

ЛЕКЦИИ

НЕКОТОРЫЕ ОСОБЕННОСТИ КЛИНИКИ И ФАРМАКОТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У ЖЕНЩИН

Гуревич М.А. *, Архипова Л.В.

Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского, кафедра терапии ФУВ, Москва

Заболеваемость хронической сердечной недостаточностью (ХСН) имеет четкую тенденцию к нарастанию в экономически развитых странах, что, прежде всего, связывают с постарением населения. По-видимому, определенное значение в хронизации СН имеют также успехи в лечении и прогнозе таких заболеваний, как артериальная гипертония (АГ), ишемическая болезнь сердца, клапанные пороки сердца.

Эпидемиологические исследования указывают на то, что риск ХСН у женщин составляет 20% (Lloyd-Jones D., 2001; Peterson S. et al., 2002). Заболеваемость ХСН закономерно нарастает у мужчин и женщин с возрастом: у мужчин 70-79 лет она составляет 13/1000, у женщин — 9/1000 (Fox K.F. et al., 2001). Особенно это наглядно в возрасте 80-89 лет: заболеваемость у мужчин 27/1000, у женщин — 22/1000 (Ho K. et al., 1993; Davies M. et al., 2001). Впечатляет, что количество госпитализаций с ХСН в период с 1979 по 1999 гг. выросло на 155%(!), смертность от ХСН в те же сроки возросла на 145% (American Heart Association Dallas, Texas, 2002, 38).

У женщин максимальная распространенность ХСН наблюдается в возрастной группе старше 70 лет (Riedinger M., Dracup K., Brecht M.L., 2002).

Факторы риска ХСН у женщин

Артериальная гипертония (АГ) является частой причиной формирования ХСН у женщин. В классическом Фрамингемском исследовании продемонстрировано, что АГ соответствовала двукратному повышению риска развития ХСН у мужчин и трехкратному — у женщин (Levy B. et al., 1996).

В проспективном исследовании Hoffman R., Psaty B.M., Kronmal R.A. (1994) показано, что у женщин, страдающих ИБС, риск формирования ХСН по сравнению с мужчинами в 2,7 раза больше. Частота развития ИМ у женщин меньше, чем у мужчин, однако в постинфарктном периоде СН развивается значимо чаще (46% и 22% соответственно) (Levy D. et al., 1996).

Ожирение у женщин имеет большее значение для развития ХСН по сравнению с мужчинами (Chen Y.T. et al., 1999).

Ожирение у женщин влияет на проявления гипотонии ЛЖ, повышение метаболической нагрузки с ростом сердечного выброса, повышение давления наполнения ЛЖ, дальнейшим нарастанием его гипотонии.

У *курящих* женщин развитие ИМ по сравнению с некурящими увеличено в 2,2 раза, у мужчин же — в 1,42 (He J., Ogden L.Y., Bazzano A. et al., 2001). Имеются сведения о большей восприимчивости женщин к воздействию никотина (Davis M., 1998).

Обнаружена повышенная биодоступность и большая кардиотоксичность женщин к *алкоголю*, что проявляется более частым развитием алкогольной миокардиодистрофии по сравнению с мужчинами (Fernandez-Sola J. et al., 1997).

При ХСН фибрилляция предсердий чаще отмечается у женщин, причем именно в этой группе летальность на 34% выше, чем у больных без фибрилляции предсердий (Benjamin E. et al., 1994; 1998).

По материалам Фрамингемского исследования, у женщин с *сахарным диабетом* (СД) масса ЛЖ на 10% больше, чем у пациенток с ХСН без СД. ЭхоКГ признаки ХСН при наличии СД встречаются в 2 раза чаще у мужчин и в 5 раз — у женщин (Lloyd-Jones D. et al., 2002). Следует подчеркнуть, что в большинстве исследований по ХСН женщины составляют значительно меньшую выборку. Так, в обстоятельном анализе Jessup M., Pina J. (2004), включавшем данные 15 рандомизированных исследований с общим числом участников 47.442, когорты женщин включала 10.907, что составляет лишь 23% от общего числа.

Эти же авторы выявили, что женщины и мужчины значительно различались по факторам риска. Так, у женщин чаще отмечались более старший возраст, СД, АГ, тенденция к большей частоте сердечных сокращений. Следовательно, женская популяция больных с ХСН имеет определенные особенности, которые необходимо учитывать при фармакотерапии.

Принципиально базисная терапия ХСН у женщин не отличается от таковой у мужчин.

Однако, по-видимому, следует учитывать определенные особенности фармакотерапии ХСН у женщин, касающиеся некоторых групп лекарственных средств.

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) входят, как основной препарат, в лечение ХСН вне связи с ее этиологией и возрастом пациентов.

Однако, анализ многих клинических исследований с использованием иАПФ показал их меньшую эффективность и худший прогноз при лечении ХСН у женщин, чем у мужчин (Shekelle P.Y. et al., 2003;

Jochman N. et al., 2005). В этом плане заслуживает внимания программа CHARM (Pfeffer M.A., Swedberg K., Yranger C.B. et al., 2003), результаты которого объективно демонстрируют эффективность АРА — кандесартана — в отношении исходов ХСН вне зависимости от возраста и пола.

В исследованиях Keyhan Y. et al (2007), Hudson M et al. (2007) на большом клиническом материале — 19.698 пациентов с ХСН в возрасте 65 лет и старше — показано, что эффективность и прогностическая оценка женщин, получавших АРА, была достоверно выше по сравнению с пациентами, лечеными иАПФ.

У мужчин картина была иной — эффективность и выживаемость были достоверно выше при использовании иАПФ.

У женщин с ХСН преимущество АРА отмечалось как при наличии АГ, так и при ее отсутствии.

У мужчин с ХСН и АГ эффективность АРА по сравнению с иАПФ была ниже.

Следовательно, у женщин с ХСН для блокады РААС приоритетной следует, по-видимому, считать терапию АРА, а не иАПФ.

Вопрос о преимуществе АРА перед иАПФ при лечении ХСН требует дальнейшего изучения.

В качестве возможных предположений следует учитывать особенности клиники СН у женщин, заключающиеся в частоте диастолической дисфункции, наличии значительного числа пациенток с неишемической этиологией ХСН; при ИБС у женщин достаточно часто возникает микроваскулярная дисфункция или обнаруживаются интактные эпикардальные коронарные артерии, следует также учитывать особенности функционирования АПФ у женщин.

В настоящее время особый интерес вызывает потенциальная возможность назначения АРА в качестве препаратов, уменьшающих проявления застойной сердечной недостаточности. При длительно текущей ХСН происходит частичная смена пути превращения ангиотензина I в ангиотензин II с системного (при помощи АПФ) на химазный (непосредственно в тканях), при этом отсутствует субстрат для работы иАПФ и желаемого эффекта от лечения можно не достигнуть. В этой связи АРА представляет особый интерес в качестве препаратов для лечения ХСН, эффективность которых доказана исследованиями CHARM, Val-HeFT, VALUE. Действуя на конечном этапе ренин-ангиотензинового каскада, эти препараты блокируют эффекты ангиотензина, независимо от того, образован ли он системно в РАС или местно (в кардиомиоцитах) через альтернативные пути с участием вазопептидаз (в том числе, химазы).

Использование β -адреноблокаторов при ХСН у женщин представляется особо перспективным, причем имеются различия в эффективности отдельных β -адреноблокаторов.

Остановимся на трех β -адреноблокаторах, которые, по-видимому, следует рекомендовать для лечения ХСН у женщин.

Бета-адреноблокатор небиволол — высокоселективный препарат, оказывающий моделирующее действие в отношении оксида азота (NO) эндотелием сосудов с последующей вазодилатацией. Сочетание β_1 — блокирующего и вазодилатирующего эффектов посредством высвобождения NO указывает на небиволол, как весьма перспективный препарат для лечения ХСН у женщин. Это обусловлено более пожилым возрастом женщин с ХСН, частотой неишемической этиологии, возможностью воздействия на сосудистую эндотелиальную дисфункцию, присущую небивололу.

Исследование SENJORS (2004) с небивололом, включавшее более 2.100 больных с ХСН старше 75 лет продемонстрировало достоверное снижение суммарного числа госпитализаций и смертей на 14%. Было показано, что небиволол достоверно увеличивает выживаемость именно женщин.

Метопролол сукцинат — современный селективный β_1 -адреноблокатор, рекомендуемый для лечения ХСН, в том числе при СН у женщин. Отличается высокой безопасностью и благоприятным профилем переносимости. Стартовая доза — 25 мг/сут., целевая 100 мг/сутки.

Карведилол блокирует α_1 - и β_2 — адренорецепторы, обладает антипролиферативными свойствами. Доза — 3, 125 мг → 6, 25 мг → 12, 5 мг → 25 мг / 2 раза в сутки. Кроме того, препарат обладает вазодилатирующим и антиоксидантным действием. Один из наиболее эффективных β -адреноблокаторов при лечении ХСН, обусловленной неишемическими заболеваниями сердца, что делает этот препарат перспективным при СН у женщин.

Таким образом, среди весьма разнородной группы β -адреноблокаторов, по-видимому, наиболее эффективными являются β -адреноблокаторы, имеющие вазопротективные, вазодилатирующие и антиоксидантные свойства — небиволол, метопролол сукцинат и карведилол.

Назначение недигидропиридиновых АК больным с дисфункцией ЛЖ в форме кратковременных курсов может вызвать ухудшение течения ХСН, а их длительное использование способно усилить декомпенсацию ХСН, вызвать ИМ (Packer M. et al., 1985; Yoldstein R.E. et al., 1991).

Дигидропиридиновый АК амлодипин может использоваться при лечении некоторых групп больных ХСН.

Так, в исследовании ACCT (Kloner R.A. et al., 1996) представлены первые данные об эффективности амлодипина у женщин. Еще более положительные результаты получены в исследовании PRAJSE (Packer M. et al., 1996) у пациентов с тяжелой ХСН (ФВ < 21%).

Срок лечения — 6-33 месяца, доза амлодипина — 5-10 мг/сут.

У пациентов с неишемической этиологией СН (преимущественно женщины!) препарат уменьшал риск фатальных и нефатальных событий на 31%, риск смерти — на 46%. Терапия амлодипином достоверно снижала риск смертности от любой причины у женщин на 38%, у мужчин — только на 8%.

Следовательно, применение АК (амлодипина!) при лечении ХСН у женщин, по-видимому, может быть объяснено с патогенетических позиций. Однако, требу-

ется подтверждение этого положения в новых крупных рандомизированных клинических исследованиях.

Отсутствуют сведения о наличии особенностей действия и их эффективности у женщин и мужчин в отношении диуретиков, сердечных гликозидов и других препаратов, используемых в лечении ХСН.

При назначении лекарственных средств при лечении ХСН следует учитывать определенные особенности мужчин и женщин в плане фармакотерапевтических подходов. В компоненты терапии женщин с СН следует включать АРА и некоторые β -адреноблокаторы.

Поступила 18/04-2009