

**Министерство Здравоохранения Республики Узбекистан
Министерство Высшего и Среднего-специального образования
Республики Узбекистан
Андижанский государственный медицинский институт
Кафедра факультетской терапии**

Реферат на тему: Особенности диагностики, течения и лечения
ишемической болезни сердца у женщин

Андижан- 2017

СОДЕРЖАНИЕ

1. Актуальность проблемы
2. Эпидемиология ИБС
3. Факторы риска ИБС
4. Особенности клинических проявлений ИБС у женщин
5. Диагностические тесты на ИБС у женщин
6. Особенности фармакокинетики и фармакодинамики препаратов, применяемых при ИБС у женщин

Актуальность проблемы

Риск развития ишемической болезни сердца (ИБС) у женщин часто недооценивается из-за бытующего мнения о гормональной «защищенности» их от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). По данным одного из последних Национальных обзоров экспертизы здоровья и питания (National Health and Nutrition Examination Surveys, NHANES), за последние два десятилетия распространенность инфаркта миокарда (ИМ) у женщин в возрасте 35–54 лет увеличилась, в то время как у мужчин того же возраста она снизилась. Результаты Фремингемского исследования свидетельствуют о том, что 40 % всех коронарных событий у женщин заканчиваются фатально, причем в 67 % случаев внезапной коронарной смерти не предшествует коронарный анамнез.

Эпидемиологические исследования Американской ассоциации сердца показали, что половина всех случаев смертей женщин обусловлены ИБС, что вдвое превышает средние показатели смертности от онкологических заболеваний. При этом отмечено, что развитие ССЗ у женщин существенно отличается от закономерностей развития ССЗ у мужчин.

Исходя из установленных гендерных различий, Американской ассоциацией сердца (American Heart Association, АНА) на основании завершившихся на тот момент клинических исследований впервые были созданы и опубликованы рекомендации по профилактике ССЗ у женщин, которые впоследствии регулярно пересматриваются и обновляются.

Данные АНА свидетельствуют о том, что в США 32 млн женщин и 30 млн мужчин болеют ИБС. При этом установлено, что уровень смертности от ССЗ среди женщин остается высоким (выше на 0,5 млн, чем среди мужчин), и за последние 12 лет она увеличилась на 14 %, несмотря на достигнутые успехи по модификации основных факторов риска (ФР) ССЗ.

Выявленные тенденции носят глобальный характер. Поэтому члены рабочей группы АНА считают, что созданные ими рекомендации по профилактике и воздействию на основе ФР ССЗ должны учитывать пол пациента, возраст, гормональный профиль женщины, наличие и характер течения беременности, применение гормональных препаратов (гормональные контрацептивы, заместительная гормональная терапия).

При сравнении распространенности основных ФР развития ИБС установлены гендерные различия по частоте определения как модифицируемых, так и немодифицируемых ФР. Многие из модифицируемых ФР одинаковы как у мужчин, так и у женщин, однако распространенность и значимость их в разных возрастных группах популяций неодинакова. По данным Фремингемского исследования, сочетание трех и более ФР (артериальная гипертензия [АГ]), курение, ожирение, дислипидемия и сахарный диабет 2-го типа [СД]) определялось у женщин чаще, чем у мужчин. Установлено, что более чем у 80 % женщин среднего возраста выявляют один или более ФР, при этом у них значительно чаще, чем у мужчин, встречается сочетание двух и более ФР (82,0 % против 56,1 %).

Весьма важным моментом является наличие ФР развития ИБС, присущих только женщинам и зависящих от репродуктивного статуса (наличие синдрома поликистоза яичников, преэклампсия в анамнезе, возраст наступления менопаузы). Присоединение новых ФР после менопаузы, в связи с потерей протективного эффекта эстрогенов, дополнительно существенно увеличивает заболеваемость и смертность от коронарной патологии.

Результаты Фремингемского исследования показали постепенное увеличение частоты ССЗ и смертности у женщин между 40 и 55 годами, а также значительное повышение этих показателей в постменопаузе независимо от возраста.

Наличие взаимосвязи между гормональным статусом и распространенностью ИБС позволило выдвинуть теорию защитного эффекта эстрогенов в патогенезе атеросклероза.

Кардиопротективный эффект эстрогенов реализуется через специфические эстрогенные рецепторы (ER), в частности ERa и ERb, которые находятся в кардиомиоцитах, фибробластах и коронарных артериях.

Есть данные о том, что традиционные ФР не всегда оценивают риск развития ИБС у женщин. В связи с этим в США в 1996 г. на XXVII конференции, посвященной проблеме ССЗ, в качестве новых возможных ФР развития ИБС у женщин названы:

- гипертрофия левого желудочка (ЛЖ) сердца;
- повышенный уровень в крови:
 - гомоцистеина;
 - липопротеина (а);
 - триглицеридов;
 - фибриногена;
- окислительный стресс;
- психосоциальный фактор (депрессия, острое и хроническое эмоциональное напряжение);
- один из возможных предтестовых маркеров заболевания — уровень содержания лептина, который у женщин значительно выше, чем у мужчин.

Исходя из приведенных данных эпидемиологических исследований можно заключить, что из модифицируемых ФР у женщин, по сравнению с мужчинами, более часто наблюдаются такие:

- артериальная гипертензия (41,1 % против 39,2 %), частота выявления которой увеличивается с возрастом и в постменопаузальном периоде;
- дислипидемия; особенно после менопаузы отмечается увеличение уровней атерогенного холестерина (ХС), триглицеридов (ТГ), снижение уровня ХС липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛПВП). Следует отметить, что

повышенный уровень ТГ в сочетании с низким уровнем содержания ХС-ЛПВП является независимым ФР коронарной смерти для женщин;

— сахарный диабет — при его наличии риск смерти от ССЗ у женщин в 3,3, а у мужчин в 1,7 раза выше, а риск развития ИБС возрастает в 3–7 раз у женщин и в 2–3 раза у мужчин;

— ожирение — чаще встречается у женщин после 45 лет, а у мужчин — до 45 лет. Установлена взаимосвязь между индексом массы тела (ИМТ) и ИБС: с увеличением ИМТ более 29 кг/м² коронарный риск возрастает в 3,6 раза по сравнению с женщинами с ИМТ менее чем 21 кг/м²;

— курение, по данным Фремингемского исследования, является одним из главных ФР развития ИБС в период постменопаузы; риск развития ИБС у курящих женщин в 4,2 раза выше, у прекративших курение — в 1,4 раза. Согласно результатам исследования NHANES I, у курящих риск развития хронической сердечной недостаточности (ХСН) возрастает: на 45 % у мужчин и на 88 % у женщин, а риск развития ИМ также выше у женщин, чем у мужчин, и составляет 2,24 (относительный риск 1,43);

— несбалансированное питание: у женщин в возрасте около 55 лет, которые потребляют дополнительно каждую неделю 100 г насыщенных жиров, риск смерти от ССЗ в последующие 16 лет возрастает на 38 %;

— потребление алкоголя: согласно результатам 54 мета-анализов (66 118 случаев ИБС), наименьший риск развития ИБС у женщин отмечают при ежедневном потреблении 10 г алкоголя. У женщин в период постменопаузы с дислипидемией через 6 ч после приема красного вина отмечено увеличение ТГ на 35 % и уровня инсулина — на 54 %; употребление вина, по-видимому, не снижает у них риск развития атеросклероза;

— семейный анамнез: у женщин, родители которых страдали ИБС в возрасте 60 лет, риск летальной ИБС был в 5 раз выше, чем в целом в популяции. В обновленном руководстве АНА (2011 г.) для оценки риска ССЗ у женщин предложено использовать алгоритм стратификации риска, согласно которому каждая женщина может быть отнесена к группе высокого, повышенного или оптимального риска ССЗ (табл. 1).

Особенности клинических проявлений ИБС у женщин

Особенности клинического течения ИБС у женщин состоят в том, что у практикующего врача очень часто возникают трудности в интерпретации болевого синдрома. У них чаще, чем у мужчин, боли имеют нетипичный характер, наблюдаются не только в грудной клетке, а могут быть в шее, руке, плече, брюшной полости; возникают в покое, во время сна; не всегда можно установить связь между появившимися болевыми ощущениями и физической

нагрузкой (ФН). Частым проявлением ИБС у женщин в пожилом возрасте является одышка при ФН.

По данным J. C. McSweeney et al., включивших в обследование более 500 женщин с острым инфарктом миокарда, первыми симптомами ИБС у женщин были: усталость (71 %), нарушение сна (48 %), одышка (42 %).

Эксперты Общества кардиологов утверждают, что для правильной постановки диагноза ИБС достаточно детального, методического расспроса пациентов. Но этот основной механизм не всегда эффективен у женщин. Преобладание атипичного болевого синдрома у женщин связывают с большей частотой встречаемости у них вазоспастического компонента, микроваскулярной ишемии, пролапса митрального клапана. Одним из возможных механизмов может быть влияние женских половых гормонов на порог болевой чувствительности. Даже когда у женщин есть типичные ангинозные приступы болей, являющиеся признаком стенозирующего коронаросклероза, то при проведении коронароангиографии изменения в венечных артериях (ВА) выявляли только у 35–65 % пациенток, а при атипичном течении заболевания — менее чем в 20 % случаев. Группа пациенток с типичным болевым синдромом, но интактными ВА, заслуживает особого внимания. A. Lerman, C. Soroko на основании результатов WISE рекомендуют при оценке болевого синдрома у женщин прежде всего обращать внимание на впервые появившиеся болевые ощущения и их связь с ФН, тогда как локализация боли, по их мнению, имеет меньшее значение.

Из результатов Фремингемского исследования следует, что у женщин наиболее частым первым проявлением ИБС все же является наличие болевого синдрома, а не ИМ (88 % против 12 %), тогда как у мужчин частота таких первых проявлений ИБС составляет 61 % против 39 %. В этом исследовании также показано, что 2/3 женщин, которые умерли внезапно от ИБС, не имели клинических симптомов заболевания. У женщин с установленным диагнозом ИБС чаще определяются такие ФР: АГ, СД, семейный анамнез. Так, вероятность поражения ВА у женщин старше 55 лет с атипичным болевым синдромом, без ФР, составляет менее 10 %, тогда как при наличии СД, курения, АГ, отягощенного семейного анамнеза она повышается до 40 %.

Установлены гендерные особенности симптоматики острого коронарного синдрома (ОКС), как и его течения. В мультицентровом исследовании пациентов с ОКС обнаружили, что женщины с ОКС были старше, чем мужчины, чаще страдали СД и АГ, у них реже имелся ИМ в анамнезе. Наиболее частыми жалобами были: тошнота, рвота, одышка, реже сообщали о боли за грудиной. ОКС у них чаще проявлялся без элевации сегмента ST. Отмечены различия и в течении ИМ. По данным ряда исследований, в том числе и Фремингемского, у женщин с ИМ чаще, чем у мужчин, отмечаются

злокачественные нарушения ритма с высокой частотой внезапной коронарной смерти. Установлены возрастные различия в госпитальной смертности. У женщин молодого возраста она была более высокой, чем у мужчин того же возраста, тогда как в старших возрастных группах смертность среди мужчин была выше.

По мнению авторов, у женщин чаще встречается ИМ без зубца Q — в 65 % случаев. Возможно, это связано с особенностями коронарного кровообращения и с более частым поражением мелких ветвей ВА.

Ангиографические исследования и анализ аутопсийного материала подтвердили гендерные различия и показали, что левая венечная артерия (ЛВА) и ее передняя межжелудочковая ветвь (ПМЖВ ЛВА) у женщин имеют меньший диаметр независимо от размеров тела. Коллатеральная сеть также является менее развитой, а диаметр сосудов меньшим. При проведении коронароангиографии (КАГ) у них чаще диагностируют поражение одного или двух сосудов, тогда как у мужчин чаще наблюдается поражение ствола ЛВА или трех ВА.

Некоторые исследователи предполагают, что существуют гендерные различия в отношении состава бляшки — у женщин она более «молодая», менее плотная и менее кальцинированная, и при ее разрыве или эрозии риск полной окклюзии в сосуде с меньшим диаметром выше.

Особенности при оценке диагностических тестов на ИБС у женщин

Диагностика ИБС у женщин также представляет определенные трудности. Даже при типичном болевом синдроме (стенокардии) у значительной части из них при ангиографии находят неизмененные (или с гемодинамически незначимыми поражениями) ВА. Интерпретация диагностических проб, позволяющих надежно верифицировать ИБС, также иногда бывает затруднительной.

Неспецифические изменения данных электрокардиографии (ЭКГ) в покое зависят от гормонального статуса женщины. В связи с чем отмечается более низкая чувствительность и специфичность результатов, особенно у лиц молодого возраста. Изменения зубцов R, T, депрессия сегмента ST, нарушения проводимости зависели от возраста и того, получала ли пациентка заместительную гормональную терапию. В исследовании RUTH (Raloxifene Use for The Heart) показано, что у женщин в возрасте 30–39 лет изменения ЭКГ выявляли только в 4 %, а в возрасте 50 лет и старше — уже в 11 % случаев. При проведении заместительной гормональной терапии у пациенток этих возрастных групп ЭКГ-изменения регистрировались только в 1,1 и 6,6 % случаев соответственно.

При проведении тестов с дозированной физической нагрузкой (ДФН),

выполняемой на велоэргометре или беговой дорожке, их специфичность, по данным, у женщин была ниже и составляла от 33 до 73 %, против 74–89 % у мужчин. Частота ложноположительных результатов варьировала от 25 % при типичной стенокардии до 50 % при атипичном болевом синдроме.

С целью увеличения специфичности и чувствительности проб с ДФН у женщин предложено пересмотреть критерии: считать депрессию сегмента ST не на 1,0, а на 2,0 мм; учитывать депрессию сегмента ST на 1,0 мм с дисперсией интервала QT более 70 мс. Однако изменения сегмента ST (горизонтальные или косонисходящие) не менее 2 мм, возникающие на низких степенях нагрузки или в восстановительном периоде, подтверждают высокий риск ИБС. Если при проведении пробы с ДФН возникают не только изменения данных ЭКГ, но и боль в груди, то чувствительность велоэргометрической пробы составляет 95 %, а специфичность — 48 %. В таблицах 2 и 3 приведены данные о вероятности развития ИБС в зависимости от характера болевого синдрома в покое и при ФН. Однако надо подчеркнуть, что у части обследованных только некоторые эпизоды ишемии могут сопровождаться болевым синдромом, а у части пациентов отмечаются только безболевые эпизоды транзиторной ишемии миокарда.

Для выявления транзиторной ишемии миокарда рекомендовано использовать холтеровское мониторирование ЭКГ (ХМ ЭКГ). При ХМ ЭКГ критерием ишемии является депрессия сегмента ST на 1 мм и более при длительности депрессии сегмента ST не менее 1 мин./с и продолжительности между эпизодами не менее 1 мин. (правило «1 × 1 × 1»). В целом чувствительность ХМ ЭКГ составляет 44–81 %, а специфичность — 61–85 %. Суточное мониторирование ЭКГ имеет меньшую информативность по сравнению с пробами с ДФН. Особую ценность этот метод представляет для выявления вазоспастической стенокардии, а также может быть использован как скрининговый у пациентов с ФР и семейным анамнезом.

Стресс-тесты с визуализацией миокарда (эхокардиография [ЭхоКГ], сцинтиграфия миокарда, магнитно-резонансная томография) являются более надежными диагностическими методами в диагностике ИБС, особенно у женщин.

Стресс-ЭхоКГ с фармакологическими пробами (добутамин, дипиридамола, аденозин) имеет не только диагностическое, но и прогностическое значение.

В последние годы возрос интерес к мультиспиральной компьютерной томографии как методу визуализации сердца и сосудов. Она позволяет выявить атеросклеротическое поражение ВА при отсутствии ишемии, а асимптомных пациентов отнести к группе высокого риска и своевременно начать проведение профилактических мероприятий.

В настоящее время производится количественный подсчет коронарного кальция. Методика основана на определении коэффициента ослабления рентгеновского излучения, который выражается в единицах Хаунсфилда. В зависимости от значения индекса кальцификации коронарных артерий (индекс Агатстона) пациенты могут быть разделены на группы:

- <10 (минимальная кальцификация);?
- 11–99 (умеренная кальцификация);?
- 100–400 (повышенная кальцификация);?
- >400 (распространенная кальцификация).?

Значение индекса <100 ассоциируется с низкой (менее 3 %) вероятностью выявления значимого стенозирования ВА при КВГ. Чувствительность определения коронарного кальция в отношении гемодинамически значимого атеросклероза очень высока (95–98 %), однако специфичность значительно ниже. Линейной зависимости между количеством определяемого коронарного кальция и степенью поражения ВА не установлено. У женщин старше 50 лет с промежуточным риском ИБС отсутствие кальцификации имеет очень высокую (99 %) отрицательную прогностическую ценность обструктивного атеросклеротического поражения ВА. С целью диагностики ИБС этот метод рекомендован у женщин, имеющих низкий кардиальный риск и предположительно ложноположительный результат нагрузочных проб. Магнитно-резонансная ангиография (МР-ангиография) — получение изображения кровеносных сосудов, которое позволяет оценить как анатомические, так и функциональные особенности коронарного кровотока. С помощью МР-ангиографии лучше визуализируется микроваскулярная дисфункция ВА.

Для микроваскулярной стенокардии характерны типичные приступы стенокардии, которые отличаются большей продолжительностью, но при этом отсутствует четкая связь с физической нагрузкой. Как правило, у этих пациентов результаты диагностических тестов (стресс-тестов) аномальны.

В Европейских рекомендациях по диагностике и лечению стабильной ИБС (2013 г.) предложен алгоритм обследования пациентов с подозрением на микроваскулярную стенокардию (табл. 4).

Клинический случай 1

Больная Ц., 57 лет. Поступила с жалобами на боли за грудиной при физической нагрузке, подъеме по лестнице на 2-й этаж. Боли проходили после приема нитроглицерина через 40 с. Болеет в течение 1 года. Боли иррадиируют в левую руку, плечо, шею и возникают как в дневное, так и в ночное время.

При поступлении: АД = 150/90 мм рт. ст.

Биохимический анализ крови: K^+ — 4,46 ммоль/л, Na^+ — 144 ммоль/л, креатинин — 86 мкмоль/л, мочевая кислота — 317 мкмоль/л, активность аспаратаминотрансферазы (АСТ) — 17 Ед/л, глюкоза — 4,9 ммоль/л.

Липидограмма: общий ХС (ОХС) — 6,1 ммоль/л, ТГ — 1,19 ммоль/л, ХСЛПВП — 1,29 ммоль/л, ХС липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП) — 4,26 ммоль/л, ХС липопротеинов очень низкой плотности (ХС-ЛПОНП) — 0,55 ммоль/л.

ЭКГ-покоя: частота сердечных сокращений (ЧСС) — 62–67 уд./мин., R-R — 0,90–0,96", PQ — 0,15", QRS — 0,08 мс, QT — 0,36 мс. Депрессия сегмента ST на 1,0–1,5 мм в отведениях V2–V6, I, AVL.

ЭхоКГ: конечный систолический объем (КСО) — 27 мл, конечный диастолический объем (КДО) — 72 мл, толщина межжелудочковой перегородки (ТМЖП) — 0,9 мм, толщина задней стенки левого желудочка (ТЗС) — 0,9 мм, фракция изгнания левого желудочка (ФИ) — 63 %, площадь правого предсердия (Спп) — 15 см²; аортальный клапан (АК) — не изменен, градиент давления (ΔP) — 7,3 мм рт. ст; клапан легочной артерии (КЛА) — не изменен, ΔP — 4,2 мм рт. ст. Выявлены зоны нарушения локальной сократимости.

Суточное мониторирование ЭКГ: средняя ЧСС — 66 уд./мин., минимальная — 49 уд./мин., максимальная — 115 уд./мин. Желудочковых экстрасистол — 14. Наджелудочковых — 5911. При ЧСС 101 уд./мин. (10:50) регистрируется безболевая депрессия сегмента ST до 2,0 мм. (рис. 1).

Проведена нагрузочная проба на тредмиле: на второй ступени нагрузки при ЧСС — 128 уд./мин. и АД — 130/80 мм рт. ст. регистрируется депрессия сегмента ST более 2,0 мм в отведениях V4–V6, с болевым синдромом. Боль — 3 балла. Восстановительный период 7 мин 4 с (рис. 2).

Проведена КВГ. Обнаружен стеноз в проксимальном сегменте ПМЖВ ЛВА более 90 %. Установлен стент 1 DES.

Диагноз: ИБС. Стабильная стенокардия напряжения III ФК. Стентирование ПМЖВ ЛВА (DES-1). Гипертоническая болезнь II ст., степень 3, риск 3. СН 0 ст.

Назначено лечение в соответствии с рекомендациями Европейского общества

кардиологов (ESC) 2013 г. и стандартами Украинской ассоциации кардиологов 2010 г.

Клинический случай 2

Больная Д., 59 лет. Поступила с жалобами на одышку, слабость, перебои в работе сердца. Болеет 2–3 месяца. При поступлении АД = 135/90 мм рт. ст. На ЭКГ: ЧСС — 62–72 уд./мин., R-R — 0,83–0,96", QS — 0,10", QT — 0,36". Депрессия сегмента ST на 1,0 мм в отведениях II, III, AVF.

Биохимический анализ крови: K⁺ — 4,24 ммоль/л, Na⁺ — 143 ммоль/л, креатинин — 75 ммоль/л, мочевая кислота — 297 мкмоль/л, активность АСТ — 47 ЕД/л, глюкоза — 4,5 ммоль/л.

Липидограмма: ОХС — 3,8 ммоль/л, ТГ — 0,71 ммоль/л, ХС-ЛПВП — 1,64 ммоль/л, ХС-ЛПНП — 2,91 ммоль/л, ХСЛПОНП — 0,48 ммоль/л.

Гормоны щитовидной железы: тиреотропный гормон (ТТГ) — 1,151 мкЕд/мл, трийодтиронин (Т3) — 3,030 пг/мл, Т4 — 0,95 нг/дл. ЭхоКГ: конечно-систолический размер (КСР) — 5,25 см, конечно-диастолический размер (КДР) — 2,7 см, КСО — 32 мл, КДО — 70 мл, ТМЖП — 1,15 мм, ТЗС — 1,0 мм, ФИ — 52 %, левое предсердие (ЛП) — 3,83 см. Сегментарная сократимость не нарушена.?

Суточный мониторинг ЭКГ: Средняя ЧСС — 61 сокр. в мин., минимальная — 32, максимальная — 91. Зарегистрировано 446 желудочковых и 25 932 наджелудочковых экстрасистол. Депрессий сегмента ST не выявлено.

Нагрузочная проба на тредмиле (без препаратов): выполнила 5 ступеней нагрузки, продолжительностью 5'51". На последней ступени нагрузки ЧСС — 147 уд./мин., АД — 165/75 мм рт. ст., регистрируется безболевая депрессия сегмента ST до 1,5 мм в отведениях II, III, AVF, V5–V6. Боль — 0 баллов. Восстановительный период 5 минут (рис. 4). Через 24 часа проведена повторная нагрузочная проба на тредмиле (с использованием соталола). Исход: ЧСС — 73 уд./мин., АД — 110/70 мм рт. ст. Больная выполнила 3 ступени нагрузки, 3 мин. Достигла ЧСС — 131 уд./мин., АД — 155/85 мм рт. ст. Болевой синдром отсутствовал, боль — 0 баллов. На ЭКГ — безболевая косонисходящая депрессия сегмента ST более 1,5 мм в отведениях II, III, AVF, V5–V6.

Больной проведена КВГ, по результатам которой изменений в коронарных артериях не выявлено. С учетом данных КВГ результаты проб с ФН были расценены как ложноположительные.

Заключительный диагноз: миокардиофиброз. КВГ (27.04.14) — коронарные сосуды интактны. Пароксизмальная форма фибрилляции предсердий. Редкая желудочковая экстрасистолическая аритмия. СН 0 ст. Хронический холецистопанкреатит. Остеохондроз позвоночника с корешковым синдромом.

Приведенные два клинических примера с результатами ЭхоКГ, определения коронарного кальция (0) и положительными результатами тестов с ДФН демонстрируют особенности и сложности при постановке диагноза ИБС женщинам в постменопаузальном периоде. И только проведение диагностической КВГ позволило в первом случае подтвердить, а во втором случае исключить наличие атеросклеротических поражений в ВА.

Коронароангиография была и остается «золотым стандартом» в диагностике ИБС. В рекомендациях (2013 г.) при проведении КВГ рекомендуют определять не только локализацию, степень, особенности и число пораженных ВА, но и измерять фракционный резерв кровотока — «fractional flow reserve» (ФРК). Многие исследователи указывают, что женщин реже направляют на КВГ для диагностики болевого синдрома в грудной клетке, при этом у них чаще выявляют неизмененные ВА. В исследовании CASS (20 391 пациент с болями в грудной клетке) показано, что при доказанной стенокардии изменения в ВА у мужчин выявили в 93 %, а у женщин — только в 72 % случаев. При вероятном диагнозе «стенокардия» стенотические поражения в ВА обнаруживали у 66 % мужчин и 36 % женщин, а при неопределенных болях в груди — в 14 и 6 % случаев соответственно.

**Особенности терапевтических подходов при ИБС у женщин
Особенности фармакокинетики и фармакодинамики препаратов,
применяемых при ИБС**

В клинических руководствах, компендиуме, листках-вкладышах к лекарственным средствам недостаточно освещены или отсутствуют данные об адекватных и допустимых дозах лекарственных средств и их побочных эффектах у женщин. Поэтому целесообразно более детально остановиться на гендерных особенностях медикаментозного лечения больных ИБС. Уже доказано, что анатомические и физиологические особенности могут влиять на фармакокинетику и фармакодинамику и тем самым — на эффективность и безопасность лекарственных средств. Не вызывает сомнения, что у женщин отмечается больший процент жировой ткани, которая может увеличивать выраженность действия липотропных препаратов. Кроме того, в организме женщины на протяжении разных периодов менструального цикла процентное содержание тканевой жидкости и половых гормонов колеблется. У женщин ниже гломерулярная фильтрация и клиренс креатинина. Также установлены различия в активности ферментов системы цитохрома P450.

Что касается сердечно-сосудистой системы, то следует отметить, что у женщин ЧСС в покое более высокая, тогда как продолжительность сердечного цикла, соответственно, выше у мужчин. У женщин она зависит от фазы менструального цикла и повышается во время менструации. Для

женщин также характерны большая продолжительность скорректированного интервала QT и меньшее время восстановления функции синусового узла. Указанные выше особенности могут играть значительную роль в развитии побочных реакций на прием лекарственных средств.

Принципы курации больных ИБС должны быть направлены как на модификацию образа жизни, контроль ФР, так и на медикаментозную терапию.

Фармакотерапия ИБС со стабильным течением преследует две основные цели — уменьшить клинические проявления заболевания и предупредить кардиоваскулярные осложнения.

К препаратам первой линии относятся бета-адреноблокаторы (β -блокаторы), класс рекомендации I, A. Установлены гендерные различия в фармакокинетике кардиоселективных и неселективных β -блокаторов.

Так, селективный β -блокатор метопролол метаболизируется с помощью фермента CYP2D6. У мужчин наблюдается более высокая активность данного фермента и, соответственно, более быстрый его клиренс. У женщин, наоборот, отмечается значительно более низкий периферический объем распределения и, соответственно, более высокие уровни β -блокатора в плазме крови. В результате этого максимальные концентрации селективных β -блокаторов могут быть приблизительно на 80 %, а неселективных — примерно на 100 % выше, чем у мужчин. Следует помнить, что при приеме оральных контрацептивов экспозиция β -блокаторов возрастает. В связи с этим у женщин при приеме β -блокаторов отмечается более выраженное снижение ЧСС и систолического АД, а также меньший прирост ЧСС при проведении проб с ФН.

В экспериментальных исследованиях установлено наличие обратно пропорциональной зависимости между количеством β -адренорецепторов и уровнем эстрогенов, что теоретически может приводить к более высокой эффективности β -блокаторов у женщин. Таким образом, при назначении β -блокаторов женщинам рекомендуемые дозы, в принципе, могут быть ниже и необходимо чаще контролировать АД, ЧСС, данные ЭКГ при подборе адекватной дозы. При изучении влияния применения β -блокаторов (метопролола) с целью вторичной профилактики на прогноз у лиц, перенесших инфаркт миокарда, в исследованиях MERIT-HF (Metoprolol Controlled Release/Extendedrelease Randomized Intervention Trial in Chronic Heart Failure) и COPERNICUS (Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival) показано, что снижение показателей смертности у женщин было статистически не значимым. Но после специального анализа, выполненного в исследовании CIBIS II (Cardiac Insufficiency Bicoprolol Study II), установлено

прогностическое преимущество назначения β -блокаторов женщинам; у них результаты были даже лучше, чем у мужчин.

Результаты применения β -блокаторов при хронической сердечной недостаточности у женщин несколько противоречивы, возможно, из-за недостаточного количества лиц, включенных в исследования. Однако в исследовании SENIORS (Study of Effects Nebivolol Intervention on Outcomes and Rehospitalization in Seniors with Heart Failure), в котором изучали эффект небиволола при ХСН, установлено, что у женщин, по сравнению с мужчинами, отмечены некоторые преимущества в плане снижения смертности и частоты госпитализации и что, возможно, это связано с разной частотой определения диастолической дисфункции.

Антагонисты кальция (АК). Установлены определенные гендерные различия по фармакокинетике некоторых блокаторов кальциевых каналов. Антагонисты кальция метаболизируются через фермент CYP3A4, активность которого у женщин выше, поэтому клиренс АК выше, а концентрация в плазме, особенно нифедипина и верапамила (при внутривенном введении), ниже. Ряд авторов относят АК к препаратам, имеющим свойства эстрогенов, и наоборот, эстрогены в малых дозах проявляют эффекты АК. Несмотря на гендерные фармакокинетические различия, фармакодинамика АК у мужчин и женщин различается незначительно. У женщин в постменопаузальном периоде при пероральном приеме верапамила снижение АД более значимо, чем в предменопаузальном периоде. Это связывают с замедленным клиренсом препарата.

В исследовании АССТ (Amlodipine Cardiovascular Community Trial) у женщин установлена более высокая антигипертензивная эффективность амлодипина и ее зависимость от приема гормонозаместительной терапии. Также и в исследовании НОТ (Hypertension Optimal Treatment), в котором изучали эффективность влияния на кардиоваскулярные события ацетилсалициловой кислоты (АСК) и фелодипина, отмечено более выраженное снижение диастолического АД и лучшие клинические результаты, чем у мужчин.

Для длительной терапии ИБС у женщин из производных дигидропиридинов рекомендовано использовать пролонгированные формы. Предполагают, что длительный прием нифедипина в средней дозе 60 мг в сутки приводит к уменьшению вероятности образования новых стенозов в ВА на 30 % (по данным исследования INTACT [International Nifedipine Trial on Antiatherosclerotic Therapy]).

Нитропрепараты. В рекомендациях ESC (2013 г.) в разделе «Фармакотерапия пациентов со стабильной ИБС», в качестве антиангинальной (антиишемической) терапии рекомендовано применение

нитратов короткого действия (класс I, C). В настоящее время нет данных о гендерных фармакокинетических и фармакодинамических различиях при лечении нитропрепаратами. Есть отдельные сообщения о том, что при использовании пролонгированных нитратов у женщин чаще регистрировали головные боли.

Антитромботическая терапия. Система гемостаза у женщин отличается от таковой у мужчин. Эти отличия заключаются в следующем:

- активация эстрогеновых рецепторов тромбоцитов и снижение продукции тромбоцитов;
- взаимодействие эстрогенов с рецепторами сосудистой стенки повышает уровень простациклина и снижает уровень тромбоксана;
- тромбоциты больше связывают фибриноген, формируя более крупный фибриновый сгусток;
- меньше IIb/IIIa-рецепторов, которые связываются фибриногеном, образуя соединения между тромбоцитами и приводя к формированию тромбоцитарного тромба;
- выше биодоступность АСК;
- оральные контрацептивы могут стимулировать метаболизм АСК.

Данные об эффективности и безопасности АСК в первичной и вторичной профилактике ССЗ базируется на результатах трех ключевых клинических исследований и двух мета-анализов:

- WHS (Women's Health Study, 2005);
- мета-анализ рандомизированных клинических исследований АСК в первичной профилактике сердечно-сосудистых событий у женщин и мужчин (2006);
- NHS (Nurses' Health Study, 2009);?
- WHIOS (Women's Health Initiative Observational study, 2009);
- мета-анализ Antithrombotic Trialists (ATT) Collaboration (2009).

По результатам проведенных мета-анализов установлено, что АСК у мужчин и женщин уменьшает сердечно-сосудистый риск событий по-разному: у женщин за счет снижения риска инсульта, а у мужчин за счет уменьшения риска ИМ.

На сегодня уже известно, что фармакокинетика АСК у мужчин и женщин отличается. Биодоступность АСК более высокая у женщин, у них ниже клиренс АСК и более длительный период полувыведения. А у мужчин АСК более выражено влияет на агрегацию тромбоцитов. В настоящее время эффект применения АСК с целью вторичной профилактики ИБС у женщин и у мужчин является сопоставимым.

Что касается первичной профилактики, то результаты эффективности АСК оказались более скромными. Частота серьезных сердечно-сосудистых событий составила 0,51 % в год в группе АСК и 0,57 % в год в группе сравнения (снижение относительного риска на 12 %). Снижение пропорционального риска было примерно одинаковым у мужчин и женщин.

Польза АСК была достигнута за счет снижения частоты ИМ на 23 % и основных коронарных событий на 18 %.

В исследовании WHS оценивали профилактическое воздействие АСК в малых дозах (100 мг). Через 10 лет наблюдения выявлено снижение риска первого нефатального инсульта на 17 %, ишемического инсульта на 24 % и не обнаружено влияния на риск фатального и не фатального ИМ или смерти от сердечно-сосудистых причин.

По некоторым данным, резистентность к АСК у женщин встречается в 4 раза чаще, механизм этого феномена пока не ясен.

В рекомендациях ESC 2013 г. с целью предупреждения сердечно-сосудистых осложнений при непереносимости АСК рекомендуют клопидогрель (класс доказательности I, B). Что касается фармакокинетики клопидогреля и тиклопедина, то гендерных различий в плазменных концентрациях препаратов и их активных метаболитов не выявлено. В исследованиях CAPRIE (Clopidogrel vs. Aspirin in Patient at Risk of Ischaemic Events), CLASSICS (The Clopidogrel Aspirin Stent International Cooperative Study), а также в исследовании TIMI-28 (Clopidogrel as Adjunctive Reperfusion Therapy — Thrombolysis in Myocardial Infarction) показано, что протективный эффект клопидогреля сопоставим у мужчин и женщин, но частота кровотечений была выше у женщин (21 и 43 % соответственно). Относительно применения антитромбоцитарных препаратов и ингибиторов IIb/ IIIa рецепторов после проведения коронарных вмешательств было отмечено, что частота геморрагических осложнений у женщин выше. Приведенные данные свидетельствуют о том, что использование стандартных доз требует внесения некоторых корректив. Следует применять ингибиторы IIb/IIIa рецепторов у женщин с ОКС только при высоком риске, избегая их при низком риске. Риск кровотечений у женщин может быть снижен, если назначать дозы препаратов с учетом поправки на массу тела.

Гиполипидемические средства. В настоящее время уделяется особое внимание статинам. Они являются неотъемлемой частью профилактики и лечения ИБС (класс доказательности I, A). Симвастатин и аторвастатин метаболизируются с участием фермента CYP3A4, флувастатин — CYP2C9, у розувастатина и правастатина метаболизм не связан с системой CYP. Установлены гендерные различия в активности CYP3A4 и CYP2C9; плазменные концентрации статинов у женщин выше, чем у мужчин. С учетом различий в концентрации статинов в плазме крови у мужчин и женщин риск развития побочных эффектов на лекарственные средства у женщин выше. Установлено, что снижение содержания в сыворотке ОХС и ХС-ЛПНП при использовании сопоставимых доз симвастатина было более выраженным у женщин.

Поскольку уже сообщалось о гендерспецифических особенностях АК,

следует помнить, что при сочетании амлодипина или дилтиазема с аторвастатином происходит фармакологическое взаимодействие лекарственных средств. При такой комбинации препаратов у женщин наблюдается более существенное снижение ОХС и чаще, чем у мужчин, может развиваться миопатия или рабдомиолиз. Так, при комбинации аторвастатина и амлодипина экспозиция статина возрастает в 1,6 раза. Роль статинов во вторичной профилактике не вызывает сомнений и подтверждена многочисленными исследованиями: 4S (Scandinavian Simvastatin Survival Study); CARE (Cholesterol and Recurrent Events trial); HPS (Heart Protection Study); UCSF-SCOR (University of California San Francisco — Specialised Center of Research); HERS (Heart and Estrogen/progestin Replacement Study) и другими. В то же время роль статинов в первичной профилактике у женщин до конца не выяснена, хотя результаты исследования HPS подтверждают целесообразность назначения гиполипидемической терапии женщинам с целью первичной профилактики ИБС. Немало данных указывают на то, что эстрогены и статины имеют довольно сходные эффекты. Однако до настоящего времени ни в одном из руководств нет ни единой рекомендации по изменению доз препаратов в зависимости от пола и возраста или при их комбинации у женщин с целью вторичной профилактики ИБС. Теоретически можно предположить, что, возможно, у женщин будут эффективными меньшие дозы статинов.

Что касается назначения ω -3-полиненасыщенных жирных кислот (ω -3 ПНЖК) с целью вторичной профилактики ССЗ, то в исследовании CeISSIPrevenzione (Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico), а также и в других исследованиях, были получены данные о снижении риска смерти (на 20 % от всех причин, на 30 % — сердечно-сосудистой смерти и на 45 % — внезапной смерти). Предположительно это обусловлено антиаритмогенным эффектом ω -3 ПНЖК. Однако убедительных данных о гендерных особенностях этого лекарственного средства пока нет. Есть сообщение о том, что при применении ω -3 ПНЖК в остром периоде ИМ прогноз был лучше у женщин.

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ). Активность ангиотензинпревращающего фермента у женщин в пременопаузе ниже, чем в постменопаузе.

У больных с ИБС при наличии СН или сахарного диабета или гипертонической болезни рекомендовано назначение ингибиторов АПФ (класс I, A). В исследовании CONSENSUS (Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study) впервые установлены гендерные различия при назначении ИАПФ в их влиянии на отдаленный прогноз. Так, снижение смертности при СН с III-IVФК по NYHA через 6 месяцев отмечалось лишь у 6 % женщин, но у 51 % мужчин. При этом выявлены гендерные различия по действию

рампиприла и отсутствие таких различий по действию лизиноприла и каптоприла. Также отмечено, что у женщин чаще возникают побочные эффекты, в частности кашель. Как альтернатива ИАПФ может быть рекомендовано назначение блокаторов рецепторов ангиотензина (БРА). В исследовании ValHeFT (Valsartan Heart Failure Trial) изучали влияние валсартана, а в исследовании CHARM (Candesartan in Heart failure Assessment of Reduction in Mortality) — кандесартана на показатели смертности. При этом получены положительные результаты как для мужчин, так и для женщин; данные о гендерных особенностях фармакокинетики изучаемых БРА отсутствуют.

Хирургическое лечение ИБС у женщин

Несмотря на то, что Европейские и Американские рекомендации по лечению ИБС для мужчин и для женщин не различаются, Европейский реестр регистрирует менее частое использование хирургического лечения ИБС у женщин. По данным Национального института сердца, легких и крови (США) уровень осложнений и смертности после коронарной ангиопластики среди женщин был выше, чем среди мужчин (2,6 % против 0,3 % соответственно). Рестенозы через 6 месяцев также чаще возникали у женщин (29,3 % и 27,6 % соответственно). Приведенные данные пытаются объяснить более высоким средним возрастом в группе женщин, наличием сопутствующей патологии, большей частотой СД, а также анатомическими особенностями коронарного русла, меньшим диаметром коронарных артерий у женщин. Также и после аортокоронарного шунтирования (АКШ) в исследовании The Coronary Artery Surgery Study показано, что смертность у женщин была выше и составляла 4,5 % против 1,9 % у мужчин. У женщин выявляли высокий риск расслоения ВА. В литературе имеются весьма противоречивые данные по результатам АКШ у женщин. Есть данные, что у женщин приживаемость шунтов хуже, в постоперационном периоде чаще развивается ИМ, а улучшение симптоматики ИБС наблюдается реже. У них чаще развивается СН и потребность в повторной АКШ через 5 лет наблюдения.

Таким образом, на основании результатов проведенных многоцентровых исследований признано, что результаты хирургического лечения ИБС у женщин несколько отличаются от таковых у мужчин, а выбор между инвазивной и консервативной стратегиями остается противоречивым.

Гормонозаместительная терапия

В настоящее время существует противоречивое мнение о гормонозаместительной терапии (ГЗТ). Такие исследования, как WISE (Women and Ischemia Syndrome Evaluation), HERS, WHI (Women's Health Initiative) и другие не подтвердили столь многообещающих эффектов такой терапии. Так, в исследованиях WISE и HERS наблюдали повышение риска

осложнений ИБС — сразу же после начала терапии. Авторами сделан вывод, что ГЗТ имеет протективное значение только в раннем периоде менопаузы и в периоде пременопаузы. В исследовании HERS-II также не установлено влияния ГЗТ на частоту ИМ, общую и сердечно-сосудистую смертность, но отмечено увеличение частоты тромбоэмболических осложнений в 2,8 раза, случаев желчнокаменной болезни — на 38 %. А исследование WHI было прекращено досрочно в связи с полученными следующими данными: на 41 % возросло количество инсультов по сравнению с группой плацебо, на 29 % — сердечных приступов, вдвое — тромбоэмболий, на 22 % — общего показателя ССЗ, на 26 % — числа случаев рака груди. При этом на 37 % снизилось число случаев колоректального рака, на треть — переломов голени и на 24 % — общих переломов. Поэтому вопрос назначения ГЗТ для коррекции климактерических расстройств у женщин, страдающих ССЗ, остается дискуссионным.

Рекомендации ESC (2013) по первичной и вторичной профилактике ССЗ не претерпели изменений по сравнению с предыдущими; и гормональная терапия, и селективные модуляторы эстроген-рецепторов в менопаузе признаны бесполезными/неэффективными (IIIА), так же как и антиоксидантные витаминные добавки (IIIА).

Гендерные особенности течения ИБС, качества жизни, прогноза

Анализируя особенности течения ИБС и отдаленного прогноза, следует отметить, что только в США ежегодно госпитализируется 2,5 млн женщин с ССЗ, из которых 500 тыс. умирают от ИМ и нарушений мозгового кровообращения. ССЗ занимают первое место среди всех причин смертности у женщин, что в структуре общей смертности составляет 46 %; 50 % из них приходится на долю ИБС. По расчетным оценкам экспертов ВОЗ (2003), в Украине уровень ожидаемой продолжительности жизни для женщин снизился на 2,7 года за период 1989–1995 гг. В 2003 г. ожидаемая продолжительность жизни для женщин была на 1,7 года меньше, чем в 1989 г. Опубликованные данные рандомизированных исследований и Кокрановского мета-анализа представляют неоднозначные результаты инвазивной тактики у пациенток с ОКС без элевации сегмента ST.

Результаты мета-анализа не установили преимуществ инвазивной терапии на протяжении 1 года наблюдения. При этом у женщин чаще развивался нефатальный ИМ и возрасла частота внезапных смертей. Также в исследовании FRISC-2 (Fragmin and Fast Revascularization during Instability in Coronary Artery Disease) показано, что в течение 5 лет наблюдения при ранней инвазивной стратегии только у мужчин наблюдалось уменьшение частоты случаев развития ИМ и внезапной смерти. На основании полученных результатов авторы заключают, что у женщин ранняя инвазивная стратегия имеет преимущества только при наличии высокого риска, при поражении нескольких ВА, при повышении уровня тропонина.

Если проводить оценку качества жизни больных ИБС с помощью опросника SF-36, то у мужчин оно характеризуется лучшими показателями,

чем у женщин. Следует отметить, что универсального понятия качества жизни нет, оно субъективно, многофакторно, включает в себя социальные, эмоциональные и физические аспекты. Женские психосоциологические и поведенческие характеристики в настоящее время признаются как вероятные факторы риска развития ИБС. Женщины испытывают более высокий уровень депрессии и беспокойства после установления диагноза ИБС. И уже доказано, что депрессия, в свою очередь, способствует более выраженному прогрессированию атеросклероза. В таблице 5 приведены рекомендации ESC (2013) по профилактике ССЗ у женщин.

Таким образом, вышеприведенные данные позволяют считать, что ИБС у женщин имеет свои особенности клинического течения, связанные и с несколько иными патогенетическими механизмами, чем у мужчин. Поэтому изучение особенностей диагностики и течения ИБС у женщин разных возрастных групп, а также поиск оптимальной тактики лечения позволят улучшить как прогноз заболевания, так и качество жизни. Необходимо дальнейший поиск оптимальной терапии ИБС с позиции установленных гендерных особенностей.

Хотелось бы, чтобы данная статья оказала практическую помощь и помогла практикующим врачам взвешено подходить к оценке результатов методов диагностики ИБС у женщин, а также к оптимальной фармакотерапии этой категории пациентов с учетом гендерных особенностей фармакокинетики и фармакодинамики назначаемых лекарственных средств.

Использованная литература

1. Акунтц К.Б. Менопауза. М.: Триада, 2004. 78с.
2. Баранова, Е.И. Метаболический сердечно-сосудистый синдром в постменопаузе // Артериальн. гипертензия. 2005. №2. С. 111-116.
3. Болезни сердца: Руководство для врачей / под ред. Р.Г. Оганова, И.Г. Фоминой. М.: Литтерра, 2006. 1328 с.
4. Владимирова Н.Н., Кульниченко Т.В., Прохорович Е.А. Профилактика сердечнососудистых заболеваний у женщин //Русский медицинский журнал. 2006. Т. 14, №20. С. 1493-1495.
5. Маличенко С.Б., Овчинникова С.Г. Пост-менопаузальный метаболический синдром: новые возможности терапии //Фарматека: Международный медицинский журнал. 2004. №6. С. 73-78.
6. Сметник В.П., Ильина Л.М. Артериальная гипертензия в пери- и постменопаузе: половые особенности и роль дефицита эстрогенов // Гинекологическая эндокринология. 2007. Т.9, №.6. С.35-39.
7. Сметник В.П. Климактерические расстройства и методы их коррекции // Consilium-Medicum. 2007. Т.9, №6. С. 65-70.
8. Чуршин А.Д. Клинико-функциональные и метаболические характеристики ишемической болезни сердца у женщин и дифференцированная терапия: автореф. дисс....докт. мед. наук. Пермь, 2009. 49 с.

REFERENCES

1. Akuntts K.B. Menopauza. Moscow, Triada Publ., 2004. 78 p.
2. Baranova, E.I. Metabolicheskiy serdech-no-sosudistyy sindrom v postmenopauze [The metabolic cardiovascular syndrome in postmeno-pause]. Arterial'naya gipertenziya, 2005, no.2, pp. 111-116
3. Oganova R.G., Fominoy I.G. Bolezni ser-dtsa: Rukovodstvo dlya vrachey [Heart Disease: A Guide for Physicians]. Moscow, Litterra Publ., 2006.1328 p.
4. Vladimirova N.N., Kul'nichenko T.V., Prokhorovich E.A. Profilaktika serdechno-so-sudistyykh zabolevaniy u zhenshin [Prevention of cardiovascular disease in women]. Russkiy meditsinskiy zhurnal, 2006, vol.14, no.20, pp. 1493-1495
5. Malichenko S.B., Ovchinnikova S.G. Post-menopauzal'nyy metabolicheskiy sindrom: novye vozmozhnosti terapii [Postmenopausal metabolic syndrome: new therapeutic options] Farmateka: Mezhdunarodnyy meditsinskiy zhurnal, 2004, no.6, pp.73-78
6. Smetnik V.P., Il'ina L.M. Arterial'naya gipertenziya v peri- i postmenopauze: polovye osobennosti i rol' defitsita estrogenov [Arterial hypertension in peri and postmenopause: sexual features and the role of estrogen deficiency]. Ginekologicheskaya endokrinologiya, 2007, vol.9, no.6, pp.35-39
7. Smetnik V.P. Klimaktericheskie rasstroystva i metody ikh korrektsii [Climacteric disorders and methods for their correction]. Consilium-Medi-cum, 2007, vol.9, no.6, pp. 65-70
8. Churshin A.D. Kliniko-funktsional'nye i metabolicheskie kharakteristiki ishemicheskoy bolezni serdtsa u zhenshin i differentsirovan-naya terapiya. Avtoref. diss. dokt. med.nauk [Clinico-functional and metabolic characteristics of ischemic heart disease in women and differentiated therapy. Dr. med. sci. abstract diss.]. Perm', 2009. 49 p.