

ОСОБЕННОСТИ ПАТОГЕНЕЗА И КОРРЕКЦИИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ У ЛЮДЕЙ СТАРШЕГО ВОЗРАСТА

Н. Горшунова, доктор медицинских наук, профессор,
Н. Медведев, кандидат медицинских наук
Курский государственный медицинский университет
E-mail: gorshunovank@kursksmu.net

Инволютивные изменения в организме оказывают влияние на сложный патогенез артериальной гипертонии (АГ) при старении, в который вовлекаются процессы оксидативного стресса, апоптоза, саркопении, фиброзирования, приводя к уменьшению эластичности сосудистой стенки, повышению скорости пульсового кровотока, жесткости миокарда, формированию диастолической дисфункции сердца. В программу коррекции АГ у больных пожилого и старческого возраста должно входить применение средств многоцелевой монотерапии или рациональных комбинаций препаратов, направленно влияющих на ведущие звенья патогенеза, органопротекцию и сопутствующие заболевания.

Ключевые слова: старение, артериальная гипертония, жесткость сосудистой стенки и миокарда, многоцелевая монотерапия.

По прогнозам ООН, прогрессирующий рост населения старше 60 лет приведет к тому, что к 2025 г. его численность составит около 820 млн – 9,7% всей популяции.

При старении возрастассоциированные процессы постепенно развиваются во всех органах и системах и в первую очередь – в артериях сосудистого русла. Изменяются соотношения структурных компонентов, в частности снижается количество эластических волокон и увеличивается – коллагеновых и ретикулярных, гладкомышечных клеток в их средней и наружной оболочке [2]. Возрастные модификации внеклеточного матрикса сосудов и сердца обусловлены преобладанием элементов фиброзной ткани, нарушениями гармоничного соотношения и взаимодействия клеточных пластов и соединительнотканых структур.

По данным эпидемиологических исследований, более чем у 50% лиц старше 60 лет регистрируется АГ [8], повышая риск развития фатальных осложнений: инфаркта миокарда, инсульта, сердечной и почечной недостаточности. Общая смертность больных АГ старше 60 лет в 2–5 раз выше, чем в общей популяции, а частота опасных осложнений – больше на 30% [1, 4]. Сочетание АГ с сахарным диабетом (СД) типа 2 в 4 раза повышает риск развития сердечно-сосудистых осложнений, особенно при сочетании с ожирением, дислипидемией, гипертрофией левого желудочка (ЛЖ) – ГЛЖ – и повышением жесткости сосудистой стенки.

Развившись в возрасте 45–59 лет, АГ в 50% случаев трансформируется в изолированную систолическую АГ (ИСАГ), детерминированную инволютивными изменениями сосудистой стенки.

Доплерографически доказано, что на фоне АГ у пациентов старше 60 лет снижается эластичность и повышается

жесткость миокарда и мышечного слоя стенки сосудов. В результате рассогласования соотношений в системе матричных металлопротеиназ и их ингибиторов нарушается баланс процессов collagenосинтеза и collagenодеградации, изменяются типы collagenов, увеличивается доля фиброзного компонента в межклеточном матриксе сердца и сосудов [6], повышается скорость распространения пульсовой волны. С одной стороны, формирование гипертонического состояния при старении обусловлено изменением гормональных механизмов регуляции сосудистого тонуса, возникновением и прогрессированием эндотелиальной дисфункции, ишемическими поражениями органов (сердца, почек), влияющих на уровень АД; с другой стороны, хроническая гипертензия усугубляет инволютивное сокращение их функционально активного клеточного «плацдарма» из-за нарушения трофики эндотелия и кардиомиоцитов.

В основе ремоделирования сердца и стенок крупных сосудов при АГ лежит хроническое воспаление с формированием субэндотелиального и интерстициального миокардиального фиброза. Патологический характер ремоделирования сердечно-сосудистой системы у пожилых людей ассоциирован с активацией окислительного стресса [3], при котором увеличивается продукция оксидантов – перекиси водорода и оксида азота – на фоне возрастного снижения скорости реакции антиоксидантной защиты, вызывая повреждение и дисфункцию эндотелиоцитов. Исход ремоделирования сердца и сосудов определяется выраженностью инволютивной хрупкости организма, интегральными маркерами которой выступают саркопения и дисфункция мышечной ткани [5]. Концентрическое ремоделирование ЛЖ на фоне АГ развивается у 44,7% пожилых больных, концентрическая гипертрофия ЛЖ – у 15,2%, изолированная гипертрофия межжелудочковой перегородки – у 7,6% и изолированная гипертрофия задней стенки ЛЖ – у 6,0% [3]. Гипертрофия миокарда проявляется увеличением размеров кардиомиоцитов, повышением в них синтеза белка.

Одним из важных звеньев современной концепции патогенеза сердечно-сосудистых заболеваний при старении признается активация клеточной гибели – апоптоза. Апоптоз считается пусковым сигналом для пролиферации клеток, но кардиомиоциты останавливаются в фазе G₀ клеточного цикла, отвечая на пролиферативный стимул гипертрофией [12]. Индукторами апоптоза, в свою очередь, служат провоспалительные цитокины (особенно фактор некроза опухоли- α и интерлейкины) и факторы окислительного стресса. В развитии ГЛЖ важную роль играют основные компоненты ренин-альдостерон-ангиотензиновой системы (РААС): ренин, ангиотензин-I, ангиотензин-II, ангиотензиноген, ангиотензинпревращающий фермент (АПФ). Связываясь с рецепторами ангиотензина-I, ангиотензин-II вызывает рост и пролиферацию кардиомиоцитов, ремоделирование сердца, гипертрофию и дилатацию желудочков.

Интегральным выражением процессов гипертрофии миокарда и его ремоделирования выступает формирование диастолической дисфункции – нарушения кровенаполнения сердца в диастолу вследствие уменьшения эластичности ЛЖ при постепенном прогрессировании интерстициального фиброза миокарда на фоне хронической АГ.

Гетерогенность патогенетических механизмов АГ у лиц старшего возраста определяет многообразие вариантов ее течения и клинических форм. Выделяют следующие формы АГ: стабильную систолическую (6–12%), стабильную систо-диастолическую (6–8%), чаще встречающиеся у женщин;

стабильную диастолическую (12–14%) – преимущественно у мужчин; ИСАГ; изолированную диастолическую – ИДАГ (Vulpit S., 1989).

ИСАГ – наиболее распространенная форма АГ в пожилом возрасте, характеризующаяся: высоким систолическим АД (САД), ≥ 140 мм рт. ст.; диастолическим АД (ДАД) < 90 мм рт. ст.; повышением пульсового давления, которое признается независимым предиктором сердечно-сосудистой смерти [7]. ИСАГ наблюдается у 58% мужчин и 65% женщин, комбинированная систо-диастолическая АГ – у 32% мужчин и 28% женщин, ИДАГ – у 10% мужчин и 7% женщин (Моисеев В.С., Кобалава Ж.Д., 2002).

Факторами, способствующими становлению систолической АГ при старении, выступают: частичное запустевание капиллярного русла; повышение концентрации ренина в плазме крови за счет активации прессорной РААС; снижение концентрации калликреина вследствие угнетения депрессорной калликреин-кининовой системы; снижение фильтрационной функции почек; активация прессорного почечного механизма; склероз аорты; увеличение скорости кровотока по магистральным артериям вследствие уменьшения эластичности их стенок.

Выделяют следующие клинические формы ИСАГ: 1-й тип – первичная форма; 2-й тип – постепенная трансформация систо-диастолической гипертензии в склеротическую систолическую гипертонию.

Гемодинамические механизмы первичной ИСАГ у пожилых лиц окончательно не установлены. Большинство исследователей считают основной ее причиной снижение растяжимости аорты и артерий, обусловленное потерей эластичности волокон стенки артерий и отложением в ней коллагена, эластина, глюкозаминогликанов и кальция. Выброс крови из ЛЖ осуществляется в более ригидную и менее эластичную аорту, что приводит к увеличению САД. Магистральные сосуды на фоне ИСАГ утрачивают функцию погашения пульсовых колебаний, связанных с циклической деятельностью сердца. Рядом исследователей (Горшунова Н.К., Андреева Н.В., Пугилис И.С., 2006) установлено, что повышение интенсивности десквамации эндотелиоцитов у больных разного возраста, страдающих АГ, усугубляет их функциональные нарушения.

Течение АГ в пожилом возрасте отличается такими клиническими особенностями, как относительно скудная симптоматика, лабильность АД при психоэмоциональных нагрузках, гипокINETический тип гемодинамики, увеличение общего периферического сосудистого сопротивления (ОПСС), нарушение периферического кровотока, высокая частота осложнений (инсульта, инфаркта, сердечной недостаточности).

Основные варианты течения АГ у лиц пожилого и старческого возраста:

- гемодинамический (атеросклероз аорты, ИСАГ);
- коронароишемический;
- цереброишемический;
- реноваскулярный.

Цели лечения АГ у лиц старшего возраста – максимально возможное снижение суммарного риска сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности; коррекция модифицируемых факторов риска; уменьшение поражения органов-мишеней; адекватная терапия ассоциированных заболеваний; поддержание удовлетворительного физического, умственного и психоэмоционального состояния; повышение качества жизни [9].

Краткосрочная цель лечения — максимальное снижение АД до хорошо переносимого уровня без гипертензивных кризов, среднесрочная — предупреждение развития или прогрессирования поражений органов-мишеней, долгосрочная — стабильное поддержание АД на целевом уровне, отсутствие прогрессирования поврежденных органов-мишеней; компенсация имеющихся сердечно-сосудистых осложнений; увеличение продолжительности жизни.

Популяция больных АГ в возрасте старше 60 лет — группа высокого и очень высокого риска, что ставит немедикаментозные методы лечения в разряд дополнительных, так как ввиду поражения органов-мишеней требуется изначальная органопротекция.

Программа лечения АГ предполагает не только коррекцию повышенного АД, но и воздействие на обратимые, регулируемые факторы риска (курение, ожирение, гиподинамия, гиперлипидемия, СД и др.), а также лечение сопутствующих заболеваний. Рациональная антигипертензивная терапия способствует снижению частоты осложнений СД на 24%, а смертности от них — на 32%. Строгая низкокалорийная и малосолевая диета, пероральная гипогликемизирующая терапия бигуанидами, в свою очередь, снижают уровень триглицеридов в плазме крови на 20–30%, атерогенных липопротеидов низкой плотности — на 28%, благоприятствуя снижению АД, и обладают геропротективной активностью. Коррекция массы тела больных АГ с сопутствующим ожирением сопровождается снижением как САД, так и ДАД.

Основные принципы медикаментозного лечения:

- постепенное снижение АД на 30% во избежание усугубления нарушений мозгового и почечного кровотока;
- контроль лечения путем измерения АД в положении больного лежа и стоя для предупреждения ортостатических реакций; низкая начальная доза антигипертензивных средств;
- осторожность повышения доз; контроль функции почек, углеводного, липидного и водно-солевого обмена;
- простая в применении терапевтическая модель; сочетание лекарственного лечения с немедикаментозными методами; индивидуальный подбор препарата с учетом полиморбидности.

Немедикаментозное лечение предусматривает: соблюдение диеты и изменение образа жизни; отказ от курения; ограничение приема алкоголя; нормализацию массы тела; двигательную активность; использование приправ вместо соли; сокращение потребления кофеинсодержащих продуктов.

Медикаментозная терапия назначается при отсутствии эффекта от соблюдения диеты и изменения образа жизни. Рекомендуется снижать САД до 140–160 мм рт. ст. с поддержанием ДАД на уровне 70 мм рт. ст. и выше. При исходных цифрах САД > 180 мм рт. ст. допустимо снижать его лишь на 15–30%.

Неэффективность антигипертензивной терапии у лиц старшего возраста может быть обусловлена: нерациональной скоростью снижения АД; назначением неадекватных доз лекарственных препаратов, не учитывающих возрастные особенности метаболизма лекарств; инволютивными и патологическими изменениями органов элиминации (почек, печени); плохой сочетаемостью препаратов, направленных на снижение АД, и других лекарственных средств (ЛС); низкой активностью ренина в сыворотке крови; снижением количества β -адренорецепторов в сосудистой стенке; высокой частотой ортостатических реакций; нарушениями циркадных ритмов АД; высокой частотой тревожных расстройств; часты-

ми сопутствующими нарушениями липидного, углеводного и минерального метаболизма; ожирением; гипотиреозом и гипоестрогенией, ограничивающими применение различных групп антигипертензивных средств; изменениями гемодинамического профиля (преобладание гипокINETического типа); несоблюдением снижения обычной суточной дозы препарата на 1/3.

Особую важность при назначении терапии АГ имеет достижение комплаенса с пациентом в отношении выбора конкретного ЛС, соблюдения оптимального режима его приема и соответствующего контроля. Низкая приверженность лечению, особенно у лиц старше 75 лет, обусловлена их когнитивными и мнестическими нарушениями, трудностями самостоятельного мониторинга АД, стремлением избежать побочных эффектов терапии.

Выбор ЛС у больных ИСАГ должен учитывать гемодинамические механизмы, лежащие в ее основе: низкую активность ренина; снижение эластичности стенок артерий; повышение ОПСС. Одним из важных критериев эффективности лечения АГ у больных старших возрастных групп признается уменьшение жесткости стенки магистральных артерий [10].

Универсальный принцип рациональной фармакотерапии в гериатрии — поиск препарата для многоцелевой монотерапии, т.е. имеющего, кроме антигипертензивного, другие значимые органопротективные эффекты.

Фармакологической группой наилучшего выбора терапии АГ у людей старшего возраста признаются тиазидоподобные диуретики (индапамид, арифон, арифон-ретард); предпочтительно их использование в режиме монотерапии для достижения значительного вазодилатирующего и кардиопротективного эффекта, улучшения функции эндотелия, регрессии гипертрофии ЛЖ, снижения чувствительности сосудистой стенки к прессорным аминам. Особенно они показаны больным с систолической дисфункцией ЛЖ, остеопорозом и нефролитиазом.

Ингибиторы АПФ (ИАПФ) высокоэффективны при гипертонии, они снижают смертность больных с сердечной недостаточностью, прогрессирование диабетической нефропатии, вызывают ремоделирование миокарда ЛЖ, предупреждают развитие фиброзных изменений и дилатацию сердца, дают ренопротективный эффект, нормализуют суточные биоритмы АД. Они показаны при АГ с систолической дисфункцией ЛЖ, СД с диабетической нефропатией. Основные препараты данной группы — эналаприл, лизиноприл, моноприл, рамиприл, периндоприл; *в отношении последнего доказано улучшение эластических свойств сосудистой стенки, имеющее дозозависимый эффект.*

Антагонисты рецепторов к ангиотензину-II (АРА) обладают избирательной эффективностью контроля и снижения САД благодаря блокаде рецепторов ангиотензина и симпатико-ингибирующей активности. АРА не вызывают побочных эффектов, метаболически нейтральны, оказывают дозозависимое гипотензивное действие. *В последние годы доказана их антифиброгенная активность, обусловленная ингибирующим влиянием на РААС, которое потенцирует применение диуретика торасемида.*

Блокаторы кальциевых каналов (БКК) обеспечивают вазодилатирующий эффект, улучшают эластические свойства аорты и ее ветвей, способствуют регрессу гипертрофии ЛЖ. Предпочтение отдается использованию их пролонгированных форм, форм с двухфазным высвобождением активного вещества (амлодипин, исрадипин). Наиболее по-

казаны БКК при низкой концентрации ренина, сочетании ИСАГ с ишемической болезнью сердца (ИБС), СД, бронхиальной астмой, заболеваниями периферических сосудов, подагрой.

Назначение β -адреноблокаторов (БАБ) преимущественно рекомендуется при ИСАГ, сочетающейся с ИБС, желудочно-пищеводным рефлюксом, склонностью к запорам, глаукомой. Для уменьшения побочных воздействий целесообразно использование кардиоселективных БАБ: бисопролола, метапролола, карведилола, небиволола.

У 30–50% больных с I–II степенью АГ возможно применение монотерапии для достижения целевых уровней АД. Преимущества комбинированной терапии: блокирование нескольких механизмов повышения АД; более активное снижение АД путем воздействия на разные патогенетические механизмы; увеличение числа пациентов, отвечающих на лечение; нейтрализация побочных эффектов 2 гипотензивных препаратов; возможность сочетания малых и средних доз ЛС; усиление их органопротективных свойств. Существенная роль отводится в последние годы так называемым фиксированным комбинациям антигипертензивных препаратов.

Комбинация ИАПФ и диуретика обеспечивает дополнительное подавляющее действие на РААС. Результаты исследования СТРАТЕГИЯ А, проведенного в России И.Е. Чазовой и соавт. (2010), продемонстрировали безопасность и хорошую переносимость фиксированного антигипертензивного комбинированного препарата, содержащего периндоприла аргинин – 5 мг – и индапамид – 1,25 мг, у значительного числа пациентов с неконтролируемой АГ I и II степени [11].

Комбинация ИАПФ и БКК обеспечивает аддитивный антигипертензивный эффект, смягчение поражения органов-мишеней.

Комбинация БАБ и БКК позволяет достичь более эффективного контроля АД, чем при монотерапии, и показана при сопутствующей безболевого ишемии миокарда, нарушениях сердечного ритма, гипертрофической кардиомиопатии.

Особую важность приобретает выбор рациональной схемы лечения АГ на фоне сопутствующей полиморбидности. В большинстве случаев АГ у пациентов старшего возраста сочетается с ИБС в виде стабильной стенокардии напряжения либо безболевого ишемии миокарда и наджелудочковой аритмии, подагрой, дегенеративными поражениями суставов и позвоночника. В этих случаях комбинацией выбора признается одновременное назначение БАБ и БКК.

При сопутствующей АГ хронической обструктивной болезни легких, дислипидемии, атеросклерозе периферических артерий предпочтительно назначение БКК, ИАПФ.

У больных АГ мужчин пожилого и старческого возраста с высокой частотой встречается доброкачественная гиперплазия предстательной железы. Оптимальное решение в данном случае – назначение α -адреноблокаторов: празозина, доксазозина, теразозина.

Важность активного лечения АГ у пожилых подтверждена многочисленными исследованиями. Метаанализ посвященных ему 3 крупных исследований (SHEP, SYST-EUR, SYST-CHINA) показал, что при адекватной терапии АГ общая смертность снижалась на 17%, сердечно-сосудистая – на

25%, частота фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых осложнений – на 32%, инсультов – на 37%, инфаркта миокарда и внезапной смерти – на 25%.

Таким образом, для эффективного решения проблемы выбора рациональной тактики лечения больных АГ старшего возраста необходимо учитывать инволютивные изменения организма, основные патогенетические механизмы заболевания, сопутствующую патологию и другие факторы, важные для врача и пациента для достижения терапевтического комплаенса.

Литература

1. Арабидзе Г.Г., Белоусов Ю.Б., Карпов Ю.А. Артериальная гипертония / М., 1999; 139 с.
2. Бисярина В.П., Яковлев В.М., Кукса П.Я. Артериальные сосуды и возраст / М.: Медицина, 1986; 224 с.
3. Горшунова Н.К., Терешина Е.В., Украинцева Д.Н. Артериальная гипертония в пожилом возрасте: некоторые особенности патогенеза // Успехи геронтологии. – 2010; 23 (4): 570–8.
4. Лазебник Л.Б., Комиссаренко И.А., Милукова О.М. Артериальная гипертония у пожилых / М.: Изд-во МАИ, 2003; 260 с.
5. Медведев Н.В., Горшунова Н.К. Возраст-ассоциированная саркопения как фактор риска развития миокардиальной дисфункции и хронической сердечной недостаточности у больных пожилого возраста с артериальной гипертонией // Успехи геронтологии. – 2012; 25 (3): 456–60.
6. Медведев Н.В., Горшунова Н.К. Патогенетическое значение интерстициального фиброза в развитии миокардиальной дисфункции у больных пожилого возраста с артериальной гипертонией // Успехи геронтологии. – 2013; 26 (1): 130–6.
7. Мухин Н.А. Моисеев С.А., Таранова М.Н. Изолированная артериальная гипертония у пожилых // Врач. – 2005; 1: 20–3.
8. Преображенский Д.В. Артериальная гипертония у пожилых: особенности патогенеза и лечения // Клиническая геронтология. – 2006; 10: 3–13.
9. Сторожаков Г.И., Шевченко О.П., Праскурничий Е.А. Артериальная гипертония и сопутствующие заболевания / М.: Реафарм, 2006; 112 с.
10. Хадзегова А.Б. Новые цели в лечении артериальной гипертонии // Кардиология. – 2013; 12: 47–51.
11. Чазова И.Е., Ратова Л.Г., Мартынюк Т.В. Первые итоги российского исследования СТРАТЕГИЯ А (Российская многоцентровая программа по оценке эффективности нолипрела А форте у пациентов с артериальной гипертонией высокого риска с недостаточным контролем артериального давления) – на пути оптимизации антигипертензивной терапии у больных артериальной гипертонией высокого риска // Системные гипертензии. – 2010; 4: <http://www.consilium-medicum.com/magazines/magazines/special/article/20380>.
12. Yousef Z., Redwood S., Marber M. Postinfarction left ventricular remodeling: a pathophysiological and therapeutic review // Cardiovasc. Drugs Ther. – 2000; 14: 243–52.

SPECIFIC FEATURES OF THE PATHOGENESIS OF ARTERIAL HYPERTENSION AND ITS CORRECTION IN OLD PEOPLE

Professor **N. Gorshunova**, MD; **N. Medvedev**, Candidate of Medical Sciences
Kursk State Medical University

Involuntal changes in the body affect the complex pathogenesis of arterial hypertension (AG) with aging, which involves the processes of oxidative stress, apoptosis, sarcopenia, and fibrosis, by causing reduced vascular wall elasticity, increased pulse blood flow velocity, myocardial stiffness, and diastolic dysfunction. An AG correction program for elderly and senile patients should include multitargeted monotherapy or rational drug combinations that directionally affect the leading components of the pathogenesis, on organ-sparing and comorbidities.

Key words: aging; arterial hypertension; stiffness of the vascular wall and myocardium; multitargeted monotherapy.