

Капустник В.А., Кучеренко О.Д., Брек В.В., Телегина Н.Д.
**Хроническая сердечная недостаточность у женщин и особенности ее
лечения**
Харьковский национальный медицинский университет

В последние годы представлены результаты исследований, которые продемонстрировали существенные гендерные (половые) различия в исходах сердечно-сосудистых заболеваний [1,15]. Особо было отмечено, что в течении последних 10-15 лет уровень сердечно-сосудистой заболеваемости среди мужчин снижается и, в то же время, повышается среди женщин [2,17]. Так, в США от ишемической болезни сердца (ИБС) умирает ежедневно более полумиллиона женщин [3]. И, несмотря на то, что наблюдается тенденция к общему снижению смертности от сердечно-сосудистых заболеваний, абсолютное число женщин, умирающих ежедневно от коронарной болезни сердца продолжает стабильно возрастать [4,6]. Ряд специалистов отмечают, что достижения современной кардиологии не позволили достичь необходимых удовлетворительных результатов среди женской популяции населения [5,18]. Вышеизложенное в полной мере относится к хронической сердечной недостаточности у женщин [6]. Особенно подчеркивается, что в США более 50% больных с хронической сердечной недостаточностью – это женщины [3,15]. Особенно много декомпенсированных больных среди женщин старше 70 лет [3,4,20].

Среди факторов риска, способствующих развитию и становлению сердечной недостаточности, необходимо выделить артериальную гипертензию [1,2]. В проведенном Фремингемском исследовании показано, что артериальная гипертония ассоциируется с 2-х кратным увеличением риска развития хронической сердечной недостаточности среди мужчин, и более, чем трехкратном – у женщин [6]. Было также установлено, что, хотя распространенность острого коронарного синдрома у женщин ниже, чем у мужчин, в дальнейшем, в постинфарктном периоде сердечной недостаточности развивается у них значительно чаще (46% против 22%) [2,15].

Нарушения углеводного обмена, и, в частности, сахарный диабет, является также важным фактором риска, способствующий развитию сердечной недостаточности, как связанной с ИБС, так и без нее [2,18]. Так, было показано, что у пациенток, страдающих сахарным диабетом, масса миокарда левого желудочка на 10% больше, чем у женщин того же возраста без сахарного диабета [3,15]. Наряду с этим отмечается, что по данным эхокардиографии, признаки, свидетельствующие о развитии сердечной недостаточности встречаются в 2 раза чаще у мужчин, и в 5 раз чаще среди женщин (по сравнению с теми, кто сахарным диабетом не страдал) [2,16].

Особенности распространения жировой ткани, воды в женском организме предрасполагают к более выраженному кардиотоксическому воздействию этанола и других факторов [2,19].

В некоторых случаях развития сердечной недостаточности, например, при перипартальной кардиопатии доминирующее значение могут иметь специфические иммунологические факторы риска [2]. Перипартальная кардиопатия, как известно проявляется развитием сердечной недостаточности во время последнего месяца беременности и в течении 4-5 месяцев после родов. Она характеризуется развитием систолической дисфункции левого желудочка при отсутствии предрасполагающих преморбидных заболеваний и состояний [6]. Главная причина развития данной патологии – избыточная иммунореактивность и образование необычных специфических аутоантител на фоне дезадаптации сердечно-сосудистой системы к кардиогенодинамическим сдвигам во время беременности [2].

Несмотря на проведенные крупные исследования, посвященные хронической сердечной недостаточности, в целом число женщин пациенток среди них было незначительное количество [6]. В связи с этим, интерполировать результаты клинических исследований на женщин следует с определенной осторожностью т.к. у них имеются важные отличия в функционировании сердечно-сосудистой по сравнению с мужчинами [15].

Так, размеры сердца у женщин несколько меньше, чем у мужчин, а частота сердечных сокращений выше, как в состоянии покоя, так и физических нагрузках разной интенсивности [2,19]. Кроме того, большая пропорция жировой ткани у женщин, служит причиной повышенного объема распределения липофильных лекарственных препаратов [19].

Среди гендерных различий в адаптации сердечно-сосудистой системы на стресс и повреждения можно отметить следующие [19]. Обычно наблюдается меньший контрактильный резерв в ответ на схожие уровни механического стресса, что получило подтверждение в условиях эксперимента и при проведении клинических исследований [20]. В кардиомиоцитах экспериментальных животных (крыс-самцов) выявляется менее выраженная экспрессия саркоплазматического аденозинтрифосфата (SERCA-2) и более высокая В-миозина по сравнению с кардиомиоцитами самок [14]. Известно также что, при развитии ГЛЖ у спонтанно гипертензивных линий животных (крыс) функциональные характеристики сердца существенно снижаются именно у самок [14].

Гипертрофия левого желудочка у женщин развивается преимущественно, по концентрическому типу, тогда как для мужчин характерен эксцентрический тип гипертрофии [9,11].

В процессе старения сердца у мужчин в большей степени активны некротические и апоптотические сигнальные системы [2]. У женщин в течении жизни общее число кардиомиоцитов меняется незначительно, тогда как у мужчин наблюдается гибель кардиомиоцитов и реактивная гипертрофия [18].

Предварительные клинические, экспериментальные исследования показали наличие значимых гендерных особенностей в функционировании, например, системы ренин-ангиотензин-альдостерон [11]. Установлено, что эстрогены способствуют снижению активности ренина, АПФ и рецепторов (1-го типа) к ангиотензину II [11]. На фоне месячных менструальных циклов наблюдается значительное колебание воды в тканях, а повышение уровня эстрогенов ведет к тому же, к задержке соли [2,11]. Наряду с этим, гломерулярная фильтрация, клиренс креатинина у женщин ниже, чем у мужчин [15]. Однако, в связи с тем, что в большинстве случаев, сердечная недостаточность развивается в период менопаузы, защитное влияние эстрогенов на сердце и сосуды значительно уменьшается [11,15]. Выше - приведенные данные свидетельствуют о том, что в процессе проведения медикаментозной терапии следует учитывать гендерные отличия среди больных, страдающих хронической сердечной недостаточностью.

При проведении лечения больных ингибиторы АПФ являются важнейшей группой препаратов, которая всегда используется, независимо от пола, возраста, этиологических факторов [1,2]. Однако, как показывает клинический опыт, эффективность ингибиторов АПФ значительно ниже у женщин, чем у мужчин [11]. Так, при сердечной недостаточности, причиной развития которой был перенесенный инфаркт миокарда, достоверное снижение смертности у женщин получено только в одном исследовании AIREX (в среднем на 32%) [2,8]. В тоже время, и АПФ независимо от пола, эффективны при проведении вторичной профилактики, у лиц с высоким риском развития смерти от сердечно-сосудистых причин [1,16]. Наряду с иАПФ, важное значение в лечении больных сердечной недостаточностью имеют блокаторы рецепторов к ангиотензину II [13]. Касаясь гендерных различий в действии этих препаратов, можно отметить наличие неопределенности [2], т.е. полной ясности нет. Одно из объяснений – недостаточное число наблюдений позволяющих провести соответствующий мета-анализ [3,4]. По-видимому, наиболее важное значение имеет исследование CHARM, которое состоит из трех самостоятельных частей [13]. Так, в исследовании CHARM-added оценивали эффективность дополнительного назначения кандесартана больному с фракцией выброса (ФВ) менее 40%, которые уже получали иАПФ. В программе CHARM-alternative оценивали клиническое действие кандесартана у больных с ФВ < 40% и индивидуальной непереносимостью иАПФ. В третьем исследовании CHARM-preserved лечение получали больные с ФВ > 40% независимо от того, получали они или нет иАПФ. Продолжительность лечения и наблюдения составила 3,5 года. Дозу препарата постепенно титровали от 4 мг до достижения целевой – 32 мг/сут. В трех исследованиях получены данные об одинаковой эффективности блокатора рецепторов ангиотензина II кандесартана как у мужчин, так и у женщин [13,21]. Так, в исследовании CHARM-added было показано, что добавление кандесартана к ранее проводившемуся лечению приводит к уменьшению не только числа госпитализаций, но и снижению показателей сердечно-сосудистой

смертности [13]. В исследовании CHARM-added было доказано, что при непереносимости или невозможности назначить иАПФ, прием кандесартана ведет к достаточно благоприятным долгосрочным клиническим эффектам. При этом кандесартан отличается хорошей переносимостью [21]. В исследовании CHARM-preserved эффективность кандесартана была сопоставима с действием иАПФ. Переносимостью препарата была лучше [13,21].

В ряде других исследований особых преимуществ блокаторов рецепторов ангиотензина II перед ингибиторами АПФ продемонстрировано не было [17].

Касаясь гендерных различий в действии β -адреноблокаторов на течение ХСН, необходимо остановиться на исследовании MERIT-HF. Общее число обследованных больных составило 3991 пациент, среди которых 898 было женщин (22.5%). У пациентов-женщин бета-адреноблокатор метопролол CR-XL вызвал уменьшение числа госпитализаций на 19% ($p=0,44$), госпитализаций, связанных с прогрессированием ХСН на 42% ($p=0,02$). Кроме того, назначение данной лекарственной формы метопролола приводило к достоверному снижению частоты наступления первичной конечной точки – общая смертность / госпитализация по любой причине на 21% ($p=0,44$) [12]. Важным является также то, что риск общей смертности у женщин был достоверно ниже, чем у мужчин – относительный риск смерти, связанный с любой причиной был равен 0,63 (95% доверительный интервал 0,43 - 0,91, $p=0,015$).

При изучении эффективности бисопролола в исследовании CIBIS II у 2647 больных ХСН III – IV ФК по NYHA и ФВ < 35%, было показано, что при его назначении наблюдается достоверное снижение общей смертности (относительный риск 0,52 для женщин и 0,71 для мужчин) [15].

В исследовании COPERNICUS было установлено, что назначение карведилола больным с тяжелой ХСН и ФВ < 25% сопровождалось сходным действием как у мужчин, так у женщин. Относительный риск общей смертности на фоне использования карведилола был равен 0,65 как для мужчин, так и для женщин [2,16].

При проведении обобщенного анализа результатов исследований CIBIS II, COPERNICUS, MERIT – HF было отмечено, что в целом повышение выживаемости для женщин (относительный риск 0,69, 95% доверительный интервал) не отличается от аналогичного показателя у мужчин (относительный риск 0,66, 95 % доверительный интервал 0,58 – 0,75) [3,4]. Касаясь исследования диуретиков можно отметить, что в настоящее время нет убедительных данных, которые бы свидетельствовали о гендерных различиях в эффективности петлевых, тиазидных диуретиков.

В исследовании RALES были изучены эффекты спиронолактона у 1663 больных ХСН IV ФК. Женщины составили 27% от общего числа выборки. Показано, что на фоне назначения спиронолактона у мужчин смертность была ниже на 30%, у женщин - на 28% [2]. При назначении 6642 больным нового ингибитора альдостерона – эплеренона не было выявлено

каких-либо различий в уменьшении наступления конечной точки (смертность от любой причины) в зависимости от половой принадлежности [2,3].

При изучении гендерных различий у больных в исследовании DIG при post hoc анализе выявлено, что смертность у женщин с ХСН на фоне приема сердечных гликозидов (дигоксина) выше, чем у принимавших плацебо (33% и 28,9% соответственно). Это было объяснено более значительной концентрацией дигоксина в сыворотке крови у женщин обусловленной анатомо-физиологическими особенностями их организма [20]. Показано, что содержание дигоксина в сыворотке крови у женщин более 1,0 нг/мл приводит к неблагоприятным прогностическим последствиям.

С учетом обсуждаемых гендерных различий интерес представляет результаты исследования PRAISE, в которое было включено 1153 пациента (средний возраст которых составил 64,7 года, страдающей тяжелой сердечной недостаточностью). 582 человека получали плацебо, 571 – амлодипин. Доза препарата составила 5 – 10 мг/сут. Продолжительность лечения варьировала от 6 до 33 мес. Назначение амлодипина не сопровождалось увеличением риска смерти. Смерть от любой причины и госпитализация в связи с серьезным сердечно-сосудистым событием наблюдалось у 42% в группе плацебо и 39% в группе амлодипина ($p=0,31$). Среди пациентов с ишемической кардиопатией различий между группами не выявлено. У больных с неишемической этиологией сердечной недостаточности амлодипин уменьшал комбинированный риск фатальных и нефатальных событий на 31% ($p=0,04$) и риск смертности на 46% ($p<0,001$). Терапия амлодипином достоверно снижала риск смертности по любой причине у женщин на 38% (95% доверительный интервал 0,40-0,96). При этом у мужчин снижение смертности на 8% не являлось статистически достоверным [2,17]. По-видимому, вышеприведенные данные связаны в первую очередь именно с тем, что у женщин чаще наблюдалась сердечная недостаточность, вызванная ишемическими причинами [17]. У таких больных целесообразно применение амлодипина. В настоящее время наиболее оправдано назначение амлодипина преимущественно больным с диастолической сердечной недостаточностью.

В настоящее время активно обсуждаются вопросы гендерных различий, касающиеся эффективности аспирина, клопидогреля, омега-3 жирных кислот, некоторых антиаритмических и других препаратов, которые используются в клинической практике. Пока реальных доказательств нет [1,2]

Таким образом, можно отметить, что хроническая сердечная недостаточность у женщин является актуальной проблемой современной кардиологии. Несмотря на наличие благоприятных специфических анатомо-физиологических особенностей, женщины, страдающие сердечной недостаточностью, часто поступают в стационар со значительно более тяжелой симптоматикой, чем мужчины. Часто это связано с возрастом, большей встречаемостью сахарного диабета, артериальной гипертонией в данной клинической группе и с иными причинами. При лечении таких

больных следует постоянно рекомендовать учитывать особенности медикаментозных препаратов с учетом гендерных различий. В настоящее время препаратами первой линии при лечении больных являются ингибиторы АПФ, блокаторы рецепторов ангиотензина II (особенно при невозможности использовать иАПФ), блокаторы β -адренорецепторов, диуретики. Требуется тщательный контроль при лечении препаратами дигиталиса пациенток, страдающих ХСН. Высокий риск развития токсических эффектов дигоксина у декомпенсированных женщин всегда сохраняется. Важным дополнением к стандартной терапии ХСН у женщин может быть назначение амлодипина, особенно при развитии диастолической сердечной недостаточности. Следует учитывать более высокую эффективность препарата в случае неишемической этиологии сердечной недостаточности. Назначение всех иных препаратов проводится с учетом стандартных показаний. Залог эффективного лечения таких больных заключается в том, чтобы максимально учитывать особенности индивидуальной картины заболевания.

Резюме

Хроническая сердечная недостаточность у женщин и особенности ее лечения
Капустник В.А., Кучеренко О.Д., Брек В.В., Телегина Н.Д.

В работе описано современное состояние проблемы развития хронической сердечной недостаточности у женщин и рассмотрены особенности ее лечения. Показано, что важное значение при лечении женщин, страдающих хронической сердечной недостаточностью имеют иАПФ, β -адреноблокаторы, блокаторы рецепторов ангиотензина II. Назначение дигоксина требует тщательного контроля за проведением лечения. Амлодипин показан при диастолической сердечной недостаточности неишемического генеза.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность у женщин, особенности развития, лечения.

Резюме

Хронічна серцева недостатність у жінок та особливості її лікування.

Капустник В.А., Кучеренко О.Д., Брек В.В., Телегіна Н.Д.

В статті описаний сучасний стан проблеми розвитку серцевої недостатності у жінок та розглянуті особливості її лікування.

Показано, що важливе значення при лікуванні жінок мають ІАПФ, β -адреноблокатори, блокатори рецепторів до ангіотензину II. Призначення дігосину потребує контролю за проведенням лікуванням. Амлодіпін переважно показаний хворим з діастолічною серцевою недостатністю неішемічного генезу.

Ключові слова: хронічна серцева недостатність у жінок, особливості розвитку, лікування.

Resume

Chronic Heart Failure among Women and Singularities of its Treatment.

V.A. Kapustnik, O.D. Kucherenko, V.V. Brek, N.D. Telegina.

The article overviews the current state of heart failure problem among women and provides analysis of its treatment singularities.

It is illustrated that iAPF, β -adrenoblockers, blockers receptors to angiotensin II are of particular importance in the treatment of women. The prescription of digoxin requires additional control over the course of treatment. Amlodipine generally recommended to the patients with diastolic heart failure not ischemic genesis.

Key word: chronic heart failure in the women, feature and treatment.

Литература

1. Серцево-судинні захворювання. Рекомендації з діагностики, профілактики та лікування./ За ред. В.М. Коваленка, М.І. Лутай. – К.:МОРІОН, 2011. – 408 с.
2. Некоторые нерешенные вопросы хронической сердечной недостаточности / Под ред. С.Н. Терещенко.-М.: Миклош, 2007 – 224 с.
3. American Heart Association/ Heart disease and stroke statistics.-2003// American Heart Association, 2003, 180p.
4. Ayrigemma G., Gaasch W., Gender differences in older patients with pressure – overload hypertrophy of the left ventricle // *Cardiology*, 1995, v. 86, p.310 – 317.
5. The AIRE study investigators // *Lancet*, 1993, v. 342, p.821 – 828.
6. Bello N., Mosca L., Epidemiology of Coronary Heart Disease in Women // *Progress in Cardiovascular Disease in Women*, v. 46, 2004, p. 287 – 295
7. Cohn J.N., Tognoni G., A randomized trial of the angiotensin – receptor blocker valsartan in chronic heart failure // *New England Journal of Medicine*, 2001, v. 345, p. 1667 – 1675.
8. Dickstein K., Kjekshus J., Effects of losartan and captopril on mortality and morbidity in high – risk patients after acute myocardial infarction: the OPTIMAL randomized trial // *Lancet*, 2002, v. 360, p. 752 – 760.
9. Eichorn E., Gheorghide M., Digoxin – new perspective on an old drug // *New England Journal of Medicine*, 2002, v. 347, p. 1394 – 1395.
10. Eisenberg M., Gidia L., Angiotensin II Receptor Blockers in Congestive Heart Failure // *Cardiovascular Revue*, 2006, v. 14, p. 26 – 34.
11. Fisher M., Baessler A., Shunkert H., Renin angiotensin system and gender differences in the cardiovascular system // *Cardiovascular Research*, 2002, v. 53, p. 672 -677.
12. Ghali J., Gottlieb S. Metoprolol CR/XL in Female Patients Heart Failure (MERIT - HF) // *Circulation*, 2002, v. 105, p. 1585 – 1591.
13. Granger C. B., McMurray J., Yusuf S. et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting enzyme inhibitors: the CHARM – Alternative trial // *Lancet*, 2003, v. 362, p. 772 – 776.
14. Guerrd S., Leri A., Wang X. Myocyte death in the failing human heart in gender dependent // *Circulation Research*, 1999, v. 85, p. 856 – 866.
15. Jochmann N., Stangl K., Garbe E. Female – specific aspects in the pharmacotherapy of chronic cardiovascular disease // *European Heart Journal*, 2005, v. 26, p. 1585 – 1595.
16. Krumholz H., Larson M., Levy D. Sex differences in cardiac adaptation to isolated systolic hypertension // *American Journal Cardiology*, 1993, v. 72, p. 310 – 313.
17. Little W. C., Brucks S. Therapy for diastolic heart failure // *Progress in Cardiovascular Disease*, 2005, v. 47, p. 380 – 382.
18. Lloid – Jones D., Larson M., Leip E. Lifetime risk for developing congestive heart failure // *Circulation*, 2002, v. 106, p. 3067 – 3072.

19. Meibohm B., Beierle I., Derendorf H. How important are gender differences in pharmacokinetics // *Clinical Pharmacokinetics*, 2002, v. 41, p. 329 – 342.
20. Rathore S., Wang Y., Krumholz H. Sex – based differences in the effect of digoxin for the treatment of heart failure.
21. Pfeffer M. A., Swedberg K., Granger C. B. CHARM investigators and Committees // *Lancet*, 2003, v. 362, p. 759 – 766.

Рукопис статті направлено до журналу «Медицина сьогодні і завтра».