

# ПОЛОВИ РАЗЛИЧИЯ ПРИ АРТЕРИАЛНА ХИПЕРТОНИЯ



**ПРИ МЪЖЕТЕ И ЖЕНИТЕ СА ДОКУМЕНТИРАНИ МНОЖЕСТВО ПОЛОВИ РАЗЛИЧИЯ ПРИ АРТЕРИАЛНАТА ХИПЕРТОНИЯ,** свързани с развитието и регулацията на артериалното налягане, разпределението на рисковите фактори, коморбидностите и риска за развитие на сърдечно-съдови заболявания, които при жените се проявява при по-ниски стойности на артериалното налягане, отколкото при мъжете. При лечението на артериалната хипертония между половете са регистрирани разлики в избора на медикаменти, честотата и тежестта на нежеланите лекарствени реакции, терапевтичният отговор и прогнозата. Въпреки това тези установени различия към момента все още не са довели до ясно заключение дали е необходим пополово-специфичен подход при лечението на артериалната хипертония за по-добра превенция на сърдечно-съдовите заболявания и усложненията от артериална хипертония при всички пациенти.



## Увод

проф. д-р Мария Христова  
Миланова, д-р  
д-р Владимир Иванов Енев

УМБАЛСМ  
„Н. И. Пирогов“,  
гр. София

Артериалната хипертония (АХ) и в частност повишеното систолно артериално налягане (САН) е един от основните рискови фактори, които обуславят сърдечно-съдовата заболеваемост, смъртност и влошеното качество на живот<sup>[1]</sup>. Развитието и регулирането на артериалното налягане (АН) е пополово-зависим процес, който се влияе от половите хромозоми, половите хормони и репродуктивните събития. Документирани са полови различия в регулацията на АН, сърдечно-съдовите усложнения, нежеланите лекарствени реакции и коморбидностите. Също така има данни, че сърдечно-съдовите усложнения настъпват при по-ниски стойности

на артериалното налягане при жените, отколкото при мъжете, което поставя въпроса дали е необходимо да се дефинират различни гранични стойности за артериална хипертония при половете<sup>[2]</sup>. Все още обаче има недостиг на целенасочени клинични проучвания, които да изследват пополово-специфичните аспекти на артериалната хипертония.

## Развитие на артериалното налягане и артериалната хипертония

Наблюдават се разлики в развитието на артериалното налягане още

от ранна възраст, което може да води до различия в развитието на сърдечно-съдовите заболявания в по-напреднала възраст. До седемгодишна възраст стойностите на САН при двата пола са приблизително еднакви, като след това се наблюдава по-бързо покачване при жените до 12-годишна възраст. От 13 години стойностите на АН при мъжете се покачват по-бързо, като на 18-годишна възраст разликата в САН е около 10 mmHg повече при мъжете, като тази разлика постепенно се увеличава до 30-годишна възраст. След 30 год. при жените започва по-стръмно покачване в стойностите на АН, като около 64-годишна възраст се достигат и надминават стойностите, наблюдавани при мъжете<sup>[3]</sup>. Ускорено покачване на САН

се наблюдава при 35% от жените, особено тези с ранно настъпване на менопауза, вазомоторни симптоми и множество рискови фактори за сърдечно-съдови заболявания (ССЗ)<sup>[4]</sup>. Изясняването на механизмите в средната възраст, които водят до развиване на АХ, може да помогне за превенцията на АХ и ССЗ и при двата пола<sup>[5]</sup>.

## Полови различия в регулацията на артериалното налягане

Между двата пола се наблюдават разлики в регулацията на съдовата функция и АН, свързани с ренин-ангиотензин-алдостерон системата (РААС), автономната нервна система и половите хормони<sup>[6]</sup>. При мъжете и жените се установяват разлики в симпатико-вагусовия баланс и невrogenната регулация на сърдечно-съдовата система. При жените се наблюдава по-голямо увеличение на симпатикосовата активност с напредване на възрастта и затлъстяването. При млади здрави жени се наблюдава по-ниска вариабилност на сърдечната честота и по-ниска чувствителност на барорецепторите<sup>[7]</sup>.

Овариалните хормони имат важна роля в регулирането на АН, като естрогенът е свързан с по-ниските стойности на АН при жени в периода преди менопауза. Естрогените повлияват АН по два начина:

- **Директно**, чрез негеномни ефекти – върху съдовете, реналните и сърдечните клетки те намаляват експресията на калциеви канали.
- **Индиректно**, чрез геномен ефект

контролират експресията на мощни вазоконстриктори, като ангиотензин II (АТII), ендотелин-1 и катехоламини. Кардиопротективният ефект на естрогените може да се дължи на инхибиране на РААС<sup>[8]</sup>.

След менопаузата при жените се наблюдава повишена чувствителност към натриев хлорид. Следователно по-ниските нива на естрогени след менопаузата са свързани с повишената активност на РААС и понижена бионаличност на азотен оксид (NO). След менопаузата се увеличава синтезът на мощни вазоконстриктори като АТII, ендотелин-1 и катехоламини<sup>[9]</sup>. Антихипертензивната терапия при възрастни жени може да подобри ендотелната дисфункция, причинена от намалената бионаличност на NO и да доведе до намаляване на СС риск.

Тестостеронът има хипертензивен ефект и вероятно води до увеличаване на СС риск, наблюдаван с напредването на възрастта при мъже и при жените след менопаузата. Андрогените увеличават АН, като активират РААС<sup>[10]</sup>.

## Полово-специфични рискови фактори за АХ

Важно влияние оказват и полово-свързаните рискови фактори. При мъжете еректилната дисфункция и андрогенната алопеция са свързани с повишен риск за АХ и други ССЗ<sup>[11]</sup>. При жените хипертензивните състояния, свързани с бременността, увеличават риска от хронични ССЗ и АХ, дори преди настъпването на менопаузата. По-

ликистичният овариален синдром е свързан с повишен риск от развитие на АХ и хипертонични състояния на бременността<sup>[12]</sup>.

Имунната система се повлиява от половите хормони, а възпалителните и аутоимунните заболявания са свързани с повишен риск от АХ и ССЗ. Прогестеронът и андрогените са имуносупресори, но естрогенът, който е имуностимулатор може да обясни преобладаването на аутоимунни заболявания сред жените<sup>[13]</sup>.

Документирани са съществени полови различия при традиционните рискови фактори, особено при тютюнопушенето, метаболитни рискови фактори: затлъстяване, захарен диабет втори тип и дислипидемия<sup>[5]</sup>. Естрогенът и тестостеронът директно повлияват метаболизма на глюкозата и липидите. Дефицитът на естроген или повишаването на тестостерона провокират инсулинова резистентност и про-атерогенен липиден профил. Съответно тези рискови фактори, сред млади хипертоници, по-често се срещат при мъже, а при по-възрастни пациенти с хипертония – при жени<sup>[14]</sup>. Серумните нива на общия холестерол, LDL и аполипопротеин В значително се увеличават в перименопаузата<sup>[15]</sup>.

Затлъстяването се среща при поне 50% от пациентите с хипертония и е по-често срещано при жените. Добре документирано е по-високото съдържание на мастна тъкан при жените и значението на нейното разпределение – висцерална и подкожна. Повишеното съдържание на абдоминална висцерална мастна тъкан е свързано с повишен риск за АХ при жени и с повишен риск за метаболитен синдром при мъже<sup>[16]</sup>. Затлъстяването и хипертонията

са свързани с развитието на инсулинова резистентност и захарен диабет тип 2 (ЗД тип 2). Преобладаването на ЗД тип 2 тип зависи от възрастта. Той се среща по-често при мъже, но наличието на ЗД тип 2 при жени, изравнява сърдечно-съдовия им риск с мъжете на същата възраст<sup>[17]</sup>.

Обструктивната сънна апнея е полово-независим рисков фактор за АХ, но се среща по-често при мъже. При жените със сънна апнея обаче рискът за АХ се увеличава дори при по-леки степени на заболяването<sup>[18]</sup>.

АХ води до структурни и функционални промени в сърцето, дефинирани като хипертонична болест на сърцето (ХБС). С настъпването на пубертета, поради разликите в размера на тялото при жените обичайно сърцето е с по-малки размери спрямо мъжете. Заради това последните ръководни препоръки са да се използват полово-специфични гранични стойности за диагностициране на хипертонична болест на сърцето чрез ехокардиография<sup>[19]</sup>.

Левокамерната хипертрофия (ЛКХ) е основен маркер за ХБС и важен прогностичен белег при хипертония. Тя е по-често срещана и по-неподатлива на медикаментозно лечение при жени, отколкото при мъже. Персистиращата ЛКХ се свързва с увеличена съдова ригидност, по-висок риск от неблагоприятни СС събития и смъртност, независимо от постигнатите стойности на АН<sup>[20]</sup>. ЛКХ, независимо от пола, е свързана с нарушена миокардна функция, но при жените се наблюдава по-добра функция независимо от геометрията на лявата камера<sup>[21]</sup>.

Дилатираното ляво предсърдие (ЛП) е честа находка при АХ. Свързва се с повишен сърдечно-съдов риск,

предсърдно мъждене, сърдечна недостатъчност и исхемичен мозъчен инсулт (ИМИ). При здрави пациенти ЛП е по-голямо при мъже, отколкото при жени, но дилатирано ЛП по-често се наблюдава при жени<sup>[22]</sup>. При пациенти на средна възраст със затлъстяване, без установени ССЗ, дилатирано ЛП се наблюдава значително по-често при жени, отколкото при мъже.

Документирани са полови различия в микро- и макроваскуларната структура и функция. Публикувани са специфични стойности за оценка на артериалната ригидност и дебелината на интима медия (IMT – Intima Media Thickness) при големи артерии и съотношението лумен/медия (lumen/media ratio) и поток-индуцирана вазодилатация при малки артерии<sup>[23]</sup>. При жените с напредването на възрастта се регистрира повишено съдово съпротивление.

Артериалната ригидност може да се установи от съотношението между пулсовото налягане и индексирания ударен обем или по-директно да се измери чрез скоростта на пулсовата вълна (Pulse Wave Velocity – PWV). Повишената ригидност е предиктор за преход от диастолна към систолна хипертония, като рискът е 30% по-висок при жени, отколкото при мъже. Тази находка е потвърдена чрез измерване на PWV във времето, като се наблюдава по-бързо покачване на САН и по-висока инцидентност на сърдечна недостатъчност със запазена фракция на изтласкване СНзФИ при жени<sup>[2]</sup>.

Артериалната ригидност повишава левокамерното следнатоварване, повишава систолното АН и кислородната консумация на миокарда, намалява диастолното АН и коронарния кръвоток. Ригидността довежда да по-висока пулсатилност

на кръвотока, която е асоциирана с появата на микроваскуларни лезии и увреда на органите с обилна перфузия като мозъка и бъбреците<sup>[24]</sup>.

През 2019 г. Global Burden of Disease Study report потвърждава, че повишеното САН е най-важният рисков фактор за смъртност при жени и е на второ място при мъжете след мютюнопушенето. Голямата част от тази смъртност е за сметка на ССЗ<sup>[1]</sup>. Хипертонията в средната възраст при жените е по-силен предиктор за миокарден инфаркт, когнитивни нарушения и гемения, отколкото при мъжете. При амбулаторно мониториране на АН при мъжете се наблюдават по-високи стойности на АН по време на сън, но систолното АН по време на сън е по-добър предиктор за СС смъртност и заболяемост при жени<sup>[25]</sup>. Според проучване в Италия, регион Умбрия, липсата на снаг в АН през нощта се свързва с повишен риск от ССЗ само при жени<sup>[26]</sup>.

Според case-control study в 52 държави АХ при жени се свързва с по-висок риск за остър инфаркт на миокарда, отколкото при мъжете. СС риск се увеличава при по-ниски стойности на АН при жените. В бъдеще следва да се уточни дали различни таргетни стойности на АН при двата пола могат да доведат до по-добра превенция на ССЗ<sup>[27]</sup>.

Жените с хипертония развиват по-голяма съдова ригидност в напреднала възраст, което допринася към по-високия им риск за предсърдно мъждене (ПМ), СНзФИ и мозъчно-съдова болест (МСБ). Сред пациентите с ПМ жените преобладават<sup>[28]</sup>. Проучване в Тромсьо, Норвегия (Tromsø Study) документира по-чести случаи на ПМ при завишено АН при жени. В същата кохорта САН се асоциира с повишен риск за

пароксизмално ПМ при мъже и пароксизмално и перманентно ПМ при жени<sup>[29]</sup>. При мъжете по-често се наблюдава остър инфаркт на миокарда и сърдечна недостатъчност с намалена фракция на изтласкване (СНнФИ)<sup>[5]</sup>.

Хипертонията се асоциира с висок риск за СН и при двата пола. При мъже АХ увеличава риска за СН 3-кратно, а при жените – трикратно. При жените по-често се наблюдава СНзФИ (70% от пациентите), а при мъжете по-често СНнФИ (60% от пациентите)<sup>[5]</sup>. При ретроспективно проучване от 2019 г. на данни от две големи проучвания при пациенти със СНнФИ се установява, че при жените има по-ниска смъртност (Adjusted Hazard Ratio: 0.68; 95% Confidence Interval: 0.62 to 0.74;  $p < 0.001$ ) и риск от хоспитализация за сърдечна недостатъчност (Hazard Ratio: 0.80; 95% Confidence Interval: 0.72 to 0.89;  $p < 0.001$ ) при сходни фракция на изтласкване и NT-proBNP въпреки субоптимално лечение с диуретици, антикоагуланти и устройства в сравнение с мъжете (напр. defibrillator 8.6% vs. 16.6%;  $p < 0.0001$ ). При жените се наблюдава по-голяма продължителност на живота за сметка на влошеното му качество<sup>[30]</sup>.

Мозъчно-съдовата болест и исхемичният мозъчен инсулт са тежки усложнения на АХ, с добре документираните полови различия. При жените ИМИ по-често се презентира с атипична симптоматика, което може да доведе в забавяне на диагностиката, влошаване на прогнозата и смъртността<sup>[31]</sup>. При мъжете се наблюдава по-висока честота на ИМИ до 85 год., но рискът от ИМИ се увеличава при по-ниски стойности на АН за жени, отколкото за мъже. Сред пациентите с ИМИ при жените

по-често се среща затлъстяване, АХ, ПМ и ЗД тип 2. Според обзор от 2022 г. при разглеждане на 19 проучвания се установява, че при пациенти под 35-годишна възраст с ИМИ жените са с 44% повече, като разликата намалява с напредване на възрастта<sup>[32]</sup>.

При половете има описани различия във фармакокинетиката и фармакодинамиката, които най-вече се дължат на разлики в транспортерите, повлияващи абсорбцията (P-glycoprotein) или ензими, влияещи метаболизма (активност на цитохром р450). Жените съобщават по-често от мъжете за нежелани лекарствени реакции освен при лечение с минералкортикоид рецепторни антагонисти. В частност, жените по-често страдат от хипонатриемия, хипокалиемия, аритмия при терапия с диуретици, едем при терапия с дихидропиридинови калциеви антагонисти и кашлица при терапия с АСЕ инхибитори. Мъжете по-често страдат от обостряне на подагра при терапия с диуретици и еректилна дисфункция при терапия с бета-блокери<sup>[33]</sup>. При лечението на АХ жените имат по-голям спад в АН при намален прием на натрий в диетата. При мета-анализ на 93 проучвания е установено, че при мъжете има по-голям спад на АН при аеробни упражнения<sup>[5]</sup>.

Съществуват значителни разлики в ефикасността на антихипертензивната терапия. При жени се наблюдава по-добър контрол при бета-блокери, особено при хипертония по време на физическо натоварване и калциеви антагонисти, в частност нифедипин и верапамил. Stockholm regional database при анализ на 292 328 пациенти открива, че с напредването на възрастта се увеличава честотата на предписване на диуретици и бета-блокери, а пред-

писването на АСЕI, ARB и калциеви антагонисти намалява. При жени по-често са предписвани бета-блокери и диуретици, а при мъжете – АСЕ и ARB<sup>[34]</sup>. При проучване Losartan Intervention For Endpoint Reduction in Hypertension сред 9193 участници се наблюдава съизмерим ефект на Losartan върху АН при двата пола, но с по-голяма редукция на общата смъртност и новооткрит ЗД при жени<sup>[35]</sup>. При проучване Hypertension Optimal Treatment сред 18 790 участници се установява, че редукцията на диастолното налягане под 80 mmHg намалява честотата на ОМИ при жени, но не и при мъже. Приложението на АСА намалило честотата на ОМИ при мъже, но не и при жени<sup>[36]</sup>. При VALUE trial сред 15 245 участници се регистрира, че при употребата на валсартан при мъжете е намалена честотата на хоспитализация по повод СН. При амлодипин се наблюдава по-добра редукция на АН СС и обща смъртност при жени<sup>[37]</sup>.

## Заклучение

Половите разлики при артериалната хипертония са значително по-добре описани в последните десетилетия, но все още голяма част от новите познания не са въведени в клиничната практика. Тяхното интегриране би довело до по-добро овладяване на рисковите фактори, превенцията на сърдечно-съдовите заболявания и избягване на нежеланите лекарствени реакции. В бъдеще е необходимо да знаем дали определянето на различни гранични стойности на артериалното налягане при половете би довело до по-добра превенция на сърдечно-съдовите заболявания. ■

### Книгопис:

Книгописът е на разположение в редакцията.