DOI: 10.18087/cardio.2019.12.n876

Ткачева О. Н.[1], Беленков Ю. Н.[2], Карпов Ю. А.[3], Зырянов С. К.[4]

[1] ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

[2] ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

[3] ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, Москва, Россия

[4] ФГБОУ ВО «Российский университет дружбы народов» (РУДН), Москва, Россия

Проблемы гериатрии в кардиологической практике

Ключевые слова: артериальная гипертензия, хроническая сердечная недостаточность, сердечно-сосудистые заболевания, дислипидемия, полипрагмазия, пациенты пожилого и старческого возраста.

Ссылка для цитирования: Ткачева О. Н., Беленков Ю. Н., Карпов Ю. А., Зырянов С. К. Проблемы гериатрии в кардиологической практике. Кардиология. 2019;59(12):54–63.

Резюме

Еще во второй половине XX века вместе с ростом продолжительности жизни было отмечено увеличение доли населения пожилого и старческого возраста. Однако, несмотря на увеличение ожидаемой продолжительности жизни, со старением возрастает распространенность большинства хронических заболеваний и функциональных нарушений. Пожилой и старческий возраст ассоциируется с риском развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), в связи с чем проблема ведения пожилых пациентов с ССЗ становится особенно актуальной.

Tkacheva O. N.[1], Belenkov Yu. N.[2], Karpov Yu. A.[3], Zyryanov S. K.[4]

[1] Pirogov Russian National Research Medical University (RNRMU), Moscow, Russia

[2] Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

[3] National Medical Research Center for Cardiology, Moscow, Russia

[4] Peoples Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russia

Gerontology Issues in Cardiology Practice

Keywords: arterial hypertension; chronic heart failure; cardiovascular diseases; dyslipidaemia; polypharmacy; elderly and senile age.

For citation: Tkacheva O. N., Belenkov Yu. N., Karpov Yu. A., Zyryanov S. K. Gerontology Issues in Cardiology Practice. Kardiologiia. 2019;59(12):54–63.

Summary

Increase in life expectancy during the second part of the 20th century is accompanied by increase in proportion of elderly and senile age population. However, despite the increase in life expectancy, the prevalence of most chronic diseases and functional impairments rises with age. Elderly and senile age is associated with the risk of cardiovascular diseases (CVD), therefore the problem of managing elderly patients with CVD becomes especially urgent.

Information about the corresponding author: Tkacheva Olga N. – MD, professor. E-mail: tkacheva@rgnkc.ru

Актуальность проблемы артериальной гипертонии

Актуальность проблемы артериальной гипертонии (АГ) у пожилых определяется ее высокой популяционной частотой, влиянием на состояние здоровья и продолжительность жизни.

Проведено большое число клинических исследований, включающих пациентов с АГ, и изучение этой глобальной и угрожающей жизни и здоровью проблемы привело к ряду выводов, на первый взгляд, парадоксальных, но заставляющих задуматься.

Так, уже давно известно, что с возрастом не всегда отмечается рост артериального давления (АД) и растет распространенность АГ, доказательства чему получены в ряде эпидемиологических исследований. Однако в последнее время появились данные о том, что снижение АД за несколько лет до смерти является ее предиктором. Так, в 2017 г. опубликованы данные, демонстрирующие динамику систолического АД (САД) у пациентов старше 80 лет в течение 5 лет наблюдения. Показано снижение САД за 24 мес до смерти независимо от того, получает ли пациент антигипертензивную терапию (АГТ) или нет. Снижение САД в последние 2 года жизни может быть причиной ассоциации низкого САД с общей смертностью по данным нерандомизированных исследований [1].

Еще один факт, менее парадоксальный, но также заставляющий задуматься: АГ и другие факторы риска развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) в молодом и среднем возрасте служат факторами, ускоряющими старение (сосудистое, когнитивное, костное и т. д.). Результатом старения является старческая астения – ассоциированный с возрастом синдром, основными клиническими проявлениями которого служат общая слабость, медлительность и/или непреднамеренная потеря массы тела, снижение физической и функциональной активности многих систем, снижение адаптационного и восстановительного резервов организма. Старческая астения способствует развитию зависимости от посторонней помощи в повседневной жизни, утрате способности к самообслуживанию и ухудшает прогноз состояния здоровья. Показано, что чем выше риск развития ССО, тем выше риск старческой астении. При этом не установлена приоритетная роль какого-либо компонента Фрамингемской шкалы риска развития ССО как предиктора старческой астении [2].

Показано, что «прехрупкость» (состояние, предшествующее старческой астении) также ассоциирована с повышением риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [3], т. е. старческую астению, саму старость следует расценивать как предиктор ССЗ: чем старше биологический возраст человека, тем выше риск развития ССЗ. Это же отражено и в шкале SCORE, в которой возраст отнесен к главнейшим немодифицируемым факторам риска.

В связи с этим подход к лечению АГ у пациентов пожилого и старческого возраста, особенно после 80 лет, должен основываться на оценке наличия синдрома старческой астении, для выявления которого может быть использован специальный скрининговый опросник «Возраст не помеха» [4].

Следует отметить, что агрессивное снижение АД в старческом возрасте приводит к прогрессированию саркопении, повышению риска падений, когнитивному дефициту, таким образом, может ускорять процесс старения и приводить к развитию тяжелых гериатрических синдромов [5, 6].

Кроме того, обращает внимание еще один парадоксальный факт: монотерапия имеет преимущества перед комбинированной терапией при лечении пациентов старше 80 лет.

Таким образом, назначение АГТ должно быть персонализированным, ориентированным на биологический возраст пациента. Старческая астения, автономность и мультиморбидность – главные детерминанты решения, лечить или не лечить АГ у очень пожилых пациентов. Согласно Российским национальным рекомендациям «Кардиоваскулярная профилактика 2017», АГТ показана всем «крепким» пациентам с АГ. Назначение АГТ пациентам в возрасте 80 лет и старше в хорошем физическом и психическом состоянии рекомендуется при САД ≥160 мм рт. ст. Рекомендуется достижение целевого САД 150–140 мм рт. ст. Начинать АГТ следует с низкой дозы одного препарата. Интенсификация режима должна быть медленной, в возрасте старше 80 лет рекомендуется назначать не более 3 антигипертензивных препаратов (АГП). Особенно важен контроль для предупреждения ортостатической гипотонии. По соображениям безопасности не следует снижать САД <130 мм рт. ст. При достижении САД <130 мм рт. ст. следует рассмотреть уменьшение интенсивности АГТ [4].

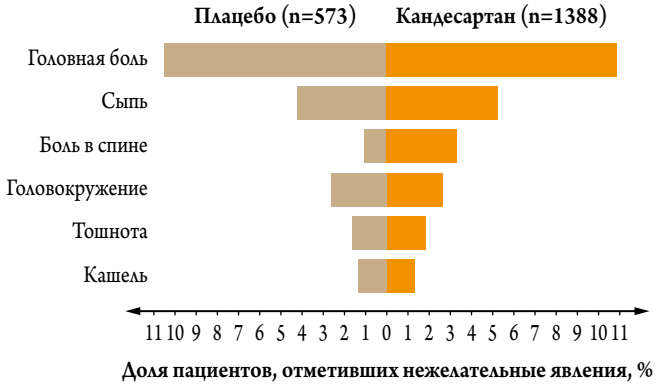
Основными критериями выбора АГП при лечении АГ у пожилых пациентов являются эффективность и хорошая переносимость; метаболическая безопасность; органопротекция; возможная дополнительная польза (профилактика инсульта, когнитивных расстройств); возможность применения при сопутствующих заболеваниях (хроническая обструктивная болезнь легких – ХОБЛ, сахарный диабет – СД и др.) [7].

Одним из приоритетных классов АГП, имеющих преимущества во многих клинических ситуациях, включая лечение пожилых пациентов, являются блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). Данный класс представлен ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) и блокаторами рецепторов ангиотензина II (БРА). Долгое время обсуждается вопрос, какую группу следует предпочесть. В одной из своих публикаций F. Messerli и соавт. (2018 г.) обращают внимание на то, что «исходя из сопоставимой эффективности в отношении исходов при меньшей частоте нежелательных явлений, анализ отношения риска и пользы указывает на то, что в настоящее время мало причин для назначения ингибиторов АПФ при АГ и ассоциированных с ней состояний» [8]. С этим мнением можно спорить, однако БРА, или сартаны, имеют преимущества по комплаентности благодаря хорошей переносимости терапии (частота побочных явлений при терапии сартанами сопоставима с таковой на фоне плацебо) [9].

Одним из представителей класса БРА является кандесартан. Его высокая избирательность действия на рецепторы ангиотензина II 1-го типа (AT1R) [10] определяет эффективное снижение и длительное удержание антигипертензивного эффекта [11–17], а также наличие доказанных органопротективных [18] и плейотропных эффектов [19]. Показана хорошая переносимость терапии кандесартаном – профиль его переносимости сопоставим с профилем плацебо, что особенно важно для лечения пожилых пациентов (рис. 1, адаптировано по [13]).

Результаты нескольких клинических исследований показали, что терапия кандесартаном у пациентов с АГ

Рисунок 1. Переносимость терапии кандесартаном по сравнению с плацебо



снижает риск развития СД 2-го типа [20, 21]. А в исследовании SCOPE, в которое были включены 4 937 пациентов 70–89 лет со слабовыраженной и умеренной АГ, кандесартан продемонстрировал статистически значимое снижение частоты развития нефатальных инсультов на 27,8% (p=0,04) и снижение риска развития инсульта у пациентов с изолированной систолической АГ на 42% (p=0,049) [22]. Вторичный анализ данных исследования SCOPE показал отсутствие снижения когнитивных функций на фоне терапии кандесартаном, тогда как значительное снижение данного показателя отмечено в контрольной группе (рис. 2, адаптировано по [23]).

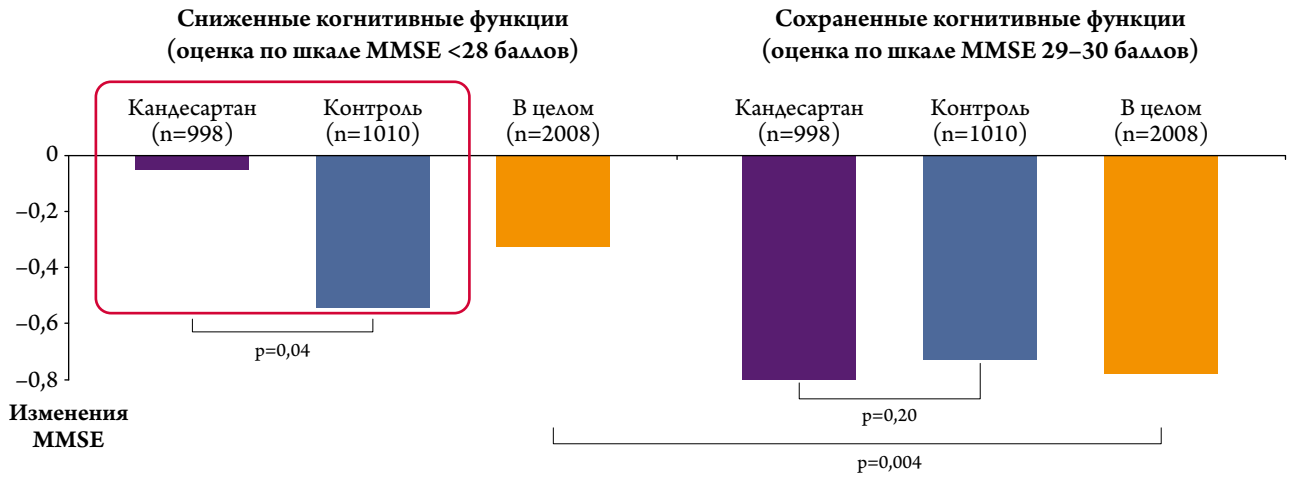
Еще одним из примеров АГТ является препарат торасемид, обладающий антигипертензивной активностью и метаболической нейтральностью [24]. Препарат оказывает антиальдостероновое действие: в меньшей степени влияет на уровень калия, чем прием фуросемида, меньше активирует РААС, дает доказанный антифибротический эффект [25]. Доказана способность торасемида (по сравнению с фуросемидом) уменьшать количество госпитализаций, снижать сердечно-сосудистую и общую смертность при хронической сердечной недостаточности (ХСН) [25, 26].

Мы имеем собственный многолетний опыт применения торасемида, что позволяет судить о его эффективности и метаболической безопасности. В сравнительном исследовании комбинации торасемида (2,5–5,0 мг/сут) с эналаприлом (5,0–10,0 мг/сут) и комбинации гидрохлоротиазида (ГХТ) (12,5–25,0 мг/сут) с эналаприлом (5,0–10,0 мг/сут) у женщин с гипертонической болезнью в период постменопаузы мы изучали влияние длительной АГТ на уровень АД, показатели липидного, углеводного и электролитного обмена, а также оценивали динамику эндотелийзависимой вазодилатации [24].

В обеих группах снижение САД и диастолического АД было сходным и составило 22% в 1-й группе и 14% – во 2-й, целевых значений АД на фоне двухкомпонентной комбинированной терапии достигли большинство пациенток обеих групп. В начале исследования уровни мочевой кислоты, глюкозы в обеих группах достоверно не различались. Однако за период наблюдения в группе ГХТ было отмечено статистически достоверное повышение уровня этих показателей в сравнении с исходными. Уровень мочевой кислоты повысился на 11% (p<0,05), глюкозы – на 9,6% (p<0,05), индекс инсулинорезистентности по модели HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment) увеличился с 4,32±1,06 до 5,61±0,70 (p<0,05). В группе торасемида подобных изменений не отмечено (рис. 3, адаптировано по [24]).

Через 24 нед терапии ГХТ наблюдалось статистически значимое снижение уровня калия на 11% (p<0,05), в группе торасемида статистически значимых изменений не выявлено: снижение уровня калия в сыворотке крови

Рисунок 2. Результаты исследования SCOPE: влияние на познавательные функции в подгруппе больных с исходно низкими оценками по шкале MMSE



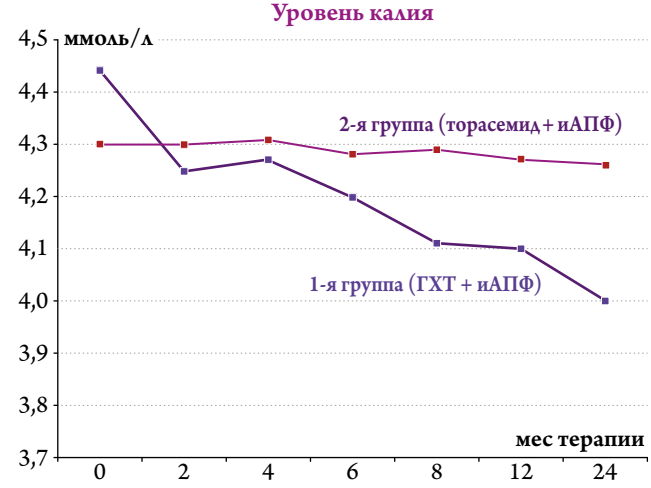
MMSE – Краткое Исследование Психического Состояния (Mini-Mental State Examination).

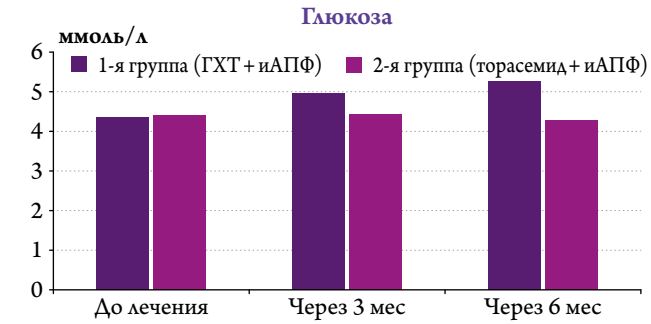
ISSN 0022-9040. Кардиология. 2019;59(12).

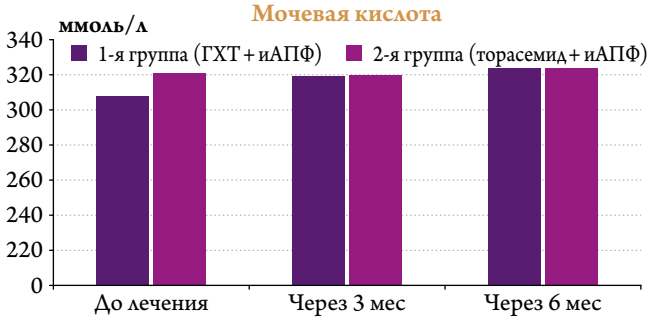
Рисунок 3. Влияние торасемида на уровень калия, мочевой кислоты и углеводный обмен по сравнению с терапией ГХТ

Инсулинорезистентность

	1-я группа (ГХТ + иАПФ)		2-я группа (торасемид + иАПФ)	
	До лечения	Через 6 мес	До лечения	Через 6 мес
HOMA-IR	4,3±1,0	5,6±1,2	4,48±0,7	4,46±0,8







ГХТ – гидрохлоротиазид; иАПФ – ингибитор ангиотензинпревращающего фермента.

составило менее 3%. Таким образом, торасемид является эффективным АГП, не влияет на липидный и углеводный обмен и не вызывает электролитных нарушений [24].

Последний важный факт, обращающий внимание: главная цель лечения пациентов пожилого возраста – снижение сердечно-сосудистого риска путем достижения целевого АД и сохранение качества жизни. Функциональный статус – важная конечная точка при лечении пожилого пациента с ССЗ. Таким образом, после 80 лет меняются цели лечения. Если до 80 лет целью являются контроль факторов риска и компенсация хронических неинфекционных заболеваний, то после 80 лет главная цель – качество жизни, поддержание автономности и контроль симптомов (например, контроль АД для сохранности когнитивного, физического статуса).

Сердечная недостаточность в пожилом и старческом возрасте

С увеличением возраста увеличивается число больных с ХСН. В связи с этим был подготовлен и опубликован документ, отражающий согласованное мнение экспертов «Особенности диагностики и лечения хронической сердечной недостаточности у пациентов пожилого и старческого возраста» [27].

Одним из основных рациональных принципов терапии ХСН у пожилых пациентов является принцип «лечения с разумной осторожностью». Общие подходы к лечению пациентов пожилого и старческого возраста с ХСН сводятся к оптимизации лекарственной терапии, которая предполагает достижение баланса между чрезмерным назначением неоправданной терапии и неназначением полезной терапии. Назначение новых лекарственных препаратов пациентам пожилого и старческого возраста оправдано только в ситуациях, когда их преимущества явно перевешивают риски, или если безопасные альтернативные способы лечения неэффективны. У пожилых пациентов предпочтительно использование минимальных эффективных доз лекарственных средств – ЛС (подбор дозы, предпочтительно назначение фиксированных комбинаций). Лечащий врач должен регулярно проверять весь перечень ЛС, которые принимает пожилой пациент. При обнаружении любого нового симптома у пожилого пациента нужно исключать возможность нежелательных лекарственных реакций применяемых средств [27].

Важным принципом терапии остается назначение лечения в соответствии с современными клиническими рекомендациями. Не вызывает сомнений алгоритм лечения пациентов с сердечной недостаточностью (СН) с низкой фракцией выброса (СНнФВ). Таким пациентам показана терапия ингибиторами АПФ и β-адреноблокаторами (подбор до максимально переносимой дозы). При непереносимости терапии ингибиторами АПФ показан перевод пациентов на сартаны в качестве первой/второй линии терапии [28]. При этом одним из первых и ключевых исследований по оценке эффективности терапии БРА стала программа CHARM. Так, в исследовании CHARM Alternative представитель группы сартанов кандесартан у пациентов с фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) менее 40% и не переносящих ингибиторы АПФ продемонстрировал достоверное снижение относительного

риска (ОР) смерти от ССЗ и госпитализации по поводу прогрессирования симптомов ХСН на 23% (p=0,0004) [29, 30]. В дальнейшем при сохранении симптомов необходимо добавление антагонистов альдостерона (подбор дозы до максимально переносимой). На любом этапе возможно добавление диуретиков для уменьшения признаков и симптомов застоя (I, B).

Значительно сложнее ведение пожилых пациентов с СН с сохраненной ФВ ЛЖ. Согласно Европейским рекомендациям по диагностике и лечению острой и хронической СН (2016 г.), пока не существует лечения, доказавшего способность снижать заболеваемость и смертность больных СН с сохраненной ФВ. Однако ввиду того что эти больные – часто очень пожилые люди с тяжелой симптоматикой и очень низким качеством жизни, важной целью терапии могут быть сглаживание симптомов и улучшение самочувствия пациентов [27]. И важно, что только для кандесартана было показано снижение функционального класса по NYHA для пациентов с СН и сохраненной ФВ [31, 32].

Кроме того, следует помнить про важность безопасности и хорошей переносимости терапии. С этой точки зрения преимущества на стороне сартанов, или БРА, – препаратов, отличающихся безопасностью, сравнимой с плацебо [33]. БРА оказывают антигипертензивное действие, уменьшают гипертрофию левого желудочка (ЛЖ), фиброз и улучшают релаксацию ЛЖ, повышая функциональный класс СН [27]. В последних рекомендациях по терапии ХСН именно кандесартан назван средством выбора при необходимости перевода пациентов с ХСН и любой степенью систолической дисфункции с ингибиторов АПФ на сартаны [31].

Важное место в лечении пожилых пациентов с СН занимают и диуретики, особенно торасемид, способствующий более комфортному для пациентов выделению излишков жидкости. Так, в сравнении с фуросемидом при приеме торасемида была реже частота мочеиспусканий, уменьшалась потребность в «срочном» мочеиспускании. Кроме того, перевод пациентов с фуросемида на торасемид уменьшает ограничения в обычной жизнедеятельности [34]. Торасемид показал лучшие отдаленные результаты влияния на прогноз у пациентов с СН по сравнению с фуросемидом. В исследовании, включавшем данные из регистра Европейского общества кардиологов, 1140 пациентов с СН, получающих петлевые диуретики, в группе пациентов, получавших торасемид в дозе 10 мг, первичной конечной точки (смерть от всех причин или госпитализация по поводу СН) достигли на 23,9% меньше пациентов, чем в группе, получавшей фуросемид в дозе 40 мг [35].

Согласно положениям Консенсуса 2018 г., следует обратить внимание на возможное влияние препаратов, рекомендованных для лечения ХСН, на прогноз и качество жизни пациентов пожилого и старческого возраста. Так, ингибиторы АПФ и β-адреноблокаторы используются в качестве терапии первой линии при СНнФВ (стоит избегать неселективных β-адреноблокаторов у пациентов с ХОБЛ). БРА следует использовать при непереносимости ингибиторов АПФ в качестве терапии первой/второй линии. Необходим контроль уровня мочевины, электролитов, креатинина и скорости клубочковой фильтрации. Диуретики следует применять у пациентов с застойными явлениями. Антагонисты минералокортикоидных рецепторов показаны при СНнФВ (при этом необходим контроль калия, креатинина и скорости клубочковой фильтрации). Дигоксин следует применять с осторожностью. Применение блокаторов кальциевых каналов возможно для лечения сопутствующей АГ и/или стенокардии, но следует избегать применения верапамила, дилтиазема или короткодействующих производных дигидропиридина. Что касается ивабрадина, а также гидралазина с нитратами, то эти препараты имеют недостаточно доказательств эффективности у больных данной категории. Антикоагулянты следует назначать пациентам с тромбоэмболией легочной артерии в анамнезе, аневризмами ЛЖ, внутриартериальными тромбами и фибрилляцией предсердий. У пациентов с сочетанием ХСН и болезней, обусловленных атеросклерозом (включая ишемическую болезнь сердца – ИБС), используется ацетилсалициловая кислота [27].

Таким образом, ХСН в пожилом и старческом возрасте имеет комплексные причины, являясь не только осложнением ССЗ, но и следствием структурно-функциональных изменений органов и тканей организма в результате естественного старения. Мероприятия, направленные на профилактику ССЗ и старения в целом, могут сократить число страдающих этой патологией.

Атеросклероз: геропротективные свойства статинов

Коррекция факторов риска развития атеросклероза с достижением целевых показателей позволяет увеличить продолжительность жизни. Впервые снижение смертности с помощью статинов было показано еще в 1994 г. в исследовании 4S: применение симвастатина у больных ИБС снизило ОР смерти от всех причин на 30% [36]. Таким образом, произошел прорыв в профилактике осложнений атеросклероза. Исследование 4S оказалось не единственным и было дополнено значительным числом других исследований, большинство которых представлено на рис. 4. Все они показали связь между уровнем холестерина (ХС) липопротеидов низкой плотности (ЛНП) и риском развития ССО [37]. В настоящее время тезис «чем ниже уровень ХС ЛНП, тем лучше прогноз

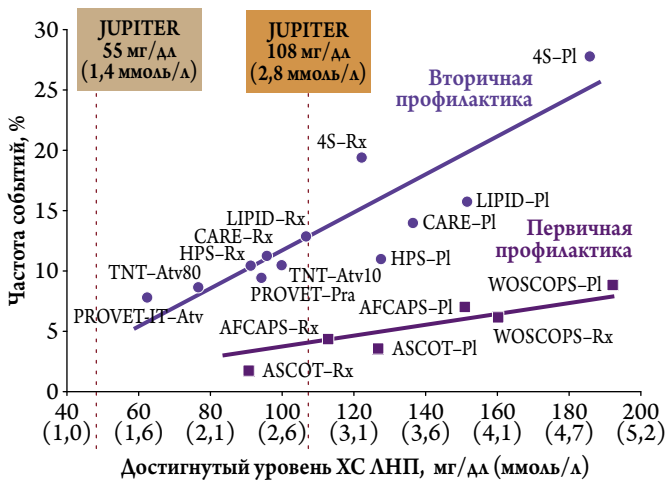
ISSN 0022-9040. Кардиология. 2019;59(12).

у пациентов, уже имеющих ССЗ», получает новые доказательства в клинических исследованиях.

Согласно Рекомендациям по лечению дислипидемий у пожилых Европейского общества атеросклероза/Европейского общества кардиологов 2016 г., лечение статинами рекомендуется пожилым лицам с установленным диагнозом ССЗ таким же образом, как и молодым пациентам. Поскольку у пожилых чаще имеются сочетанные заболевания и возможно изменение фармакокинетики препаратов, липиднижающие препараты следует назначать вначале в небольших дозах и затем подбирать дозу с осторожностью с достижением целевых уровней ХС ЛНП, как и у пациентов молодого возраста. Терапию статинами следует обсуждать у пожилых лиц и в отсутствие признаков ССЗ, особенно при наличии таких факторов риска, как АГ, курение, СД и дислипидемии [38].

В 2018 г. были опубликованы новые Американские рекомендации по управлению уровнем холестерина в крови (Guideline on the Management of Blood Cholesterol: Executive Summary), включающие позиции 10 авторитетных обществ [39]. Согласно рекомендациям у пациентов старше 75 лет с клиническими заболеваниями, связанными с атеросклерозом (Atherosclerotic Cardiovascular Disease – ASCVD), разумно инициировать умеренную или высокоинтенсивную статинотерапию после оценки потенциала по снижению риска, связанного с ASCVD, нежелательных эффектов и лекарственных взаимодействий, а также «хрупкости» пациента и его предпочтений. У пациентов старше 75 лет, которые хорошо переносят высокоинтенсивную статинотерапию, разумно ее продолжить после оценки потенциала по снижению риска, связанного с ASCVD, нежелательных эффектов и лекарственных взаимодействий, а также «хрупкости» пациента и его предпочтений [39].

Рисунок 4. Клинические исследования по оценке эффективности и безопасности статинов



ХС ЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности; Rx – терапия статинами; PL – плацебо; Pra – правастатин; Atv – аторвастатин.

У пациентов с СД, которые имеют многочисленные факторы риска ASCVD, разумно назначить высокоинтенсивную терапию статинами с целью снижения уровня ХС ЛНП на 50% или более. У лиц старше 75 лет с СД, которые уже получают статинотерапию, разумно ее продолжить. Инициировать статинотерапию у лиц старше 75 лет с СД следует после обсуждения врачом с пациентом потенциальных преимуществ и рисков терапии [39].

Выбор статинотерапии заключается в назначении либо высокоинтенсивной (снижение уровня ХС ЛНП на 50% и более), либо умеренноинтенсивной терапии (снижение уровня ХС ЛНП от 30 до 50%) с приоритетом розувастатина как наиболее эффективного с точки зрения снижения уровня ХС (табл. 1, адаптировано по [39]).

Эффективность терапии розувастатином в сравнении с другими статинами хорошо изучена в контролируемых клинических исследованиях, таких как Comets, Lunar, Mercury-I, Solar, Stellar, входящих в программу GALAXY: при терапии розувастатином по сравнению с другими статинами (аторвастатин, симвастатин, флувастатин, правастатин) отмечались статистически значимо более выраженное снижение уровня общего ХС и триглицеридов, а также достижение целевых показателей уровней ХС ЛНП у большего процента больных [40].

Выбор розувастатина также оправдан с точки зрения меньшего количества клинически значимых лекарственных взаимодействий, что особенно важно у пожилых пациентов (табл. 2, адаптировано по [41]).

Таким образом, число пожилых людей быстро увеличивается, что указывает на актуальность проблемы применения статинов с целью снижения риска развития ССО в этой популяции. При наличии ССЗ, связанного с атеросклерозом, рекомендуется назначение статинов независимо от возраста, однако следует помнить о более высоком риске развития нежелательных явлений. Назначение или отказ от назначения статинов пожилым лицам без клинических проявлений ССЗ, связанных с атеросклерозом, осуществляется с учетом не только классических факторов, но может быть по результатам обследований, подтверждающих очень низкий риск, что позволяет отказаться от применения статинов.

Таблица 1. Выбор интенсивности статинотерапии [39]

Какой статин и в какой дозе назначать?	
Высокоинтенсивная терапия	Умеренноинтенсивная терапия
Снижение уровня ХС ЛНП на ≥50%	Снижение уровня ХС ЛНП от 30 до 50%
Розувастатин 20–40 мг	Розувастатин 5–10 мг
Аторвастатин 40–80 мг	Аторвастатин 10–20 мг

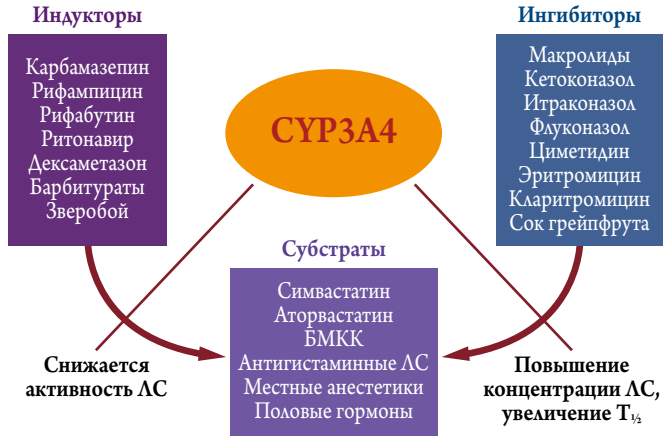
ХС ЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности.

Таблица 2. Статины:
клинически значимое взаимодействие лекарств

Препарат	Аторвастатин	Розувастатин
Блокаторы кальциевых каналов		
Мибефрадил	+	–
Дилтиазем	+	–
Верапамил	+	–
Амлодипин	+	–
Противогрибковые препараты		
Кетоконазол	+	–
Итраконазол	+	–
Флуконазол	+	–
Циклоспорин	+	+
Макролиды		
Кларитромицин	+	–
Эритромицин	+	+
Сердечные гликозиды		
Дигоксин	+	–*
Антиаритмические препараты		
Амиодарон	+	–
Дронедарон	+	–

* – не отмечается клинически значимого взаимодействия

Рисунок 5. Субстраты, ингибиторы и индукторы системы цитохрома CYP3A4



БМКК – блокаторы медленных кальциевых каналов;
$T_{1/2}$ – период полувыведения; ЛС – лекарственное средство.

Рациональное назначение сердечно-сосудистых препаратов пациентам пожилого и старческого возраста

Одной из актуальных проблем лечения пожилых пациентов является полипрагмазия. Так, если пациенты молодого возраста получают минимальное количество необходимых лекарственных препаратов, то пациенты старших возрастных групп в связи с коморбидностью, необходимостью корректировать статус целого ряда заболеваний и контролировать эти заболевания сталкиваются с возрастанием количества назначаемых препаратов. Число побочных реакций увеличивается в 9 раз, если больной получает 4 препарата и более в день [42].

Актуальность проблемы связана с серьезными лекарственными взаимодействиями (встречаются в 6,7–8% случаев среди всех госпитализаций в США), требующими госпитализации, приводящими к нетрудоспособности и смертельным исходам. Выделены классы препаратов, которые наиболее часто вступают во взаимодействия. Данные 8 ретроспективных и 4 проспективных исследований показали, что наиболее часто взаимодействия вызывают нестероидные противовоспалительные, противосудорожные, сахароснижающие препараты, антибиотики, препараты для лечения обструктивных заболеваний легких, препараты для лечения заболеваний центральной нервной системы (в том числе антидепрессанты), сердечно-сосудистые препараты и гормоны [43], т. е. те препараты, которые наиболее часто назначаются пожилым пациентам.

В последние годы ученые сосредоточились на изучении взаимодействия лекарственных препаратов на уровне метаболизма в системе цитохрома Р450 – ферментной системы для реализации метаболизма лекарств в организме. Задача системы цитохрома Р450 – из чужеродного липофильного вещества с помощью изоферментов 3А4, 2С9, 2D6, 1А2 получить гидрофильные метаболиты, экскретируемые почками. Проблема в том, что применяемые лекарственные препараты могут изменять активность системы цитохрома Р450. При применении то или иное лекарственное средство может вмешаться в метаболизм другого препарата. Все лекарственные средства можно разделить на индукторы и ингибиторы системы цитохрома Р450, а также субстраты (рис. 5, адаптировано по [43–45]).

Обсуждая проблему назначения сердечно-сосудистых препаратов пациентам пожилого и старческого возраста, следует рассмотреть вопрос безопасного использования статинов. Так, аторвастатин метаболизируется через систему цитохрома Р450 (CYP3A4). Таким образом, его одновременное назначение с макролидами, противогрибковыми препаратами и целым рядом других лекарственных средств, ингибирующих изофермент CYP3A4, приводит к повышению концентрации аторвастатина в сыворотке крови и увеличению риска его неблагоприятного воздействия на мышечную ткань и другие органы и системы. Другой препарат, относящийся к классу статинов, – розувастатин не является ни ингибитором, ни индуктором изоферментов системы цитохрома Р450. Кроме того, розувастатин служит слабым субстратом для этих изоферментов. Таким образом, не ожидается взаимодействия, связанного с системой цитохрома Р450, что особенно важно у пожилых пациентов с сочетанием многих заболеваний [46, 47].

Еще один вопрос, который важен у пожилого пациента, – это приверженность к терапии, основными факторами снижения которой служат трудности с приемом препарата, неудобный режим приема, побочные эффекты,

ISSN 0022-9040. Кардиология. 2019;59(12).

Таблица 3. Особенности связывания молекулы БРА с AT1R

Препарат	IR, %	IR*, %	Сила связывания с AT1R
Лозартан	100	0	0,014
Ирбесартан	70	30	0,15
Валсартан	50	50	0,17
EXP3174	30	70	0,45
Кандесартан	5	95	1,0

БРА – блокаторы рецепторов к ангиотензину II; AT1R – рецепторы ангиотензина II 1-го типа; IR – быстро обратимая связь БРА с AT1; IR* – длительная связь БРА с AT1R, где I – исходная молекула БРА, R – рецептор.

стоимость лекарственных препаратов, неприязнь к лекарственным препаратам, отдаленность аптек.

В связи с этим важной проблемой остается выбор препарата, который будет эффективен, и к приему которого пациент будет привержен. С этой точки зрения заслуживает внимания выбор терапии БРА с учетом особенностей фармакокинетики препаратов.

Препараты из группы сартанов различаются между собой по степени связывания молекулы с AT1R. Так, комплекс БРА–AT1R может находиться в виде двух фаз: быстро обратимой (IR) и длительно связанной (IR*; I – сходная молекула БРА, R – рецептор; табл. 3). Чем больше отношение IR*/([IR]+[IR*], тем выше сила связывания препарата с AT1R и более выраженный и длительный гипотензивный эффект оказывает сартан [48–51].

Так, при сравнении выраженности и длительности антигипертензивного эффекта лозартана и кандесартана (препаратов с разными показателями силы связывания с AT1R; см. табл. 3), показано, что к концу 36-часового периода действие кандесартана сохраняется на 85–90%, у лозартана же антигипертензивный эффект имел минимальную выраженность в указанный срок [52]. Этот факт имеет особое клиническое значение: например, у пожилого пациента АД будет поддерживаться на должном уровне даже в ситуации случайного пропуска дозы препарата.

Таким образом, знание фармакологических особенностей препарата необходимо врачу при подборе терапии, особенно долгосрочной, какой является терапия ССЗ у пожилых пациентов. При подборе лечения важны индивидуальный подход в зависимости от получаемой пациентом терапии и ориентированность на улучшение приверженности к терапии.

Заключение

Увеличение продолжительности жизни приводит к увеличению доли людей пожилого и старческого возраста, что повышает распространенность большинства хронических заболеваний, особенно сердечно-сосудистой системы. Артериальная гипертензия, хроническая сердечная недостаточность, атеросклероз и его осложнения – все эти заболевания и состояния характеризуются высокой распространенностью у пациентов старшего возраста, влиянием на качество жизни и ее продолжительность. В связи с этим особое значение приобретает разумный выбор терапии, основанный на принципах доказательной медицины и индивидуальном подходе к каждому пациенту. При этом основное внимание необходимо уделять преимуществам по приверженности к терапии и хорошей переносимости препаратов, что особенно важно для пожилых пациентов.

Раскрытие конфликта интересов.
Статья публикуется при поддержке ООО «Тева».
Авторы не получали финансовое вознаграждение за подготовку статьи.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Ravindrarajah R, Hazra NC, Hamada S, Charlton J, Jackson SHD, Dregan A et al. Systolic Blood Pressure Trajectory, Frailty, and All-Cause Mortality >80 Years of Age: Cohort Study Using Electronic Health Records. Circulation. 2017;135(24):2357–68. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.026687
2. Delgado J, Bowman K, Ble A, Masoli J, Han Y, Henley W et al. Blood Pressure Trajectories in the 20 Years Before Death. JAMA Internal Medicine. 2018;178(1):93–9. DOI: 10.1001/jamainternmed.2017.7023
3. Sergi G, Veronese N, Fontana L, De Rui M, Bolzetta F, Zambon S et al. Pre-Frailty and Risk of Cardiovascular Disease in Elderly Men and Women. Journal of the American College of Cardiology. 2015;65(10):976–83. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.12.040
4. Boytsov S.A., Pogosova N.V., Bubnova M.G., Drapkina O.M., Gavrilova N.E., Yeganyan R.A. et al. Cardiovascular prevention 2017. National guidelines. Russian Journal of Cardiology. 2018;23(6):7–122. [Russian: Бойцов С.А., Погосова Н.В., Бубнова М.Г., Драпкина О.М., Гаврилова Н.Е., Еганян Р.А. и др. Кардиоваскулярная профилактика 2017. Российские национальные рекомендации. Российский кардиологический журнал. 2018;23(6):7–122]. DOI: 10.15829/1560-4071-2018-6-7-122
5. Sabayan B, Oleksik AM, Maier AB, van Buchem MA, Poortvliet RKE, de Ruijter W et al. High Blood Pressure and Resilience to Physical and Cognitive Decline in the Oldest Old: The Leiden 85-Plus Study. Journal of the American Geriatrics Society. 2012;60(11):2014–9. DOI: 10.1111/j.1532-5415.2012.04203.x
6. Ogliari G, Westendorp RGJ, Muller M, Mari D, Torresani E, Felicetta I et al. Blood pressure and 10-year mortality risk in the Milan Geriatrics 75+ Cohort Study: role of functional and cognitive status. Age and Ageing. 2015;44(6):932–7. DOI: 10.1093/ageing/afv141
7. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the man-

agement of arterial hypertension. European Heart Journal. 2018;39(33):3021–104. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy339
8. Messerli FH, Bangalore S, Bavishi C, Rimoldi SF. Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors in Hypertension. Journal of the American College of Cardiology. 2018;71(13):1474–82. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.01.058
9. Conlin PR, Gerth WC, Fox J, Roehm JB, Boccuzzi SJ. Four-year persistence patterns among patients initiating therapy with the angiotensin II receptor antagonist losartan versus other antihypertensive drug classes. Clinical Therapeutics. 2001;23(12):1999–2010. DOI: 10.1016/S0149-2918(01)80152-1
10. Morozova T.E. Sartans in the treatment of high-risk hypertension: the abilities of candesartan. Systemic hypertension. 2013;10(2):13–8. [Russian: Морозова Т.Е. Сартаны в лечении больных артериальной гипертензией высокого риска: возможности кандесартана. Системные гипертензии. 2013;10(2):13–8]
11. Sever P, Holzgreve H. Long-term efficacy and tolerability of candesartan cilexetil in patients with mild to moderate hypertension. Journal of Human Hypertension. 1997;11(Suppl 2):S69-73. PMID: 9331014
12. McInnes GT, O'Kane KP, Jonker J, Roth J. The efficacy and tolerability of candesartan cilexetil in an elderly hypertensive population. Journal of Human Hypertension. 1997;11(Suppl 2):S75-80. PMID: 9331015
13. Belcher G, Hübner R, George M, Elmfeldt D, Lunde H. Candesartan cilexetil: safety and tolerability in healthy volunteers and patients with hypertension. Journal of Human Hypertension. 1997;11(Suppl 2):S85-89. PMID: 9331017
14. Trenkwalder P. Efficacy and tolerability of candesartan cilexetil in special patient groups. Blood Pressure. Supplement. 2000;1:27–30. PMID: 11059633
15. Andersson OK, Neldam S. The antihypertensive effect and tolerability of candesartan cilexetil, a new generation angiotensin II antagonist, in comparison with losartan. Blood Pressure. 1998;7(1):53–9. PMID: 9551878
16. Bakris GL, Gilles TD, Weber MA. Clinical efficacy and safety profiles of AT1-receptor antagonists. Cardiovascular Reviews & Reports. 1999;20(2):77–100
17. Bakris G, Gradman A, Reif M, Wofford M, Munger M, Harris S et al. Antihypertensive Efficacy of Candesartan in Comparison to Losartan: The CLAIM Study. The Journal of Clinical Hypertension. 2001;3(1):16–21. DOI: 10.1111/j.1524-6175.2001.00826.x
18. Cuspidi C, Muiesan ML, Valagussa L, Salvetti M, Di Biagio C, Agabiti-Rosei E et al. Comparative effects of candesartan and enalapril on left ventricular hypertrophy in patients with essential hypertension: the candesartan assessment in the treatment of cardiac hypertrophy (CATCH) study. Journal of Hypertension. 2002;20(11):2293–300. DOI: 10.1097/00004872-200211000-00030
19. Hadi NR, Yousif NG, Abdulzahra MS, Mohammad BI, al-amran FG, Majeed ML et al. Role of NF-κβ and Oxidative Pathways in Atherosclerosis: Cross-Talk Between Dyslipidemia and Candesartan. Cardiovascular Therapeutics. 2013;31(6):381–7. DOI: 10.1111/1755-5922.12033
20. Lindholm LH, Persson M, Alaupovic P, Carlberg B, Svensson A, Samuelsson O. Metabolic outcome during 1 year in newly detected hypertensives: results of the Antihypertensive Treatment and Lipid Profile in a North of Sweden Efficacy Evaluation (ALPINE study). Journal of Hypertension. 2003;21(8):1563–74. DOI: 10.1097/01.hjh.0000084723.53355.76
21. Yusuf S, Ostergren JB, Gerstein HC, Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB et al. Effects of Candesartan on the Development of a New Diagnosis of Diabetes Mellitus in Patients With Heart Failure. Circulation. 2005;112(1):48–53. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.104.528166
22. Lithell H, Hansson L, Skoog I, Elmfeldt D, Hofman A, Olofsson B et al. The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE): principal results of a randomized double-blind intervention trial. Journal of Hypertension. 2003;21(5):875–86. DOI: 10.1097/01.hjh.0000059028.82022.89
23. Skoog I, Lithell H, Hansson L, Elmfeldt D, Hofman A, Olofsson B et al. Effect of Baseline Cognitive Function and Antihypertensive Treatment on Cognitive and Cardiovascular Outcomes: Study on COgnition and Prognosis in the Elderly (SCOPE). American Journal of Hypertension. 2005;18(8):1052–9. DOI: 10.1016/j.amjhyper.2005.02.013
24. Tkacheva O.N., Runikhina N.K., Sharashkina N.V. Torasemide: additional benefits for postmenopausal women with arterial hypertension. Systemic hypertension. 2013;10(2):9–13. [Russian: Ткачева О.Н., Рунихина Н.К., Шарашкина Н.В. Торасемид: дополнительные преимущества применения при артериальной гипертензии у женщин в постменопаузе. Системные гипертензии. 2013;10(2):9–13]
25. Friedel HA, Buckley MM-T. Torasemide: A Review of its Pharmacological Properties and Therapeutic Potential. Drugs. 1991;41(1):81–103. DOI: 10.2165/00003495-199141010-00008
26. López B, González A, Beaumont J, Querejeta R, Larman M, Díez J. Identification of a Potential Cardiac Antifibrotic Mechanism of Torasemide in Patients With Chronic Heart Failure. Journal of the American College of Cardiology. 2007;50(9):859–67. DOI: 10.1016/j.jacc.2007.04.080
27. Orlova Ya.A., Tkacheva O.N., Arutyunov G.P., Kotovskaya Yu.V., Lopatin Yu.M., Mareev V.Yu. et al. Features of diagnostics and treatment of chronic heart failure in elderly and senile patients. Expert opinion of the Society of Experts in Heart Failure, Russian Association of Gerontologists, and Euroasian Association of Therapists. Kardiologiia. 2018;58(S12):42–72. [Russian: Орлова Я.А., Ткачева О.Н., Арутюнов Г.П., Котовская Ю.В., Лопатин Ю.М., Мареев В.Ю. и др. Особенности диагностики и лечения хронической сердечной недостаточности у пациентов пожилого и старческого возраста. Мнение экспертов общества специалистов по сердечной недостаточности, российской ассоциации геронтологов и гериатров и евразийской ассоциации терапевтов. Кардиология. 2018;58(S12):42–72]. DOI: 10.18087/cardio.2560
28. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. European Heart Journal. 2016;37(27):2129–200. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw128
29. McMurray JJ, Östergren J, Swedberg K, Granger CB, Held P, Michelson EL et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function taking angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Added trial. The Lancet. 2003;362(9386):767–71. DOI: 10.1016/S0140-6736(03)14283-3
30. Granger CB, McMurray JJ, Yusuf S, Held P, Michelson EL, Olofsson B et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial. The Lancet. 2003;362(9386):772–6. DOI: 10.1016/S0140-6736(03)14284-5
31. Mareev V.Yu., Fomin I.V., Ageev F.T., Arutiunov G.P., Begrambekova Yu.L., Belenkov Yu.N. et al. Clinical guidelines. Chronic heart failure (CHF). Russian Heart Failure Journal. 2017;18(1):3–40. [Russian: Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П., Беграмбекова Ю.Л., Беленков Ю.Н. и др. Клинические рекомендации. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН). Журнал Сердечная Недостаточность. 2017;18(1):3–40]. DOI: 10.18087/rhfj.2017.1.2346
32. Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJ et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. The Lancet. 2003;362(9386):777–81. DOI: 10.1016/S0140-6736(03)14285-7
33. Law M, Wald N, Morris J. Lowering blood pressure to prevent myocardial infarction and stroke: a new preventive strategy. Health Technology Assessment (Winchester, England). 2003;7(31):1–94. PMID: 14604498

34. Müller K, Gamba G, Jaquet F, Hess B. Torasemide vs. furosemide in primary care patients with chronic heart failure NYHA II to IV-efficacy and quality of life. European Journal of Heart Failure. 2003;5(6):793–801. DOI: 10.1016/S1388-9842(03)00150-8
35. Ozieranski K, Balsam P, Kaplon-Cieslicka A, Tyminska A, Kowalik R, Grabowski M et al. P5281Comparison of long-term outcomes of torasemide vs furosemide in heart failure patients. results from Heart Failure Registries of the European Society of Cardiology. European Heart Journal. 2017;38(Suppl 1):1107–8. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx493.P5281
36. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). Lancet (London, England). 1994;344(8934):1383–9. PMID: 7968073
37. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, Shear C, Barter P, Fruchart J-C et al. Intensive Lipid Lowering with Atorvastatin in Patients with Stable Coronary Disease. New England Journal of Medicine. 2005;352(14):1425–35. DOI: 10.1056/NEJMoa050461
38. Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. European Heart Journal. 2016;37(39):2999–3058. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw272
39. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, Beam C, Birtcher KK, Blumenthal RS et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: Executive Summary. Journal of the American College of Cardiology. 2019;73(24):3168–209. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.11.002
40. Schuster H. The GALAXY Program: an update on studies investigating efficacy and tolerability of rosuvastatin for reducing cardiovascular risk. Expert Review of Cardiovascular Therapy. 2007;5(2):177–93. DOI: 10.1586/14779072.5.2.177
41. Comprehensive management of high risk cardiovascular patients. Gotto AM, Toth PP, editors -New York: Informa Healthcare;2007. -770 p. ISBN 978-0-8493-4066-6
42. Larson EB. Adverse Drug Reactions Associated with Global Cognitive Impairment in Elderly Persons. Annals of Internal Medicine. 1987;107(2):169–73. DOI: 10.7326/0003-4819-107-2-169
43. Ogu CC, Maxa JL. Drug Interactions Due to Cytochrome P450. Baylor University Medical Center Proceedings. 2000;13(4):421–3. DOI: 10.1080/08998280.2000.11927719
44. Gilman AG. Goodman and Gilman's pharmacological basis of therapeutics. – M.: Praktika;2006. - 448 p. [Russian: Гилман А.Г. Клиническая фармакология по Гудману и Гилману. – М.: Практика, 2006. – 448 с]. ISBN 5-89816-067-1
45. Hasler JA. Pharmacogenetics of cytochromes P450. Molecular Aspects of Medicine. 1999;20(1–2):12–137. PMID: 10575648
46. Sirtori CR. The pharmacology of statins. Pharmacological Research. 2014;88:3–11. DOI: 10.1016/j.phrs.2014.03.002
47. DeGorter MK, Tirona RG, Schwarz UI, Choi Y-H, Dresser GK, Suskin N et al. Clinical and Pharmacogenetic Predictors of Circulating Atorvastatin and Rosuvastatin Concentrations in Routine Clinical Care. Circulation: Cardiovascular Genetics. 2013;6(4):400–8. DOI: 10.1161/CIRCGENETICS.113.000099
48. Vauquelin G, Szczuka A. Kinetic versus allosteric mechanisms to explain insurmountable antagonism and delayed ligand dissociation. Neurochemistry International. 2007;51(5):254–60. DOI: 10.1016/j.neuint.2007.05.005
49. Zou Y, Akazawa H, Qin Y, Sano M, Takano H, Minamino T et al. Mechanical stress activates angiotensin II type 1 receptor without the involvement of angiotensin II. Nature Cell Biology. 2004;6(6):499–506. DOI: 10.1038/ncb1137
50. Milligan G. Constitutive Activity and Inverse Agonists of G Protein-Coupled Receptors: a Current Perspective. Molecular Pharmacology. 2003;64(6):1271–6. DOI: 10.1124/mol.64.6.1271
51. Iekushi K, Taniyama Y, Azuma J, Katsuragi N, Dosaka N, Sanada F et al. Novel Mechanisms of Valsartan on the Treatment of Acute Myocardial Infarction Through Inhibition of the Antiadhesion Molecule Periostin. Hypertension. 2007;49(6):1409–14. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.106.080994
52. Lacourcière Y, Asmar R. A comparison of the efficacy and duration of action of candesartan cilexetil and losartan as assessed by clinic and ambulatory blood pressure after a missed dose, in truly hypertensive patients: a placebo-controlled, forced titration study. Candesartan/Losartan study investigators. American Journal of Hypertension. 1999;12(12 Pt 1-2):1181–7. PMID: 10619580

Поступила 01.08.19 (Received 01.08.19)