

Антигипертензивная Терапия у Мужчин и Женщин: Существуют ли Особенности в Выборе Лекарственных Препаратов.

Рахматова Д.Б., Бабаев И.И.

Республиканский центр скорой медицинской помощи Бухарский районный филиал

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.

Ключевые слова:

артериальная гипертензия, мужчины, женщины, антигипертензивная терапия, гендерные различия

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 гипертензия 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. (предгипертония 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 предгипертония – 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 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 5 563 мужчин и 9 737 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 медикаментозное 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 метарегрессионный 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. у женщин приводит к более выраженному протективному эффекту, чем у мужчин [17]. Данные Российского регистра неконтролируемой

и резистентной АГ РЕГАТА-ПРИМА («резистентная гипертония 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 тромбоксана A₂, эстрогены блокируют агрегацию тромбоцитов, увеличивают синтез простагличина 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 структурно-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 673 935 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 существенного 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 кровоток 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

и [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 4 963 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 атенолола. 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 вышеперечисленных 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 пременопаузе 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 АГ. Исследование «ПОТЕНЦИАЛ», в котором приняли участие 408 мужчин и 653 женщины, показало, что назначение фиксированной комбинации периндоприл аргинина 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 пламиногена 1, интерлейкин 1 β 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 тиазидопо-

добным 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 амло-

дипина больше у женщин по сравнению с мужчинами, вероятно, из-за более высокой активности цитохрома P3A4 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 субстратами для CYP3A4, 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 перифе-

рические 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 приемом бета-адреноблокаторов и тиазидных диуретиков, тогда как терапия блокаторами РАС может улуч-

шить 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 клинические 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 при-

держиваться 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 эффективности, 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 эффективного 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.

Литература

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, C
5. Язова 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.
6. Nichols M, Townsend N, Scarborough P, Rayner M. European cardiovascular
1. disease statistics. 128 p. ISBN 978-2-9537898-1-2
7. 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

8. 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
9. Dubey RK, Oparil S, Imthurn B, Jackson EK. Sex hormones and hypertension.
2. *Cardiovascular Research*. 2002;53(3):688–708. PMID:
3. 11861040
10. Орзикулова Ш.А. Ожирение и гипертония среди мужчин 18-49 летнего возраста // International conference on social and humanitarian research 2021—P. 160
11. Orzikulova Sh. A. Thickness of epicardial adipose tissue as a predictor of cardiovascular risk // A
12. 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.
13. Giralt D, Domingues-Montanari S, Mendioroz M, Ortega L, Maisterra 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
4. 24. Kouvari M, Panagiotakos DB, Chrysoshoou C, Georgousopoulou E, Notara V, Tousoulis D et al. Gender-specific, Lifestyle-related Factors and 10-year Cardiovascular Disease Risk; the ATTICA and GRECS Cohort Studies. *Current Vascular Pharmacology*. 2018; DOI: 10.217
5. 4/1570161116666180608121720
14. Orzikulova Shakhlo Akmalovna. (2022). Relationship of new markers of kidney damage and vascular status in patients with arterial hypertension. *Eurasian Medical Research Periodical*, 7, 161–166.
15. 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
16. Reckelhoff JF. Gender differences in hypertension: Current Opinion in Nephrology and Hypertension. 2018;1. DOI: 10.1097/MNH.0000000000000404
17. 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
18. 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
19. М.Ш. Тоиров, Ш.А. Орзикулова Антикоагулянтная терапия при фибрилляции предсердий.

Таълим ва ривожланиш таҳлил. Volume: 02 Issue: 10 | Oct- 2022. ISSN: 2181-2624 225-233 бетлар

20. М.Ш. Тоиров, Ш.А. Орзикулова. Таълим ва ривожланиш таҳлил. Анализ роли артериальной гипертензии и нарушений липидного обмена в развитии и прогрессировании хронической болезни почек у больных гипертонической Болезнью. Volume: 02 Issue: 10
21. Ш.А. Орзикулова. Таълим ва ривожланиш таҳлил. Факторы риска развития инфаркта миокарда у мужчин в различных возрастах. Vol. 2 No. 12 (2022), 206-212 бетлар
22. Scherer PE. Adipose Tissue: From Lipid Storage Compartment to Endocrine
6. Organ. Diabetes. 2006;55(6):1537–45. DOI: 10.2337/db06- 0263
23. Bermudez JA, Velasquez 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
24. 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
25. Wright JM, Musini VM, Gill R. First-line drugs for hypertension. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2018; DOI: 10.1002/14651858.CD001841.pub3
26. Soldin OP, Mattison DR. Sex Differences in Pharmacokinetics and Pharmacodynamics: Clinical Pharmacokinetics. 2009;48(3):143–57. DOI: 10.2165/00003088-200948030-00001
27. Rydberg DM, Mejyr S, Loikas D, Schenck-Gustafsson K, von Euler M, Malmstrom RE. Sex differences in spontaneous reports on adverse drug events for common antihypertensive drugs. European Journal of Clinical Pharmacology. 2018;74(9):