

14 ноября в г. Киеве состоялось VI ежегодное заседание Украинского общества по изучению атеросклероза «Новые маркеры и современные методы визуализации атеросклероза: от диагностики к лечению». Значительный интерес присутствующих вызвал совместный доклад заведующего отделом атеросклероза и ишемической болезни сердца Института терапии им. Л.Т. Малой НАМН Украины (г. Харьков), доктора медицинских наук, профессора Владимира Ивановича Волкова, посвященный одной из наименее изученных проблем в кардиологии – особенностям ведения женщин с коронарным атеросклерозом и ишемической болезнью сердца.

– Гендерные различия в течении заболеваний, а также в особенностях ответа на лечение в последние годы привлекают внимание специалистов различного профиля. Вместе с тем обращает на себя внимание недостаточное количество информации об особенностях течения у женщин атеросклероза и ишемической болезни сердца (ИБС), признанной основной причиной в структуре смертности населения. Анализ, проведенный Европейским сообществом кардиологов, показал, что из 272 клинических обзоров только 32 содержали информацию об особенностях течения ИБС у женщин (M. Neras et al., 2006). Лишь в 25 из 55 рандомизированных клинических исследований было поставлено целью изучение атеросклероза отдельно в женской популяции. Данные Управления по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов (FDA) свидетельствуют, что за период с 1995 по 2000 год из 300 клинических исследований новых препаратов лишь в 163 уделялось внимание особенностям их применения у женщин, при этом относительно 11 изучаемых лекарственных средств были обнаружены существенные различия в фармакокинетике у мужчин и женщин (M. Stramba-Badiale et al., 2005).

Необходимо отметить, что проблема сердечно-сосудистой патологии в женской популяции в последние годы приобретает все большее значение. Если ранее мужской пол считался фактором риска ИБС и инфаркта миокарда, сегодня отмечается обратная тенденция: в 2006 г. частота сердечно-сосудистой смерти в странах Европы у мужчин составила 43%, а у женщин – 55% (Eur. Heart J., 2007). Эпидемиологические данные Американской ассоциации сердца показывают, что почти половина всех случаев смерти больных женского пола всех возрастов обусловлена ИБС, а у пациенток старше 35 лет смертность от этой патологии вдвое превышает таковую от всех видов онкологических заболеваний. Таким образом, становится очевидным, что существовавшие до недавнего времени представления об атеросклерозе и ИБС, в основе которых лежат данные клинических исследований с участием пациентов преимущественно мужского пола, не отражают реальную клиническую картину.

Чем же может объясняться повышение актуальности проблемы сердечно-сосудистой патологии в женской популяции? Частично это обусловливается увеличением продолжительности жизни и возрастанием социальной роли женщины. Так, в развитых странах более 1/3 жизни представительниц женского пола приходится на период постменопаузы, который характеризуется снижением продукции женских половых гормонов, играющих важную протекторную роль в отношении сердечно-сосудистой системы, при этом не может не бросаться в глаза наличие противоречий между доказательными данными и практическими рекомендациями по стратификации риска в связи с наступлением менопаузы, используемыми в клинике.

Несмотря на то что данные большого количества популяционных исследований показали взаимосвязь между наличием менопаузы и развитием ИБС, ни одна из существующих шкал оценки риска сердечно-сосудистых заболеваний не учитывает наличие климакса, его природу (физиологическую или хирургическую), возраст наступления (до 49 лет или позже), а также шкалы, как SCORE и PROCAM, вовсе не рассматривают менопаузу как отдельный фактор риска. Кроме того, указанные шкалы не учитывают ряд других факторов, которые могут оказывать значительное влияние на состояние гормональной системы женщины, – метаболические нарушения в период беременности и во время родов, позднее наступление беременности, искусственное прерывание беременности, гормональную контрацепцию, прием заместительной гормональной терапии (ЗГТ) в менопаузальном периоде. Недостаточное внимание к менопаузе как к фактору риска обуславливает отсутствие необходимой социальной настороженности и, как следствие, гиподиагностику ИБС у женщин (K. Mogi et al., 2007), а женщины с уже установленным диагнозом, как правило, не получают адекватного медикаментозного лечения, должной хирургической помощи и недостаточно осведомлены о серьезности и прогнозе заболевания (L. Mosca, 2000).

Еще одной проблемой, ассоциирующейся со сложностью диагностики ИБС в женской популяции, являются различия между течением ИБС у мужчин и женщин. Так, у лиц женского пола отмечается меньший диаметр коронарных артерий по сравнению с таковым у лиц мужского пола, в результате чего даже стеноз менее 75% может иметь достаточно серьезные клинические проявления. Также для женщин более характерны эрозии покрышки бляшки, а для пациентов мужской популяции – разрывы бляшки.

Коронарный атеросклероз у женщин: особенности лечения заболевания

Следует обратить внимание также на то, что основные факторы риска ИБС и атеросклероза широко распространены в женской популяции. При этом у женщин имеют большее значение сахарный диабет и курение. Симптоматика ИБС у женщин также имеет свои особенности: заболевание чаще дебютирует симптомами стенокардии, тогда как у мужчин обычно первым проявлением ИБС становится инфаркт миокарда или внезапная коронарная смерть. Как правило, уже на начальном этапе диагностики возникают трудности, поскольку у женщин боль в груди намного сложнее поддается интерпретации, чем у мужчин: заболевание чаще проявляется атипичным болевым синдромом, реже отмечается четкая связь с физической нагрузкой (обычно коррелирует с эмоциональным стрессом или умственным перенапряжением). Кроме того, у лиц женского пола преобладают такие симптомы, как тошнота, одышка, дискомфорт в эпигастрии, изолированная боль в левом плече, шее, возникающая чаще в покое и во время сна. Более того, пациентки могут по-другому описывать болевые ощущения, склонны преуменьшать либо преувеличивать их значимость, что может объясняться не только психологическими особенностями, но и способностью женских половых гормонов изменять порог болевой чувствительности. Преобладание атипичного болевого синдрома у женщин связывают с большой частотой встречаемости у них вазоспастического компонента, микрососудистой ишемии, сопутствующей некоронарной сердечной боли, например при пролапсе митрального клапана, а также способностью женских половых гормонов влиять на цикличность этих явлений (European Heart Journal, 2008).

Как уже упоминалось выше, установлено, что эффективность медикаментозной терапии в женской популяции несколько ниже, чем в мужской, а прогноз в случае хирургического вмешательства менее оптимистичен. С одной стороны, это может объясняться тем, что как кардиологи, так и врачи общей практики менее склонны рекомендовать женщинам статины и аспирин с целью вторичной профилактики, а целевые дозы ингибиторов АПФ и β-адреноблокаторов у этой категории больных более низкие. С другой стороны, имеются данные о существенных отличиях метаболизма лекарственных средств в мужском и женском организме, что в особенности касается β-адреноблокаторов. Это связано с тем, что в условиях дефицита эстрогенов у женщин в менопаузальном периоде повышается количество β-адренорецепторов в миокарде, что теоретически может приводить к более выраженному эффекту β-адреноблокаторов, однако влияние последних на прогноз пациенток после перенесенного инфаркта миокарда менее выражено, чем у мужчин (R. Matyal et al., 2008). Эти данные согласуются с результатами исследований MERIT-HF и COPERNICUS, в которых также получены менее обнадеживающие результаты для женщин.

Антиагреганты – это группа препаратов, много лет используемая для вторичной профилактики ИБС. Специалисты отмечают некоторые отличия в эффективности применения антиагрегантов у мужчин и женщин. Так, биодоступность аспирина у пациенток в пременопаузальном периоде значительно выше, что ассоциируется с более высокой активностью деградации ацетилсалициловой кислоты у мужчин путем связывания ее с глицином и глюкуроновой кислотой (гендерные различия в фармакокинетике менее выражены, если женщины получают ЗГТ). Исследования in vitro показали, что у мужчин при приеме эквивалентных доз аспирина отмечается более выраженное ингибирование активности тромбоцитов, которое еще больше усиливается под влиянием тестостерона. Однако, несмотря на столь очевидные различия в фармакокинетике, клиническая эффективность приема антиагрегантов в целях вторичной профилактики ИБС и ее последствий доказана для пациентов обоего пола, хотя и в различной степени. По данным Women's Health Study с участием 39 876 практически здоровых женщин, которые получали 100 мг аспирина через день, было выявлено снижение риска инсульта на 24%, однако на риск инфаркта миокарда и смертность эта терапия существенного действия не оказывала, за исключением группы пациенток старше 65 лет. В данном исследовании не было подтверждено влияния гормонального статуса, приема ЗГТ на эффективность первичной профилактики сердечно-сосудистых событий с помощью ацетилсалициловой кислоты; вторичная профилактика была эффективна и у мужчин, и у женщин. Не было выявлено и значительных различий в эффективности клопидогреля у лиц обоего пола (данные исследований CAPRIE и CLASSICS). Протекторный эффект клопидогреля оказался сопоставимым у мужчин и женщин, однако частота кровотечений была выше у последних – 21 и 43% соответственно (L.T. King, M.C. Brucker, 2009).

Статины, широко используемые для профилактики сердечно-сосудистых событий, продемонстрировали высокую эффективность как у мужчин, так и у женщин. Данные метаанализа, проведенного J. Lagosa и соавт., показали, что статины были одинаково эффективны у пациентов обоего пола, при этом риск

серьезных коронарных событий у женщин снизился на 29%, а у мужчин – на 31%, что было статистически сопоставимо. В ряде исследований показана эффективность терапии статинами у лиц женского пола, перенесших инфаркт миокарда, для предотвращения последующих нефатальных коронарных событий, смерти по причине ИБС и потребности в реваскуляризации. Несмотря на то что снижение смертности от всех причин и сердечной смерти было отмечено у пациентов обоего пола, результаты в женской популяции были несколько менее выражены (J.S. Berger et al., 2007).

Настораживающим представляется тот факт, что врачи общей практики и кардиологи менее склонны назначать статины лицам женского пола, либо рекомендуемые дозы являются ниже терапевтических. Отчасти это связано с отсутствием четких научных данных (женская популяция мало представлена в клинических исследованиях, а испытания in vitro указывают на более высокую концентрацию препаратов в плазме женщин, что может выступать причиной снижения дозы врачом), а также с социальными и экономическими причинами. Однако не следует забывать, что даже с учетом наличия гендерных особенностей фармакокинетики и фармакодинамики препаратов, используемых для терапии ИБС, официальные источники не приводят рекомендаций по изменению доз лекарственных средств при их применении у женщин.

Использование ЗГТ у пациенток в менопаузальном периоде в настоящее время рассматривается в качестве возможности дополнительного снижения сердечно-сосудистого риска. В частности, на сегодняшний день представлены данные об эффективности такой терапии в снижении риска серьезных коронарных событий у женщин с недавно наступившей менопаузой (в возрасте 50–59 лет). Также назначение ЗГТ может улучшать эффективность стандартной терапии ИБС. В ряде исследований показано, что прием статинов на фоне ЗГТ способствует значительному уменьшению как сердечно-сосудистого, так и онкологического риска. Так, у пациенток, получавших комбинацию аторвастатин 20 мг + эстрадиол 2 мг/дидрогестерон 10 мг, отмечалось более значимое снижение менопаузального индекса, а также улучшение толерантности к физическим нагрузкам по сравнению с таковыми в подгруппе больных, получавших только гормональную терапию (p=0,05). Существует несколько объяснений положительного взаимодействия гормональных препаратов и статинов. Например, в исследованиях отмечено, что у женщин под влиянием аторвастатина увеличивается уровень эстрола (метаболита эстрадиола, обладающего высокой эстрогенной активностью) и уменьшается количество метаболитов, обладающих проканцерогенным действием на ткань грудной железы; таким образом, дополнительное назначение статинов позволяет уменьшить канцерогенный риск при приеме ЗГТ (A.C. Исаева, 2012).

Резюмируя вышесказанное, необходимо подчеркнуть, что проблема ИБС приобретает все большее значение в женской популяции, встречаемость и клинические проявления заболевания зависят от гормонального статуса и возраста пациентки. Наступление менопаузы является специфическим фактором сердечно-сосудистого риска для женской популяции, что обуславливает необходимость назначения ЗГТ.

Течение и симптоматика ИБС, возникшей до наступления менопаузы, будут отличаться от таковых в постменопаузальном периоде, что требует настороженности специалистов к неспецифическим проявлениям кардиопатологии у молодых пациенток. После наступления менопаузы течение атеросклероза и ИБС у женщин сходно с таковым у мужчин. Комбинированное лечение с использованием ЗГТ и статинов улучшает обмен половых гормонов и липидов, оказывая синергическое кардиопротекторное влияние; прием статинов предположительно снижает риск возникновения онкопатологии на фоне приема гормональной терапии.

Данные выводы, в частности, были сделаны на основании результатов исследований с использованием одного из наиболее эффективных и безопасных статинов – аторвастатина. Назначение качественных и доступных по цене генериков этого препарата обеспечит более широкий охват пациенток, требующих проведения статинотерапии. На протяжении последних лет мы широко используем Аторис (KRKA) – единственный генерический аторвастатин, для которого доказана клиническая эквивалентность оригинальному аторвастатину.

Подготовила Татьяна Спринсян



В.И. Волков