

**ИШЕМИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ СЕРДЦА У ЖЕНЩИН:
ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ**

© 2011 В.И. Волков, А.С. Исаева

*ДУ «Институт терапии им. Л.Т. Малой АМН Украины», отдел Атеросклероза и ИБС
61039, Украина, г. Харьков, просп. Постылева, 2а*

В настоящем обзоре суммированы данные современной литературы, касающиеся особенностей ишемической болезни сердца у женщин. Особенности диагностики и лечения заболевания рассмотрены с позиций гендерной медицины. Представлена не только теоретическая информация, но и возможности ее клинического применения.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, женщины, диагностика, лечение.

ВВЕДЕНИЕ

Проблема ишемической болезни сердца (ИБС) у женщин является одной из наиболее широко обсуждаемых в кардиологии. Заболевание у пациентов женского пола имеет ряд отличительных признаков. Так, ИБС у женщин манифестирует в среднем на 10–15 лет позже, чем у мужчин, часто проявляется атипичными жалобами, имеет более тяжелое течение, хуже поддается медикаментозной терапии, исходы оперативного лечения менее оптимистичны. Нагрузочные тесты с оценкой по поверхностной электрокардиограмме (ЭКГ) не всегда информативны; при проведении коронарографии более чем в 25 % случаев выявляются интактные коронарные артерии при типичном болевом синдроме [1–3]. Понимание специфических механизмов патогенеза, диагностики и лечения осложняет то, что в течение длительного времени женщины систематически недостаточно включались в многоцентровые клинические исследования. Например, из 272 систематических обзоров, посвященных ИБС, только 32 содержали информацию о течении заболевания у женщин [4]. Данные FDA (Food and Drug Administration) показывают, что за период с 1995 по 2000 г. из 300 исследований новых препаратов только в 163 уделялось внимание особенностям их применения у женщин. При этом у 11 из исследованных препаратов были обнаружены различия в фармакокинетике у мужчин и женщин [5].

Существующие особенности физиологии сердечно-сосудистой системы, недостаточность современных знаний и отсутствие необходимой социальной настороженности усугубляют сложности диагностики и терапии ИБС у женщин.

БОЛЕВОЙ СИНДРОМ

В большинстве случаев для уверенной постановки диагноза достаточно внимательного расспроса больного и сбора анамнеза заболевания, тогда как объективное обследование и дополнительные методы диагностики используются скорее для подтверждения диагноза и оценки степени тяжести заболевания. Именно этот основной механизм диагностики у женщин не является эффективным, так как заболевание чаще проявляется атипичным болевым синдромом, реже отмечается четкая связь с физической нагрузкой, чаще с ментальным или эмоциональным стрессом, и интерпретировать болевые ощущения женщин значительно сложнее, чем у мужчин.

Данные мета-анализа, включившего 25 000 пациентов, показали, что среди больных с доказанной стабильной стенокардией атипичный болевой синдром значительно чаще имели именно женщины [6]. Кроме того, у женщин преобладают такие симптомы, как тошнота, одышка, дискомфорт в эпигастрии, изолированная боль в левом плече, шее. Так, по данным J.C. McSweeney et al. [7], за месяц до серьезного коронарного события обследованные ими пациентки как первое

Волков Владимир Иванович — д-р мед. наук, зав. отделом атеросклероза и ИБС
Исаева Анна Сергеевна — канд. мед. наук, с.н.с. отдела атеросклероза и ИБС,
e-mail: anna_isayeva_74@yahoo.co.uk

проявление заболевания отмечали в 71 % случаев тошноту, в 48 % — пробуждения во время сна, в 42 % — одышку, в 36 % — тревожность, в 39 % — нарушение переваривания пищи, в 27 % — учащение сердечного ритма, в 25 % — слабость/тяжесть в руке. По данным этих авторов, эквивалентом приступа ангинозной боли являлись: одышка — в 58 %, слабость — в 55 %, тошнота — в 43 %, холодный пот — в 39 %, ощущение дурноты — в 34 %, слабость/тяжесть в руке — в 36 % [7]. Преобладание атипичного болевого синдрома у женщин связывают с большой частотой у них вазоспастического компонента, микрососудистой ишемии и часто сопутствующей некоронарной сердечной болью, например, при пролапсе митрального клапана [8]. С. J. Ripene et al. [8] при обследовании 5125 пациентов обоего пола с подтвержденной ИБС, среди которых женщины составляли 57 %, показали, что женщины чаще, чем мужчины, страдают от боли в покое и во время сна. В исследовании В. D. Johnson et al. [9] большинство женщин (70 %) имели атипичный болевой синдром, при этом у части было доказано значимое поражение коронарных артерий. Zaman et al. в своем исследовании, включившем 11 082 пациента, установили, что атипичный болевой синдром более характерен для женщин, чем для мужчин (56,5 vs 54,5 %, $p < 0,05$). Интересным является тот факт, что даже в том случае, когда женщины имели типичные для стабильной стенокардии жалобы, они все равно реже, в сравнении с мужчинами, направлялись на коронарографию [10, 11]. Исследование, проведенное в амбулаторных клиниках, показало, что по болевой шкале женщины оценивают свои ощущения как более интенсивные [12].

Более того, женщины могут использовать совершенно «другой язык» для описания болевых ощущений, склонны преуменьшать либо преувеличивать их значимость. Эти психологические особенности также значительно затрудняют интерпретацию боли в груди у женщин. Одним из возможных объяснений может быть способность женских половых гормонов самостоятельно изменять порог болевой чувствительности. Особого внимания заслуживает группа пациенток, предъявляющих типичные для стенокардии жалобы, но имеющие интактные коронарные артерии при ангиографии. Например, в исследовании CASS (Coronary Artery Surgery Study) было выявлено отсутствие значимого поражения коронарных артерий у 50 % женщин, имеющих типичный болевой синдром [13]. У пациенток с кардиальным синдромом X имелась более высокая активность в области правой insula, области мозга, отвечающей за получение и

частичную обработку кардиопульмональной болевой чувствительности. Следует отметить, что у мужчин и женщин с доказанным атеросклерозом коронарных артерий, а также в контрольной группе (здоровые добровольцы) подобных изменений в правой insula не наблюдалось [14]. Неоднократно показано, что именно стенокардия является первым проявлением ИБС у женщин, тогда как у мужчин заболевание чаще манифестирует инфарктом миокарда или внезапной сердечной смертью [8]. Именно поэтому, несмотря на сложности интерпретации болевого синдрома у женщин, следует проводить внимательный и детальный расспрос. А. Lerman и G. Sopko на основании результатов исследования WISE рекомендуют при оценке болевого синдрома у женщин прежде всего обращать внимание на впервые появившиеся болевые ощущения и их связь с физической нагрузкой, тогда как локализация боли, по их мнению, имеет меньшее значение [15].

Таким образом, основной механизм диагностики ИБС у пациентов женского пола часто не является эффективным, что ведет к несвоевременной и неправильной диагностике и неизбежно оказывает негативное влияние на прогноз заболевания. Одним из выходов в данной ситуации является не изолированная оценка боли в груди у женщины, обратившейся за медицинской помощью, а учет предикторов ИБС (табл. 1) и стратификация пациенток в зависимости от типа болевого синдрома и сопутствующих предикторов. На рисунке предложена схема действий, адаптированная из работы P. S. Douglas et al. [16].

Таблица 1

Предикторы ИБС у женщин с болью в груди

Большие	Типичная стенокардия Постменопауза без гормонально-заместительной терапии Сахарный диабет Заболевания периферических сосудов
Умеренные	Гипертоническая болезнь Курение Дислиппротеинемия, особенно изменения холестерина ЛПВП
Незначительные	Возраст старше 65 лет Ожирение Сидячий образ жизни Семейный анамнез ИБС Другие факторы (включая низкое социальное и экономическое положение)



Диагностические тесты у пациенток с болью в груди

Тип болевого синдрома также позволяет оценить прогноз заболевания у пациентов женского пола. Большинство исследований показали, что вероятность развития серьезных коронарных событий значительно выше у пациенток с типичным болевым синдромом. Так, по данным J.M. Zaman et al. [17], типичный болевой синдром у женщин с хроническими формами ИБС был связан с высоким риском коронарной смерти или развитием острого коронарного синдрома (Н, R 2,3, 95 % CI 1,7–3,11, $p < 0,001$). При этом в мужской популяции подобной связи обнаружено не было [17]. В исследовании К.А. Milner et al. также говорится о высокой вероятности развития серьезного коронарного события у пациенток с типичным для ИБС болевым синдромом [18]. Более того, длительно сохраняющийся типичный болевой синдром, даже при интактных коронарных артериях, является маркером высокого риска [12]. R. Bugiardini в своей статье суммировал эти данные следующим образом: «неспецифический болевой синдром в грудной клетке и нормальные данные коронарографии не являются синонимом хорошего прогноза у женщин» [19].

Наши данные, полученные при обследовании 176 пациентов с доказанными хроническими формами ИБС, также подтвердили существование гендерных особенностей болевого синдрома. Среди всех обследованных 113 пациентов были женского пола, из них 90,2 % находились в

состоянии постменопаузы, хирургическую менопаузу перенесло 32,7 % женщин, сохраненная менструальная функция отмечалась у 9,7 % обследованных. У пациенток атипичный болевой синдром встречался чаще, чем у мужчин (58 и 23 % соответственно). При этом у пациенток преобладали атипичные жалобы, среди которых наиболее часто имели место ноющие боли (39,8 %), боли в кардиальной области без иррадиации (39 %), отсутствие четкой связи с физической нагрузкой (40,3 %). Также встречались такие эквиваленты стенокардии, как одышка (17,1 %), онемение левой руки (7,0 %), боли в эпигастральной области (2,6 %), боли в спине (2 %), потливость (1,7 %). Следует отметить, что качество жизни (оценка проводилась по шкале Ferrance & Power) было снижено в одинаковой степени у пациенток с типичным и атипичным болевым синдромом. Нами показано, что тип болевого синдрома (типичный, атипичный) зависит от гормонального статуса женщины. Для оценки гормонального статуса у всех включенных в исследование пациенток определяли уровень фолликулостимулирующего гормона (ФСГ). Уровень гормона сыворотки оценивали при трех последовательных измерениях с промежутками между ними не менее недели. У пациенток с сохраненной менструальной функцией первое определение проводили через 10 дней после последней менструации. ФСГ оценивали иммуноферментным методом с ис-

пользованием наборов реактивов 17-Beta Estradiol производства DIMA GES.F.DIAGNOSTICA (Германия) и Гонадотропин ИФА-ФСГ производства ООО «Компания Алкор Био» (Россия). В зависимости от уровня ФСГ всех пациенток разделили на две группы: 1-я группа – менее 32 МЕ/л и 2-я группа – более 32 МЕ/л. Устойчивое повышение ФСГ (более 32 МЕ/л) является ведущим признаков эстрогендефицита и угасания репродуктивной функции.

Таким образом, наши данные согласуются с представлением о существовании гендерных особенностей клинических проявлений ИБС и показывают, что «нетипичная» стенокардия также значительно может нарушать образ жизни пациенток.

Выявлена тенденция к более благоприятному течению заболевания в группе пациенток с атипичным болевым синдромом ($p < 0,005$). Так, если в группе пациенток с типичным болевым синдромом осложненное течение заболевания наблюдалось в 32,7 % случаев, то у пациенток с атипичным болевым синдромом – в 25,2 %. В данном исследовании к осложненному течению заболевания относили развитие инфаркта миокарда, нестабильной стенокардии, инсульта, углубление сердечной недостаточности.

ИНТЕРПРЕТАЦИЯ НАГРУЗОЧНЫХ ТЕСТОВ

Тесты с физической нагрузкой являются классическим неинвазивным методом подтверждения диагноза стабильной стенокардии. Долгое время считалось, что чувствительность и специфичность метода равнозначны для пациентов обоего пола. Однако данные последних исследований показывают неоднозначность такого утверждения. Например, специфичность велоэргометрии для выявления недостаточности коронарного кровотока у мужчин составляет от 74 до 89 %, у женщин значительно ниже – от 33 до 73 % [20]. По данным J.M. Detry [21], частота ложноположительных результатов нагрузочных тестов с оценкой по поверхностной ЭКГ у женщин варьирует от 25 % (с типичной стенокардией) до 50 % (с атипичным болевым синдромом). Логично предположить наличие связи между результатами нагрузочных тестов и гормональным статусом женщины. Так, наименьшее число ложноположительных результатов выявлено у женщин с сохраненным гормональным статусом до менопаузы, менее специфичны данные тесты у пациенток, получающих гормонально-заместительную терапию (ГЗТ), и еще менее информативны у женщин после менопаузы [20]. Для пациентов женского пола ус-

тановлена зависимость изменений сегмента ST в ходе нагрузочного теста от фазы менструального цикла [22]. В небольшом исследовании, проведенном G.W. Lloyd et al. [23], выявлено усиление ишемии миокарда при проведении нагрузочных тестов в дни, предшествующие менструации. Однозначного объяснения данному явлению не найдено, но связывают его, в первую очередь, с вазодилатирующим эффектом эстрадиола, концентрация которого в крови в эти дни минимальна. Данный эффект может быть обусловлен либо его способностью улучшать эндотелиальную функцию, либо прямым вазодилатирующим действием, подобным антагонистам кальция, уменьшать симпатическую активность и влиять на ангиотензинпревращающий фермент (АПФ) [23, 24].

Учитывая, что нагрузочные тесты с оценкой по поверхностной ЭКГ нельзя полностью исключить из методов диагностики ИБС в виду их неинвазивности и доступности, возможно, следует пересмотреть критерии для постановки диагноза. Например, чувствительность такого критерия, как депрессия сегмента ST на 1 мм, для женщин составляет не более 55 %, при сочетании депрессии сегмента ST и дисперсии интервала QT более 70 ms чувствительность метода повышается до 85 %. Увеличение продолжительности скорректированного интервала QT (расчет проводился по формуле Bazett) в ходе физической нагрузки более чем на 70 ms является признаком наличия ИБС с чувствительностью и специфичностью 85 и 74 % соответственно [25]. Авторы также предлагают для уменьшения ложноположительных результатов у женщин использовать такие критерии, как продолжительность и вариабельность интервала QT. J.M. Detry et al. [21] для повышения точности интерпретации нагрузочных тестов с оценкой по поверхностной ЭКГ рекомендуют учитывать также характеристику боли. Так, для пациенток с атипичным болевым синдромом в 80 % случаев результаты нагрузочных тестов имели ложноположительный характер. Для более точного определения прогноза по данным нагрузочных тестов с оценкой по поверхностной ЭКГ может быть дополнительно использован индекс Дюка [26].

ВИЗУАЛИЗАЦИЯ МИОКАРДА И СТРЕСС-ТЕСТЫ

Эффективной альтернативой нагрузочным тестам с оценкой результатов по поверхностной ЭКГ могут быть тесты с оценкой состояния миокарда методом ультразвуковой диагностики, сцинтиграфии и ядерно-магнитного резонанса (ЯМР). Так, например, в анализе, проведенном

V.S. Kwok et al. [27], сравнивали чувствительность и специфичность нагрузочных тестов с оценкой по поверхностной ЭКГ, поглощению таллия и ультразвуковой визуализации миокарда. В анализ включено 27 работ, в которых исследования проводились не менее чем на 50 женщинах, результаты функциональных тестов сравнивались с данными коронарографии [27]. Так, наименьшей чувствительностью и специфичностью обладали тесты, в которых использовалась поверхностная ЭКГ (0,61 и 0,7 соответственно), данные показатели были выше для тестов, в которых оценивалось поглощение таллия (0,78 и 0,74 соответственно), и наиболее эффективна у женщин была ультразвуковая визуализация миокарда (0,86 и 0,79 соответственно). В исследовании M.R. Dhond [28], включившем 345 пациентов, оценивалась прогностическая значимость изменений поверхностной ЭКГ при проведении добутаминовой пробы. Доказано, что изменения поверхностной ЭКГ не имели самостоятельной ценности без данных ультразвукового исследования [28]. В мета-анализе, включившем более 80 исследований, чувствительность и специфичность стресс-эхокардиографии у женщин составила 76 и 86 % соответственно [29]. Еще более высокие чувствительность и специфичность стресс-эхокардиографии (90 и 85 %) для пациентов женского пола были показаны в работе C.M. Schannwell et al. [30].

Доказано не только диагностическое, но и прогностическое значение стресс-эхокардиографии с фармакологическими пробами [31]. Так, например, частота сердечно-сосудистых событий у пациенток, имеющих отрицательные результаты дипиридамоловой пробы стресс-эхо, не превышала 1 %. Трехлетняя выживаемость для пациенток с отрицательными результатами стресс-эхо была 99,5 %, тогда как в случае положительного результата выживаемость не превышала 69,5 % [32].

Возможно проведение стресс-эхокардиографии с использованием различных стресс-агентов: дозированная физическая нагрузка, добутамин, дипиридамола, чреспищеводная электрокардиостимуляция, холодная проба с гипервентиляцией. Среди приведенных выше тестов наиболее целесообразно использовать фармакологические тесты. Связано это с тем, что женщины отличаются более низкой толерантностью к физическим упражнениям, чем мужчины. Особенно актуально это положение для женщин, находящихся в постменопаузе [33], когда происходит изменение соотношения жировой и мышечной ткани в пользу уменьшения последнего. Пере-

распределение жировой ткани включает увеличение центрального отложения жира [34].

При сравнении добутаминовой и дипиридамоловой проб выявлена более высокая специфичность второй при нормальных коронарных артериях на коронарографии. При однососудистом поражении более высокая чувствительность показана для добутамина, при многососудистом – одинакова для обоих агентов. Среди других фармакологических агентов для проведения стресс-эхокардиографии также могут использоваться аденозин, аденозинтрифосфат, эргоновин [27].

Таким образом, преимуществами использования стресс-эхокардиографии у женщин перед нагрузочными тестами с поверхностной ЭКГ являются более высокая чувствительность, специфичность, возможность более детально описать локализацию и размеры ишемии, независимость результатов теста от уровня общефизической подготовки.

Не менее обещающим методом является визуализация миокарда и коронарных артерий методом контрастной компьютерной коронарографии с использованием спирального томографа. К преимуществам такого подхода относятся высокая чувствительность и специфичность (90 и 94 %), возможность оценить кроме состояния миокарда еще и морфологию бляшки. Данный метод рекомендован для диагностики ИБС у пациенток низкого риска и имеющих предположительно ложноположительный результат нагрузочного теста [35].

Как метод диагностики ИБС начинает входить в практику ядерно-магнитный резонанс. В данном случае может использоваться аденозиновая или добутаминовая проба. Преимуществом метода является возможность оценить состояние бляшки и ее стабильность. Однако на данный момент недостаточно данных о прогностической значимости метода и особенностях его применения у женщин.

Визуализация миокарда методом сцинтиграфии с таллием-201 или технецием-99 также используется для диагностики ИБС. Показана меньшая чувствительность и специфичность метода для женщин, чем для мужчин. Обусловлено это техническими трудностями аккуратного проведения теста у женщин и артефактами, связанными с молочными железами и меньшими размерами камер сердца. Также метод менее информативен при однососудистом поражении, чаще встречающемся именно у женщин.

ФАКТОРЫ РИСКА

Оценка факторов риска необходима для выявления женщин группы риска и проведения им соответствующего исследования для подтверждения или исключения ИБС. Известно, что одни и те же факторы риска могут иметь различное значение для пациентов мужского и женского пола. Интересным является тот факт, что курение более 5 сигарет в сутки способствует снижению уровня эстрогенов и таким путем запускает еще один, специфичный для женщин, фактор риска – гипоестрогению. По данным Nurse's Health Study, при выкуривании до 14 сигарет в день относительный риск развития ИБС составляет 2,1, а при выкуривании до 25 сигарет – возрастает до 6 [36]. Этот неутешительный факт усугубляет еще и то, что, как правило, женщины испытывают значительно большие трудности при прекращении курения, чем мужчины.

Несмотря на то что система SCORE позволяет оценить 10-летний риск сердечно-сосудистых событий отдельно у мужчин и женщин, она не учитывает многие факторы риска, присущие исключительно женщинам. Большое количество авторов в своих работах утверждают, что менопауза все-таки является самостоятельным фактором риска ИБС. Тем не менее как система SCORE, так и PROCAM не рассматривают менопаузу как отдельный фактор. Обе системы учитывают влияния возраста, но не выделяют отдельно влияние менопаузы. Особое значение имеют такие моменты, как время, прошедшее после наступления менопаузы, и ее природа (хирургическая или естественная). Безусловно, разделить два таких сложных и оказывающих друг на друга влияние процесса, как старение и менопауза, достаточно сложно. Но необходимо выделить и проанализировать те моменты онтогенеза, которые обусловлены менопаузой, так как если возраст является не модифицируемым фактором риска, то изменения вследствие менопаузы в настоящее время поддаются коррекции. Следует отметить, что менопауза – не единственный фактор риска ИБС, специфичный именно для женщин. К таким факторам относятся преэклампсия, диабет беременных, синдром поликистозных яичников, уровень андрогенов после менопаузы. Без сомнения, хирургическая и ранняя менопауза другого генеза являются важными, модифицируемыми факторами риска.

Сейчас рассматривается роль таких факторов, как метаболические нарушения при беременности и родах, позднее наступление беременности, искусственное прерывание беременности, гор-

мональная контрацепция [37]. Отдельное значение у женщин имеет уровень С-реактивного белка (СРБ) и раннее появление сердечно-сосудистой патологии в семье (для женщин – ранее 65 лет). В данный момент предложены специфичные именно для женщин системы оценки риска. Наиболее известными среди них являются система Reynold (Reynolds Risk Score) и специфичная для женщин шкала, полученная при анализе данных исследования WHI (Women Health Initiative).

МЕДИКАМЕНТОЗНАЯ ТЕРАПИЯ ИБС

Имеющиеся у женщин анатомические и физиологические особенности обуславливают не только различия в проявлениях и диагностике ИБС, но также могут оказывать потенциальное влияние на фармакокинетику и фармакодинамику медицинских препаратов. В литературе описаны особенности женского организма, обуславливающие отличия в фармакокинетики и фармакодинамике тех или иных препаратов (табл. 2).

Таким образом, логичным является предположение особенностей, связанных с применением тех или иных препаратов у женщин.

БЕТА-БЛОКАТОРЫ

Бета-блокаторы относятся именно к той группе препаратов, эффекты которых могут существенно отличаться у мужчин и женщин. Оценка гендерных эффектов бета-блокаторов невозможна без понимания изначальных различий в частоте сердечных сокращений (ЧСС)

Таблица 2
Особенности фармакокинетики медицинских препаратов у женщин

Общие особенности анатомии	Большой объем жировой ткани (повышенный объем распределения жирорастворимых препаратов). Меньшие размеры сердца, более узкие и извитые коронарные артерии
Особенности желудочно-кишечного тракта	Более медленная моторика желудочно-кишечного тракта у женщин и более длительный период освождения желудка
Особенности метаболизма	СУР3А4 – выше активность у женщин СУР1А2, СУР2Е1, СУР2Д6 – выше активность у мужчин
Особенности гормонального статуса	Эстрогены имеют противовоспалительный, вазодилатирующий эффекты, положительный дромоторный эффект
Особенности выведения	Более низкий клиренс креатинина и более низкая гломерулярная фильтрация

у мужчин и женщин. Как правило, у молодых, здоровых женщин ЧСС выше в сравнении с мужчинами [38]. Авторы связывают этот факт не с особенностями регуляции сердечной деятельности, а с недостаточной тренированностью женщин. При этом у пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы выявлены гендерные особенности в изменении ЧСС. Показано, что на фоне терапии бета-блокаторами у мужчин удается достичь более низких значений ЧСС. Так, по результатам исследования CARDIf женский пол является независимым фактором, влияющим на недостаточный контроль ЧСС у больных со стабильной стенокардией [39]. Аналогичные данные получены нами в отношении бисопролола при обследовании 113 женщин с верифицированной ИБС. Изначально ЧСС была достоверно выше в группе пациентов женского пола; и у мужчин, и у женщин отмечалось значимое снижение ЧСС, но у женщин ЧСС оставалась более высокой. Нами выявлена связь между гормональным статусом женщины и изменениями ЧСС. Исходная ЧСС была выше у пациенток с сохраненной репродуктивной функцией (ФСГ менее 32МЕ/л, группа 1). Так, у женщин с сохраненным гормональным статусом изначально ЧСС была $84,2 \pm 8,1$, у находящихся в состоянии перименопаузы и менопаузы — $72,2 \pm 10,1$. В ходе терапии отмечалось снижение ЧСС в обеих группах женщин, но у пациенток с сохраненной репродуктивной функцией ЧСС сохранялась более высокой. Так, у пациенток из группы 1 отмечалось снижение ЧСС не более чем на 12,6 %, тогда как в группе удалось снизить ЧСС на 16,8 %.

В экспериментальных работах продемонстрирована связь между гормональным статусом и плотностью бета-адренергических рецепторов. Показано, что в условиях эстрогендефицита повышается количество бета-адренорецепторов в миокарде, что теоретически может приводить к более выраженному эффекту бета-адреноблокаторов у женщин с таким состоянием [40]. Выявлены особенности фармакокинетики бета-блокаторов. Доказано, что метопролола тартрат имеет более высокие уровни концентраций в плазме у женщин в сравнении с мужчинами. При этом у женщин также отмечалось более выраженное снижение ЧСС и артериального давления [41]. Более высокие плазменные концентрации могут объяснять тот факт, что у женщин, как правило, количество побочных реакций при приеме бета-блокаторов в два раза выше, чем у мужчин. Прием оральных контрацептивов, ГЗТ также может повышать плазменные концентрации метопролола [42]. Установлен более медленный

метаболизм пропранолола у женщин, плазменные концентрации препарата могут превышать на 80 % таковые у мужчин [43]. Интересными являются гендерные особенности фармакокинетики лабетолола. Выявлено, что концентрации неактивного и альфа-блокирующего компонента отличались у мужчин и женщин, тогда как концентрация бета-блокирующего компонента была одинаковой у лиц обоего пола. При этом если концентрация бета-блокирующего компонента у женщин была на 10 % выше, чем у мужчин, то концентрация альфа-блокирующего — на 77 % выше. Эти же авторы отмечают, что когда дозы титровались до получения гипотензивного эффекта, женщины нуждались в дозе на 80 % более высокой, чем мужчины [44].

В работе G. Olsson продемонстрировано отсутствие каких-либо гендерных различий во влиянии метопролола на прогноз у пациентов, перенесших инфаркт миокарда [45]. Если подытожить данные литературы, то можно сказать, что бета-блокаторы у мужчин и женщин имеют одинаковое влияние на прогноз, но значительно большее количество побочных эффектов именно у женщин.

Описаны дополнительные позитивные эффекты бета-адреноблокаторов у женщин. Показана их способность влиять на плотность костной ткани и уменьшать риск переломов у женщин после менопаузы [46].

По результатам анализа работы врачей установлено, что кардиологи назначают бета-адреноблокаторы женщинам реже, чем мужчинам [47].

В настоящий момент продолжается изучение эффективности небиволола у женщин в постменопаузе. Данное исследование является интересным потому, что небиволол одновременно уменьшает симпатическую стимуляцию сердца и модулирует метаболизм NO, влияя таким образом на два важных механизма развития патологии сердечно-сосудистой системы именно у женщин в постменопаузе [48].

НИТРАТЫ

Нитраты длительно и широко используются для предотвращения приступов стенокардии. Показано, что частота такого побочного эффекта, как головная боль, значительно выше именно у пациентов с нормальными коронарными артериями. Следует помнить, что большинство таких пациентов — женщины и теоретически у них можно ожидать более частое развитие головной боли на прием нитратов [49]. Очень осторожно надо оценивать диагностическое значение нитратов. В австралийском исследовании выявлено, что у женщин частота стенокардии,

по поводу которой принимали нитраты, была значительно выше, чем стенокардии, подтвержденной нагрузочными тестами [50]. Интересными являются возможные дополнительные эффекты этой группы препаратов у женщин. Учитывая, что нитраты являются донаторами NO, который активно принимает участие в регуляции структуры костной ткани, логичным было изучить их влияние на течение остеопороза. В исследовании S.A. Jamal et al. установлено, что после трех месяцев терапии изсорбида мононитратом у женщин снижается уровень маркеров резорбции кости (специфичной щелочной фосфатазы и N-телопептида) [51, 52]. В небольшом исследовании (60 женщин) показано, что изсорбида мононитрат был сопоставим по своей эффективности с алендронатом у пациенток с менопаузальным остеопорозом и приводил к повышению плотности костной ткани [53]. Также выявлено, что у пациентов, принимающих нитраты по требованию, была ниже частота переломов бедренной кости [54].

АНТАГОНИСТЫ КАЛЬЦИЯ

В небольшом исследовании показано, что эффекты антагонистов кальция отличались у мужчин и женщин [55]. Метаболизм антагонистов Ca происходит с участием фермента CYP3A4. Доказано, что его активность выше у женщин, чем у мужчин. Этим может быть обусловлены более высокий клиренс и низкие плазменные концентрации нифедипина и верапамила. Но клиренс верапамила снижается с возрастом, и уже после 60 лет отмечается увеличение плазменных концентраций верапамила у женщин в сравнении с мужчинами. Этим можно объяснить более выраженное снижение артериального давления под влиянием верапамила у женщин по сравнению с мужчинами. Подобный эффект выявлен и для амлодипина (Amlodipine Cardiovascular Community Trial (ACCCT)). Важным является то, что этот эффект был связан с сопутствующим приемом ГЗТ.

ИВАБРАДИН

Нами не найдено работ, в которых бы исследовались гендерные эффекты ивабрадина у пациенток со стабильной стенокардией. Возможно, это связано с тем, что препарат используется сравнительно недавно. В исследовании, где изучались эффекты этого препарата у пациентов с острым коронарным синдромом, не выявлено влияния пола на эффективность терапии [56].

ИНГИБИТОРЫ АПФ

Активность АПФ у женщин до менопаузы ниже, чем у пациенток, находящихся в менопаузе. При использовании ГЗТ эти различия нивелируются. При этом гендерных различий в фармакокинетике не выявлено для каптоприла и лизиноприла. Для дозы 5 мг рамиприла показана более высокая концентрация в плазме у женщин, предположительно, вследствие меньшего веса по сравнению с мужчинами. Тем не менее результаты снижения артериального давления сопоставимы у пациентов обоего пола. В исследованиях HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation Study), EUROPA (EUROpean trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease) и PEACE (Prevention of Events with Angiotensin Converting Enzyme Inhibition) уделялось внимание вопросу эффективности терапии у женщин в сравнении с мужской популяцией. Так, HOPE выявило снижение коронарных событий у женщин на 38 %, результаты сопоставимы с данными, полученными для лиц мужского пола. EUROPA подтвердило данные HOPE для мужской популяции, но в связи с небольшим количеством женщин, включенных в исследование, результаты для пациентов женского пола не имели статистической значимости. Результаты PEACE показали отсутствие статистически значимых гендерных различий.

Выявлены также гендерные особенности в развитии побочных явлений при терапии ингибиторами АПФ. Например, кашель более часто развивался у пациентов женского пола.

АСПИРИН

На протяжении многих лет не вызывает сомнения эффективность приема ацетилсалициловой кислоты для вторичной профилактики ИБС, и все это время известно о существовании гендерных особенностей при применении данной терапии. Биодоступность ацетилсалициловой кислоты у пациенток женского пола значительно выше. Связывают это с более высокой активностью деградации ацетилсалициловой кислоты у мужчин путем связывания ее с глицином и глюкуроновой кислотой. Установлено, также, что гендерные различия в фармакокинетике менее выражены, если женщины получают ГЗТ. Исследования *in vitro* показали, что у мужчин под влиянием эквивалентных доз ацетилсалициловой кислоты отмечается более выраженное ингибирование активности тромбоцитов, которое еще более усиливается под влиянием тестостерона.

Несмотря на столь очевидные различия фармакокинетики препарата, клиническая эффективность приема ацетилсалициловой кислоты доказана для пациентов обоего пола. Спорным остается вопрос эффективности ацетилсалициловой кислоты для первичной профилактики ИБС у женщин. По данным Women's Health Study (39 876 практически здоровых женщин получали 100 мг аспирина через день), хотя и было выявлено снижение риска инсульта на 24 %, существенного влияния терапия ацетилсалициловой кислотой на риск инфаркта миокарда и смертность не оказывала, за исключением группы женщин старше 65 лет. В данном исследовании не было показано, что характер гормонального статуса, ГЗТ, факторы риска оказывают влияние на эффективность первичной профилактики сердечно-сосудистых событий с помощью ацетилсалициловой кислоты. Что касается вторичной профилактики, то результаты Antithrombotic Trialists's Collaboration продемонстрировали достоверное снижение сердечно-сосудистых событий и ишемического инсульта как у мужчин, так и у женщин [57]. В то же время L.H. Cavallari в своей работе пишет, что ацетилсалициловая кислота в меньшей степени снижала агрегацию тромбоцитов у женщин, чем у мужчин, перенесших ишемический инсульт или транзиторные ишемические атаки [58].

КЛОПИДОГРЕЛЬ

Известно, что, хотя протективный эффект клопидогреля сопоставим у мужчин и женщин, частота кровотечений была выше у женщин (43 и 21 % соответственно) [59].

СТАТИНЫ

В «классических» законченных многоцентровых исследованиях, посвященных изучению эффективности статинов, популяция женщин составляет не более 30 %. Так, в исследовании Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) Group женщины составили 25 % всех участников, в исследовании CARE (The Cholesterol and Recurrent Events Trial) – 13 %, в исследовании LIPID (Long-term Intervention With Pravastatin in Ischemic Disease) – 17 %, PROVE IT-TIMI 22 (Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction) – 22 – 22 % и в исследовании A to Z (Aggrastat to Zocor) – 25 %. Еще меньший процент включенных женщин в клинические исследования статинов был получен S. Bandyopadhyay et al. при анализе 19 исследований (11 – вторичная и 4 – первичная профилактика). В исследова-

ниях, посвященных вторичной профилактике, пациенты женского пола составляли в среднем 23 % и в исследованиях первичной профилактики статинов – не более 10 % [60]. Таким образом, большая часть данных и рекомендаций, которыми мы руководствуемся в настоящее время, получена при анализе мужской популяции.

Известно, что симвастатин и аторвастатин метаболизируются через фермент CYP3A4, а флувастатин – через CYP2C9; не связанный с системой CYP метаболизм имеется у розувастатина и правастатина. Как было сказано выше, доказана различная активность для CYP3A4 и CYP2C9 у мужчин и женщин. При этом не выявлено различий в активности CYP2C19 и CYP3A [61]. Если не учитывать данные незначительных малочисленных оригинальных исследований, то в целом можно сказать, что плазменные концентрации статинов выше у женщин, чем у мужчин. Хотя при этом нет рекомендаций по снижению дозы препаратов у женщин, риск побочных явлений у них значительно выше, чем в мужской популяции.

Ряд мета-анализов не показал эффективности первичной профилактики статинами у женщин [62–65]. Эти результаты согласуются с данными исследования ASCOT, где также не показана польза от первичной профилактики статинами в группе женщин. Более того, выявлен недостоверный рост (10 %) сердечно-сосудистых событий у женщин, получавших аторвастатин в сравнении с плацебо. Данное утверждение не относится к пациентам, имеющим диабет [66].

В журнале Lancet за 2007 год опубликована статья, в которой авторы поставили одной из целей изучение эффектов первичной профилактики статинами у женщин. Представлены результаты анализа восьми многоцентровых исследований, в которых статины назначались пациентам без клинических проявлений ИБС. Не было обнаружено позитивного влияния статинов на смертность и серьезные сердечно-сосудистые события. Выявлено достоверное, но незначительное снижение (на 1,5 %) риска нефатальных сердечно-сосудистых событий [67]. Такой низкий риск означает, что необходимо пролечить 67 пациентов минимум 5 лет для того, чтобы предотвратить одно нефатальное сердечно-сосудистое событие. Также авторы показали, что значительные эффекты статинов были характерны для пациентов мужского пола в возрасте 30–69 лет. Авторы, понимая всю серьезность данного вопроса и социально-экономические последствия, рекомендуют пересмотреть национальные руководства по липидоснижающей терапии.

Неопубликованным является исследование CASHMERE, которое не выявило влияния аторвастатина на отношение интима/медиа у женщин в периоде постменопаузы. Результаты представлены только на сайте www.clinicaltrials.gov.

Описанные выше данные полностью противостоят результатам, опубликованным в *Archives of Internal Medicine* в November в 2006 г. В анализе, проведенном по данным литературы, представлены результаты семи исследований (WOSCOPS, AFCAPS, PROSPER, ALLHAT-LLT, ASCOT-LLA, HPS, CARDS), полученные за период 1966 – 2005 гг.

Практически все представленные выше исследования показали снижение холестерина в ходе терапии статинами у женщин. В данном контексте появляется вопрос: каким образом терапия, приводящая к снижению уровня холестерина (доказанного фактора риска), не приводит к снижению смертности и осложнений? Для ответа необходимы дополнительные исследования, целью которых является изучение эффектов статинов именно у женской популяции. Учитывая значительное влияние половых гормонов женщины на уровень холестерина, необходимо обращать внимание на такие параметры, как состояние репродуктивной системы, возраст женщины, длительность эстрогендефицитного состояния, акушерско-гинекологический анамнез. Вероятно, что у части пациенток первичная профилактика статинами имеет ряд преимуществ. Возможно, у пациентов женского пола большое значение имеют также противовоспалительные эффекты статинов. Так, например, исследование JUPITER (Justification for the Use of Statins in Primary Prevention: Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin) показало, что снижение СРБ в ходе терапии у пациенток с изначально высоким уровнем СРБ имело позитивный эффект на сердечно-сосудистые конечные точки [68].

Если эффективность применения статинов для первичной профилактики у женщин ставит ряд вопросов, то необходимость их применения для вторичной профилактики не вызывает сомнений. Такие крупные исследования, как 4S, CARE, LIPID, показали снижение коронарной смерти, нефатального инфаркта, реваскуляризации в группе женщин. Продолжается дискуссия о том, насколько сопоставимы данные результаты с эффективностью статинов в мужской популяции.

В исследовании LIPID у женщин было большее снижение риска общей смерти, коронарной смерти, реваскуляризации, чем у пациентов мужского пола, и сопоставимое снижение риска инфаркта миокарда, инсульта, госпитализаций в связи с нестабильной стенокардией [69]. Не-

смотря на то, что это исследование было одним из наиболее многочисленных по включению женщин, сами авторы признают, что у них было недостаточно данных для изучения гендерных особенностей применения статинов.

Более ранние мета-анализы выявили равнозначную эффективность статинов у мужчин и женщин [70, 71]. По данным J.C. LaRosa [70], и у мужчин, и у женщин статины на 30 % снижали риск больших сердечно-сосудистых катастроф. Показана эффективность терапии статинами у женщин, перенесших инфаркт миокарда, для предотвращения последующих нефатальных коронарных событий, смерти от ИБС, реваскуляризации. Исследование CARE выявило более выраженное снижение коронарных событий на фоне терапии правастатином у женщин, чем у мужчин [72]. Следует отметить, что количество пациентов женского пола в данном исследовании составило 13 %. Эффективность вторичной профилактики статинами у женщин также показана в работе J.M. Walsh и M. Pignone [65].

При том что снижение смертности от всех причин и сердечной в частности были выявлено для обоих полов, результаты для женской популяции были менее выражены, чем для мужской [73].

В оригинальном исследовании канадских авторов изучалась эффективность профилактики статинами сердечно-сосудистых событий у пациентов, перенесших инфаркт миокарда. Был проведен ретроспективный анализ историй болезней с последующим наблюдением за пациентами. Интересным является тот факт, что статины при выписке были назначены всего лишь 38,2 % пациентов, большинство из которых были молодого трудоспособного возраста. Авторы выявили меньшее снижение риска сердечно-сосудистых событий на фоне терапии статинами у женщин по сравнению с мужчинами (hazard ratio 0,37 и 0,39 соответственно) [73].

В мета-анализе K.M. Dale et al. выявлено снижение сердечно-сосудистых событий как у мужчин, так и у женщин, но менее выраженное у последних. При этом не отмечалось влияния терапии статинами на риск инсульта и mortality у женщин [74].

В литературе неоднократно отмечались имеющиеся большие социально-экономические проблемы, связанные с терапией статинами. Так, доказано, что как врачи общей практики, так и кардиологи менее склонны назначать статины пациентам женского пола.

Подводя итоги, можно с уверенностью сказать, что наличие гендерных особенностей препаратов фармакокинетики и фармакодинамики, используемых для терапии ИБС, не вызывает

сомнения. Однако нет ни единой рекомендации в официальных источниках по изменению доз препаратов при их применении у женщин. Отчасти это связано с отсутствием четких научных данных (женская популяция мало представлена в клинических исследованиях, отсутствуют исследования, ставившие прямой задачей выявление гендерных различий), отчасти с социальными и экономическими особенностями. Помимо физиологических и анатомических особенностей имеются явные социальные различия в подходах к терапии в зависимости от пола пациента. Так, женщины реже, чем мужчины, получают основные препараты для терапии ИБС – аспирин, бета-блокаторы, статины [75, 76]. Однозначно можно сказать о необходимости дальнейшего изучения терапии ИБС с позиций гендерной медицины.

ГОРМОНАЛЬНО-ЗАМЕСТИТЕЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ

На данный момент существует яркое противоречие между теоретическим выводом о кардиопротекторном эффекте эстрогенов и результатами клинических исследований с использованием ГЗТ. Так, несмотря на оптимистичные результаты первых исследований, более поздние – WISE (Women and Ischemia Syndrome Evaluation), HERS (Heart and Estrogen/progestin Replacement Study), WHI (Women's Health Initiative) и другие – не подтвердили столь многообещающих эффектов ГЗТ (табл. 3).

Общий вывод экспертов можно сформулировать так: назначение ГЗТ для профилактики ИБС не является обоснованным. Тем не менее эффекты такого лечения значительно отличались в возрастных группах и в зависимости от

Таблица 3

Результаты клинических исследований гормонально-заместительной терапии

Исследование	Период наблюдения, годы	Количество женщин	ГЗТ/дизайн	Результаты
HERS (Heart and Estrogen/ progestin Replacement Study)	4,1	2763	Конъюгированные эстрогены (0,625 мг) + медроксипрогестерона ацетат	Не выявлено снижения сердечно-сосудистых событий, связанных с ИБС. Отмечалось повышение уровня сердечно-сосудистых событий в первый год терапии. Не обнаружено роста тромбоемболий и желчно-каменной болезни
WAVE (Women's Angiographic Vitamin and Estrogen)	2,8	423	Первая группа (с удаленной маткой) – чистые эстрогены, вторая группа (с интактной маткой) – эстрогены + медроксипрогестерона ацетат, третья группа – плацебо. Также витамин Е или витамин С, или плацебо. Ангиография до начала терапии и в конце наблюдения	Риск был выше в группах с активной ГЗТ
EPAT (Prevention of Atherosclerosis Trial)	2	222	Микродозы 17β-эстрадиола или плацебо у женщин в постменопаузе	Выявлено уменьшение коэффициента интима-медиа у женщин, имеющих изначально повышенный уровень холестерина ЛПНП, но не имеющих клинических признаков атеросклероза
PHOREA (Postmenopausal Hormone Replacement against Atherosclerosis)	1	321	17β-эстрадиола в комбинации с прогестинами или плацебо у женщин в постменопаузе	Не выявлено уменьшение коэффициента интима-медиа
PHASE (Papworth HRT and Atherosclerosis Survival Enquiry)		255	17β-эстрадиола в комбинации с норэтистероном плацебо у женщин в постменопаузе	Остановлено досрочно. Инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия наблюдались чаще в группе, получавшей ГЗТ
ERA Estrogen Replacement and Atherosclerosis	3,2	309	Средний 66,7, максимальный – не старше 80 лет	Не выявлено различий между группами в прогрессировании атеросклероза
WHI (Women's Health Initiative)	8,5	16 608	50 – 79 лет	Прекращено досрочно в связи с повышением риска груди

сроков наступления менопаузы. По-видимому, назначение ГЗТ имеет протективное значение только в раннем периоде менопаузы и в периоде пременопаузы. Мета-анализ, проведенный Salpeter и включивший 23 многоцентровых исследования, показал, что назначение ГЗТ молодым пациенткам достоверно снижало риск сердечно-сосудистых событий, а пожилым – увеличивало. Повышение риска сердечно-сосудистых событий отмечалось в группе пожилых пациенток в первый год терапии и снижалось после двух лет терапии [37]. Этот «возрастной подход» критикуется в статье [77]. Заслуживает внимания точка зрения, что эстрогены эффективны в профилактике ИБС до появления признаков прогрессирующего атеросклероза [78]. В этой ситуации надо отталкиваться не от возраста женщины, а от наличия заболевания и его фазы. Учитывая ранее сказанное, важное значение будут иметь состояние репродуктивной системы и длительность эстрогендефицита. Следует отметить, что в популяционных исследованиях гормоны получали, как правило, молодые, здоровые женщины, начиная прием в период пременопаузы. Возможно, недооценено снижение чувствительности рецепторов к эстрогенам. Поэтому у женщин с одинаковым уровнем половых гормонов степень их влияния на сердечно-сосудистую систему может быть различна.

По-видимому, назначение ГЗТ имеет протективное значение только в раннем периоде менопаузы и в периоде пременопаузы. Вызывает интерес мнение, что эстрогены эффективны в профилактике ИБС только тогда, когда лечение начато до появления признаков прогрессирующего атеросклероза [79].

Следует отдельно рассмотреть менопаузу как фактор патогенеза и возможность ее коррекции. Нами проведено исследование оценки повреждения миокарда у пациенток в постменопаузе с ИБС и без таковой. В исследование было включено 77 пациенток женского пола в возрасте $50 \pm 6,2$ года, из них 32 пациентки имели верифицированную ИБС (перенесенный Q инфаркт, коронарография, нагрузочные тесты). У 34 пациенток (группа 2) диагноз ИБС подтвержден не был и у 21 был установлен диагноз дисгормональная кардиомиопатия. Оценка повреждения миокарда проводилась на основании подсчета индекса миокардиального повреждения (ИМП) по методике, описанной R.T. van Domburg [80] и основанной на измерении ширины и амплитуды зубцов Q, R, T, а также на соотношении амплитуд этих зубцов по стандартной ЭКГ. Каждому полученному показателю присваивали значение в баллах, общая сумма

которых составляла ИМП. Для оценки гормонального статуса женщины определяли уровень ФСГ при трех последовательных измерениях с промежутками не менее недели (с 9 до 11 утра). Состояние менопаузы и ранней постменопаузы диагностировали, если уровень ФСГ был более 32 мМЕ/мл. Вне зависимости от наличия подтвержденной ИБС выявлены более высокие значения ИМП у пациенток с ФСГ более 32 мМЕ/мл. Так, у пациенток с ФСГ более 32 мМЕ/мл ИМП был $35,5 \pm 9,1$ и у пациенток с ФСГ менее 32 мМЕ/мл ИМП составил $27,4 \pm 13,5$. Односторонний тест ANOVA показал, что повышение ФСГ более 32 мМЕ/мл, наличие кардиалгии и инфаркта миокарда в анамнезе являются факторами, достоверно влияющими на повышение ИМП.

Итак, приведенные данные демонстрируют, что сама менопауза и связанное с ней состояние эстроген-дефицита могут являться факторами повреждения миокарда.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Длительное акцентирование внимания на проблеме ИБС у мужчин привело к тому, что отмечается явно недостаточное внимание к этому заболеванию у женщин. Mikhail утверждает, что на данный момент ИБС у женщин недостаточно диагностируема, они часто в неполной мере получают медицинскую помощь и в целом ИБС у женщин недостаточно изучена.

Следствием недостаточной и неправильной оценки заболевания у женщин является так называемый «Ентл синдром» («Yentl syndrome») – недостаточное использование диагностических и терапевтических процедур у женщин и сниженная настороженность в оценке риска коронарных событий в сравнении с пациентами мужского пола. Впервые синдром был описан в 1991 г., после того как В. Nealy, первая женщина – директор Национального института здоровья США (US National Institute of Health), проанализировала данные нескольких исследований и продемонстрировала существующие различия в лечении мужчин и женщин с ИБС. Данный синдром назван в честь героини пьесы, которая, чтобы получить надлежащее образование и социальное положение, вынуждена была выдавать себя за мужчину. В течение последних лет неоднократно в литературе возникали дискуссии о причинах Ентл синдрома. Безусловно, с данным феноменом связаны не только медицинские особенности, но и различные социальные и психологические факторы. Подобное положение требует дополнительных исследований в данной области, в то же время уже известные особен-

ности диагностики и терапии ИБС у женщин следует активно учитывать в ежедневной клинической практике.

ЛИТЕРАТУРА

1. **Bellasi A., Raggi P., Merz C.N.B. et al.** New insights into ischemic heart disease in women // *Cleveland Clinic Journal of Medicine*. 2007. August. Vol. 74, N 8. P. 585–594.
2. **Fox A.A., Nussmeier N.A.** Coronary artery bypass graft surgery in women // *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* 2004. Vol. 18. P. 344–352.
3. **Mosca L.** Heart Disease Prevention in Women // *Circulation*. 2004. Vol. 109. P. e158–e160
4. **Heras M.** Ischemic Heart Disease in Women: Clinical Presentation, Non-Invasive Testing and Management of Acute Coronary Syndromes // *Rev. Esp. Cardiol.* 2006. Vol. 59. P. 371–381.
5. **Stramba-Badiale M., Priori S.G.** Gender-specific prescription for cardiovascular diseases? // *Eur. Heart J.* 2005. Vol. 26(16). P. 1571–1572.
6. **Hemingway H., Langenberg C., Damant J.** Prevalence of Angina in Women Versus Men A Systematic Review and Meta-Analysis of International Variations Across 31 Countries // *Circulation*. 2008. Vol. 117. P. 1526–1536.
7. **McSweeney J.C., Cody M., O’Sullivan P. et al.** Women’s early warning symptoms of acute myocardial infarction // *Circulation*. 2003. Vol. 108. P. 2619–2623.
8. **Fox K.F.** Investigation and management of chest pain // *Heart*. 2005. Vol. 91. P. 105–110
9. **Johnson B.D., Shaw L.J., Pepine C.J. et al.** Pain predicts cardiovascular events in women without obstructive coronary artery disease: results from the NIH-NHLBI-sponsored Women’s Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) study // *Eur. Heart J.* 2006. Vol. 27. P. 1408–1415.
10. **Richards H.M., Reid M.E., Murray Watt G.C.** Socio-economic variations in responses to chest pain: qualitative study // *BMJ*. 2002. June 1. Vol. 324(7349). P. 1308.
11. **Chaturvedi N., Rai H., Ben-Shlomo Y.** Lay diagnosis and health-care-seeking behavior for chest pain in South Asians and Europeans // *Lancet*. 1997. Vol. 350. P. 1578–1583.
12. **D’Antonio B., Dupuis G., Fleet R. et al.** Sex differences in chest pain and prediction of exercise induced ischemia // *Ca J. Cardiol.* 2003. Vol. 19. P. 515–522.
13. **Espinola-Klein C., Rupprecht H.J., Erbel R. et al.** Ten-year outcome after coronary angioplasty in patients with single-vessel coronary artery disease and comparison with the results of the Coronary Artery Surgery Study (CASS) // *Am. J. Cardiol.* 2000. Vol. 85(3). P. 321–326.
14. **Kaski J.C.** Cardiac syndrome in women: the role of estrogen deficiency // *Heart*. 2006. Vol. 92 (Suppl III). P. iii5–iii9
15. **Lerman A., Sopko G.** Women and Cardiovascular Heart Disease: Clinical Implications From the Women’s Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) Study: Are We Smarter? // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2006. Vol. 47. P. S59–S62.
16. **Douglas P.S., Ginsburg G.S.** The Evaluation of Chest Pain in Women // *New Engl. J. Med.* 1996. Vol. 334. P. 1311–1315.
17. **Zaman J.M., Junghans C., Sekhri N. et al.** Presentation of stable angina pectoris among women and South Asian people // *CMAJ*. 2008. September 20. Vol. 179(7). P. 659–667.
18. **Milner K.A., Funk M., Arnold A. et al.** Typical symptoms are predictive of acute coronary syndromes in women // *Am. Heart J.* 2002. Vol. 143. P. 283–288.
19. **Bugiardini R., Estrada J.L., Nikus K. et al.** Gender bias in acute coronary syndromes // *Curr. Vasc. Pharmacol.* 2010. Mar. Vol. 8(2). P. 276–284.
20. **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.
21. **Detry J.M., 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. Nov. Vol. 56(5). P. 756–761
22. **Clark P., Glasser S.P., Lyman G.H. et al.** Relation of results of exercise stress tests in young women to phases of the menstrual cycle // *Am. J. Cardiology*. 1988. Vol. 61. Issue 1. P. 197–199.
23. **Lloyd G.W., Patel N.R., McGing E. et al.** Does angina vary with the menstrual cycle in women with premenopausal coronary artery disease? // *Heart*. 2000. Vol. 84. P. 189–192.
24. **Skafar D.F., Rui X., Morales J. et al.** Female Sex Hormones and Cardiovascular Disease in Women // *J. Clin. Endocrin. Metab.* 1997. Vol. 82, N 12. P. 3913–3918.
25. **Stoletniy L.N., Pai R.G.** Value of QT Dispersion in the Interpretation of Exercise Stress Test in Women // *Circulation*. 1997. Vol. 96. P. 904–910.
26. **Alexander K.P. et al.** Value of exercise treadmill testing in women // *J. Am. Coll. Cardiol.* 1998. Vol. 32. P. 1657–1664.
27. **Kwok Y.S., Kim C., Grady D. et al.** Meta-analysis of exercise testing to detect coronary artery disease in women // *Am. J. Cardiology*. 1999. Vol. 83. P. 660–666.
28. **Dhond M.R., Nguyen T., Whitley T.B. et al.** Prognostic Value of 12-Lead Electrocardiogram During Dobutamine Stress Echocardiography // *Echocardiography*. 2000. Vol. 17, Issue 5. P. 429–432.
29. **Kim C., Kwok Y.S., P. Redberg H.R.** Pharmacologic stress testing for coronary disease diagnosis: a meta-analysis // *Am. Heart J.* 2001. Vol. 142. P. 934–944.
30. **Schannwell C.M., Lazica D., Plehn G. et al.** The current status of noninvasive cardiac diagnosis in women with suspected coronary heart disease // *Med. Klin. (Munich)*. 2002. Sep. Vol. 15, N 97(9). P. 513–521.
31. **Masini M., Picano E., Lattanzi F. et al.** High dose dipyridamole-echocardiography test in women: correlation with exercise-electrocardiography test and coronary arteriography // *J. Am. Coll. Cardiol.* 1988. Vol. 12. P. 682–685.
32. **Cortigiani L., Dodi C., Paolini E.A. et al.** Prognostic value of pharmacological stress echocardiography in women with chest pain and unknown coronary artery disease // *J. Am. Coll. Cardiol.* 1998. Vol. 32. P. 1975–1981.

33. **Earnest C.P., Blair S.N., Church T.S.** Age attenuated response to aerobic conditioning in postmenopausal women // *Eur. J. Appl. Physiol.* 2010. Sep. Vol. 110, 1. P. 75–82.
34. **Chang C.J., Wu C.H., Yao W.J. et al.** Relationships of age, menopause and central obesity on cardiovascular disease risk factors in Chinese women // *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 2000. Dec. Vol. 24(12). P. 1699–1704.
35. **Guidelines** of management of stable angina pectoris. Joint task force of the European society of cardiology // *Eur. Heart J.* 2006. Vol. 27. P. 1341–1381.
36. **Stempfer M.J., Golditz G.A., Willet W.C. et al.** Postmenopausal estrogen therapy and cardiovascular disease. Ten year follow-up from the Nurses' Health Study // *New Engl. J. Med.* 1991. Vol. 325. P. 752–762.
37. **Schenk-Gustafsson K.** Management of menopause in the context of coronary heart disease // *Maturitas.* 2011. Vol. 68. P. 94–97.
38. **Burke J.H., Goldberger J.J., Ehlert F.A. et al.** Gender differences in heart rate before and after autonomic blockade: evidence against an intrinsic gender effect // *Am. J. Med.* 1996. May. Vol. 100. (5). P. 24–28.
39. **Vitale C., Iellamo F., Volterrani M. et al.** Heart rate control in an unselected consecutive population of outpatients with stable coronary artery disease: Analysis of the CARDIf Study Cohort // *Angiology.* 2010. Nov. Vol. 61(8). P. 763–767.
40. **Wu Q., Zhao Z., Sun H. et al.** Oestrogen changed cardiomyocyte contraction and beta-adrenoceptor expression in rat hearts subjected to ischaemia-reperfusion // *Exp. Physiol.* 2008. Sep. Vol. 93(9). P. 1034–1043.
41. **Luzier A.B., Killian A., Wilton J.H. et al.** Gender-related effects on metoprolol pharmacokinetics and pharmacodynamics in healthy volunteers // *Clin. Pharmacol. Ther.* 1999. Dec. Vol. 66(6). P. 594–601.
42. **Martin R.M., Biswas P.N., Freemantle S.N.** Age and sex distribution of suspected adverse drug reactions to newly marketed drugs in general practice in England: analysis of 48 cohort studies // *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1998. Vol. 46(5). P. 5–11.
43. **King L.T., Brucker M.C.** Pharmacology for women health. *Health&Fitness*, 2009. 1244 p.
44. **Johnson J.A., Akers W.S., Herring V.L. et al.** Gender Differences in Labetalol Kinetics: Importance of Determining Stereoisomer Kinetics for Racemic Drugs // *Pharmacotherapy.* 2000. Vol. 20(6). P. 622–628.
45. **Olsson G., Wikstrand J., Warnold I. et al.** Metoprolol-induced reduction in postinfarction mortality: pooled results from five double-blind randomized trials // *Eur. Heart J.* 1992. Vol. 13, Issue 1. P. 28–32.
46. **Bonnet N., Gadois C., McCloskey E. et al.** Protective effect of beta blockers in postmenopausal women: influence on fractures, bone density, micro and macroarchitecture // *Bone.* 2007. May. Vol. 40(5). P. 1209–1216.
47. **Lahoza C., Mantillab T., Taboadac M. et al.** Gender differences in evidence-based pharmacological therapy for patients with stable coronary heart disease // *Cardiology.* 2009. Vol. 133, Issue 3. P. 336–340.
48. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01161823?term=postmenopausal+beta-blockers&rank=2>
49. **Hsi D.H., Roshandel A., Singh N. et al.** Headache response to glyceryl trinitrate in patients with and without obstructive coronary artery disease // *Heart.* 2005. Vol. 91(9). P. 1164–1166.
50. **Nabhan A.F., Rabie N.H.** Isosorbide mononitrate versus alendronate for postmenopausal osteoporosis // *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 2008. Dec. Vol. 103(3). P. 213–216.
51. **Jamal S.A., Cummings S.R., Hawker G.A.** Isosorbide mononitrate increases bone formation and decreases bone resorption in postmenopausal women: a randomized trial // *J. Bone Miner. Res.* 2004. Sep. Vol. 19(9). P. 1512–1517.
52. **Nabhan A.F.** A randomized clinical trial of the effects of isosorbide mononitrate on bone formation and resorption in post-menopausal women: a pilot study // *Hum. Reprod.* 2006. May. Vol. 21(5). P. 1320–1324.
53. **Nabhan A.F., Rabie N.H.** Isosorbide mononitrate versus alendronate for postmenopausal osteoporosis // *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 2008. Dec. Vol. 103(3). P. 213–216.
54. **Pouwels S., Lalmohamed A., van Staa T. et al.** Use of organic nitrates and the risk of hip fracture: a population-based case-control study // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2010. Apr. Vol. 95(4). P. 1924–1931.
55. **Dzhanashia P.Kh., Zhiliaev E.V., Glazunov A.V. et al.** The antianginal efficacy of calcium antagonists in men and women at 60 and older. Approaches to predicting the effect of the preparations // *Ter. Arkh.* 1994. Vol. 66(10). P. 75–79.
56. **Dominguez-Rodriguez A., Fard S.S., Abreu-Gonzalez P. et al.** Randomised, double-blind, placebo-controlled trial of ivabradine in patients with acute coronary syndrome: effects of the If current inhibitor ivabradine on reduction of inflammation markers in patients with acute coronary syndrome—RIVIERA trial study design and rationale // *Cardiovasc. Drugs. Ther.* 2009. Jun. Vol. 23(3). P. 243–247.
57. **Ridker P.V. et al.** A randomized trial of low dose aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease in women // *New Eng. J. Med.* 2005. Vol. 325 (13). P. 1293–1304.
58. **Cavallari L.H.** Sex Difference in the Antiplatelet Effect of Aspirin in Patients with Stroke // *The Annals of Pharmacotherapy.* 2005. Vol. 40, N5. P. 812–817.
59. **Berger J.S., Bhatt D.L., Cannon C.P. et al.** The Relative Safety and Efficacy of Clopidogrel in Women and Men: Meta-Analysis of 79,613 Patients Enrolled in CREDO, CURE, CLARITY-TIMI 28, COMMIT, and CHARISMA // *Circulation.* 2007. Vol. 116 (II). P. 483–489.
60. **Bandyopadhyay S., Bayer A.J., O'Mahony M.S.** Age and gender bias in statin trials // *QJM: An International Journal of Medicine.* 2001. Vol. 94. P. 127–132.
61. **Luzier A.B., Killian A., Wilton J.H. et al.** Gender-related effects on metoprolol pharmacokinetics and pharmacodynamics in healthy volunteers // *Clin. Pharmacol. Ther.* 1999. Dec. Vol. 66(6). P. 594–601.
62. **Eisenberg T., Wells M.T.** Statins and adverse cardiovascular events in moderate-risk females: a statistical and legal analysis with implications for FDA preemption claims // *J. Empirical. Legal. Stud.* 2008. Vol. 5. P. 507–550.

63. Grady D., Chaput L., Kristof M. Results of systematic review of research on diagnosis and treatment of coronary heart disease in women. Evidence Report/Technology Assessment No. 80 // AHRQ Publication. 2003. May. N 03-0035.
64. Petretta M., Costanzo P., Perrone-Filardi P., Chiariello M. Impact of gender in primary prevention of coronary heart disease with statin therapy: a meta-analysis // Int. J. Cardiol. 2008. Vol. 3. P. 23-28.
65. Walsh J.M., Pignone M. Drug treatment of hyperlipidemia in women // JAMA. 2004. Vol. 291. P. 2243-2252.
66. Sever P.S., Poulter N.R., Dahlöf B. et al. the ASCOT investigators: Reduction in cardiovascular events with atorvastatin in 2,532 patients with Type 2 diabetes // Diabetes Care. 2005. Vol. 28. P. 1151-1157.
67. Abramson J., Wright J.M. Are Statins Useful in Women and Older People? // The Lancet. 2008. Vol. 369, Issue 9557. P. 168-169.
68. Ridker P.M., Danielson E., Francisco A.H. Rosuvastatin to Prevent Vascular Events in Men and Women with Elevated C-Reactive Protein // New Eng. J. Med. 2008. Vol. 21, November 20, Vol. 359. P. 2195-2207.
69. Hague W., Forder P., Simes J. et al. Effect of pravastatin on cardiovascular events and mortality in 1516 women with coronary heart disease: results from the Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease (LIPID) study // Am. Heart J. 2003. Apr. Vol. 145(4). P. 643-651.
70. LaRosa J.C., He J., Vupputuri S. Effect of Statins on Risk of Coronary Disease. A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials // JAMA. 1999. Vol. 282. P. 2340-2346.
71. Wilt T.J., Bloomfield H.E., MacDonald et al. Effectiveness of Statin Therapy in Adults With Coronary Heart Disease // Arch. Intern. Med. 2004. Vol. 164. P. 1427-1436.
72. Sacks F.M., Pfeffer M.A., Moye L.A. et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators // New Engl. J. Med. 1996. Oct. 3. Vol. 335(14). P. 1001-1009.
73. Karp I., Chen S.F., Pilote L. Sex differences in the effectiveness of statins after myocardial infarction // CMAJ. 2007. Jan. Vol. 30, N 176 (3). P. 1503-1507.
74. Dale K.M., Coleman C.I., Shah S.A. et al. Impact of gender on statin efficacy // Curr. Med. Res. Opin. 2007. Mar. Vol. 23(3). P. 565-574.
75. Enriquez J.R., Pratap P., Zbilut J.P. et al. Women tolerate drug therapy for coronary artery disease as well as men do, but are treated less frequently with aspirin, beta-blockers, or statins // Gend. Med. 2008. Mar. Vol. 5(1). P. 53-61.
76. Lahoz C., Mantilla T., Taboada M. et al. Gender differences in evidence-based pharmacological therapy for patients with stable coronary heart disease // Int. J. Cardiol. 2008. May 15. [Epub ahead of print]
77. Barrett-Connor E., Goodman-Gruen D. Prospective study of endogenous sex hormones and fatal cardiovascular disease in postmenopausal women // BMJ. 1995. Vol. 311. P. 1193-1196.
78. Cauley J.A., Gutai J.P., Glynn N.W. et al. Serum estrone concentrations and coronary artery disease in postmenopausal women // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 1994. Vol. 14. P. 14-18.
79. Clarkson T.B. Estrogen effects on arteries vary with stage of reproductive life and extent of subclinical atherosclerosis progression // Menopause. 2007. May-Jun. Vol. 14(3), Pt 1. P. 373-384.
80. Domburg R.T., Klootwijk P., Decckers J.W. et al. The Cardiac Injury Score as a Predictor for Long Term Mortality in Survivors of Myocardial Infarction // Eur. Heart J. 1998. Vol. 19. P. 1034-1041.

**DIAGNOSTIC AND TREATMENT FEATURES OF ISCHEMIC HEART DISEASE IN WOMEN
STATE INSTITUTE «THE INSTITUTE OF THERAPY NAMED AFTER L.T. MALOY OF UAMS»**

V.I. Volkov, A.S. Isayeva

The overview summarizes modern data concerning ischemic heart disease in women. Diagnostic and therapy features of disease are considered from the gender medicine points of view. Not only theoretical data are given in the paper, but also their clinical practical possible use.

Keywords: ischemic heart disease, women, diagnosis, treatment

Статья поступила 2 апреля 2011 г.