

DIFFERENCES IN EFFECTIVENESS OF ANTIHYPERTENSIVE THERAPY IN MEN AND WOMEN: LOSARTAN VERSUS ENALAPRIL

E.I. Tarlovskaya¹, D.A. Suvorova^{1*}, A.A. Sobolev²

¹Kirov State Medical Academy. K. Marxa ul. 112, Kirov, 610027 Russia

²Kirov Municipal Hospital №7. Krasina ul. 56, Kirov, 610014 Russia

Differences in effectiveness of antihypertensive therapy in men and women: losartan versus enalapril

E.I. Tarlovskaya¹, D.A. Suvorova^{1*}, A.A. Sobolev²

¹Kirov State Medical Academy. K. Marxa ul. 112, Kirov, 610027 Russia

²Kirov Municipal Hospital №7. Krasina ul. 56, Kirov, 610014 Russia

Aim. To evaluate gender differences in effectiveness of antihypertensive therapy with losartan in comparison with enalapril therapy.

Material and methods. Open-label controlled crossover study in parallel groups was conducted during 3 months. A total of 120 patients aged 20-45 years with arterial hypertension (HT) of 1 and 2 degree were split into 4 groups with 30 patients in each: 1A, 1B – men; 2A, 2B – women. For the first 6 weeks patients of the 1A, 2A groups received enalapril 5-20 mg while patients of 1B, 2B – received losartan 50-100 mg. Then the therapy was crosswise changed.

Results. Initial blood pressure (BP) levels did not differ significantly in men and women. In women start therapy with losartan decreased systolic BP (BPs) more effectively than enalapril therapy did ($18.2 \pm 5.4\%$ vs $15.2 \pm 4.3\%$, $p=0.02$). In men enalapril and losartan start therapies did not show significant differences in BP reduction ($13.8 \pm 4.5\%$ vs $14.6 \pm 4.6\%$, $p=0.539$). Follicle-stimulating hormone (FSH) level in women correlated positively with age ($r=0.826$; $p=0.0001$), HT duration ($r=0.498$; $p=0.0001$), BPs level ($r=0.466$; $p=0.001$), microalbuminuria level ($r=0.583$; $p=0.0001$) and negatively – with glomerular filtration rate ($r=-0.58$; $p=0.0001$).

Conclusion. Losartan is more effective than enalapril as a start therapy in 20-45-year-old women. In women FSH level correlates with age, HT duration, BPs and microalbuminuria levels, glomerular filtration rate.

Key words: arterial hypertension, enalapril, losartan, follicle-stimulating hormone, microalbuminuria, glomerular filtration rate.

Rational Pharmacother. Card. 2011;7(6):670-676

Различная эффективность антигипертензивной терапии у женщин и мужчин: лозартан против эналаприла

Е.И. Тарловская¹, Д.А. Суворова^{1*}, А.А. Соболев²

¹ Кировская государственная медицинская академия. 610027, Киров, ул.К.Маркса, 112

² Кировская городская больница №7. 610014, Киров, ул. Красина, 56

Цель. Изучить гендерные различия в эффективности антигипертензивной терапии лозартаном в сравнении с эналаприлом.

Материал и методы. Открытое контролируемое перекрестное исследование в параллельных группах проводили в течение 3 мес. Обследовали 120 пациентов с артериальной гипертензией (АГ) 1 и 2 степени в возрасте 20-45 лет, которых разделили на группы. Группы 1А, 1В – по 30 мужчин; группы 2А, 2В – по 30 женщин. Первые 6 нед больные группы 1А, 2А принимали эналаприл 5-20 мг, а больные группы 1В, 2В – лозартан 50-100 мг. Затем перекрестно меняли терапию.

Результаты. Артериальное давление (АД) у мужчин и женщин исходно не различалось. У женщин, начинающих лечение, систолическое АД (САД) в большей степени снижалось на лозартане в сравнении с эналаприлом (на $18,2 \pm 5,4\%$ против $15,2 \pm 4,3\%$; $p=0,02$). У мужчин динамика САД при стартовой терапии эналаприлом и лозартаном достоверно не различалась ($13,8 \pm 4,5\%$ против $14,6 \pm 4,6\%$; $p=0,539$). У женщин выявлена положительная связь фолликуло-стимулирующего гормона (ФСГ) с возрастом ($r=0,826$; $p=0,0001$), длительностью АГ ($r=0,498$; $p=0,0001$), САД ($r=0,466$; $p=0,001$) и микроальбуминурией ($r=0,583$; $p=0,0001$), а также отрицательная связь ФСГ со скоростью клубочковой фильтрации ($r=-0,58$; $p=0,0001$).

Заключение. В качестве стартовой терапии у женщин в возрасте 20-45 лет лозартан эффективнее, чем эналаприл. У женщин выявлена взаимосвязь между уровнем ФСГ, возрастом, длительностью АГ, САД, микроальбуминурией и скоростью клубочковой фильтрации.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, эналаприл, лозартан, фолликуло-стимулирующий гормон, микроальбуминурия, скорость клубочковой фильтрации.

РФК 2011;7(6):670-676

*Corresponding author (автор, ответственный за переписку): darya15@list.ru

Arterial hypertension (HT) is the most important risk factor for cardiovascular disease (CVD) which primarily determines high mortality rate in our country [1]. Among Russian population above 20 years old HT prevalence standardized by age is 39% in men and 41% - in women [2].

Gender aspects of this problem have been generating an interest over the last years. High blood pressure (BP) in young people is known to be associated with increased risk of cardiovascular mortality in middle age [3]. At that while cardiovascular death rate in men was shown to decrease in last decades, women conversely demonstrated increase in morbidity and mortality rate from ischemic heart disease (IHD) and HT complications [4]. Clinical trials enrolled predominantly men. Data received from studies that included men cannot be automatically extrapolated to women [5] because of pathophysiology and pathological sex peculiarities of CVD [4,6].

Артериальная гипертензия (АГ) – важнейший фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), определяющих высокую смертность в нашей стране [1]. Среди населения России старше 20 лет стандартизованная по возрасту распространенность АГ составляет 39% у мужчин и 41% – у женщин [2].

В последние годы вызывают интерес гендерные аспекты этой проблемы. Установлено, что повышение артериального давления (АД) у молодых ассоциируется с увеличением риска смерти от ССЗ в зрелом возрасте [3]. Но если последние десятилетия прошлого века показали стойкую тенденцию снижения частоты смерти от ССЗ среди мужчин, то у женщин, наоборот, выявлен рост заболеваемости и смертности от ишемической болезни сердца (ИБС) и осложнений АГ [4]. В клинические исследования включали главным образом мужчин. Данные, полученные в исследованиях на мужчинах, не могут быть автоматически перенесены на женщин [5]. Имеются половые особенности патофизиологии и патологии ССЗ [4,6].

Authors' information:

Ekaterina I. Tarlovskaya – PhD, MD, Professor, Chair of Hospital Therapy, Kirov State Medical Academy

Darya A. Suvorova – MD, Postgraduate Student of the same Chair

Alexander A. Sobolev – MD, Chief Doctor of the Kirov Municipal Hospital №7

Сведения об авторах:

Тарловская Екатерина Иосифовна – д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии Кировской ГМА

Суворова Дарья Александровна – аспирант той же кафедры

Соболев Александр Анатольевич – главный врач Кировской городской больницы №7

According to J. Ghali's (Wayne State University, USA) data presented at the 11-th scientific conference of American society of heart failure in Washington (2007), among 20000 patients, enrolled in the analysis mortality rate was significantly lower in female patients taking angiotensin II receptor blockers (ARB) as compared to that in female patients receiving ACE inhibitors (ACEi) which are considered to be the standard of chronic heart failure (CHF) treatment in HT patients [7]. Taking into account these data one can suppose probability of sex-related differences in antihypertensive effect of ARB and ACEi as well. So, the aim of this study was to evaluate sex differences in effectiveness of antihypertensive treatment with losartan in comparison with enalapril therapy.

Material and methods

Study protocol and design were approved by the local Ethical committee of Kirov State Medical Academy. Informed consent to participate in the study was signed by all patients. A total of 120 patients of 20-45 years old with HT of 1-2 degree were enrolled into the open-label controlled crossover 3-month study with parallel groups. The patients were split into four groups with 30 people in each: 1A, 1B included men and 2A, 2B – women. For the first six weeks 1A, 2A group patients received enalapril 5-20 mg per day, while 1B, 2B subgroup patients were treated with losartan (Lorista, KRKA) 50-100 mg per day. Then the therapy was crosswise changed. If the antihypertensive effect was insufficient and resting heart rate (HR) exceeded 70 beats per minute bisoprolol (Concor, NYCOMED) 5-10 mg per day was added.

Exclusion criteria were as follows: secondary or malignant HT, IHD (previous myocardial infarction, angina pectoris), history of stroke, CHF of III-IV functional class by NYHA, bilateral or single functioning kidney renal artery stenosis, hyperkalemia ≥ 5.5 mmol/l, serum creatinine > 265 $\mu\text{mol/l}$, mitral or aortic stenosis, left ventricular outflow tract obstruction, diabetes mellitus type 1 and 2, obesity ≥ 2 degree, increase in alanine and aspartate transaminases activity, severe concomitant diseases including oncological ones, retinopathy of III-IV degree, history of alcohol abuse and drug addiction, pregnancy, lactation.

Before being included into the study all the patients underwent the following examination: BP and HR measurement; evaluation of creatinine blood level (with biochemical analyzer ERBA XL 200); glomerular filtration rate (GFR) by MDRD formula; microalbuminuria (MAU) level with immunological semiquantitative express diagnostic urine test strips (Micral-Test); the total testosterone level in men and follicle-stimulating hormone (FSH) level in women

16-19 сентября 2007 г. в Вашингтоне состоялась 11-я ежегодная научная встреча Американского общества сердечной недостаточности. В своем докладе J. Ghali из Уэйнского университета сообщил, что, по результатам лечения 20 тыс пациентов, при назначении блокаторов рецепторов ангиотензина II (БРА) у женщин были значительно ниже показатели смертности, чем при приеме ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ), которые являются стандартом лечения хронической сердечной недостаточности (ХСН) у пациентов с АГ [7]. Эти данные позволяют предположить, что и в отношении гипотензивного эффекта возможны гендерные различия между БРА и ИАПФ. В связи с этим целью настоящего исследования явилось изучение гендерных различий в эффективности антигипертензивной терапии лозартаном в сравнении с эналаприлом.

Материал и методы исследования

Протокол и дизайн исследования были рассмотрены и утверждены на заседании Этического комитета Кировской ГМА. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. В открытое контролируемое перекрестное исследование в параллельных группах длительностью 3 мес включены 120 пациентов с АГ 1-2 степени в возрасте 20-45 лет. Пациенты были разделены на подгруппы: 1А, 1В – по 30 мужчин; 2А, 2В – по 30 женщин. Первые 6 нед группы 1А, 2А принимали эналаприл в суточной дозе 5-20 мг, а группы 1В, 2В – лозартан (Лориста, KRKA) 50-100 мг/сут. Затем происходила перекрестная смена терапии. При недостаточном эффекте и частоте сердечных сокращений (ЧСС) > 70 в покое добавлялся бисопролол (Конкор, NYCOMED) в дозе 5-10 мг/сут.

Критериями исключения из исследования были вторичная или злокачественная АГ, ИБС (постинфарктный кардиосклероз, стенокардия), инсульт в анамнезе, ХСН III-IV функционального класса по NYHA, двусторонний стеноз почечных артерий, стеноз артерии единственной функционирующей почки, гиперкалиемия $\geq 5,5$ ммоль/л, креатинин сыворотки > 265 мкмоль/л, стенозы аортального и митрального клапанов, обструкция выносящего тракта левого желудочка, сахарный диабет 1 и 2 типа, ожирение 2 степени и выше, повышение активности аланиновой и аспарагиновой трансаминаз, тяжелые сопутствующие заболевания, включая онкологические, ретинопатия III-IV степени, анамнез злоупотребления алкоголем и наркотиками, беременность, лактация.

Перед включением в исследование у всех больных измеряли АД и ЧСС, проводили лабораторное и инструментальное обследование: креатинин (биохимический анализатор ERBA XL 200); определение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле MDRD; микроальбуминурии (МАУ) при помощи экспресс-диагностики для иммунологического полуколичественного определения тест-полосками для мочи Micral-Test; уровня общего тестостерона у мужчин и фолликуло-стимулирующего гормона (ФСГ) у

Table 1. Demographic and clinical characteristics of the groups

Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика обследованных групп

Index / Показатель	1A (n=30)	2A (n=30)	1B (n=30)	2B (n=30)	p
Age, years ^a / Возраст, лет ^a	38 (36-42)	42.5 (34-44)	37.5 (33-42)	43 (34-45)	>0.05
HT duration, years ^b / Длительность АГ, лет ^b	7.3±5.6	5.7±5.3	6.1±2.5	4.5±3.1	>0.05
BPs, mm Hg ^b / САД, мм рт.ст. ^b	148.0±6.8	147.7±7.8	147.3±7.3	150.5±7.9	>0.05
BPd, mm Hg ^b / ДАД, мм рт.ст. ^b	96.0±6.4	96.0±4.8	94.7±4.7	94.5±5.6	>0.05
HR per min ^b / ЧСС, уд/мин ^b	80.1±7.9	78.2±8.0	77.5±8.5	76.5±5.8	>0.05
1/2 HT degree, % ^c / 1/2 степень АГ, % ^b	40.0/60.0	43.3/56.7	50.0/50.0	42.0/58.0	>0.05
BMI, kg/m ² ^b / ИМТ, кг/м ² ^b	28.4±3.4	27.2±3.5	27.4±2.7	27.1±3.9	>0.05
GFR, ml/min/1,73m ² ^b / СКФ, мл/мин/1,73м ² ^b	86.3±17.0	84.7±21.7	88.0±15.8	81.8±18.9	>0.05
MAU abs/presence, % ^c / МАУ нет/да, % ^b	60.0/40.0	63.3/36.7	63.3/36.7	56.7/43.3	>0.05

1A – group of men received enalapril; 2A – group of women received enalapril; 1B – group of men received losartan; 2B – group of women received losartan; ^a – data are shown as median, 25 and 75 percentiles (p – Kruskal-Wallis test); ^b – data are shown as an arithmetic mean and a standard deviation (p – one-way dispersion analysis); ^c – data are shown as a percentage ratio (p – χ^2 test)

1А – группа мужчин, получавших эналаприл; 2А – группа женщин, получавших эналаприл; 1В – группа мужчин, получавших лозартан; 2В – группа женщин, получавших лозартан; ^a – данные представлены в виде медианы, 25-го и 75-го перцентилей (p – критерий Крускала-Уоллиса); ^b – данные представлены в виде среднего арифметического и стандартного отклонения (p – однофакторный дисперсионный анализ); ^c – данные представлены в виде процентного соотношения (p – критерий χ^2)

(with chemiluminescent immunoassay analyzer LIAISON). The patients visited the clinic once a fortnight (± 3 days) to measure BP, register unfavorable events and concomitant therapy changes, and to estimate compliance with treatment. At the end of the 6-th and 12-th weeks of the study (± 3 days) examinations of GFR by MDRD formula and MAU were performed.

Statistical analysis was made using software packages SPSS 13.0. Data are shown as mean values and standard deviation or as median and interquartile range, or as percentage ratio. Nonparametric and parametric criteria for independent samples were used. Certainty of differences between qualitative attributes was estimated using χ^2 test. Distinctions were considered significant at $p < 0.05$.

Results

Table 1 presents clinical characteristics of the examined groups. The groups were comparable for age, HT duration and degree, systolic BP (BPs) level, diastolic BP (BPd) level, HR, body mass index (BMI), GFR and MAU levels. Men's subgroups did not vary in the total testosterone level as well as women's subgroups had similar FSH levels (Table 2). The groups were also matched by number of people who additionally received mean therapeutic doses of bisoprolol (Table 3).

At the beginning of the treatment losartan decreased BPs in women more prominently than enalapril did ($\Delta\%$ 18.2±5.4% vs 15.2±4.3%; $p=0,02$), at that BPd reductions did not distinguish significantly ($\Delta\%$ 16.9±8.1% vs 14.9±5.4%; $p=0.285$).

Men did not demonstrate significant differences in BPs and BPd dynamics in losartan and enalapril start therapy ($\Delta\%$ 14.6±4.6% vs 13.8±4.5%; $p=0.539$

женщин с помощью иммунохемилюминесцентного анализатора LIAISON. Частота визитов, выполнявшихся с целью измерения АД, регистрации нежелательных явлений, оценки соблюдения режима лечения, регистрации изменений сопутствующей терапии, составляла 1 раз в 2 нед ± 3 дня. В конце 6 и 12 нед исследования ± 3 дня были проведены исследования СКФ по формуле MDRD и МАУ.

Статистическую обработку результатов проводили с помощью программного пакета SPSS 13.0. Данные представлены в виде средних величин и стандартного отклонения или медианы и межквартильного размаха, а также в виде процентного соотношения. Применялись непараметрические и параметрические критерии для независимых выборок. Достоверность различий между качественными показателями оценивали при помощи критерия χ^2 . Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты

Клиническая характеристика обследованных групп мужчин и женщин представлена в табл. 1. Сравниваемые группы были сопоставимы по возрасту, длительности и степени АГ, уровню систолического артериального давления (САД), диастолического артериального давления (ДАД), ЧСС, индексу массы тела (ИМТ), уровню СКФ и МАУ. Подгруппы мужчин исходно не различались по уровню общего тестостерона. Группы женщин исходно не различались по уровню ФСГ (табл. 2). Группы были сопоставимы по количеству человек, получающих дополнительно бисопролол, и средней терапевтической дозе данного препарата (табл. 3).

У женщин, начинающих лечение, САД в большей степени снижалось на лозартане в сравнении с эналаприлом ($\Delta\%$ 18,2±5,4% против 15,2±4,3%; $p=0,02$), но ДАД достоверно не различалось ($\Delta\%$ 16,9±8,1% против 14,9±5,4%; $p=0,285$).

У мужчин динамика САД при стартовой терапии лозартаном и эналаприлом достоверно не различалась ($\Delta\%$

Table 2. Initial hormone levels in studied groups

Таблица 2. Исходные уровни гормонов в исследуемых группах

Index / Показатель	1A (n=20)	1B (n=21)	2A (n=23)	2B (n=23)	p
Total testosterone ^a / Общий тестостерон ^a	21.4±4.2	21.7±3.9	–	–	>0.05
FSH ^a / ФСГ ^a	–	–	12.2±8.3	11.6±8.2	>0.05

1A – group of men received enalapril; 2A - group of women received enalapril; 1B - group of men received losartan; 2B - group of women received losartan;
^a - data are shown as an arithmetic mean and a standard deviation (p – Mann-Whitney test)
 1А – группа мужчин, получавших эналаприл; 2А – группа женщин, получавших эналаприл; 1В – группа мужчин, получавших лозартан; 2В – группа женщин, получавших лозартан; ^a – данные представлены в виде среднего арифметического и стандартного отклонения (p – критерий Манна-Уитни)

Table 3. Additional bisoprolol intake in the studied groups

Таблица 3. Потребность в дополнительном приеме бисопролола в исследуемых группах

Index / Показатель	1A (n=30)	2A (n=30)	1B (n=30)	2B (n=30)	p
Number of patients received bisoprolol, n ^a / Число пациентов, получавших бисопролол, n ^a	20	19	14	21	>0.05
Bisoprolol mean daily dose, mg ^b / Средняя суточная доза бисопролола, мг ^b	4.75±1.97	4.21±1.68	3.75±1.9	3.93±1.5	>0.05

^a – p – χ^2 test; ^b – p – one-way dispersion analysis. ^a - p – критерий χ^2 ; ^b - p – однофакторный дисперсионный анализ

and $\Delta\%$ 14.8±4.5% vs 15.6±6.1%; p=0.588, respectively) (Table 4).

Dry cough as a side effect was registered in 1 man and 2 women who received enalapril.

Correlation analysis in women revealed moderate positive correlation between initial BPs and age (r=0.327; p=0.011), BPd level (r=0.321; p=0.012), MAU level (r=0.592; p=0.0001), FSH blood level (r=0.466; p=0.001) and moderate negative one with GFR (r=-0.395; p= 0.002). Besides, there was strong positive correlation between FSH level and age (r=0.826; p=0.0001), moderate positive correlation between FSH level and HT duration (r=0.498; p=0.0001), BPs (r=0.466; p=0.001), MAU (r=0.583; p=0.0001) and moderate negative correlation between FSH level and GFR (r= -0.58; p=0.0001).

Discussion

The study demonstrated the higher efficiency of starting antihypertensive therapy with losartan than enalapril in 20-45-year-old women. Men did not reveal significant differences in efficiency of starting therapy with losartan and enalapril. Differences in drug

14,6±4,6% против 13,8±4,5%; p=0,539), как и ДАД (Δ 14,8±4,5% против 15,6±6,1%; p=0,588) (табл.4).

Побочный эффект в виде сухого кашля при приеме эналаприла был зафиксирован у 1 мужчины и 2 женщин.

При проведении корреляционного анализа у женщин выявлена положительная связь средней силы между исходным уровнем САД и возрастом на момент включения в исследование (r=0,327; p=0,011), ДАД (r=0,321; p=0,012), уровнем МАУ (r=0,592; p=0,0001), ФСГ (r=0,466; p=0,001) и отрицательная связь средней силы со СКФ (r=-0,395; p=0,002). Кроме того, выявлена сильная положительная связь уровня ФСГ и возраста (r=0,826; p=0,0001), положительная связь средней силы между уровнем ФСГ и длительностью АГ (r=0,498; p=0,0001), САД (r=0,466; p=0,001), МАУ (r=0,583; p=0,0001) и отрицательная связь средней силы между уровнем ФСГ и СКФ (r=-0,58; p=0,0001).

Обсуждение

В данном исследовании выявлено, что лозартан более эффективен в качестве стартовой антигипертензивной терапии у женщин в возрасте 20-45 лет, чем эналаприл. У мужчин достоверных различий в эффективности стартовой терапии эналаприлом и лозартаном не обнаружено. Различия в фармакокинетике лекарств у мужчин и женщин могут быть об-

Table 4. BP dynamics in the course of treatment in the studied groups

Таблица 4. Динамика АД в процессе лечения в исследуемых группах

	1A (n=30)		2A (n=30)		1B (n=30)		2B (n=30)	
	ВPs/САД	ВPd/ДАД	ВPs/САД	ВPd/ДАД	ВPs/САД	ВPd/ДАД	ВPs/САД	ВPd/ДАД
Initial BP, mm Hg / Исходное АД, мм рт. ст.	148.0±6.8	96.0±6.4	147.7±7.8	96.0±4.8	147.3±7.3	94.7±4.7	150.5±7.9	94.5±5.6
BP reduction after 1.5 months of therapy, $\Delta\%$ / Снижение АД через 1,5 мес, $\Delta\%$	13.8±4.5***	15.6±6.1***	15.2±4.3***	14.9±5.4***	14.6±4.6***	14.8±4.5***	18.2±5.4***	16.9±8.1***

*** – p<0,001 (as compared to initial index)
 *** – p<0,001 (по сравнению с исходным показателем)

pharmacokinetics in women and men may be due to lower body mass with smaller organs dimension and higher amount of adipose tissue in women. Distinctions in hormone levels in men and women can impact on drugs absorption and elimination [6]. Sex-related differences in enzymes of cytochrome P450 system activity were also found [8]. Well explored cytochrome P450 system takes part in up to 95% of enzymes reactions of the first stage of drugs metabolism [9]. Men reveal the higher activity of CYP1A2, CYP2D6, CYP2E1 enzymes, while women – of CYP3A4. There are also gender differences in drugs elimination because GFR in women is lower than this in men even being corrected on body surface area [5,6].

A number of studies demonstrated sex-related differences in pharmacokinetics of many cardiovascular drugs such as β -blockers, calcium channel blockers (CCB) [6], cardiac glycosides [10], heparin in combination with glycoprotein IIb/IIIa inhibitors, acetylsalicylic acid, statins, thrombolytics [11] and some others. For example metoprolol is known to be mainly metabolized by CYP2D6. The enzyme activity is higher in men so they reveal more rapid metoprolol clearance. That is why metoprolol serum level is significantly higher in women [11]. In accordance to pharmacokinetic research data some CCB demonstrate significant gender differences in their action while others did not. Being metabolized in liver CCB often keep higher concentration in men than in women due to increased activity of CYP3A4 in the latter. This is especially attributed to intravenous nifedipine and verapamil. The ACCT study established more significant BP decrease in amlodipine therapy in women than this in men. This effect depended on whether a woman received substitutive hormone therapy [11].

Large-scale controlled clinical trials of medicines impacting the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) testify to their high efficacy in prevention of cardiovascular complications in HT patients. The HOPE study demonstrated that ramipril therapy resulted in 38% reduction in coronary mortality in both male and female patients of high cardiovascular risk. In EUROPA study perindopril was effective in cardiovascular prevention in high risk male patients but its efficacy was not valid in female patients. These distinctions can be explained by specific properties of some drugs or by RAAS activity level in the study groups [12].

Analysis of many clinical trials which studied ACEi demonstrated their significantly lower efficacy in women than this in men. This is particularly attributes to ACEi impact on CHF clinical outcomes [13]. There is no answer why women with CHF have lower mor-

уловлены более низкой массой тела у женщин, меньшим размером органов, более высоким содержанием жировой ткани по сравнению с мужчинами. Различия в уровне гормонов у мужчин и женщин могут влиять на всасывание и элиминацию лекарств [6]. Установлены половые различия в активности ферментов системы цитохрома P450 [8]. В наибольшей степени с фармакогенетической точки зрения охарактеризована система цитохрома P450, на долю которой приходится до 95% ферментных реакций I фазы лекарственного метаболизма [9]. У мужчин более высокая активность ферментов CYP1A2, CYP2D6, CYP2E1, у женщин – CYP3A4. Половые различия существуют и в элиминации лекарств, поскольку СКФ у женщин ниже, чем у мужчин, даже после коррекции на площадь поверхности тела [5,6].

В ряде исследований показаны гендерные различия в фармакокинетике многих сердечно-сосудистых препаратов, например, β -адреноблокаторов, антагонистов кальция (АК) [6], сердечных гликозидов [10], гепарина в комбинации с ингибиторами гликопротеина IIb/IIIa, ацетилсалициловой кислотой, статинов, тромболитиков [11] и т.д. Так, например, известно, что метопролол преимущественно метаболизируется CYP2D6. У мужчин выше активность этого фермента и более быстрый клиренс метопролола. Вследствие этого у женщин достоверно выше плазменный уровень метопролола [11]. По результатам фармакокинетических исследований установлены значительные половые различия в действии одних АК, тогда как для других они не выявлены. Проходя метаболизм первого ряда в печени, АК у мужчин часто сохраняют более высокую концентрацию, чем у женщин, что объясняется повышенной активностью у последних CYP3A4. Особенно это касается нифедипина и верапамила при внутривенном введении. Исследование ACCT установило, что при терапии амлодипином снижение АД более выражено у женщин, чем у мужчин. Этот эффект зависел от того, получала ли женщина заместительную гормональную терапию [11].

Данные широкомасштабных контролируемых клинических исследований по оценке лекарственных средств, влияющих на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (РААС), свидетельствуют об их высокой клинической эффективности в превентивной терапии сердечно-сосудистых осложнений при АГ. В исследовании HOPE было установлено, что применение рамиприла у пациентов с высоким риском привело к снижению летальности от коронарных осложнений на 38% как у мужчин, так и у женщин. В исследовании EUROPA применение периндоприла подтвердило эффективность превентивной терапии у мужчин с высоким риском осложнений, но не было достоверным в группе женщин. Такие различия могут быть обусловлены специфическими свойствами отдельных препаратов либо степенью активации РААС в группах наблюдения [12].

Анализ многочисленных клинических исследований с применением данных средств показал, что у женщин эффективность ИАПФ значимо ниже, чем у мужчин. Особенно это касается влияния ИАПФ на клинические исходы ХСН [13]. Ответа на вопрос, почему у женщин с ХСН показате-

tality when taking ARB, rather than ACEi. ARB and ACEi are used for BP control and for lowering of neurohormonal activity increased in CHF patients. Medicines of the both groups inhibit angiotensin effects or production by different ways [7]. What are the reasons for such results? First of all they may be due to particularities of ACE functioning in female organism. On the second hand, it can be the result of specific samples formation in these trials. The total share of women in these studies was known to be not large [13]. Despite of large-scale study results (LIFE, VALUE, ELITE, ValHeFT, VALIANT, OPTIMAAL, CHARM) there is no clearness in the question of sex-related differences in ARB effects. One of explanations is a small number of clinical cases that do not allow realization of meta-analysis [13].

Specific data of biochemical distinctions in sensitivity to RAAS inhibitors are absent for the present, and further researches are needed. Differences in side-effects incidence were only detected. Evidence of estrogens positive influence on RAAS in women was also established. One of the features of HT in women is increased sensitivity of tissue RAAS [14]. In our study we detected such enalapril side effect as dry cough in 1 man and 2 women. This is in line with other study data showing that ACEi cause cough more frequently in women than in men [15]. In accordance to our data FSH level strongly correlated with age, moderately with HT duration, BPs and MAU levels, and there was moderate negative correlation between FSH level and GFR. One can thereby suppose that lack of estrogens contributes to HT development. This speculation is in line with many experimental and clinical data [16], which demonstrated many-sided cardio- and vasculo-protective effects of female sex hormones. Estrogens influence positively blood lipid profile by lowering total cholesterol and low-density lipoproteins cholesterol level and by increasing high-density lipoproteins cholesterol concentration. Estrogens also influence positively endothelial metabolism by activation of nitric oxide and prostacyclin synthesis which decreases vessels resistance [17].

Our data testify to significant role of estrogens deficiency in HT and CVD development. This corresponds to data about significant functional and metabolic changes in female cardiovascular system in physiologic and pathologic fluctuations of sex hormones level: after menopause onset, after ovariectomy, in ovaries hormonal function impairment due to chronic inflammatory processes or high levels of radiation exposure [18, 19]. It confirms the pronounced influence of estrogens on cardiac and vascular function. Low estrogens level can be so far regarded as indirect predictor of high cardiovascular risk.

ли смертности ниже при приеме БРА, чем ИАПФ, пока нет. И БРА, и ИАПФ применяют для контроля АД, уменьшения нейрогормональной активности, повышенной при ХСН. Препараты обеих групп ингибируют продукцию или эффекты ангиотензина посредством различных механизмов [7]. Каковы же причины таких результатов? Во-первых, они могут быть обусловлены особенностями функционирования АПФ в женском организме. Во-вторых, это может быть связано с особенностями формирования выборки в изученных исследованиях. Как мы знаем, общая доля женщин в этих исследованиях была невелика [13]. В отношении гендерных различий эффектов БРА, несмотря на опубликованные результаты крупномасштабных исследований (LIFE, VALUE, ELITE, ValHeFT, VALIANT, OPTIMAAL, CHARM), ясности нет. Одно из объяснений этому — малое число наблюдений, не позволяющих провести метаанализ [13].

Пока ещё нет конкретных данных о биохимических различиях в чувствительности к ингибиторам РААС, что требует дальнейших исследований. Установлены лишь различия в частоте побочных эффектов, есть данные о положительном влиянии эстрогенов на РААС у женщин. Одной из особенностей течения АГ у женщин является повышенная чувствительность тканевых РААС систем [14]. В нашем исследовании побочный эффект в виде сухого кашля при приёме эналаприла был зафиксирован у 1 мужчины и 2 женщин, что подтверждается данными литературы о том, что кашель при терапии ИАПФ возникает чаще у женщин, чем у мужчин [15]. Выявлена сильная положительная связь уровня ФСГ и возраста, положительная связь средней силы между уровнем ФСГ и длительностью АГ, САД, МАУ и отрицательная связь средней силы между уровнем ФСГ и СКФ, что позволяет предположить, что дефицит эстрогенов принимает участие в формировании АГ. Об этом говорят многочисленные экспериментальные и клинические исследования [16], которые демонстрируют многосторонний положительный кардио- и вазопротективный эффект женских половых гормонов. Эстрогены обладают положительным влиянием на некоторые показатели липидного спектра крови, что проявляется в снижении уровня общего холестерина и липопротеинов низкой плотности, а также в повышении содержания липопротеинов высокой плотности. Эстрогены положительно влияют на обмен в эндотелии сосудов посредством активации синтеза оксида азота и простациклина, что способствует снижению резистентности сосудов [17].

Полученные нами данные свидетельствуют о значительной роли эстрогенного дефицита в генезе АГ и ССЗ. Это согласуется с данными о значительных функционально-метаболических изменениях сердечно-сосудистой системы женщин при физиологических и патологических колебаниях уровня женских половых гормонов: при наступлении климактерического периода, после овариэктомии, при нарушении гормональной функции яичников вследствие хронических воспалительных процессов и воздействия больших доз радиоактивного излучения [18, 19]. Можно говорить о том, что низкий уровень эстрогенов косвенно свидетельствует о высоком риске развития ССЗ.

Study limitations

The groups of men and women in our study were comparable by age ($p > 0.05$). Whereas the role of age and sex as cardiovascular risk factors we admit that men of certain age are at somewhat higher cardiovascular risk than women of the same age. This fact could influence the study results taking into account that the study was not aimed at risk evaluation and adjustment for sex and age was not performed.

Conclusion

Angiotensin II receptor blocker (losartan) turned out to be more effective as a start therapy in 20-45-year-old women than enalapril. Men did not reveal significant distinctions in the efficacy of the start therapy with enalapril and losartan.

Estrogens have organ-protective effects, their level decreases with age. FSH level in women positively correlated with BPs and MAU levels, and negatively – with GFR. So, increased FSH level in women aged 20-45 years can be considered as one of the CVD risk-factors.

Ограничения исследования

Следует учесть, что при включении пациентов в исследование сформированные группы мужчин и женщин оказались сравнимы по возрасту ($p > 0,05$). Принимая во внимание роль возраста и пола как факторов риска сердечно-сосудистых осложнений мы понимаем, что мужчины данного возраста имеют несколько больший сердечно-сосудистый риск, чем женщины аналогичного возраста. Данный факт также может оказывать влияние на результаты с учетом того, что изучение риска не входило в цели исследования, а коррекция по полу и возрасту не проводилась.

Заключение

Блокатор рецепторов ангиотензина II (лозартан) оказался эффективнее в качестве стартовой терапии, чем эналаприл у женщин в возрасте 20-45 лет. У мужчин достоверных различий в эффективности стартовой терапии эналаприлом и лозартаном не обнаружено.

Эстрогены обладают органопротективным эффектом, их количество уменьшается с возрастом. Выявлена положительная связь средней силы между уровнем ФСГ и САД, МАУ и отрицательная связь средней силы между уровнем ФСГ и СКФ у женщин. Таким образом, повышенный уровень ФСГ у женщин 20-45 лет можно рассматривать как один из факторов риска ССЗ.

References/Литература

- National guidelines for cardiovascular prevention. *Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika* 2011; 10 (6) suppl 2: 1-36. Russian (Национальные рекомендации по сердечно-сосудистой профилактике. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2011; 10 (6) Приложение 2: 1-36).
- Shal'nova S.A., Deev A.D., Vikhрева O.V. et al. The prevalence of hypertension in Russia. Awareness, treatment and control. *Profilaktika Zabolevaniy i Ukreplenie Zdorov'ya* 2001; 2: 3-7. Russian (Шальнова С.А., Деев А.Д., Вихрева О.В. и др. Распространенность артериальной гипертонии в России. Информированность, лечение, контроль. Профилактика заболеваний и укрепление здоровья 2001; 2: 3-7).
- McCarron P., Smith G.D., Okasha M. et al. Blood pressure in young adulthood and mortality from cardiovascular disease. *Lancet* 2000; 355:1430-1434.
- Legato M. Gender and the heart: sex-specific differences in normal anatomy and physiology. *Gend Specif Med* 2000; 3:15-18.
- Jochmann N., Stangl K. et al. Female-specific aspects in the pharmacotherapy of chronic cardiovascular diseases. *Eur Heart J* 2005; 26: 1585-1595.
- Prokhorovich E.A., Tkacheva O.N., Adamenko A.N. Clinical course and treatment of hypertension in women. *Trudnyy Patsient* 2006;8:13-17. Russian (Прохорович Е.А., Ткачева О.Н., Адаменко А.Н. Особенности клинического течения и лечения артериальной гипертонии у женщин. Трудный пациент 2006;8:13-17).
- Hudson M., Rahme E., Behloul H. et al. Sex differences in the effectiveness of angiotensin receptor blockers and angiotensin converting enzyme inhibitors in patients with congestive heart failure: A population study. *Heart Fail* 2007; 9:602-609.
- Cotreau M.M., von Moltke L.L., Greenblatt D.J. The influence of age and sex on the clearance of cytochrome P450 3A substrates. *Clin Pharmacokinet* 2005; 44: 33-60
- Berg M.J. Drugs, vitamins, and gender. *J Gend Specif Med* 1999;2(1):18-20.
- Rathore S.S., Wang Y., Krumboltz H.M. Sex-based differences in the effect of digoxin for the treatment of heart failure. *N Engl J Med* 2002; 347:1403-1411.
- Barna O. N. Gender aspects of the coronary artery disease treatment. *Novosti Meditsiny i Farmatsii* 2009; 274:84-89. Russian (Барна О. Н. Гендерные аспекты лечения ишемической болезни сердца. Новости медицины и фармации 2009; 274:84-89).
- Ivleva A.Ya. The study of the effectiveness of cardiovascular drugs in women. *Kardiologiya* 2006; 3:85-89. Russian (Ивлева А.Я. Изучение эффективности сердечно-сосудистых лекарственных средств у женщин. Кардиология 2006; 3:85-89).
- Tereshchenko S.N., Zhironov I.V. Gender differences in chronic heart failure: myth or reality. *Problemy Zhenskogo Zdorov'ya* 2007; 1(2):69-74. (Терещенко С.Н., Жиров И.В. Гендерные различия при хронической сердечной недостаточности: миф или реальность. Проблемы женского здоровья 2007; 1(2):69-74).
- Recommendations to reduce the overall risk of disease and complications in women. *Problemy Zhenskogo Zdorov'ya* 2009; 3(4):59. Russian (Рекомендации по снижению общего риска развития заболеваний и осложнений у женщин. Проблемы женского здоровья 2009; 3(4):59).
- Mackay F.J., Pearce G.L. and Mann R.D. Cough and angiotensin II receptor antagonists: cause or confounding? *Br J Clin Pharmacol* 1999; 47(1): 111-114.
- Maychuk E.Yu. Risk factors for cardiovascular disease in women of menopausal period. *Meditsinskiy Vestnik* 2007; 38-39: 423-424. Russian (Майчук Е.Ю. Факторы риска заболеваний сердечно-сосудистой системы у женщин менопаузального периода. Медицинский вестник 2007; 38-39: 423-424).
- Smetnik V.P. Arterial hypertension in perimenopausal and postmenopausal women: gender characteristics and the role of estrogen deficiency. *Ginekologicheskaya Endokrinologiya* 2007;6(9):35-39. Russian (Сметник В.П. Артериальная гипертония в пери- и постменопаузе: половые особенности и роль дефицита эстрогенов. Гинекологическая эндокринология 2007;6(9):35-39).
- Williams J. Oestrogen therapy for myocardial ischemia in women. *Lancet* 1993; 342:128.
- Judelson D. Coronary heart disease in women: risk factors and prevention. *J Am Med Worn Assoc* 1994; 49:186-191.

Received/Поступила 24.10.2011
Accepted/Принята в печать 09.11.2011