

Ларина В. Н., Орлов Д. А.

ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» МЗ РФ, 117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1

АНТИГИПЕРТЕНЗИВНАЯ ТЕРАПИЯ У МУЖЧИН И ЖЕНЩИН: СУЩЕСТВУЮТ ЛИ ОСОБЕННОСТИ В ВЫБОРЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ?

Ключевые слова: артериальная гипертензия, мужчины, женщины, антигипертензивная терапия, гендерные различия

Ссылка для цитирования: Ларина В. Н., Орлов Д. А. Антигипертензивная терапия у мужчин и женщин: существуют ли особенности в выборе лекарственных препаратов? *Кардиология*. 2019;59(1S):11–18

РЕЗЮМЕ

В обзорной статье представлены данные по распространенности, контролю и эффективности лечения АГ у мужчин и женщин. Обсуждаются особенности протективного действия и проявлений нежелательных эффектов антигипертензивной терапии у мужчин и женщин, а также ситуации, влияющие на выбор того или иного лекарственного препарата в зависимости от пола.

Larina V. N., Orlov D. A.

Pirogov Russian National Research Medical University, Ostrovityanova 1, Moscow 117997

ANTIHYPERTENSIVE THERAPY IN MALE AND FEMALE: ARE THERE SEX DIFFERENCES IN CHOICE OF DRUGS?

Keywords: hyperpiesis, men, women, antihypertensive therapy, gender differences

For citation: Larina V. N., Orlov D. A. Antihypertensive therapy in male and female: are there sex differences in choice of drugs? *Kardiologiia*. 2019;59(1S):11–18

SUMMARY

This review presents data on prevalence, control, and effectiveness of treatment of hypertension in male and female. The features of protective action and manifestations of undesirable effects of antihypertensive therapy in male and female, as well as situations influencing the choice of a drug depending on sex are discussed.

Самой распространенной сердечно-сосудистой патологией как среди мужчин, так и женщин является АГ. В большинстве стран мира женщины живут дольше мужчин, поэтому число женщин, страдающих АГ, значительно превышает число мужчин. По прогнозам, к 2025 г. по сравнению с 2000 г. ожидается увеличение случаев АГ среди мужчин на 9%, среди женщин – на 13%. В абсолютных количествах это означает, что если в 2000 г. 483,5 млн. женщин имели АГ, то к 2025 г. их число возрастет до 793,3 млн. [1, 2].

Артериальная гипертония является одной из ведущих причин развития ССЗ, таких как ИБС, ИБС, ХСН, заболевания почек, цереброваскулярные болезни, и их последствий [3]. На протяжении последних 15 лет распространенность АГ в Российской Федерации не менялась и сохраняется на уровне около 40%. При этом АГ регистрируется у 45,4% мужчин и у 41,6% женщин. В европейских странах распространенность АГ достигает 35–40%, составляя 49,7% среди мужчин и 38% – среди женщин, что сопоставимо с российскими показателями [4].

Согласно данным исследования ЭССЕ РФ о наличии у них АГ знают 74,8% людей, при этом информированы об АГ 67,5% мужчин и 78,9% женщин [5].

С возрастом распространенность АГ среди мужчин увеличивается в 3 раза, среди женщин – в 6 раз. В предменопаузальном периоде женщины реже страдают АГ и, как правило, имеют более низкие значения АД по сравнению с мужчинами аналогичного возраста. В возрасте от 40 до 49 лет распространенность АГ у женщин составляет 34,7%, что в 2 раза превышает показатели у молодых женщин, в 50–59 лет – 57%, что значительно выше, чем в аналогичной мужской популяции. В возрасте старше 65 лет распространенность АГ у женщин составляет уже более 60%. Однако не у всех женщин повышение АД совпадает с наступлением половой инволюции. До наступления менопаузы ведущими факторами, способствующими формированию АГ у женщин, рассматриваются беременность и использование контрацептивов. С наступлением менопаузы у большинства женщин формируется АГ, которая сопряжена с высоким сердечно-сосудистым риском (ССР).

Данные крупнейшего европейского эпидемиологического исследования показали, что число умерших от ССЗ больше среди женщин (2,2 млн. случаев), чем среди мужчин (1,8 млн. случаев), и составляет 49 и 40% от общей смертности женщин и мужчин соответственно. Ведущими причинами летального исхода оказались ИБС, инсульт и другие ССЗ. Распределение этих заболеваний как причины летального исхода у мужчин составляет 19,9 и 12%, у женщин – 20, 14 и 15% соответственно. Обращает на себя внимание превалирование вклада цереброваскулярной патологии в общую смертность женщин, что безусловно поднимает вопрос о необходимости дифференцированного подхода к антигипертензивному лечению мужчин и женщин [6].

Крупнейший проект Инициатива женского здоровья (Women's Health Initiative) показал тесную связь уровня АД в пределах 120–139/80–89 мм рт. ст. (предгипертензия или высокое нормальное АД) с ССР у 39% из 60785 женщин за период наблюдения 7,7 лет. По сравнению с женщинами, имевшими нормальный уровень АД, у женщин с предгипертензией риск сердечно-сосудистой смертности был выше на 58%, ИМ – на 76%, инсульта – на 93%, госпитализаций в связи с СН – на 36%. Интересно, что ССР более тесно ассоциировался именно с предгипертензией, а не с курением (34%), а предгипертензия – с уровнем общего ХС и высоким ИМТ [7]. Данные европейского статистического анализа показали, что метаболические ФР превалируют у женщин по сравнению с мужчинами: избыточная масса тела встречается у 62,8 и 56,2%, ожирение – у 32,9 и 18,6%, уровень общего ХС более 5 ммоль/л – у 56,4 и 47,8% соответственно [8].

Согласно результатам анализа NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey) в возрасте до 45 лет АГ чаще встречается у мужчин, с 45 до 64 лет частота АГ у мужчин и женщин практически одинакова, а начиная с 65 лет АГ не только превалирует среди женщин, но у них реже достигаются целевые значения АД (48% случаев по сравнению с 60% случаев у мужчин) на фоне проводимой антигипертензивной терапии [9].

По данным Федеральной целевой программы «Профилактика и лечение АГ в РФ» (2010 г.), эффективно лечатся 27,3% людей, из них – 18,3% мужчин и 27% женщин [10]. Согласно данным российского исследования ЭССЕ-РФ, проводившегося в 9 регионах нашей страны с участием 5563 мужчин и 9737 женщин, обследованных в период с 2012 по 2013 гг., были получены иные данные, свидетельствующие о том, что эффективно лечится гораздо большее число женщин (53,5%) и мужчин (41,4%) [5]. Эффективность лечения отражает долю лиц в процентном соотношении, которые достигают целевого уровня АД, среди всех пациентов с АГ, получающих медикамен-

тозное лечение. В огромной степени эффективность лечения зависит от работы лечащего врача по подбору адекватной индивидуальной антигипертензивной терапии и вовлеченности пациента в процесс принятия любых решений, а также его приверженности к терапии.

Различия в данных Федеральной целевой программы, представленных в 2010 году, и более позднего исследования ЭССЕ-РФ по эффективности лечения, возможно, связаны с повышением осведомленности населения об АГ, которая отмечается в последние годы, и более высоким уровнем приверженности к лечению у женщин [11–13]. Осведомленность пациентов о наличии у них заболевания является важнейшим фактором, отражающим информированность не только о болезни, но и ФР их развития, что, безусловно, зависит от деятельности врача, органов здравоохранения, средств массовой информации, общественных организаций и их взаимодействия. Степень осведомленности ассоциируется с числом пациентов, принимающих антигипертензивную терапию, и риском развития осложнений АГ, в связи с чем увеличение осведомленности о заболевании и необходимости лечения является важнейшей медико-социальной задачей.

Еще одним показателем степени успешности ведения пациента с АГ является ее контроль, который определяется как доля лиц, достигших целевого уровня АД, среди всех пациентов, имеющих АГ. В нашей стране каждая третья женщина (30,9%) и каждый седьмой мужчина (14,4%) с АГ достигают целевого уровня АД [5].

Исследователи единодушны во мнении, что эта проблема общая для многих стран мира, поскольку тесно сопряжена с высокой частотой неблагоприятных событий.

Результаты Фрамингемского исследования, в котором приняли участие 5209 мужчин и женщин в возрасте старше 30 лет, показали, что в возрасте от 40 до 70 лет повышение САД на каждые 20 мм рт. ст. или ДАД на 10 мм рт. ст. выше нормы удваивает риск развития сердечно-сосудистой патологии [14].

Систематический обзор и мета-регрессионный анализ 123 рандомизированных клинических исследований с участием 613815 участников показал, что снижение уровня САД на каждые 10 мм рт. ст. ассоциируется с уменьшением риска сердечно-сосудистых осложнений [относительный риск (ОР) 0,80; 95% доверительный интервал (ДИ): 0,77–0,83], ИБС (ОР=0,83; 95% ДИ: 0,78–0,88), инсульта (ОР=0,73; 95% ДИ: 0,68–0,77), СН (ОР=0,72; 95% ДИ: 0,67–0,78), что в популяционных исследованиях привело к снижению общей смертности на 13% (отношение шансов (ОШ) 0,87; 95% ДИ: 0,84–0,91) [15].

В перекрестном исследовании, проведенном во Франции в больнице Жоржа Помпиду в период с июля 2000 г.

по июнь 2015 г. с участием 17 856 пациентов с АГ, не было выявлено разницы в контроле АД у женщин и мужчин, несмотря на высокую частоту сопутствующей патологии. Однако были выявлены различия в медикаментозном лечении: женщины чаще, чем мужчины, принимали тиазидные диуретики (ОШ=1,13; 95% ДИ: 1,03–1,23), антагонисты минералкортикоидных рецепторов (ОШ=1,41; 95% ДИ: 1,24–1,61) и β -АБ [ОШ=1,53; 95% ДИ: 1,41–1,66], но реже – иАПФ [ОШ=0,77; 95% ДИ: 0,70–0,84], блокаторы рецепторов ангиотензина (АТ) II (БРА) (ОШ=0,93; 95% ДИ: 0,86–1,0) и блокаторы медленных кальциевых каналов (БМКК) (ОШ=0,72; 95% ДИ: 0,67–0,78) после внесения поправок на разные факторы, связанные с пациентом. Авторы сделали заключение, что контроль АД значительно улучшился за последние 15 лет как у мужчин, так и у женщин, но выбор лечения по-прежнему в большей степени зависит от пола [16]. Результаты исследования T. Hansen с соавт. свидетельствуют, что коррекция высокого АД у женщин приводит к более выраженному протективному эффекту, чем у мужчин [17].

Данные Российского регистра неконтролируемой и резистентной АГ РЕГАТА-ПРИМА («резистентная гипертензия артериальная – причины и механизмы развития»), в котором приняли участие 532 человека, из них 244 мужчины и 288 женщин в возрасте от 29 до 96 лет, свидетельствуют о более высокой частоте резистентной и неконтролируемой АГ у женщин (54%) по сравнению с мужчинами (46%) [18]. Среди больных, включенных в этот регистр, было отмечено преобладание женщин с резистентной и неконтролируемой АГ, а также абдоминальным типом ожирения, что отражает общепопуляционную тенденцию роста встречаемости абдоминального ожирения в нашей стране именно у женщин. Ожирение, прежде всего абдоминальное, занимает особое место среди ассоциированных с АГ ФР, поскольку имеет важное значение в развитии и прогрессировании АД вплоть до приобретения рефрактерности к проводимому лечению. Для окончательного подтверждения или опровержения этих данных требуется проведение крупномасштабных клинических исследований с участием этой категории пациентов.

Влияние наступления менопаузы на уровень АД неоднозначно и подтверждается эффектами старения организма и воздействием кластера других сердечно-сосудистых ФР, таких как избыточная масса тела и изменение липидного профиля. Показано, что у женщин в постменопаузе встречаемость АГ в два раза выше, чем в пременопаузе, что было подтверждено данными суточного мониторинга АД (СМАД) после внесения поправки на возраст и ИМТ [19]. С другой стороны, существуют исследования, не доказавшие тесной ассоциации постменопаузы с развитием АГ.

Повышение уровня АД после наступления менопаузы обусловлено изменением гормонального фона организма женщины, а именно уровня эстрогенов и прогестерона. Клинические и экспериментальные исследования свидетельствуют о том, что эстрогены вызывают вазодилатацию, предотвращают процессы сосудистого ремоделирования, подавляют сосудистый ответ на повреждение, обеспечивают ренопротективный эффект и уменьшают активность симпатической нервной системы. Аналогично действию эстрогенов, прогестерон вызывает эндотелий-зависимую вазодилатацию, однако следует помнить, что эффекты этих гормонов в лекарственных формах могут отличаться [20, 21].

Доказано, что эндогенные эстрогены снижают активность циркулирующего АПФ за счет подавления превращения АТ I в АТ II, снижают чувствительность рецепторов АТ II, а также активацию кальциевых каналов в клеточных мембранах гладкомышечных клеток. Подавляя синтез тромбосана А2, эстрогены блокируют агрегацию тромбоцитов, увеличивают синтез простагландина и повышают чувствительность к инсулину. Дефицит эстрогенов в постменопаузе приводит к нарушению указанных механизмов регуляции АД, а также снижению активности липопротеиновой липазы подкожной жировой клетчатки бедренно-ягодичной области. Это может влиять на процессы перераспределения жировой ткани и способствовать формированию висцерального ожирения у женщин в постменопаузе, что повышает вероятность развития осложнений на фоне АГ [19–22]. Помимо этого, наличие у женщин во время постменопаузы такого ФР, как курение, ассоциируется с более быстрым структуро-функциональным изменением стенки артериального русла, что необходимо учитывать при подборе антигипертензивной терапии [22].

Установлены гендерные различия в профиле ФР и особенностях лечения пациентов с ишемическим инсультом на фоне АГ. Комплексный мета-анализ с участием 673935 пациентов показал, что женщины были старше мужчин (+5,2 года), чаще имели АГ ($p=0,017$) и фибрилляцию предсердий ($p<0,001$), хотя реже курили ($p<0,001$), употребляли алкоголь ($p<0,001$), имели гиперлипидемию ($p=0,033$) и СД ($p=0,003$). Несмотря на то, что исходно тяжесть инсульта была сопоставима у мужчин и женщин, инсульт у женщин чаще был кардиоэмбологического, у мужчин – тромботического генеза. Более того, женщины реже получали лечение по поводу профилактики инсульта, в частности, антиагреганты ($p<0,001$) и статины ($p<0,001$). Хотя мета-регрессионный анализ не идентифицировал возраст или этиологию инсульта как причину этих различий, полученные данные могут помочь в выработке программ по вторичной профилактике инсульта в зависимости от пола

пациента, что будет иметь высокое медико-социальное значение [23].

Таким образом, вышеприведенные данные свидетельствуют о более высоком риске развития осложнений АГ у женщин в период постменопаузы, частота которых нарастает при наличии ФР, что требует их своевременного выявления и коррекции.

Также выявлены некоторые особенности образа жизни у мужчин и женщин. Показано, что несоблюдение принципов средиземноморской диеты (ОШ=1,22; 95% ДИ: 1,03–1,51), низкий уровень физической активности у женщин (ОШ=1,35; 95% ДИ: 1,01–1,85) и курение у мужчин (ОШ=1,28; 95% ДИ: 1,04–1,82) были независимыми предикторами 10-летнего риска развития ССЗ [24]. Исследование, в котором приняли участие 5 090 пациентов (2457 мужчин и 2633 женщины), показало, что диета, содержащая зерновые и бобовые продукты, снижает риск развития АГ у женщин. В свою очередь, соблюдение такой же диеты у мужчин не уменьшало риск развития АГ, что может свидетельствовать о гендерных особенностях по отношению к диете [25].

Гендерные различия в распространенности, течении и контроле ССЗ (в частности, АГ) связывают с рядом особенностей в строении и физиологии сердечно-сосудистой системы (табл. 1) [26].

Помимо особенностей в строении и физиологии сердечно-сосудистой системы, существуют также различия в фармакокинетике и фармакодинамике лекарственных препаратов (ЛП), которые также объясняются различиями в анатомии и физиологии организма, степени связывания с белками плазмы, активности метаболизирующих ферментов и белков-переносчиков, особенностями экскреции и/или гормональных изменений.

Всасывание лекарственных средств так же, как и распределение, зависит от секреции желчной кислоты и времени всасывания, желудочно-кишечного кровотока и площади поверхности тела, кишечного и печеночного метаболизма, объема плазмы, степени связывания с белками плазмы. Хотя некоторые гендерные различия и присутствуют в этих механизмах, но они не оказывают суще-

ственного влияния на всасывание и распределение лекарственных препаратов у мужчин и женщин [27].

В отличие от мужчин, женщины имеют более высокий процент жировой ткани в организме и более низкую массу тела, объем плазмы и кровотока в органах. Эти особенности способствуют более быстрому началу и продолжительности действия ЛП, высокому объему распределения липофильных лекарств, тогда как объем распределения гидрофильных препаратов гораздо меньше. Следовательно, за счет более высокой концентрации в плазме липофильных препаратов, их эффективность выше у женщин, по сравнению с мужчинами.

Несмотря на актуальность проблемы особенностей антигипертензивного лечения мужчин и женщин, до сих пор не существует однозначного ответа в отношении преимуществ тех или иных ЛП. Возможно, это объясняется тем, что во многих крупных рандомизированных клинических исследованиях, проводимых до 2000 г., доля женщин составляла лишь 15–25%, в то время как в реальной жизни таких пациенток большинство. Невозможно полностью экстраполировать данные, полученные в большинстве клинических исследований, на женскую популяцию, особенно тех из них, где изучались разные дозы ЛП у мужчин и женщин, хотя в настоящее время участие женщин в клинических исследованиях по изучению антигипертензивной терапии возрастает [28]. Поэтому создание ЛП осуществляется без учета гендерных особенностей их фармакокинетики и фармакодинамики.

Основной целью лечения АГ является уменьшение сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности [29]. Выбор антигипертензивного ЛП обусловлен его высокой эффективностью и хорошей переносимостью, поэтому при лечении пациентов следует обращать внимание на следующие аспекты:

- научная доказательная база применения ЛП;
- долгосрочные органопротективные эффекты ЛП;
- дополнительные эффекты ЛП, наиболее значимые для конкретного пациента;
- хорошая переносимость ЛП;
- взаимодействие с уже принимаемыми ЛП.

Таблица 1. Особенности сердечно-сосудистой системы у женщин и мужчин

Показатель	Женщины	Мужчины
Размер сердца	↓	↑
Частота сердечных сокращений	↑	↓
Объем распределения липофильных лекарственных средств	↑	↓
Фракция выброса при АГ	↑	↓
Конечный диастолический объем левого желудочка	↓	↑
Гипертрофия левого желудочка	концентрическая	эксцентрическая
Количество кардиомиоцитов	↑	↓

Многие крупные контролируемые клинические исследования показали эффективность антигипертензивных ЛП у мужчин и женщин, в частности, такие исследования как LIFE (Losartan Intervention For Endpoint Reduction) [30], VALUE (Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation) [31], ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial) [32], ASCOT-BPLA (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm) [33]. Однако дополнительный дальнейший анализ и ряд последующих исследований обнаружили некоторые отличия у мужчин и женщин как в эффективности, так и в проявлениях нежелательных эффектов антигипертензивной терапии.

В специально отобранной группе пациентов – участников исследования VALUE, именно у женщин, а не у мужчин, при приеме валсартана по сравнению с теми, кто принимал амлодипин, наблюдался относительно более высокий риск развития сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности [34]. Аналогично исследованию VALUE, результаты исследования ALLHAT показали, что антигипертензивный эффект был лучше у женщин при приеме амлодипина, а не лизиноприла, что ассоциировалось со значительным снижением риска инсульта.

В противоположность данным исследований VALUE и ALLHAT, в анализируемой группе из 4963 женщин с АГ и гипертрофией ЛЖ, участвовавших в исследовании LIFE, при приеме лозартана наблюдалось снижение риска первичных и вторичных анализируемых клинических исходов по сравнению с приемом ателолола. Несмотря на сходное снижение уровня АД при приеме аналогичных препаратов, нежелательных событий было меньше у женщин, чем у мужчин [35].

Таким образом, анализ результатов крупных контролируемых рандомизированных исследований не показал определенности в эффективности конкретных групп антигипертензивных препаратов у мужчин и женщин, что, возможно, связано с различиями в популяции пациентов, длительности их наблюдения и методологическими особенностями проведения исследований. Отсутствие однозначных результатов, на наш взгляд, объясняется и тем фактом, что АГ не является изолированным состоянием, при ее наличии вовлекаются в патологический процесс другие органы, что, безусловно, отражается на результатах лечения.

Данные многих клинических исследований свидетельствуют о практически одинаковом снижении уровня АД у мужчин и женщин при приеме современных антигипертензивных препаратов. Однако существуют некоторые предпочтения в выборе того или иного препарата у мужчин и женщин. В обзорном анализе 31-го рандомизированного клинического исследования с участием 87349

женщин и 103 268 мужчин [36] не наблюдалось различий в эффекте антигипертензивной терапии в плане предупреждения инсульта, ИБС, СН или сердечно-сосудистой смертности у мужчин и женщин, несмотря на исходно более высокий уровень АД у женщин, чем у мужчин. Дальнейший анализ не подтвердил влияния пола на ассоциацию между снижением АД и возникновением вышеперчисленных клинических событий. Наблюдалась незначительная разница ($p=0,05$) в лучшем протективном эффекте БМКК, чем иАПФ, у женщин по сравнению с мужчинами. Лечение β -АБ и диуретиками показало одинаковую эффективность у мужчин и женщин.

На сегодняшний день существуют данные, свидетельствующие о пользе применения иАПФ или сартанов у женщин в постменопаузе. Активация ренин-ангиотензиновой системы (РАС) играет важнейшую роль в патогенезе многих ССЗ. Долгосрочные эффекты повышенной продукции ренина, АТ II и симпатической нервной системы включают развитие гипертрофии ЛЖ, дислипидемии, нарушений ритма сердца, гиперкоагуляции, дисфункции эндотелия, инсулинорезистентности, метаболического синдрома. Эстрогены оказывают влияние на уровень АТ II в плазме крови посредством механизма обратной связи, в связи с чем у женщин в перименопаузе отмечена меньшая активность РАС, чем в период постменопаузы [20].

В исследовании В.В. Скибицкого с соавт. изучалось влияние разных вариантов комбинированной антигипертензивной терапии, включавшей иАПФ или БРА в сочетании с β -АБ и диуретиком, на структурно-функциональные параметры ЛЖ у 198 пациентов (98 мужчин в возрасте $59,6 \pm 3,5$ лет и 100 женщин в возрасте $57,2 \pm 3,7$ лет) с АГ и сопутствующей стабильной ИБС. Результаты исследования свидетельствовали о выраженной регрессии гипертрофии и улучшении релаксации ЛЖ при приеме у мужчин зофеноприла или валсартана 2 раза в сутки, а у женщин – валсартана 1 или 2 раза в сутки в сравнении с терапией иАПФ [37]. Разный эффект иАПФ и БРА у мужчин и женщин объяснить достаточно сложно, но, вероятно, различия патогенетических механизмов формирования АГ у мужчин и женщин являются тому причиной, тем более, доказано, что у женщин по сравнению с мужчинами меньше синтез и активность АПФ [27, 38]. Помимо этого, преимущества БРА над иАПФ у женщин, полученные в работе В.В. Скибицкого с соавт., были обусловлены тем, что женщины находились в периоде менопаузы, когда активность РАС усиливается, поскольку снижается синтез и активность эстрогенов, как естественных антагонистов АТ.

Исследование «ПОТЕНЦИАЛ», в котором приняли участие 408 мужчин и 653 женщины, показало, что назначение фиксированной комбинации периндоприл аргини-

на и амлодипина является более эффективным у женщин по сравнению с мужчинами. Авторы объясняют это различие более высокой частотой сопутствующей патологии в виде ИБС и перенесенного ИМ в прошлом у мужчин по сравнению с женщинами, включенными в это исследование, что и повлияло на полученные результаты [39].

Что касается лиц с ожирением, то препаратами выбора у таких больных также могут быть иАПФ, применение которых в данной ситуации патогенетически обосновано и определяется высокой активностью РАС при АГ и ожирении.

В настоящее время жировая ткань признана крупнейшим эндокринным органом, секретирующим большое количество биологически активных веществ – адипокинов, оказывающих влияние на прогрессирование атеросклероза, тромбообразование, инсулинорезистентность и др. Повышение уровня таких адипокинов, как лептин, фактор некроза опухоли- α , ингибитор активатора плазминогена 1, интерлейкин 1β усиливают развитие провоспалительного состояния. С другой стороны, уровень адипонектина – ингибитора воспалительного процесса снижен у лиц с ожирением, что дополнительно способствует развитию ассоциированных с ожирением ССЗ, инсулинорезистентности и воспаления [22, 40, 41].

Диуретики предпочтительны у женщин, особенно старшего возраста, поскольку их применение ассоциируется со снижением риска инсульта и переломов шейки бедренной кости. Установлено, что тиазидные диуретики повышают реабсорбцию кальция в почках и, следовательно, его концентрацию в крови. Кроме того, было показано, что диуретики не уступают по органопротективным свойствам другим антигипертензивным средствам, включая блокаторы РАС у пациентов с СД без альбуминурии. Преимущества, приписываемые тиазидным и тиазидоподобным диуретикам (особенно при низких дозах) с точки зрения сердечно-сосудистой защиты, перевешивают риск ухудшения контроля уровня глюкозы и других метаболических изменений [42]. Помимо вышесказанного, применение тиазидных диуретиков не только снижает вероятность развития инсульта и ИБС, но и смертность от этих заболеваний [43].

Гендерно-специфические различия фармакокинетики описаны для верапамила, нифедипина и амлодипина. Клиренс пероральных форм верапамила и амлодипина больше у женщин по сравнению с мужчинами, вероятно, из-за более высокой активности цитохрома Р3А4 или более низкой активности ингибитора Р-гликопротеина у женщин. Показано, что БМКК имеют свойства эстрогенов, с другой стороны, эстрогены в малых дозах проявляют эффекты БМКК. Эти лекарственные вещества подвергаются первичному метаболизму при прохождении через печень и являются суб-

стратами для СYP3A4, активность которого у женщин выше, чем у мужчин. Соответственно, у женщин более высокий клиренс и более низкая сывороточная концентрация БМКК, например, нифедипина, чем у мужчин. У женщин также выше клиренс верапамила при внутривенном введении, но его клиренс замедляется с возрастом.

Хотя амлодипин обладает более выраженным антигипертензивным эффектом и более часто вызывает периферические отеки у женщин, чем у мужчин, в исследованиях по изучению БМКК при АГ данных о различиях по влиянию на клинические исходы у мужчин и женщин выявлено не было [28].

Безопасность антигипертензивной терапии и ее хорошая переносимость являются одним из важных моментов при лечении пациентов. Ряд исследований выявил отличия в развитии нежелательных явлений при приеме антигипертензивных ЛП у мужчин и женщин. У женщин побочные эффекты лекарственной терапии развиваются в 1,5–1,7 раза чаще, чем у мужчин [44]. В исследовании LIFE у женщин также чаще встречались нежелательные явления, но менее выраженные, чем у мужчин. Ответ на прием ЛП, по-видимому, на биохимическом уровне зависит от пола. Например, индуцированный приемом иАПФ кашель в 2–3 раза чаще встречается у женщин, чем у мужчин, и женщины чаще жалуются на развитие у них периферических отеков на фоне приема БМКК. Кроме того, у женщин чаще развивается гипонатриемия, гипокалиемия и нарушения ритма сердца, а у мужчин – подагра в ответ на диуретическую терапию. Женский пол является одним из ФР индуцированной тиазидными диуретиками гипонатриемии, которая в 4 раза чаще встречается у женщин, чем у мужчин [45].

Сексуальная дисфункция, связанная с антигипертензивной терапией, также является проблемой как у женщин, так и у мужчин. Этот эффект чаще всего связан с приемом бета-адреноблокаторов и тиазидных диуретиков, тогда как терапия блокаторами РАС может улучшить эти симптомы. Возможно, что более высокий риск развития нежелательных эффектов объясняется большей концентрацией ЛП в плазме крови из-за склонности женщин к более частому приему медикаментозной терапии.

Заключение

Согласно представленным выше данным АГ превалирует у мужчин, но с возрастом чаще встречается у женщин, которые лучше осведомлены о ее наличии и более эффективно лечатся, чем мужчины. Повышенное АД у женщин в большей степени увеличивает риск сердечно-сосудистых осложнений, чем у мужчин, хотя эти данные неоднозначны. На сегодняшний день отсутствуют клини-

ческие рекомендации по выбору лекарственной терапии АГ в зависимости от пола, хотя доказаны различия в механизмах, ответственных за контроль АД у мужчин и женщин, и гендерно-специфические различия фармакинетики для некоторых групп ЛП. На наш взгляд, выбирая тактику ведения мужчин и женщин с АГ, необходимо придерживаться принципов, сформулированных в текущих рекомендациях по ведению этой категории пациентов с обязательным учетом возраста и сопутствующей патологии.

Практический опыт и результаты клинических исследований свидетельствуют о некоторых отличиях эффек-

тивности, протективного действия и проявлений нежелательных эффектов антигипертензивной терапии у мужчин и женщин, чем и объясняется предпочтение в выборе того или иного препарата в зависимости от пола.

В связи с этим для определения наиболее эффективно и безопасного антигипертензивного лечения у мужчин и женщин необходимы хорошо спланированные контролируемые исследования с целью уточнения механизмов, лежащих в основе формирования АГ, и ответа на применение разных групп ЛП у мужчин и женщин.

Конфликт интересов отсутствует.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ/REFERENCES

1. Doumas M, Papademetriou V, Faselis C, Kokkinos P. Gender Differences in Hypertension: Myths and Reality. *Current Hypertension Reports*. 2013;15(4):321–30. DOI: 10.1007/s11906-013-0359-y
2. Pimenta E. Hypertension in women. *Hypertension Research*. 2012;35(2):148–52. DOI: 10.1038/hr.2011.190
3. Forouzanfar MH, Liu P, Roth GA, Ng M, Biryukov S, Marczak L et al. Global Burden of Hypertension and Systolic Blood Pressure of at Least 110 to 115 mm Hg, 1990-2015. *JAMA*. 2017;317(2):165. DOI: 10.1001/jama.2016.19043
4. Wolf-Maier K. Hypertension Prevalence and Blood Pressure Levels in 6 European Countries, Canada, and the United States. *JAMA*. 2003;289(18):2363. DOI: 10.1001/jama.289.18.2363
5. Бойцов С. А., Баланова Ю. А., Шальнова С. А., Деев А. Д., Артамонова Г. В., Гагагонова Т. М. и др. Артериальная гипертензия среди лиц 25-64 лет: распространенность, осведомленность, лечение и контроль. По материалам исследования ЭССЕ. *Кардиоваскулярная Терапия И Профилактика*. 2014;13(4):4–14. [Boytsov S. A., Balanova Yu. A., Shalnova S. A., Deev A. D., Artamonova G. V., Gatagonova T. M. et al. Arterial hypertension among individuals of 25-64 years old: prevalence, awareness, treatment and control. By the data from ECCD. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2014;13(4):4-14.]
6. Townsend N, Wilson L, Bhatnagar P, Wickramasinghe K, Rayner M, Nichols M. Cardiovascular disease in Europe: epidemiological update 2016. *European Heart Journal*. 2016;37(42):3232–45. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw334
7. Hsia J, Margolis KL, Eaton CB, Wenger NK, Allison M, Wu L et al. Prehypertension and Cardiovascular Disease Risk in the Women's Health Initiative. *Circulation*. 2007;115(7):855–60. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.656850
8. Nichols M, Townsend N, Scarborough P, Rayner M. European cardiovascular disease statistics. 128 p. ISBN 978-2-9537898-1-2
9. Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, Adams RJ, Berry JD, Brown TM et al. Heart Disease and Stroke Statistics—2011 Update: A Report from the American Heart Association. *Circulation*. 2011;123(4):e18–209. DOI: 10.1161/CIR.0b013e3182009701
10. Чазова И. Е., Ощепкова Е. В. Итоги реализации Федеральной целевой программы по профилактике и лечению артериальной гипертензии в России в 2002-2012 гг. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2013;68(2):4–11. [Chazova I. E., Oschepkova E. V. Results of the Federal (National) Project for prevention and treatment essential hypertension patients in Russia from 2002-2012 years. *Annals of the Russian academy of medical sciences*. 2013;68(2):4-11.]. DOI: 10.15690/vramn.v68i2.542
11. Глезер М. Г., Карпов Ю. А. Программа ФОРТИССИМО: оценка эффективности и безопасности нолипрела а би-форте в лечении артериальной гипертензии у мужчин и женщин. *Проблемы женского здоровья*. 2013;8(3):5–15. [Glezer M. G., Karpov Yu. A. The program FORTISSIMO: evaluation of efficacy and safety Nolip-
- rel A B-forte in the treatment of hypertension of men and women. *Women's health problems*. 2013;8(3):5-15.]
12. Katsi V, Kallistratos MS, Koutoungelos K, Sakkas P, Souliotis K, Tsioufis C et al. Arterial Hypertension and Health-Related Quality of Life. *Frontiers in Psychiatry*. 2017;8. DOI: 10.3389/fpsy.2017.00270
13. Гринштейн Ю. И., Петрова М. М., Шабалин В. В., Руф Р. Р., Баланова Ю. А., Евстифеева С. Е. et al. Распространенность артериальной гипертензии в Красноярском крае по данным эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ. *Артериальная Гипертензия*. 2016;22(6):551–9. [Grinshtein Yu. I., Petrova M. M., Shabalin V. V., Ruf R. R., Balanova Yu. A., Evstifeeva S. E. et al. The prevalence of arterial hypertension in krasnoyarsky territory: the data from the epidemiology study ESSE-RF. *Arterial hypertension*. 2016;22(6):551-9.]
14. Hajar R. Framingham contribution to cardiovascular disease. *Heart Views*. 2016;17(2):78. DOI: 10.4103/1995-705X.185130
15. Ettehad D, Emdin CA, Kiran A, Anderson SG, Callender T, Emberson J et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet*. 2016;387(10022):957–67. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)01225-8
16. Deborde T, Amar L, Bobrie G, Postel-Vinay N, Battaglia C, Tache A et al. Sex differences in antihypertensive treatment in France among 17 856 patients in a tertiary hypertension unit: *Journal of Hypertension*. 2018;36(4):939–46. DOI: 10.1097/HJH.0000000000001607
17. Hansen TW, Kikuya M, Thijs L, Li Y, Boggia J, Björklund-Bodegård K et al. Diagnostic thresholds for ambulatory blood pressure moving lower: a review based on a meta-analysis-clinical implications. *Journal of Clinical Hypertension (Greenwich, Conn.)*. 2008;10(5):377–81. PMID: 18453797
18. Чазова И. Е., Фомин В. В., Разуваева М. А., Вигдорчик А. В. Эпидемиологическая характеристика резистентной и неконтролируемой артериальной гипертензии в Российской Федерации (Российский регистр неконтролируемой и резистентной артериальной гипертензии РЕГАТА-ПРИМА “РЕзистентная Гипертензия АрТериАльная – ПРИчины И Механизмы рАзвития”). *Системные Гипертензии*. 2010;(3):34–41. [Chazova I. E., Fomin V. V., Razuvaeva M. A., Vighdorichik A. V. Epidemiological characteristics of resistant and uncontrolled arterial hypertension in the Russian Federation the all-Russian register of uncontrolled and resistant hypertension REGATA-PRIMA (Resistant arterial Hypertension – the causes and mechanisms of development). *Systemic Hypertension*. 2010;3:34-41.]
19. Coylewright M, Reckelhoff JF, Ouyang P. Menopause and Hypertension: An Age-Old Debate. *Hypertension*. 2008;51(4):952–9. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.105742
20. Dubey RK, Oparil S, Imthurn B, Jackson EK. Sex hormones and hypertension. *Cardiovascular Research*. 2002;53(3):688–708. PMID: 11861040
21. Bălan H, Popescu L. ‘Gender specific medicine’: a focus on gender-differences in hypertension. *Romanian Journal of Internal Medicine* =

- Revue Roumaine De Medecine Interne. 2014;52(3):129–41. PMID: 25509556
22. Улубиева Е. А., Автандилов А. Г., Пухаева А. А., Либов И. А. Курение и менопауза. Структурно-функциональные изменения артерий у женщин. Проблемы женского здоровья. 2016;11(2):22–7. [Ulubieva E. A., Avtandilov A. G., Puhaeva A. A., Libov I. A. Smoking and menopause. Structural functional changes of the arteries in women. Problem of women health. 2016; 2(11):22-7.]
 23. Giralt D, Domingues-Montanari S, Mendioroz M, Ortega L, Maistera O, Perea-Gainza M et al. The gender gap in stroke: a meta-analysis: Gender differences in ischemic stroke. Acta Neurologica Scandinavica. 2012;125(2):83–90. DOI: 10.1111/j.1600-0404.2011.01514.x
 24. Kouvari M, Panagiotakos DB, Chrysohoou C, Georgousopoulou E, Notara V, Tousoulis D et al. Gender-specific, Lifestyle-related Factors and 10-year Cardiovascular Disease Risk; the ATTICA and GREECS Cohort Studies. Current Vascular Pharmacology. 2018; DOI: 10.2174/1570161116666180608121720
 25. Song S, Kim J, Kim J. Gender Differences in the Association between Dietary Pattern and the Incidence of Hypertension in Middle-Aged and Older Adults. Nutrients. 2018;10(2):252. DOI: 10.3390/nu10020252
 26. Reckelhoff JF. Gender differences in hypertension: Current Opinion in Nephrology and Hypertension. 2018;1. DOI: 10.1097/MNH.0000000000000404
 27. Rosano GMC, Lewis B, Agewall S, Wassmann S, Vitale C, Schmidt H et al. Gender differences in the effect of cardiovascular drugs: a position document of the Working Group on Pharmacology and Drug Therapy of the ESC: Figure 1. European Heart Journal. 2015;36(40):2677–80. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv161
 28. Scott PE, Unger EF, Jenkins MR, Southworth MR, McDowell T-Y, Geller RJ et al. Participation of Women in Clinical Trials Supporting FDA Approval of Cardiovascular Drugs. Journal of the American College of Cardiology. 2018;71(18):1960–9. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.02.070
 29. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. European Heart Journal. 2018;39(33):3021–104. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy339
 30. Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Julius S, Beevers G, de Faire U et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention for Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. The Lancet. 2002;359(9311):995–1003. DOI: 10.1016/S0140-6736(02)08089-3
 31. Julius S, Kjeldsen SE, Weber M, Brunner HR, Ekman S, Hansson L et al. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. The Lancet. 2004;363(9426):2022–31. DOI: 10.1016/S0140-6736(04)16451-9
 32. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). JAMA. 2002;288(23):2981–97. PMID: 12479763
 33. Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR, Wedel H, Beevers DG, Caulfield M et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. The Lancet. 2005;366(9489):895–906. DOI: 10.1016/S0140-6736(05)67185-1
 34. Zanchetti A, Julius S, Kjeldsen SE, McInnes GT, Hua T, Weber M et al. Outcomes in subgroups of hypertensive patients treated with regimens based on valsartan and amlodipine: an analysis of findings from the VALUE trial: Journal of Hypertension. 2006;24(11):2163–8. DOI: 10.1097/01.hjh.0000249692.96488.46
 35. Os I, Franco V, Kjeldsen SE, Manhem K, Devereux RB, Gerds E et al. Effects of Losartan in Women with Hypertension and Left Ventricular Hypertrophy: Results From the Losartan Intervention For Endpoint Reduction in Hypertension Study. Hypertension. 2008;51(4):1103–8. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.105296
 36. Turnbull F, Woodward M, Neal B, Barzi F, Ninomiya T, Chalmers J et al. Do men and women respond differently to blood pressure-lowering treatment? Results of prospectively designed overviews of randomized trials. European Heart Journal. 2008;29(21):2669–80. DOI: 10.1093/eurheartj/ehn427
 37. Скибицкий В. В., Городецкая Е. В., Фендрикова А. В., Кудряшов Е. В. Гендерные особенности влияния комбинированной антигипертензивной терапии на структурно-функциональное состояние миокарда левого желудочка у больных артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца. Проблемы женского здоровья. 2015;10(1):10–9. [Skibitskiy V. V., Gorodetskaya E. V., Fendrikova A. V., Kudryashov E. A. Gender features of influence combination antihypertensive therapy on structural - functional state of left ventricular myocardium in patients with arterial hypertension and coronary heart disease. Problem of women health. 2015;10(1):10-9.]
 38. Denton KM, Hilliard LM, Tare M. Sex-Related Differences in Hypertension: Seek and Ye Shall Find. Hypertension. 2013;62(4):674–7. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.00922
 39. Глезер М. Г. Программа ПОТЕНЦИАЛ: использование фиксированной комбинации периндоприла А/амлодипина обеспечивает высокую приверженность к терапии, эффективное и безопасное снижение артериального давления у пациентов с ранее неэффективной комбинированной терапией. Кардиология. 2015;55(12):17–24. [Glezer M. G. The Use of Fixed Perindopril A/Amlodipine Combination Provides High Compliance to Therapy, Effective and Safe Arterial Pressure Lowering in Patients with Previous Ineffective Therapy. The POTENTIAL Program. Kardiologia. 2015;55(12):17-24.]
 40. Scherer PE. Adipose Tissue: From Lipid Storage Compartment to Endocrine Organ. Diabetes. 2006;55(6):1537–45. DOI: 10.2337/db06-0263
 41. Bermudez JA, Velásquez CM. Profile of free fatty acids (FFA) in serum of young Colombians with obesity and metabolic syndrome. Archivos Latinoamericanos De Nutricion. 2014;64(4):248–57. PMID: 26336720
 42. Scheen AJ, Krzesinski JM. Which place for thiazide and thiazide-like diuretics in patients with type 2 diabetes? Revue Medicale De Liege. 2018;73(4):176–82. PMID: 29676870
 43. Wright JM, Musini VM, Gill R. First-line drugs for hypertension. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2018; DOI: 10.1002/14651858.CD001841.pub3
 44. Soldin OP, Mattison DR. Sex Differences in Pharmacokinetics and Pharmacodynamics: Clinical Pharmacokinetics. 2009;48(3):143–57. DOI: 10.2165/00003088-200948030-00001
 45. Rydberg DM, Mejyr S, Loikas D, Schenck-Gustafsson K, von Euler M, Malmström RE. Sex differences in spontaneous reports on adverse drug events for common antihypertensive drugs. European Journal of Clinical Pharmacology. 2018;74(9):1165–73. DOI: 10.1007/s00228-018-2480-y

Материал поступил в редакцию 03/07/2018