



Пол-специфические различия артериальной гипертензии

Бродовская Т. О., Касьянов Д. В.

Актуальные клинические рекомендации представляют единый подход в лечении и профилактике артериальной гипертензии (АГ) у пациентов обоих полов. Между тем в последнее время стали появляться данные о том, что развитие, течение, прогрессирование и лечение заболевания могут отличаться в зависимости от пола.

Целью обзора является систематизация современных представлений о половых различиях АГ, а также обоснование необходимости дифференцированного лечения среди мужчин и женщин. Был проведен поиск литературных источников за 2013-2023 гг в базах данных PubMed, CochraneLibrary, Embase, GoogleScholar, eLibrary с помощью поискового словосочетания "половые различия артериальной гипертензии".

В настоящей работе отражены актуальные данные относительно пол-специфических различий АГ, включая ее развитие, регуляцию артериального давления, половые особенности факторов риска, поражения органов-мишеней, особенности антигипертензивного лечения. Внедрение дифференцированного подхода, основанного на понимании половых различий, в клинический инструментарий может привести к новым стратегиям в профилактике прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, половые различия, сердечно-сосудистые факторы риска, поражение органов-мишеней, кардиоваскулярный прогноз, антигипертензивное лечение.

Отношения и деятельность: нет.

ФГБОУ ВО Уральский государственный медицинский университет Минздрава России, Екатеринбург, Россия.

Бродовская Т. О.* — д.м.н., доцент, master of public administration, доцент кафедры поликлинической терапии, ультразвуковой и функциональной диа-

гностики, ORCID: 0000-0002-2847-4422, Касьянов Д. В. — студент VI курса лечебно-профилактического факультета, ORCID: нет.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): tbrod80@gmail.com

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, АПФ — ангиотензинпревращающий фермент, БКК — блокаторы кальциевых каналов, ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка, ГСБ — гипертензивные состояния беременных, ДАД — диастолическое артериальное давление, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ИБС — ишемическая болезнь сердца, КОК — комбинированные оральные контрацептивы, ЛЖ — левый желудочек, ОАС — обструктивное апноэ сна, РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система, САД — систолическое артериальное давление, СД — сахарный диабет, СПКЯ — синдром поликистозных яичников, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССР — сердечно-сосудистый риск, ССС — сердечно-сосудистая система, ФК — фиксированная комбинация, ФР — фактор риска.

Рукопись получена 13.10.2023

Рецензия получена 06.11.2023

Принята к публикации 15.11.2023



Для цитирования: Бродовская Т. О., Касьянов Д. В. Пол-специфические различия артериальной гипертензии. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(12):5646. doi:10.15829/1560-4071-2023-5646. EDN EIXVZT

Sex-specific differences in hypertension

Brodovskaya T. O., Kasianov D. V.

The diagnosis of hypertension (HTN) has been known to doctors for many years. Current clinical guidelines represent a unified approach to the treatment and prevention of hypertension in patients of both sexes. Meanwhile, there are data that the development, course, progression and treatment of the disease may differ depending on sex.

The aim of the review was to systematize modern ideas about sex differences in hypertension, as well as to substantiate the differentiated treatment among men and women. A literature search for 2013-2023 was conducted in the PubMed, Cochrane Library, Embase, Google Scholar, eLibrary databases using the search phrase "sex differences in hypertension".

This work reflects current data regarding sex-specific differences in hypertension, including its development, blood pressure regulation, sex characteristics of risk factors, target organ damage, and features of antihypertensive treatment. Differentiated approach considering sex differences may provide novel strategies for preventing the progression of cardiovascular disease.

Артериальная гипертензия (АГ), в особенности, высокое систолическое артериальное давление (САД), остается основной причиной сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности в мире, снижения качества жизни [1]. Развитие АГ находит-

Keywords: hypertension, sex differences, cardiovascular risk factors, target organ damage, cardiovascular prognosis, antihypertensive treatment.

Relationships and Activities: none.

Ural State Medical University. Yekaterinburg, Russia.

Brodovskaya T. O.* ORCID: 0000-0002-2847-4422, Kasianov D. V. ORCID: none.

*Corresponding author: tbrod80@gmail.com

Received: 13.10.2023 **Revision Received:** 06.11.2023 **Accepted:** 15.11.2023

For citation: Brodovskaya T. O., Kasianov D. V. Sex-specific differences in hypertension. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(12):5646. doi:10.15829/1560-4071-2023-5646. EDN EIXVZT

ся под влиянием множества факторов, в т.ч. определенных биологических эффектов пола [2]. Так, риск сердечно-сосудистых осложнений начинается с более низких показателей артериального давления (АД) у женщин в сравнении с мужчинами, что ставит под

Ключевые моменты

- За последние годы все больше данных появляется о различии в развитии, течении, прогрессировании и лечении артериальной гипертензии (АГ) между мужским и женским полом.
- Информировав и просвещая медицинских работников о половом различии в кардиоваскулярном прогнозе, стимулируется внедрение дифференциального подхода в диагностике и лечении АГ, а также приверженность к терапии среди пациентов.

Key messages

- In recent years, more and more data have emerged on the differences in the development, course, progression and treatment of hypertension (HTN) between males and females.
- By informing and educating health care providers about sex differences in cardiovascular prognosis, the implementation of a differential approach in HTN diagnosis and treatment, as well as adherence to therapy among patients, is stimulated.

сомнение использование одинаковых пороговых значений для установления диагноза АГ у обоих полов в современной практике [3, 4]. Накопленные к настоящему времени литературные данные о половых различиях в течении АГ свидетельствуют о необходимости разработки дифференцированного подхода к анализу траекторий АГ в течение жизни, модификации факторов риска (ФР), контролю АГ и ее прогнозу в зависимости от пола. Таким образом, целью работы является систематизация современных представлений о половых различиях гипертонической болезни и обоснование необходимости дифференцированного лечения АГ у мужчин и женщин.

Методология поиска

Был проведен поиск литературных источников за 2013-2022гг в базах данных PubMed, CochraneLibrary, Embase, GoogleScholar, eLibrary с помощью поисковых словосочетаний "половые различия артериальной гипертензии". Предпочтительными языками были русский и английский. При первичном поиске было найдено 2873 источника. Критериями отбора являлись полнотекстовые публикации в рецензируемых журналах с результатами рандомизированных и нерандомизированных клинических исследований, метаанализов и систематических обзоров, одномоментных исследований. Исключалось описание случаев или серии случаев, когортных и одномоментных научных исследований по изучаемой проблеме с влиянием локального этнического фактора (например, "половые различия АГ юга Китая"), материалы научных конференций, нерцензируемые препринты оригинальных исследований, а также оригинальные результаты, опубликованные в нерцензируемых журналах. Итоговый отбор материалов проводился авторами совместно. Решение о включении источника в настоящий обзор принималось с согласия всех авторов.

Результаты**Развитие и распространенность АГ в течение жизни**

Половые различия в траекториях АД проявляются уже в раннем возрасте и изменяются на протяжении

всей жизни, что позволяет предположить, что некоторые факторы в раннем возрасте могут играть определенную роль в различии паттернов сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у мужчин и женщин.

В возрасте 7 лет оба пола имеют одинаковое САД, которое чуть позже начинает повышаться у женщин несколько быстрее, чем у мужчин. Данный процесс продолжается у женщин до 12 лет, затем замедляется. В результате, с 13-летнего возраста у женщин наблюдается более низкое САД в сравнении с мужчинами, а к 18 годам САД у женщин в среднем на 10 мм рт.ст. ниже, чем у мужчин. Такая динамика сохраняется с течением времени до 30-летнего возраста. Диастолическое АД (ДАД), напротив, выше у девочек в 7-летнем возрасте, далее наблюдается пропорциональное его увеличение у обоих полов до 12 лет. По достижении указанного возраста происходит замедление нарастания ДАД у женщин. После 16-летнего возраста ДАД снижается у обоих полов, но быстрее это происходит у мужчин [5].

В позднем подростковом возрасте мужчины имеют более высокие уровни и более резкие подъемы САД и ДАД, чем женщины. И наоборот, при достижении среднего возраста у женщин наблюдается более резкий подъем АД, который сохраняется на протяжении всей жизни [6].

Согласно данным исследования NHANES, у мужчин по сравнению с женщинами в возрасте 8-30 лет годовая частота перехода от оптимального АД (до 120/80 мм рт.ст.) к нормальному и высокому нормальному АД (120-139/80-89 мм рт.ст.), была в 2 раза выше, чем у женщин. У женщин старше 40 лет переход от оптимального к повышенному АД был молниеносным, тогда как у мужчин той же возрастной группы данный переход оставался стабильным [7]. Таким образом, распространенность АГ в более молодом возрасте выше среди мужчин, тогда как в более зрелом возрасте АГ преобладает среди женщин.

Регуляторы АД и их половые различия

Регуляция АД варьируется между мужчинами и женщинами, в особенности из-за половых различий, связанных с автономной нервной системой

и ренин-ангиотензин-альдостероновой системой (РААС) [8, 9].

Для взрослых мужчин и женщин с оптимальным АД характерна одинаковая автономная регуляция сердечно-сосудистой системы (ССС), хотя присутствуют различия в симпато-вагусном балансе. У нормотензивных женщин в пременопаузе может наблюдаться смещение в сторону вагусной регуляции, в то время как при наступлении климактерического периода сообщается об активации симпатического контура регуляции [10]. Также существуют различия во влиянии центральных и рефлекторных нейронов на ССС. У взрослых мужчин с АГ наблюдалась более низкая чувствительность барорецепторного рефлекса в сравнении с женщинами с АГ [10].

Половые гормоны играют важную роль в регуляции АД. Мужской половой гормон, тестостерон, ассоциирован с повышением АД, и вероятно, способствует увеличению сердечно-сосудистых рисков (ССР), наблюдаемых с возрастом у мужчин и женщин после менопаузы [2]. Такой эффект достигается преимущественной активацией Ang II-ACE-AT₁R пути, а именно повышением активности ренина в плазме крови, ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) и увеличением экспрессии ангиотензиногена и рецепторов 1 типа к ангиотензину 2 (AT₁R). Так, сдвигается баланс РААС и индуцируется вазоспазм и сосудистая дисфункция [9]. Эндогенный эстроген ассоциирован с более низким АД у женщин [2] за счет снижения активности ренина в плазме крови, АПФ, снижения экспрессии AT₁R и снижения продукции альдостерона. Установлено, что эстрогены способны увеличивать экспрессию ангиотензиногена. Однако в совокупности с ранее упомянутыми фактами, происходит сдвиг баланса РААС в сторону преимущественной активации Ang-(1-7)-ACE2-MasR-AT₂R пути, обеспечивая вазодилатацию через MasR напрямую или с помощью релиза оксида азота и снижение воспаления, тем самым предотвращая сосудистую дисфункцию [9]. Прогестерон же является конкурентным ингибитором минералокортикоидных рецепторов, что приводит к повышенному компенсаторному синтезу альдостерона для поддержания гомеостаза натрия, не вовлекая изменения уровня ренина или ангиотензина 2 в плазме крови. Известный пременопаузальный кардиопротективный эффект от эстрогенов может быть результатом описанного баланса РААС [9].

Половые различия ФР АГ

Важные половые различия традиционных факторов ССР отражены в литературе.

1. Дислипидемия. Дислипидемия широко распространена среди пациентов с АГ, в особенности среди женщин [11]. Обмен липидов и углеводов напрямую связан с уровнем гормонов. У женщин в период менопаузы общий уровень холестерина, липопротеинов низкой плотности, аполипопротеинов

и триглицеридов существенно повышается в плазме крови, а уровень липопротеинов высокой плотности снижается, что способствует атерогенному липидному профилю [12].

2. Ожирение и сахарный диабет (СД) 2 типа. Ожирение — частое явление у пациентов с АГ [13], чаще всего этими пациентами являются женщины [14]. Наличие СД 2 типа у женщин повышает риск развития ССЗ в 3,5 раза, в то время как у мужчин в 2-4 раза. Также риск развития фатальных ССС у женщин с СД 2 типа в 3 раза выше, чем у мужчин. В итоге наличие СД ограничивает кардиопротективный эффект у женщин в отношении развития ССЗ [15].

3. Гиподинамия. В исследовании ОРАСН, где оценивалась объективная физическая активность в совокупности с ССЗ, выяснилось, что более длительные периоды малоподвижного образа жизни у женщин связаны с более высокими рисками развития ССЗ, чем более короткие периоды малоподвижного образа жизни. Также ассоциация с длительным сидением и риском развития ССЗ была сильнее у женщин с лишним весом в сравнении с женщинами с нормальным индексом массы тела. Более того, чем старше была женщина, тем сильнее проявлялась данная ассоциация [16].

4. Обструктивное апноэ сна (ОАС). Данное заболевание чаще распространено среди мужчин [17], связано с отсутствием снижения АД во время сна или даже его повышением по отношению к дневным показателям. Ассоциация синдрома ОАС с АГ проявляется более грубыми структурными изменениями, интенсификацией сосудистой сенесцентности и дилатационным паттерном ремоделирования сосудов [18]. Проявляющиеся симптомы различаются между полами, у женщин клиническая картина ОАС менее типичная [17].

5. Стресс и депрессия. Более высокая частота и более значительное негативное воздействие депрессий отмечено у женщин [19]. Риск развития ССЗ у женщин с депрессией на 30-50% выше, чем у мужчин. Стресс и депрессию следует рассматривать как независимые ФР [19].

6. Табачный дым. На данный момент опубликовано недостаточно исследований о влиянии изменений в статусе курения на АД. Так, в индонезийском исследовании курение оказывало разное воздействие на курильщиков мужского и женского пола. У мужчин-курильщиков, которые увеличивали потребление сигарет в день, САД, ДАД и пульсовое давление были ниже в сравнении с некурящими мужчинами. В то время как женщины, которые увеличивали потребление сигарет в день, имели более высокие показатели САД и пульсового давления в сравнении с некурящими женщинами [20]. Женщины имеют большие риски развития ССЗ от курения в сравнении с мужчинами, возможно, вследствие развившегося дефицита эстрогенов [2].

7. Алкоголь. Опираясь на данные кохрановского исследования, высокие дозы алкоголя (>30 г) имеют бифазный эффект на АД. В первые 12 ч после употребления происходит снижение АД, а в последующие часы, т.е. >13 ч после употребления, наблюдается повышение АД [21]. Средний и высокий уровни потребления алкоголя (≥ 3 -4 доз алкоголя ("дринков") в день) ассоциированы с повышенным риском ССЗ [2].

8. Экологические факторы. Знаний о половых различиях в данной сфере недостаточно. Например, предполагается, что мелкие твердые частицы (PM 2.5) и диоксид серы являются сильными ФР АГ у женщин, в то время как диоксид азота и окись углерода — для мужчин [22, 23].

Между тем, наряду с перечисленными традиционными ФР, которые нашли отражение в клинических рекомендациях и рисковом шкалах, таких как SCORE, ASCVD, Qrisk, в литературе упоминаются и другие пол-специфичные факторы.

Специфичными факторами ССР у женщин являются:

1. Вес при рождении. Порог для представления о рисках АГ у женщин — это вес за пределами диапазона 2,5-3,5 кг. Низкая масса тела при рождении ($<2,5$ кг) связана с повышенным риском развития АГ. Высокая масса тела ($>3,5$ кг) связана с повышенным индексом массы тела у взрослых женщин, что ассоциировано с развитием СД 2 типа [24].

2. Возраст менархе. В недавнем метаанализе было установлено, что позднее менархе (≥ 16 лет в 16 исследованиях, >13 лет в 4 исследованиях) ассоциировано с высоким риском развития АГ в группе до 55 лет в развивающихся странах [25]. Также существуют данные, что раннее менархе (≤ 11 лет в 13 исследованиях, ≤ 13 лет в 4 исследованиях) также ассоциировано с высоким риском развития АГ в развитых странах [26]. Другое исследование 2022г показало, что риск ССЗ увеличивался на 10,6% на каждый год увеличения возраста наступления менархе. А каждая задержка менархе старше 15 лет на 1 год связана с увеличением распространенности АГ на 6,2% [27].

3. Менопауза и продолжительность репродуктивной жизни. Показано снижение риска ССЗ на 6,2% на каждый год увеличения возраста наступления менопаузы у женщин. Однако целесообразно не просто рассматривать возраст менархе и менопаузы, а считать продолжительность репродуктивной жизни. Идеальная продолжительность репродуктивной жизни во взаимосвязи с рисками ССЗ — это 32-34 года. Меньшие значения данного показателя связаны с повышением ССР, а большие, напротив, с его сокращением. Самый высокий риск развития АГ наблюдался у женщин с менархе в возрасте ≥ 17 лет и продолжительностью репродуктивной жизни ≤ 28 лет. Риск ССЗ снижается на 3,8% на каждый год увеличения репродуктивной продолжительности жизни [27].

4. Прием комбинированных оральных контрацептивов (КОК). Метаанализ 2022г показал, что прием КОК повышает частоту возникновения АГ в 1,44 раза в сравнении с теми, кто не использовал КОК. В то же время прием КОК был связан с увеличенной частотой инсульта в 2,08 раза [28]. Другой метаанализ 2017г показал, что риск АГ увеличивался на 13% на каждые 5 лет использования КОК. Повышение АД связано с концентрацией этинилэстрадиола, а новые КОК 3-го поколения содержат меньше этинилэстрадиола и связаны с менее выраженным влиянием на АД [29].

5. Синдром поликистозных яичников (СПКЯ). Женщины с СПКЯ имеют более высокий риск развития АГ, включая гипертензивные состояния беременных (ГСБ) [30]. Однако в другом метаанализе 2020г риск возникновения АГ у пациентов с СПКЯ в 1,7 раза был выше у женщин репродуктивного возраста, указывая на то, что после менопаузы наличие СПКЯ может не являться важным предрасполагающим фактором для развития АГ [31].

6. Отягощенный акушерский анамнез. В крупнейшем метаанализе 2022г установлено, что случайные потери беременности являются ФР ССЗ. Так, повторяющийся выкидыш увеличивал риск возникновения ишемической болезни сердца (ИБС) в 1,37 раза. Одно и более мертворождений увеличивали риск возникновения ССЗ в 1,41 раза, ИБС — в 1,51 раза и инсульта в 1,33 раза. Один или более индуцированных абортс повышали риск возникновения ССЗ в 1,04 раза [32].

7. ГСБ. Гестационная АГ и преэклампсия повышают риск развития АГ и ССЗ [33]. ГСБ также ассоциированы с деменцией, опираясь на данные недавнего метаанализа. Объединенный анализ показал, что риск деменции от всех причин выше на 38% у женщин с ГСБ в анамнезе, в сравнении с женщинами без ГСБ в анамнезе. Более того, женщины с ГСБ в анамнезе имели в 3 раза выше риск развития сосудистой деменции [34].

Помимо перечисленных ФР рекомендуется обращать внимание на наличие мигреней, которые чаще встречаются у женщин. Так, согласно недавнему финскому исследованию, риск развития АГ при наличии мигрени составлял от 9 до 35% в последующие 12-15 лет [35].

Протективным фактором в контексте рисков ССЗ является грудное вскармливание. В крупном метаанализе 2022г, куда было включено >1 млн женщин, установлено, что продолжительное грудное вскармливание, >12 мес., характеризовалось снижением риска развития ССЗ на 11%, ИБС на 14%, инсульта на 12%, фатальных сердечно-сосудистых событий на 17% [36].

Половые различия поражения органов-мишеней при АГ **Гипертрофия левого желудочка**

Гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ) является отличительным признаком гипертензивной болез-

ни сердца и влиятельным прогностическим маркером АГ.

В любом возрасте мужчины по сравнению с женщинами имеют более высокие абсолютные значения массы, толщины стенок и размеров полости левого желудочка (ЛЖ). Однако с возрастом и поправкой на размер тела, у женщин наблюдается более ускоренное увеличение толщины стенки ЛЖ, чем у мужчин, особенно, при наличии АГ. Концентрическое ремоделирование ЛЖ и, соответственно, сопровождаемая диастолическая дисфункция ЛЖ, более характерны для женщин, чем мужчин [37, 38]. Более того, у женщин ГЛЖ менее поддается коррекции антигипертензивным лечением в сравнении с мужчинами. Наличие ГЛЖ у женщин с АГ нивелирует их меньший ССР по отношению к мужчинам [38].

Состояние сосудов при АГ у мужчин и женщин

Существуют пол-специфические признаки сосудистой дисфункции. Так, у женщин с АГ, в отличие от мужчин, аугментационное давление, периферическое сосудистое сопротивление, скорость пульсовой волны в аорте были значительно увеличены. Более резкое нарастание периферической сосудистой резистентности наблюдается с возрастом у женщин, в особенности, при наличии АГ [39].

Гипертензивная нефропатия

На сегодняшний день существуют убедительные данные о влиянии пола на развитие и прогрессирование гипертензивной нефропатии. У мужчин с АГ уровень альбуминурии выше, чем у женщин с АГ, в то время как уровень креатинина в плазме крови был сопоставим у обоих полов [40], снижение АД вследствие антигипертензивной терапии приводило к снижению уровня альбуминурии у мужчин и женщин, однако абсолютный показатель оставался выше у мужчин. Более того, было зафиксировано, что скорость прогрессирования хронической болезни почек выше у женщин с АГ, чем у мужчин с АГ. Так, женщинам с АГ чаще ставили диагноз хронической болезни почек в сравнении с мужчинами с АГ [40].

Кардиоваскулярный прогноз у мужчин и женщин с АГ

Отчет 2019г по исследованию глобального бремени болезней подтвердил, что повышенное САД является наиболее важным ФР смерти мужчин во всем мире и уступает только курению [1]. Стоит отметить, что САД является сильным ФР инфаркта миокарда, снижения когнитивных способностей и деменции [3, 4, 34]. При инвазивном измерении САД на аорте у женщин выше на 4,4 мм рт.ст. в сравнении с мужчинами при одинаковых показателях САД, измеренных неинвазивно манжетой. Вероятно, женщины могут подвергаться более высокому риску, связанному с АД, чем это оценивается по измерениям манжеты [41]. В то же время, несмотря на общепринятый порог САД >140 мм рт.ст.

для диагноза АГ, в последнее время установлено, что риск развития ССЗ у женщин возрастает, начиная с показателей САД от 100 мм рт.ст. в манжете, включая риск инфаркта миокарда и хронической сердечной недостаточности от 110 мм рт.ст., а инсульта — от 120 мм рт.ст. [3, 4].

Половые различия антигипертензивного лечения

Эффективность антигипертензивного лечения

Имеются исследования, демонстрирующие явное несоответствие в назначении антигипертензивной терапии между мужчинами и женщинами, наличие гендерных предубеждений в отношении режима и интенсивности лечения, которые потенциально усиливаются с возрастом и должны учитываться при лечении пациентов разных полов с АГ. В когорте исследования EPIC Norfolk женщины реже получали антигипертензивную терапию, чем мужчины, несмотря на сопоставимое АД [42]. В исследовании MESA показатели контроля АГ были ниже у женщин, и этот пробел в лечении увеличивался с возрастом [43]. Худший контроль АД и более редкое назначение антигипертензивной терапии у женщин сохраняются, несмотря на то, что данная когорта более комплаентна к лечению, чем мужчины [44]. Возможно, одной из причин различий в исходах может являться половая дифференциация структуры назначаемых фармакологических препаратов для терапии АГ. Так, установлено, что женщинам чаще назначают диуретики, бета-блокаторы и блокаторы рецепторов ангиотензина, в то время как мужчинам — ингибиторы АПФ (иАПФ) и блокаторы кальциевых каналов (БКК). У обоих полов с возрастом увеличивалось назначение диуретиков и бета-блокаторов, в то время как назначение иАПФ, блокаторов рецепторов ангиотензина и БКК уменьшалось [45].

Для оценки половых различий ответа на лечение наиболее мощным ингибитором РААС периндоприлом в различных возрастных категориях у женщин и мужчин были использованы индивидуальные данные пациентов из исследований EUROPA, PROGRESS и ADVANCE [46]. Периндоприл эффективно снижал АД во всех изучаемых группах, хотя отмечено, что тенденция к меньшему снижению АД наблюдалась с возрастом как у мужчин, так и у женщин. Ограничением указанного исследования является тот факт, что эффекты периндоприла изучались независимо от того, назначался ли он в комбинации с другими агентами, влияющими на АД, включая тиазидные диуретики.

В современной литературе недостаточная представленность женщин в крупных исследованиях по эффективности гипотензивной терапии обсуждается в качестве еще одной возможной причины ограниченного контроля АД у данной категории пациентов [44]. Между тем, в исследовании FORSAGE женщины-участницы исследования составили 66,4%

от общего числа включенных лиц с АГ [47]. Перевод на фиксированную комбинацию (ФК) периндоприл аргинин/индапамид (Нолипрел А Би форте) сопровождался статистически значимым снижением АД уже на второй неделе лечения. Через 3 мес. достижение целевого АД (<140/90 мм рт.ст.) отмечено во всех группах, одновременно с улучшением комплаенса к терапии. Вместе с тем считаем важным отметить, что когорта участников обсуждаемого исследования имела склонность к повышенной массе тела, В целом такая тенденция свойственна женщинам постменопаузального возраста, что может объяснять необходимость многокомпонентной гипотензивной терапии, включающей 3 и более антигипертензивных агентов, у ряда лиц.

В исследовании PETRA, где 47,6% участников протокола составляли женщины, а 31,7% обследованных имели ожирение, оценивалась эффективность трехкомпонентной ФК амлодипин/индапамид/периндоприл [48]. Доказано, что применение данной ФК не только позволяет эффективно контролировать АД, но и улучшить метаболические параметры пациентов с АГ в части контроля углеводного и жирового обмена. Антигипертензивная эффективность, благоприятный метаболический профиль и хорошая переносимость трехкомпонентной комбинации амлодипин/индапамид/периндоприл, установленные в исследовании PETRA, ранее были также подтверждены в протоколах PAINТ и PIANIST [49, 50]. Дополнительным аргументом к мощному антигипертензивному действию в пользу выбора такой комбинации препаратов, является уменьшение риска развития сердечно-сосудистых осложнений. В пользу чего свидетельствуют результаты подисследования ADVANCE-CCB, в котором снижение риска смерти было более выраженным у пациентов, получавших БКК в виде дополнения к базовой терапии периндоприлом и индапамидом, по сравнению с его отсутствием [51].

Побочные эффекты антигипертензивных препаратов

Обычно женщины чаще сообщают о побочных эффектах антигипертензивного лечения, в отличие от мужчин. Более того, женщины чаще испытывают гипонатриемию, гипокалиемию и аритмию во время лечения диуретиками, отеки при приеме дигидропи-

ридиновых БКК и сухой кашель при приеме иАПФ, в то время как у мужчин чаще наблюдаются приступы подагры при лечении диуретиками. Сексуальная дисфункция регистрируется практически только у мужчин во время приема бета-блокаторов, хотя может быть и у женщин при приеме тиазидных диуретиков, бета-блокаторов и препаратов центрального действия [10].

Обсуждая безопасность антигипертензивной терапии, необходимо отметить, что как показано в ранее упоминавшемся исследовании PETRA применение ФК амлодипина/индапамида/периндоприла было связано с крайне редкими побочными эффектами (0,02-0,07%), что свидетельствует о благоприятном профиле ФК амлодипина/индапамида/периндоприла, что позволяет эффективно и безопасно решить проблему контроля АГ [47].

Заключение

За последние десятилетия знания о половых различиях АГ значительно расширились, но огромная часть этих знаний ожидает клинического применения. Внедрение дифференцированного подхода, связанного с оценкой рисков АГ и ее осложнений, регулирующей АД, в клинический инструментарий должно улучшить профилактику ССЗ. Лучшее информирование медицинских работников об известных половых различиях в эффективности и побочных эффектах антигипертензивных препаратов может обеспечить оптимизацию лечения и улучшить приверженность к терапии среди пациентов.

Однако сохраняются важные пробелы в знаниях, связанных с профилактикой повреждения органов-мишеней при АГ. Выявление основных механизмов развития сердечно-сосудистого поражения органов у мужчин и женщин может привести к новым стратегиям в профилактике прогрессирования ССЗ. Наконец, будущие клинические исследования должны изучить, может ли использование пороговых значений АД и целевых показателей в лечении АГ для каждого пола улучшить прогноз ССЗ.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

1. GBD 2019 Risk Factors Collaborators. Global burden of 87 risk factors in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the global burden of disease study 2019. *Lancet*. 2020;396:1223-49. doi:10.1016/S0140-6736(20)30752-2.
2. Colafella KMM, Denton KM. Sex-specific differences in hypertension and associated cardiovascular disease. *Nat Rev Nephrol*. 2018;14:185-201. doi:10.1038/nrneph.2017.189.
3. Kringeland E, Tell GS, Midtbo H, et al. Stage 1 hypertension, sex, and acute coronary syndromes during midlife: the Hordaland health study. *Eur J Prev Cardiol*. 2022;29:147-54. doi:10.1093/eurjpc/zwab068.
4. Ji H, Niiranen TJ, Rader F, et al. Sex differences in blood pressure associations with cardiovascular outcomes. *Circulation*. 2021;143:761-3. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.049360.
5. O'Keeffe LM, Simpkin AJ, Tilling K, et al. Sex-specific trajectories of measures of cardiovascular health during childhood and adolescence: a prospective cohort study. *Atherosclerosis*. 2018;278:190-6. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2018.09.030.
6. Shen W, Zhang T, Li S, et al. Race and sex differences of long-term blood pressure profiles from childhood and adult hypertension: the Bogalusa heart study. *Hypertension*. 2017;70:66-74. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.09537.
7. Hardy ST, Holliday KM, Chakladar S, et al. Heterogeneity in blood pressure transitions over the life course: age-specific emergence of racial/ethnic and sex disparities in the United States. *JAMA Cardiol*. 2017;2:653-61. doi:10.1001/jamacardio.2017.0652.
8. Wenger NK, Arnold A, Bairey Merz CN, et al. Hypertension across a woman's life cycle. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71:1797-813. doi:10.1016/j.jacc.2018.02.033.

9. Medina D, Mehay D, Arnold AC. Sex differences in cardiovascular actions of the renin-angiotensin system. *Clin Auton Res.* 2020;30(5):393-408. doi:10.1007/s10286-020-00720-2.
10. Philbois SV, Facioli TP, Gastaldi AC, et al. Important differences between hypertensive middle-aged women and men in cardiovascular autonomic control—a critical appraisal. *Biol Sex Differ.* 2021;12:11. doi:10.1186/s13293-020-00355-y.
11. Soriano-Maldonado C, Lopez-Pineda A, Orozco-Beltran D, et al. Gender Differences in the Diagnosis of Dyslipidemia: ESCARVAL-GENERO. *Int J Environ Res Public Health.* 2021;18(23):12419. doi:10.3390/ijerph182312419.
12. Torosyan N, Visrodia P, Torbati T, et al. Dyslipidemia in midlife women: Approach and considerations during the menopausal transition. *Maturitas.* 2022;166:14-20. doi:10.1016/j.maturitas.2022.08.001.
13. de Simone G, Mancusi C, Izzo R, et al. Obesity and hypertensive heart disease: focus on body composition and sex differences. *DiabetolMetabSyndr.* 2016;8:79. doi:10.1186/s13098-016-0193-x.
14. Mancusi C, Gerdtts E, Losi MA, et al. Differential effect of obesity on prevalence of cardiac and carotid target organ damage in hypertension (the Campania salute network). *Int J Cardiol.* 2017;244:260-4. doi:10.1016/j.ijcard.2017.06.045.
15. Glovac D, Fan W, Wong ND. Epidemiology of Diabetes Mellitus and Cardiovascular Disease. *CurrCardiol Rep.* 2019;21(4):21. doi:10.1007/s11886-019-1107-y.
16. Belletiere J, LaMonte MJ, Evenson KR, et al. Sedentary behavior and cardiovascular disease in older women: The Objective Physical Activity and Cardiovascular Health (OPACH) Study. *Circulation.* 2019;139(8):1036-46. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.035312.
17. Kumar S, Anton A, D'Ambrosio CM. Sex Differences in Obstructive Sleep Apnea. *Clin Chest Med.* 2021;42(3):417-25. doi:10.1016/j.ccm.2021.04.004.
18. Brodovskaya TO, Grishchenko OO, Grishina IF, et al. Duo syndromes — obstructive sleep apnea and hypertension. Focus on early vascular aging. *Practical Medicine.* 2019;17(2):34-41 doi:10.32000/2072-1757-2019-2-37-41.
19. Del-Sueldo MA, Mendonça-Rivera MA, Sánchez-Zambrano MB, et al. Clinical practice guideline of the Interamerican Society of Cardiology on primary prevention of cardiovascular disease in women. *Arch Cardiol Mex.* 2022;92(Supl 2):1-68. doi:10.24875/ACM.22000071.
20. Andriani H, Kosasih RI, Putri S, et al. Effects of changes in smoking status on blood pressure among adult males and females in Indonesia: a 15-year population-based cohort study. *BMJ Open.* 2020;10(4):e038021. doi:10.1136/bmjopen-2020-038021.
21. Tasnim S, Tang C, Musini VM, et al. Effect of alcohol on blood pressure. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;7(7):CD012787. doi:10.1002/14651858.CD012787.pub2.
22. Wu Y, Ye Z, Fang Y. Spatial analysis of the effects of PM_{2.5} on hypertension among the middle-aged and elderly people in China. *Int J Environ Health Res.* 2021;31:729-40. doi:10.1080/09603123.2019.1682528.
23. Liu YR, Dong JY, Zhai GY. Association between air pollution and hospital admissions for hypertension in Lanzhou, China. *Environ Sci Pollut Res.* 2022;29:11976-89. doi:10.1007/s11356-021-16577-5.
24. Zhang Y, Liang J, Liu Q, et al. Birth Weight and Adult Obesity Index in Relation to the Risk of Hypertension: A Prospective Cohort Study in the UK Biobank. *Front Cardiovasc Med.* 2021;8:637437. doi:10.3389/fcvm.2021.637437.
25. Wang G, Shao W, Chen X, et al. Age at menarche and its association with blood pressure in adult women of developing countries: a systematic review and meta-analysis. *AnnHumBiol.* 2023;50(1):126-35. doi:10.1080/03014460.2023.2184866.
26. Bubach S, De Mola CL, Hardy R, et al. Early menarche and blood pressure in adulthood: systematic review and meta-analysis. *J PublicHealth (Oxf).* 2018;40(3):476-84. doi:10.1093/pubmed/idx118.
27. Chen L, Hu Z, Wang X, et al. Age at Menarche and Menopause, Reproductive Lifespan, and Risk of Cardiovascular Events Among Chinese Postmenopausal Women: Results From a Large National Representative Cohort Study. *Front Cardiovasc Med.* 2022;9:870360. doi:10.3389/fcvm.2022.870360.
28. Zuhaira UA, Pamungkasari EP, Widyaniingsih V. Meta-Analysis the Effect of Oral Combination Contraceptive on Hypertension and Stroke. *JMCH.* 2022;7(5):520-31.
29. Liu H, Yao J, Wang W, et al. Association between duration of oral contraceptive use and risk of hypertension: A meta-analysis. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2017;19(10):1032-41. doi:10.1111/jch.13042.
30. Wu CH, Chiu LT, Chang YJ, et al. Hypertension Risk in Young Women With Polycystic Ovary Syndrome: A Nationwide Population-Based Cohort Study. *Front Med (Lausanne).* 2020;7:574651. doi:10.3389/fmed.2020.574651.
31. Amiri M, Ramezani Tehrani F, Behboudi-Gandevani S, et al. Risk of hypertension in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review, meta-analysis and meta-regression. *Reprod Biol Endocrinol.* 2020;18(1):23. doi:10.1186/s12958-020-00576-1.
32. Kyriacou H, Al-Mohammad A, Muehlschlegel C, et al. The risk of cardiovascular diseases after miscarriage, stillbirth, and induced abortion: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J Open.* 2022;2(5):oeac065. doi:10.1093/ehjopen/oeac065.
33. Khosla K, Heimberger S, Nieman KM, et al. Long-Term Cardiovascular Disease Risk in Women After Hypertensive Disorders of Pregnancy: Recent Advances in Hypertension. *Hypertension.* 2021;78(4):927-35. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.121.16506.
34. Schliep KC, Mclean H, Yan B, et al. Association Between Hypertensive Disorders of Pregnancy and Dementia: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Hypertension.* 2023;80(2):257-67. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.122.19399.
35. Entonen AH, Suominen SB, Sillanmäki LH, et al. Prevalent migraine as a predictor of incident hypertension. *Eur J Public Health.* 2022;32(2):297-301. doi:10.1093/eurpub/ckab219.
36. Tschiderer L, Seekircher L, Kunutsor SK, et al. Breastfeeding Is Associated With a Reduced Maternal Cardiovascular Risk: Systematic Review and Meta-Analysis Involving Data From 8 Studies and 1 192 700 Parous Women. *J Am Heart Assoc.* 2022;11(2):e022746. doi:10.1161/JAHA.121.022746.
37. Merz AA, Cheng S. Sex differences in cardiovascular ageing. *Heart.* 2016;102(11):825-31. doi:10.1136/heartjnl-2015-308769.
38. Gerdtts E, Regitz-Zagrosek V. Sex differences in cardiometabolic disorders. *Nat Med.* 2019;25:1657-66. doi:10.1038/s41591-019-0643-8.
39. Nardin C, Maki-Petaja KM, Miles KL, et al. Cardiovascular Phenotype of Elevated Blood Pressure Differs Markedly Between Young Males and Females: The Enigma Study. *Hypertension.* 2018;72(6):1277-84. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11975.
40. Sullivan JC, Gillis EE. Sex and gender differences in hypertensive kidney injury. *Am J PhysiolRenalPhysiol.* 2017;313(4):F1009-F1017. doi:10.1152/ajprenal.00206.2017.
41. Picone DS, Stoneman E, Cremer A, et al. Sex Differences in Blood Pressure and Potential Implications for Cardiovascular Risk Management. *Hypertension.* 2023;80(2):316-24. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.122.19693.
42. Pana TA, Luben RN, Mamas MA, et al. Long-Term Prognostic Impact of Sex-specific Longitudinal Changes in Blood Pressure. The EPIC-Norfolk Prospective Population Cohort Study. *Eur J PrevCardiol.* 2022;29(1):180-91. doi:10.1093/eurjpc/zwab104.
43. Osude N, Durazo-Arvizu R, Markossian T, et al. Age and sex disparities in hypertension control: The multi-ethnic study of atherosclerosis (MESA). *Am J PrevCardiol.* 2021;8:100230. doi:10.1016/j.ajpc.2021.100230.
44. Tamargo J, Caballero R, Mosquera ED. Sex and gender differences in the treatment of arterial hypertension. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2023;16(4):329-47. doi:10.1080/17512433.2023.2189585.
45. Wallentin F, Wettermark B, Kahan T. Drug treatment of hypertension in Sweden in relation to sex, age, and comorbidity. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2018;20(1):106-14. doi:10.1111/jch.13149.
46. Schreuder MM, MirabitoColafella KM, Boersma E, et al. The effect of age on blood pressure response by 4-week treatment perindopril: A pooled sex-specific analysis of the EUROPA, PROGRESS, and ADVANCE trials. *Clin Transl Sci.* 2021;14(6):2193-9. doi:10.1111/cts.13076.
47. Glezer MG; FORSAGE Investigators. Antihypertensive Effectiveness of Perindopril Arginine and Indapamide Single-Pill Combination According to Body Mass Index: Findings from the FORSAGE Study. *CardiolTher.* 2020;9(1):139-52. doi:10.1007/s40119-020-00162-x.
48. Privalova EV, Lishuta AS. Antihypertensive Efficacy of a Triple Fixed-Dose Combination of Perindopril, Indapamide, and Amlodipine: Clinical Effectiveness in Ambulatory Practice (Results of the PETRA Study). *Kardiologiya.* 2018;58(11):63-71. (In Russ.) Привалова Е.В., Лишута А.С. Антигипертензивная эффективность трехкомпонентной фиксированной комбинации периндоприла, индапамида и амлодипина: клиническая эффективность в амбулаторной практике (обсуждение результатов исследования PETRA.). *Кардиология.* 2018;58(11):63-71. doi:10.18087/cardio.2018.11.10199.
49. Páll D, Szántó I, Szabó Z. Triple combination therapy in hypertension: the antihypertensive efficacy of treatment with perindopril, amlodipine, and indapamide SR. *Clin Drug Investig.* 2014;34(10):701-8. doi:10.1007/s40261-014-0223-0.
50. Tóth K. PIANIST Investigators. Antihypertensive efficacy of triple combination perindopril/indapamide plus amlodipine in high-risk hypertensives: results of the PIANIST study (Perindopril-Indapamide plus Amlodipine in high risk hypertensive patients). *Am J Cardiovasc Drugs.* 2014;14(2):137-45. doi:10.1007/s40256-014-0067-2.
51. Chalmers J, Arima H, Woodward M, et al. Effects of combination of perindopril, indapamide, and calcium channel blockers in patients with type 2 diabetes mellitus: results from the Action In Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron Controlled Evaluation (ADVANCE) trial. *Hypertension.* 2014;63(2):259-64. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.02252.