

# ФАРМАКОТЕРАПИЯ И ИСХОДЫ ОСТРОГО ИНФАРКТА МИОКАРДА С ПОДЪЕМОМ СЕГМЕНТА ST – ГЕНДЕРНЫЕ РАЗЛИЧИЯ В РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

П.В. Долотовская<sup>1\*</sup>, Е.Ю. Рудниченко<sup>2</sup>, Н.В. Фурман<sup>1</sup>, О.В. Решетько<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Саратовский научно-исследовательский институт кардиологии  
410028, Саратов, ул. Чернышевского, 141

<sup>2</sup> Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского  
410012, Саратов, ул. Б. Казачья, 112

**Цель.** Анализ гендерных различий фармакоterapiи и исходов инфаркта миокарда (ИМ) с подъемом сегмента ST у больных кардиологического стационара в условиях реальной клинической практики.

**Материал и методы.** Проведен сплошной фармако-эпидемиологический анализ 153 историй болезни больных ИМ, последовательно поступавших в отделение неотложной кардиологии в течение полугода. Мужчин – 102, женщин – 51.

**Результаты.** Женщины были в среднем на 10,6 лет старше мужчин, среди женщин достоверно выше была частота тяжелых коморбидных состояний, при этом достоверно реже назначались лекарственные препараты, потенциально способные улучшить прогноз заболевания – тромболитические (21% против 50%;  $p < 0,05$ ), статины (20% против 53%;  $p < 0,05$ ), бета-адреноблокаторы (84% против 91%;  $p < 0,05$ ) и двойная антитромбоцитарная терапия (21% против 59%;  $p < 0,05$ ). Частота летальных исходов в период госпитализации была несколько выше у женщин, по сравнению с мужчинами, при этом различия частоты летальных исходов сохранялись и в течение 12 мес после госпитализации.

**Заключение.** Более старший возраст и большая коморбидность женщин, по сравнению с мужчинами, а также меньшее соблюдение при их лечении современных клинических рекомендаций может способствовать более высокой частоте летальных исходов при ИМ с подъемом сегмента ST не только на госпитальном этапе, но и в течение 12 мес после госпитализации.

**Ключевые слова:** инфаркт миокарда, фармакоterapia, исход, гендерные различия

**Рациональная фармакоterapia в кардиологии 2013;9(6):650–654**

## Pharmacotherapy and outcomes of acute ST-elevation myocardial infarction – gender differences in real clinical practice

P.V. Dolotovskaya<sup>1\*</sup>, E.Y. Rudnichenko<sup>2</sup>, N.V. Furman<sup>1</sup>, O.V. Reshet'ko<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Saratov Research Institute of Cardiology. Chernyshevskogo ul. 141, Saratov, 410028 Russia

<sup>2</sup> Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky. Bolshaya Kazachia ul. 112, Saratov, 410012 Russia

**Aim.** To analyze gender differences in pharmacotherapy and outcomes of ST-elevation myocardial infarction (STEMI) in patients of cardiology hospital in real clinical practice.

**Material and methods.** A continuous pharmacoepidemiological analysis was performed on the base of 153 records of patients with STEMI (men 102, women 51), consecutively admitted to the emergency department of cardiology hospital in the period from October 2010 to April 2011.

**Results.** Women were on average 10.6 years older than men, had significantly higher incidence of severe comorbid conditions and significantly fewer prescribed medications improving STEMI prognosis - thrombolytics (21% vs 50%;  $p < 0.05$ ), statins (20% vs 53%;  $p < 0.05$ ), beta-blockers (84% vs 91%;  $p < 0.05$ ) and dual antiplatelet therapy (21% vs 59%;  $p < 0.05$ ). Hospital mortality was significantly higher in women than this in men, at that mortality differences persisted for 12 months after discharge.

**Conclusion.** Older age, higher comorbidity rate, and lower treatment compliance with the current clinical recommendations in female STEMI patients in comparison with these in male STEMI patients contribute to higher hospital mortality and 12-month mortality after discharge in women with STEMI.

**Key words:** myocardial infarction, drug therapy, outcome, gender differences

**Ration Pharmacother Cardiol 2013;9(6):650–654**

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

Болезни системы кровообращения и ишемическая болезнь сердца (ИБС), в частности, являются основной причиной смертности в Российской Федерации, как и во многих странах мира [1].

Известно о существовании гендерных различий в лечебной тактике у больных ИБС, присутствующих при экстренной госпитализации по поводу острого инфаркта миокарда (ИМ) или острого коронарного синдрома [2–6]. Некоторые исследования показали, что современные стратегии терапии и хирургические методы лече-

ния ИБС у пациентов женского пола менее эффективны в сравнении с пациентами мужского пола [4, 7]. При этом отмечается, что как врачи общей практики, так и кардиологи менее склонны назначать основные препараты для терапии ИБС [ацетилсалициловую кислоту (АСК), бета-адреноблокаторы (БАБ), статины] пациентам женского пола [8, 9]. Кроме того, женщинам реже назначается коронароангиография (КАГ), а также реже проводится реваскуляризация миокарда [3, 10].

До сих пор существуют «гендерные подходы» к выбору оптимальной медикаментозной терапии в госпитальном периоде лечения ИМ. По данным зарубежных регистров госпитализация у женщин осуществляется позже, реже используются тромболитис и процедуры реваскуляризации, продолжительность госпитализации больше [8, 11]. По данным российского регистра «Рекорд», женщины чаще мужчин госпитализируются в «неинвазивные» центры, реже получают

Сведения об авторах:

**Долотовская Полина Владимировна** – к.м.н., н.с. лаборатории неотложной кардиологии Саратовского НИИ кардиологии

**Рудниченко Елена Юрьевна** – аспирант кафедры фармакологии СарГМУ им. В.И. Разумовского

**Фурман Николай Викторович** – к.м.н., зав. лабораторией неотложной кардиологии Саратовского НИИ кардиологии

**Решетько Ольга Вилорвна** – д.м.н., профессор, зав. кафедрой фармакологии СарГМУ им. В.И. Разумовского

инвазивные процедуры и клопидогрел [2]. Другими отечественными исследователями обнаружено, что женщинам в 1,5 раза реже назначают статины по сравнению с мужчинами, однако у мужчин и женщин нет различий в основных подходах к реперфузионной терапии, не выявлено различий и по степени поражения коронарного русла [12].

Однако на данный момент каких-либо половых различий в стратегии лечения ИБС не предусматривается, напротив, в рекомендациях Европейского общества кардиологов (2011) по лечению пациентов с острым коронарным синдромом без подъёма сегмента ST, например, подчёркивается необходимость проведения одинаковых лечебных и диагностических мероприятий вне зависимости от пола пациента [13]. На основании данных проспективных исследований течения и исходов ИМ и клинических рекомендаций по ведению ИМ разработаны индикаторы качества фармакологических вмешательств, связанные с улучшением течения и прогноза заболевания [14]. К ним относится комбинированная терапия БАБ, статинами и антиагрегантами при отсутствии противопоказаний. С точки зрения качества фармакологического лечения, половой дифференцировки лечения ИМ не предусматривается.

Необходимо накопление материала об особенностях течения и лечения сердечно-сосудистых заболеваний у мужчин и женщин, анализ складывающейся ситуации и факторов, влияющих на различия терапии, исходов и частоты выявления [15, 16] острого ИМ с подъёмом сегмента ST, в том числе с учётом существования региональных различий в тактике лечения таких больных [17].

Цель исследования: анализ гендерных различий фармакотерапии и исходов ИМ с подъёмом сегмента ST у больных кардиологического стационара в условиях реальной клинической практики.

## Материал и методы

Проведено сплошное фармако-эпидемиологическое исследование [18] историй болезней 153 больных ИМ (102 мужчины, 51 женщина), последовательно поступавших в отделение неотложной кардиологии в течение полугода.

Критерии включения – клиническая и электрокардиографическая картина инфаркта миокарда с подъёмом ST, соответствующая описанной в рекомендациях по диагностике и лечению больных острым ИМ, разработанных комитетом экспертов Всероссийского научного общества кардиологов (2007).

В специально разработанной индивидуальной регистрационной карте отмечались демографические данные пациентов; основной диагноз и его осложнения; сопутствующая патология; ранее проводимое лечение; первичные мероприятия при госпитализации

и лекарственные средства, назначенные с указанием длительности и режима их применения (доза, кратность, путь введения). Лекарственные средства кодировались в соответствии с классификацией АТС (Anatomical Therapeutic Chemical). Частоту летальных исходов оценивали в период госпитализации и через 12 мес (телефонный контакт с пациентом/ родственниками пациента). Для всех больных, включённых в исследование, проводился описательный анализ, по некоторым показателям – подгрупповой анализ. Качественные переменные описывались абсолютными и относительными (%) частотами, для количественных переменных определялись среднее арифметическое, стандартное отклонение. Достоверность различий рассчитывалась с помощью анализа таблиц сопряженности и точного критерия Фишера для оценки частотных переменных и критерия Манна-Уитни для количественных переменных. Различия считались достоверными при  $p < 0,05$ .

## Результаты

В целом женщины, поступавшие в обследованный стационар по поводу ИМ, были старше мужчин (в среднем на 10,6 лет), при этом у них достоверно чаще наблюдались артериальная гипертензия [отношение шансов (ОШ) 3,7; доверительный интервал (ДИ) 1,32-10,12;  $p < 0,05$ ], сахарный диабет (ОШ 4,2; ДИ 1,53-11,4;  $p < 0,01$ ) и хроническая сердечная недостаточность (ОШ 8,3; ДИ 3,55-19,55;  $p < 0,01$ ) (табл. 1).

Мужчинам в 2 раза чаще, чем женщинам, вводились тромболитические препараты (табл. 2) (при одинаковой частоте отмеченных в историях болезни противопоказаниях), назначались статины и двойная антитромбоцитарная терапия (ДАТ) – АСК и клопидогрел (рис. 1). Женщинам достоверно чаще назначалась антитромбоцитарная монотерапия АСК, а частота назначений лекарственных средств (БАБ), способных благоприятно влиять на прогноз, была ниже. С одинаковой частотой назначались антикоагулянты (фундапаринукс или в/в инфузия гепарина), ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) или блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА) (рис. 1). Комбинированная терапия одновременно назначенными препаратами (ДАТ, БАБ, статины, ИАПФ/БРА) значительно чаще назначалась мужчинам и была применена у 32% пациентов, не имеющих к ней противопоказаний (табл. 2, рис. 1). КАГ выполнена у 21,5% пациентов, при этом исследование значимо чаще проводилось у мужчин, чем у женщин (в 29% и 6% случаев, соответственно) (рис. 1). Общая летальность в стационаре составила 9%, летальность в течение года среди выписанных из стационара – 5,2%. Отмечалась тенденция к повышенной госпитальной летальности сре-

Таблица 1. Общая характеристика пациентов при поступлении

Параметр	Всего (n=153)	Мужчины (n=102)	Женщины (n=51)
Возраст, лет	60,1±11	58,2±10,1	69±8,3*
ХСН 2-4 ф.к., %	54	39	84*
Сахарный диабет, %	13	7	23*
АГ, %	78	72	90*

\*p<0,05 по сравнению с мужчинами; ХСН – хроническая сердечная недостаточность, АГ – артериальная гипертензия

Таблица 2. Проведённая терапия

Параметр	Всего (n=153)	Мужчины (n=102)	Женщины (n=51)
АСК, %	49	36	76*
ДАТ, %	47	59	21*
Антикоагулянты, %	93	92	96
ТЛТ, %	41	50	21*
БРА/ИАПФ, %	97,4	97	98
БАБ, %	88	91	84*
Статины, %	42	53	20*
Комбинированная терапия, %	32	41,7	13,3*
КАГ, %	21,5	29	6

\*p<0,05 по сравнению с мужчинами; АСК – ацетилсалициловая кислота, ДАТ – двойная антитромбоцитарная терапия (АСК+клопидогрел), ТЛТ – тромболитическая терапия, БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина II; ИАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; БАБ – бета-адреноблокаторы; КАГ – коронароангиография; комбинированная терапия – БАБ+ДАТ+БРА/ИАПФ+статины

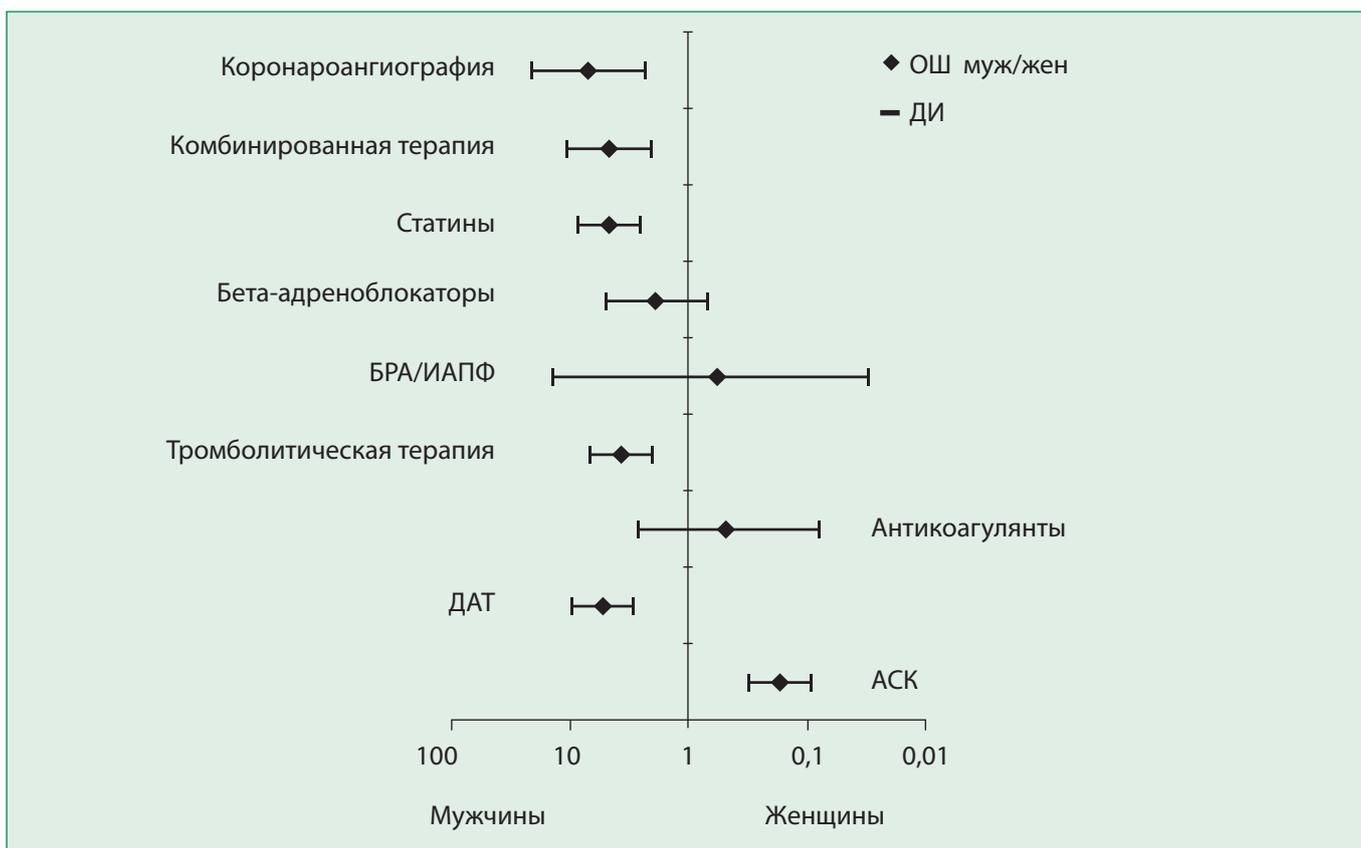


Рисунок 1. Относительная частота различий в лечении.

АСК – ацетилсалициловая кислота; ДАТ – двойная антитромбоцитарная терапия (АСК+клопидогрел); БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина II; ИАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; комбинированная терапия – БАБ+ДАТ+БРА/ АПФ+статины

ди женщин по сравнению с мужчинами: 13,7% и 6,9% (ОШ 2,2; ДИ 0,7-6,5). Тенденция к меньшей частоте летальных исходов среди мужчин прослеживалась и в течение 12 мес после ИМ – умерло в течение года после выписки из стационара 6,8% женщин (n=3) и 4% мужчин (n=4) (ОШ 1,5; ДИ 0,7-3,1; рис. 2). Тяжёлая сопутствующая патология (перенесённый инсульт, хроническая обструктивная болезнь лёгких, почечная недостаточность со снижением клиренса креатинина менее 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> по формуле Кокрофта-Голта) встречалась у 23,5% женщин и у 15,7% мужчин (ОШ 1,7; ДИ 0,7-3,8; p<0,05).

## Обсуждение

Существуют гендерные особенности манифестации, клинического течения и исхода сердечно-сосудистых заболеваний [5, 7, 19], хотя в ряде специально организованных исследований показано, что симптомы ишемии у мужчин и женщин одинаковы [20]. При этом в относительно недавних исследованиях продемонстрировано влияние на различия в лечении в основном социальных факторов, что выражается в недооценке риска и тяжести сердечной патологии у женщин [7, 21, 22].

Также известно, что женщинам с клиникой ангинозного приступа в более поздние сроки (по сравнению с мужчинами) устанавливается диагноз «острый коронарный синдром», чаще ошибочно предполагается некоронарный генез болевого синдрома, а после перенесённого острого коронарного события реже проводятся различные неинвазивные диагностические процедуры, реже проводится КАГ, при наличии показаний в меньшем проценте случаев выполняется реваскуляризация миокарда [7, 10, 22-28]. При хронической ИБС женщины по сравнению с мужчинами [8, 10, 16] также получают менее агрессивную терапию, хотя исходы ИБС у мужчин и женщин сопоставимы [16]. С другой стороны, доказано, что женский пол ассоциирован с более тяжёлым течением острого ИМ, являясь независимым предиктором неблагоприятного прогноза. Острые формы ИБС у женщин характеризуются эпидемиологическими закономерностями, которые отличаются от таковых у мужчин [26, 29].

Наши данные согласуются с описанными в литературе различиями в терапии и исходах ИМ у мужчин и женщин. Совпадают данные о большей летальности среди женщин по сравнению с мужчинами, меньшей частоте проведения реперфузии (в нашем случае – про-

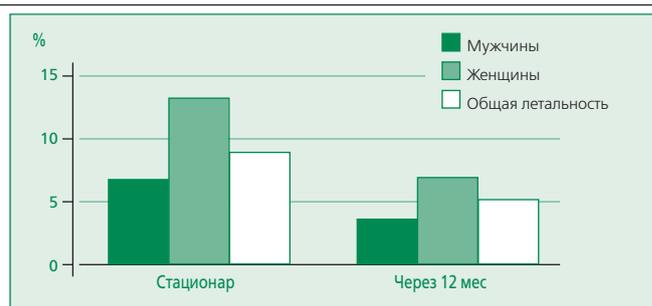


Рисунок 2. Частота летальных исходов

ведения тромболитической терапии), назначения антиагрегантов, ИАПФ и БАБ женщинам [2, 8, 11, 24, 27, 30], что отражает реально существующую проблему разных подходов к оказанию медицинской помощи мужчинам и женщинам с сердечно-сосудистой патологией [22, 25, 26].

Тяжесть коморбидной патологии у женщин в нашем исследовании определялась большей частотой случаев хронической сердечной недостаточности и сахарного диабета, чем у мужчин, что согласуется с данными литературы [2, 16, 22], но не может быть принята в качестве объяснения отмеченных различий в терапии ИМ.

К ограничению нашего исследования можно отнести небольшой размер выборки, а также отсутствие сведений о проводимой терапии в течение года после госпитализации. При интерпретации данных настоящего исследования следует учитывать отсутствие поправки на возраст пациентов сравниваемых групп, что, несомненно, может влиять на конечные результаты. Для определения степени влияния особенностей поведения, окружающей среды и биологических факторов на развитие и течение ИМ у мужчин и женщин целесообразна организация специальных исследований [4, 15, 16, 25, 26].

## Заключение

Более старший возраст и большая коморбидность женщин по сравнению с мужчинами, а также меньшее соблюдение при их лечении современных клинических рекомендаций может способствовать большей частоте летальных исходов среди женщин, больных ИМ, по сравнению с мужчинами не только на госпитальном этапе, но и в течение 12 мес после госпитализации.

**Конфликт интересов.** Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

## Литература

- Shalnova S.A., Conrady A.O., Karpov Y.A. et al. The analysis of mortality from cardiovascular disease in 12 regions of the Russian Federation involved in the study «Epidemiology of cardiovascular disease in different regions of Russia» *Rossijskij Kardiologičeskij Žhurnal* 2012;(5):6-10. Russian (Шальнова С.А., Конради А.О., Карпов Ю.А. и др. Анализ смертности от сердечно-сосудистых заболеваний в 12 регионах Российской Федерации, участвующих в исследовании «Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах России». *Российский Кардиологический Журнал* 2012;(5):6-10)
- Ehrlich A.D, Shevchenko I.I., Alekseev D.V., Gratsiansky N.A. on behalf on RECORD Registry participants. Acute coronary syndrome in clinical practice: gender specific of risk levels, treatment and outcomes: RECORD Registry results. *Kardiovaskuljarnaja Terapija I Profilaktika* 2011;10(8):45-51. Russian (Эрлих А.Д, Шевченко И.И., Алексеев Д.В., Грацианский Н.А. от имени всех участников регистра «РЕКОРД». Острый коронарный синдром в клинической практике: отличия в степени риска, лечения и исходах у мужчин и женщины (по результатам регистра «РЕКОРД»). *Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика* 2011;10(8):45-51).
- Jneid H, Fonarow GC, Cannon CP, et al. Sex Differences in Medical Care and Early Death After Acute Myocardial Infarction. *Circulation* 2008;118:2803-10.
- Shaw LJ, Bugiardini R, Merz CN. Women and Ischemic Heart Disease: Evolving Knowledge *J Am Coll Cardiol* 2009; 54(17): 1561-75.
- Maas AH, Appelman YE. Gender differences in coronary heart disease *Neth Heart J* 2010;18:598-603.
- Vaccarino V. Ischemic Heart Disease in Women: Many Questions, Few Facts. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2010;3:111-5.
- Oganov RG, Maslennikova GYa. Gender specifics of cardiovascular pathology. *Kardiovaskuljarnaja Terapija I Profilaktika* 2012; 11(4):101-4. Russian (Оганов Р.Г., Масленикова Г.Я. Гендерные различия кардиоваскулярной патологии *Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика*, 2012; 11(4): 101-4).
- Poon S, Goodman SG, Yan RT, et al Bridging the gender gap: Insights from a contemporary analysis of sex-related differences in the treatment and outcomes of patients with acute coronary syndromes *Am Heart J* 2012;163:66-73.
- Enriquez JR, Prapat P, Zbilut JP, et al. Women tolerate drug therapy for coronary artery disease as well as men do, but are treated less frequently with aspirin, beta-blockers, or statins. *Gend Med* 2008; 5(1): 53-61.
- Daly C, Clemens F, Sendon LJJ, et al Gender Differences in the Management and Clinical Outcome of Stable Angina *Circulation* 2006;113:490-498
- Gharacholou SM, Alexander KP, Chen AY, et al. Implications and reasons for the lack of use of reperfusion therapy in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: findings from the CRUSADE initiative. *Am Heart J* 2010;159:757-63.
- Barbarash OL, Vasilyeva OA, Tavlueva EV, et al. Gender peculiarities of reperfusion therapy in patients with myocardial infarction with elevation ST. *Kardiovaskuljarnaja Terapija I Profilaktika* 2010; (8):2-16. Russian (Барбараш О.Л., Васильева О.А., Тавлуева Е.В. и др. Гендерные особенности применения реперфузионной терапии у больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST. *Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика* 2010;(8):2-16)
- ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2011;32(23):2999-3054.
- Tu JV, Khalid L, Donovan LR, Ko DT. Indicators of quality of care for patients with acute myocardial infarction. *CMAJ* 2008;179(9):909-15.
- Stramba-Badiale M, Fox KM, Piori SG, et al. Cardiovascular diseases in women: a statement from the policy conference of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2006; 27: 994-1005.
- Steg PG, Greenlaw N, Tardif JC. Women and men with stable coronary artery disease have similar clinical outcomes: insights from the international prospective CLARIFY registry. *Eur Heart J* 2012;33(22):2831-40.
- Fox KA, Goodman SG, Anderson FAJr, et al. From guidelines to clinical practice: the impact of hospital and geographical characteristics on temporal trends in the management of acute coronary syndromes. The Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Eur Heart J* 2003;24(15): 1414-24.
- Petrov VI, editor. Applied pharmacoepidemiology. Moscow: GEOTAR-Media; 2008. Russian (Петров В.И., редактор. *Прикладная фармакоэпидемиология*. М.: ГЕОТАР-Медиа; 2008)
- Gulati M, Shaw LJ, Merz CN. Myocardial Ischemia in Women – Lessons from the NHLBI WISE Study *Clin Cardiol* 2012; 35(3): 141-8.
- Mackay MH, Ratner PA, Johnson JL. Gender differences in symptoms of myocardial ischemia *Eur Heart J* 2011;32:3107-14.
- Hemingway H, Langenberg C, Damant J, et al. Prevalence of angina in women versus men. A systematic review and meta-analysis of international variations across 31 countries. *Circulation* 2008; 117:1526-36.
- Bugiardini R, Yan AT, Yan RT, et al. Factors influencing underutilization of evidence-based therapies in women *Eur Heart J* 2011;32:1337-44.
- Rosenberg A, Wallentin L, Gitt AK, et al. Sex age and clinical presentation of acute coronary syndromes *Eur Heart J* 2004; 25: 663-70.
- Milcent C, Dormont B, Durand-Zaleski I, et al. Gender differences in hospital mortality and use of percutaneous coronary intervention in acute myocardial infarction: microsimulation analysis of the 1999 nationwide French hospitals database. *Circulation* 2007;115: 833-9.
- Stramba-Badiale M. Women and research on cardiovascular diseases in Europe: a report from the European Heart Health Strategy (EuroHeart) project. *Eur Heart J* 2010; 31: 1677-85.
- Maas AH, van der Schouw YT, Regitz-Zagrosek V. Red alert for women's heart: the urgent need for more research and knowledge on cardiovascular disease in women *Eur Heart J* 2011; 32: 1362-8.
- Vaccarino V, Rathore SS, Wenger NK, et al Sex and racial differences in the management of acute myocardial infarction, 1994 through 2002. *N Engl J Med* 2005; 353: 671- 82.
- Hvelplund A, Galatius S, Madsen M, et al. Women with acute coronary syndrome are less invasively examined and subsequently less treated than men *Eur Heart J* 2010; 31: 684-90.
- Vaccarino V. Angina and Cardiac Care. Are There Gender Differences, and If So, Why? *Circulation* 2006; 113: 467-9.
- Dey S, Devlin G, Brieger D. et al. Sex-related differences in the presentation, treatment and outcomes among patients with acute coronary syndromes: the Global Registry of Acute Coronary Events. *Heart* 2009; 95(1):20-6.

Поступила: 12.10.2013

Принята в печать: 29.11.2013