

## РОЗДІЛ 2

# ЗАГАЛЬНІ ПИТАННЯ GERONТОЛОГІЇ

*Стаднюк Л.А.*

## 2.1. Теорії старіння

Старіння — сукупність різних механізмів на молекулярному, клітинному, органному та системному рівнях, що ведуть до інволютивних змін в органах і тканинах зі згасанням функцій організму. Старіння і смерть є базовими властивостями, що відображують функціонування й еволюцію всіх живих організмів. Існує ряд теорій, що пояснюють процес старіння людини. Найпоширенішим є їхній поділ на стохастичні (ймовірнісні) теорії і теорії програмованого старіння.

Теорії програмованого старіння базуються на тому, що функціонування живого організму запрограмоване природою на період його активної життєдіяльності, що включає розвиток та здатність до репродукції. У живий організм генетично закладена біологічна активність, що поширюється на період його так званої біологічної «корисності». Деякі з цих теорій виходять із того, що старіння підконтрольне своєрідному генетичному біологічному датчику, що ознайомлює з розкладом розвитку організм. Після виконання програми змінюється діяльність гіпоталамуса й ендокринної системи, що призводить до зниження ефективності функціонування організму.

### **Теорії програмованого старіння**

*(Schulz-Aellen, 1997)*

1. *Генетичні теорії* — старіння обумовлене запрограмованими змінами експресії генів або експресією специфічних білків.
2. *Гени смерті* — існують гени клітинної загибелі.
3. *Вибіркова загибель* — загибель клітини обумовлена наявністю специфічних мембранних рецепторів.

4. *Укорочення теломерів* — укорочення теломерів із віком призводить до нестабільності хромосом і загибелі клітин.

5. *Порушення диференціювання* — помилки в механізмах активації-репресії генів призводять до синтезу надлишкових або непотрібних білків.

6. *Накопичення «забруднень»* — накопичення відходів метаболізму знижує життєздатність клітин.

7. *Нейроендокринні теорії* — недостатність нервової й ендокринної систем у підтримці гомеостазу. Втрата гомеостазу веде до старіння і смерті.

8. *Імунологічна теорія* — певні алелі можуть збільшувати або скорочувати тривалість життя.

9. *Метаболічні теорії* — довголіття обернено пропорційне швидкості метаболізму.

10. *Вільнорадикальна теорія* — довголіття обернено пропорційне ступеню пошкодження вільними радикалами і прямо пропорційне ефективності антиокислювальних систем.

11. *Годинник старіння* — старіння і смерть є результатом біологічного плану.

12. *Еволюційні теорії* — природній відбір усуває індивідумів після того, як вони дадуть потомство.

Однак у процесі змін, пов'язаних зі старінням, можуть діяти й інші механізми, що не включені в генетичну програму і мають «непрограмований», випадковий вплив на організм (стохастичні теорії). Таке може статися внаслідок випадкових ушкоджень клітини чи молекули, що, у свою чергу, змінюють структуру клітини, її функцію. При порушенні метаболічних процесів утворюються побічні продукти типу вільних радикалів, що можуть зашкодити мембрані клітини й викликати збій у передачі інформації ДНК. Їх шкідливому впливу протистоять механізми захисту клітин.

## **Теорії стохастичного старіння**

*(Schulz-Aellen, 1997)*

1. *Теорія соматичних мутацій* — соматичні мутації порушують генетичну інформацію і функцію клітин.

2. *Катастрофа помилок* — помилки транскрипції і/або трансляції зменшують ефективність роботи клітин.

3. *Пошкодження ДНК, репарація ДНК* — пошкодження ДНК постійно відновлюються різними механізмами, при цьому ефективність відновлення ДНК позитивно корелює з тривалістю життя і зменшується з віком.

4. *Пошкодження білків* — конформаційні порушення білків і ферментів пошкоджують функцію клітин.

5. *Перехресні зшивки* — хімічні перехресні зшивки важливих макромолекул (наприклад, колагену) призводять до порушення функції клітин і тканин.

6. *Зношення* — поступове накопичення пошкоджень зменшує ефективність організму.

Отже, процеси старіння виникають на різних рівнях.

## **Класифікація найважливіших теорій старіння за рівнем інтеграції** (*Yin, Chen, 2005*)

### *1. Рівень організму:*

- теорія зношування — Sacher, 1966;
- теорія катастрофи помилок — Orgel, 1963;
- теорія стресового пошкодження — Stlye, 1970;
- теорія автоінтоксикації — Мечніков, 1904;
- теорія програмованого старіння — Williams, 1957.

### *2. Органний рівень:*

- ендокринна теорія — Korenchevsky, 1961;
- імунологічна теорія — Walford, 1969;
- гальмування головного мозку.

### *3. Клітинний рівень:*

- теорія клітинних мембран — Zg-Nagy, 1978;
- теорія соматичних мутацій — Szillard, 1959;
- мітохондріальна теорія — Miquel et al., 1980;
- мітохондріально-лізосомальна теорія — Brunk, Terman, 2002;
- теорія проліферативного ліміту клітини (теорія програмованого старіння) — Hayflick, Moorhead, 1961.

### *4. Молекулярний рівень:*

- теорія накопичення пошкоджень ДНК — Vilenchik, 1970;
- теорія слідових елементів — Eichhorn, 1979;
- вільнорадикальна теорія — Harman, 1956;
- теорія поперечних зшивок — Bjorksten, 1968;

- теорія окислювального стресу — Sohal, Allen, 1990; Yu, Yang, 1996;
  - теорія неензиматичного глікозилювання — Cerami, 1985;
  - теорія карбонільної інтоксикації — Yin, Brunk, 1995;
  - теорія катастрофи забруднення — Terman, 2001;
  - теорія генних мутацій;
  - теорія укорочення теломерів (теорія програмованого старіння) — Оловніков, 1971.
- Розглянемо найбільш значимі теорії старіння.

### ***Вільнорадикальна теорія старіння Денхема Хармана, 1956***

Старіння розглядається як результат випадкового пошкодження тканин вільними радикалами. У кожній клітині кисень використовується для вироблення енергії, при цьому невелика його кількість переходить в активні форми, що мають велику реакційну здатність (перекис водню, озон тощо). Вони швидко вступають у реакцію з іншими молекулами й пошкоджують білки, ліпіди клітинних мембран, ДНК мітохондрій тощо. Накопичення цих пошкоджень і викликає старіння. До основних факторів антиоксидантного захисту належать ферменти каталаза, глутатіонпероксидаза, супероксиддисмутаза; вітаміни Е, С,  $\beta$ -каротин; сечова кислота, мелатонін, хелатні агенти.

Один зі способів сповільнення старіння — *зниження калорійності їжі*. Важливий ефект гіпокалорійного харчування — зменшення інтенсивності вільнорадикального окислення. Можливі механізми: зниження рівня глюкози в крові та зменшення неензиматичного приєднання її до білків, пошкодження вільними радикалами. Неензиматичне глікозилювання веде до мутацій за рахунок пошкодження ДНК, помилок рекомбінації, підвищеної ламкості хромосом. Наприклад, у колагені з більшою кількістю глюкози збільшено кількість зв'язків, що знижує його еластичність, може бути причиною потовщення базальної мембрани і впливає на тривалість життя. Гіпокалорійна дієта стимулює апоптоз, що видаляє пренеопластичні клітини, сповільнює накопичення в них мутацій, а також розвиток вікозалежної патології. Подовження життя при обмеженні калорійності харчування обумовлене також сповільненням росту, зменшенням умісту жиру в тілі, зниженням вікозалежних нейроендокринних і імунологічних змін, збільшенням репарації ДНК, зміною швидкості біосинтезу білків і експресії генів, зниженням температури тіла і темпу основного обміну.

### ***Адаптаційно-регуляторна теорія (В.В. Фролькіс)***

Основні положення теорії:

— Старість і смерть генетично запрограмовані.  
— Тривалість життя визначається балансом двох процесів: поряд із руйнівним процесом старіння відбувається процес «антистаріння» («вітаукт»), що підтримує життєздатність організму, його адаптацію, збільшення тривалості життя.

— Компонентом теорії є генорегуляторна гіпотеза, згідно з якою первинними механізмами старіння є порушення в роботі регуляторних генів зі зміною співвідношення білків, а також експресією генів, що раніше не працювали, з появою нових білків і старінням клітин.

— Генорегуляторні механізми старіння є основою розвитку вікозалежної патології — атеросклерозу, раку, діабету, хвороб Альцгеймера й Паркінсона. На цій основі була запропонована ідея генорегуляторної терапії для запобігання розвитку вікозалежної патології.

### ***Теорія клітинного старіння Леонарда Хейфліка***

У 1961 г. Л. Хейфлік показав, що навіть в ідеальних умовах культивування фібробласти ембріона людини здатні ділитися тільки обмежене число разів ( $50 \pm 10$ ). Остання фаза життя клітин у культурі була порівняна з клітинним старінням, а феномен отримав назву «межа Хейфліка». Межа в 50–60 поділів справедлива далеко не для всіх клітин: в організмі стовбурові клітини можуть ділитися тисячі разів.

### ***Теломерна теорія***

Теломерна теорія (теорія маргіномії) А.М. Оловнікова (1971) була запропонована як розвиток теорії Л. Хейфліка. У соматичних клітинах при кожній реплікації внаслідок особливості роботи її ферментів (ДНК-полімерази) недореплікуються кінці хромосом — теломери. Так, у результаті постійного вкорочення хромосом при кожному мітозі недореплікація захоплює ділянки генома, що суттєві для виживання клітин, і в певний момент клітина вже не може ділитися, поступово втрачає життєздатність і саме це визначає старіння клітин і організму.

Відкриття в 1985 р. ферменту теломерази, що добудовує вкорочені теломери у статевих клітинах і пухлинах із забезпеченням їх тривалого поділу, підтвердило цю теорію. Репресія теломерази

визначає клітинне старіння в культурі («ліміт Хейфліка»), клітини хворих із синдромом передчасного старіння мають укорочені теломери. Згідно з фонтанною теорією іонної модуляції експресії генів їх продуктивність залежить від надходження іонів із перинуклеарної цистерни в ядро через імовірні фонтанні РНК — залежні іонні (кальцієві і цинкові) канали внутрішньої ядерної мембрани. Коли теломери стають надто короткими, ці канали можуть стати недоступними для субтеломерних генів. Це може змінити продуктивність відповідних генів і спричинити клітинне старіння.

### ***Елеваційна (онтогенетична) теорія старіння В. Дильмана***

Згідно з цією теорією існує єдиний регуляторний механізм вікозалежних змін систем, що підтримують гомеостаз організму. При цьому центральне значення в розвитку і старінні має гіпоталамус. З віком знижується його поріг чутливості до регуляторних сигналів від нервової й ендокринної систем. Старіння обумовлене постійним зростанням порогу чутливості гіпоталамуса до рівня гормонів у крові зі збільшенням концентрації циркулюючих гормонів та виникненням різних патологічних станів (ожиріння, діабет, атеросклероз, депресія, метаболічна імунодепресія, гіпертонія тощо). За Дильманом, старіння не запрограмовано, це побічний продукт реалізації програми онтогенезу — розвитку організму, і тому виникає закономірно. При стабілізації гомеостазу на етапі закінчення розвитку організму можна сповільнити старіння й розвиток хвороб, подовжити життя. Саме цей процес приводить до вікозалежного включення й виключення функції репродуктивної системи; вікових змін у гіпоталамо-гіпофізарно-наднирковій системі, що забезпечує тонічний рівень глюкокортикоїдних гормонів у крові, їх циркадний ритм і підвищення секреції при стресі і, як наслідок, розвиток стану, позначеного як «гіперадаптоз». Наслідком аналогічних вікових змін у системі метаболічного гомеостазу, що регулює апетит і енергетичне забезпечення, є зростання з віком умісту жиру в тілі, зниження чутливості тканин до інсуліну (предіабет) і розвиток атеросклерозу.

*Велике значення у розвитку процесів старіння має епіфіз.* Супрахізматичні ядра гіпоталамуса й епіфіз відповідають за синхронізацію циркадних ритмів організму з зовнішнім ритмом. Епіфіз — нейроендокринний орган, що тісно пов'язаний із гіпоталамусом і периферичними ендокринними залозами. Він отримує інформацію про освітленість навколишнього середовища, що надходить нервовими

шляхами від сітківки ока. Світло пригнічує продукцію й секрецію мелатоніну. Тому його максимальний рівень в епіфізі і крові вночі (у 2,5–10 разів вище порівняно з денною концентрацією) викликає перебудову метаболізму. Зміна тривалості світлового дня суттєво змінює репродуктивну й імунну функції, розвиток вікової патології і врешті-решт може вплинути на тривалість життя. При старінні порушується рівень і ритм секреції мелатоніну.

*Можливі декілька напрямків підтримки циркадіанної системи у старіючому організмі:*

1. *Екзогенний синтетичний мелатонін або епіталамін на початку темної фази доби.* Мелатонін проявляє снодійний ефект і здатний частково відновлювати порушений ритм сну.

2. *Використання яскравого денного освітлення протягом періоду без сну.* Світло — важливий синхронізатор циркадіанної системи і сприяє збільшенню амплітуд циркадіанного ритму. Штучне збільшення амплітуди світло-темнового циклу може сприятливо впливати на циркадіанну систему старіючих організмів.

3. *Підтримання ритму життя.* Синхронізація біоритмів стабільніша у старих організмів, що живуть у групах, ніж у відокремлених осіб. Вихід людини на пенсію нерідко сприяє прискореному старінню. Особливо важливо досягнення повноцінного нічного сну. Поступове зниження вмісту мелатоніну при старінні обумовлене насамперед зменшенням адренергічної іннервації (кількості β-адренергічних рецепторів на поверхні пінеалоцитів). При цьому зменшується кількість і метаболічна активність пінеалоцитів. Якщо сезонне зниження рівня мелатоніну в крові молодих чоловіків настає в січні, то у старих відзначається вже в жовтні.

### ***Теорія перехресних зшивок***

Роль факторів пошкодження, за цією теорією, відіграють цукри, насамперед глюкоза. Цукри можуть вступати в реакцію з різними білками, «зшивати» молекули білків між собою з порушенням функції цих білків. Один із проявів такої зшивки білків — втрата тканинами еластичності. Це призводить до зморшок на шкірі, втрати еластичності кровоносних судин і легень.

### ***Теорія помилок (М. Сцілард, 1954)***

Автор показав наявність багатьох мутацій у ДНК під впливом радіації і вважав, що мутації є безпосередньою причиною старіння. Його послідовник Л. Оргель вважав, що мутації в генетичному

апараті клітини можуть бути або спонтанними, або виникати у відповідь на вплив агресивних факторів — іонізуючої радіації, ультрафіолету, впливу вірусів і токсичних (мутагенних) речовин тощо. З часом система репарації ДНК зношується, у результаті чого відбувається старіння організму.

### ***Теорія клітинного апоптозу***

*Апоптоз* — процес запрограмованої загибелі клітини. Кожна клітина організму в певний час/у певній ситуації (мутація, зараження вірусом тощо) мусить померти і дати місце іншим. На відміну від некрозу — насильницької загибелі клітини різного походження — під час апоптозу клітина самоліквідується, а її фрагменти використовують сусідні клітини. Для організму в цілому «безпечніша» елімінація генетично пошкоджених клітин, ніж ризик виникнення вогнищ неконтрольованого автономного росту. Вибір конкретної стратегії організму — репарації ДНК, блокади проліферації або апоптозу — залежить від типу клітин, їх локалізації, мікрооточення, характеру і ступеня пошкодження.

Через стохастичну природу пошкоджень окремі клітини старіють швидше за решту клітин. Такі клітини потенційно можуть загрожувати здоров'ю всієї тканини. Найбільшою мірою це стосується стовбурових клітин та клітин, що швидко діляться (кістковий мозок, епітелій кишечника) через велику їх схильність до створення мутантних, можливо ракових, клітин. Відомо, що саме клітини цих тканин швидко відповідають на пошкодження ініціацією програми апоптозу. Наприклад, навіть низькі дози радіації викликають апоптоз у клітинах епітелію кишечника, а навіть слабкий хімічний стрес викликає апоптоз стовбурових клітин старих мишей. Як правило, у таких тканинах масовий апоптоз є ознакою зростання числа пошкоджень клітин. Проте в інших тканинах відповіддю на зростання рівня пошкоджень може бути арешт клітини на певній стадії клітинного циклу для припинення поділу. Отже, апоптоз — один із механізмів захисту від клітин, що схильні до злоякісної трансформації. Накопичення з віком резистентних до апоптозу клітин, можливо, призводить до акумуляції множинних пошкоджень, а потім — до неоплазії, нейродегенеративних процесів або вторинної смерті, наприклад, від інфаркту міокарда. Одним із проявів старіння є поломка регуляції апоптозу. Це порушує клітинний гомеостаз і сприяє формуванню вікової патології. Старіння, на думку В.П. Скулачева, результат того, що в організмі при



активації апоптозу гине більше клітин, ніж утворюється, а загиблі клітини заміщуються сполучною тканиною.

### **Соціально-психологічні підходи до старіння і старості**

Біологічні теорії не враховують диференціації двох аспектів старіння — фізіологічного та психологічного — і роль психологічного фактора в подовженні людського життя. Тому необхідно вивчати комплексні критерії вікової періодизації, виділяти в них біологічні, психологічні та соціальні складові і встановлювати їх взаємозв'язки. Відповідно до цього Дж. Тернер і Д. Хелмс поділяють старіння на три взаємопов'язані процеси. *Психологічне старіння* — це те, як індивід уявляє собі свій процес старіння (наприклад, молоді люди можуть відчувати себе психологічно старими). Специфічне відчуття старості має як об'єктивні ознаки (зниження інтелектуальних можливостей, звуження емоційної сфери), так і суб'єктивні прояви. Відчуття старості проявляється у ставленні індивіда до процесу свого старіння при порівнянні зі старінням інших людей. При цьому можлива психологічна асиметрія своєї й чужої старості, коли індивіду видається, що він старіє швидше або повільніше, ніж усі інші. *Біологічне старіння* — біологічні зміни організму з віком. *Соціальне старіння* — як індивід пов'язує старіння з суспільством; поведінка і виконання соціальних ролей людьми літнього віку.

Біологічний підхід акцентує увагу на фізіології старості, психологічний — розглядає психічні аспекти старіння, а соціальний підхід вивчає індивідуальні переживання старої людини, її місце в суспільстві, проблеми старості та їхнє вирішення на рівні соціальної політики. Один з основоположників екзистенціалізму К. Ясперс вважав старість сприятливим і природним періодом життя. Він писав, що в старості здібності згасають, але їх замінюють великі багатства накопиченого досвіду; стриманість, життєва впорядкованість, самовладання надають духовному існуванню відтінок чогось приглушеного та непорушного, ослаблюється страх смерті. Людина не може, як раніше, вдаватися до радощів плоті, але вона вільна від їх диктату, а це допоможе позбавитися від суєти, у якій проходило її попереднє існування. Особа, яка в старості досягла мудрості, добра і поблажлива до слабостей інших, бо вже ні з ким не змагається, «насичена життям». Властиві юності якості змінюються пам'ятливістю зрілого віку й можливим катарсисом старості. Поняття катарсису старості переросло пізніше в ідею «останнього

погляду», про який писав Ясунарі Кавабата: напередодні розставання зі світом очі старого знаходять духовну ясність, що дозволяє бачити земне життя в сумному, але по-особливому красивому освітленні, яке, ймовірно, і є істинним.

Значний внесок у розкриття поняття старості вніс психоаналітичний підхід. Карл Юнг надавав великого значення вивченню проблем «другої половини життя» людини. Для нього середина життя була критичним, поворотним моментом, коли перед індивідом відкривалися нові можливості для саморозвитку. Людині вже не потрібно встановлювати стільки зовнішніх зв'язків — не потрібна форсована соціалізація. Вона більшою мірою поглинута самопізнанням, може змінити розвиток своєї особистості для досягнення гармонії з навколишнім світом. На думку К. Юнга, потреба виробити цілісний погляд на своє життя, спрямованість усередину себе, самоспоглядання є обов'язком і необхідністю у старості. Результатом цієї психологічної перебудови є поява нової життєвої позиції, раціонального погляду на своє існування, стійкої психічної й моральної рівноваги. К. Юнг вважав, що захід людського життя повинен мати власне значення, а не бути жалюгідним додатком до зорі життя. У зв'язку з цим К. Юнг вважав невірною помилкою «проводити сутінки життя відповідно до програми її зорі», нести «у сутінки закон ранку». Успішність, адаптивність старіння визначається тим, наскільки людина виявляється підготовленою до вступу в нову фазу життя, до тих завдань, що несе з собою пізній вік. Тому частою причиною нервових зривів при старінні К. Юнг вважав не підготовленість людей до вступу в другу половину життя.

Альфред Адлер вважав, що основною мотивацією в житті людини є почуття її власної неповноцінності. Особливо гостро неповноцінність відчувається в дитячому віці, оскільки тоді владні життєві позиції є виключним привілеєм дорослих. Деякі люди відчувають це почуття гостріше, ніж інші, особливо люди з фізичними вадами або ті, з ким у дитинстві занадто суворо поводитися. Протягом усього свого життя індивід прагне тою чи іншою мірою компенсувати це первинне почуття неповноцінності. Це прагнення може прийняти як позитивну спрямованість і проявитися в досягненні значних успіхів у житті, у подоланні фізичних недоліків людини, але може обумовити демонстрацію надмірної владності у стосунках з іншими людьми. А. Адлер вважав, що подолання почуття неповноцінності можливе через активну участь у долі інших людей.

Зниження можливостей у старості обумовлює нездатність вести колишній спосіб життя, необхідність щось змінювати. До даної ситуації можна застосувати принцип компенсації, запропонований А. Адлером, його «основний психологічний закон» про перетворення органічної недостатності через відчуття неповноцінності в прагнення до компенсації і надкомпенсації. Згідно з принципом А. Адлера про те, що перешкода вводить у розвиток психіки перспективу майбутнього, яка, у свою чергу, створює стимул для прагнення і компенсації, Л.С. Виготський зазначав, що прагнення компенсувати дефект породжується не внутрішніми причинами, а зовнішніми факторами — соціальним середовищем. Отже, йдеться про соціальну компенсацію дефекту, про «соціальний протез», що повинен замінити роботу реальних фізіологічних систем. Для людей літнього віку в ролі такого «соціального протезу» може виступити система соціальної допомоги.

Пропозицію допомагати індивіду знайти сенс життя в наданні допомоги іншим людям у розвиток психологічної концепції старості внесла теорія Еріка Еріксона про вісім стадій розвитку особистості. Кожній стадії життєвого циклу відповідає певне завдання, що висувається суспільством, кожна стадія має певну мету в досягненні тієї чи іншої соціально цінної якості. Восьма стадія життєвого шляху — старість — характеризується досягненням нової, завершеної форми ідентичності. Людина, яка проявила турботу до людей і пристосувалася до невід’ємних від життя успіхів і розчарувань, знаходить вищий рівень цілісності особистості. Е. Еріксон відзначає кілька складових такого стану душі: зростання впевненості у своїй прихильності до порядку й осмисленості; любов людської особистості як переживання світового порядку й духовного сенсу прожитого життя незалежно від того, якою ціною вони досягаються; прийняття свого життєвого шляху як єдино належного, який не потребує заміни; нова, відмінна від попередньої, любов до своїх батьків; приязне ставлення до принципів минулих часів і різної діяльності в тому вигляді, як вони виявлялися в людській культурі. Завдання людини літнього віку, за Еріксоном, полягає в тому, щоб досягти цілісності розвитку свого «Я» (Его), впевненості в сенсі життя, а також гармонії, що розуміється як істинна якість життя окремого індивіда й усього Всесвіту. Гармонія протистоїть дисгармонії, що сприймається як порушення цілісності, яке вводить людину у стан відчаю і зневіри. Здійснення цього завдання приводить людину до «відчуття тотожності з самим собою і тривалості свого

індивідуального існування як певної цінності, яка не повинна бути піддана ніяким змінам». Розпач може мати місце лише в разі усвідомлення життєвої невдачі й відсутності часу для виправлення помилок. Відчай і невдоволення самим собою в літньої людини часто виявляються через засудження вчинків інших, особливо молодих людей. За Е. Еріксоном, досягнення почуття повноти життя, виконаного обов'язку, мудрості можливо в старості лише в разі позитивного проходження попередніх стадій. Якщо найголовніші завдання попередніх стадій не були реалізовані, постаріння супроводжується розчаруванням, відчаєм і страхом смерті.

Теорія Е. Еріксона пізніше була розширена Р. Пеком. Він вважав, що для досягнення «успішної старості» людина повинна вирішити три основні завдання.

По-перше, це диференціація, трансценденція (вихід за межі) проти поглинання ролями. Під час професійної діяльності людина поглинута роллю, що диктується професією. Літні люди при виході на пенсію мають визначити для себе значимі види діяльності так, щоб їх час був заповнений різними видами активності. Якщо люди визначають себе тільки в рамках своєї роботи або сім'ї, то вихід на пенсію, зміна роботи або догляд за дітьми вдома спричинять негативні емоції.

По-друге, це трансценденція проти поглинання тілом — здатність індивідуума уникати надмірного зосередження на недугах, які супроводжують старіння. На думку Р. Пека, старі люди повинні вчитися справлятися з погіршенням самопочуття, відволікатися від хвороб і насолоджуватися життям насамперед через людські стосунки.

По-третє, трансценденція проти поглинання себе (Ego), що має особливе значення в старості. Люди літнього віку не повинні постійно занурюватися в думки про смерть, хоча вона неминуча і, можливо, не така вже й далека; полегшення надає усвідомлення своєї спадщини, яка буде жити — вкладу в майбутнє через виховання дітей, через свої справи. Подібно стадіям Е. Еріксона, жоден із вимірів Р. Пека не обмежується середнім віком або старістю. Рішення, які прийняті на початку життя, виступають як будівельні блоки, з яких складаються всі рішення дорослої людини, а люди середнього віку вже починають вирішувати проблеми прийдешньої старості.

У теоретичній моделі П. Балтес підкреслюється, що розвиток, який триває протягом усього життя, є багатовимірним, багатона-

правленим процесом і включає процеси росту (надбань) і занепаду (втрат). Відповідно до цієї теорії, розвиток є детерміновано складною взаємодією ряду факторів: зовнішнього (соціального середовища), внутрішнього (біологічного) і синтезом біологічного і соціального. Ці фактори задають три напрямки розвитку: нормативний віковий, нормативний історичний і ненормативний розвиток життя. Нормативний віковий розвиток пов'язаний із переходом від одного етапу до іншого: в аспекті біологічного старіння (початок пубертатного періоду або менопаузи) і в аспекті соціального старіння (вплив виходу на пенсію на поведінку). Нормативний історичний розвиток відбувається в контексті тих глобальних соціально-історичних подій, які переживались цілою віковою групою. Ненормативний життєвий розвиток обумовлений впливом подій, що унікальні для життя конкретного індивіда. На думку автора, сила впливу факторів розрізняється залежно від віку. У літньому віці великий вплив нормативних вікових факторів, і необхідно враховувати накопичений ефект ненормативних особистих подій. Модель Балтес дозволяє чіткіше виділити типове в розвитку всіх людей, загальне для конкретних поколінь і особливе в житті окремої особистості.

Таким чином, крім біологічних основ старіння слід враховувати важливі соціально-психологічні проблеми: старіння особистості як члена групи і переживання старості в найближчому соціальному оточенні, місце літньої особистості в суспільстві, ставлення індивіда до процесу свого старіння, соціальна адаптація до процесу старіння, зміна соціального статусу і соціальних ролей, позиція суспільства по відношенню до старих людей, фактичне місце старих серед інших вікових груп.

### Рекомендована література

1. Журавлева Т.П. *Основы гериатрии: Учебное пособие*. — 2-е изд., испр. и доп. — М.: ФОРУМ: Инфра-М, 2007. — 288 с.
2. Лазебник Л.Б., Верткин А.Л., Конев Ю.В., Ли Е.Д., Скотников А.С. *Старение: профессиональный врачебный поход*. — М.: Эксмо, 2014. — 320 с.
3. Процаев К.И., Ильницкий А.Н., Коновалов С.С. *Избранные лекции по гериатрии / Под ред. В.Х. Хавинсона*. — СПб.: Прайм-Еврознак, 2008. — 778 с.
4. Трубицын А.Г. *Объединенная теория старения*. — *Успехи геронтологии*. — 2012. — Т. 25, № 4. — С. 563-581.

5. Чеботарев Д.Ф., Фролькис В.В., Коркушко О.В. и др. *Гериатрия: Учебное пособие.* — М.: Медицина, 1990. — 318 с.

6. Шарандак А.П., Пятницкий И.А., Угадяров Е.А., Титлин Л.И. *Теоретические аспекты проблемы старения в свете трудов И.В. Давыдовского // Клин. геронтология.* — 2012. — № 7–8. — С. 40–43.

*Приходько В.Ю., Стаднюк Л.А.*

## 2.2. Артеріальна гіпертензія і вік

Постаріння населення стало провідною демографічною рисою України. З постарінням населення тісно пов'язане збільшення поширеності вікозалежної патології, особливо хвороб системи кровообігу, що посідають перше місце за поширеністю, зумовлюють більше половини всіх випадків смерті та третину випадків інвалідності. Смертність від серцево-судинних захворювань продовжує зростати (майже на 10 % із 2000 року). Зростає також поширеність судинно-мозкових захворювань (у 2013 році поширеність цереброваскулярних захворювань становила 8,4 % серед дорослих). Це стосується не тільки інсультів та транзиторних ішемічних атак, а і хронічних повільно прогресуючих форм патології церебральних судин, що з віком призводять до розвитку деменції. Згідно зі статистичними даними, у 2013 році в Україні нараховувалось понад 12 млн людей із підвищеним артеріальним тиском (АТ), що становило 32 % дорослого населення України. Найбільш часто артеріальна гіпертензія (АГ) зустрічається у старших вікових групах. Після 65 років АТ 160/95 мм рт.ст. спостерігається у 22 % людей, а 140/90 — у більше ніж 50 %. Крім того, на частку АГ припадає від 1/4 до 1/2 всіх випадків смерті від патології органів кровообігу. Ефективне лікування та профілактика серцево-судинних захворювань у старості неможливі без розуміння механізмів їх розвитку. Відповідно до цього АГ розглядається як один із важливих прогностичних факторів ускладнень і смертності в літніх людей. Факт підвищення АТ із віком відомий давно. На це вказують дані багатьох дослідників (К. Wezler, 1935; К. Wezler, А. Boger, 1939; Д.Ф. Чеботарев, 1969; О.В. Коркушко, 1969; А.В. Токарь, 1969, 1974). До 50–60 років як систолічний АТ (САТ), так і діастолічний (ДАТ) поступово зростають. У віці 60 років ДАТ, як правило, досягає плато й надалі тримається незмінним чи навіть трохи знижується, а САТ продовжує

зростати до 80 років у жінок і до 70 років у чоловіків. Це зумовлює збільшення поширеності в старшому віці ізольованої систолічної гіпертензії (ІСГ). Частота виявлення ІСГ в осіб віком понад 65 років коливається від 6 до 18 % у чоловіків і від 15 до 30 % у жінок. Серед хворих з АГ віком 65–89 років дві третини припадає на ІСГ. САТ є дуже суттєвим фактором ризику серцево-судинних ускладнень, значення якого не тільки не зменшується, а навіть помітно зростає з віком. Аналіз 30-річного спостереження у Фремінгемському дослідженні підтвердив роль ізольованого підвищення САТ як незалежного фактора ризику серцево-судинної патології. Численні дані демонструють роль ІСГ у розвитку ІХС, інсульту та загальної летальності. Негативна прогностична роль ІСГ підтверджується й багатьма дослідженнями, присвяченими вивченню ефективності антигіпертензивної терапії у старих людей. Так, у дослідженні SHER лікування ІСГ в осіб літнього віку хлорталідоном призвело до зменшення загальної частоти інсультів на 36 %, нефатального інфаркту міокарда — на 33 %, всіх серцево-судинних ускладнень — на 32 %, що було високо вірогідно. Дослідження Syst-Eur продемонструвало протягом двох років зменшення частоти інсультів на 42 %, а всіх серцево-судинних ускладнень — на 31 % при лікуванні антагоністом кальцію нітредипіном. У дослідженні Syst-China у хворих літнього віку з ІСГ лікування антагоністами кальцію призводило до зменшення частоти інсультів на 38 %, загальної летальності — на 39 %, а серцево-судинних ускладнень — на 37 %. Факторами, пов'язаними з вірогідністю смерті хворих з ІСГ, були частота серцевих скорочень (ЧСС) (понад 79 уд/хв), вік, рівень креатиніну в сироватці, наявність діабету, попередні серцево-судинні захворювання, рівень тригліцеридів, паління та підвищений АТ.

Велика увага зараз приділяється ролі пульсового АТ (ПАТ) як важливого предиктора серцево-судинних ускладнень і смертності. ПАТ понад 50 мм рт.ст. у чоловіків асоціюється із збільшенням серцево-судинної смертності на 40 % в осіб з нормальним АТ і на 48 % у хворих з АГ. Тому рівень ПАТ у літніх людей більше 60 мм рт.ст. вважається незалежним фактором кардіоваскулярного ризику. Збільшення ПАТ є відображенням збільшення жорсткості артерій і пояснюється зміною поширення відбитої пульсової хвилі. Спрямована від периферії до серця, вона в нормі повертається до аорти в діастолу і забезпечує підтримку діастолічного АТ. У старих людей унаслідок прискорення поширення ретроградної пульсової хвилі вона вже в систолу нашаровується в аорті на первинну (на-

правлену від серця) хвилю зі збільшенням систолічного АТ. Таким чином, збільшується і центральний артеріальний тиск, що є самостійним фактором кардіоваскулярного ризику. Підвищення ПАТ на 10 мм рт.ст. супроводжується зростанням смертності хворих на 20 %. Встановлено, що до 60 років рівень серцево-судинної смертності пов'язаний із вихідним САТ, тоді як у похилому і старечому віці більш точним предиктором смерті є ПАТ (порівняно з САТ і ДАТ). Навіть при однаковому САТ зниження ДАТ призводить до погіршення показників захворюваності і смертності. Так, дослідження NOT показало тенденцію до збільшення серцево-судинної смертності в осіб із ДАТ менше 80 мм рт.ст., тоді як ризик інсульту прогресивно зменшувався.

Встановлені зв'язки між рівнем ПАТ і ступенем ураження органів-мішеней (лівого шлуночка (ЛШ), мозку, нирок). Звертає на себе увагу наявність кореляції між ступенем гіпертрофії лівого шлуночка (ГЛШ) і ПАТ. Збільшення жорсткості великих артерій є основним фактором, що зумовлює збільшення ПАТ, а також одним із патогенетичних механізмів розвитку гіпертрофії і декомпенсації ЛШ, недостатності коронарного кровообігу у хворих з АГ. Товщина стінки сонної артерії і судинна жорсткість були більшими при ІСГ порівняно не тільки з нормотоніками, але і з хворими на АГ. При цьому ІСГ асоціювалась із більшою площиною каротидних бляшок і поширеним каротидним атеросклерозом. Дослідження SHR продемонструвало, що відношення площі медії судин до площі їх просвіту в резистивних артеріях у значно більшій мірі корелює саме з ПАТ, ніж з іншими гемодинамічними похідними (САТ, ДАТ, середній АТ). У хворих з ІСГ, враховуючи поширеність атеросклеротичного ураження судин, слід обов'язково виключити значимий стеноз ниркових артерій, що може бути причиною резистентності АГ до лікування. До того ж при ІСГ часто порушується циркадний ритм АТ, що сприяє епізодам нічної ішемії мозку. Лікування АГ, і зокрема ІСГ, у хворих старших вікових груп призводить до зменшення загальної летальності на 17 %, а серцево-судинної летальності — на 25 % порівняно з плацебо.

Поступове підвищення САТ при стабілізації й навіть зменшенні ДАТ відбувається зі збільшенням тривалості АГ незалежно від її попередньої гемодинамічної структури. При цьому гіпертонічна хвороба (ГХ) із віком набуває рис ІСГ. На підставі цього виділяється два типи ІСГ:



1) первинна форма, що виникає в людей літнього віку і від початку має виключно систолічний профіль. При цьому в анамнезі немає вказівок на підвищення ДАТ;

2) вторинна, трансформована форма, при якій відбувається поступова трансформація систолодіастолічної АГ в ІСГ. Клінічний перебіг хвороби є малосимптомним, зменшується частота і вираженість гіпертензивних кризів.

Поряд із цим виділяють стабільну й лабільну форми ІСГ у літніх хворих. Перша (стабільна) характеризується незначними коливаннями САТ при стабільному ДАТ і рідкими гіпертензивними кризами. Така форма зустрічалась у більшості хворих (68,2 %). Лабільна форма характеризується значними коливаннями САТ, періодами нормального АТ і частими гіпертонічними кризами. За даними добового моніторингу АТ, ІСГ порівняно з ГХ характеризується збільшенням кількості хворих із типом *over-dipper* за рахунок деякого зменшення кількості *non-dipper* і *night-peaker*.

У формуванні особливостей клінічного перебігу АГ у літньому віці мають значення порушення механізмів довго- і короткострокової регуляції АТ: барорефлекторний контроль, симпатична регуляція, ниркові механізми, стан ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) та осі гіпоталамус — гіпофіз — кора надниркових залоз. У генезі ІСГ відіграють роль два моменти: виражені морфологічні зміни аорти і її великих гілок, що зумовлюють переважно систолічний профіль гіпертензії і порушення регуляції, у першу чергу обмінних процесів. Тобто механізми розвитку ІСГ тісно пов'язані з біологічними механізмами старіння, що ставить ІСГ на межі вікової норми і такої патології, як ГХ.

АГ (як ІСГ, так і ГХ) у людей старшого віку має певні особливості порівняно з молодими людьми, що зумовлює, з одного боку, вікове зменшення ефективності антигіпертензивної терапії, а з іншого — зростання кількості непередбачених реакцій у вигляді надмірного зниження АТ і побічних дій ліків. Так, у старшому віці зростає частота (до 26 % у людей старше 80 років) псевдогіпертензії — невідповідності вимірюного за методом М.С. Короткова рівня АТ справжньому інтраартеріальному АТ у бік збільшення першого. Склеротичні зміни судин лежать в основі «гемодинамічного удару» — різниці між справжнім боковим АТ і кінцевим систолічним. Цей феномен удавано збільшує виміряний рівень АТ, що може бути підставою для призначення несвоєчасного лікування. Для визначення ймовірної наявності псевдогіпертензії проводять

тест Ослера. Накачується манжета до зникнення пульсації на променевої артерії. За відсутності тонометра можна передавити плечову артерію пальцями. Далі пальпується променева або плечова артерія. У нормі стінки судин у такому стані не пальпуються. При кальцинозі артерій судина відчувається у вигляді щільного тяжу — у такому випадку тест Ослера вважається позитивним.

Багато дослідників указують ще на одну особливість АГ у літніх людей — лабільність АГ. Вона суттєво погіршує якість життя, призводячи до постійного страху очікування підвищення чи зниження АГ, не дозволяє регулярно приймати антигіпертензивні ліки, зменшує прихильність хворого до лікування й довіру до лікарів. Надмірне нічне зниження АГ, збільшення його ранкового і вечірнього піку є незалежними факторами ризику гіпертензивних ускладнень. Опис скарг хворих із лабільною гіпертензією вказує на те, що вони значно гірше переносять надмірне зниження АГ, що асоціюється з безперечними ознаками кардіocereбрального синдрому (запаморочення, головний біль, слабкість, хиткість ходи, серцебиття, сонливість, апатія).

У літньому віці збільшується чутливість АГ до солі. Експериментальні і клінічні дослідження продемонстрували поступове зменшення активності реніну з віком. Разом із тим концентрація альдостерону знижується значно меншою мірою, що збільшує його питомий внесок у підвищення АГ. Це сприяє досить високій антигіпертензивній ефективності діуретиків у людей старшого віку.

У старості суттєво змінюється вегетативна регуляція серцевої діяльності. Так, зменшення щільності симпатичних сплетень у міокарді зі зменшенням концентрації медіаторів супроводжується вікозалежним збільшенням чутливості до гуморальних впливів (зокрема, адреналіну), що обумовлює найвищу чутливість міокарда старих людей до стресорних факторів (розвиток порушень ритму, ішемічних ушкоджень навіть при незначному хвилюванні чи фізичному навантаженні). Це може пояснювати і велику частоту гіпертензії «білого халату» у хворих старшого віку, що вимагає проведення у них добового амбулаторного моніторингу АГ для визначення справжньої АГ. З віком зменшується кількість і чутливість бета-2-адренорецепторів, що зумовлюють вазодилатацію, при збереженні чутливості вазоконстрикторних альфа-1-адренорецепторів. Це призводить до дисбалансу між вазоконстрикторною та вазодилаторною відповіддю судин у бік зростання судинного опору зі зменшенням чутливості пресорних факторів до антигіпертензив-

них препаратів і сприяє більшій частоті резистентної до лікування АГ. Вікозалежне зменшення депресорних факторів також сприяє зростанню загального периферичного опору судин. Порушення співвідношень «вазодилатація — вазоконстрикція» з віком призводить до перебудови кількісних рівнів авторегуляції мозкового, ниркового, коронарного кровообігу, що проявляється в реакціях на антигіпертензивну терапію. Гетерогенність старечої популяції (як клінічна, так і гемодинамічна) також сприяє віковим змінам ефективності антигіпертензивних препаратів. Враховуючи перераховані обставини, у лікуванні літніх хворих з АГ слід застосовувати стратегію дуже малих початкових доз. Наслідком вікозалежного регуляторного дисбалансу є збільшення частоти ортостатичної гіпотензії у старих людей, величина якої може становити 40–50 мм рт.ст. Корекція лікування АГ з виключенням епізодів ортостатичної гіпотензії суттєво покращує прогноз у хворих.

Артеріальна гіпертензія у людей літнього віку має і такі шляхи реалізації, як судинна (гіпертензивна) деменція (хвороба Бінсвангера) — прогресуюча атрофія підкоркової білої субстанції. Але цікаво і практично важливо, що поряд з АГ розвитку цього патологічного стану сприяє погіршення реакції на гіпотензію. Останнє пояснюється підвищенням нижньої межі авторегуляції мозкових судин у зв'язку зі сталою гіпертензією. Порушення регуляції, ймовірно, пов'язане зі зміною тонуусу мозкових судин у відповідь на центрально-гемодинамічні зміни і перебудовою при цьому безпосередньо мозкових авторегуляторних механізмів.

Гостре порушення мозкового кровообігу (ГПМК) є одним із найтяжчих і досить частих ускладнень АГ і церебрального атеросклерозу в пізньому онтогенезі. Встановлений тісний зв'язок інсульту з рівнем АТ, особливо САТ. Так, навіть в осіб із межовими цифрами АТ відносний ризик розвитку інсульту вищий у 1,5 раза порівняно з нормою. Ризик розвитку інсульту найбільший у чоловіків з ІСГ — 4,1 %, тоді як при ізольованому підвищенні діастолічного АТ він становить 3,2 % (що є найменшим значенням у дослідженій групі). Протягом останніх десятиріч досить чітко прослідковується тенденція до збільшення частоти ішемічних інсультів на тлі гіпертензивного ремоделювання дрібних судин мозку в літніх хворих з АГ. Відомо, що в людей з ІСГ ризик смерті від цереброваскулярних захворювань збільшується на 32 % із підвищенням САТ на 10 мм рт.ст. Встановлено тісну кореляцію між показниками АТ і ступенем ураження сонних артерій у хворих з АГ,

що вважається фактором розвитку ішемічного інсульту. Тому цим хворим слід обов'язково проводити ультразвукове дослідження стану судин шиї й голови для визначення поширеності атеросклеротичного ураження. Можливі кілька причин ураження мозку при АГ. По-перше, функціональні і структурні зміни ремодельованих мозкових артерій можуть сприяти ішемізації мозку з неврологічними та психічними порушеннями. По-друге, неврологічні симптоми можуть бути наслідком антигіпертензивної терапії, надмірного зниження АТ. Остання проблема досить часто зустрічається в гериатричній клініці і значно обмежує можливості призначення антигіпертензивної терапії літнім хворим.

Головним моментом у співвідношеннях системної й церебральної гемодинаміки є стан авторегуляції мозкового кровообігу. Авторегуляція кровообігу — це рятівний механізм, даний природою для захисту життєво важливих органів (мозку, серця, нирок). Вона тісно пов'язана з величиною серцевого викиду і периферичного судинного опору. У здорової людини молодого й середнього віку авторегуляція підтримується в досить широкому діапазоні середньодинамічного АТ (від 60 до 150 мм рт.ст.). Широта діапазону авторегуляції містить у собі великий запас міцності на випадок різкого зниження об'ємного кровотоку або ситуаційного підвищення АТ при стресі чи навантаженні. Вихід за ці межі призводить до ішемізації мозку (при зменшенні середнього АТ) чи його гіперперфузії (при збільшенні останнього). При АГ діапазон авторегуляції зміщується в бік збільшення як нижньої, так і верхньої межі і може становити 100–180 мм рт.ст. В основі цього явища лежить структурна і функціональна перебудова церебральних судин зі звуженням їх діаметра, потовщенням стінок і зменшенням чутливості до вазодилатуючих агентів із відповідним збільшенням чутливості до вазоконстрикторів. Зсув меж авторегуляції є явищем пристосувальним, що адаптує мозок до високих рівнів АТ і запобігає його гіпертензивній гіперперфузії. Завдяки цьому при тривалій АГ мозкова перфузія зберігається на тому ж рівні, що і при нормотензії (50–55 мл/100 г/хв). Платою за це є погіршення переносимості низьких рівнів АТ, які можуть супроводжуватись ішемією.

Таким чином, при медикаментозному зниженні АТ можливі два варіанти церебральної циркуляції. Якщо АТ знижується помірно й поступово, то авторегуляція утримує мозковий кровообіг на постійному рівні. А якщо швидко зменшення АТ переходить за межі авторегуляції в даного хворого, то мозковий кровотік знижу-

ється з усіма клінічними ознаками декомпенсованої енцефалопатії. Ураження ендотелію також значно порушує авторегуляторні механізми. Те ж саме стосується й кровотоку в інших життєво важливих органах, зокрема в міокарді. Вивчення динаміки коронарного кровообігу залежно від тиску коронарної перфузії показало, що в діапазоні 70–130 мм рт.ст. зберігається відносна стабільність кровотоку. При подальшому зниженні АТ коронарний кровотік починає погіршуватись, що обумовлює збільшення частоти серцево-судинних ускладнень. Це ще раз підкреслює важливість поступового, м'якого лікування, спрямованого не стільки на швидке досягнення цільового АТ, скільки на поступове відновлювання морфофункціонального стану судин. З віком авторегуляція дещо втрачає свою ефективність, тому в літніх людей при зниженні АТ збільшується ризик розвитку ішемії. Таким чином, АГ і старіння супроводжуються односпрямованими зсувами в системі авторегуляції церебрального кровообігу й асоціюються із зміщенням діапазону авторегуляції в бік підвищення АТ. При цьому відбувається деяке звуження діапазону, тому можливості авторегуляції у старих людей обмежені як в умовах високого АТ, так і (особливо) в умовах низького.

В умовах погіршення авторегуляції важлива роль у кровозабезпеченні мозку належить системно-гемодинамічним факторам і функціональному стану серця. Є дані про залежність між станом великих судин, зокрема жорсткістю аорти, й частотою церебральних інсультів. Так, збільшення швидкості поширення пульсової хвилі (ШППХ) на 3,5 см/с підвищує ризик інсульту в 1,5 раза незалежно від індексу маси тіла, рівня холестерину (ХС), ЧСС і наявності цукрового діабету (ЦД). Дуже важливого значення цей фактор набуває саме в людей літнього віку, у яких жорсткість великих судин збільшена навіть за відсутності підвищення АТ. При тахісistolічній формі миготливої аритмії низький серцевий викид поєднується з гіпоперфузією церебральних судин. У дослідженні J. Broderick et al. пересадка серця у хворих із застійною серцевою недостатністю (СН) призвела до покращення стану мозкового кровообігу і нейропсихологічних функцій (уваги і пам'яті).

У літнього хворого з АГ сімейний лікар обов'язково має звертати увагу на функцію нирок. АГ сприяє ураженню нирок унаслідок вазоконстрикції, структурних змін у ниркових артеріолах, ішемізації паренхіми. За образним висловом N.M. Kaplan, нирки є і жертвою, і винуватцем АГ. У дослідженні, проведеному в Японії, у

загальній чоловічій популяції нормальний високий рівень АТ був пов'язаний зі збільшенням поширеності хронічної хвороби нирок (ХХН). ХХН — це ураження нирок, що наявне понад 3 місяці і проявляється структурними або функціональними порушеннями (змінами в складі крові та сечі або за даними тестів візуалізації) або при якому швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) становить менше 60 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>, з іншими ознаками ураження нирок або без них (KDIGO, 2012). Навіть незначне зниження функції нирок асоціюється зі збільшенням ризику серцево-судинної захворюваності і смертності. Так, результати Фремінгемського дослідження засвідчують, що поширеність ССЗ у популяції хворих зі зниженою функцією нирок на 64 % вища, ніж в осіб зі збереженою функцією. Виявлено незалежний зворотний зв'язок між зниженням ШКФ < 60 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> та збільшенням ризику смерті, серцево-судинних ускладнень та госпіталізацій. У дослідженні ARIC тривалістю 16,9 року, у якому взяли участь 13 549 пацієнтів, частота нових серцево-судинних ускладнень становила 4,8 % у хворих із стадією 2 хронічної ниркової недостатності і збільшувалась у 2 рази при 3–4-й стадії ХНН. Згідно з рекомендаціями Європейського товариства з гіпертензії та Європейського товариства кардіологів, наявність незначного порушення функції нирок при рівні АТ понад 130–139/85–89 мм рт.ст. характеризується високим ризиком виникнення серцево-судинних ускладнень протягом наступних 10 років та потребує активного втручання. При цьому абсолютний ефект (кількість випадків на 1 тис. пацієнтів на рік) у запобіганні серцево-судинних ускладнень при зниженні АТ на 10/5 мм рт.ст. становить 7–10 випадків, зниженні на 20/10 мм рт.ст. — 11–17 випадків. Таким чином, при ранній діагностиці та відповідно ранньому лікуванні можливо запобігти несприятливому перебігу захворювання або сповільнити його (як АГ, так і ХХН).

При захворюваннях нирок порушується їх здатність адекватно реагувати на зміни АТ. Протягом доби через нирки проходить до 1500 л крові, що забезпечує ультрафільтрацію понад 150 л первинної сечі. Стабільність ниркового плазматокру та клубочкової фільтрації зберігається в досить широкому діапазоні артеріального тиску (від 90 до 190 мм рт.ст.), що дозволяє ниркам виконувати свої регуляторні функції при значних коливаннях АТ. Такі співвідношення між клубочковою фільтрацією, перфузійним та системним тиском зберігаються в здоровому організмі, а при АГ вони дещо змінюються, і тому рівень середнього артеріального тиску, необ-

хідний для нормальної секреції води і солі, може значно збільшитись. Постійна гіпертензія, що первинно не пов'язана з нирками, сприяє збільшенню ниркового судинного опору і, таким чином, змінює межі системного АТ, що контролюються нирками. Структурно-функціональна адаптація нирки до високого АТ дозволяє організму уникнути втрати електролітів, але стійко фіксує артеріальну гіпертензію. Перехід від лабільної фази гіпертонічної хвороби до стабільної в чималому ступені визначається переключенням функціонального режиму нирки (Ю.В. Постнов, 2005).

Ураження нирок при АГ прогресує повільно і тільки на пізніх стадіях виявляє себе клінічними симптомами, коли корегувати порушення набагато важче. Зі збільшенням тривалості й частоти епізодів підвищеного АТ відбуваються структурні зміни стінки ниркових судин із підвищенням опору кровотоку. Морфологічно в артеріолах і міжчасточкових артеріях спочатку визначається помірна гіпертрофія середньої оболонки (медії). Потім на тлі неліквованої АГ гіпертрофія медії стає більш вираженою і призводить до ригідності артеріол, що збільшує внутрішньоклубочковий тиск із дисфункцією ниркового ендотелію внаслідок підвищеного механічного навантаження й підвищення проникності базальних мембран капілярів клубочків для ліпідів і білкових компонентів плазми. У результаті порушується ультрафільтрація, зростає транскапілярний градієнт тиску, що веде до альбумінурії. Посилена фільтрація білка через базальну мембрану призводить до його збільшеної реабсорбції в проксимальних каналцях; клітини цих каналців синтезують прозапальні і вазоконстрикторні фактори, які викликають зміни клітин клубочків, проліферацію фібробластів, фіброгенез і зморщування нирок.

Важливу роль у прогресуванні ураження нирок відіграє активація внутрішньониркової ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС), основним ефекторним пептидом якої є ангіотензин II. Підвищення рівня ангіотензину II сприяє розвитку гіпертрофії м'язових елементів судинної стінки, проліферації мезангіальних та інтерстиціальних клітин, посиленню міграції макрофагів, а також підвищенню синтезу колагену й фібронектину (глікопротеїну позаклітинного матриксу). Розвивається оклюзія клубочків і атрофія ниркових каналців, а гіперфільтрація, що була на початку, змінюється гіпофільтрацією. Це супроводжується підвищенням рівня креатиніну й сечовини в сироватці крові й появою клінічних симптомів ХНН.

Труднощі лікування АГ в комбінації з ураженням нирок спонукають вчасно виявляти початкові порушення ниркової функції. Основними показниками функціонального стану нирок є наявність альбумінурії та швидкість клубочкової фільтрації. Золотим стандартом вимірювання ШКФ є кліренс інуліну, але його визначення, як і визначення кліренсу екзогенних радіоактивних міток, дорого коштує та важкодоступне в рутинній практиці. Доступний метод — розрахункові формули. Для оцінки ШКФ, крім особливих ситуацій, таких як вагітність, крайні значення віку та розмірів тіла, тяжка білково-енергетична недостатність та ін., використовують різні формули, наприклад формулу Кокрофта — Гаулта (кліренс креатиніну) та MDRD. У 2009–2011 роках була запропонована нова формула СКД ЕРІ, у якій використовуються ті ж дані, що і в MDRD. Розрахунок за цією формулою дає більш точні результати, у тому числі і при збереженій функції нирок, які можна порівняти з даними, отриманими при оцінці кліренсу <sup>99m</sup>Tc-DTRA. Згідно з сучасними рекомендаціями, краще розраховувати ШКФ за формулою СКД-ЕРІ. Значення ШКФ < 60 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> вказує на порушення функції нирок, наявність ХХН та дуже високий ризик розвитку смертельних серцево-судинних ускладнень.

У класифікації ХХН згідно з KDIGO 2012 року за рівнем ШКФ виділяють 5 категорій:

- G1 > 90 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> — норма;
- G2 — 60–89 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> — незначно знижена;
- G3a — 45–59 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> — зниження від незначного до помірного;
- G3b — 30–44 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> — зниження від помірного до значного;
- G4 — 15–29 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> — виражене зниження;
- G5 — < 15 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> — термінальна ниркова недостатність.

Якщо у хворого має місце ШКФ, що відповідає стадії 1 або 2, але немає маркерів ураження нирок (альбумінурія > 30 мг/добу, або протеїнурія > 150 мг/добу, або співвідношення альбумін/креатинін сечі > 3 мг/ммоль (> 30 мг/г); зміни осаду сечі (гематурія, еритроцитарні, зернисті, лейкоцитарні циліндри); електролітні зміни; порушення, які виявлені при гістологічному дослідженні тканини нирок; структурні порушення, які виявлені при інструментальному дослідженні; трансплантація нирок в анамнезі), діагноз ХХН не встановлюють.



Також важливим маркером хронічного ураження нирок є альбумінурія. Згідно з рекомендаціями KDIGO 2013 року ХХН класифікують не тільки за рівнем ШКФ, а й альбумінурії. Відмічається прямий зв'язок між артеріальною гіпертензією та альбумінурією. Підвищення вмісту альбуміну в сечі понад 30 мг/добу обумовлює підвищення кардіоваскулярного ризику. У рекомендаціях KDIGO (2012) було запропоновано залишити такі градації альбумінурії:

— А1 (співвідношення альбумін/креатинін сечі < 30 мг/г або < 3 мг/ммоль) — норма або незначне підвищення;

— А2 (альбумін/креатинін 30–300 мг/г або 3–30 мг/ммоль) — помірне підвищення;

— А3 (альбумін/креатинін > 300 мг/г або > 30 мг/ммоль) — значне підвищення.

Існують якісні й кількісні методи оцінки екскреції протеїну з сечею. Якісне визначення екскреції протеїну з сечею для первинної оцінки функціонального стану нирок виконують за допомогою тест-смужок. У пацієнтів із позитивним тестом (1 + чи більше) слід оцінювати екскрецію протеїну з сечею кількісними методами — співвідношення альбумін/креатинін протягом 3 місяців. Пацієнтів із двома та більше позитивними якісними тестами слід характеризувати як таких, які мають персистуючу патологічну екскрецію білка з сечею, та проводити подальше обстеження та лікування. Для кількісного визначення екскреції альбуміну з сечею використовують радіоімунні, імуноферментні та імунотурбідиметричні методи. Альтернативним методом кількісної оцінки альбумінурії служить вимірювання співвідношення альбумін/креатинін у довільній порції сечі, переважніше перша вранішня порція, тому що вона краще корелює з 24-годинною екскрецією білка. Протягом довгого часу як маркер ураження нирок розглядалась екскреція альбуміну з сечею > 30 мг/добу, але останнім часом з'явилися дані, що й більш низькі значення альбумінурії асоціюються з підвищенням ризику загальної та серцево-судинної смертності, у зв'язку з чим межа «нормального» значення альбуміну змістилася нижче 10 мг/добу (або альбумін/креатинін < 10 мг/г). Згідно з рекомендацією KDIGO 2012, використання термінів «мікроальбумінурія» та «макроальбумінурія» є небажаним. Альбумінурія є найбільш раннім маркером ураження нирок при АГ на відміну від ШКФ. Відповідно до рекомендацій KDIGO 2012 пацієнти з ШКФ < 60 млхв/1,73 м<sup>2</sup> належать до категорії дуже високого ризику смерті від серцево-судинних ускладнень. Тому всім хворим з АГ слід визна-

чати ШКФ і рівень альбумінурії в добовій сечі або співвідношення альбумін/креатинін в ранішній порції за допомогою тест-смужок.

Таким чином, артеріальна гіпертензія — це не тільки підвищення АТ, але і зміни судин артеріального русла, його резистивних відділів із майже необоротними змінами співвідношення величин просвіту судини й товщини її стінки, розростанням сполучнотканинних структур і ураженням ендотелію з послідовною втратою їх регуляторних функцій. Ці процеси розвиваються швидше і є більш вираженими на тлі існуючих вікових судинних змін, що створюють передумови для погіршення механізмів авторегуляції мозкового, коронарного, ниркового кровообігу. З точки зору ураження судинного русла, а саме артерій середнього та дрібного калібру, старіння і АГ діють односпрямовано, що реалізується у збільшенні уражень органів-мішеней в осіб старшого віку навіть при відносно незначному підвищенні АТ. Тому у хворих старших вікових груп у випадку розвитку гіпертензивного кризу органі-мішені є більш вразливими, а агресивне зниження АТ до цільового рівня іноді призводить до побічних проявів (запаморочення, хиткість ходи, слабкість, задуха), що значно обмежують прихильність хворого до лікування. Тому підібрати хворим похилого і старечого віку адекватну терапію, яка б ефективно контролювала АТ, запобігала розвитку ускладнень і при цьому враховувала вікові особливості регіонарної гемодинаміки і її регуляції, є головним завданням лікаря.

### **Лікування артеріальної гіпертензії в пізньому онтогенезі**

З огляду на ключову роль ремоделювання артеріальних судин і серця в патогенезі, клініці, ускладненнях АГ акцент у лікуванні останньої повинен робитися не просто на контролі короткочасних коливань АТ, а на постійній корекції гемодинаміки для забезпечення зворотного розвитку ремоделювання судин, ГЛШ і відновлювання ендотеліальної функції. Сильно- і швидкодіючі антигіпертензивні препарати в агресивних дозах забезпечують ефективний контроль гіпертензивних кризів. Але основним у лікуванні хворих з АГ в похилому і старечому віці повинно бути м'яке лікування, що запобігає підйомам АТ без зменшення перфузії життєво важливих органів (головного мозку, серця, нирок). Антигіпертензивні препарати повинні корегувати діапазон коливань АТ (у межах авторегуляцій кровообігу в життєво важливих органах), але не виключати можливість адекватної реакції гемодинаміки на

різні навантаження. Безпечність та ефективність фармакотерапії в похилому і старечому віці — одна з найскладніших проблем у гериатрії, обумовлена віковими змінами структури органів, особливостями нейрогуморальної регуляції їх функцій та зниженням адаптаційних можливостей організму. Зменшення фізіологічних резервів органів і систем, вікові особливості фармакокінетики, фармакодинаміки та взаємодії ліків збільшують ризик негативного впливу, вимагають уточнень при виборі препаратів, їх дози, форми та режиму застосування.

Антигіпертензивна терапія в пізньому онтогенезі як ніколи потребує індивідуалізованих підходів. У цьому аспекті слід нагадати слова відомого російського дослідника Ю.В. Марєєва: «За результатами великих досліджень, що оцінюють ефект терапії в популяції, нерідко зникає творчий та індивідуальний підхід до лікування пацієнтів, кожен з яких є неповторним». А класик доказової медицини J. Cohn висловився з цього приводу таким чином: «Найгірші лікарі як за щит ховаються за результати великих досліджень, тоді як результати цих досліджень і вся доказова медицина — лише дороговказна нитка для успішного лікування пацієнтів». Аналіз результатів антигіпертензивного лікування у хворих із систолодіастолічною АГ й ізольованою систолічною гіпертензією продемонстрував вірогідне й виражене зменшення загальної (відповідно 14 і 13 %) і серцево-судинної смертності (відповідно 21 і 18 %). Дуже помітним був вплив антигіпертензивної терапії на зменшення частоти фатального інсульту (на 45 %). Щодо окремих препаратів доведено, що антигіпертензивна ефективність антагоністів кальцію й інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту (ІАПФ) не відрізнялась від такої в бета-адреноблокаторів і діуретиків. Всі основні групи препаратів (діуретики, бета-адреноблокатори, антагоністи кальцію, ІАПФ і сартани) у порівнянних терапевтичних дозуваннях знижують АТ приблизно однаково, але можуть мати різний вплив на частоту ускладнень із боку різних органів-мішеней. Це стосується бета-адреноблокаторів, що продемонстрували значно менший вплив на профілактику інсультів порівняно з іншими групами антигіпертензивних препаратів. А от перевагу по профілактиці інсультів традиційно мають дигідропіридинові антагоністи кальцію. На підставі отриманих у багатьох дослідженнях даних був зроблений висновок про необхідність поєднання двох і більше препаратів для досягнення цільового рівня АТ нижче 140 мм рт.ст. у людей літнього віку.

Немає остаточних рекомендацій щодо оптимального цільового рівня АТ у літніх хворих. Ретроспективний аналіз дослідження SHER показав збільшення ризику при зменшенні ДАТ нижче 70 мм рт.ст., і особливо нижче 60 мм рт.ст. у хворих з ІСГ. Крім того, після 80 років антигіпертензивна терапія зменшує ризик серцево-судинних подій, але не смертність хворих. За даними EWPNE, антигіпертензивна терапія навіть у дуже старих (старше 80 років) пацієнтів не призводила до більшої частоти побічних дій, а сприяла суттєвому зменшенню ризику інсультів (на 52 %). Дослідження NOT показало, що зниження АТ до 120/70 мм рт.ст. не пов'язане зі збільшенням ризику, у тому числі для пацієнтів старше 60 років із систолодіастолічною формою АГ. А от зменшення АТ нижче 120/70 мм рт.ст. може сприяти погіршенню прогнозу в літніх людей. Разом із тим при визначенні оптимального ступеня зниження АТ при АГ в осіб літнього віку слід також враховувати показники функції нирок і мозку й інші показники адекватності кровопостачання різних органів. Аналіз дослідження WISHE доводить значну перевагу діуретиків при лікуванні літніх хворих з ІСГ. У літніх людей діуретики поряд із високою антигіпертензивною ефективністю зменшують жорсткість і збільшують податливість аорти, знижують можливий ризик серцевої недостатності.

Дискутується питання про необхідність безперервної терапії у хворих старшого віку. У літературі є дані про можливість підтримання АТ на нормальному рівні у старих людей навіть після відміни антигіпертензивної терапії. Імовірність залишитися з нормальним рівнем АТ у хворих з АГ у старшому віці, які отримували антигіпертензивне лікування, через 12 місяців після його зупинки була більшою в похилому віці (65–74 роки), ніж у старечому; а також у хворих із меншим САТ на тлі лікування. Імовірність повернення АГ була найбільшою для пацієнтів із високим САТ під час лікування.

Досі не до кінця вирішеним залишається питання про доцільність і наслідки антигіпертензивної терапії у дуже старих (старше 80 років) людей. Фінське дослідження, проведене на контингенті 75–85 років, свідчило про деяке зменшення АТ у цих хворих протягом наступних 5 років. При цьому чим більшим був вихідний рівень АТ, гіперхолестеринемія і ГЛШ, тим більшою мірою зменшувався АТ протягом часу спостереження. Дослідники звернули увагу на зв'язок підвищеної летальності старих хворих зі ступенем зниження діастолічного АТ при вимірюванні стоячи. Схожі ре-

зультати показали й американські дослідження (NHAMES I, II, III). Деякі дослідження виявили збільшення летальності дуже старих осіб із більш низьким рівнем АТ. Про роль антигіпертензивної терапії в старості свідчать і результати, отримані дослідженнями EWPHE і STOP. Останні показали, що серцево-судинна летальність при активній терапії АГ у старих людей (відповідно після 80 і 73 років) зменшується меншою мірою, ніж у молодих. Таким чином, складається враження про менший руйнівний вплив підвищеного АТ на старий організм. Однак дослідження SHEP не підтвердило ці дані, а, навпаки, свідчило про досить помітний вплив антигіпертензивного лікування на серцево-судинну летальність у старих людей.

Поряд із профілактичним ефектом антигіпертензивної терапії нітрєндипіну на прогресування когнітивної дисфункції у Syst-Eur показано, що терапія призводить до зменшення ризику інсультів (на 42 %) і всіх серцево-судинних подій (на 26 %). Враховуючи те, що попередні дані були отримані порівняно з групою плацебо, дослідження Syst-Eur було продовжено з двома групами активного лікування. Метою аналізу було оцінити захворюваність і смертність при комбінованій терапії нітрєндипін + еналаприл (871 хворий) порівняно з монотерапією нітрєндипіном (1552 хворі). Комбінована терапія призвела до вірогідно більшого зниження рівня систолічного артеріального тиску за відсутності відмінностей за діастолічним (зниження САТ =  $-3,1$  мм рт.ст. ( $p < 0,0001$ ), зниження ДАТ =  $-0,1$  мм рт.ст. ( $p > 0,05$ )). При цьому відзначено зменшення загальної смертності хворих у групі комбінованого лікування на 32 % ( $p = 0,023$ ) і ризику розвитку інсульту на 42 % ( $p = 0,054$ ). В Україні зарєєстрований препарат нітрєндипіну (нітрєсан) і фіксована комбінація нітрєндипіну (20 мг) й еналаприлу (10 мг) (енеас). Треба звернути увагу, що профілактика інсультів є одночасно і профілактикою когнітивних порушень і деменції. Щодо профілактики інсультів у літніх людей найбільш ефективними препаратами є дигідропіридини.

Особливе місце у клінічних дослідженнях займає питання кількісних критеріїв зниження АТ у хворих старшого віку, які страждають від судинних мозкових розладів (судинна деменція, дисциркуляторна енцефалопатія, ГПМК). При тривалій АГ порушується авторегуляція мозкового кровообігу, у зв'язку з чим різке зниження АТ навіть до рекомендованого нормального рівня може призвести до проявів кардіocereбрального синдрому. Останній зумовлений

тим, що з віком, і особливо при АГ, стан церебрального кровообігу починає більшою мірою залежати від рівня АТ, серцевого викиду, периферичного опору артеріальних судин. Російські дослідники Є.І. Гусев і Н.В. Верещагін висловлюють думку про недоцільність надмірного зниження АТ у хворих із судинною деменцією, оскільки це може погіршити функції мозку. Досить категорично висловлюється думка про недоцільність зниження систолічного АТ менше 160 мм рт.ст. у хворих із явною цереброваскулярною патологією і великою тривалістю АГ з високими вихідними значеннями САТ (понад 200 мм рт.ст.). При цьому досягнення цільового рівня САТ (140 мм рт.ст.) потребує комбінації антигіпертензивних препаратів у досить високих дозах і не завжди доцільне, оскільки може супроводжуватися погіршенням мозкового кровообігу. Вважаємо, що цей факт особливо треба враховувати у старих пацієнтів із великим стажем АГ, що протягом довгих років змінювала церебральні судини і пристосовувала мозковий кровообіг до існування в умовах гіпертензивної гемодинаміки. Швидке й агресивне втручання в цьому випадку порушить існуючі пристосувальні відносини і призведе до ускладнення. Зниження АТ у таких хворих має відбуватися дуже повільно, з використанням менших, ніж у молодих осіб, доз. Такої ж стратегії радять притримуватись і у хворих у гострій фазі інсульту. Зазвичай у гострій фазі інсульту АТ підвищується, причому тільки 30 % хворих вказують на попереднє підвищення АТ. Причинами гіпертензивної реакції є порушення авторегуляції, підвищення внутрішньочерепного тиску, збільшення рівня норадреналіну в крові на тлі стресу. Збільшення САТ при цьому може відігравати суто компенсаторну роль, спрямовану на підтримку перфузії в зоні ураження. Надмірне зменшення АТ може призвести до наростання ознак ішемії й поширення зони напівтіні. Датське дослідження продемонструвало цікаві співвідношення між рівнем АТ і прогнозом у хворих на інсульт: чим вище був САТ при доставці у клініку, тим краще був прогноз і меншою вірогідність прогресування інсульту (на кожні 20 мм рт.ст. підвищення САТ ризик знижувався на 40 %). У сучасних рекомендаціях є вказівки на те, що в пацієнтів з ішемічним інсультом без АГ в анамнезі нижньою межею при зниженні АТ повинно бути 160–170/95–105 мм рт.ст., а при наявності гіпертензивного анамнезу — 180–185/105–110 мм рт.ст. Слід пам'ятати, що АГ на пізніх етапах онтогенезу має і безумовне пристосувальне значення, на що вказують тісні зв'язки між показниками системної і церебральної гемодинаміки, частота про-

яву кардіocereбрального синдрому при безконтрольному зниженні АТ.

У рекомендаціях Європейського товариства кардіологів з АГ (2013) таким чином сформульовані основні принципи лікування літніх хворих:

— Антигіпертензивна терапія осіб, старших за 60 років, призводить до зменшення частоти серцево-судинних ускладнень і смертності. Тобто літній вік хворого в жодному разі не є причиною для непризначення адекватної антигіпертензивної терапії.

— Переваги антигіпертензивної терапії в осіб віком понад 80 років ще слід оцінити. Але ефективну антигіпертензивну терапію, що добре переноситься хворим, відмінити не слід. Тобто починати лікування хворого віком понад 80 років треба дуже обережно, враховуючи можливість порушення авторегуляції, наявності кардіocereбрального синдрому і взагалі посилення явищ ішемії на тлі швидкого зниження АТ. Але вік понад 80 років не є підставою для відмови від антигіпертензивної терапії, особливо якщо хворий має досвід попереднього успішного лікування.

— Цільовий АТ у хворих віком менше 80 років такий самий, як і в молодих — менше 140/90 мм рт.ст. Звичайно, слід пам'ятати про кардіocereбральні синдроми і досягати цільових значень набагато повільніше, ніж у молодому віці (наприклад, упродовж 2–4 тижнів).

— Цільовий систолічний АТ у літніх людей віком понад 80 років і з вихідним САТ понад 160 мм рт.ст. має бути в межах 140–150 мм рт.ст. Тобто в цієї категорії хворих не обов'язково досягати значень менше 140 мм рт.ст.!

— Лікування має бути індивідуальним, у малих дозах, із моніторингом клінічних показників (стан церебрального кровообігу, ЕКГ, рівень клубочкової фільтрації).

— Для адекватного контролю АТ у літніх хворих має застосовуватися комбінація двох і навіть більше препаратів. Це зумовлено високим рівнем резистентної АГ у літніх людей і необхідністю впливати на різні ланки регуляції АТ. У Фремінгемському дослідженні було показано, що кількісно пацієнтів віком понад 75 років, у яких АГ піддається контролю, було в чотири рази менше, ніж пацієнтів, молодших за 60 років (D.M. Lloyd-Jones et al., 2000).

Європейськими і світовими експертами на базі ретельного метааналізу багатьох досліджень зроблено висновок про користь антигіпертензивної терапії у літніх хворих як із систолодіастолічною, так і з ізольованою систолічною АГ. При цьому підкреслюється

необхідність обережного зниження АТ в осіб віком понад 80 років із можливістю підтримання САТ на рівні 140–150 мм рт.ст.

Характерно, що сучасна стратифікація ризику ускладнень АГ базується не тільки і не стільки на рівні АТ і його похідних, а на поєднанні останнього з факторами ризику, що в тій або іншій комбінації виявляються у хворого. Це спрямовує діагностичну і, відповідно, терапевтичну думку в бік більшої індивідуалізації (персоніфікації) лікування. Враховуючи гнучкість межі між нормою й патологією в пізньому онтогенезі, значення того ж АТ у різних хворих може оцінюватись по-різному: в одному випадку як пристосування гемодинаміки до змінених із віком потреб організму, а в іншому — як безумовно патологічне явище, що потребує втручання лікаря. Індивідуалізація визначення ризику АГ вимагає й персоніфікованих підходів до її лікування, коли антигіпертензивні препарати підбираються залежно від комплексу ускладнень АГ, вихідного гемодинамічного фону та супутньої патології. Незважаючи на досягнення доказової медицини, дотепер ще остаточно не з'ясовано, до яких меж бажано знижувати АТ у старих пацієнтів. Особливо це стосується рівня діастолічного АТ. Ретроспективний аналіз дослідження SHER (1999) показав, що при лікуванні хворих літнього віку з ІСГ зменшення ДАТ до 70 мм рт.ст. і нижче сприяє збільшенню ступеня ризику серцево-судинних ускладнень і погіршує прогноз.

Традиційно препаратами першого вибору для старих людей вважаються тiazидні діуретики та антагоністи кальцію дигідропіридинового ряду тривалої дії, які особливо показані при ІСГ. Високу ефективність продемонстрували також інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту (ІАПФ) й сартани. У той же час вибір препарату першої лінії при лікуванні літньої людини насамперед повинен залежати від наявності та вираженості різних факторів ризику (стать, ліпідний спектр крові, паління, цукровий діабет, сімейний анамнез), ураження органів-мішеней (церебросудинні захворювання, стенокардія, інфаркт міокарда, застійна серцева недостатність, нефропатія, ретинопатія), загального клінічного стану. У табл. 2.1 наведені стани, при яких бажано призначати той чи інший препарат, а також протипоказання до його застосування.

Призначаючи лікування літнім хворим, слід враховувати деякі вікові особливості, що можуть впливати на переносимість і ефективність окремих класів антигіпертензивних препаратів. Так, із віком відбувається зменшення щільності симпатичних сплетень у міокарді і відповідне зменшення концентрації медіаторов місцевої



**Таблиця 2.1. Вибір антигіпертензивного препарату в літніх хворих з АГ**

<b>Клас препаратів</b>	<b>Бажано призначати</b>	<b>Небажано призначати</b>
Тіазидні діуретики і тіазидоподібні діуретики	Застійна серцева недостатність, ізольована систолічна гіпертензія	Подагра, ШКФ менше 30 мл/хв (для тіазидних діуретиків)
Петльові діуретики	Ниркова недостатність. Застійна серцева недостатність (як діуретична терапія, що підсилює антигіпертензивний ефект)	Гіпокаліємія, асоційована з порушеннями ритму серця
Діуретики — антагоністи альдостерону	Застійна серцева недостатність, кардіальний цироз печінки, після інфаркту міокарда, фібриляція передсердь	Ниркова недостатність, гіперкаліємія
Бета-адреноблокатори	Стенокардія, після інфаркту міокарда, тахіаритмії, застійна серцева недостатність (ретельне титрування дози після досягнення у хворого на серцеву недостатність стабільності гемодинаміки в умовах стаціонару)	Астма, атріовентрикулярна блокада 2-го або 3-го ступеня. Обережно при захворюваннях периферичних судин, цукровому діабеті, хронічних обструктивних захворюваннях легень (перевага надається препаратам із вазодилатуючими властивостями: карведилол, небіволол)
Антагоністи кальцію (дигідропіридини)	Ізольована систолічна гіпертензія, стенокардія, захворювання периферичних судин, атеросклероз сонних артерій, атеросклероз ниркових артерій	Тахіаритмії, застійна серцева недостатність (застосовувати обережно)
Антагоністи кальцію (дилтіазем, верапаміл)	Стенокардія, суправентрикулярна тахікардія, атеросклероз сонних артерій	Атріовентрикулярна блокада 2-го або 3-го ступеня, застійна серцева недостатність
Інгібітори АПФ	Застійна серцева недостатність, дисфункція лівого шлуночка, після інфаркту міокарда, гіпертензивна нефропатія, нефропатія при цукровому діабеті, протеїнурія, мікроальбумінурія	Гіперкаліємія, білатеральний стеноз ниркових артерій
Антагоністи рецепторів ангіотензину II (сартани)	Застійна серцева недостатність, дисфункція лівого шлуночка, після інфаркту міокарда, гіпертензивна нефропатія, нефропатія при цукровому діабеті, протеїнурія, мікроальбумінурія, кашель на тлі застосування ІАПФ	Гіперкаліємія, білатеральний стеноз ниркових артерій
Альфа-адреноблокатори	Доброякісна гіперплазія передміхурової залози, гіперліпідемія	Ортостатична гіпотензія, застійна серцева недостатність

симпатичної нервової системи. Цей процес супроводжується віковим збільшенням чутливості до гуморальних впливів (зокрема, адреналіну), що обумовлює підвищену чутливість міокарда старих людей до стресорних факторів, наприклад, розвиток порушень ритму, ішемічних ушкоджень навіть при незначному хвилюванні чи фізичному навантаженні. У зв'язку з цим бета-адреноблокатори (ББ) відіграють профілактичну роль і запобігають стрес-асоційованим порушенням ритму й гіпертензивним кризам, хоча антигіпертензивна ефективність цих препаратів в осіб старших вікових груп може зменшуватись. Загалом прогностична ефективність бета-адреноблокаторів у літніх хворих дещо менша, ніж ІАПФ, сартанів і антагоністів кальцію. Антагоністам кальцію бета-адреноблокатори поступаються за зменшенням загальної смертності, частоти серцево-судинних подій і інсультів, діуретикам — щодо частоти інсультів і загальної смертності, ІАПФ і сартанам — за зменшенням частоти інсультів. Це обумовлено перш за все меншою здатністю бета-адреноблокаторів знижувати центральний артеріальний тиск унаслідок збільшення внеску в його формування ретроградної пульсової хвилі при схожому з іншими препаратами зниженні САТ на плечовій артерії. Посилення ретроградної пульсової хвилі пов'язане із неспроможністю бета-блокаторів чинити периферичну вазодилатуючу дію і з подовженням діастолічного періоду. У сучасних бета-адреноблокаторів із додатковими вазодилатуючими властивостями (карведилол і небіволол) доведена здатність зменшувати центральний артеріальний тиск. Отже, і здатність зменшувати частоту серцево-судинних подій у карведилолу й небівололу може бути більшою, ніж у стандартних бета-блокаторів (атенолол). Тому в людей старшого віку слід віддавати перевагу препаратам із додатковими вазодилатуючими властивостями — небівололу й карведилолу. Бета-адреноблокатори не розглядаються в літніх людей як препарат першого вибору, але в комплексній терапії як препарати третьої-четвертої лінії терапії при поганому контролі АГ, наявності симптомів гіперсимпатикотонії, суправентрикулярній тахікардії і екстрасистолії ці препарати є незамінними.

У старшому віці ми частіше стикаємося з поганим контролем АГ, що змушує діагностувати у хворого резистентну артеріальну гіпертензію. Резистентна АГ — артеріальна гіпертензія, при якій АГ залишається вищим від цільового рівня на тлі застосування не менше 3 антигіпертензивних препаратів різних класів (в ідеалі всі ці препарати повинні використовуватися в оптимальних дозах і один

із них повинен бути діуретиком). Якщо АТ вдається контролювати, але за допомогою 4 і більше антигіпертензивних препаратів, така АГ все одно вважається резистентною. До предикторів поганого контролю АГ належать літній вік, ожиріння, цукровий діабет, хронічна хвороба нирок (сироватковий креатинін  $\geq 1,5$  мг/дл або  $133$  мкмоль/л), атеросклероз (судини шиї й голови, нирок, нижніх кінцівок), гіпертрофія лівого шлуночка, високий початковий АТ і нічне (сонне) апное. У людей старшого віку ми спостерігаємо відразу декілька факторів, що сприяють поганому контролю АТ. У лікуванні таких хворих використовується, як правило, 4–5 різних груп антигіпертензивних препаратів. Важливо, щоб пацієнт приймав діуретик (у достатній дозі і правильному режимі), оскільки одним із найбільш значущих патофізіологічних механізмів у формуванні резистентної АГ є неадекватне виведення рідини з організму. При коригуванні схеми лікування в разі недостатнього контролю АТ слід вирішити питання: чи отримує пацієнт діуретик, чи у достатній дозі той призначений і чи не слід замінити тіазидний діуретик на петльовий, якщо виявляється, що функція нирок знижена значною мірою (кліренс креатиніну  $< 30$  мл/хв). Сучасні тіазидоподібні діуретики (індапамід, ксіпамід) мають менше протипоказань, ніж тіазидні діуретики, і можуть призначатися хворим із хронічною хворобою нирок. До того ж діуретики тривалої дії справляють більш виражений вплив на погано контрольовану АГ. Хлорталідон продемонстрував переваги над гідрохлортіазидом (М.Е. Ernst et al., 2006; D.A. Sica, 2006). Серед петльових діуретиків, якщо можливо, слід робити вибір на користь препаратів тривалої дії, таких як торасемід. Навіть якщо в пацієнта з резистентною АГ немає первинного альдостеронізму, препарати групи антагоністів альдостерону (спіронолактон) можуть виявитися корисними для нього. Але перед цим слід переконатися, що рівні калію в крові в нормі, оскільки при гіперкаліємії, притаманній хронічній нирковій недостатності, антагоністи альдостерону не призначаються. Основою лікування резистентної АГ є комбінована антигіпертензивна терапія. Проте у хворих літнього віку слід обережно підходити до одночасного застосування різних класів антигіпертензивних препаратів. Особливо це стосується людей із псевдорезистентністю, які добре відповідають на монотерапію й невеликі дози препаратів при їх регулярному прийомі. Псевдорезистентність може бути пов'язана з низькою прихильністю хворого до лікування і гіпертензією «білого халату». У таких випадках відверта розмова з хворим, переконання його в не-

обхідності регулярно приймати ліки, а також проведення добового моніторингу АТ дозволить виявити псевдорезистентність.

В осіб літнього віку слід обережно й під контролем призначати комбінації препаратів. Так, одночасне призначення бета-адреноблокаторів із дигідропіридинами може спричинити ортостатичну гіпотензію і прогресування серцевої недостатності. Хоча поєднання дигідропіридинів із бета-блокаторами доцільно з точки зору посилення антигіпертензивного ефекту й нівелювання побічних дій препаратів. Підбір комбінацій має бути індивідуальним. Одночасний прийом бета-блокаторів і нітратів може призводити до посилення ортостатичних коливань АТ, що може спричинити падіння хворого.

У старших людей слід віддавати перевагу не одно-, а дворазовому прийому антигіпертензивних препаратів (коли добова доза ділиться на 2 прийоми). Прийом препарату на ніч сприяє поліпшенню 24-годинного контролю гіпертензії та зниженню АТ в особливо небезпечні нічні та ранні ранкові години (R.C. Hermida et al., 2005). При резистентній АГ оптимальною є схема лікування, яка передбачає дворазовий прийом препаратів протягом доби, один із яких повинен бути перед нічним сном. Іноді дворазовий прийом тієї ж добової дози препарату сприяє покращенню ефективності антигіпертензивної терапії в літньої людини.

Треба звернути увагу, що прийом певних ліків із приводу супутньої патології може суттєво зменшити ефективність антигіпертензивної терапії:

1. НПЗЗ (як селективні інгібітори ЦОГ-2, так і неселективні НПЗЗ, у тому числі аспірин). Зменшення антигіпертензивного ефекту (перш за все діуретиків) спричиняє одночасний прийом НПЗЗ (із приводу остеоартриту або болю в спині). Меншою мірою одночасне застосування НПЗЗ і антигіпертензивних препаратів зменшує ефективність дигідропіридинів і сартанів.

2. Різні симпатоміметики (часто входять до складу деконгестантів, препаратів для зниження ваги). Застосування хворим крапельних форм симпатоміметиків при нежиті може помітно послабити гіпотензивну дію бета-адреноблокаторів.

3. Стимулятори центральної нервової системи (метилфенідат, дексметилфенідат, амфетаміни, модафініл).

4. Пероральні контрацептиви.

5. Еритропоедин.

6. Кортикостероїди.

7. Деякі рослинні препарати (солodka, хвойник).

У хворих літнього віку найбільш актуальне поєднання антигіпертензивних препаратів із НПЗЗ і кортикостероїдами. В онкохворих і осіб із тяжкою нирковою недостатністю призначення рекомбінантного еритропоєтину також вимагає більш жорсткого контролю АТ.

У літнього хворого за наявності гіперурикемії препаратом вибору може бути блокатор рецепторів ангіотензину II лозартан. Препарат сприяє виведенню сечової кислоти з сечею. Показано, що лозартан не менш ефективний, ніж пробенецид, у збільшенні виведення сечової кислоти. Показано, що лозартан зменшує ризик розвитку подагри у хворих з АГ порівняно з іншими антигіпертензивними засобами. Лозартан не впливає на синтез сечової кислоти, а має урикозуричну дію. Тому якщо хворий приймає алопуринол, відміняти його на тлі лікування лозартаном не можна. Цілком можливо, що комбінація лозартану з тіазидним діуретиком буде мати значно менший гіперурикемічний ефект, ніж комбінації з іншими сартанами або ІАПФ. Проте спеціальних досліджень не проводилось.

Поєднання дигідропіридинових антагоністів кальцію з дигосином призводить до збільшення концентрації останнього майже на 50 %, що потребує моніторингу ЕКГ і корекції дози серцевого глікозиду. Одночасний прийом антагоністів кальцію й теofilіну сприяє збільшенню токсичності останнього, а поєднання їх із хінідином нерідко призводить до гіпотензії. Тіазидні діуретики в комплексі з оральними гіпоглікемічними засобами зменшують ефективність останніх, а при поєднанні з бета-адреноблокаторами взагалі можуть призвести до помітного збільшення рівня глюкози в крові. Тривалий прийом бета-блокаторів у комбінації з тіазидними діуретиками призводить до збільшення ризику розвитку цукрового діабету. Порушенню електролітного балансу крові сприяє одночасний прийом тіазидів із кортикостероїдами (гіпокаліємія) і з антацидними препаратами (гіперкальціємія). У цілому раціональна комбінація тіазидів з ІАПФ може викликати значну ортостатичну гіпотензію як ефект першої дози у хворих літнього віку, тому іноді варто починати з монотерапії ІАПФ або сартанами, а потім додавати діуретики. Деякі антигіпертензивні препарати, діючи на центральну симпатичну активність, можуть викликати депресії. Це притаманно резерпіну й ліпофільним бета-адреноблокаторам.

У лікуванні хворих старшого віку також використовуються препарати, що не належать до 5 основних груп антигіпертензивних

засобів. Це моксонідин (стимулятор імідазолінових рецепторів у ЦНС) і урапідил (стимулятор серотонінових рецепторів у ЦНС). Обидва препарати знижують АТ за рахунок зменшення центральної симпатичної активності. Так, урапідил зменшує вивільнення норадреналіну із пресинаптичних закінчень, справляючи вазодилатуючий вплив. Одночасно препарату притаманна периферична альфа-1-блокуюча здатність. При цьому за рахунок центральної дії урапідил не спричиняє тахікардії, зменшує інсулінорезистентність і навіть сприяє покращенню ліпідного спектра при дисліпідеміях. Парентерально урапідил широко застосовується для лікування гіпертензивних кризів. Моксонідин також поряд з антигіпертензивним ефектом має позитивні метаболічні ефекти на вуглеводний і ліпідний обмін.

У хворих старших вікових груп збільшується й частота надмірного (для даного хворого) зменшення АТ при застосуванні стандартних доз антигіпертензивних препаратів, що можна пояснити низкою вікових особливостей:

1. Збільшення частоти ортостатичних гіпотензій та кількості *overdipper's* (осіб із надмірним нічним зниженням артеріального тиску).

2. Наявність гемодинамічного удару — різниці між справжнім боковим і кінцевим систолічним АТ, що зростає з віком, сягаючи у старих осіб 30 мм рт.ст. При цьому вимірювання АТ на плечовій артерії дає хибний результат — у хворого реєструється псевдогіпертензія. Небезпечність цього стану полягає в намаганнях лікаря досягти цільового рівня АТ, який може не відповідати вимірюванню на плечовій артерії хворого, а бути набагато меншим (90–100 мм рт.ст. замість 140 мм рт.ст. для систолічного АТ). Це призведе до ішемізації органів-мішеней і погіршення стану літнього хворого.

3. Кардіocereбральний синдром, що найчастіше маніфестує в старому віці на тлі склеротичних змін великих судин шиї і голови, потребує компенсаторного збільшення перфузійного тиску.

Хоча аналіз багатьох досліджень, проведених на популяціях літніх людей, показав вірогідне зменшення ризику серцево-судинних ускладнень при лікуванні АГ у них (зменшення серцево-судинної смертності на 18–20 %, частоти інсультів на 30–40 %, а коронарних подій — на 14–23 %, лікарю слід пам'ятати про складнощі лікування старої людини. Необхідно мати на увазі наявність і вираженість різних ускладнюючих факторів, супутньої патології. Головною метою ретельного обстеження пацієнта, визначення стану його метаболічних та екскреторних систем є так звана персоніфікація

лікування: «відповідний препарат у правильній дозі відповідному пацієнту у правильний час» (D.M. Roden).

Особлива увага повинна приділятися можливим побічним діям антигіпертензивних препаратів. Частота побічних дій гіпотензивних препаратів, за даними різних авторів, коливається від 9 до 40 % і помітно зростає з віком хворих. При ретельному аналізі побічні ефекти були виявлені в 9,3 % хворих з АГ середнього віку і в 40 % —

**Таблиця 2.2. Лікування АГ у літніх хворих із поєднаною патологією**

Супутні захворювання	Рекомендовані препарати	Відмова чи обережне застосування
Застійна серцева недостатність	Діуретики, ІАПФ, сартани, бета-блокатори (повільне титрування)	Гідралазин, резерпін, допегіт, альфа-адреноблокатори, антагоністи кальцію
Ішемічна хвороба серця	Бета-адреноблокатори, антагоністи кальцію, ІАПФ, сартани	Гідралазин, альфа-адреноблокатори
Порушення мозкового кровообігу, паркінсонізм	Тіазидні і тіазидоподібні діуретики, ІАПФ, сартани, антагоністи кальцію дигідропіридинового ряду	Резерпін, допегіт, клонідин
Хронічна ниркова недостатність	Петльові діуретики, антагоністи кальцію, допегіт	Тіазидні діуретики, антагоністи альдостерону. Обережно ІАПФ або сартани — під контролем швидкості клубочкової фільтрації
Хронічні обструктивні захворювання легень	Діуретики, антагоністи кальцію, сартани	Бета-адреноблокатори обережно. Перевага карведилолу і небівололу. Пам'ятати, що ІАПФ частіше викликають кашель
Подагра	ІАПФ, сартани, антагоністи кальцію	Діуретики
Цукровий діабет	Сартани, ІАПФ, антагоністи кальцію, тіазидоподібні діуретики, моксонідин, урапідил	Бета-адреноблокатори, тіазидні діуретики, клонідин
Альбумінурія, протеїнурія	ІАПФ, сартани, антагоністи кальцію, моксонідин, урапідил	—
Виразкова хвороба шлунка і дванадцятипалої кишки	Діуретики, сартани, ІАПФ	Резерпін, бета-адреноблокатори

літнього віку. За нашими даними, частота побічних дій антигіпертензивних препаратів також зростає з віком. Слід відзначити, що набряки гомілок, петехіальні крововиливи при застосуванні амлодипіну й сухий кашель при застосуванні ІАПФ частіше реєструвались у похилому, і особливо, у старечому віці. Іноді розпізнати побічні дії препаратів досить складно, оскільки симптоматика слабо виражена і спочатку мало відрізняється від проявів основного чи супутнього захворювання. Частіше серед ускладнень антигіпертензивної терапії трапляються:

1. Розлади церебрального кровопостачання при передозуванні антигіпертензивних засобів. Це ускладнення може бути зумовлене швидким зниженням АТ і порушенням авторегуляції мозкового кровообігу при надмірному (для кожного конкретного хворого) зменшенні АТ на тлі атеросклеротичного ураження церебральних судин, супроводжуючись головокружінням, хиткістю ходи, запамороченням.

2. Кардіальні прояви передозування гіпотензивних препаратів частіше бувають спричинені зменшенням коронарного кровообігу в стенозованій коронарній судині при зменшенні системного АТ. Найбільш чутливими до зниження тиску й коронарної перфузії виявились хворі з гіпертрофією лівого шлуночка. Ішемія міокарда може супроводжуватись розвитком аритмій і порушенням провідності серця. Тривалий прийом антагоністів кальцію й великих доз бета-адреноблокаторів може спричинити зменшення скоротливої здатності міокарда й посилити прояви серцевої недостатності.

3. Різке зменшення АТ може зменшити кровопостачання нирок і призвести до погіршення функції нирок. Великі дози сечогінних препаратів обумовлюють виражену дегідратацію й подальше зменшення ШКФ.

4. Надмірне зниження АТ може призвести до погіршення зору і навіть його втрати. Це пов'язано з порушенням мікроциркуляції в сітківці ока. У 21 % хворих, які лікувались ніфедипіном, і в 15 % лікованих каптоприлом відмічався біль в очах. Великі дози діуретиків також можуть призвести до тимчасового погіршення зору.

5. Зміни мікроциркуляції та кисневого балансу у тканинах. Надмірне зменшення АТ супроводжується підсиленням гемокоагуляції, збільшенням частоти тромботичних ускладнень і зменшенням кровопостачання м'язів. М'язова слабкість і астения можуть спостерігатися на тлі застосування бета-адреноблокаторів.

Призначаючи лікування старій людині, лікар повинен пам'ятати, що рівні АТ, при яких може спостерігатися погіршення регіонар-



ного кровопостачання, індивідуальні для кожного хворого. Багато навіть дуже літніх людей досить добре переносять зниження АТ до рівня 120/80 мм рт.ст., тоді як деякі відчувають погіршення стану при зменшенні АТ до 140/90 мм рт.ст. Тому лікування старих людей повинно бути обережним, орієнтованим у першу чергу на клінічний стан хворого, а збільшення доз препаратів — поступовим. У хворих похилого і старечого віку після тривалого й поступового зменшення АТ до цільового рівня часто протягом тривалого часу зберігаються зміни регіонарного кровообігу й мікроциркуляції. Тому бажано поряд з антигіпертензивною терапією призначати препарати, що поновлюють мікроциркуляцію (антиагреганти), та метаболічні препарати, що покращують переносимість тканинної гіпоксії.

На підставі вищевикладеного можна сформулювати рекомендації щодо призначення антигіпертензивної терапії літнім хворим з артеріальною гіпертензією:

1. Виключити гіпертензію «білого халата». У літнього хворого гіпертензія «білого халата» може виникати і при самостійному вимірюванні АТ в домашніх умовах. Роль «білого халата» в даному випадку виконує саме процес вимірювання АТ, надягання манжети тонометра, навіть автоматичне накачування в неї повітря. Дослідити добовий профіль АТ для виключення надмірного нічного зниження артеріального тиску. Якщо останнє спостерігається, призначати препарати короткої дії для контролю гіпертензії протягом денного часу.

2. Впевнитись у відсутності псевдогіпертензії шляхом проведення проби Ослера.

3. Виключити можливість ортостатичної гіпотензії до і на фоні лікування (ортостатична проба). Це попередить виникнення ускладнень із боку центральної нервової системи.

4. Лікування не повинно бути передчасним (коли симптоми маловиражені, неспецифічні, а користь ліків сумнівна). Починати завжди треба з немедикаментозних методів (зменшення маси тіла, обмеження споживання солі, фізичні вправи та ін.).

5. Перед призначенням препаратів необхідно оцінити наявні у хворого фактори, що підвищують ризик виникнення ускладнень (хвороби печінки та нирок, серцева недостатність, прогресуюче зменшення ваги, гіпоальбумінемія, порушення кровопостачання мозку).

6. Починати лікування бажано з малих доз препаратів, підбираючи мінімально достатні для отримання ефекту.

7. Для профілактики серцево-судинних ускладнень основне значення має не рекламна активність щодо препарату, а його відповідність виявленій у хворого клінічній картині та індивідуальний антигіпертензивний ефект.

8. Зменшення рівня АТ повинно бути поступовим і відбуватися під контролем ЕКГ, загального клінічного і неврологічного стану хворого.

9. Оптимальним (цільовим) вважати найнижчий рівень АТ, який добре переноситься хворим.

10. Бажано використовувати препарати з декількома шляхами метаболізму й екскреції, призначаючи їх у зручній для хворого формі. Оптимальним є дворазовий прийом антигіпертензивних препаратів (ранок і вечір).

11. Вести щоденник стану хворого й нотатки використаних ліків (особливо коли хворий виконує призначення декількох лікарів різних спеціальностей — кардіолога, невропатолога).

Головним правилом лікування АГ у літніх людей можна вважати індивідуальний підхід, що забезпечує найбільшу ефективність і безпечність антигіпертензивного лікування.

## Рекомендована література

1. Верещагин Н.В., Моргунов В.А., Гулевская Т.С. Патология головного мозга при атеросклерозе и артериальной гипертензии. — М.: Медицина, 1997. — С. 88-93.

2. Коркушко О.В., Чеботарев Д.Ф., Калиновская Е.Г. Гериатрия в терапевтической практике. — К.: Здоров'я, 1993. — 800 с.

3. Кузнецов В.В. Артериальная гипертензия и риск развития инсульта в пожилом и старческом возрасте (обзор литературы) // Проблемы старения и долголетия. — 2002. — Т. 11, № 3. — С. 260-272.

4. Кушаковский М.С. Эссенциальная гипертензия (причины, механизмы, клиника, лечение). — СПб.: Фолиант, 2002. — 415 с.

5. Моисеев В.С., Кобалава Ж.Д. АРГУС: артериальная гипертензия у лиц старших возрастных групп. — М.: МИА, 2002. — 448 с.

6. Свищенко Е.П., Коваленко В.Н. Артериальная гипертензия. Практическое руководство. — К.: Морион, 2001. — 528 с.

7. Сидоренко Г.И. Концепция органов-мишеней с позиций ауторегуляции // Кардиология. — 2001. — № 8. — С. 69-73.

8. Сіренко Ю.М. Артеріальна гіпертензія. — К.: Моріон, 2002. — 203 с.

9. Токарь А.В., Ена Л.М. Артериальная гипертензия в пожилом и старческом возрасте. — К.: Здоров'я, 1989. — 300 с.

10. Хвороби системи кровообігу як медико-соціальна і суспільно-політична проблема (Аналітично-статистичний посібник) / За ред. Коваленка В.М., Корнацького В.М. — Київ. — 2014. — 279 с.