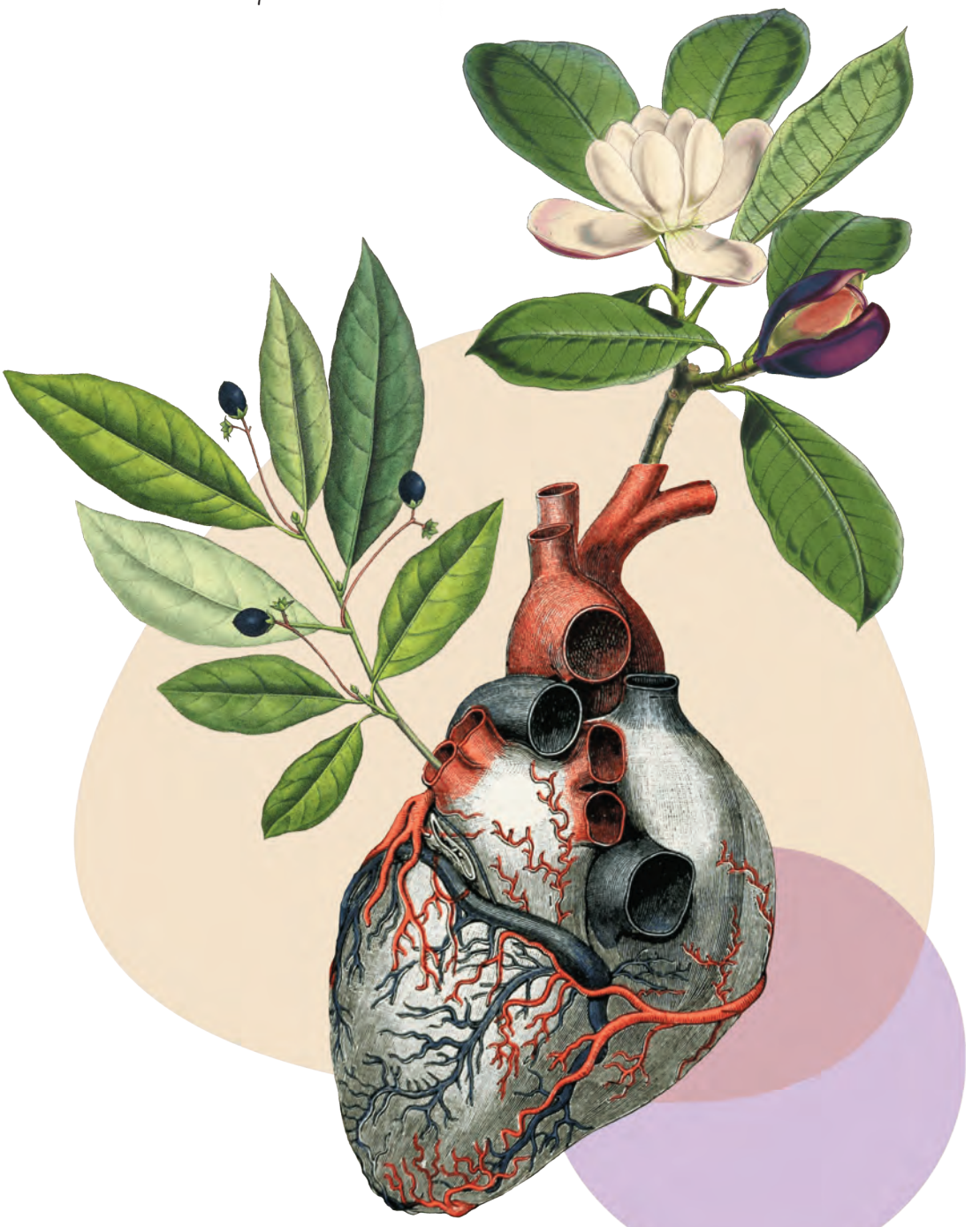


ДРУГОЕ ДЕЛО



Автор:
Михаил Юрьевич Гиляров,
врач-кардиолог, д.м.н., профессор

НЕКОТОРЫЕ ОСОБЕННОСТИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ЖЕНЩИН

Несмотря на то, что на обывательском уровне различия между мужчинами и женщинами вполне очевидны, гендерный фактор нередко упускается из виду, когда речь заходит о диагностических и лечебных подходах при различных заболеваниях. С одной стороны, не стоит объяснять необычное течение заболевания или нестандартные его клинические проявления лишь фразой: «Что вы хотите? Это же женщины». С другой стороны, как ни банально это звучит, стоит помнить о различиях в физиологии мужского и женского организма.

Биологические различия между полами определяются генетическими, эпигенетическими и гормональными факторами. Несмотря на всю внешнюю их очевидность, многие вещи остаются до конца неясными. Эти биологические различия возрастают на фоне социокультурных факторов, таких как питание, условия труда и образ жизни.

Невзирая на усилия, предпринимаемые в последние годы, женщины по-прежнему недостаточно представлены в клинических испытаниях. Более того, даже доклинические исследования проводятся, как правило, на животных мужского пола. Кормящие же и беременные женщины не участвуют в клинических исследованиях практически никогда, потому знания об этой категории пациенток еще более ограничены.

В этом коротком обзоре я постараюсь осветить различия, которые важны в диагностике и лечении некоторых сердечно-сосудистых заболеваний.

АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ

Распространенность артериальной гипертензии (АГ) среди мужчин и женщин несколько различается. Так, согласно данным американского бюллетеня по статистике сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и инсульта, за 2021 год среди лиц старше 20 лет АГ выявлялась у 51,7% мужчин и 42,8% женщин. При этом женщины чаще, чем мужчины, осведомлены о своем заболевании, чаще принимают антигипертензивные препараты и артериальное давление (АД) у них лучше контролируется.

Одним из факторов риска развития АГ у женщин является наличие повышенного АД во время беременности и/или наличие преэклампсии. У женщин, имевших гестационную АГ или преэклампсию, риск последующего развития АГ повышается в 2,8 и 2,2 раза соответственно [1].

Особенностью АГ у женщин является более крутое, чем у мужчин, нарастание уровня АД с возрастом, то есть АГ протекает тяжелее. Кроме этого, сердечно-сосудистые осложнения, связанные с АГ у женщин, возникают при меньшем уровне АД и в целом риск их развития у женщин выше. Так, в нескольких популяционных исследованиях было показано, что риск развития инфаркта миокарда у женщин с АГ выше, чем у мужчин. Причем этот риск до-

стоверно выше у женщин даже с незначительно повышенным уровнем АД. Есть данные и о том, что на фоне АГ у женщин в большей степени повышается риск развития инсульта и гипертрофии левого желудочка.

В целом пороговый уровень АД, при котором повышается риск развития ССЗ, у женщин ниже, чем у мужчин, и, соответственно, следует прилагать большие усилия для его достижения. При этом в исследовании SPRINT, в котором была показана польза агрессивного снижения АД ниже 120 мм рт. ст. по сравнению со 140 мм рт. ст., результаты у мужчин и женщин достоверно не различались. Правда, следует отметить, что, как и в других исследованиях, число женщин составляло лишь около одной трети.

Кроме того, у женщин, страдающих АГ, чаще развиваются нежелательные явления на фоне приема антигипертензивных средств (за исключением антагонистов минералокортикоидных рецепторов). Например: гипонатриемия, гипокалиемия и нарушения ритма сердца при приеме диуретиков, отеки при приеме антагонистов кальция, кашель на фоне приема ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) [2].

Если оценивать эффективность антигипертензивных средств в зависимости от пола, то у женщин снижение АД на фоне приема β-адреноблокаторов и блокаторов кальциевых каналов более выражено, чем у мужчин, хотя и не приводит к более выраженному снижению сердечно-сосудистых осложнений. В целом данные исследований не дают оснований для различий в подходах в лечении АГ у мужчин и женщин с точки зрения выбора лекарственных средств. Исключение составляют лишь β-адреноблокаторы, которые могут вызвать эректильную дисфункцию у мужчин, и спиронолактон, на фоне применения которого у мужчин может развиваться гинекомастия.

ИШЕМИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ СЕРДЦА

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) и острый коронарный синдром (ОКС) у женщин имеют свои особенности течения и клинических проявлений. Отмечено, что у женщин ОКС нередко распознается поздно, что приводит к задержкам в оказании медицинской помощи. ИБС у женщин развивается в более позднем возрасте, чем у мужчин. Ввиду этого пациентки с ИБС чаще имеют сопутствующую патологию, в частности сахарный диабет (СД) и хроническую болезнь почек (ХБП).

ИБС традиционно связывают с обструктивным атеросклеротическим поражением коронарных артерий, однако у женщин намного чаще, чем у мужчин, выявляются объективные признаки ишемии без подтверждения обструкции коронарного русла (ишемия без обструкции коронарных артерий, или INOCA). При этом женщины чаще мужчин предъявляют жалобы на боль в груди. Ишемические боли у женщин чаще носят атипичный характер, то есть не канонически локализуются за грудиной, а возникают под лопаткой, в левой руке или в нижней челюсти.

ПАЦИЕНТКИ С ИБС ЧАЩЕ ИМЕЮТ СОПУТСТВУЮЩУЮ ПАТОЛОГИЮ, В ЧАСТНОСТИ САХАРНЫЙ ДИАБЕТ И ХРОНИЧЕСКУЮ БОЛЕЗНЬ ПОЧЕК

ИБС у женщин до наступления менопаузы выявляется достаточно редко, однако в постменопаузальном периоде ее встречаемость у женщин стремительно нарастает и практически сравнивается с таковой у мужчин.

Факторы риска, меняющиеся с возрастом у мужчин и женщин, различаются. У женщин с инфарктом миокарда (ИМ) чаще наблюдается депрессия, АГ, сахарный диабет и ожирение. Риск развития ИМ у женщин с СД и АГ выше, чем у мужчин, имеющих эти заболевания. Кроме того, у женщин с ИМ с подъемом сегмента ST вдвое чаще выявляется ХБП.

Помимо этого, имеются и факторы риска развития ОКС, специфичные только для женщин. Так, при беременности возрастает риск развития диссекции коронарных артерий, после наступления менопаузы – риск развития ИМ, который также увеличивается на фоне приема высоких доз эстрогенов [3].

Имеющиеся калькуляторы риска развития неблагоприятных коронарных событий хуже предсказывают их развитие у женщин, особенно у молодых, поэтому ряд авторов реко-

мендует дополнять оценку риска с помощью шкал, измерением количества коронарного кальция с помощью компьютерной томографии, что значительно улучшает возможности прогноза.

Имеются различия и в патогенезе ОКС между женщинами и мужчинами. У женщин чаще развивается эрозия бляшки, а не ее разрыв, чаще выявляется спазм коронарных артерий и их спонтанная диссекция (особенно у беременных). Также у женщин наблюдается более высокая реактивность тромбоцитов и они имеют достоверно более высокий уровень фибриногена, выше у них и уровень маркеров воспаления.

Другой особенностью патогенеза ИБС у женщин является более частое выявление микроангиопатии коронарных артерий и более низкий резерв коронарного кровотока [4].

Все эти факторы ведут к недооценке вероятности наличия ИБС у женщин, как следствие, женщинам с ОКС коронароангиография выполняется на 14% реже, чем мужчинам, согласно данным Датского национального регистра ОКС.

Несмотря на различия в реактивности тромбоцитов и уровне протромбогенных факторов, современные рекомендации не содержат специфических для женщин подходов к назначению антитромбоцитарных препаратов. При этом было показано, что назначение клопидогрела снижает риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий на 24% у мужчин и лишь на 7% у женщин. В большей степени снижает риск этих событий у мужчин и прасугрел.

При назначении липидснижающей терапии у женщин реже достигается целевой уровень холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛПНП). На фоне применения статинов у мужчин риск развития сердечно-сосудистых осложнений снижается на 21%, а у женщин – на 16%.

В метаанализе, посвященном эффективности чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ) и стентирования коронарных артерий при ОКС, было показано, что у женщин выше риск осложнений как в ранние сроки наблюдения, так и в отдаленном периоде, в том числе достоверно выше смертность. Кроме этого, риск развития сердечной недостаточности (СН) после перенесенного ИМ у женщин выше, а прогноз при ней хуже, чем у мужчин [5].

У женщин чаще наблюдаются осложнения в месте пункции артерии при выполнении ЧКВ, лучевой доступ у них технически более труден вследствие меньшего диаметра артерии, а частота ее спазма и постпункционной окклюзии выше.

Женщины имеют и меньший диаметр коронарных артерий, они более извиты, чем у мужчин, что может создавать технические трудности при проведении инструментов и имплантации стента. Кроме этого, малый диаметр артерий и более высокий риск рестеноза повышают требования к точности подбора диаметра стента.

Аортокоронарное шунтирование (АКШ) у женщин также имеет ряд своих особенностей. Женщины, направляемые на АКШ, в среднем на 10 лет старше, чем мужчины, и имеют больше сопутствующих заболеваний, а меньший диаметр артерий сопряжен с большими трудностями при наложении шунтов. Все это ведет к повышенному на 70% риску смерти у женщин после АКШ по сравнению с мужчинами, кроме того, женский пол является независимым предиктором смерти после АКШ.

У ЖЕНЩИН МЕНЬШИЙ ДИАМЕТР КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ И ОНИ БОЛЕЕ ИЗВИТЫ, ЧЕМ У МУЖЧИН, ЧТО СОЗДАЕТ ТРУДНОСТИ ПРИ ИМПЛАНТАЦИИ СТЕНТА

И наконец, как и во многих других случаях, в клинических испытаниях, посвященных АКШ, женщины представлены в значительно меньшей мере, чем мужчины (17% против 83%), что создает трудности в экстраполяции их результатов на женскую популяцию.

Подводя итог данного раздела, можно заключить, что ИБС у женщин хуже диагностируется и хуже лечится, чем у мужчин, а основные данные об этом заболевании получены в ходе клинических испытаний, в которых женщины были в значительном меньшинстве [3].

НАРУШЕНИЯ РИТМА СЕРДЦА

Между женщинами и мужчинами имеются существенные различия в электрофизиологических свойствах миокарда, которые могут

оказывать влияние на риск возникновения аритмий и их прогноз.

Женщины имеют более короткие интервалы AH и HV и более короткий эффективный рефрактерный период АВ-узла, вследствие чего на ЭКГ у них регистрируется более короткий интервал PQ и меньшая продолжительность комплекса QRS, а вот интервал QT у них длиннее, чем у мужчин. При этом в среднем частота сердечных сокращений (ЧСС) у женщин выше, чем у мужчин. Все это делает женщин более предрасположенными к развитию АВ-узловой реципрокной тахикардии, к возникновению тахикардии типа «пируэт», но менее склонными к развитию желудочковых аритмий на фоне ишемии [6].

Если говорить о брадиаритмиях, то женщины несколько в большей степени, чем мужчины, склонны к развитию дисфункции синусового узла, но им реже имплантируют кардиостимуляторы. При этом частота осложнений после данного вмешательства у женщин выше.

по данным регистров, женщины на 30% реже получают антикоагулянтную терапию при любых значениях шкалы CHA2DS2-VASc.

Проаритмические побочные эффекты на фоне приема антиаритмических препаратов у женщин возникают чаще, что связано с большей продолжительностью интервала QTc у них. Так как женщины с ФП в среднем старше мужчин и чаще имеют сопутствующую патологию, процедура радиочастотной аблации у них выполняется реже, а рецидивы ФП после нее у них наблюдаются чаще.

Риск развития внезапной смерти у женщин ниже, чем у мужчин, во всех возрастных группах, и у женщин причины внезапной смерти реже связаны с ишемией. Желудочковые нарушения ритма у женщин чаще возникают в выносящем тракте левого желудочка, а у мужчин они чаще фасцикулярные.

Данные клинических испытаний и регистров демонстрируют различное течение нарушений

У ЖЕНЩИН РИСК РАЗВИТИЯ ВС НИЖЕ, ЧЕМ У МУЖЧИН, ВО ВСЕХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУППАХ, И У ЖЕНЩИН ПРИЧИНЫ ВС РЕЖЕ СВЯЗАНЫ С ИШЕМИЕЙ

АВ-узловая реципрокная тахикардия чаще развивается у женщин, в то время как у мужчин чаще выявляют дополнительные пути проведения и связанные с ними АВ-тахикардии. Клинические проявления наджелудочковых тахикардий у женщин более выражены, но при этом АВ-тахикардии у них диагностируются хуже и им реже выполняют процедуру радиочастотной аблации.

Фибрилляция предсердий (ФП) распространена среди женщин в меньшей степени, чем среди мужчин, но смертность, связанная с ФП, выше у женщин. Женщины с ФП, как правило, старше, чаще страдают АГ, патологией клапанов сердца и СН, особенно с сохраненной фракцией выброса.

Женский пол является немодифицируемым фактором, повышающим риск развития ишемического инсульта и системных эмболий при наличии других факторов риска (АГ, СД, сердечная недостаточность и т.п.), и входит в шкалу оценки риска инсульта CHA2DS2-VASc. Инсульт, возникающий у женщин на фоне ФП, как правило, более тяжелый и имеет худший прогноз, чем у мужчин. Вызывает удивление, что при этом, ритма у мужчин и женщин. Тем не менее специфические рекомендации по диагностике и лечению этой патологии у женщин в большинстве случаев отсутствуют, за исключением подходов к тромбопрофилактике при ФП. Требуются дальнейшие усилия по выяснению различий в электрофизиологических механизмах возникновения аритмий у мужчин и женщин, которые могли бы изменить лечебные подходы. До сих пор до конца непонятно, почему женский пол повышает риск развития инсульта при ФП, и не до конца ясна роль СН с сохраненной фракцией выброса в развитии ФП именно у женщин.

СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

Большинство факторов риска развития СН одинаковы для мужчин и женщин, хотя риск ее возникновения на фоне АГ, СД или ожирения у женщин выше. В то же время существуют факторы риска развития СН, характерные только для женщин, в частности это патология беременности (АГ, гестационный СД, преэклампсия, перипартальная кардиомиопатия) и раннее наступление менопаузы.

Характер течения СН у женщин отличается от такового у мужчин: у женщин вдвое чаще развивается СН с сохраненной ФВ (СНсФВ). Хотя имеется целый ряд гипотез, объясняющих этот феномен особенностями анатомии сердца у женщин, иным, более выраженным влиянием АГ и СД на формирование диастолической дисфункции у них, влиянием генетических и гормональных факторов, а также большей склонностью женского организма к развитию воспаления, точного объяснения этому феномену нет [7].

Напротив, СН с низкой фракцией выброса левого желудочка (СНнФВ) достоверно чаще возникает у мужчин, что связано в целом с большей распространенностью среди них коронарной патологии и инфаркта миокарда – главной причины развития этого типа СН. Специфически женские причины развития СНнФВ это перипартальная кардиомиопатия, антрациклиновая кардиомиопатия при лечении рака молочной железы и кардиомиопатия такоцубо, которая хотя и не является чисто женским заболеванием, но значительно чаще развивается именно у женщин.

ХАРАКТЕР ТЕЧЕНИЯ СН У ЖЕНЩИН ОТЛИЧАЕТСЯ ОТ ТАКОВОГО У МУЖЧИН: У ЖЕНЩИН ВДВОЕ ЧАЩЕ РАЗВИВАЕТСЯ СН С СОХРАНЕННОЙ ФВ

В настоящее время медикаментозная терапия СНнФВ включает в себя диуретики, β-адреноблокаторы, антагонисты минералокортикоидов, иАПФ или блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА), а лучше БРА в сочетании с неприлизином, и ингибиторы SGLT2 (препараты перечислены не в порядке важности или в порядке назначения, а произвольно).

При этом имеются существенные гендерные различия в фармакокинетике и фармакодинамике этих препаратов. Так, концентрация в плазме крови иАПФ, БРА и β-адреноблокаторов у женщин с СН в 2–2,5 раза выше, чем у мужчин, и у женщин в ответ на прием той же дозы β-адреноблокатора ЧСС и АД снижаются в большей степени.

У мужчин наблюдается прямая связь между снижением смертности и частотой госпитализаций с достижением пиковой дозы препаратов, указанной в рекомендациях. У женщин же максимальное снижение частоты нежелательных исходов СН наблюдается при достижении дозы в 50–60% от целевой для β-блокаторов и 40–60% для иАПФ и БРА [7], а в исследовании PARAGON-HF у женщин наблюдался больший лечебный эффект на фоне применения комбинированного препарата, содержащего неприлизина сакубитрил и валсартан [8]. Обратный результат был показан в исследовании DIG, где у женщин вследствие более высокой концентрации дигоксина смертность и частота осложнений были выше.

В использовании немедикаментозных методов лечения СН наблюдается значительная гендерная диспропорция: по данным регистров, мужчинам чаще, чем женщинам, имплантируют кардиовертеры-дефибрилляторы и ресинхронизирующие устройства даже после коррекции данных по риску развития внезапной смерти и тяжести СН, хотя у женщин наблюдается лучший эффект от ресинхронизирующей терапии.

Если говорить о прогнозе, то у женщин симптоматика СН выражена больше и их качество жизни страдает в большей степени, но смертность при СН у них ниже [8].

Как и в других отраслях кардиологии, в изучении СН требуются усилия по выявлению гендерных особенностей течения заболевания, а для этого процент женщин, включаемых в клинические исследования по СН, должен быть увеличен до пропорции их в общей популяции.

Подводя итог этого краткого обзора, можно заключить, что изучение половых различий является важным вопросом на пути к прецизионной и персонализированной медицине (да простят меня читатели за эти несколько истершиеся от частого употребления слова). Оказание индивидуальной медицинской помощи требует осведомленности о влиянии пола как на состояние здоровья, так и на течение различных заболеваний, а лечение должно осуществляться с учетом информации о различиях между мужчинами и женщинами. И эти различные подходы уже сейчас должны быть отражены в рекомендациях на основе имеющейся информации.

J Am Coll Cardiol. 2022 Apr 19;79(15):1530–1541. doi: 10.1016/j.jacc.2022.02.013.

ДРУГОЕ ДЕЛО

1. Connelly PJ, Currie G, Delles C. Sex Differences in the Prevalence, Outcomes and Management of Hypertension. Curr Hypertens Rep. 2022 Jun;24(6):185–192. doi: 10.1007/s11906–022–01183–8.
2. Gerdts E, Sudano I, Brouwers S, Borghi C, Bruno RM, Ceconi C, et al. Sex differences in arterial hypertension. Eur Heart J. 2022 Dec 7;43(46):4777–4788. doi: 10.1093/eurheartj/ehac470.
3. Gaudino M, Di Franco A, Cao D, Giustino G, Bairey Merz CN, Fremes SE, et al. Sex-Related Outcomes of Medical, Percutaneous, and Surgical Interventions for Coronary Artery Disease: JACC Focus Seminar 3/7. J Am Coll Cardiol. 2022 Apr 12;79(14):1407–1425. doi: 10.1016/j.jacc.2021.07.066.
4. Davis E, Gorog DA, Rihal C, Prasad A, Srinivasan M. «Mind the gap» acute coronary syndrome in women: A contemporary review of current clinical evidence. Int J Cardiol. 2017 Jan 15;227:840–849. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.10.020.
5. Mehta PK, Bess C, Elias-Smale S, Vaccarino V, Quyyumi A, Pepine CJ, Bairey Merz CN. Gender in cardiovascular medicine: chest pain and coronary artery disease. Eur Heart J. 2019 Dec 14;40(47):3819–3826. doi: 10.1093/eurheartj/ehz784.
6. Amuthan R, Curtis AB. Sex-Specific Considerations in Drug and Device Therapy of Cardiac Arrhythmias: JACC Focus Seminar 6/7. J Am Coll Cardiol. 2022 Apr 19;79(15):1519–1529. doi: 10.1016/j.jacc.2021.11.066.
7. Arcopinto M, Valente V, Giardino F, Marra AM, Cittadini A. What have we learned so far from the sex/gender issue in heart failure? An overview of current evidence. Intern Emerg Med. 2022 Sep;17(6):1589–1598. doi: 10.1007/s11739–022–03019–4.
8. Khan SS, Beach LB, Yancy CW. Sex-Based Differences in Heart Failure: JACC Focus Seminar 7/7.