

А.В. Бильченко, д.м.н., профессор, Харьковская медицинская академия последипломного образования

# Лечение артериальной гипертензии у женщин

**В большинстве случаев сердечно-сосудистый риск у женщин недооценивается, и данная ситуация объясняется существованием стереотипа, навязанного эпидемиологическими исследованиями, показавшими, что в среднем сердечно-сосудистый риск выше у мужчин, чем у женщин. В представлении большинства врачей артериальной гипертензией (АГ) высокого сердечно-сосудистого риска – это курящий мужчина старше 50 лет с абдоминальным ожирением. Однако в индустриально развитых странах мужчины чаще умирают от онкопатологии, в то время как основной причиной смерти у женщин являются сердечно-сосудистые заболевания: 55% женщин умирают от сердечно-сосудистых заболеваний и только 3% – вследствие рака груди.**

В среднем сердечно-сосудистые заболевания развиваются у женщин на 10 лет позже, чем у мужчин, у которых сердечно-сосудистый риск линейно увеличивается с возрастом. Напротив, у женщин особенно значительно частота сердечно-сосудистых заболеваний увеличивается в возрасте 45-54 года, то есть сразу после наступления менопаузы.

Так, риск развития инсульта, который в среднем возрасте у женщин ниже, чем у мужчин, увеличивается в течение 10 лет после наступления менопаузы в два раза, превышая риск развития этого события у мужчин аналогичного возраста. Полагают, что раннее наступление менопаузы может увеличивать риск развития инсульта, однако это предположение до настоящего времени не нашло четких подтверждений.

Следует отметить, что в последние годы наблюдается рост сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности среди женщин всех возрастных групп, и причиной этого является все более широкая распространенность среди них факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (дислипидемия, недостаточная физическая активность, ожирение, сахарный диабет (СД), курение), которая значительно увеличивается у пожилых (рис. 1).

Некоторые из перечисленных факторов риска, такие как проатерогенные изменения липидного спектра, являются прямым следствием гормональных изменений, наблюдающихся у женщин в постменопаузальном периоде.

Частота развития СД с возрастом увеличивается более значительно у женщин, чем у мужчин, вследствие чего у пожилых женщин это заболевание встречается намного чаще, чем у мужчин этой же возрастной группы. Повышение уровня тестостерона у женщин в постменопаузальном периоде приводит к увеличению риска развития СД, в то время как у мужчин наблюдается его снижение. Показано также, что гестационный диабет увеличивает риск развития СД в последующем.

По данным исследования EUROASPIRE III, у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) частота выявляемости СД среди мужчин и женщин одинакова, при этом риск развития инфаркта миокарда и смерти от ИБС значительно выше у женщин. Метаанализ 22 исследований подтвердил, что относительный риск смертности от ИБС среди больных СД на 50% выше у женщин по сравнению с мужчинами.

Одной из причин частого развития СД в постменопаузальном периоде, помимо гормональных изменений, является высокая частота абдоминального ожирения, которое значительно чаще выявляется у женщин с ИБС, чем у мужчин (рис. 2).

В свою очередь абдоминальное ожирение является независимым предиктором сердечно-сосудистых катастроф у женщин: повышение индекса массы тела более 25 кг/м<sup>2</sup> приводит к увеличению сердечно-сосудистой смертности на 59%.

Еще одним важным фактором риска является курение. С середины 80-х годов прошлого века распространенность курения среди мужчин и женщин практически сравнялась, однако сердечно-сосудистый риск, связанный с курением, значительно выше у женщин, чем у мужчин, независимо от возраста. Кроме того, сердечно-сосудистый риск существенно увеличивается у курящих женщин при использовании пероральных контрацептивов, поскольку в этих случаях курение препятствует компенсаторной выработке антитромбина III, нивелирующего прокоагулянтный эффект пероральных контрацептивов.

## Артериальная гипертензия и эндогенные эстрогены

До наступления менопаузы показатели артериального давления (АД) у женщин в среднем ниже, чем у мужчин аналогичного возраста, что объясняют вазодилатирующим эффектом эндогенных эстрогенов. АД имеет обратную корреляцию с концентрацией эстрогенов в крови, и его уровень минимален, при максимальных концентрациях 17β-эстрадиола. В экспериментальных работах было показано, что эстрадиол регулирует тонус сосудов за счет эндотелийзависимой вазодилатации, повышения биодоступности NO, ингибирования роста гладкомышечных

клеток и локальной сосудистой ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), а также системы эндотелина и симпатической нервной системы. Гораздо меньшее количество информации накоплено в отношении работы этих механизмов в организме человека.

На сегодня известно, что классические сердечно-сосудистые факторы риска оказывают ингибирующее влияние на регуляцию эстрогенами сосудистого тонуса. С увеличением возраста снижение продукции эндогенных эстрогенов после менопаузы сопровождается повышением АД. Кроме того, двустороннее удаление яичников сопровождается повышением АД в течение нескольких недель. У женщин с гипострогемией в пременопаузальном периоде выше риск развития АГ, ИБС и сердечно-сосудистых катастроф.

Установлено, что лечение 17β-эстрадиолом женщин с овариальной недостаточностью в раннем постменопаузальном периоде приводит к снижению у них АД, при этом показано, что сублингвальный прием 17β-эстрадиола, приводящий к снижению АД у пациенток с АГ в постменопаузе, не снижает АД у женщин с нормотензией.

Еще один важный эффект эстрогенов – нефропротекторный, заключающийся в замедлении снижения скорости клубочковой фильтрации у женщин до наступления менопаузы по сравнению с мужчинами аналогичного возраста. Экспериментально установлено, что 17β-эстрадиол обладает способностью ингибировать пролиферацию мезангиальных клеток клубочков, а также снижать активность компонентов РААС: ангиотензинпревращающего фермента и экспрессию ангиотензиновых рецепторов I типа. У пациенток, перенесших овариэктомию, наблюдается ускоренное снижение скорости клубочковой фильтрации.

Следующий механизм развития гипертензии у женщин в постменопаузальном периоде – повышение чувствительности к соли, которое приводит к нарушению взаимоотношения «АД-натрийурез»: для достижения необходимой экскреции соли требуется более высокий уровень давления. Этот процесс также регулируется РААС и эндотелием. Снижение синтеза эндогенных эстрогенов является одним из факторов, приводящих к уменьшению вазодилататорного потенциала почечного кровообращения в ответ на солевую нагрузку. После хирургической менопаузы развивается натрийзависимая гипертензия у женщин, которые до этого имели нормальный ответ на солевую нагрузку. С другой стороны, трансдермальное введение 17β-эстрадиола эффективно устраняло чувствительность к соли у постменопаузальных женщин.

В целом эндогенные эстрогены являются важными модуляторами системной и почечной гемодинамики и прежде всего регуляции солевого баланса и, соответственно, снижение их выработки приводит к развитию натрийзависимой постменопаузальной АГ.

## Артериальная гипертензия у женщин

Риск развития гипертензии после менопаузы возрастает в 2 раза. Как раннее наступление менопаузы, так и длительный постменопаузальный период увеличивают риск развития АГ, и около 75% женщин в постменопаузальном периоде страдают от этого заболевания. По данным популяционных исследований, особенно высока распространенность АГ среди женщин старше 60 лет, а после 70 лет распространенность АГ в женской популяции является более высокой по сравнению с таковой в аналогичной возрастной группе мужчин. При этом у женщин преимущественно выявляется повышение систолического и пульсового давления, что определяет большую распространенность среди них изолированной систолической гипертензии по сравнению с мужчинами. Следует учитывать, что систолическое АД – более мощный предиктор сердечно-сосудистых катастроф, чем диастолическое.

Частота развития связанных с АГ сердечно-сосудистых событий у женщин в постменопаузальном периоде значительно выше, чем у мужчин аналогичного возраста. У женщин в возрасте 40-69 лет увеличение систолического АД на каждые 20 мм рт. ст. ассоциируется с удвоением риска смерти от инсульта, ИБС или других сосудистых катастроф.



А.В. Бильченко

Еще одним важным аспектом развития АГ у женщин является повышение АД при приеме пероральных контрацептивов. По данным проспективного когортного исследования, включившего 68 297 здоровых медсестер в постменопаузальном периоде, относительный риск развития АГ среди принимавших пероральные контрацептивы был на 80% выше по сравнению с теми, кто не использовал эти препараты. Очевидно, что роль приема пероральных контрацептивов в развитии АГ в постменопаузальном периоде высока, однако до настоящего времени не изучена.

С другой стороны, назначение заместительной гормональной терапии (ЗГТ) женщинам в постменопаузальном периоде способствует улучшению качества жизни, устраняя вазомоторные симптомы, чувство тревоги и депрессию – симптомы, обусловленные возрастными изменениями гормонального фона. При длительном применении ЗГТ оказывает важный положительный эффект, замедляя развитие остеопороза у пожилых женщин. Это подтвердили и результаты исследования Women's Health Initiative, продемонстрировавшие достоверное уменьшение частоты переломов различной локализации у женщин, получающих ЗГТ.

ЗГТ остается золотым стандартом лечения симптомов менопаузы, однако частота ее назначения в последнее время снижается, что связано с опасениями врачей и пациенток в отношении увеличения риска развития серьезных побочных эффектов.

Системный метаанализ подтвердил, что ЗГТ способствует уменьшению частоты переломов, однако при этом приводит к увеличению количества инсультов, тромбозов, обострений и случаев желчнокаменной болезни. Комбинация эстрогена с прогестинном увеличивает

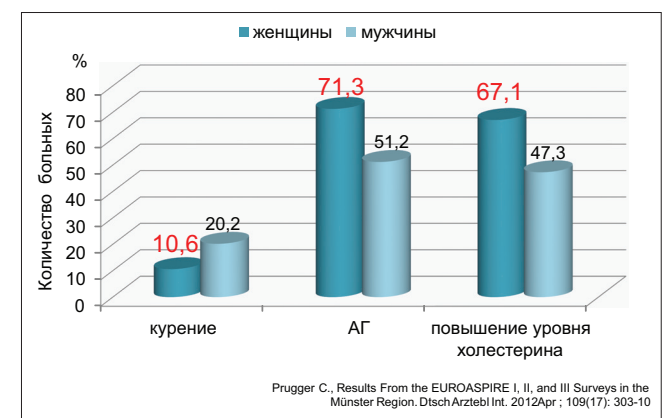


Рис. 1. Различия в выявляемости курения, АГ и повышения уровня холестерина у женщин и мужчин с ИБС (исследование EUROASPIRE III)

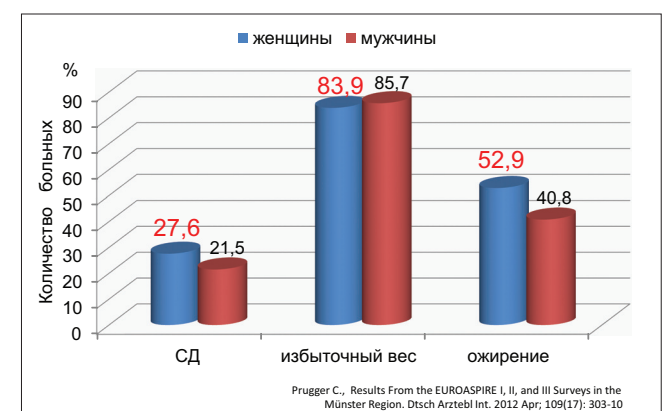


Рис. 2. Различия в выявляемости СД, избыточного веса и абдоминального ожирения у женщин и мужчин с ИБС (исследование EUROASPIRE III)

частоту развития рака груди и деменции, в то время как монотерапия эстрогеном снижает риск рака груди.

В настоящее время продолжается дискуссия о влиянии ЗГТ на сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность у женщин. Противоречивые результаты получены относительно влияния ЗГТ на АГ. В исследовании Baltimore Longitudinal Study on Aging у нормотензивных женщин применение ЗГТ привело к достоверно меньшему повышению систолического АД (1,6 мм рт. ст.) по сравнению с женщинами, не принимавшими гормоны (8,9 мм рт. ст.). Противоположные результаты продемонстрированы в исследовании Women's Health Initiative's с участием почти 100 тыс. женщин, в ходе которого применение ЗГТ привело к увеличению частоты развития АГ на 25%. Однако в плацебо-контролируемом исследовании, включившем 16 608 пациенток, комбинированная гормональная терапия обусловила повышение систолического АД всего на 1 мм рт. ст. в сравнении с плацебо.

В целом применение ЗГТ оказывает незначительное влияние на АД у женщин в постменопаузальном периоде.

На основании полученных результатов было высказано предположение о том, что не возраст женщин, а время от наступления менопаузы может быть более важным предиктором неблагоприятных кардиоваскулярных исходов при применении ЗГТ. Это предположение подтверждается результатами анализа исследования Nurses' Health Study, которые показали, что риск развития инфаркта миокарда не увеличивается у женщин при раннем начале ЗГТ после менопаузы. Детальный анализ исследований HERS и Women's Health Initiative позволил выявить, что большинство женщин начинали получать ЗГТ через много лет после наступления менопаузы, а средний возраст женщин, у которых была начата терапия, составил около 65 лет. К этому времени жесткость стенки артерий уже была увеличена вследствие снижения концентрации или отсутствия эндогенных эстрогенов, продолжительность которого зависит от периода жизни, времени от начала менопаузы и длительности атеросклеротического процесса. Было высказано предположение о том, что ЗГТ может быть более эффективна в отношении снижения кардиоваскулярного риска при ее ранней инициации, сразу после уменьшения выработки эндогенных эстрогенов. По данным исследования Women's Health Initiative, у женщин, которые начали получать ЗГТ вскоре после наступления менопаузы отмечалась тенденция к уменьшению сердечно-сосудистой заболеваемости, а у начавших получать ЗГТ спустя длительное время после наступления менопаузы наблюдалась тенденция к увеличению этого показателя. Имеющиеся данные показывают, что ЗГТ у женщин не уменьшает кардиоваскулярный риск, но, по-видимому, и не увеличивает его, если назначается в первые 5 лет после наступления менопаузы.

Для проверки данной гипотезы были начаты два исследования – Kronos Early Estrogen Prevention Study (KEEPS) и Early versus Late Intervention Trial with Estradiol (ELITE) Study, которые продолжаются в настоящее время.

Сегодня отсутствуют четкие рекомендации в отношении проведения гормональной терапии при снижении продукции эстрогенов у женщин в постменопаузальном периоде. ЗГТ может проводиться у более молодых женщин в перименопаузальном периоде, имеющих

соответствующую симптоматику, при этом следует учитывать влияние ЗГТ на развитие АГ.

У женщин в пери- и постменопаузальном периоде необходимо оценивать степень кардиоваскулярного риска и рекомендовать отказ от курения, увеличение физической активности, снижение веса и ограничение приема алкоголя в низких дозах.

До назначения пероральных контрацептивов следует тщательно собирать анамнез, учитывая, что эти препараты не назначают курящим женщинам старше 35 лет вне зависимости от стажа курения. Необходимо также помнить, что у женщин, принимающих пероральные контрацептивы, содержащие менее 35 мкг этинилэстрадиола, отмечается значительное увеличение уровня фибриногена и фибринопептида А – как у курящих, так и некурящих. Этот факт следует учитывать в комплексной оценке возможных рисков, сопряженных с назначением гормональной терапии в каждой конкретной ситуации. Неосложненный СД или дислипидемия не являются прямыми противопоказаниями для назначения ЗГТ.

### Лечение артериальной гипертензии у женщин

АГ хуже контролируется у женщин по сравнению с мужчинами, несмотря на то что приверженность к терапии выше у представительниц женского пола. По данным Фрамингемского исследования, контроль АД (систолическое АД менее 140 мм рт. ст. и диастолическое АД менее 90 мм рт. ст.) в популяции одинаков у женщин и мужчин в возрасте до 60 лет и значительно хуже у женщин старше 80 лет (рис. 3).

В то же время у женщин при высоком нормальном АД или при мягкой гипертензии и умеренном риске для нормализации АД может быть достаточно ограничения содержания соли в пище ввиду их высокой чувствительности к соли, роли натрийзависимых механизмов в развитии АГ у женщин в постменопаузе и данных о том, что ограничение соли более эффективно снижает АД у женщин по сравнению с мужчинами.

Остается неясной причина худшего контроля АД у пожилых женщин: резистентность к препаратам вследствие биологических различий или же неправильный выбор терапии. По данным того же исследования, женщинам в 2 раза чаще назначались тиазидные диуретики (38 и 23% соответственно).

Аналогичные данные получены в исследовании EUROASPIRE III, в котором контроль АД достигнут у половины мужчин с ИБС и только у одной трети женщин (рис. 4).

На сегодня доказано наличие гендерных различий в частоте развития и выраженности ремоделирования левых отделов сердца и гипертрофии миокарда левого желудочка, а также установлены различия в клиническом течении ИБС у пациентов мужского и женского пола. Если у женщин первым проявлением ИБС, как правило, бывает впервые возникшая стенокардия, то у мужчин – чаще инфаркт миокарда либо внезапная смерть.

Прогноз у кардиологических пациентов также характеризуется определенными отличиями в зависимости от пола. Так, по данным регистров, смертность в течение года после инфаркта миокарда выше у женщин, а при сердечной недостаточности, по данным исследования CIBIS II, прогноз более благоприятен у женщин.

Помимо различий в степени риска развития и течения сердечно-сосудистых заболеваний у мужчин и женщин, установлены гендерные различия в отношении эффектов ряда кардиоваскулярных препаратов. В частности, было показано, что у женщин с хронической сердечной недостаточностью дигоксин увеличивает общую смертность в отличие от мужчин. Применение аспирина предотвращает развитие первого инсульта у женщин пожилого возраста, но не обеспечивает такого же эффекта у мужчин аналогичного возраста. Однако, несмотря на доказанные гендерные различия в реализации фармакокинетических и фармакодинамических эффектов препаратов, их эффективность и безопасность изучаются в основном в мужской популяции.

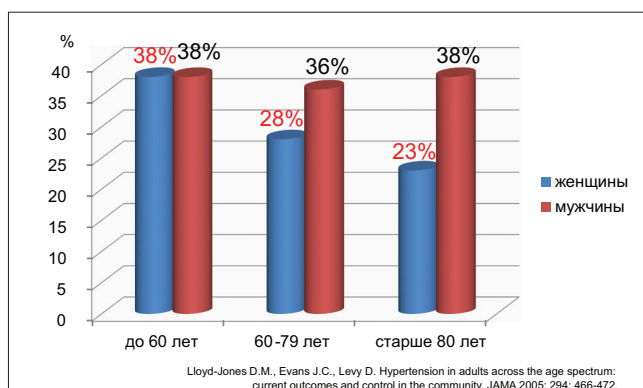


Рис. 3. Различия в контроле АД у женщин и мужчин в популяции (исследование Framingham Heart Study)

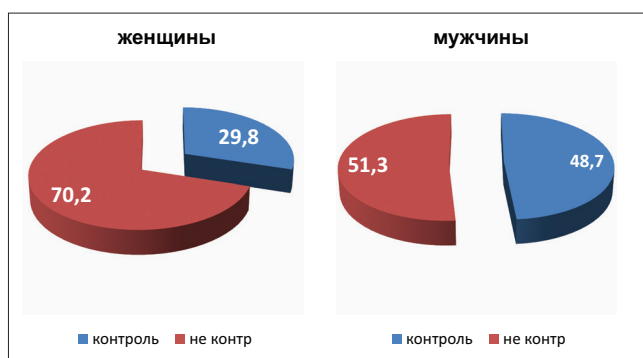


Рис. 4. Различия в контроле АД у женщин и мужчин с ИБС (исследование EUROASPIRE III)



Рис. 5. Различия в эффективности лосартана по сравнению с атенололом у женщин и мужчин с АГ и ГЛЖ (исследование LIFE)

В настоящее время вопрос о существовании различий в эффективности антигипертензивных препаратов у мужчин и женщин остается открытым, поскольку исследования, в которых бы изучалась эта проблема, отсутствуют. Более того, в большинстве рандомизированных исследований по лечению АГ включали преимущественно мужчин – в целом их доля составила 77%. Только в 24% исследований сравнивается эффективность терапии у мужчин и женщин, и в большинстве из них не выявлено значительных гендерных различий в эффективности антигипертензивных препаратов.

В специальном метаанализе ВРЛГТС, включившем 31 рандомизированное исследование с участием 87 349 женщин и 103 268 мужчин, было показано одинаковое снижение частоты сердечно-сосудистых событий (инсультов, ИБС, сердечной недостаточности и сердечно-сосудистой смертности) у тех и других. Терапия с применением антагонистов кальция была более эффективной, чем терапия ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), у женщин по сравнению с мужчинами, однако различия находились на границе достоверности ( $p=0,05$ ). Терапия  $\beta$ -блокаторами и диуретиками не показала различий в эффективности в зависимости от пола. Однако в ходе анализа ряда исследований с использованием различных антигипертензивных препаратов были выявлены различия как в их эффективности, так и в частоте развития побочных реакций. В основном различия заключались в большей эффективности антагониста кальция амлодипина у женщин в сравнении с другими антигипертензивными препаратами. Так, в исследовании ASCOT преимущество амлодипина над атенололом было достоверно более выражено у женщин по сравнению с мужчинами.

В исследовании VALUE у 15 245 больных АГ амлодипин и валсартан в целом были одинаково эффективны (10,4 и 10,6% кардиоваскулярных событий соответственно). Однако при анализе в подгруппах амлодипин был достоверно более эффективен по сравнению с валсартаном у женщин ( $p=0,016$ ). Более того, отмеченная в исследовании тенденция к меньшей частоте развития сердечной недостаточности у больных АГ, получавших терапию валсартаном, по сравнению с амлодипином отсутствовала у женщин. Аналогичные результаты были получены в исследовании ALLHAT, продемонстрировавшем большую эффективность амлодипина в снижении АД и уменьшении частоты инсультов у женщин по сравнению с лизиноприлом.

Наиболее существенная разница между двумя антигипертензивными препаратами у пациентов мужского и женского пола была показана в исследовании LIFE, в котором лосартан более значительно превосходил атенолол в подгруппе, включавшей 4963 женщины с АГ и гипертрофией левого желудочка, в сравнении с мужчинами (рис. 5).

Сравнение эффективности ИАПФ и диуретика в исследовании SNBP с участием 6083 пожилых больных в течение 4 лет наблюдения показало отсутствие достоверных различий в количестве кардиоваскулярных событий у женщин в отличие от мужчин.

Интересно, что в ходе клинических исследований отмечено и потенцирование эффекта антигипертензивных препаратов эстрогенами. Небольшое исследование с участием женщин с АГ в постменопаузальном периоде показало, что при комбинировании антагониста рецепторов ангиотензина II (БРА) ирбесартана с 17 $\beta$ -эстрадиолом отмечалось потенцирование эффекта БРА.

Появляется все больше доказательств того, что антигипертензивные препараты демонстрируют гендерные различия побочных эффектов. Впервые в исследовании Treatment of Mild Hypertension Study было показано, что у женщин частота развития побочных эффектов при применении антигипертензивных препаратов была в 2 раза выше, чем у мужчин. Кашель при применении ИАПФ в 2-3 раза чаще наблюдается у женщин по сравнению с мужчинами. Также у них чаще возникают периферические отеки на фоне приема антагонистов кальция. Кроме того, у женщин выше риск развития гипонатриемии и гипокалиемии при применении диуретиков.

У женщин наиболее частыми причинами летального исхода являются инсульт и инфаркт миокарда – от этих событий смерть наступает в 2 раза чаще, чем от пяти следующих за ними наиболее распространенных причин смерти вместе взятых. Неэффективность терапии кардиоваскулярных заболеваний у женщин, которую нередко приходится наблюдать в реальной клинической практике, обусловлена в определенной мере применением методов лечения, разработанных в исследованиях, в которых принимали участие мужчины. Это диктует необходимость изучения и учета в клинической практике гендерных особенностей терапии сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе АГ.