Серцева недостатність у ракурсі гендерних відмінностей

О.М. Барна
Клініка «Євролаб», Асоціація антиейджинг, гендерної та превентивної медицини, м. Київ

Серцево-судинні захворювання (ССЗ) – основна причина смерті у жінок, яка викликає більше летальних випадків за рік, ніж решта факторів разом узятих. З розширенням можливостей лікування та підвищенням показників виживання все більша кількість жінок живе з хронічними ССЗ, які в кінцевому результаті призводять до останньої стадії захворювань серця, зокрема серцевої недостатності (СН).

Більше половини хворих на СН жіночої статі, особливо це помітно зі збільшенням віку пацієнтів. Серед осіб віком 65-74 роки застійна СН частіше розвивається у жінок, ніж у чоловіків [1].

Упродовж останніх сорока років показники розвитку СН у жінок знизилися, мабуть, це пов'язано з кращим контролем за показниками артеріального тиску (АТ) і зменшенням кількості ревматичних захворювань серця. Статистика у чоловіків за такий же період залишилася незмінною [2].

Гендерні відмінності факторів ризику

Артеріальна гіпертензія (АГ) – більш вагомий фактор ризику СН у жінок, ніж у чоловіків. Під час Фремінгемського дослідження було виявлено, що АГ подвоює ризик розвитку СН у чоловіків та втричі підвищує цей показник у жінок. Дані спостереження, проведеного під час недавніх досліджень, можна пояснити гендерними відмінностями реакції серця на підвищення показників АТ [3].

Показник розвитку СН серед пацієнтів, які перенесли інфаркт міокарда (ІМ), у п'ять разів вищий порівняно з групами пацієнтів з іншою кардіологічною патологією, у цій групі ризик розвитку СН також зростає з віком. Проте частота розвитку ІМ у жінок нижча, ніж у чоловіків, хоча особи жіночої статі, котрі перенесли ІМ, мають значно вищі шанси розвитку СН – 46% порівняно з 22% у чоловіків [1].

Відомо також, що цукровий діабет (ЦД) – більш потужний фактор ризику ішемічної хвороби серця (ІХС) у жінок, ніж у чоловіків. Крім того, це захворювання значно підвищує ризик розвитку ускладнень, у тому числі летальних, після перенесеного гострого ІМ. Низка досліджень свідчить про те, що ЦД є значущим фактором ризику розвитку СН серед жінок незалежно від наявності ішемічної етіології, оскільки у хворих на ЦД також частіше розвиваються інші супутні фактори ризику. Під час дослідження SAVE за два роки спостереження виявлено, що хворі на діабет мають схильність до виникнення АГ та більше шансів розвитку СН [4].

Гендерні відмінності патофізіології

Як відомо, ушкодження чи порушення процесів відновлення міокарда, які змінюють активність молекул та діяльність клітин в органі, викликають синдром СН. Такі зміни, як правило, стають причиною патологічного розслаблення чи скорочення. У результаті виникає комбінація нейрогормональних, циркуляторних та функціональних змін, які призводять до СН. До цього процесу належить активація ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, підвищена регуляція симпатичної нервової системи та вивільнення таких медіаторів запалення, як інтерлейкін (IL)-l, IL-6 і фактор некрозу пухлин [5].

Збільшення кількості базових та клінічних даних вказує на фундаментальні гендерні відмінності походження, вираженості гіпертрофії та адаптації міокарда, які можуть впливати на показники виживання у жінок із СН. Перші експерименти на тваринах свідчать про те, що вплив гіпертрофії на скоротливу функцію міокарда був сильнішим у самок. На тлі гіпертрофії, пов'язаної з підвищенням АТ, зафіксовані гендерні відмінності підвищеної регуляції діяльності ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ). Також важливим є той факт, що характер адаптації лівого шлуночка (ЛШ) у пацієнтів з аортальним стенозом залежить від статі: жінки менш схильні до дилатації шлуночків і швидкого розвитку гіпертрофії порівняно з чоловіками. При АГ жінки більш схильні до гіпертрофії ЛШ [6].

До специфічних фізіологічних відмінностей належить низький індекс маси тіла, менший

розмір серця і коронарних судин, а також усіх органів у жінок. Разом з тим жінки мають більший відсоток жирової тканини, що особливо важливо під час дії ліпотропних препаратів. Додатковими чинниками статевих відмінностей є нижчий рівень гломерулярної фільтрації та кліренсу креатиніну у жінок [7, 8].

Етіологія

Серед етіологічних причин у жінок із СН частіше трапляється АГ та вади клапанного апарату серця, при цьому у чоловіків частіше спостерігається ішемічна етіологія СН. Жінки чутливіші до таких кардіотропних токсинів, як етанол, і в них під час вагітності можуть виникати специфічні імунні фактори ризику, характерні для перипартальної кардіоміопатії. Особи жіночої статі, які страждають від СН, частіше мають прблеми, пов'язані з рівнем цукру в крові. Відомо, що наявність ЦД взагалі підвищує ризик розвитку СН; проте таке явище більш характерне для молодих жінок. Хоча ІХС частіше трапляється у чоловіків, жінки мають вищий ризик розвитку СН після перенесеного ІМ.

У жінок СН розвивається у старшому віці, але в них частіше спостерігається збереження систолічної функції ЛШ, причому така статистика зростає з віком. Взагалі гіпертрофія ЛШ, АГ, старечий вік та жіноча стать – це незалежні фактори, які впливають на схильність до розвитку СН за збереженої систолічної функції ЛШ [9, 10].

Гормональні впливи

Дані експериментів над тваринами, епідеміологічні та клінічні дослідження свідчать про те, що активність циркулюючої та тканинної системи ренін-ангіотензин залежить від статі. У свою чергу, пероральне застосування естрогену підвищує регуляцію ангіотензиногену та знижує регуляцію реніну, АПФ і рецепторів до ангіотензину II. Сукупний ефект введеного естрогену дещо подібний до ефекту блокатора рецепторів ангіотензину та інгібіторів АПФ. Вважається, що вплив естрогенів на міоцити багато в чому пояснює гендерні відмінності за наявності СН. Крім того, зміна кількості рідини в організмі жінки протягом різних періодів менструального циклу (у жінок вміст тканинної рідини коливається протягом менструального циклу, тому що підвищена концентрація естрадіолу пов'язана із затримкою натрію та рідини), висока концентрація естрадіолу в крові на противагу високому вмісту тестостерону в чоловіків (з опосередкованим ним м'язовим метаболізмом) також є підгрунтям відмінностей патофізіологічних процесів, пов'язаних з діяльністю серцево-судинної системи [7, 8].

Естрогени відіграють певну роль у фосфорилюванні рецептора інсуліноподібного фактора росту 1, який може знижувати захист міокарда завдяки дії оксиду азоту та інших факторів. Також були зафіксовані інші патофізіологічні відмінності [11].

Гендерні відмінності показників виживання

За даними різних досліджень, існують протиріччя щодо гендерних відмінностей виживання пацієнтів із СН. У ході окремих досліджень були зафіксовані кращі прогнози серед жінок порівняно з чоловіками із симптоматичною СН. Згідно з даними Фремінгемського дослідження [12] жінки із СН мають кращий прогноз, ніж чоловіки. Так, середній період їх виживання становив 3,2 року порівняно з 1,7 року в чоловіків. На мінімальний середній термін виживання вплинув той факт, що пацієнти були залучені до дослідження в 1948-1988 роках – тобто до широкого застосування інгібіторів АПФ та бета-блокаторів (ББ) у лікуванні СН. На початку Фремінгемського дослідження не було можливостей проведення ехокардіографічної оцінки функцій ЛШ, тому визначення фізіологічних причин захворювання не завжди було коректним.

На відміну від Фремінгемського дослідження, в дослідженні SOLVD [12] зафіксовано гірші показники симптомної СН у жінок, ніж у чоловіків (22% та 17% відповідно). Показники виживання також були гіршими у жінок, показник вірогідності смерті чи госпіталізації у чоловіків із СН відносно жінок становив 0,67 ($p<0,001$). На початку дослідження вік жінок перевищував вік чоловіків, проте всі пацієнти мали однакову за важкістю і структурою причин СН.

Під час окремих масштабних досліджень продемонстровано нижчі показники смертності у жінок із СН порівняно з чоловіками. За результатами дослідження MERIT-HF [13] відносний ризик (ВР) загальної смертності незалежно від етіології СН у групі плацебо був значно нижчим у жінок, ніж у чоловіків (ВР – 0,63).

До міжнародного рандомізованого дослідження FIRST було залучено 359 чоловіків і 112 жінок із прогресуючою СН, які приймали епопростенол чи плацебо. У результаті виявили значні гендерні відмінності показників виживання. Серед пацієнтів із неішемічною етіологією СН ВР настання смерті у чоловіків порівняно з

жінками становив 3,08, у той час як цей показник у групі з ІХС був помірним – 1,64. Інша робота демонструє кращі показники виживання у жінок при СН, викликаній неішемічними причинами [14].

Результати дослідження BEST, до якого були залучені пацієнти із СН III та IV функціонального класу (ФК), які приймали плацебо чи буциндолол, у цілому не підтвердили гіпотезу про зниження показників смертності під час застосування цього ББ. Щодо гендерних особливостей, то жінки у цьому проекті були молодшими, мали більшу фракцію викиду (ФВ) як лівого, так і правого шлуночка, нижчий рівень норадреналіну у плазмі та частіше – неішемічні захворювання серця. При цьому спостерігали гірші показники виживання у жінок із ІХС. Більш потужними предикторами смертності у жінок були ІХС та ФВ ЛШ. Автори дійшли висновку, що показники виживання у жінок були сприятливішими у групі з неішемічними причинами СН.

Лікування СН

Відмінності серцево-судинної системи чоловіків та жінок могли б пояснити різницю в терапевтичній відповіді на призначення різних лікарських препаратів. Так, у жінок менший розмір серця, частота серцевих скорочень (ЧСС) у спокої вища, ніж у чоловіків, приблизно на 3-5 ударів за хвилину. Більша тривалість коригованого інтервалу QT і коротший період відновлення функції синусового вузла також притаманні жінкам [15]. Показники абсорбції препаратів (під час перорального і трансдермального прийому) суттєво не відрізняються у представників різної статі. Це саме стосується зв'язування препаратів з білками плазми крові. Не виявлено значних відмінностей між рівнями незв'язаних фракцій лікарських препаратів, які добре зв'язуються з білками плазми крові, у жінок і чоловіків.

В той же час, специфічні гендерні відмінності активності метаболізму ензимів можуть мати клінічне значення. Багато препаратів для лікування захворювань серцево-судинної системи метаболізують ензими системи цитохрому Р450 [16]. Ендогенні гормони, включаючи естрогени та прогестини, також метоболізують вищевказані ензими. Під час проведення біопсій печінки людини встановлена вища експресія інформаційної РНК CYP3A4 й у два рази вищий рівень CYP3A4 у жінок порівняно з чоловіками. CYP3A4 бере участь у первинному метаболізмі (first-pass metabolism) більш ніж 50% препаратів, які часто використовують у кардіологічній практиці. Субстратами цього ензиму, зокрема, є аторвастатин, дилтіазем, естрадіол, ловастатин, німодипін, нісолдипін, хінідин, верапаміл, симвастатин. Для CYP2C19, який частково метаболізує пропранолол, специфічних гендерних відмінностей не встановлено. Існують суперечливі дані щодо CYP2C9 (субстратами якого є флувастатин, торасемід, лозартан та ірбесартан). Стосовно CYP2D6 (субстратами якого є енкаїнід, флекаїнід, мексилетин, пропафенон, метопролол, тимолол і частково пропранолол) не спостерігали відмінностей активності ензиму у жінок та чоловіків, у деяких роботах була виявлена дещо більша активність цього ензиму в жінок. Відмінності, про які йде мова, можуть мати клінічне значення перш за все у лікарських засобів, які мають вузьке терапевтичне вікно, насамперед у більшості протиаритмічних препаратів [17], багато з яких, втім, не використовуються при ХСН.

Щодо гендерних особливостей переносимості лікарських препаратів (drug transporters), то у наш час наявні лише обмежені дані стосовно того, що їх експресія та активність частково регулюються генетичними факторами та статевими гормонами. Враховуючи те, що ізоензим CYP3A4 та транспортний р-глікопротеїн, який є переносником багатьох медичних препаратів, виявляють помітне субстратне перекриття (substrate overlap), припускають, що специфічні гендерні відмінності кліренсу субстратів ізоферменту CYP3A4 можуть бути пов'язані з нижчою експресією р-глікопротеїну у печінці жінок [16].

Усі вказані вище особливості фармакодинаміки, зокрема зменшення активності певних ферментів, може відігравати ключову роль у розвитку побічних реакцій на прийом лікарських препаратів (як результат – передозування). Однак сьогодні немає обгрунтованих даних стосовно того, чи відрізняється частота вказаних генетичних варіантів у чоловіків та жінок. У разі призначення лікарських препаратів жінкам треба брати до уваги додаткові специфічні аспекти, такі як фаза менструального циклу, вагітність та менопауза, з якими можуть бути пов'язані зміни фармакокінетики лікарських засобів, переважно внаслідок зміни концентрації статевих гормонів та загальної кількості рідини в організмі (наприклад, збільшення загальної кількості рідини в організмі, збільшення ниркового кровотоку та рівня гломерулярної фільтрації під час вагітності) [7].

У літературі наявні також дані про те, що менструація, вагітність та оваріоектомія можуть модулювати активність ензиму CYP2D6. Клінічне значення вказаних змін залишається ще не до кінця з'ясованим. Разом з тим треба брати до уваги взаємодію препаратів з екзогенною гормональною терапією – результати досліджень in vivo продемонстрували, що оральні контрацептиви можуть збільшувати або зменшувати концентрацію медичних препаратів, які призначають одночасно з ними. Слід пам'ятати, що естрогени та прогестини взаємодіють з певною кількістю препаратів для лікування ССЗ, можливо, шляхом пригнічення ензимів системи цитохрому Р450 та збільшення глюкуронідації лікарських препаратів [16, 17].

Інгібітори АПФ

Препарати групи інгібіторів АПФ використовують однаково часто у лікуванні як чоловіків, так і жінок [17]. Відомо, що естрогени підвищують рівень ангіотензину II у плазмі і через зворотній зв'язок відповідно знижують активність АПФ і реніну, а також експресію рецепторів до ангіотензину II. Тому в жінок під час пременопаузи активність АПФ нижча, ніж у постменопаузі, але в разі призначення гормонозамісної терапії така різниця певною мірою нівелюється. Вважають, що кардіопротекторні властивості естрогенів частково опосередковані через пригнічення ренін-ангіотензин-альдостеронової системи.

Сьогодні не заплановано жодних досліджень застосування інгібіторів АПФ у лікуванні СН у жінок. Тому ми керуємось аналізом ретроспективних досліджень, до яких була залучена незначна кількість жінок. Дослідження CONSENSUS (1987) уперше продемонструвало позитивні зрушення показників виживання у разі застосування інгібіторів АПФ під час лікування СН [18, 19]. Серед 253 пацієнтів із СН IV ФК за NYHA жінки становили 23%. За результатами дослідження показник смертності у чоловіків знизився на 51% упродовж шести місяців, у той час як у жінок – на 6%. Без сумніву, на такі суперечливі показники вплинула недостатня участь жінок та незначна кількість спостережень.

До дослідження SAVE [20] було залучено 390 жінок із низькою ФВ ЛШ, що розвинулася внаслідок ІМ. Виявлена нижча ефективність застосування інгібіторів АПФ у жінок, ніж у чоловіків із СН. Так, зниження ризику настання смерті у чоловіків становило 22% порівняно із 2% у жінок.

Метааналіз ранніх досліджень застосування інгібіторів АПФ у чоловіків свідчить про значне зниження показників смертності, сукупних загальних показників смертності та госпіталізації з приводу СН. Незначні зміни зазначених показників у жінок викликані їх недостатньою участю у цьому аналізі. До цих досліджень належать SAVE, SOLVD-лікування, SOLVD-профілактика, SMILE, TRACE та CONSENSUS [21]. Їх результати свідчать про суттєве зниження ризику у чоловіків, а вибіркові дані демонструють позитивні зрушення у жінок, проте вони не такі значні. Як виявилося під час досліджень, ВР у чоловіків становить 0,76, а в жінок – 0,84. Аналізи досліджень у цілому свідчать, що у жінок дія інгібіторів АПФ є менш вираженою.

Статевих відмінностей фармакокінетики не встановлено для каптоприлу та лізиноприлу, однак знайдено для раміприлу. При цьому не виявлено відмінностей у зниженні АТ у чоловіків і жінок у разі застосування інгібіторів АПФ. Ефекти інгібіторів АПФ щодо їх здатності попереджувати судинні події вивчили у пізніших дослідженнях (HOPE, EUROPA, PEACE), які продемонстрували однакове зниження серцево-судинних наслідків, а також частоту побічних ефектів (кашель й ангіоневротичний набряк) дії цих препаратів у чоловіків і жінок [23].

В цілому можна констатувати, що жінки не зазнають позитивного впливу інгібіторів АПФ, особливо за наявності прихованих симптомів, але їх ефект не такий значний, як у чоловіків. Незважаючи на цей факт, стратегія їх застосування має бути однаковою для жінок та чоловіків.

Бета-блокатори

Встановлено, що під дією ендогенних естрогенів послаблюється реакція симпатичної нервової системи серця на дію катехоламінів. Можливість наявності специфічних гендерних відмінностей фармакодинаміки блокаторів β-адренорецепторів обговорюється з того часу, як було встановлено, що статеві гормони можуть впливати на регуляцію β-адренергічних рецепторів серця та судин.

Специфічні гендерні відмінності фармакокінетичних властивостей кардіоселективних і неселективних ББ описані раніше. Так, селективний ББ метопролол у першу чергу метаболізується за допомогою ензиму CYP2D6. Існують докази того, що у чоловіків вища активність цього ферменту і, відповідно, швидший кліренс метопрололу. У жінок, навпаки, значно нижчий

периферичний об'єм розподілу метопрололу. У результаті цього у жінок значно вищі рівні метопрололу у плазмі крові: максимальна концентрація може бути приблизно на 100% вища, ніж у чоловіків. Крім того, у жінок експозиція до метопрололу збільшується під час прийому оральних контрацептивів. Концентрація неселективного ББ пропранололу у плазмі крові жінок також вища, ніж у чоловіків, приблизно на 80% [23, 24].

У цілому відзначено, що у жінок вища концентрація ББ у крові, особливо неселективних. Відповідно до цього у них більш виражене зменшення ЧСС та систолічного тиску під час терапії ББ порівняно з чоловіками. У разі прийому вказаних ББ у жінок менше підвищується ЧСС під час фізичного навантаження.

Дослідження бісопрололу CIBIS II [25] – це перше масштабне рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження в Європі, результати якого засвідчили зниження загальних показників смертності під час застосування β_1-селективного антагоніста бісопрололу паралельно зі стандартними методами застосування інгібіторів АПФ та діуретиків. До дослідження залучили 2647 пацієнтів із СН III-IV ФК за NYHA та ФВ ЛШ <35%, у тому числі 515 жінок, які були в середньому на п'ять років старшими за чоловіків. Незважаючи на гірші базові дані, у жінок зафіксували нижчі показники смертності протягом спостереження, яке тривало 1,3 року. Частота настання раптової смерті, летального ІМ, смерті з нез'ясованих причин та госпіталізації з будь-якої причини не відрізнялася у жінок та чоловіків. Жінки із кардіоміопатією неішемічного походження мали кращі результати виживання під час аналогічних спостережень.

MERIT-HF [26] – рандомізоване плацебо-контрольоване дослідження застосування метопрололу, до якого залучили 3991 пацієнта із СН II-IV ФК за NYHA, що розвинулася в результаті систолічної дисфункції ЛШ. Жінки становили 23%. Порівняно з чоловіками, вони були старшими, частіше мали III та IV ФК за NYHA, рідше – статус колишнього чи дійсного курця та подібні ФВ ЛШ. У них частіше траплялися випадки АГ та ЦД і менше було зафіксованих випадків ІХС та ІМ. Згідно з результатами лікування із застосуванням метопрололу повільного вивільнення сприяло зниженню сукупних показників госпіталізації з будь-якої причини на 21% та показника загальної смертності серед жінок. Кількість випадків госпіталізації з приводу ССЗ зменшилася на 29%, а через ускладнення СН – на 42%. У підгрупі жінок з гострою СН зафіксували зниження сукупної кінцевої точки на 44%, зменшення частоти госпіталізації з приводу ССЗ – на 57% та через ускладнення СН – на 72%.

Метааналіз чотирьох основних досліджень застосування ББ при СН (COPERNICUS, MERIT-HF, US Caverdilol Trials, CIBIS II) встановив, що зниження ризику у жінок та чоловіків під час лікування СН було однаковим (0,63 та 0,66) [25].

Таким чином, можна стверджувати, що жінки з ХСН отримують такі ж позитивні результати від застосування ББ, як і чоловіки.

Блокатори рецепторів до ангіотензину II

Хоча інгібітор АПФ – це найчастіше рекомендований препарат пацієнтам із СН, у разі його використання у жінок частіше проявляються побічні ефекти, зокрема кашель. Під час дослідження SOLVD у жінок частіше проявлялися побічні ефекти за першого і повторного застосування препарату. Крім того, у жінок афроамериканського походження також спостерігалася більша кількість випадків ангіоневротичного набряку [26].

Враховуючи дані спостереження таких побічних ефектів, як кашель та ангіоедема, у жінок частіше доводиться застосовувати альтернативні препарати. Виявилося, що комбінація гідралазину й ізосорбіду динітрату порівняно із застосуванням плацебо покращує показники виживання при СН, однак серед учасників дослідження VHeFT [27] були лише чоловіки. Сьогодні існує невелика кількість даних про застосування цих вазодилататорів у лікуванні жінок.

Як відомо, блокатори рецепторів до ангіотензину II (БРА) є альтернативою у разі непереносимості інгібіторів АПФ. Під час дослідження ValHeFT вивчали застосування БРА вальсартану порівняно з плацебо в комбінації з попередньою терапією, яка складалася з інгібіторів АПФ, ББ, дигоксину та діуретиків. До дослідження залучили 5010 пацієнтів (20% становили жінки) із СН II-IV ФК за NYHA, яка розвинулася в результаті систолічної дисфункції ЛШ. Показники смертності були однаковими в обох групах, на 13,2% знизилися сукупні показники розвитку супутніх захворювань та смертності. Такі позитивні результати були характерними як для чоловіків, так і для жінок.

У дослідженні CHARM [28] вивчали ефекти кандесартану за непереносності інгібіторів АПФ. До експерименту залучили 2028 пацієнтів, 32%

яких становили жінки. Така кількість осіб жіночої статі була найбільшою для досліджень СН. Покращення показників смертності від ССЗ та госпіталізації внаслідок СН було значним під час прийому кандесартану порівняно з плацебо. Частота розвитку ангіоневротичного набряку за умов застосування кандесартану була незначною і становила лише один випадок із 39. У цьому проекті кандесартан продемонстрував однакову ефективність у чоловіків та жінок. Жінки – учасники дослідження CHARM – були старшими за чоловіків (середній вік 68 років проти 65), більш схильними до гіпертензивної етіології СН (21% порівняно з 9%) та рідше підлягали лікуванню ББ (57% порівняно з 52%). Вони також мали більше симптомів та клінічних даних про системний та легеневий застій, незважаючи на вищу ФВ ЛШ (43% порівняно з 37%).

Таким чином, жінки, у яких проявляється кашель чи ангіоедема внаслідок застосування інгібіторів АПФ, можуть підлягати лікуванню принаймні двома перевіреними БРА – кандесартаном і вальсартаном.

Не встановлено також статевих відмінностей клінічних наслідків застосування БРА в інших дослідженнях – VALIANT та OPTIMAAL, до яких були залучені хворі з постінфарктною СН.

Інгібітори альдостерону

До дослідження RALES [29] залучили 1663 пацієнти із СН III-IV ФК за NYHA, 27% з яких були жінки. Зниження показників відносного ризику настання смерті було однаковим як для чоловіків, так і для жінок. Іншого аналізу результатів дослідження RALES на основі гендерних відмінностей не проводили.

Серед 6642 учасників дослідження нового інгібітора селективних рецепторів до альдостерону еплеренону в лікуванні пацієнтів з постінфарктною СН (EPHESUS) жінки становили 29%. Спостерігалося однакове покращення загальних показників смертності як у жінок, так і в чоловіків, які приймали еплеренон, порівняно з плацебо.

Таким чином, не встановлено статевих відмінностей клінічних наслідків застосування антагоністів альдостерону (RALES) та інгібітора селективних рецепторів до альдостерону (EPHESUS), що обґрунтовує використання цих препаратів у лікуванні жінок із СН, так само як у чоловіків [30].

Дигоксин

Результати дослідження Digitalis Investigation Group свідчать про те, що застосування дигоксину не знижує загальних показників смертності у пацієнтів із СН, викликаною зниженою систолічною функцією ЛШ, однак під час дослідження відбувалося незначне зменшення кількості випадків госпіталізації. Аналіз цього дослідження на основі гендерних відмінностей містить дані про підвищення показників смертності у жінок, які приймали дигоксин, порівняно з плацебо (33% проти 28,9%). Використання препаратів дигіталісу у пацієнтів із хронічною СН супроводжується вищим рівнем смертності у жінок. Причиною цього вважають надлишкове дозування препаратів у них без урахування поправки на площу поверхні тіла [31]. За результатами дослідження вчені дійшли висновку, що концентрація дигоксину в сироватці повинна зберігатися в межах 1 нг/мл, вищий рівень може бути шкідливим. Ряд авторів рекомендують забезпечити ще нижчу концентрацію дигоксину в жінок.

Хірургічні методи лікування

Пацієнти із СН, яка виникла внаслідок ІХС чи захворювань клапанів, часто підлягають лікуванню із застосуванням хірургічних методів. Інвазивні кардіологічні методи, такі як електрофізіологічне тестування, імплантація ритмоводія серця, кардіологічна катетеризація, реваскуляризація, кардіохірургія та пересадка серця, частіше використовують у чоловіків. Такі гендерні відмінності були виявлені у білошкірого населення, але, напевне, вони пов'язані з віком. Серед чорношкірого населення таких гендерних відмінностей не виявили, це можна пояснити тим, що представники цієї раси раніше страждають на захворювання серця, і в цій групі немає вираженої вікової різниці між представниками чоловічої та жіночої статі [32].

Жінки із СН, старші за чоловіків, мають більше супутніх захворювань, меншу площу поверхні тіла та менші коронарні артерії, а ці фактори підвищують ризик смертності під час ЧКВ та АКШ.

Серед реципієнтів, які підлягають пересадці серця [33], лише 20% становлять жінки. Це, мабуть, пов'язане з тим, що серед чоловіків СН розвивається раніше і жінки частіше відмовляються від трансплантації органу. Серед чоловіків-реципієнтів серця нижчим є ризик відторгнення органу, а показник виживання довший на один рік порівняно з жінками. Серед представників жіночої статі частота симптомів СН після пересадки серця вища, і вони потребують агресивнішої імунодепресивної терапії.

Нефармакологічні методи лікування

Важливим додатковим аспектом лікування СН є моніторинг симптомів та зміна життєвих звичок, які містять щоденне зважування, зменшення кількості вживаної солі, обмеження споживання рідини, відмова від куріння, обмеження або відмова від алкоголю, профілактика інфекцій та фізичні вправи.

Пацієнти із СН страждають від зниження фізичних можливостей, вони обмежені в фізичній активності в основному через втому та задишку. Ряд досліджень застосування фізичних вправ при СН свідчать про їх позитивний вплив на якість життя, зменшення тривоги та проявів депресії. Проте, як і раніше, під час цих досліджень жінки становили меншість. Представники жіночої статі мають слабшу загальну активність організму та нижчу аеробну потужність, ніж чоловіки, в той час як здорові особи мають таку ж саму реакцію на фізичні вправи, як і чоловіки [34].

Було доведено, що сприйняття фізичних та психологічних аспектів вправ стосовно покращення якості життя поліпшилось у представників обох груп після восьми тижнів тренувань скелетних м'язів на витривалість. Також виявлено, що після двох місяців виконання вправ з максимальним навантаженням у представників обох груп підвищилася сила скелетних м'язів та оксидативні можливості, знизилася концентрація солі молочної кислоти в крові, а також вміст норадреналіну в плазмі. Проте аеробна здатність, яка визначалася згідно з показниками максимального споживання кисню, підвищилася тільки у жінок. Попередні дослідження кардіологічної реабілітації свідчать про те, що жінок рідше залучали до фізичних тренінгів. Оскільки вправи сприяють покращенню фізичного, функціонального стану як жінок, так і чоловіків, до кардіологічних реабілітаційних програм слід залучати більшу кількість жінок.

Освітні програми для пацієнтів

Важливим компонентом лікування СН стали освітні програми для пацієнтів [35]. Вони вчать надавати медичну допомогу самостійно, покращують прихильність пацієнта, якість його життя, а також зменшують витрати на медичне обслуговування. В державах з розвинутою медициною у навчанні пацієнтів із СН важливу роль відіграють медсестри. Переважно використовують письмові та усні джерела інформації, а також додатково демонструють відеозаписи. Вчені дійшли висновку, що комп'ютерні освітні програми виявились більш ефективними в удосконаленні знань пацієнта про СН порівняно з традиційними методами навчання, особливо серед жінок. Освітні програми із залученням медсестер недостатньо поглиблюють знання пацієнтів, а додаткове застосування комп'ютерів дає змогу зробити це ефективніше [36].

До досліджень визначення впливу діяльності медсестер, акцент яких був зроблений на освіті та інтенсивному спостереженні, залучили більше жінок порівняно з тими, що оцінювали дію препаратів та фізичних вправ. Проте не зроблено гендерного аналізу результатів, клінічних та демографічних даних. Оскільки до проведення цих досліджень було залучено незначну кількість пацієнтів порівняно з дослідженнями препаратів, існує ризик того, що вони не мають достатньої статистичної потужності для визначення гендерних відмінностей.

Прихильність до методів лікування

Такі демографічні характеристики, як стать, вік, раса та соціальний статус, не впливають на прихильність до методів лікування. Дослідження, які б визначали відмінності прихильності до методів лікування між обома статями, не проводилися.

Невідомо, чи існують гендерні відмінності між прихильністю до нефармакологічних методів лікування та надання медичної допомоги. Жінки з ІМ, які беруть участь у кардіологічних реабілітаційних програмах, частіше відмовляються від неї через розвиток супутніх захворювань, сімейні обов'язки та інші психологічні фактори [37].

Психологічні аспекти СН

На оцінку життєвої ситуації пацієнтів із СН впливають такі фактори, як диспное, фізичні обмеження, втома, тривога, ставлення до недуги, підтримка медичних працівників та родини. Жінки із СН змирилися з обмеженням працездатності, були більше стурбовані сучасним життям і не переймалися майбутнім, ніж чоловіки [38].

Чоловіки описували фізичні обмеження, викликані хворобою, як такі, що заважають їхньому існуванню, постійно впливають на повсякденне життя, викликають труднощі під час роботи та відпочинку, перешкоджають брати участь у подіях, що раніше були частиною їхнього життя.

Жінки з СН описували фізичні та соціальні обмеження, як такі, що виникають через брак енергії. Найважчими для сприйняття були труднощі, пов'язані з виконанням щоденних завдань

та доглядом за членами сім'ї. Жінки частіше відчували провину через втому, ніж чоловіки. Було визначено, що емоційна провина – це переживання через події, які трапляються не з ними, а з тими, хто їх оточує [39].

У подоланні хвороби також існують певні гендерні відмінності. Чоловіки схильні до емоційних, фатальних та інколи небезпечних методів. Жінки, в свою чергу, висловлювали більше надій та обирали більш оптимістичні стратегії.

Якість життя в ракурсі стану здоров'я

Якість життя в ракурсі стану здоров'я – це ставлення особи до стану здоров'я, порівняно з результатами, які вона очікує. Немає універсального визначення поняття якості життя. Воно суб'єктивне, багатовимірне і містить соціальні, емоційні та фізичні аспекти. Якість життя погіршується у разі більшості хронічних захворювань, проте у пацієнтів із СН відбувається більше порушень порівняно з такими захворюваннями, як діабет, артрит, хронічні хвороби легень, стенокардія [40]. На якість життя пацієнтів із СН часто впливають обмеження фізичних можливостей та щоденної діяльності. Вона також погіршується у разі зниженої сексуальної активності, порушення участі в роботі, соціальної взаємодії з членами сім'ї і друзями, психологічного навантаження (депресія, вороже ставлення і тривога).

У жінок із СН фізичний статус, фізичні симптоми, особливо диспное, ФК за NYHA та життєвий стрес здійснюють найбільший вплив на якість життя. Із збільшенням випадків диспное, життєвого стресу та підвищенням ФК за NYHA якість їхнього життя погіршується. Відсутність емоційної підтримки, наприклад можливості поговорити про свої проблеми, асоціюється з вищим ризиком розвитку летальних та нелетальних серцево-судинних захворювань через рік після госпіталізації. Такі особливості характерні для жінок, а не для чоловіків. Соціальна підтримка відіграє важливу роль у покращенні якості життя в ракурсі стану здоров'я. Чоловіки старші 65 років більше скаржилися на недостатню соціальну підтримку порівняно із старшими чоловіками та жінками усіх вікових груп [41].

Жінки із СН мають нижчу життєву активність та фізичні функції, ніж чоловіки, після одного року спостереження ця різниця стає ще більшою. Жінки емоційніші, ніж чоловіки, у них більше проблем, пов'язаних зі сном, енергією, болем, мобільністю, домашньою роботою та соціальним життям.

Порушення емоційного стану

Пацієнти з кардіологічними захворюваннями частіше відчувають тривогу та депресію. Існує незначна кількість досліджень цих явищ при СН, проте їх результати були неоднозначними. Зазначено, що депресія переважає у пацієнтів похилого віку. Чоловіки та жінки неоднаково реагують на тягар хвороби, жінки більше схильні до депресії та тривоги. Проте гендерні відмінності проявів депресії такі ж, як і в осіб без СН, при тому, що її симптоми вдвічі частіше діагностують у жінок. Суттєві гендерні відмінності виявили в ракурсі фізичних обмежень та депресії. Таку різницю пояснюють тим, що чоловіки більше піддаються негативному впливу функціональних обмежень. Вони більше залежні від діяльності, яка потребує фізичних зусиль та забезпечує їхнє благополуччя. Жінки із СН, як правило, старші, їм притаманний пасивний спосіб життя, і тому вони легше сприймають соціальну залежність і пасивність, пов'язану з прогресуючою формою СН. Однак молоді жінки із СН відчувають більше емоційних порушень, особливо тривогу та депресію, ніж старші пацієнти, сподівання яких більш узгоджені з їхнім станом [42].

Гендерні відмінності, які стосуються психологічних та емоційних аспектів СН, якості життя та результатів лікування, потребують подальшого дослідження.

Література

1. American Heart Association. Heart Disease and Stroke Statistics (2006). – American Heart Association, 2006.
2. Levy D., Kenchaiah S., Larson M.G. et al. Long-term trends in the incidence of and survival with heart failure// N. Engl. J. Med. – 2002. – Vol. 347. – P. 1397-1402.
3. Levy D., Larson M.G., Vasan R.S. et al. The progression from hypertension to congestive heart failure// JAMA. – 1996. – Vol. 275. – P. 1557-1562.
4. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. The SOLVD Investigators// N. Engl. J. Med. – 1991. – Vol. 325. – P. 293-302.
5. Weinberg E.O., Thienelt C.D., Katz S.E. et al. Gender differences in molecular remodeling in pressure overload hypertrophy// Am. Coll. Cardiol. – 1999. – Vol. 34. – P. 264-273.
6. Carroll J.D., Carroll E.P., Feldman T. et al. Sex-associated differences in left ventricular function in aortic stenosis of the elderly// Circulation. – 1992. – Vol. 86. – P. 1099-1107.
7. Schwartz J.B. The influence of sex on pharmacokinetics// Clin. Pharmacokinet. – 2003. – Vol. 42. – P. 107-121.
8. Weisz D., Gusmano M.K., Rodwin V.G. Gender and the treatment of heart disease in older persons in the United States, France, and England: a comparative, population-based view of a clinical phenomenon// Gend. Med. – 2004. – № 1. – P. 29-40.
9. Halm M.A., Penque S. Heart failure in women// Prog. Cardiovasc. Nurs. – 2000. – Vol. 15. – P. 121-133.
10. Silber D.H. Heart failure in women// Curr. Womens Health Rep. – 2003. – Vol. 3. – P. 104-109.
11. Grohe C., Kahlert S., Lobbert K., Vetter H. Expression of oestrogen receptor alpha and beta in rat heart: role of local oestrogen synthesis// J. Endocrinol. – 1998. – Vol. 156. – P. 1-7.

12. Ho K.K., Anderson K.M., Kannel W.B. et al. Survival after the onset of congestive heart failure in Framingham Heart Study subjects// Circulation. – 1993. – Vol. 88. – P. 107-115.
13. Ghali J.K., Pina I.L., Gottlieb S.S. et al. Metoprolol CR/XL in female patients with heart failure: analysis of the experience in Metoprolol Extended-Release Randomized Intervention Trial in Heart Failure (MERIT-HF)// Circulation. – 2002. – Vol. 105. – P. 1585-1591.
14. Califf R.M., Adams K.F., McKenna W.J. et al. A randomized controlled trial of epoprostenol therapy for severe congestive heart failure: The Flolan International Randomized Survival Trial (FIRST)// Am. Heart J. – 1997. – Vol. 134. – P. 44-54.
15. Mendelsohn M.E., Karas R.H. Molecular and cellular basis of cardiovascular gender differences. Review// Science. – 2005. – Vol. 10. – P. 1583-1587.
16. Cotreau M.M., von Moltke L.L., Greenblatt D.J. The influence of age and sex on the clearance of cytochrome P450 3A substrates// Clin. Pharmacokinet. – 2005. – Vol. 44. – P. 33-60.
17. Jochmann N., Stangl K., Garbe E. et al. Female-specific aspects in the pharmacotherapy of chronic cardiovascular diseases// Eur. Heart J. – 2005. – Vol. 26 (16). – P. 1585-1595.
18. Cohn J.N., Johnson G., Ziesche S. et al. A comparison of enalapril with hydralazine-isosorbide dinitrate in the treatment of chronic congestive heart failure// N. Engl. J. Med. – 1991. – Vol. 325. – P. 303-310.
19. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). The CONSENSUS Trial Study Group// N. Engl. J. Med. – 1987. – Vol. 316. – P. 1429-1435.
20. Pitt B., Segal R., Martinez F.A. et al. Randomised trial of losartan versus captopril in patients over 65 with heart failure (Evaluation of Losartan in the Elderly Study, ELITE)// Lancet. – 1997. – Vol. 349. – P. 747-752.
21. Garg R., Yusuf S. Overview of randomized trials of angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure. Collaborative Group on ACE Inhibitor Trials// JAMA. – 1995. – Vol. 273. – P. 1450-1456.
22. Saenz-Campos D., Bayes M.C., Massana E., Martin S. Sex-related pharmacokinetic and pharmacodynamic variations of lisinopril// Methods Find Exp. Clin. Pharmacol. – 1996. – Vol. 18. – P. 533-538.
23. Ghmore D.A., Gal J., Gerber J.G., Nies A.S. Age and gender influence the stereoselective pharmacokinetics of propranolol// J. Pharmacol. Exp. Ther. – 1992. – Vol. 261. – P. 1181-1186.
24. Luzier A.B., Killian A., Wilton J.H., Wilson M.F. Gender-related effects on metoprolol pharmacokinetics and pharmacodynamics in healthy volunteers// Clin. Pharmacol. Ther. – 1999. – Vol. 66. – P. 594-601.
25. Shekelle P.G., Rich M.W., Morton S.C. et al. Efficacy of angiotensin-converting enzyme inhibitors and beta-blockers in the management of left ventricular systolic dysfunction according to race, gender, and diabetic status: a meta-analysis of major clinical trials// Am. Coll. Cardiol. – 2003. – Vol. 41. – P. 1529-1538.
26. Limacher M.C. Gender differences in presentation, morbidity and mortality in the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD): a preliminary report/ In: Wenger N.K. (ed.). Cardiovascular Health and Disease in Women. – Greenwich, CT: Le Jacq Communications, 1993. – P. 345-348.
27. Cohn J.N., Johnson G., Ziesche S. et al. A comparison of enalapril with hydralazine-isosorbide dinitrate in the treatment of chronic congestive heart failure// N. Engl. J. Med. – 1991. – Vol. 325. – P. 303-310.
28. Pfeffer M.A., Swedberg K., Granger C.B. et al. Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: the CHARM-Overall programme// Lancet. – 2003. – Vol. 362. – P. 759-766.
29. Pitt B., Zannad F., Remme W.J. et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators// N. Engl. J. Med. – 1999. – Vol. 341. – P. 709-717.
30. Pitt B., Williams G., Remme W. et al. The EPHESUS trial: eplerenone in patients with heart failure due to systolic dysfunction complicating acute myocardial infarction. Eplerenone Post-AMI Heart Failure Efficacy and Survival Study// Cardiovasc. Drugs Ther. – 2001. – Vol. 15. – P. 79-87.
31. Rathore S.S., Wang Y., Krumholz H.M. Sex-based differences in the effect of digoxin for the treatment of heart failure// N. Engl. J. Med. – 2002. – Vol. 347. – P. 1403-1411.
32. Philbin E.F., DiSalvo T.G. Influence of race and gender on care process, resource use and outcomes in congestive heart failure// Am. J. Cardiol. – 1998. – Vol. 82. – P. 76-81.
33. Aaronson K.D., Schwartz J.S., Goin J.E., Mancini D.M. Sex differences in patient acceptance of cardiac transplant candidacy// Circulation. – 1995. – Vol. 91. – P. 2753-2761.
34. Quittan M., Sturm B., Wiesinger G.F., Pacher R., Fialka-Moser V. Quality of life in patients with chronic heart failure: a randomized controlled trial of changes induced by a regular exercise program// Scand. J. Rehabil. Med. – 1999. – Vol. 31. – P. 223-228.
35. Jaarsma T., Halfens R., Huijer Abu-Saad H. et al. Effect of education and support on self-care and resource utilization// Eur. Heart J. – 1999. – Vol. 20. – P. 673-682.
36. Stromberg A., Ahlen H., Fridlund B., Dahlstrom U. Interactive education on CD-ROM – a new tool in education of heart failure patients// Patient Educ. Couns. – 2002. – Vol. 46. – P. 75-81.
37. De Geest S., von Renteln-Kruse W., Steeman E. et al. Compliance issues with the geriatric population, complexity with aging// Nurs. Clin. North Am. – 1998. – Vol. 33. – P. 467-481.
38. Freedland K.E., Carney R.M. Psychosocial considerations in elderly patients with heart failure// Clin. Geriatr. Med. – 2000. – Vol. 16. – P. 649-661.
39. Krumholz H.M., Baker D.W., Ashton C.M. et al. Evaluating quality of care for patients with heart failure// Circulation. – 2000. – Vol. 101. – P. 122-140.
40. Cline C.M., Willenheimer R.B., Erhardt L.R. et al. Health-related quality of life in elderly patients with heart failure// Scand. Cardiovasc. J. – 1999. – Vol. 33. – P. 278-285.
41. Friedman M.M. Social support sources and psychological well-being in older women with heart disease// Res. Nurs. Health. – 1993. – Vol. 16. – P. 405-413.
42. Berry C., McMurray J. A review of quality-of-life evaluations in patients with congestive heart failure// Pharmacoeconomics. – 1999. – Vol. 16. – P. 247-271. ■