

# Сучасні рекомендації щодо ведення пацієнтів з артеріальною гіпертензією: жінки в період перименопаузи

Н.І. ЯРЕМА<sup>1</sup>, д. мед. н.; О.М. БАРНА<sup>2</sup>, д. мед. н., професор;  
М.П. П'ЯТКІВСЬКА<sup>3</sup>; Л.С. БУЛА<sup>3</sup>; О.Я. БУРАТИНСЬКА<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського; <sup>2</sup>Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, Київ; <sup>3</sup>ВГО «Асоціація превентивної та антивейджинг медицини», Київ/

## Резюме

### Современные рекомендации по ведению пациентов с артериальной гипертензией: женщины в период перименопаузы

Н.И. Ярема, О.Н. Барна, М.П. Пятковская, Л.С. Була, О.Я. Буратинская

В статье обсуждаются вопросы индивидуализации клинических подходов, особенно у специальных категорий пациентов при наличии множественной сочетанной патологии. Сделан акцент на необходимости учета гендерных особенностей: отличия этиологии, патогенетических факторов, особенностей течения, диагностики, лечения и профилактики различных заболеваний. Результаты многих исследований показывают, что существуют специфические гендерные отличия фармакокинетики и фармакодинамики целого ряда лекарственных препаратов. Особое развитие на современном этапе приобрела гендерная кардиология, поскольку данные особенности наиболее выражены именно при сердечно-сосудистых заболеваниях. В статье также обсуждается проблема целесообразности и безопасности назначения гормонозаместительной терапии (ГЗТ) у женщин в период перименопаузы, особенно с учетом ее сердечно-сосудистых эффектов.

Таким образом приведенные факторы должны стать основой для формирования гендерных подходов к лечению.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, фактор риска, гендерная кардиология, гендерный подход к лечению

## Summary

### Present-day recommendations concerning the treatment of patients suffering from hypertension. The analysis of the main principles of women treatment in premenopausal period

N.I. Yarema, O.M. Barna, M.P. Pyatkivska, L.S. Bula, O.I. Buratynska

The article deals with the issue of clinical approaches individualization, especially within the patients from specific categories, when multiple pathology is in evidence. The stress was made on the necessity of taking into account the gender features, such as differences of etiology, nosotropic factors, and peculiarities of the course, diagnostics, treatment and prevention of different diseases. The results of various researches confirm the existence of specific gender differences in pharmacokinetics and pharmacodynamics of a number of medications. Gender cardiology has gained the particular importance on the modern stage of development, as the above-mentioned features are most conspicuously seen at the cardiovascular diseases. The article also touches upon the issue of expediency and safety of hormone replacement therapy (HRT) prescription for women in premenopausal period, especially taking into account its cardiovascular impact.

Thus, the above-mentioned factors must become the basis for the build-up of gender approach towards treatment.

**Key words:** hypertension, risk factor, gender cardiology, gender approach towards treatment

Ще у 2008 р. на конференції Європейського товариства з артеріальної гіпертензії (ЕТАГ) в Мілані (Італія) було представлено нову версію Європейської настанови щодо ведення пацієнтів з артеріальною гіпертензією (АГ). В обговоренні цієї настанови, крім вказаного вище ЕТАГ, взяло участь Європейське кардіологічне товариство (ЄКТ).

Дані рекомендації стали результатом діяльності об'єднаної робочої групи, очолюваної професорами Giuseppe Mancini (University of Milan-Bicocca, Монца, Італія) від ЕТАГ та Guy De Backer (University of Ghent, Бельгія) від ЄКТ, і були опубліковані обома організаціями в дещо відмінних один від одного форматах. Нові рекомендації змінюють першу версію, опубліковану 2003 року, і вже включені в останню версію Європейських рекомендацій з

профілактики серцево-судинних захворювань у клінічній практиці, оприлюднену під час щорічного конгресу ЄТК, що відбувся у Відні (Австрія) у 2007 р. Повну версію настанови було опубліковано в №28 за 2007 р. в European Heart Journal [1].

На думку розробників Настанови, її основною метою є зменшення прірви, що існує на практиці між рекомендаціями експертів і незадовільними результатами контролю артеріального тиску (АТ), попри те, що існує більш ніж достатня кількість доказів того, що артеріальна гіпертензія (АГ) є найзначнішим фактором ризику (ФР) серцево-судинних катастроф, а зниження АТ зменшує цей ризик.

Передбачається, що спільними зусиллями медиків і пацієнтів, для яких на основі цієї настанови слід створювати освітні програми, цілком реально досягти успіху у зменшенні захворюваності на

АГ, поліпшенні контролю АТ, а отже, у зниженні загального серцево-судинного ризику.

В цілому нова редакція рекомендацій з лікування артеріальної гіпертензії базується на тих самих принципах, що й видання 2003 року, зі збереженням переважання освітнього підходу над директивним. Його автори намагалися запропонувати найкращий і збалансований варіант рекомендацій, що базується на всебічному й критичному аналізі літератури, водночас представивши ці рекомендації у вигляді простих і стислих основних положень. Дані, на основі котрих створені рекомендації, отримано здебільшого з великомасштабних клінічних досліджень, разом із цим бралися до уваги дані спостережних досліджень та інші джерела інформації з високим ступенем достовірності.

Згідно з умовами рекомендацій, обираючи певні препарати або комбінації препаратів у конкретного пацієнта з АГ, необхідно брати до уваги такі аспекти:

- 1) попередній досвід застосування певного класу препаратів у пацієнта;
- 2) вплив певних лікарських засобів на клінічні параметри пацієнтів з кардіоваскулярним ризиком;
- 3) наявність субклінічних уражень органів, серцево-судинних, ниркових захворювань або цукрового діабету;
- 4) наявність інших порушень, що можуть обмежувати використання певного класу антигіпертензивних засобів;
- 5) можливі лікарські взаємодії;
- 6) вартість лікарських засобів (проте, її не можна розглядати як більш значущий аспект, ніж ефективність, переносимість або безпеку пацієнтів);
- 7) перевага для препаратів, що приймаються один раз на добу;
- 8) тривале спостереження за побічними ефектами.

Оскільки в останні роки підхід при веденні пацієнтів з різноманітною патологією скерований на індивідуалізацію клінічних підходів, вони стають просто необхідними у тих випадках, коли наявна множинна поєднана патологія в особливих категоріях пацієнтів. З таких позицій індивідуалізовані підходи до пацієнтів стають все частіше необхідними, і тому не випадково в останніх європейських настановах окремими підрозділами виділені і розширені спеціальні лікувальні та діагностичні підходи в особливих групах пацієнтів: дітей, підлітків, осіб похилого віку, жінок, за наявності тієї чи іншої супутньої патології (наприклад, артеріальна гіпертензія за наявності цукрового діабету, патології нирок, дисліпідемії тощо). У рекомендаціях чітко викладено різні підходи до терапії АГ залежно від особливих умов, таких як похилий вік пацієнтів або наявність ренальної дисфункції, цукрового діабету, метаболічного синдрому, цереброваскулярних захворювань, ішемічної хвороби серця і серцевої недостатності. Крім того, виділено нові терапевтичні рекомендації для пацієнтів з метаболічним синдромом, глаукомою та іншими станами.

Особливо активно в останні роки обговорюються статеві особливості, відмінності етіології, патогенетичних чинників, перебігу, діагностики, лікування та профілактики різних захворювань, і це стало основою для формування гендерних (статевих) підходів до лікування. Особливого розвитку набула гендерна кардіологія, оскільки відмінності в факторах ризику, клінічних проявах, діагностичних та лікувальних підходах у чоловіків та жінок найбільше виражені саме при серцево-судинних захворюваннях. Про актуальність вивчення гендерних аспектів кардіології свідчить започаткована у 2004 році Американським Товариством Кардіологів програма «Red in women» («Акцент – на жінку»), а в 2005 р. – осо-

блива програма Європейського кардіологічного товариства «Жінка в серці» («Women at Heart»). Ці ініціативи акцентують увагу медичних працівників на зростанні рівня захворюваності на серцево-судинну патологію в жінок і сприяють виробленню індивідуалізованих (для чоловіків та жінок) підходів до виявлення та лікування цих захворювань.

Одним із напрямків гендерної кардіології є формування тактики діагностики та лікування артеріальної гіпертензії (АГ) у жінок в період перименопаузи, і в цьому напрямку нова (2007 р.) версія настанови з ведення хворих на АГ дає багато чіткої, визначеної інформації.

Так, вказано, що для жінок типовий нижчий систолічний рівень (САТ), ніж для чоловіків, і ця закономірність спостерігається у вікових групах від 30 до 44 років. Разом із тим САТ з віком у жінок зростає більше, ніж у чоловіків, і після 60 років у жінок виявляються вищий САТ і більша частота гіпертензії. Подібна закономірність спостерігається і для частоти ішемічної хвороби серця (ІХС), і такі факти найбільше пов'язують із протективними ефектами жіночих статевих гормонів, в основному – естрогенів, у період до настання менопаузи.

Настанова 2007 визначає основні позиції щодо ведення жінок з АГ. Так, на основі того, що в мета-аналізі пацієнтів похилого віку з АГ позитивний результат від антигіпертензивної терапії порівняно з плацебо виявився однаковим для представників обох статей, робиться висновок про те, що ефективність антигіпертензивних препаратів та позитивний ефект від зниження АТ, імовірно, однакові у чоловіків та жінок.

Разом із тим, зазначають автори настанови, у більшості досліджень, що засвідчили однакове (в статевому аспекті) зменшення ризику при різних режимах антигіпертензивної терапії, не проводили рандомізації даних чоловіків та жінок окремо. Лише дослідження ANBP 2 повідомило про переваги еналаприлу над гідрохлоротиазидом, а в дослідженні VALUE амлодипін виявився ефективнішим за вальсартан для зниження АТ і зменшення серцевих подій у жінок, але не у чоловіків.

Якщо прокоментувати ці положення з позицій наявних на сьогоднішній день інших даних, то можна зазначити, що результатами багатьох досліджень встановлено, що існують специфічні гендерні відмінності фармакокінетики та фармакодинаміки цілого ряду лікарських препаратів. Певні особливості фармакодинаміки в жінок, зокрема – зменшення активності окремих ферментів – може відігравати ключову роль у розвитку побічних реакцій на прийом лікарських препаратів (як результат – відносно «передозування»), особливо добре вивчені статеві особливості проаритмогенної дії багатьох ліків у жінок. Також добре відомо, що для жіночої статі при призначенні лікарських препаратів повинні братися до уваги додаткові специфічні аспекти: наприклад, фаза менструального циклу, період вагітності та менопаузи, що можуть бути пов'язані зі змінами фармакокінетики лікарських засобів, переважно як наслідок змін концентрації статевих гормонів та змін загальної кількості рідини в організмі [2, 3].

Можливі наявності специфічних гендерних відмінностей фармакодинаміки блокаторів бета-адренорецепторів обговорюється з того часу, як було встановлено, що статеві гормони можуть впливати на регуляцію  $\beta$ -адренергічних рецепторів серця та судин. Специфічні гендерні відмінності фармакокінетичних властивостей кардіоселективних та неселективних бета-блокаторів (ББ) були описані вже давно. В цілому відзначено, що в жінок спостерігається вища концентрація у крові ББ, особливо – неселективних. У жінок спостерігаються значно вищі рівні метопрололу і пропрано-

лолу у плазмі крові: максимальні концентрації можуть бути приблизно на 80–100% вищі у порівнянні з чоловіками [4]. Відповідно до цього в жінок спостерігається більш виражене зменшення ЧСС та систолічного тиску під час терапії бета-блокаторами в порівнянні з чоловіками. При прийомі бета-блокаторів у жінок спостерігається менше підвищення ЧСС під впливом фізичного навантаження [5]. Однак за наявності фармакокінетичних відмінностей немає даних про різну ефективність ББ у чоловіків і жінок [6].

У плані обговорення статевих особливостей антагоністів кальцію (АК), котрі ряд авторів відносить до препаратів, що мають властивості естрогенів (і навпаки, естрогени в малих дозах проявляють ефекти антагоністів кальцію), роблять ці препарати особливо цікавими для порівняння у статевому аспекті. Фармакокінетичні дослідження встановили значні статеві відмінності для одних АК, тоді як не виявили їх у інших. У чоловіків концентрація АК часто виявляється вищою, особливо це стосується ніфедипіну і верапамілу при внутрішньовенному введенні [6, 7]. Разом із тим, незважаючи на фармакокінетичні відмінності, фармакодинаміка АК має лише незначні статеві відмінності. Щодо клінічних відмінностей в дії АК, то є поодинокі повідомлення про те, що при пероральному прийомі верапамілу в жінок похилого віку зниження АТ є більш значимим, ніж у молодих та у чоловіків. В дослідженні Amlodipine Cardiovascular Community Trial (ACCT) було встановлено, що антигіпертензивна ефективність амлодипіну після поправки на вік та масу тіла була вираженішою у жінок і залежала від прийому ними гормонозамінної терапії (ГЗТ). Крім того, дослідження HOT (Hypertension Optimal Treatment), котре вивчало ефективність впливу ацетилсаліцилової кислоти та інтенсивного зниження АТ фелодипіном на кардіоваскулярні події, встановило, що при прийомі АК фелодипіну клінічні наслідки в жінок були кращими при вираженішому зниженні рівня діастолічного тиску, тоді як для чоловіків така закономірність не була достовірною [6, 8].

Препарати групи ІАПФ використовуються однаково в чоловіків і жінок [6]. Відомо, що естрогени підвищують рівень ангіотензину II у плазмі, і через зворотний зв'язок відповідно знижують активність АПФ і реніну, а також експресію рецепторів до ангіотензину II. Тому в жінок у період перименопаузи активність АПФ нижча, ніж в постменопаузі, але при прийомі ГЗТ така різниця дещо нівелюється. На основі цього вважають, що кардіопротекторні властивості естрогенів частково опосередковані через пригнічення ренін-ангіотензин-альдостеронової системи. Статевих відмінностей фармакокінетики не встановлено для каптоприлу і лізиноприлу, однак визначено в раміприлу [6, 9]. При цьому відмінностей у зниженні АТ у чоловіків і жінок при застосуванні ІАПФ не виявлено. Ефекти ІАПФ щодо вивчення їх здатності попереджувати судинні події у великих дослідженнях (HOPE, EUROPA, PEACE) продемонстрували однакове зниження серцево-судинних наслідків у чоловіків і жінок. Статевих відмінностей також не виявлено у частоті побічних ефектів (кашлю та ангіоневротичного набряку) при дії ІАПФ. Не встановлено чітких статевих відмінностей клінічних наслідків застосування блокаторів рецепторів до ангіотензину II (дослідження VALIANT, OPTIMAAL), антагоністів альдостерону (RALES), селективних рецепторів до альдостерону (EPHESUS). Ряд порівняльних досліджень показали, що в жінок частіше призначаються діуретики [6, 10].

Таким чином, незважаючи на наявні докази щодо певних відмінностей дії основних антигіпертензивних класів у жінок і чоловіків, Європейські рекомендації 2007 року щодо ведення хворих на АГ не надають перевагу щодо застосування у жінок того чи іншого класу. Навпаки, вказано, що при лікуванні пацієнок з АГ в період перименопаузи дотримуються стандартних рекомендацій щодо контролю і лікування АГ.

На протипагу даним аналізованої Настанови 2007 року, цікавими є погляди на прогностичне значення та лікування АГ у жінок в період перименопаузи, що викладені у спільному документі, опублікованому в 2006 р. Європейськими товариствами гінекологів та кардіологів під керівництвом П. Колінза та Дж. Розано [11]. Перш за все, в цьому документі акцентовано увагу на значенні АГ у жінок серед інших модифікованих факторів ризику (ФР). Автори роблять висновок про те, що жінки в період перименопаузи в цілому мають підвищену схильність (у порівнянні з іншими періодами життя) до розвитку АГ, а тому потребують активних заходів для зниження рівня АТ, що в наступному проявляється у зменшенні частоти уражень органів-мішеней. Підкреслюється важливість впливу на стиль життя, шкідливі звички, але частіше цього заходу буває недостатньо для досягнення оптимального або навіть нормального рівня АТ. На основі аналізу останніх клінічних досліджень автори схиляються до думки про те, що найбільш обґрунтованим для лікування АГ у жінок у період перименопаузи слід вважати призначення препаратів, що діють через ренін-ангіотензин-альдостеронову систему (РААС) – інгібітори АПФ та блокатори рецепторів до ангіотензину. Автори документу вважають, що тривала блокада РААС призводить не лише до ефективного зниження АТ, а й попереджує значну частину інших шкідливих впливів на ССС, пов'язаних із віком.

Важливим і дискусивним є питання доцільності та безпеки призначення гормонозамінної терапії (ГЗТ) у жінок у період перименопаузи, особливо – в плані її серцево-судинних ефектів. Настанова 2007 р. з ведення АГ стверджує, що існують докази про те, що єдиним позитивним ефектом ГЗТ є зменшення частоти переломів кісток та раку товстої кишки. Водночас така терапія супроводжується підвищенням ризику коронарних подій, інсульту, тромбоемболічних ускладнень, раку молочної залози, патології жовчного міхура та деменції. Тому використання ГЗТ не рекомендоване з метою кардіопротекції в жінок у постменопаузальний період.

Лояльніше відношення до використання ГЗТ формулює спільний документ європейських кардіологів та гінекологів. Так, у ньому вказано, що сучасні комбінації прогестину та естрадіолу, що використовуються у складі ГЗТ, практично не сприяють підвищенню АТ у жінок у період менопаузи. Разом із тим сама по собі ГЗТ не може дати зниження АТ, тому такі пацієнтки за наявності у них АГ завжди потребують призначення антигіпертензивних препаратів.

Таким чином, питання терапії АГ у жінок в період перименопаузи залишається проблемою, котра має ще багато відкритих запитань, а тому потребує додаткових досліджень. Серед них найважливішими є порівняльне вивчення ефективності різних класів антигіпертензивних препаратів і можливість використання ГЗТ у жінок в період перименопаузи за наявності АГ.

## Література

1. Mancia G., De Backer G., Dominiczak A/ et al. The task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension, The task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology. 2007 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.* – 2007. – № 28 (12). – Pp. 1462–1536.
2. Schwartz J.B. The influence of sex on pharmacokinetics // *Clin. Pharmacokinet.* – 2003. – V. 42. – pp. 107–121.
3. Kashuba A.D., Nafziger A.N. Physiological changes during the menstrual cycle and their effects on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of drugs // *Clin. Pharmacokinet.* – 1998. – V. 34. – Pp. 203–218.
4. Ghmore D.A., Gal J., Gerber J.G., Nies A.S. Age and gender influence the stereoselective pharmacokinetics of propranolol // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* – 1992. – V. 261. – Pp. 1181–1186.
5. Luzier A.B., Killian A., Wilton J.H., Wilson M.F. Gender-related effects on metoprolol pharmacokinetics and pharmacodynamics in healthy volunteers // *Clin. Pharmacol. Ther.* – 1999. – V. 66. – Pp. 594–601.
6. Jochmann N., Stangl K., Garbe E. et al. Female-specific aspects in the pharmacotherapy of chronic cardiovascular diseases // *Eur. Heart J.* – 2005. – V. 26 (16). – Pp. 1585–1595.
7. Kjeldsen S.E., Hedner T., Syvertsen J.O. et al. for the NORDIL Study Group. Influence of age, sex and blood pressure on the principal endpoints of the Nordic Diltiazem (NORDIL) Study // *J. Hypertens.* – 2002. – V. 20. – Pp. 1231–1237.
8. Лутай М.І., Ванджура В.М. Добова антигіпертензивна ефективність амлодіпину та фелодипіну у пацієнтів з ішемічною хворобою серця, поєднаною з артеріальною гіпертензією // *Укр. кардіол. журн.* – 2000. – № 5, 6. – С. 30–33.
9. Saenz-Campos D., Bayes M.C., Massana E., Martin S. Sex-related pharmacokinetic and pharmacodynamic variations of lisinopril // *Methods Find Exp. Clin. Pharmacol.* – 1996. – V. 18. – Pp. 533–538.
10. Vachharajani N.N., Shyu W.C., Smith R.A., Greene D.S. The effects of age and gender on the pharmacokinetics of irbesartan // *Br. J. Clin. Pharmacol.* – 1998. – V. 46. – Pp. 611–613.
11. Collins P., Rosano G., Casey C. et al. Management of cardiovascular risk in the peri-menopausal woman: a consensus statement of European cardiologists and gynaecologists // *Eur. Heart J.* – 2007. – № 28(16). – Pp. 2028–2040.