

О.О. Мартышин

Редакция журнала «Український медичний часопис»

## Артериальная гипертензия: выбор оптимального решения проблемы

Артериальная гипертензия — один из главных и наиболее распространенных факторов риска развития различных сердечно-сосудистых заболеваний во всем мире. Этой проблеме уделяется огромное внимание со стороны ведущих международных и национальных научно-медицинских организаций, таких как Американский колледж кардиологов (American College of Cardiology), Международное общество по артериальной гипертензии (International Society of Hypertension), Европейское общество кардиологов/Европейское общество по артериальной гипертензии (European Society of Cardiology/European Society of Hypertension), и многих других.

### Почему следует уделять более пристальное внимание проблеме артериальной гипертензии?

В связи с глобальным старением человеческой популяции, а также повышением распространенности таких патологий, как сахарный диабет 2-го типа, метаболический синдром, ожирение, хроническая болезнь почек, тесно взаимосвязанных с формированием и прогрессированием артериальной гипертензии, происходит значительное ухудшение эпидемиологической ситуации в отношении этого заболевания как в Украине, так и в других странах.

Данные эпидемиологических, обсервационных и клинических исследований, проведенных в различное время и на разных континентах, продемонстрировали выраженное неблагоприятное влияние повышенного артериального давления в отношении риска развития сердечно-сосудистых патологий, а также летальных исходов. При этом стоит учитывать ведущую роль артериальной гипертензии в возникновении различных осложнений и поражении органов-мишеней. В 65–70% случаев именно повышенное артериальное давление является основной причиной развития острого нарушения мозгового кровообращения и примерно в половине случаев — развития ишемической болезни сердца (Mancia G. et al., 2013). Более того, согласно данным Американской национальной ассоциации по изучению инсульта (US National Stroke Association — NSA), у лиц с артериальной гипертензией (уровень артериального давления  $\geq 140/90$  мм рт. ст.) в 1,5 раза выше риск развития ишемического инсульта и внутримозгового кровоизлияния по сравнению с лицами с оптимальным уровнем артериального давления ( $120/80$  мм рт. ст.).

Преимущества снижения уровня артериального давления в рамках профилактики развития кардиоваскулярных патологий хорошо известны. Одно из исследований показало, что снижение уровня систолического и/или диастолического артериального давления даже на 5 мм рт. ст. уже является клинически значимым показателем, поскольку снижает риск развития сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний на 20%, а риск смертности — на 7% (Stockton A. et al., 2017). Таким образом, будучи прогностически весомым фактором риска развития инфаркта миокарда, хронической сердечной недостаточности, цереброваскулярной патологии, хронической болезни почек, мерцательной аритмии, заболеваний периферических сосудов, деменции и других заболеваний, артериальная гипертензия является ключевым звеном в непрерывной цепи патологических изменений в организме человека в целом и сердечно-сосудистой системе в частности.

Проведенное рандомизированное контролируемое многоцентровое исследование по изучению систолического артериального давления (Systolic Blood Pressure Intervention Trial — SPRINT) показало, что интенсивная терапия, направленная на достижение целевого уровня систолического артериального давления ниже 120 мм рт. ст. у людей пожилого возраста с артериальной гипертензией и высоким риском развития сердечно-сосудистых заболеваний, но без сахарного диабета или инсульта в анамнезе, приводит к снижению частоты развития кардиоваскулярной патологии и летальных случаев по сравнению со стандартным лечени-

ем, фокусирующимся на целевой уровень систолического артериального давления ниже 140 мм рт. ст. И хотя более низкие показатели частоты случаев развития сердечно-сосудистых событий, связанные с интенсивным лечением, могут привести к улучшению состояния здоровья, серьезные побочные эффекты, включая симптоматическую артериальную гипотензию, нарушение сознания вследствие снижения церебрального кровотока и острую почечную недостаточность, были более распространены среди участников группы интенсивной терапии (Berlowitz D.R. et al., 2017).

Стоит отметить, что результаты метаанализа индивидуальных данных приблизительно 1 млн взрослых людей из 61 проспективного обсервационного исследования свидетельствуют, что в возрасте от 40 до 69 лет повышение уровня систолического артериального давления на 20 мм рт. ст. (и диастолического — приблизительно на 10 мм рт. ст.) ассоциировано с более чем двукратным повышением смертности по причине инсульта, ишемической болезни сердца и некоторых других сердечно-сосудистых заболеваний (Musini V.M. et al., 2017).

К настоящему времени ведущими медицинскими организациями во всем мире разработаны и широко внедрены клинические рекомендации по профилактике, диагностике и лечению артериальной гипертензии, которые подтверждают важность коррекции повышенного артериального давления. Тем не менее мнения ученых расходятся в некоторых вопросах, таких как оптимальные целевые уровни артериального давления, а также выбор наилучшего метода лечения при артериальной гипертензии с учетом наибольшей эффективности и безопасности проводимой терапии.

### Взгляд ведущих специалистов на проблему артериальной гипертензии и пути ее решения

Персонализированный вектор развития современной медицины предусматривает преимущества прежде всего для пациента, поскольку лечащий врач рассматривает каждую ситуацию индивидуализировано относительно диагностики и выбора оптимального метода лечения, и проблема артериальной гипертензии не является исключением.

В этом направлении отдельно обсуждаются вопросы моно- и комбинированной антигипертензивной терапии; лечения пациентов с артериальной гипертензией, осложненной сердечной недостаточностью; взаимосвязь артериальной гипертензии с нарушениями ритма сердца; некоторые гендерные аспекты антигипертензивной терапии; опыт применения различных комбинаций антигипертензивных средств; современные возможности контроля артериального давления в аспекте выбора комбинации лекарственных средств и приверженности лечению, а также многие другие.

Внимание кардиологов акцентируется на важности корректного назначения препаратов определенных групп, поскольку некоторые их представители не имеют доказательной базы или уже давно вычеркнуты из ведущих международных протоколов и рекомендаций. Однако и сам пациент играет не меньшую роль в процессе лечения и достижении конечного результата, так как все усилия врача могут нивелироваться низкой приверженностью

пациента назначенной антигипертензивной терапии. Так, по данным исследований, для достижения необходимого терапевтического эффекта относительно снижения риска развития инфаркта миокарда и его осложнений пациент должен не менее чем на 80% придерживаться предписанного режима лечения.

Таким образом, приверженность пациентов антигипертензивной терапии является одним из ключевых звеньев в борьбе с повышенным артериальным давлением. По мнению специалистов, двумя наиболее весомыми причинами развития неконтролируемой артериальной гипертензии являются низкий комплаенс, который некоторые авторы даже называют «скрытым фактором риска», а также субоптимальная или вовсе неадекватная терапия.

Современный этап развития медицины и фармации предоставляет врачу огромный арсенал фармакологических агентов для эффективного снижения уровня артериального давления. Но, как известно, монотерапия с применением диуретиков, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, блокаторов рецепторов ангиотензина II, блокаторов бета-адренорецепторов и других препаратов не всегда позволяет достичь оптимального результата.

## Клинические аспекты лечения пациентов с артериальной гипертензией

С практической точки зрения следует понимать, что каждый лечащий врач в каждой конкретной ситуации стоит перед выбором индивидуальной антигипертензивной терапии для пациента, при этом целью правильно выбранной стратегии лечения является снижение не только уровня артериального давления, но и ассоциированных рисков развития различных заболеваний и осложнений, таких как сердечная недостаточность, инсульт, инфаркт миокарда и др. Но и сам уровень артериального давления имеет важное значение, так как снижение его систолического компонента даже на 10 мм рт. ст., а диастолического — на 5 мм рт. ст. обуславливает существенное снижение риска развития вышеперечисленных осложнений. Более того, до определенных пределов такое снижение демонстрирует тесную взаимосвязь с указанным риском, то есть чем ниже уровень артериального давления, тем ниже риск.

Накоплен практический опыт в отношении назначения антигипертензивных препаратов с учетом индивидуальных характеристик пациента. Так, антагонисты кальция и мочегонные препараты более действенны у пациентов старшего, а ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, блокаторы рецепторов ангиотензина II и блокаторы бета-адренорецепторов — более молодого возраста; у лиц с избыточной массой тела диуретики могут быть более эффективны по сравнению с худыми людьми.

Главной задачей лечения пациентов с артериальной гипертензией, оговариваемой во всех международных рекомендациях, является достижение и поддержание целевого уровня артериального давления. Считается, что в случае недостижения такового в течение 1 мес терапии врачу следует принять решение о повышении дозы стартового препарата либо добавить второй фармакологический агент (тиазидные диуретики, блокаторы кальциевых каналов, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, блокаторы рецепторов ангиотензина II). Далее клиницисту следует продолжить оценку уровня артериального давления и при необходимости скорректировать режим антигипертензивной терапии вплоть до достижения целевого уровня артериального давления. В случае последующего недостижения целевого уровня с помощью комбинации двух препаратов рекомендуется подбор дозы и добавление третьего лекарственного средства. Однако необходимо помнить, что нецелесообразно сочетанно применять препараты группы ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и блокаторов рецепторов ангиотензина II в рамках терапии одного пациента, а также некоторые другие комбинации антигипертензивных лекарственных средств.

В таких случаях рациональным подходом является применение комбинированных препаратов, которые обеспечивают более комплексное действие и имеют ряд очевидных преимуществ, а именно:

- снижение стоимости лечения (что в некоторых случаях является ключевым фактором выбора лекарственного средства);
- снижение риска передозировки и развития побочных реакций за счет потенцирования эффектов, что гарантирует безопасность лечения;
- оптимизация режима дозирования с минимизацией кратности и количества приемов, что удобно для пациента;

- ранняя профилактика развития осложнений;
- действие на патогенетические звенья заболевания;
- улучшение качества жизни.

При этом необходимо помнить, что, согласно международным требованиям к комбинированным препаратам, они могут содержать не более трех активных компонентов, каждый из которых должен быть не только в эффективной, но и в безопасной концентрации.

Проблема подбора антигипертензивной терапии вытекает из многофакторности данного заболевания. Существует много механизмов повышения и поддержания повышенного уровня артериального давления: активация нейрогуморальных систем (ренин-ангиотензин-альдостероновой и симпатико-адреналовой), эндотелиальная дисфункция, повышенное потребление и/или повышенная чувствительность к поваренной соли, нефросклероз, снижение растяжимости сосудистой стенки, хронический стресс, генетические факторы и др. При этом реалии показывают, что у большинства пациентов присутствует одновременно несколько механизмов повышения артериального давления с возможным доминированием какого-либо из них. Этот факт также обуславливает преимущества комбинированной терапии, поскольку она позволяет блокировать несколько механизмов повышения артериального давления и обеспечить более выраженный антигипертензивный эффект.

Способность лекарственных средств оказывать благоприятное влияние на уровень системного артериального давления и потенцировать реверсию поражения органов-мишеней является базисным фактором улучшения прогноза, клинических исходов, а также качества жизни пациентов с артериальной гипертензией разного возраста и половой принадлежности (Lewington S. et al., 2002; Black H.R., 2003). В то же время терапевтические подходы к лечению пациентов с артериальной гипертензией и сопутствующим сахарным диабетом, метаболическим синдромом, ожирением, патологией щитовидной железы, хронической болезнью почек, первичным гиперальдостеронизмом, хроническими ревматическими заболеваниями, а также лиц пожилого и старческого возраста или детей существенно различаются (Chaturvedi S. et al., 2014; Abraham H.M. et al., 2015; Farooq U., Ray S.G., 2015; Galati S.J., 2015; Palmer S.C. et al., 2015).

## Выбор оптимальной комбинированной антигипертензивной терапии в Украине

В случае неэффективности одно- или двухкомпонентной антигипертензивной терапии целесообразно рассмотреть возможность пациенту тройной комбинации, которая обеспечивает быстрое достижение полноценной защиты органов-мишеней на фоне относительно низкой частоты развития побочных эффектов, требующих отмены лечения. В этом отношении представляет ценность препарат Тонорма® («Фармацевтическая фирма «Дарница») — антигипертензивная триада нифедипин (10 мг), атенолол (100 мг) и хлорталидон (25 мг) в фиксированной комбинации. В исследовании показана высокая эффективность перечисленных компонентов у больных пожилого возраста с изолированной систолической артериальной гипертензией, пациентов с артериальной гипертензией и субклиническим атеросклеротическим поражением сосудов, у женщин с артериальной гипертензией в перименопаузальный период, у лиц с диабетической нефропатией или иными формами хронических заболеваний почек, а также у пациентов с тяжелой артериальной гипертензией (Salveti A. et al., 1990; Avanzini F. et al., 1994; Casiglia E. et al., 1994; Hernández R.H. et al., 2003).

### Компонентами препарата Тонорма® являются:

- **Нифедипин:** антагонист ионов кальция, тормозит трансмембранный поток ионов кальция через медленные кальциевые каналы в клетку. Расширяет коронарные артерии, особенно крупные кровоснабжающие сосуды. Кроме того, нифедипин снижает тонус гладких мышц коронарных артерий, что приводит к увеличению коронарного кровотока и предотвращает ангиоспазм.
- **Атенолол:** кардиоселективный блокатор  $\beta_1$ -адренорецепторов, оказывающий антигипертензивный, антиангинальный и антиаритмический эффект.
- **Хлорталидон:** тиазидоподобный диуретик длительного действия, блокирует реабсорбцию ионов  $\text{Na}^+$  и  $\text{Cl}^-$  и, соответственно, жидкости в дистальных канальцах нефрона, увеличивает выведение ионов  $\text{K}^+$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ , задерживает выведение  $\text{Ca}^{2+}$  и мо-

чевой кислоты. Снижает уровень артериального давления за счет уменьшения объема циркулирующей крови, снижения сердечного выброса, а также уменьшения общего периферического сопротивления сосудов при длительном применении (Компендиум — лекарственные препараты, 2017).

Таким образом, наличие трех антигипертензивных компонентов в составе препарата Тонорма® соответствует всем международным требованиям по количеству, эффективности и безопасности компонентов, а удобство приема и соответствие современным взглядам на улучшение приверженности пациентов терапии делает его, возможно, оптимальным выбором при поиске комбинированного антигипертензивного средства.

### Список использованной литературы

Компендиум — лекарственные препараты (2017) Тонорма® (<https://compendium.com.ua/info/168068/tonorma-sup-sup-/>).

Abraham H.M., Wolfson L., Moscufo N. et al. (2015) Cardiovascular risk factors and small vessel disease of the brain: blood pressure, white matter lesions, and functional decline in older persons. *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, June 3 [Epub. ahead of print].

Avanzini F., Alli C., Bettelli G. et al. (1994) Antihypertensive efficacy and tolerability of different drug regimens in isolated systolic hypertension in the elderly. *Eur. Heart J.*, 15(2): 206–212.

Berlowitz D.R., Foy C.G., Kazis L.E. et al. (2017) Effect of Intensive Blood-Pressure Treatment on Patient-Reported Outcomes. *N. Engl. J. Med.*, 377(8): 733–744.

Black H.R. (2003) The burden of cardiovascular disease: following the link from hypertension to myocardial infarction and heart failure. *Am. J. Hypertens.*, 16(9 Pt. 2): 4S–6S.

Casiglia E., Spolaore P., Mazza A. (1994) Effect of two different therapeutic approaches on total and cardiovascular mortality in a Cardiovascular Study in the Elderly (CASTEL). *Jpn. Heart J.*, 35(5): 589–600.

Chaturvedi S., Lipszyc D.H., Licht C. et al. (2014) Cochrane in context: pharmacological interventions for hypertension in children. *Evid. Based Child Health*, 9(3): 581–583.

Farooq U., Ray S.G. (2015) 2014 Guideline for the Management of High Blood Pressure (Eighth Joint National Committee): Take-Home Messages. *Med. Clin. North. Am.*, 99(4): 733–738.

Galati S.J. (2015) Primary Aldosteronism: Challenges in Diagnosis and Management. *Endocrinol. Metab. Clin. North. Am.*, 2: 355–369.

Hernández R.H., Armas-Hernández M.J., Velasco M. et al. (2003) Calcium antagonists and atherosclerosis protection in hypertension. *Am. J. Ther.*, 10(6): 409–414.

Lewington S., Clarke R., Qizilbash N. et al.; Prospective Studies Collaboration (2002) Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet*, 360(9349): 1903–1913.

Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K. et al. (2013) 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur. Heart J.*, 34(28): 2159–2219.

Musini V.M., Gueyffier F., Puil L. et al. (2017) Pharmacotherapy for hypertension in adults aged 18 to 59 years. *Cochrane Database Syst. Rev.* [Epub. ahead of print].

Palmer S.C., Mavridis D., Navarese E. et al. (2015) Comparative efficacy and safety of blood pressure-lowering agents in adults with diabetes and kidney disease: a network meta-analysis. *Lancet*, 385(9982): 2047–2056.

Salvetti A., Magagna A., Abdel-Haq B. et al. (1990) Nifedipine interactions in hypertensive patients. *Cardiovasc. Drugs Ther.*, 4(Suppl. 5): 963–968.

Stockton A., Farhat G., McDougall G.J., Al-Dujaili E.A.S. (2017) Effect of pomegranate extract on blood pressure and anthropometry in adults: a double-blind placebo-controlled randomised clinical trial. *J. Nutr. Sci.*, 6: 10.1017/jns.2017.36. □

## РЕФЕРАТИВНА ІНФОРМАЦІЯ

### Растительные диеты приводят к дефициту цинка в организме

В течение последних пяти десятилетий дефицит цинка среди населения развивающихся стран занял одно из ведущих мест после дефицита железа. Параллельно с этим расширились научные представления о последствиях данного состояния для организма человека. В настоящее время дефицит цинка признан одной из важнейших причин повышения заболеваемости. Дети, будучи склонны к дефицитарным состояниям из-за активности процессов роста, более чувствительны к недостатку микроэлементов. Поэтому даже умеренный дефицит цинка может влиять на динамику развития их организма. У подростков и более взрослых пациентов эти изменения проявляются снижением уровня тестостерона, массы тела и олигоспермией.

В соответствии со статистическими данными Всемирной организации здравоохранения, Детского фонда Организации Объединенных Наций, Международного агентства по атомной энергии и Международной консультативной группы по употреблению цинка (International Zinc Nutrition Consultative Group) глобальная распространенность дефицита цинка затрагивает 31% населения. Среди вероятных причин рассматривается влияние диеты, состоящей преимущественно из блюд на основе зерновых и бобовых культур. Как известно, эти категории продуктов содержат повышенное количество фитатов — веществ, ингибирующих поглощение цинка из потребляемой пищи на уровне кишечника. Помимо этого, выявлено, что в процессе помола муки минеральный состав теряет свои первоначальные характеристики.

Журнал Медицинской ассоциации Пакистана (Pacistan Medical Association) в октябре 2017 г. опубликовал результаты наблюдательного анализа дефицита цинка в Пакистане, стране с повышенным употреблением пищевых фитатов. С 2005 г. в этой стране стартовала Национальная программа по (минеральному — *Прим. ред.*) обогащению хлебной муки для населения (National Wheat Flour Fortification Programme). В период с сентября 2010 г. до октября 2013 г. проект был приостановлен. Одна из целей авторского исследования заключалась в сравнительной оценке дефицита цинка у пациентов из разных частей страны в первый и второй периоды реализации программы по обогащению хлебной муки.

Лаборатория Университетского госпиталя Ага Хан (Aga Khan University Hospital), Карачи, Пакистан, на базе которой проводилось исследование, обслуживает свыше 200 центров флеботомии, расщедоточенных по всей стране. Отбор в группу участия прошли 422 пациента, тестированные на содержание цинка в плазме крови в течение 24 мес. Большинство испытуемых составили мужчины (56,5%). Общий средний уровень цинка независимо от возраста отмечен как  $105 \pm 42,6$  мкг/дл. Возрастная группа 0–6 лет насчитывала 85 (20,1%), 6–16 лет — 175 (41,4%) и >16 лет — 163 (38,5%) пациента. Оптимальное содержание цинка в плазме крови, рассматриваемое в диапазоне 65–165 мкг/дл, определено у 316 (75,0%) субъектов исследования, тогда как дефицит цинка наблюдался у 57 (13,5%) пациентов. Более высокое содержание цинка в плазме крови отмечено у 49 (11,6%) участников. При этом значительная разница ( $p < 0,001$ ) в показателях отмечается между первым и вторым периодом действия программы по обогащению хлебной муки.

Полученные результаты подтверждают наличие дефицита цинка среди всех возрастных категорий населения Пакистана с наибольшим значением в подростковой группе (6–16 лет). Следует заметить, что реализуемая совместными усилиями Глобального альянса по улучшению питания (Global Alliance for Improved Nutrition) и Пакистанской ассоциацией производителей муки (Pakistan Flour Mills Association) программа по обогащению хлебной муки была прервана в 2010 г. вынужденно из-за отсутствия финансирования. Однако эти обстоятельства дали возможность оценить ее эффективность в качестве инструмента общественного здравоохранения.

Авторы исследования также предлагают рассмотреть дополнительные стратегии элементарного насыщения продуктов на основе хлебной муки, таких как использование цинксоудержащих минеральных удобрений и выведение биообогащенного посевного материала. Значительная роль отводится поддержанию и поощрению со стороны врачей общей практики и педиатров исключительно грудного вскармливания в течение первых 6 мес и продлению этого периода. Материнское молоко является естественным источником биодоступного цинка, а собственно грудное вскармливание снижает частоту диареи и чрезмерную потерю цинка.

Majid H., Khawaja S., Khan A.H. et al. (2017) Burden of Zinc (Zn) deficiency: A high volume clinical laboratory data analysis. *J. Pak. Med. Assoc.*, 67(10): 1593–1595.

Александр Гузий