

Ишемическая болезнь сердца у женщин

М.А. Гуревич, С.Р. Мравян, Н.М. Григорьева

МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, МОНИИАГ,
Москва

В последние годы определена ведущая роль коронарной (ишемической) болезни сердца (КБС) среди причин смерти у женщин [1–3]. Конференция по сердечно-сосудистым заболеваниям у женщин, которая состоялась в июне 2005 г. в Ницце, определила основной целью проведение анализа имеющихся в настоящее время документированных данных для ответа на вопрос, почему за последние годы зарегистрировано снижение летальности у мужчин, но не у женщин. Для восполнения знаний по этой проблеме была разработана программа изучения «женского сердца» – инициирование исследований в области сердечно-сосудистых заболеваний у женщин. Основной вопрос – обоснованность лечения мужчин и женщин по единым принципам, представленным в международных экспертных рекомендациях, которые основаны на данных, полученных в исследованиях с преимущественным включением мужчин [4].

У одной женщины из 8 в возрасте 45–54 лет является клиническая картина КБС, а к возрасту старше 65 лет клинические признаки заболевания отмечаются у 30 % пациентов. Если в последние годы отмечается тенденция к снижению частоты инфаркта миокарда у молодых мужчин, то в отношении пожилых женщин – тенденция противоположная [5].

Риску смерти от КБС подвержены 31 % женщин в постменопаузальном периоде в отличие от 3 %-го риска при переломе бедра и 4 %-го риска при раке груди [6].

Клинические проявления и течение КБС имеют существенные гендерные различия. Женщины с КБС на 5–8 лет старше, чаще имеют сопутствующий сахарный диабет и артериальную гипертензию (АГ). При появлении клинической картины стенокардии у них реже выявляют стеноз коронарных артерий (у 37 % женщин, которым была проведена коронарография, не было обнаружено существенного сужения коронарных сосудов, в то время как в подгруппе мужчин – лишь у 13 %).

Фрамингемское исследование было первым, на примере которого представлены существенные отличия между женщинами и мужчинами с КБС [7]. Первым наиболее частым проявлением КБС у женщин является стенокардия, в то время как у мужчин – острый инфаркт миокарда (ОИМ) с подъёмом сегмента ST [7, 8].

В исследовании, включавшем более 500 женщин с ОИМ, сообщается, что первыми симптомами КБС явились признаки усталости (71 %), нарушения сна (48 %) и одышка (42 %) [9].

Летальность от сердечно-сосудистых причин в группе женщин составляет 55 %, в то время как в группе мужчин – 43 %. Исходы КБС в целом также менее благоприятны для женщин, чем для мужчин. Данные исследования Myocardial Infarction Triage and Intervention Registry показывают, что госпитальная смертность от ОИМ составляет 16 % для женщин и 11 % для мужчин [10, 11]. После перенесенного ОИМ риск внезапной смер-

ти у женщин значительно выше, чем у мужчин, что обнаружено при проведении проспективных исследований от 5 [12] до 30 лет [13]. Тем не менее до сих пор женщины обследуются не столь настойчиво на предмет наличия КБС, нежели мужчины [14, 15].

Женщины гораздо чаще мужчин обращаются к врачу по поводу болей в грудной клетке, однако им гораздо реже выполняется ЭКГ в покое, нагрузочные пробы и чаще назначаются транквилизаторы. Отчасти это связано с описанием болей в грудной клетке как прокалывающих и связанных с одышкой и тахикардией. У женщин чаще отмечается безболевого ишемия миокарда и недиагностированный инфаркт миокарда [16]. Нагрузочные пробы, выполняемые у женщин, менее информативны в диагностике КБС [17]. У молодых женщин с низкой вероятностью КБС нагрузочные тесты могут давать ложно-положительные результаты, и наоборот, заболевание «одной коронарной артерии», которое чаще встречается у женщин, чем у мужчин, может не проявляться при нагрузочных тестах [18].

Сравнительная оценка факторов риска КБС у мужчин и женщин

Дислипидемия

Пиковые значения содержания общего холестерина отмечаются у женщин в возрасте 55–65 лет, что на 10 лет позже, чем у мужчин. У обоих полов повышение содержания общего холестерина связано с увеличением риска сердечно-сосудистых заболеваний. Использование липидснижающих препаратов, в частности статинов, уменьшает, в зависимости от исходного уровня холестерина, риск сердечно-сосудистых заболеваний как у мужчин, так и у женщин [19]. На протяжении всей жизни у женщин уровни ЛПВП на 5–10 мг/дл выше, чем у мужчин [20]. Содержание липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и триглицеридов у женщин начинает увеличиваться после наступления менопаузы и превышает таковой у мужчин после 65-летнего возраста [21]. Для женщин старше 65 лет дислипидемия может также представлять большую степень риска, чем для мужчин. Высокое содержание триглицеридов и низкие уровни ЛПВП четко коррелируют с развитием КБС у женщин [22]. Уменьшение содержания ЛПВП ниже 1,25 ммоль/л у мужчин и 1,0 ммоль/л у женщин является признаком, достоверно наиболее четко связанным с увеличением частоты внезапной коронарной смерти [23]. Высокий уровень триглицеридов может косвенно способствовать прогрессированию атеросклероза, снижая ЛПВП и провоцируя увеличение ЛПНП [24, 25], что частично объясняет повышение ЛПНП у женщин после менопаузы. Повышенный уровень ЛПНП у женщин в меньшей степени, чем у мужчин, оказывает влияние на развитие КБС [20]. И наоборот, высокое содержание триглицеридов оказывает большее влияние на формирование КБС у женщин, чем у мужчин. Однако в дальнейшем было показано, что гипертриглицеридемия должна рассматриваться только в качестве дополнительного фактора, увеличивающего вероятность возникновения атеросклероза у пациентов с пониженным уровнем липопротеидов высокой плотности [26].

Повышение уровня ЛПВП в сыворотке крови является более четким критерием низкого уровня коронарного риска у женщин по сравнению с мужчинами [25]. Несмотря на то что предикторная ценность ЛПНП в отношении риска КБС у женщин меньше, все вмешательства с целью снижения уров-

ня ЛПНП у женщин очень эффективны в предотвращении тяжелых проявлений КБС [24].

В клинических исследованиях, выполненных с ангиографической верификацией диагноза, у женщин с атеросклерозом коронарных артерий и пациентов, не имеющих изменений венечных сосудов, достоверных различий в содержании общего холестерина выявлено не было. Увеличение концентрации общего холестерина в сыворотке крови более 7 ммоль/л достоверно повышает вероятность развития ОИМ у женщин. Есть данные, что уровень триглицеридов у женщин с коронарографически верифицированным диагнозом КБС достоверно коррелирует с выраженностью атеросклероза венечных сосудов [27]. Величина ЛПВП высоко и достоверно коррелирует не только с частотой ангиографически выявляемого коронарного атеросклероза, но и со степенью выраженности и количеством стенозированных артерий. Этот показатель сохраняет свое значение в качестве фактора риска возникновения атеросклероза у женщин с уровнем ОХС крови менее 200 ммоль/дл (5,2 ммоль/л).

Артериальная гипертензия

Начиная с 1920-х гг. АГ была признана фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и смертности. АГ больше распространена среди женщин после 65 лет, чем у мужчин этих же возрастных групп. Наиболее частой формой АГ у женщин является изолированная систолическая АГ [28]. У женщин после 59 лет отмечается повышение систолического АД, зависящее от возраста, а по мере увеличения возраста АГ нарастает в большей степени, чем у мужчин [29].

Курение

По данным многофакторного анализа, относительный риск развития КБС у курящих женщин составляет 4,2, тогда как у прекративших курение – 1,4 и не отличается от показателей, наблюдаемых у никогда не куривших женщин. Курение у женщин является существенным фактором риска развития сахарного диабета вне зависимости от веса тела [30]. Несмотря на то что среди курящих больше мужчин, женщины гораздо реже отказываются от курения [31, 32]. Этот тревожный факт был установлен проектом Всемирной организации здравоохранения (World Health Organization MONICA), цель которого состояла в том, чтобы определить современные тенденции течения КБС по отношению к классическим коронарным факторам риска за 10 лет при обследовании 38 популяций населения в 21 стране на 4 континентах [32]. По некоторым характеристикам в комбинации с курением табака женщины заняли преимущественное место относительно более высокого риска КБС, чем мужчины. Курящим женщинам после 35 лет строго рекомендуется не назначать пероральные контрацептивы [33, 34]. Согласно исследованию NHANES I курение табака повышает на 45 % риск развития хронической сердечной недостаточности (XCH) у мужчин и на 88 % – у женщин [35]. Контроль за массой тела является наиболее частой причиной курения среди взрослых женщин [36].

Ожирение

Ожирение чаще встречается у мужчин до 45-летнего возраста и у женщин старше 45 лет [37]. Метаболический синдром, определяемый при наличии трех и более факторов риска, который включает ожирение, чаще встречается у женщин, чем у мужчин с КБС [38].

В отличие от общей тучности, наличие висцерального типа ожирения в комбинации с другими компонентами метаболического синдрома явля-

ется наиболее важным предиктором риска сердечно-сосудистых заболеваний. Исследование WISE (Women's Ischemia Syndrome Evaluation) рекомендует врачам при оценке риска сердечно-сосудистых заболеваний у женщин уделять больше внимания нарушениям метаболизма, нежели тучности. Это исследование, посвященное анализу независимых факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в рамках метаболического синдрома у женщин, не позволило считать общее ожирение предиктором КБС [39, 40].

Тучность и малоподвижность высоко коррелируют друг с другом. С увеличением частоты ожирения до 25 % взрослых женщин признаются в отсутствии регулярной физической деятельности. Оба этих фактора могут внести свой вклад в развитие повышения инсулинорезистентности и, следовательно, диабета 2 типа как у женщин, так и у мужчин [41]. Ряд факторов риска, имеющих важное прогностическое значение, например гипертриглицеридемия и АГ, также ассоциированы с сахарным диабетом 2 типа у женщин [41, 42]. Женщины с отложением брюшного жира предрасположены к развитию диабета 2 типа [34, 42].

Сахарный диабет

Сахарный диабет (СД) и нарушения углеводного обмена у женщин в большей степени, чем у мужчин, ассоциируются с увеличением частоты встречаемости КБС и обуславливают значительно более тяжелое течение этого заболевания. Развитие СД ассоциировано с 3–7-кратным увеличением риска развития КБС у женщин и с 2–3-кратным повышением риска у мужчин. Причина этого гендерного различия неизвестна [31].

Женщины, страдающие тучностью или СД, относятся к группе высокого риска развития КБС [43]. Наличие СД резко снижает защитное действие эстрогенов у женщин в предклимактерическом периоде. Риск наступления сердечно-сосудистой смерти среди женщин с СД больше в три раза по сравнению с женщинами без СД. Кроме того, существует связь между курением и диабетом: риск смерти среди курящих пациентов с СД в два раза больше, чем у некурящих. У женщин с СД курение также способствует повышению риска развития КБС [6, 36]. Для женщин с СД и КБС характерно более раннее и более выраженное снижение показателей сократимости левого желудочка [37].

Психосоциальные факторы риска

Женские психологические и поведенческие характеристики в настоящее время признаются как вероятные факторы риска развития КБС. Многие исследователи предполагают, что социальные отношения и индивидуальная структура социального взаимодействия влияют на этиологию КБС. Как показано, высокая частота заболеваний сердца у женщин обратно пропорционально связана с доходами, уровнем образования и социально-экономическим статусом [44]. В течение первого года после острых коронарных событий у женщин отмечается меньшая физическая, сексуальная и социальная активность, чем у мужчин [45]. По сравнению с мужчинами женщины реже возвращаются к работе в течение периода восстановления после эпизода острой коронарной недостаточности или хирургического вмешательства, чаще жалуются на низкий уровень социальной поддержки [46]. Важно отметить, что женщины испытывают более высокий уровень депрессии и беспокойства, чем мужчины, после установки диагноза КБС [47], так как они обычно старше по возрасту и более социально изолированы. По сравнению с мужчинами больший процент женщин

переживают в одиночестве опыт текущих кардиальных событий [48].

Не один только возраст объясняет эффект социальной изоляции при КБС у женщин. Были обнаружены последовательные и существенные признаки повышения смертности у женщин с ограниченными социальными связями. По сравнению с женщинами с высокообеспеченными социальными связями, женщины, испытывающие недостаток в социальных связях, были больше чем в три раза подвержены риску смерти от КБС. Выяснено, что среди женщин в возрасте 40 лет и старше отсутствие социальной активности значимо связано со смертностью от КБС [49].

Взаимосвязь факторов

Частота возникновения случаев СД у пациентов с АГ, исходно не имевших нарушений углеводного обмена, была более высокой, чем у нормотоников. Латентные нарушения толерантности к глюкозе у женщин с повышенным АД регистрируются значительно чаще, чем у мужчин, особенно в сочетании с избыточным весом [50]. Повышение АД выше 160 и 95 мм рт. ст. приводит к двукратному увеличению риска возникновения КБС у женщин среднего возраста и к трёхкратному – у пациенток пожилого возраста [51, 52].

Причины КБС у женщин

Анатомические различия

В ряде работ выявлены гендерные различия в основных анатомических и патофизиологических механизмах атеросклероза. Долгое время считалось, что меньший размер эпикардиальных сосудов у женщин отрицательно влияет на результаты лечения, особенно хирургического. При выполнении чрезкожной транслюминальной коронарной ангиопластики (ЧТКА) либо аорто-коронарного шунтирования (АКШ) степень технических трудностей возрастает по мере уменьшения размера артерий. Гендерные различия подтверждены ангиографическими исследованиями и аутопсийным материалом, показавшими, что левая и передняя нисходящая артерии меньше у женщин независимо от размеров их тела [53]. S.E. Sheifer и соавт. (2000) при проведении внутрисосудистого ультразвукового исследования подтвердили меньшие по сравнению с мужчинами диаметры левой и передней нисходящей артерии у женщин [53]. Это может быть одной из причин большей склонности женщин, чем мужчин, к окклюзии коронарных сосудов.

Более быстрое прогрессирование КБС у женщин может быть объяснено меньшим количеством и диаметром коллатеральных сосудов, что подтверждается при ангиографических исследованиях [54].

Отмечена взаимосвязь между меньшим размером коронарных артерий и возрастанием случаев неблагоприятных кардиологических исходов. Например, после проведения ЧТКА диаметр просвета сосуда является сильным предиктором рестеноза. При АКШ размер пораженного сосуда коррелирует с временем функционирования шунта. При разрыве атеросклеротической бляшки в сосудах с меньшим просветом увеличивается риск полной окклюзии и инфаркта миокарда. Исследование The Coronary Artery Surgery Study показало, что смертность после операции АКШ для женщин составляет 4,5 % по сравнению с 1,9 % для мужчин [55]. Расхождение показателей было объяснено меньшим размером сосудов у женщин. При проведении сравнительных исследований, включая данные National Heart Lung and Blood Institute

(NHLBI) Dynamic Registry, J. Suwaidi и коллеги оценивали результаты лечения пациентов с повреждениями больших коронарных артерий (более 3 мм в диаметре) и коронарных артерий менее 3 мм [56]. Пациентами с поражением коронарных артерий меньшего диаметра чаще всего были женщины с инсулинзависимым СД, которым ранее проводили АКШ, причем они чаще нуждались в повторной реваскуляризации [56]. Несмотря на наличие сосудов меньшего диаметра, у женщин реже отмечается острая коронарная недостаточность, связанная с полной окклюзией коронарной артерии, и более вероятны проявления частичной окклюзии в виде нестабильной стенокардии [57] и наличие признаков и симптомов, трудных для диагностики [58–60]. У женщин чаще выявляется нестабильная стенокардия и ОИМ без подъёма сегмента ST, тогда как у мужчин – острый коронарный синдром в виде ОИМ с подъёмом сегмента ST. Смертность у женщин с ОИМ с подъёмом сегмента ST выше, чем у мужчин с подобными изменениями ЭКГ [61].

Физиологические различия

Значительное число женщин с нестабильной стенокардией или ОИМ без подъёма сегмента ST и без значительного поражения коронарных артерий свидетельствует о высокой частоте микрососудистой эндотелиальной дисфункции и нестенозирующего атеросклероза [62].

Гормональные изменения приводят к нарушениям липидного обмена атерогенного характера – достоверному повышению содержания в крови ОХ, ТГ и ЛПНП при снижении ЛПВП [63, 64]. Кроме того, женские половые гормоны оказывают существенное влияние на состояние сосудистого тонуса, причем это касается как периферических, так и коронарных артерий. Прежде всего это обусловлено способностью эстрогенов увеличивать уровень оксида азота, являющегося эндогенным фактором сосудистой релаксации, а также повышать его биодоступность, что приводит к возрастанию резерва вазодилатации. Кроме того, эстрогены обладают способностью блокировать кальциевые каналы. Таким образом, эндотелиальная дисфункция во время климакса может являться непосредственной причиной возникновения микрососудистой формы КБС и самостоятельным фактором риска атеросклероза.

Существуют интересные эпидемиологические данные о том, что воспалительный процесс, связанный с образованием бляшки, может различаться у женщин и мужчин. Уровень С-реактивного белка (СРБ) у женщин в случае развития КБС был немного выше, чем у мужчин, а абсолютный риск, связанный с повышением СРБ, – больше, чем отмечаемый в ранее проведенных исследованиях у мужчин [65]. Во время недавних клинических исследований по гормональной заместительной терапии (ГЗТ) было показано, что уровень СРБ, по видимому, повышается при увеличенном содержании эстрогенов [66]. Эти результаты подтверждают мнение, что эстрогены могут изменять стабильность бляшки посредством оказания влияния на механизмы воспаления. Этот вывод подтверждается сообщениями о том, что в случаях внезапной сердечной смерти среди женщин атеросклеротические бляшки эрозированы в большей степени, чем у мужчин [67].

В настоящее время полагают, что разрыв бляшки, связанный с надрывом тонкой фиброзной крышки и появлением внутрисосудистого тромба, является первопричиной ОКС. У женщин ОКС может быть инициирован не этим классическим разрывом, а скорее эрозией бляшки, которая ха-

рактеризуется прямым контактом тромба с фибрином, покрывающим бляшку, а не с некротическим ядром. Некоторые исследователи предполагают, что существуют гендерные различия в отношении состава бляшки – у женщин она «более молодая», менее плотная и менее кальцинированная по сравнению с мужчинами. Однако до сих пор не объяснены причины взаимосвязи между составом бляшки, формированием тромбоза и клиническими исходами.

Влияние ГЗТ на течение КБС у женщин

Менопаузальная гормональная (заместительная) терапия в настоящее время используется для снижения выраженности симптомов менопаузы и в некоторых странах – для предотвращения менопаузального остеопороза. Существует несколько возможных механизмов, посредством которых ГЗТ эстрогенами может снизить риск ИБС: благоприятное воздействие на липидный профиль, коронарный атеросклероз, функцию эндотелия и артериальный тромбоз.

ГЗТ содержит остеоген в сочетании (или без него) с прогестином (синтетическим прогестинальным гормоном). Клинические исследования по использованию монотерапии лошадиным эстрогеном (премарином) или в комбинации с медроксипрогестероном при менопаузальном синдроме не выявили снижения риска сердечно-сосудистых заболеваний [68]. Результаты исследований Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS) и Estrogen Replacement and Atherosclerosis свидетельствуют о том, что снижение уровня липидов не сопровождается сокращением случаев острого коронарного синдрома. Возможно, что провоспалительные эффекты ГЗТ могут быть причиной нестабильности бляшки и нивелируют благоприятное действие на липиды [69].

В то же время прогестины подавляют рецепторы эстрогена и могут также оказывать непосредственное или опосредованное (через прогестинные рецепторы) действие, которое снижает эффекты эстрогена. При этом медроксипрогестерона ацетат способен осуществлять это в большей степени, чем другие прогестины. В клинических испытаниях эстрогена-прогестина в постклимактерическом периоде (the Postmenopausal Estrogen-Progestin Interventions Trial) медроксипрогестерона ацетат ослаблял связанное с эстрогеном увеличение уровня холестерина ЛВП в значительно большей степени, чем микронизированный прогестерон. Установлено, что у обезьян пероральный приём медроксипрогестерона ацетата значительно ослабляет благоприятное действие эстрогена на коронарный атеросклероз. Данные экспериментов на животных, не подтвержденные, однако, у людей, свидетельствуют о том, что медроксипрогестерона ацетат может ингибировать благоприятные воздействия эстрогена на эндотелий-зависимое расширение сосудов. Несмотря на эти данные, в нерандомизированных исследованиях выявлено такое же снижение риска КБС у женщин, принимающих медроксипрогестерона ацетат в комбинации с эстрогеном, как и у принимающих только эстроген.

Многие нерандомизированные исследования выявили более низкую частоту развития КБС у женщин, принимающих эстрогены в постклимактерическом периоде. Это особенно отчетливо проявляется при вторичной профилактике КБС: у женщин, применяющих гормональные препараты, осложнений КБС отмечено на 35–80 % меньше. Ряд авторов заключают, что ГЗТ эстрогенами может быть важным методом профилактики КБС у женщин в постклимактерическом периоде.

В 2000 г. закончено рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование HERS (Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study) по изучению влияния ежедневного применения связанных лошадиных эстрогенов в комбинации с медроксипрогестерона ацетатом (прогестином) на комбинированную частоту нефатального инфаркта миокарда и смерти от КБС («первичное осложнение ИБС») среди женщин в постклимактерическом периоде, имеющих поражение коронарных артерий. Результаты HERS вызвали замешательство среди врачей: в этом клиническом испытании не было выявлено снижение общего риска нефатального ИМ и смерти от КБС или других сердечно-сосудистых осложнений. Гормональная заместительная терапия при этом была начата поздно, в среднем через 23 года после прекращения менструаций у женщин [70].

В 2002 г. опубликованы результаты другого крупного многоцентрового исследования WHI (Women's Health Initiative), которое было досрочно прекращено через 5,2 года. В нём принимали участие более 16 тыс. женщин в постменопаузе (возраст 50–79 лет). Одна половина участниц получала ГЗТ (пероральный прием эстрогена плюс медроксипрогестерона ацетат), вторая половина – плацебо. К сожалению, причиной досрочного прекращения исследования послужил повышенный риск сердечно-сосудистых событий (37 случаев в группе ГЗТ против 30 случаев в группе плацебо на 10 тыс. человеко-лет). Поэтому в настоящее время имеется больше противников, чем сторонников ГЗТ для вторичной профилактики КБС.

Однако анализ результатов WHI выявляет те же ограничения, что и в исследовании HERS. По-прежнему слишком был велик возрастной диапазон участниц. Не удивительно поэтому, что у части из них были диагностированы АГ, СД, повышенный уровень холестерина и т. д. Одни женщины получали ГЗТ при включении в исследование, другие уже принимали данные препараты в течение 5–10 лет. Наконец, был изучен только один режим ГЗТ без какого-либо индивидуального подхода к выбору препаратов, чего никогда не бывает в реальной клинической практике, поскольку количество различных эстрогенов, так и прогестеронов, на рынке лекарственных препаратов велико.

В то же время показано, что ГЗТ может изменить биологические свойства сосудистой стенки, обеспечивая защиту путём вазодилатации, противовоспалительных и антипролиферативных механизмов, если она начата в возрасте около 54 лет [71].

До сих пор до конца не выяснена роль гормонов и их влияние на лечение КБС после ЧТКА. В экспериментальных исследованиях показано благоприятное влияние эстрогена на предотвращение рестеноза после ЧТКА. В 1997 г. J. O'Keefe и соавт. сообщили данные Среднеамериканского института сердца (Mid-America Heart Institute), охватывающие 1983–1993 гг. Из 337 женщин, которые подверглись ЧТКА, 137 получали ГЗТ во время ЧТКА и в течение 6 лет наблюдения. Повторная реваскуляризация выполнялась у 50 % женщин как для группы с ГЗТ, так и без. Риск сердечно-сосудистых событий составил 16 % в группе женщин с ГЗТ по сравнению с 27 % в группе без ГЗТ. Общая смертность была значительно ниже в группе ГЗТ (9 %) по сравнению с группой без таковой (17 %). В этом исследовании выявлено, что эстрогены не влияют на необходимость в повторной ангиопластике, но улучшают показатели долговременного выживания без сердечно-сосудистых осложнений после ЧТКА у женщин в постменопаузе [72].

Сравнительные результаты оперативного лечения

В течение прошлого десятилетия объём операций АКШ и ЧТКА у женщин вырос в три раза, причем смертность при АКШ у женщин остаётся в два раза выше, чем у мужчин.

У женщин, даже при наличии серьезных симптомов КБС, подтверждённых положительным тестом с физической нагрузкой, гораздо реже используется проведение ангиографии и ранней реваскуляризации миокарда [73].

В сообщении National Heart Lung and Blood Institute (NHLBI) о связанных с полом различиях относительно ЧТКА было показано, что женщины, направляемые на процедуру, по сравнению с мужчинами старше, среди них более распространена тяжёлая и нестабильная стенокардия, АГ. Для мужчин более характерны множественные сосудистые поражения, АКШ в анамнезе и фракция выброса менее 50 %. Несмотря на эти различия и более выраженную степень заболевания у мужчин, у женщин определяются худшие клинические (56 и 62 % соответственно) и ангиографические показатели (60 и 66 % соответственно), а также более высокая внутрибольничная летальность (2 и 1 % соответственно). У женщин выявлена высокая возможность расслоения коронарных сосудов. Принадлежность к женскому полу коррелирует с меньшим успехом ангиопластики [74]. Ранее, в 1985 г., в регистре NHLBI PTCA приводились данные о том, что даже с учётом преувеличения у мужчин многососудистого поражения и худшей сократимости миокарда, у женщин после проведения ЧТКА успех процедуры гораздо меньше, а число осложнений и случаев внутригоспитальной летальности гораздо выше [75].

Мультивариационный анализ показал, что женский пол является независимым предиктором низкой степени успеха и ранней смертности после ЧТКА [76]. В более поздних исследованиях, однако, выявлено, что эффективность ЧТКА у мужчин и женщин одинакова [77].

У женщин определяются лучшие поздние результаты, что было подтверждено в исследовании Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI III) [78]. А. Carcagni и соавт. (2003) выявили, что смертность через 6 месяцев после ангиопластики составляет 0,8 % в обеих группах, вследствие инфаркта миокарда – в 1,29 % у женщин и 0,52 % у мужчин; рестенозы также возникают чаще у женщин (29,3 и 27,6 % соответственно) [79].

Так же как и при остром коронарном синдроме, большинство женщин, оперированных по поводу КБС, имели АГ, СД и гиперхолестеринемию. Риск побочных осложнений во время и после процедуры, включая диссекцию интимы коронарных артерий и кровотечение из периферических артерий, выше у женщин.

У женщин по сравнению с мужчинами наблюдается меньшая приживаемость шунтов, меньшая степень улучшения симптоматики в постоперационном периоде и более частые послеоперационные инфаркты миокарда [80]. У них чаще развивается сердечная недостаточность и более вероятна потребность в повторной операции в течение 5 лет после АКШ [81, 82].

Независимыми предикторами повышения послеоперационной общей смертности являются: принадлежность к женскому полу, снижение ФВ, старческий возраст и степень стеноза левой коронарной артерии [83].

В Германии проводилось исследование с целью определения взаимосвязи между полом, возрастом и ранней смертностью после хирургического вмешательства на коронарных сосудах. Выявлено,

что у женщин в ранней послеоперационной смертности от различных причин имеется в 1,5 раза более высокая зависимость от возраста. В группе женщин до 50 лет смертность была в 2,4 раза выше, в то время как у женщин около 80 лет смертность была сходна с мужчинами такого же возраста. Среди факторов риска ранней смертности после операции АКШ наиболее важными у женщин являлись предшествующие инфаркты миокарда и количество пораженных сосудов. Авторы делают вывод, что женский пол служит возрастнo-зависимым фактором риска ранней смертности после операции АКШ [84].

В связи с предположением, что более высокая внутригоспитальная смертность среди женщин после АКШ может быть связана с большими техническими проблемами вследствие малого размера артерий, проводилось сравнение клинической, ангиографической и хирургической вариабельности между женщинами и мужчинами. Проспективное многоцентровое исследование ESMU-SICA, проводимое в Аргентине, включало 3209 больных, из них 82 % составили мужчины. Женщины были старше, имели меньшую площадь поверхности тела, среди них чаще встречался СД, АГ, прогрессирующая стенокардия, одно- и двухсосудистое поражение коронарных артерий. У женщин АКШ чаще проводилось без искусственного кровообращения, у них в послеоперационном периоде чаще отмечался инфаркт миокарда, низкий сердечный выброс и была выше внутригоспитальная летальность. Время операции у женщин было короче [85].

Так как тучность более распространена среди женщин, некоторые исследователи предположили, что именно этим можно объяснить, почему у женщин значительно больше операционных осложнений и более высокая 30-дневная смертность как после ЧТКА, так и после АКШ [86].

Исследование MASS II (Medicine, Angioplasty or Surgery Study) было посвящено сравнению медикаментозного, хирургического лечения и ЧТКА у пациентов с множественным поражением коронарных артерий. Результаты лечения оценивались в течение последующего года в мужской и женской популяциях, конечными точками служили изолированные или комбинированные события (смерть, ИМ или новая операция по реваскуляризации миокарда) в этот период. Не было выявлено статистической разницы в изолированных или комбинированных событиях между мужчинами и женщинами в трёх вышеуказанных группах. В мужской популяции наблюдалось большее количество инфарктов миокарда, комбинированных осложнений в группе ангиопластики и меньшее количество шунтов в группе хирургического лечения [87].

Соблюдение диеты и изменение образа жизни могут оказать выраженное влияние на заболеваемость и смертность от КБС у женщин. Существуют достоверные свидетельства того, что КБС у женщин является в большей степени предотвратимой путём модификации образа жизни и диеты. По оценкам M. Stampfer и соавт. (2000), «82 % коронарных событий в исследовании Nurses' Health Study могли бы быть потенциально предотвращены, если бы пациентки придерживались принципов руководства по образу жизни, таких как соблюдение диеты, занятия физическими упражнениями, коррекция веса и воздержание от курения» [34].

Таким образом, развитие КБС у женщин имеет свои особенности, заключающиеся в формировании микрососудистой формы заболевания. Увеличение частоты встречаемости овариальной дис-

функции в современной женской популяции и всё более широкое использование гормональных препаратов в связи с этим, возможно, являются факторами, влияющими на повышение распространённости микрососудистых форм нарушений коронарного кровотока [2].

В представленном обзоре литературы авторы сознательно не затронули вопросы дифференцированного терапевтического лечения КБС у мужчин и женщин, являющиеся, несомненно, весьма важными, но выходящими далеко за рамки этого исследования.

Литература

- Оганов Р.Г. Смертность от сердечно-сосудистых заболеваний в России и некоторые влияющие на неё факторы // Кардиология. 1994. № 4. С. 80–83.
- Карпов Р.С., Мордовин В.Ф. Диагностика и лечение ишемической болезни сердца у женщин. Томск, 2002. 196 с.
- Thomas J., Braus P. Coronary artery disease in women: a historical perspective // Arch Intern Med. 1998; 158: 333–337.
- Anderson G.D. Sex and racial differences in pharmacological response. Where is the evidence? Pharmacogenetics, pharmacokinetics, and pharmacodynamics // J Womens Health. 2005; 14: 19–29.
- Tunstall-Pedoe H., Kuulasmaa K., Mahonen M. et al. Contribution of trends in survival and coronary-event rates to changes in coronary heart disease mortality: 10-year results from 37 WHO MONICA project populations. Monitoring trends and determinants in cardiovascular disease // Lancet. 1999; 353: 1547–1557.
- Hsia J. Cardiovascular diseases in women // Med Clin North Am. 1998; 82: 1–15.
- Hochman J., Tamis J., Thompson T., et al. Sex, clinical presentation, and outcome in patients with acute coronary syndromes // N Engl J Med. 1999; 341: 226–232.
- Kannel W., Sorlie P., McNamara P. Prognosis after initial myocardial infarction: the Framingham study // Am J Cardiol. 1979; 44: 53–59.
- McSweeney J.C., Cody M., Crane P.B. Do you know them when you see them? Women's prodromal and acute symptoms of myocardial infarction // J Cardiovasc Nurs. 2001; 15: 26–38.
- Wenger N.K. Women, myocardial infarction, and coronary revascularization: concordant and discordant clinical trial and registry data // Cardiol Rev. 1999; 7: 117–120.
- Kim C., Schaaf C., Maynard C., Every N. Unstable angina in the myocardial infarction triage and intervention registry (MITI): short- and long-term outcomes in men and women // Am Heart J. 2001; 141: 245–253.
- Marrugat J., Anto J., Sala J. et al. Influence of gender in acute and long-term cardiac mortality after a first myocardial infarction. REYCOR investigators // J Clin Epidemiol. 1994; 47: 111–118.
- Keil J., Sutherland S., Knapp R. et al. Mortality rates and risk factors for coronary disease in black as compared with white man and women // N Engl J Med. 1993; 329: 73–78.
- Alfredsson J., Sederholm-Lawesson S., Stenestrand U., et al. Gender influence treatment and outcome of patients with unstable coronary artery disease // Eur Heart J. 2003; 24(Abstr Supp.): 72.
- Hasdai D., Porter A., Rosengren A. et al. Effect of gender on outcomes of acute coronary syndromes // Am J Cardiol. 2003; 91: 1466–1469.
- Stramba-Badiale M., Bonazzi O., Casadei G. et al. Prevalence of episodes of ST-segment depression among mild-to-moderate hypertensive patients in northern Italy: the Cardioscreening Study // J Hypertens. 1998; 16: 141–148.
- Miller T.D., Roger V.L., Milavetz J.J. et al. Assessment of the exercise electrocardiogram in women versus men using tomographic myocardial perfusion imaging as the reference standard // Am J Cardiol. 2001; 87: 868–873.
- Glaser R., Herrmann H.C., Murphy S.A. et al. Benefit of an early invasive management strategy in women with acute coronary syndromes // JAMA. 2002; 288: 3124–3129.
- LaRosa J.C., He J., Vupputuri S. et al. Effect of statins on risk of coronary disease: a meta-analysis of randomized controlled trial // JAMA. 1999; 282: 2340–2346.
- Bass K., Newschaffer C., Klag M., Bush T. Plasma lipoprotein levels as predictors of cardiovascular death in women // Arch Intern Med. 1993; 153: 2209–2216.
- Wenger N.K. Women, myocardial infarction, and coronary revascularization: concordant and discordant clinical trial and registry data // Cardiol Rev. 1999; 7: 117–120.
- Elsaesser A., Hamm C. Acute coronary syndrome: the risk of being female // Circulation. 2004; 109: 565–567.
- Stensvold I., Urdul P., Thurmer M. et al. High density lipoprotein cholesterol and coronary, cardiovascular and all cause mortality among middle-aged Norwegian men and women // Eur Heart J. 1992; 13: 1155–1163.
- LaRosa J.C. Lipids. In: Douglas P.S., ed. Cardiovascular Health and Disease in Women. 2nd ed. New York: WB Saunders; 2002: 24–37.
- Herrington D., Reboussin D., Brosnihan B., et al. Effects of estrogen replacement on the progression of coronary artery atherosclerosis // N Eng J Med. 2000; 343: 522–529.
- Castelli W. Epidemiology of triglycerides: view from Framingham // Am J Cardiol. 1992; 70: 3H–9H.
- Reardon M., Nestel P., Craig F. et al. Lipoprotein predictors of the severity of coronary artery disease in men and women // Circulation. 1985; 71: 881–888.
- Leonetti G., Cuspidi C., Facchini M. et al. Is systolic pressure a better target for antihypertensive treatment than diastolic pressure? // J Hypertens. 2000; 18(suppl.3): S.13–S.20.
- Wenger N.K. Women, myocardial infarction, and coronary revascularization: concordant and discordant clinical trial and registry data // Cardiol Rev. 1999; 7: 117–120.
- Kawachi I., Colditz G., Stampfer M. et al. Smoking cessation and time course of coronary heart disease in middle aged women // Arch Intern Med. 1994; 154: 169–175.
- Mosca L. Epidemiology and prevention of heart disease. In: Douglas P.S., ed. Cardiovascular Health and Disease in Women. 2nd ed. New York: WB Saunders; 2002: 23–28.
- Evans A., Tolonen H., Hense H. et al. Trends in coronary risk factors in the WHO MONICA project // Int J Epidemiol. 2001; 30(suppl 1): S35–S40.
- Schiff I., Bell W., Davis V. et al. Oral contraceptives and smoking, current considerations: recommendations of a consensus panel // Am J Obstet Gynecol. 1999; 180: S383–S384.
- Stampfer M., Hu F., Manson J.E. Primary prevention of coronary heart disease in women through diet and lifestyle // N Engl J Med. 2000; 343: 16–22.
- Jiang H., Ogden M., Bazzano L. et al. Risk factors for congestive heart failure in US men and women: NHANES I epidemiologic follow-up study // Arch Intern Med. 2001; 161: 996–1002.
- Schmitz J. Smoking cessation in women with cardiac risk // Am J Med Sci. 2003; 326: 192–196.
- Seeman T., Mendes de Leon C., Berkman L. et al. Risk factors for coronary heart disease among older men and women: prospective study of community – dwelling elderly // Am J Epidemiol. 1993; 138: 1037–1049.
- Mokdad A.H., Ford E.S., Bowman B.A. et al. Prevalence of obesity, diabetes, and obesity-related health risk factors, 2001 // JAMA. 2003; 289: 76–79.
- Grundey S.M., Cleeman J.L., Merz C.N. et al. National Heart, Lung, and Blood Institute: American College of Cardiology Foundation; American Heart Association. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines // Circulation. 2004; 110: 227–239.
- Kip K., Marroquin O., Kelley D. et al. Clinical importance of obesity versus the metabolic syndrome in cardiovascular risk in women. A report from the Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) study // Circulation. 2004; 109: 706–713.
- Marroquin O., Kip K., Kelley D. et al. Metabolic syndrome modifies the cardiovascular risk associated with angiographic coronary artery disease in women. A Report from the Women's Ischemia Syndrome Evaluation // Circulation. 2004; 109: 714–721.
- Palaniappan L., Carnethon M., Wang Y. et al. Predictors of the incident metabolic syndrome in adults: the insulin resistance atherosclerosis study // Diabetes Care. 2004; 27: 788–793.
- Manson J.E., Colditz G.A., Stampfer M. et al. A prospective study of obesity and risk of coronary heart disease in women // N Eng J Med. 1990; 338: 883–889.
- Orth-Goré K., Chesney M. Social stress/strain and heart disease in women // Julian DG, Wenger NK, eds. Women and Heart Disease. New York: Mosby; 1997: 407–420.
- Fleury J., Cameron-Go K. Women's rehabilitation and recovery // Crit Care Nurs Clin North Am. 1997; 9: 577–588.
- Brezinka V., Kittel F. Psychosocial factors of coronary heart disease in women: a review // Soc Sci Med. 1996; 42: 1351–1365.
- Fleury J., Sedikides C., Lansford V. Women's experience following a cardiac event: the role of the self in healing // J Cardiovasc Nurs. 2001; 15: 71–82.
- Case R.B., Moss A.J., Case N. et al. Living alone after myocardial infarction // JAMA. 1992; 267: 515–523.
- Christman N., McConnell E., Pfeiffer C. et al. Uncertainty, coping, and distress following infarction: transition from hospital to home // Res Nurs Health. 1988; 11: 71–82.
- Suba I., Halmos T., Kautzky L. et al. Hypertension and multimetabolic syndrome // Orv Hetil. 1993; 134: 395–399.
- Murdough C., O'Rourke J. Coronary Heart Disease in Women: Special Considerations // Curr Probl Cardiol. 1988; 13: 79–156.
- Psaty B., Furberg C., Kuller L. et al. Isolated systolic hypertension and subclinical cardiovascular disease in the elderly. Initial findings from the Cardiovascular Health Study // JAMA. 1992; 9: 1287–1294.
- Sheifer S.E., Canos M.R., Weinfurt K.P. et al. Sex differences in coronary artery size assessed by intravascular ultrasound // Am Heart J. 2000; 139: 649–653.

54. Johansson S., Bergstrand R., Schlossman D. et al. Sex differences in car-dioangiographic findings after myocardial infarction // Eur Heart J. 1984; 5: 374–381.
55. Fisher L., Kennedy J., Davis K. et al. Association of sex, physical size, and operative mortality after coronary artery bypass in the Coronary Artery Surgery Study (CASS) // J Thoracic Cardiovasc Surg. 1981; 84: 334–341.
56. Suwaidi J., Wanlin Y., Williams D. et al. Comparison of immediate and one-year outcome after coronary angioplasty of narrowing < 3 mm with those > 3 mm (the National Heart, Lung, and Blood Institute Dynamic Registry) // Am J Cardiol. 2001; 8: 680–686.
57. Hochman J., Tamis J., Thompson T. et al. Sex, clinical presentation, and out-come in patients with acute coronary syndromes // N Engl J Med. 1999; 341: 226–232.
58. McSweeney J.C., Cody M., Crane P.B. Do you know them when you see them? Women's prodromal and acute symptoms of myocardial infarction // J Cardiovasc Nurs. 2001; 15: 26–38.
59. McSweeney J., Cody M., O'Sullivan P. et al. Women's early warning symptoms of acute myocardial infarction // Circulation. 2003; 108: 2619–2623.
60. Elsaesser A., Hamm C. Acute coronary syndrome: the risk of being female // Circulation. 2004; 109: 565–567.
61. Hochman J., Tamis J., Thompson T. et al. Sex, clinical presentation, and out-come in patients with acute coronary syndromes // N Engl J Med. 1999; 341: 226–232.
62. Al-Khalili F., Svane B., Di Mario C. et al. Intracoronary ultrasound meas-urements in women with myocardial infarction without significant coronary lesions // Coronary Artery Dis. 2000; 11: 579–584.
63. Кудряшова О.Ю., Затеишиков Д.А., Сидоренко Б.А. Возможная роль эстрогенов в профилактике и лечении атеросклероза у женщин после наступления менопаузы // Кардиология. 1998. № 4. С. 51–61.
64. Stevenson J., Crook D., Godsland I. Influence of age and menopause on serum lipids and lipoproteins in healthy women // Atherosclerosis. 1993; 98: 83–90.
65. Ridker P., Haughe P. Prospective studies of C-reactive protein as a risk factor for cardiovascular disease // J Invest Med. 1998; 46: 391–395.
66. Ridker P., Hennekens C., Rifai N. et al. Hormone replacement therapy and increased plasma concentration of C-reactive protein // Circulation. 1999; 100: 713–716.
67. Rossi M.L., Merlini P.A., Ardissino D. Percutaneous coronary revascu-larisation in women // Thromb Res. 2001; 103: S105–S111.
68. Cherry N., Gilmour K., Hannaford P. et al. ESPRIT team. Oestrogen therapy for prevention of reinfarction in postmenopausal women: a randomized placebo controlled trial // Lancet. 2002; 360: 2001–2008.
69. Nguyen V., McLaughlin M. Coronary artery disease in women: a review of emerging cardiovascular risk factors // Mt Sinai J Med. 2002; 69: 338–349.
70. Herrington D., Reboussin D., Brosnihan B., et al. Effects of estrogen replacement on the progression of coronary artery atherosclerosis // N Eng J Med. 2000; 343: 522–529.
71. Strong J., Malcolm G., McMahan C., et al. Prevalence and extent of ath-erosclerosis in adolescents and young adults: implications for prevention from the pathobiological determinants of atherosclerosis in youth study // JAMA. 1999; 281: 727–735.
72. O'Keefe J., Kim K., Hall R. et al. Estrogen replacement therapy after coro-nary angioplasty in women // J Am Coll Cardiol. 1997; 29: 1–5.
73. Daly C., Clemens F., Lopez-Sendon J. et al. Age and gender bias at multipl levels in the investigation and management of stable angina: findings from the Euro Heart Survey of newly presenting stable angina // Eur Heart J. 2004; 25 (Abstract Supp.): 517.
74. Philippides G., Jacobs A., Kelsey S. Changing profiles and late outcome of women undergoing PTCA: a report from the NHLBI PTCA registry // Circulation J Am Col Cardiol. 1992; 138A: 184.
75. Cowley M., Mullin S., Kelsey S. et al. Sex differences in early and long-term results of coronary angioplasty in the NHLBI PTCA registry // Circulation. 1985; 71: 90–97.
76. Chronos N., Ewing H., McGorisk G., King S. Percutaneous transluminal coronary angioplasty in women. In: Julian D, Wenger N, eds. Women and Heart Disease. St Louis, Mo: Mosby; 1997:183–192.
77. Jacobs A.K., Johnstone J.M., Haviland A. et al. Improved outcomes for women undergoing contemporary percutaneous coronary intervention: a report from the National Heart, Lung and Blood Dynamic registry // J Amer Coll Cardiol. 2002; 39: 1608–1614.
78. Thompson B., Anderson H. et al. Influence of race, sex, and age on management of unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction: the TIMI III Registry // JAMA. 1996; 275: 1104–1112.
79. Carcagni A., Milone F., Zavalloni D. et al. Absence of gender difference in immediate and long-term clinical outcomes after percutaneous transluminal coro-nary angioplasty in the stent era // Eur Heart J. 2003; 24 (Abstract Supp.): 478.
80. Sjoland H., Caidahl K., Karlson B. et al. Limitation of physical activity, dyspnea and chest pain before and two years after coronary artery bypass graft-ing in relation to sex // Int J Cardiol. 1997; 61: 123–133.
81. Keresztes P., Merriitt S., Holm K. et al. The coronary artery bypass expe-rience: gender differences // Heart Lung. 2003; 32:308–319.
82. Vaccarino B., Lin Z., Kasl S. et al. Sex differences in health status after coronary artery bypass surgery // Circulation. 2003; 108: 2642–2647.
83. Katircibasi T., Baltali M., Kocum T. et al. Impact of female gender on the outcome of patients with left main coronary artery disease: a single center expe-rience // Eur Heart J. 2005; 26(Abstract Supplement): 245–249.
84. Regitz-Zagrosek V., Lehmkuhl E., Hocher B. et al. Effects of female sex and age on early mortality in aortocoronary bypass surgery // Eur Heart J. 2004; 25(Abstract Supp.): 134–142.
85. Trivi M., Henquin R., Albertal J. Why do women have an increased mor-tality after coronary surgery? Analysis of clinical, angiographic and surgical vari-ables in relation to in-hospital mortality in a multicentre registry // Eur Heart J. 2004; 25(Abstract Supp.): 123–133.
86. Krumholz H.M., Cohen D.J., Williams C. et al. Health after coronary stenting or balloon angioplasty: results from the stent restenosis study // Am Heart J. 1997; 134: 337–334.
87. Soares PR., Hueb WA., Gersh BJ. et al. The Medicine, Angioplasty or Surgery Study (MASS II): comparative analyzes in male and female populations dur-ing the first year follow-up // Eur Heart J. 2004; Vol.25(Abstract Supp.): 304–309.

Место ингибитора АПФ фозиноприла в лечении артериальной гипертонии

Н.В. Стуров

Кафедра общей и клинической фармакологии
РУДН, Москва

Стандарты выявления и контроля артериальной гипертонии (АГ) в популяции, несмотря на высо-кие достижения клинической фармакологии и фармакотерапии, остаются при их исполнении не-удовлетворительными из-за проблем организации

медицинской помощи, с одной стороны, и с неже-ланием многих пациентов регулярно принимать те или иные препараты – с другой. Подобные сложности характерны не только для нашей стра-ны. Так, в США из 65 млн американцев, получа-ющих антигипертензивную терапию, только 31 % достигают целевого уровня артериального давле-ния (АД) [1]. Именно поэтому основная ставка в работе практического звена здравоохранения де-лается на повышение комплаентности к лечению. С этой целью разработан целый ряд современных антигипертензивных лекарственных средств, име-ющих высокую эффективность, благоприятный профиль переносимости и удобство назначения – однократный приём в сутки. К числу таких пре-паратов относится ингибитор ангиотензинпревра-щающего фермента (ИАПФ) фозиноприл.

При лечении вновь выявленной АГ терапию можно начинать с любой из 5 рекомендованных Всемирной организацией здравоохранения групп препаратов, в т. ч. ИАПФ, и проблема достижения целевого уровня АД при этом может быть успеш-но решена с помощью фозиноприла. В одном из ис-следований (n = 203) при назначении препарата в дозе 10, 20 или 40 мг однократно в сутки в качест-