, V.O. Artemenko, M.G. Akhmaladze

Abstract

The issues of rational pharmacotherapy of arterial hypertension of the geriatric contingent are considered in the article. Emphasis is placed on the risk of adverse events depending on age, polymorbidity, polypharmacy, the presence of geriatric syndromes. The peculiarities of the development of adverse events in geriatric patients to antihypertensive drugs are discussed. The principles of antihypertensive therapy are provided, providing effective and safe medical treatment of patients with hypertension in the elderly and the very elderly.

Keywords: arterial hypertension, elderly, adverse events, antihypertensive therapy.