

УДК 616.127.005.4-036-055-073-085

Гендерные особенности диагностики, течения и лечения ишемической болезни сердца

В.В. Бугаенко

*ГУ «Национальный научный центр "Институт кардиологии им. акад. Н.Д. Стражеско" НАМН Украины», Киев***КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** ишемическая болезнь сердца, факторы риска, гендерные особенности

Риск развития ишемической болезни сердца (ИБС) у женщин часто недооценивают из-за существующего мнения о гормональной «защищенности» их от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). По данным одного из последних обзоров NHANES (Национальный обзор экспертизы здоровья и питания), 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 [36]. 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 [13].

Эпидемиологические исследования Американской ассоциации сердца (ААС) показали, что половина всех случаев смерти женщин обусловлена ИБС, что вдвое превышает средние показатели смертности от онкологических заболеваний. При этом отмечено, что развитие ССЗ у женщин и мужчин существенно отличается. Исходя из установленных гендерных различий, на основании завершившихся на тот момент клинических исследований впервые были созданы и опубликованы рекомендации по профилактике ССЗ у женщин, которые регулярно пересматриваются и обновляются [24–26].

Установлено, что в Украине уровень смертности от ССЗ у женщин за последние 12 лет увеличился на 14 %, несмотря на достигнутые успехи по модификации основных факторов риска (ФР) ССЗ [29].

Установлены гендерные различия в частоте определения как модифицированных, так и немодифицированных ФР развития ИБС. Более чем у 80 % женщин среднего возраста выявляют один или больше ФР, при этом у них значительно чаще, чем у мужчин, встречается сочетание двух и больше ФР (82 по сравнению с 56, 1 %) [3, 9, 23].

Важный момент – наличие ФР развития ИБС, присущих только женщинам и зависящих от репродуктивного статуса (наличие синдрома поликистоза яичников, преэклампсия в анамнезе, возраст наступления менопаузы) [34]. Присоединение новых ФР после менопаузы в связи с потерей протективного эффекта эстрогенов существенно увеличивало заболеваемость и смертность от коронарной патологии [12].

Наличие взаимосвязи между гормональным статусом и распространенностью ИБС позволило выдвинуть теорию защитного эффекта эстрогенов в патогенезе атеросклероза. Кардиопротекторный эффект эстрогенов реализуется через специфические эстрогенные рецепторы, которые находятся в кардиомиоцитах, фибробластах и венечных артериях (ВА).

Есть данные о том, что традиционные ФР не всегда характеризуют риск развития ИБС у женщин. В связи с этим в США в 1996 г. новыми возможными ФР развития ИБС у женщин названы гипертрофия левого желудочка (ЛЖ) сердца, повышенный уровень в крови гомоцистеина, липопротеина (а), триглицеридов (ТГ), фибриногена, оксидантный стресс и психосоциальный фактор (депрессия, острое и хроническое эмоциональное напряжение), а также один из возможных предвестников маркеров

заболевания – уровень лептина, который у женщин значительно выше, чем у мужчин.

Среди модифицируемых ФР у женщин необходимо отметить:

- артериальную гипертензию (АГ), частота выявления которой увеличивается с возрастом и в постменопаузальный период;

- дислипидемию (особенно после менопаузы отмечается увеличение уровней атерогенного общего холестерина (ОХС), ТГ, снижение уровня холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП). Повышенный уровень ТГ в сочетании с низким содержанием ХС ЛПВП является независимым ФР коронарной смерти для женщин);

- сахарный диабет – СД (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: у женщин с ИМТ выше 29 кг/м² коронарный риск возрастает в 3,6 раза по сравнению с женщинами с ИМТ меньше 21 кг/м² [17]);

- 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 по сравнению с 1,4 у прекративших курение [28]);

- 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 метаанализов (66 118 пациентов с 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 %, и риск развития атеросклероза, по-видимому, не снижается [4]).

В обновленном руководстве ААС (2011) 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 [1, 5] (табл. 1).

Особенности клинических проявлений ишемической болезни сердца у женщин

Очень часто возникают трудности в интерпретации болевого синдрома. 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, и не всегда можно установить взаимосвязь между появившимися болевыми ощущениями и физической нагрузкой (ФН). Частым проявлением ИБС у женщин пожилого возраста является одышка при ФН.

По данным обследования более 500 женщин с острыми ИМ, первыми симптомами ИБС у женщин были усталость (71 %), нарушение сна (48 %), одышка (42 %) [21].

Эксперты Общества кардиологов утверждают, что для правильной постановки диагноза ИБС достаточно детального расспроса пациентов. Но этот основной механизм не всегда эффективен у женщин. Преобладание атипичного болевого синдрома у женщин связывают с большей частотой выявления у них вазоспастического компонента, микроваскулярной ишемии, пролапса митрального клапана. А также одним из возможных механизмов может быть влияние женских половых гормонов на порог болевой чувствительности [16]. Даже тогда, когда у женщин есть типичные ангинозные приступы болей, являющиеся признаком стенозирующего атеросклероза, то при проведении коронароангиографии изменения в ВА выявляли только у 35–65 %, а при атипичном течении заболевания – менее чем в 20 % случаев [15]. Эта группа пациенток с типичным болевым синдромом, но интактными ВА, заслуживает особого внимания. А. Lerman, С. 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 [18].

Из результатов Фремингемского исследования следует, что у женщин наиболее частым первым проявлением ИБС все же является наличие болевого синдрома, а не ИМ (88 по сравнению с 12 %), тогда как у мужчин частота первых проявлений ИБС составляет 61 по сравнению с 39 %. В этом исследовании также показано, что 2/3 женщин, которые умерли внезапно от ИБС, не имели клинических симптомов заболе-

Таблица 1
Стратификация риска ССЗ у женщин

Уровень риска	Критерии
Высокий риск (1 и более критериев)	Диагностированная ИБС Диагностированное цереброваскулярное заболевание Диагностированное заболевание периферических артерий Аневризма брюшной аорты Хроническая болезнь почек, терминальная почечная недостаточность Сахарный диабет Уровень 10-летнего риска ССЗ $\geq 10\%$
Повышенный риск (1 или более критериев)	Курение Систолическое АД ≥ 120 мм рт. ст., диастолическое АД ≥ 80 мм рт. ст. или лечение по поводу АГ Уровень ОХС $\geq 5,2$ ммоль/л (200 мг/дл), ХС ЛПВП $< 1,3$ ммоль/л (50 мг/дл) или лечение по поводу дислипидемии Ожирение, особенно центральный тип Нерациональное питание Недостаточная физическая активность Отягощенный семейный анамнез: развитие ССЗ у родственников первой степени родства в молодом возрасте – среди мужчин моложе 55 лет или среди женщин моложе 65 лет Метаболический синдром Доказанный прогрессирующий субклинический атеросклероз (например, выраженная кальцификация ВА, атеросклеротические бляшки в сонных артериях или увеличение толщины комплекса интима – медиа) Плохая переносимость физических нагрузок во время тредмил-теста и/или нарушение процесса восстановления ЧСС после прекращения нагрузок Системные аутоиммунные заболевания, например, системная красная волчанка или ревматоидный артрит Преэклампсия, гестационный СД или гестационная АГ в анамнезе
Идеальное сердечно-сосудистое здоровье (сочетание всех перечисленных критериев)	Общий ХС $< 5,2$ ммоль/л (200 мг/дл) (без лечения) АД $< 120/80$ мм рт. ст. (без лечения) Уровень гликемии натощак $< 5,5$ ммоль/л (без лечения) ИМТ < 25 кг/м ² Пациентка не курит Уровень физической активности (для пациентов старше 20 лет): умеренные физические нагрузки общей продолжительностью не менее 150 мин в неделю или интенсивные физические упражнения общей продолжительностью не менее 75 мин в неделю или эквивалентное сочетание аэробных физических нагрузок умеренной и высокой интенсивности

Примечание. АД – артериальное давление; ЧСС – частота сокращений сердца.

вания. У женщин с установленным диагнозом ИБС чаще определяют такие ФР: АГ, СД, семейный анамнез ИБС. Вероятность поражения ВА у женщин старше 55 лет с атипичным болевым синдромом без ФР составляет менее 10 %, тогда как при наличии СД, курения, АГ, семейного анамнеза она повышается до 40 % [19]. Установлены гендерные особенности в симптоматике острого коронарного синдрома (ОКС) и в его течении. В мультицентровом исследовании пациентов с ОКС [37] обнаружили, что женщины были старше, чем мужчины, чаще страдали СД и АГ, у них реже имелся ИМ в анамнезе. Наиболее частыми жалобами были: тошнота, рвота, одышка и реже сообщали о боли за грудиной. ОКС у них чаще проявлялся без элевации сег-

мента ST. Отмечены различия и в течении ИМ. По данным ряда исследований, у женщин с ИМ чаще, чем у мужчин, отмечают злокачественные нарушения ритма с высокой частотой внезапной сердечной 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.

Ангиографическими исследованиями и аутопсийным материалом подтверждены гендерные различия и показано, что левая венечная артерия (ЛВА) и ее передняя межжелудочковая ветвь (ПМЖВ ЛВА) имеют меньший диаметр и не зависят от размеров тела. Коллатеральная сеть

Таблиця 2

Вероятность развития ИБС (%) в зависимости от характера болевого синдрома (при отсутствии факторов риска)

Возраст, годы	Кардиалгии		Атипичная стенокардия		Типичная стенокардия	
	Мужчины	Женщины	Мужчины	Женщины	Мужчины	Женщины
30–39	4	2	34	12	76	26
40–49	13	3	51	22	87	55
50–59	20	7	65	31	93	73
60–69	27	14	72	51	94	86

Таблиця 3

Практические рекомендации Американской коллегии кардиологов / Американской ассоциации сердца при нагрузочных тестах: вероятность наличия ИБС у женщин с учетом возраста и жалоб

Возраст, годы	Типичная стенокардия	Атипичная/вероятная стенокардия	Неангинозная боль в грудной клетке	Отсутствие симптомов
30–39	Средняя	Очень низкая	Очень низкая	Очень низкая
40–49	Средняя	Низкая	Очень низкая	Очень низкая
50–59	Средняя	Средняя	Низкая	Очень низкая
60–69	Высокая	Средняя	Средняя	Низкая
≥ 70	Высокая	Средняя	Средняя	Низкая

у женщин также является менее развитой, а диаметр сосудов меньшим [14]. При проведении коронароангиографии (КАГ) у женщин 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 для состава атеросклеротической бляшки – у женщин она «более молодая», менее плотная и менее кальцинированная, и при ее разрыве или эрозии, как полагают некоторые исследователи, риск полной окклюзии в сосуде с меньшим диаметром выше.

Особенности диагностики ишемической болезни сердца у женщин

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

Неспецифические изменения ЭКГ покоя 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, депрессии сегмента ST, нарушения проводимости зависели от возраста и получе-

ния или неполучения заместительной гормональной терапии (ЗГТ). В исследовании RUTH 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 ЗГТ в этих возрастных группах изменения ЭКГ регистрировали только соответственно в 1,1 и 6,6 % случаев.

Специфичность тестов с дозированной физической нагрузкой (ДФН), выполняемой на велоэргометре или тредмиле, у женщин ниже и составляет 33–73 по сравнению с 74–89 % у мужчин [32]. Частота ложноположительных результатов варьирует 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 (горизонтальное или косонисходящее) не менее 2 мм, возникающие на низких степенях нагрузки или в восстановительный период, подтверждают высокий риск ИБС. Если при проведении пробы с ДФН возникают не только изменения ЭКГ, а и боль в груди, то чувствительность велоэргометрической пробы составляет 95 %, а специфичность – 48 %. В табл. 2 и 3 приведены данные о вероятности наличия ИБС в зависимости от характера болевого синдрома в покое и при ФН.

Однако необходимо подчеркнуть, что у части обследованных не все эпизоды ишемии сопровождаются болевым синдромом, а у части пациентов отмечаются только безболевые эпизоды транзиторной ишемии миокарда. Для выявления транзиторной ишемии миокарда рекомендовано использовать холтеровское мониторирование (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 продолжительностью между эпизодами не менее 1 мин (правило 1×1×1). В целом чувствительность ХМ ЭКГ составляет 44–81 %, а специфичность – 61–85 %. ХМ ЭКГ менее информативно по сравнению с пробами с ДФН. Особую ценность этот метод имеет для выявления вазоспастической стенокардии, а также может быть использован как скрининговый у пациентов с ФР и семейным анамнезом ИБС.

Стресс-тесты с визуализацией миокарда (эхокардиография, сцинтиграфия миокарда, магнитно-резонансная томография) являются более надежными диагностическими методами в диагностике ИБС, особенно у женщин. Стресс-эхокардиография с фармакологическими пробами (добутамин, дипиридабол, аденозин) имеет не только диагностическое, но и прогностическое значение.

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

В настоящее время используют методику количественного подсчета коронарного кальция, основанную на коэффициенте ослабления рентгеновского излучения. На основании полученного индекса кальцификации ВА (индекс Агатстона) пациенты могут быть разделены на группы: меньше 10 (минимальная кальцификация); 11–99 (умеренная кальцификация); 100–400 (повышенная кальцификация) и больше 400 (распространенная кальцификация). Значение индекса меньше 100 ассоциируется с низкой (менее 3 %) вероятностью выявления значимого стеноза ВА при КВГ.

Чувствительность коронарного кальция для определения гемодинамически значимого ате-

росклероза очень высока (95–98 %), однако специфичность значительно ниже. Линейной зависимости между количеством определяемого коронарного кальция и степенью поражения ВА не установлено. У женщин в возрасте старше 50 лет с промежуточным риском ИБС отсутствие кальция имеет очень высокую (99 %) отрицательную прогностическую ценность для обструктивного атеросклеротического поражения ВА. С целью диагностики ИБС этот метод рекомендован у женщин с низким сердечно-сосудистым риском и предположительно ложноположительным результатом нагрузочных проб.

Магнитно-резонансная ангиография – метод визуализации кровеносных сосудов, позволяющий оценить как анатомические, так и функциональные особенности коронарного кровотока. С помощью данного метода 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).

КВГ была и остается золотым стандартом в диагностике ИБС. Согласно европейским рекомендациям 2013 г. при проведении КВГ следует определять не только локализацию, степень, особенности и количество пораженных ВА, а также измерять фракционный резерв кровотока. Многие исследователи указывают, что женщин реже направляют на КВГ для диагностики болевого синдрома в грудной клетке, при этом у них чаще выявляют неизмененные ВА [20]. В исследовании CASS (20 391 пациентов с болями в грудной клетке) показано, что при доказанной стенокардии изменения в ВА выявили у 93 % мужчин и только у 72 % женщин. При вероятном диагнозе стенокардии стенокардические поражения в ВА обнаруживали у 66 % мужчин и 36 % женщин, а при неопределенных болях в груди – соответственно у 14 и 6 %.

Таблиця 4

Обследование пациентов с подозрением на микроваскулярную стенокардию

Рекомендации	Класс рекомендаций	Уровень доказательств
Стресс-эхокардиография с нагрузкой или добутамином – для визуализации нарушений региональной сократимости стенок миокарда в случаях, когда последние сопровождаются стенокардией и изменениями сегмента ST	II a	C
Трансторакальная доплер-эхокардиография ПМЖВ ЛВА с оценкой диастолического коронарного кровообращения после внутривенного введения аденозина и в покое – для неинвазивного определения коронарного резерва	IIb	C
Измерение показателей доплер-эхокардиографии во время коронароангиографии на фоне внутрикоронарного введения ацетилхолина и аденозина при визуальном нормальных артериях – для оценки эндотелийзависимого и эндотелийнезависимого коронарного резерва и выявление микроваскулярного/эпикардального вазоспазма	IIb	C

Особенности фармакокинетики и фармакодинамики антиангинальных препаратов у женщин

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 большая доля 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.

У женщин ЧСС в покое более высокая, тогда как продолжительность сердечного цикла, соответственно, выше у мужчин. У женщин она зависит от менструального цикла и удлиняется на протяжении менструации. У женщин отмечают большую продолжительность скорректированного интервала QT и меньшее время восстановления функции синусового узла [11]. Указанные выше особенности могут играть важную роль в развитии побочных реакций на прием лекарственных средств.

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

Фармакотерапия стабильной ИБС преследует две основные цели – повлиять на клинические проявления заболевания и на предупреждение возникновения сердечно-сосудистых осложнений.

Бета-адреноблокаторы. Относятся к препаратам первой линии (класс рекомендаций I, уровень доказательств A). Установлены гендерные различия фармакокинетики кардиоселективных и неселективных β-АБ. Так, селективный β-АБ метопролол метаболизируется с помощью фермента CYP2D6.

У мужчин наблюдается более высокая активность данного фермента и, соответственно, более быстрый его клиренс. Тогда как у женщин, наоборот, отмечаются значительно более низкий периферический объем распределения и, соответственно, более высокие уровни β-АБ в плазме крови. В результате этого максимальные концентрации селективных β-АБ могут быть приблизительно на 80 %, а неселективных – примерно на 100 % выше, чем у мужчин. Следует помнить, что при приеме оральных контрацептивов экспозиция β-АБ возрастает. В связи с этим у женщин при приеме β-АБ отмечается более выраженное снижение ЧСС и систолического АД, а также меньший прирост ЧСС при проведении проб с ФН [22].

В экспериментальных исследованиях установлено наличие обратной пропорциональной зависимости между количеством β-адренорецепторов и уровнем эстрогенов, что теоретически может приводить к большему эффекту β-АБ у женщин. Таким образом, при назначении β-АБ женщинам рекомендуемые дозы в принципе могут быть ниже и необходимо чаще контролировать АД, ЧСС, ЭКГ при подборе адекватной дозы. В исследованиях MERIT-HF и COPERNICUS при изучении влияния β-АБ (метопролола) на прогноз у лиц, перенесших ИМ, с целью вторичной профилактики показано, что снижение показателей смертности в сравниваемых груп-

пах у женщин были статистически не значимо. Но после специального анализа, выполненного в исследовании CIBIS II, установлено прогностическое преимущество назначения β -АБ женщинам, у них результаты были даже лучше чем у мужчин.

Данные о применении β -АБ при хронической сердечной недостаточности (СН) у женщин несколько противоречивы, возможно из-за недостаточного количества лиц, включенных в исследования. Однако в испытании SENIORS, в котором изучали небиволол при хронической СН, установлено, что у женщин по сравнению с мужчинами отмечены некоторые преимущества в снижении смертности и частоты госпитализации и что, возможно, это связано с разной частотой определения диастолической дисфункции.

Антагонисты кальция (АК). АК метаболизируются через фермент СYP3A4, активность которого у женщин выше, поэтому клиренс АК выше, а концентрация в плазме, особенно нифедипина и верапамила (при внутривенном введении), более низкая. 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 имеет лишь незначительные половые различия. У женщин в постменопаузальный период при пероральном приеме верапамила снижение АД более значимое, чем в предменопаузальный период. Это связывают с замедленным его клиренсом.

Более высокая антигипертензивную эффективность амлодипина и ее зависимость от приема гормонозаместительной терапии у женщин установлена в исследовании АССТ, а также в исследовании НОТ, в котором изучали эффективность влияния на сердечно-сосудистые события приема ацетилсалициловой кислоты (АСК) и фелодипина. Отмечено более выраженное снижение диастолического АД, и клинические результаты были лучше, 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 % (исследование INTACT).

Нитропрепараты. В рекомендациях Европейского общества кардиологов (ЕОК, 2013) в

разделе о фармакотерапии у пациентов со стабильной ИБС в качестве антиангинальной (антиишемическая) терапии рекомендовано применение нитратов короткого действия (I, C). В настоящее время нет данных о гендерных фармакокинетических и фармакодинамических различиях. Есть отдельные сообщения о том, что при использовании пролонгированных нитратов у женщин чаще регистрировали головные боли.

Антитромбоцитарная терапия. Система гемостаза у женщин отличается от таковой у мужчин:

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

Данные об эффективности и безопасности АСК при первичной и вторичной профилактике ССЗ базируются на результатах трех ключевых клинических исследований и двух метаанализов.

По результатам проведенных метаанализов установлено, что АСК у мужчин и женщин уменьшает сердечно-сосудистый риск 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 имеет более выраженное влияние на агрегацию тромбоцитов. В настоящее время эффект применения АСК с целью вторичной профилактики ИБС у женщин и у мужчин является сравнимым.

Результаты эффективности АСК для первичной профилактики оказались более скудными. Частота значимых сердечно-сосудистых событий составила 0,51 % в группе применения АСК и 0,57 % в год – в группе сравнения, что выразилось в снижении 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 %.

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

В рекомендациях ЕОК 2013 г. с целью предупреждения сердечно-сосудистых осложнений при непереносимости АСК рекомендуют клопидогрель (I, B). При сравнении фармакокинетики клопидогреля и тиклопидина гендерных различий их концентрации в плазме крови не выявлено. Отмечено, что частота геморрагических осложнений при применении антитромбоцитарных препаратов и блокаторов гликопротеиновых IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов после проведения коронарных вмешательств у женщин выше. Приведенные данные свидетельствуют о том, что использование стандартных доз требует внесения некоторых корректив. Применять блокаторы гликопротеиновых IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов следует у женщин с ОКС только с высоким риском и избегать при низком риске. Риск кровотечений у женщин может быть снижен, если назначать дозы препаратов с учетом массы тела.

Липидоснижающие средства. В настоящее время уделяется особое внимание статинам. Они являются неотъемлемой частью профилактики и лечения ИБС (I, A). Симвастатин и аторвастатин метаболизируются через фермент СУР3А4, флувастатин через – СУР2С9, у розувастатина и правастатина метаболизм не связан с системой СУР. Установлены гендерные различия активности СУР3А4 и СУР2С9, и концентрации статинов в плазме крови у женщин выше, чем у мужчин. Учитывая различия в концентрации статинов в плазме крови у мужчин и женщин, риск развития побочных эффектов на лекарственные средства у женщин выше. Установлено, что снижение ОХС и холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) в сыворотке крови при использовании сопоставимых доз симвастатина было более выраженным у женщин [27].

Следует помнить, что при сочетании амлодипина или дилтиазема с аторвастатином наблюдается фармакологическое взаимодействие лекарственных средств. При такой комбинации препаратов у женщин наблюдается более существенное снижение ОХС и чаще, чем у мужчин, могут 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; CARE; HPS; UCSF-SCOR; HERS и другими. В то же время роль статинов в первичной профилактике у женщин до конца не выяснена, хотя результаты исследования HPS подтверждают целесообразность назначения липидоснижающей 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.

В CelSSI-Prevenzione, а также и в других исследованиях получены данные о снижении риска смерти (на 20 % от всех причин, на 30 % – сердечно-сосудистой смерти и на 45 % – внезапной смерти) при назначении омега-3 полиненасыщенных жирных кислот (омега-3 ПНЖК) с целью вторичной профилактики ССЗ. Предположительно, это обусловлено антиаритмогенным эффектом омега-3 ПНЖК. Однако о гендерных особенностях этого лекарственного средства убедительных данных пока нет. Есть отдельное сообщение, что при применении омега-3 ПНЖК в острый период ИМ прогноз был лучше у женщин.

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента. Активность ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) у женщин в период менопаузы ниже, чем в период постменопаузы.

У больных с ИБС при наличии СН, СД или АГ рекомендовано назначение ингибиторов АПФ (I, A).

В исследовании CONSENSUS впервые установлены гендерные различия в назначении ингибиторов АПФ и их влиянии на отдаленный прогноз. Так, снижение смертности при СН III–IV функционального класса по NYHA через 6 мес отмечали у 6 % женщин и у 51 % мужчин. При этом выявлены различия действия рамиприла у мужчин и женщин и отсутствие таких различий у лизиноприла и каптоприла [35]. Также отмечено, что у женщин чаще возникают побочные эффекты, в частности кашель.

Как альтернатива ингибиторам АПФ может быть рекомендовано назначение блокаторов

рецепторов ангиотензина (БРА). В исследовании ValHeFT изучали влияние валсартана, а в исследовании SHARM – кандесартана на показатели смертности. При этом получены положительные результаты как для мужчин, так и для женщин и отсутствие данных о гендерных особенностях фармакокинетики изучаемых БРА.

Заместительная гормональная терапия. В настоящее время существует противоречивое мнение о ЗГТ. В исследованиях WISE, HERS, WHI и других не подтвердили многообещающих эффектов ЗГТ. Так, в исследованиях WISE и HERS наблюдали повышение риска возникновения осложнений ИБС – сразу же после начала терапии. Сделан вывод, что ЗГТ имеет протекторное значение только в ранний период менопаузы и в период пременопаузы. В исследовании HERS-II также не установлено влияния ЗГТ на частоту ИМ, общую и сердечно-сосудистую смертность и отмечено увеличение тромбозмболических осложнений в 2,8 раза, желчекаменной болезни – на 38 %. А исследование WHI было прекращено досрочно в связи с полученными следующими данными: возросло количество инсультов на 41 % по сравнению с плацебо, сердечных приступов – на 29 %, общий показатель ССЗ – на 22 %, число случаев рака груди – на 26 %. При этом на 37 % снизилось количество случаев колоректального рака, на треть – переломов голени и на 24 % – общих переломов. Поэтому вопрос применения ЗГТ для коррекции климактерических расстройств у женщин с ССЗ остается дискуссионным.

Рекомендации ЕОК 2013 г. по первичной и вторичной профилактике ССЗ по сравнению с предыдущими не претерпели изменений: и гормональная терапия, и селективные модуляторы эстроген-рецепторов в период менопаузы признаны бесполезными/неэффективными (III, A), как и антиоксидантные витаминные добавки (III, A).

Хирургическое лечение ишемической болезни сердца у женщин

Несмотря на то, что и европейские, и американские рекомендации по лечению ИБС не отличаются как для мужчин, так и для женщин, Европейский реестр отмечает менее частое использование хирургического лечения ИБС у женщин.

По данным Национального института сердца, легких и крови (США) уровень осложнений и смертности после коронарной ангиопластики у женщин был выше, чем у мужчин (соответственно

2,6 и 0,3 %). Рестенозы через 6 мес также чаще возникали у женщин (соответственно 29,3 и 27,6 %). Приведенные данные пытаются объяснить более старшей возрастной группой, наличием сопутствующей патологии, более частым наличием СД, а также анатомическими особенностями венечного русла, меньшим диаметром ВА у женщин [33]. Также и после аортокоронарного шунтирования (АКШ) в исследовании The Coronary Artery Surgery Study показано, что смертность у женщин была выше, чем у мужчин (соответственно 4,5 и 1,9 %). У женщин выявляли высокую возможность расслоения ВА [36]. В литературе имеются противоречивые данные о результатах АКШ у женщин. Есть сведения, что у женщин приживаемость шунтов хуже, а в послеоперационный период более часто развиваются ИМ и реже наблюдается уменьшение симптомов ИБС. У них чаще развивается СН и потребность в повторной АКШ через 5 лет наблюдения [31].

Таким образом, результаты хирургического лечения ИБС у женщин несколько отличаются, и выбор между инвазивной и консервативной стратегиями остается неоднозначным.

Рекомендации Европейского общества кардиологов 2013 г. по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний у женщин

Модификация образа жизни

Курение

Всем женщинам, независимо от возраста, рекомендуется отказаться от курения и по возможности избегать вдыхания табачного дыма (пассивного курения)

На каждом визите врач должен беседовать с курящей женщиной о проблемах, связанных с курением, методах отказа от курения, в том числе о возможности использования заменителей никотина и других препаратов, облегчающих процесс отвыкания от курения (I, B)

Физическая активность

Всем женщинам, независимо от возраста, рекомендуются умеренные физические нагрузки общей продолжительностью не менее 150 мин в неделю или интенсивные физические упражнения общей продолжительностью 75 мин в неделю или эквивалентное сочетание аэробных физических нагрузок умеренной и высокой интенсивности

Продолжительность одного подхода при выполнении ежедневных аэробных упражнений должна составлять по крайней мере 10 мин (I, B)

Женщины должны быть осведомлены о возможности повысить эффективность физических нагрузок и увеличить их продолжительное действие на органы сердечно-сосудистой системы путем увеличения общей продолжительности умеренных аэробных нагрузок до 5 ч в неделю, либо увеличить общую продолжительность интенсивных аэробных нагрузок до 2,5 ч в неделю, либо сочетание умеренных или интенсивных нагрузок соответствующей продолжительности (I, B)

Рекомендуется выполнять физические упражнения, укрепляющие все основные группы мышц, в течение более 2 ч в неделю (I, B)

Женщинам с избыточной массой тела рекомендуются умеренно интенсивные физические упражнения (например, быстрая ходьба) продолжительностью 60–90 мин ежедневно (I, B)

Сердечно-сосудистая реабилитация

Женщинам, недавно перенесшим ОКС, коронарную реваскуляризацию, нарушение мозгового кровообращения, женщинам с впервые выявленной или стабильной стенокардией, заболеваниями периферических артерий (I, A), а также женщинам с существующими в настоящее время или ранее существовавшими симптомами СН и фракцией выброса (ФВ) ЛЖ менее 35 % (I, B) показано проведение всеобъемлющей сердечно-сосудистой реабилитации в условиях стационара или в домашних условиях под руководством специалиста

Диета

Всем женщинам рекомендуется:

- обогащать рацион фруктами и овощами;
- отдавать предпочтение цельнозерновым продуктам с высоким содержанием клетчатки;
- увеличить потребление рыбы (особенно жирных сортов) по крайней мере до 2 раз в неделю;
- ограничить потребление продуктов, богатых насыщенными жирными кислотами, холестерином;
- уменьшить потребление алкоголя, соли и сахара;
- избегать продуктов, содержащих трансизомеры жирных кислот (I, B)

(Беременные женщины должны избегать употребления рыбы с потенциально высоким уровнем загрязнения ртутью (акула, рыба-меч, скумбрия))

Нормализация массы тела

Женщины должны поддерживать нормальную массу тела или бороться с избыточной массой тела с помощью соответствующего баланса физической активности и калорийности потребления пищи (I, B)

Омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты

Целесообразность потребления омега-3 ПНЖК (в форме капсул – суточная доза эйкозапентаеновой кислоты 1800 мг, или в составе рыбных блюд) может быть рассмотрена у женщин с гиперхолестеринемией и/или гипертриглицеридемией с целью первичной и вторичной профилактики ССЗ (IIb, B)

(Пищевые добавки, в состав которых входит рыбий жир, могут содержать различные, широко варьирующие дозы эйкозапентаеновой кислоты)

Воздействие на основные факторы риска

Артериальное давление

Оптимальный уровень АД и образ жизни

– Оптимальное АД (<120/80 мм рт. ст.) должно поддерживаться при помощи модификации образа жизни, включающей контроль массы тела, достаточную физическую активность, умеренное потребление алкоголя, ограничение потребления поваренной соли, увеличение потребления фруктов, овощей и молочных продуктов с низким содержанием жира (I, B)

Фармакотерапия

– Применение лекарственных препаратов с целью коррекции АД показано в тех случаях, когда уровень АД превышает 140/90 мм рт. ст. (или 130/80 мм рт. ст. – у больных СД или хронической болезнью почек). Тиазидные диуретики должны включаться в схему лечения большинства больных АГ при отсутствии противопоказаний к их применению или убедительных показаний к назначению других антигипертензивных агентов

– Первоначальная схема лечения женщин с высоким риском развития ОКС или ИМ должна включать β-адреноблокаторы и/или ингибиторы АПФ/БРА в комбинации с другими препаратами (например, тиазидными диуретиками), необходимыми для достижения целевого уровня АД (I, A)

(Ингибиторы АПФ противопоказаны беременным женщинам и должны использоваться с осторожностью у женщин репродуктивного возраста)

Показатели липидного обмена

Оптимальный уровень показателей липидного обмена и образ жизни

- Модификация образа жизни должна преследовать цель поддержания показателей липидного обмена на следующих уровнях: ХС ЛПНП < 2,6 ммоль/л (100 мг/дл), ХС ЛПВП > 1,3 ммоль/л (50 мг/дл), ТГ < 1,7 ммоль/л (150 мг/дл), и ХС не-ЛПВП (общий ХС – ХС ЛПВП) < 3,4 ммоль/л (130 мг/дл) (I, B)

Липидоснижающая фармакотерапия у женщин с высоким риском

- Назначение липидоснижающих препаратов на фоне изменения образа жизни рекомендуется женщинам с ИБС для достижения уровня ХС ЛПНП < 2,6 ммоль/л (100 мг/дл) (I, A)
- Липидоснижающая терапия показана женщинам с другими атеросклеротическими заболеваниями, при наличии СД или 10-летнего абсолютного риска возникновения ССЗ > 20 % (I, B)
- Достижение уровня ХС ЛПНП < 1,8 ммоль/л (70 мг/дл) целесообразно для женщин с ИБС с очень высоким риском (недавний ОКС, несколько плохо контролируемых ФР развития ССЗ) и может потребовать назначения комбинированной липидоснижающей терапии (IIa, B)

Липидоснижающая терапия у женщин со средним уровнем риска

- Снижение уровня ХС ЛПНП при помощи модификации образа жизни в комбинации с липидоснижающими препаратами показано при уровне ХС ЛПНП \geq 3,4 ммоль/л (130 мг/дл) при наличии нескольких ФР в том случае, если 10-летний абсолютный риск ИБС составляет 10–20 % (I, B)
- Снижение уровня ХС ЛПНП при помощи модификации образа жизни в комбинации с липидоснижающими препаратами показано при уровне ХС ЛПНП \geq 4,1 ммоль/л (160 мг/дл) при наличии нескольких ФР в том случае, если 10-летний абсолютный риск ИБС составляет < 10 % (I, B)
- Снижение уровня ХС ЛПНП при помощи модификации образа жизни в комбинации

с липидоснижающими препаратами показано при уровне ХС ЛПНП 5,0 ммоль/л (190 мг/дл) независимо от наличия или отсутствия других ФР или ССЗ (I, B)

- У женщин старше 60 лет с риском ИБС > 10 % и уровнем С-реактивного белка > 2 мг/дл может быть рассмотрена возможность применения статинов (после модификации образа жизни и при условии отсутствия острого воспалительного процесса как причины повышения уровня С-реактивного белка) (IIb, B)

Фармакотерапия в условиях низкого уровня ХС ЛПВП или повышенного уровня ХС не-ЛПВП

- Включение в схему лечения ниацина или фибратов может быть полезным при низком уровне ХС ЛПВП (< 1,3 ммоль/л (100 мг/дл)) или повышенном уровне ХС не-ЛПВП (> 3,4 ммоль/л (130 мг/дл)) у женщин с высоким риском после достижения целевых значений ХС ЛПНП (IIb, B)

Сахарный диабет

- Модификация образа жизни и фармакотерапия, направленные на снижение уровня гликозилированного гемоглобина < 7 %, могут рассматриваться у женщин с СД в том случае, если цель может быть достигнута без развития существенной гипогликемии (IIa, B)

Профилактическая фармакотерапия

Ацетилсалициловая кислота

Женщины с высоким риском ССЗ

- АСК в дозе 75–325 мг/сут следует назначать женщинам с ИБС при отсутствии противопоказаний (I, A)
- АСК в дозе 75–325 мг/сут целесообразно назначать женщинам с СД при отсутствии противопоказаний (IIa, B)
- У женщин с высоким уровнем риска, наличием показаний к назначению АСК и непереносимостью АСК вместо АСК должен назначаться клопидогрель (I, B)

Женщины с умеренным риском ССЗ и здоровые женщины

- Назначение АСК может быть полезным для женщин в возрасте \geq 65 лет с нормальным уровнем АД; в такой ситуации выгоды, заключающиеся в предупреждении ишемического инсульта и ИМ, вероятно, перевешивают риски, связанные с развитием желудочно-кишечных кровотече-

ний и геморрагического инсульта (IIa, B). Применение АСК может быть целесообразным для профилактики ишемического инсульта у женщин в возрасте < 65 лет (IIb, B)

Фибрилляция предсердий (ФП)

– АСК в дозе 75–325 мг/сут должна применяться у женщин с персистирующей или пароксизмальной формой ФП, которым противопоказан варфарин, или у пациенток с ФП и низким риском развития инсульта (риск < 1 % в год по шкале CHADS₂ < 2) (I, A)

Варфарин

Женщинам с персистирующей или пароксизмальной формой ФП должен назначаться варфарин (целевое МНО 2,0–3,0), за исключением пациенток с низким риском развития инсульта (< 1 % в год) или высоким риском кровотечений (I, A)

Дабигатран

Дабигатран может быть использован как альтернатива варфарину с целью профилактики ишемического инсульта и системной тромбоэмболии у пациенток с пароксизмальной или персистирующей формой ФП при наличии ФР развития инсульта или системной эмболии, не имеющих искусственного клапана сердца, гемодинамически значимых клапанных поражений, тяжелой почечной недостаточности (клиренс креатинина 15 мл/мин) или прогрессирующих заболеваний печени (I, B)

Бета-адреноблокаторы

Следует использовать в течение периода от 1 года (I, A) до 3 лет (I, B) у всех женщин, перенесших ИМ или ОКС, с нормальной функцией ЛЖ при отсутствии противопоказаний

Долгосрочная терапия β-АБ (продолжительность не определена) должна проводиться у женщин с левожелудочковой СН при отсутствии противопоказаний (I, A)

Целесообразность проведения долгосрочной терапии β-АБ может быть рассмотрена у женщин с ИБС или заболеваниями периферических сосудов и нормальной функцией ЛЖ (IIb, C)

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента / блокаторы рецепторов ангиотензина II

Ингибиторы АПФ следует назначать женщинам, перенесшим ИМ, пациенткам с клиничес-

кими признаками СН, ФВ ЛЖ ≤ 40 % и больным СД при отсутствии противопоказаний (I, A)

При непереносимости ингибиторов АПФ, женщинам, перенесшим ИМ, пациенткам с клиническими признаками СН, ФВ ЛЖ ≤ 40 % и больным СД должны назначаться БРА (I, B)

(Ингибиторы АПФ противопоказаны беременным женщинам и должны использоваться с осторожностью у женщин репродуктивного возраста)

Антагонисты альдостерона

Использование антагонистов альдостерона (например, спиронолактона) после ИМ показано женщинам без выраженной гипотензии, почечной дисфункции или гиперкалиемии, которые уже получают ингибиторы АПФ и β-АБ в терапевтических дозах, при наличии ФВ ЛЖ ≤ 40 % и симптомов СН (I, B)

Таким образом, ИБС у женщин имеет особенности клинического течения, связанные и с патогенетическими механизмами, отличающимися от таковых у мужчин. Поэтому изучение особенностей диагностики и течения ИБС у женщин разных возрастных групп, а также поиск оптимальной тактики лечения позволяют улучшить как прогноз заболевания, так и качество жизни. Необходим дальнейший поиск оптимальной терапии ИБС с позиции установленных гендерных различий.

Данная информация поможет практикующим врачам взвешенно подходить к оценке результатов методов диагностики ИБС у женщин, а также к выбору оптимальной фармакотерапии у этой категории пациентов с учетом гендерных особенностей фармакокинетики и фармакодинамики назначаемых лекарственных средств.

Литература

1. Волков В.И., Строка В.И. Заболевания сердечно-сосудистой системы у женщин. – К., 2011. – 479 с.
2. Коваленко В.М., Корнацкий В.М. Хвороби системи кровообігу як медико-соціальна і суспільно-політична проблема. – К., 2014. – 279 с.
3. Скибицкий В.В. Факторы риска и структура кардиоваскулярной патологии у женщин в климаксе различного генеза // Проблема женского здоровья. – 2007. – № 3 (2). – С. 21–28.
4. Фадеенко Г.Д., Виноградова С.В. Влияние алкоголя на развитие сердечно-сосудистой патологии. Роль генетических факторов // Укр. терапевт. журн. – 2006. – № 1. – С. 93–98.
5. Франкова Е. Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний у женщин: пересмотр рекомендаций American Heart Association (2011) // Medicine Review. – 2011. – Vol. 2 (15). – P. 21–30.
6. Чазов Е.И. Проблемы первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. // Тер. архив. – 2002. – № 9. – С. 5–8.
7. Aronow W.S. Prevalence of presenting symptoms of recognized acute myocardial infarction and unrecognized healed myocardial infarction in elderly patients // Am. J. Cardiol. – 1987. – Vol. 60. – P. 1182.

8. Bello N., Mosca L. Epidemiology of coronary heart disease in women // *Progr. Cardiovasc. Dis.*– 2004.– Vol. 46.– P. 287–295.
9. Bermuder E.A., Rifai N., Buring J. et al. Interrelationships among circulating interleukin-6, C-reactive protein, and traditional cardiovascular risk factors in women // *Arterioscler. Thromb. Vase Biol.*– 2002.– Vol. 22 (10).– P. 1668–1673.
10. Bittner V. Women and coronary heart disease risk factors // *J. Cardiovasc. Risk.*– 2002.– Vol. 9 (6).– P. 315–322.
11. Black N., Landham S., Petticrem M. Trends in the age and sex of patients undergoing coronary revascularization in the United Kingdom 1987 // *Br. Heart J.*– 1994.– Vol. 72.– P. 317–320.
12. Castanho V.S., Oliveria L.S., Pinheiro H.P. et al. Sex differences in risk factors for coronary heart disease: a study in a Brazilian population // *BMC Public Health.*– 2001.– Vol. 1.– P. 3.
13. Castelli W.P., Anderson K., Wilson P.W. et al. Lipids and risk of coronary heart disease. The Framingham Study // *Ann. Epidemiol.*– 1992.– Vol. 2.– P. 23–28.
14. Carcagni A., Milone F., Zavalloni D. et al. Absence of gender difference in immediate and long-term clinical outcomes after percutaneous transluminal coronary angioplasty in the stent era // *Eur. Heart J.*– 2003.– Vol. 24.– P. 478.
15. Detry J.M.R., Kapita B.M., Cosyns J. et al. Diagnostic value of history and maximal exercise electrocardiography in men and women suspected of coronary heart disease // *Circulation.*– 1977.– Vol. 56.– P. 756–761.
16. Fox K.F. Investigation and management of chest pain // *Heart.*– 2005.– Vol. 91.– P. 105–110.
17. Hennekens C.H. Risk factors for coronary heart disease in women // *Cardiol. Clin.*– 1998.– Vol. 16 (1).– P. 1–8.
18. Lerman A., Sopko C. Women and cardiovascular heart disease: clinical implications from the Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) study: are we smarted? // *Am. Coll. Cardiol.*– 2006.– Vol. 47.– P. 559–562.
19. Lloyd-Jones D.M., Leip E.P., Larson M. G. et al. Prediction of lifetime risk for cardiovascular disease by risk factors burden at 50 years of age // *Circulation.*– 2006.– Vol. 113.– P. 791–798.
20. Lusier A.B., Killian A., Wilton J.H. et al. Gender-related effects on metoprolol pharmacokinetics and pharmacodynamics in healthy volunteers // *Clin. Pharmacol. Ther.*– 1999.– Vol. 66.– P. 594–601.
21. Mc Sweeny J.C., Cody M., Crany P.B. et al. Do you know them then you see them? Women's prodromal and acute symptoms of myocardial infarction // *J. Cardiovasc. Nurs.*– 2001.– Vol. 15.– P. 26–38.
22. Mendelsohn M.E., Karas R.H. Molecular and cellular basis of cardiovascular gender differences // *Science.*– 2005.– N 10.– P. 1583–1587.
23. Mokdad A.H., Ford E.S., Bowman B.A. et al. Prevalence of obesity diabetes, and obesity – related health risk factors // *JAMA.*– 2003.– Vol. 289.– P. 76–79.
24. Mosca L., Grundy S., Judelson D. et al. Guide to preventive cardiology for women: AHA/ACC Scientific Statement Consensus panel statement // *Circulation.*– 1999.– Vol. 99.– P. 2480–2484.
25. Mosca L., Banka C., Benjamin E. et al. for the Expert Panel/Writing Group including the American Heart Association; American Academy of Family Physicians; American College of Obstetricians and Gynecologists; American College of Cardiology Foundation; Society of Thoracic Surgeons; American Medical Women's Association; Centers for Disease Control and Prevention; Office of Research on Women's Health; Association of Black Cardiologists; American College of Physicians; World Heart Federation; National Heart, Lung, and Blood Institute; American College of Nurse Practitioners. Evidence-based guidelines for cardiovascular disease prevention in women: 2007 update // *Circulation.*– 2007.– Vol. 115.– P. 1481–1501.
26. Morsca L., Appel L., Benjamin E. et al. American Heart Association. Evidence-based guidelines for cardiovascular disease prevention in women // *Circulation.*– 2004.– Vol. 109.– P. 672–693.
27. Nakajima K. Sex-related differences in response of plasma lipids to simvastatin: the Saitama Postmenopausal Lipid Intervention Study. S-POLIS Group // *Clin. Ther.*– 1999.– Vol. 21 (12).– P. 2047–2057.
28. Prescott E., Hippe M., Schnohr P. et al. BMJ Smoking and risk of myocardial infarction in women and men: longitudinal population study // *BMJ.*– 1998.– Vol. 316.– P. 1043–1047.
29. Roger V., Go A., Lloyd-Jones D. et al. On behalf of the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee Heart Disease and Stroke statistics – 2011 update: a report from the American Heart Association // *Circulation.*– 2011.– Vol. 123.– P. e18–e109.
30. Scirica B.M. et al. Differences between men and women in the management of unstable angina pectoris (the Guarantee Registry) // *Am. J. Cardiol.*– 1999.– Vol. 84.– P. 1145–1150.
31. Sjoland H., Caidahl K., Karlson B. et al. Limitation of physical activity, dyspnea and chest pain before and two years after coronary artery bypass grafting in relation to sex // *Int. J. Cardiol.*– 1997.– Vol. 61.– P. 123–133.
32. Stangl V., Witzel V., Baumann G. et al. Current diagnostic concepts to detect coronary artery disease in women // *Eur. Heart J.*– 2008.– Vol. 29 (6).– P. 707–717.
33. 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.– Vol. 8.– P. 680–686.
34. Tan Y.Y., Cast G.-C.M., van der Schouw Y.T. Gender differences in risk factors for coronary heart disease // *Review Maturitas.*– 2010.– Vol. 65.– P. 149–160.
35. The CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Result of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS) // *New Engl. J. Med.*– 1987.– Vol. 316.– P. 1429–1435.
36. Towfighi A., Zheng L., Ovbiagele B. Sex-specific trends in midlife coronary heart disease risk and prevalence // *Arch. Intern. Med.*– 2009.– Vol. 169 (19).– P. 1762–1726.
37. Zucker D.R., Griffith J.L., Beshansky J.R. et al. Presentations of acute myocardial infarction in men and women // *J. Gen. Intern. Med.*– 1997.– Vol. 12.– P. 79–87.

Надійшла 5.01.2015 р.

Гендерні особливості діагностики, перебігу та лікування ішемічної хвороби серця

V.V. Bugaenko

ДУ «Національний науковий центр "Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска" НАМН України», Київ

Розглянуто особливості клінічних виявів та перебігу ішемічної хвороби серця (ІХС) у жінок. Представлено особливості ураження вінцевих артерій. Наведено детальний аналіз гендерних відмінностей щодо фармакокінетики і фармакодинаміки ацетилсаліцилової кислоти, бета-адреноблокаторів, антагоністів кальцію, статинів, інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту. Проаналізовано результати первинної та вторинної профілактики ІХС при тривалому спостереженні й відзначено гендерні особливості перебігу ІХС.

Ключові слова: ішемічна хвороба серця, чинники ризику, гендерні особливості.

Gender-specific features of the diagnosis, course and treatment of coronary heart disease

V.V. Bugaenko

National Scientific Center «M.D. Strazhesko Institute of Cardiology NAMS of Ukraine», Kyiv, Ukraine

The article presents data on clinical manifestations and course of the coronary heart disease (CHD) in women. The data regarding incidence of false-positive stress tests and features of the coronary artery lesions are provided. The detailed analysis of gender differences in pharmacokinetics and pharmacodynamics of acetylsalicylic acid, beta-blockers, calcium channel blockers, statins and angiotensin-converting enzyme inhibitors is included. The results of the primary and secondary prevention of CHD, as well as long-term follow-up show gender features of CHD.

Key words: ischemic heart disease, risk factors, gender.