

© Петров Е. Е., Казаков Ю. М., Треумова С. И., Бурмак Ю. Г.

УДК 616.12-005.4-055.2

Петров Е. Е., Казаков Ю. М., Треумова С. И., Бурмак Ю. Г.

НЕКОТОРЫЕ ОСОБЕННОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА У ЖЕНЩИН. ЧАСТЬ 2

Высшее государственное учебное заведение Украины

«Украинская медицинская стоматологическая академия» (г. Полтава)

petrov_jevgen6@mail.ru

Заключительная часть работы является продолжением анализа особенностей лечения ишемической болезни сердца (ИБС) у женщин, начатого в первой части. Мы остановимся наиболее подробно на применении гиполипидемических средств, коснемся также других групп медикаментов (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, блокаторы рецепторов ангиотензина, кардиопротекторы и др.), хирургического лечения ИБС у лиц женского пола, ну и, конечно же, специфического «женского» вопроса — влияния гормонозаместительной терапии (ГЗТ) на ИБС у женщин.

ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

Статины

Также, как и ацетилсалициловая кислота (АСК), статины имеют класс доказательства IA при лечении стабильной стенокардии.

Среди всех методов лекарственной монотерапии ингибиторы ГМГ–КоА–редуктазы (статины) наиболее эффективно снижают как уровень холестерина, так и риск смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) (коронарная смерть, инфаркт миокарда (ИМ), стенокардия и мозговой инсульт). Эти препараты специфически подавляют активность ГМГ–КоА–редуктазы, регулирующей скорость синтеза холестерина (ХС), в результате чего снижается ХС в клетках печени. Вследствие этого увеличивается экспрессия рецепторов к липопротеинам низкой плотности (ЛПНП) на поверхности гепатоцитов, стимулируется захват ими частиц ЛПНП и липопротеинов очень низкой плотности (ЛОНП) из плазмы крови посредством эндоцитоза. Статины снижают также печеночный синтез и секрецию аполипопротеинов (апо) В–100 и липопротеинов с высоким содержанием триглицеридов (ТГ). Снижение сердечно-сосудистых осложнений на фоне приема статинов достигается не только влиянием на уровень ХС, но и противовоспалительным и антитромботическим действием [10].

Известно, что симвастатин и аторвастатин метаболизируются с участием фермента СYP3A4, флувастатин – СYP2C9, у розувастатина и правастатина метаболизм не связан с системой СYP. Установлены гендерные различия в активности СYP3A4 и СYP2C9 [37]; показано, что в целом (без учета незначительных малочисленных оригинальных исследований) плазменные концентрации статинов у женщин выше, чем у мужчин. С учетом различий в концентрации статинов в плазме крови у мужчин и женщин риск развития побочных эффектов на

лекарственные средства у женщин выше [23,35] (хотя при этом нет рекомендаций по снижению дозы препаратов у женщин!).

Несмотря на наличие тесной связи между уровнем липидов и ИБС у женщин [26], исследования по вопросу профилактики ИБС не включали в достаточном количестве лиц женского пола или не анализировали результаты отдельно для женщин. И лишь в последние годы этот пробел в некоторой степени восполняется [5], но преимущественно в вопросах вторичной профилактики.

Роль статинов во вторичной профилактике подтверждена многочисленными исследованиями: 4S (Scandinavian Simvastatin Survival Study); CARE (Cholesterol and Recurrent Events trial); HPS (Heart Protection Study); UCSF-SCOR (University of California San Francisco – Specialised Center of Research); HERS (Heart and Estrogen/progestin Replacement Study) и другими.

Так, например, исследование 4S показало существенное снижение количества реинфарктов и новых сердечно-сосудистых событий у женщин, принимавших симвастатин [49]. Однако, следует отметить, что группа женщин в исследовании была небольшой (420 женщин), и это делает оценку результатов затруднительной.

Установлено, что снижение содержания в сыворотке общего холестерина (ОХС) и ХС ЛПНП при применении сопоставимых доз симвастатина было более выраженным у лиц женского пола [39]. Исследование EXCEL не выявило половых различий у мужчин и женщин по влиянию ловастатина на уровень ХС ЛПНП, ТГ и ХС липопротеинов высокой плотности (ЛПВП).

Пятилетнее двойное слепое исследование CARE показало, что фармакологическое снижение уровня ХС может иметь благоприятное влияние у перенесших ИМ мужчин и женщин с нормальным уровнем ХС [19]. Результаты этого исследования (576 женщин принимало правастатин) показали необходимость агрессивного снижения уровня липидов у лиц женского пола после ИМ.

Исследование HPS (включено свыше 20 тысяч пациентов среди которых более 5 тысяч женщин) изучало эффективность симвастатина для профилактики коронарных и других событий у людей с повышенным риском (артериальная гипертензия, сахарный диабет, ИБС) [29,32]. Оно показало положительное влияние симвастатина во всех категориях обследованных (независимо от возраста, пола, уровня ХС). Хотя эффективность

препарата у жінок по порівнянню з чоловіками оказалась більшою, статистичною достовірності не відмічено. Дослідження HPS підтверджує цілесобразність застосування статинів у жінок з метою первинної профілактики ІБС і при нормальних цифрах ХС [32].

При аналізі результатів спостереження 6800 жінок в віці старше 60 років, учасниць в дослідженні JUPITER було показано, що антигіперліпидемічний препарат розувастатин знижує ризик серцево-судинних подій на 46% по порівнянню з плацебо у пацієнток групи ризику без виявлених ССЗ [38].

Результати дослідження CORONA (Controlled Rosuvastatin Multinational Trial in Heart Failure) показали, що застосування розувастатину по порівнянню з плацебо приводило до зменшення числа госпіталізацій по приводу ускладнень ССЗ [42], а також до ефективного зниження концентрації ХС ЛПНП і високохочувствительних фракцій С-реактивного білка (СРБ) в крові [36].

По даним Л.І. Дворецкого з соавт. [10], 3-річне спостереження за жінками з ІБС, отримавшим терапію статинами (преимущественно розувастатин – «Мертеніл») установило достовірно меншу частоту розвитку ІМ (11% проти 40%), прогресування хронічної серцевої недостатності (ХСН) (22% проти 50%), більш низькі цифри артеріального тиску (АД) – систолічного (138 мм рт. ст. проти 147 мм рт. ст.), діастолічного (82 мм рт. ст. проти 96 мм рт. ст.), більш низький рівень ОХС (4,2 ммоль/л проти 6,5 ммоль/л), і більш низькі показники глікемії у більшості з цукровим діабетом – (5,1 ммоль/л проти 6,7 ммоль/л).

Немало даних вказують на те, що естрогени і статини мають досить схожі ефекти не тільки на ліпідний спектр крові, але і на інші наслідки естрогенної недостатності, наприклад, остеопороз [2]. Крім того, є спостереження про сумарний ефект цих двох класів препаратів по впливу на показники ліпідного обміну [29].

Однак, незважаючи на представлені доказательства позитивних наслідків застосування статинів у жінок з ІБС, частота їх призначення жінкам залишається низкою по порівнянню з чоловіками, однозначного пояснення чому до сих пор немає. В останні роки, правда, з'явилися роботи стосовно негативних наслідків застосування статинів у осіб жіночої статі (раніше за все, старших вікових груп). Є інформація, що статини збільшують ризик розвитку діабету у жінок середнього віку і похилих [22], після їх застосування зростає агресія – особливо у жінок старше 45 років [24]. Деякі вчені вважають, що жінки отримують меншу користь, ніж чоловіки, від застосування статинів як засобів вторинної профілактики ССЗ [25], одночасно визнаючи препарати невід'ємною частиною вторинної профілактики ССЗ і вzywаючи до необхідності проведення дальніших досліджень,

дифференційованих по статевій ознаці, для підрахунку ризиків і користі від застосування статинів.

В наші часи відкритим залишається питання про стан і можливість корекції порушень ліпідного обміну у жінок репродуктивного віку. Якщо у жінок високого коронарного ризику як засобів вибору використовуються статини, то в групі жінок низького і середнього коронарного ризику їх призначення повинно бути більш обережним, особливо з урахуванням частого зустрічаються гіпертригліцеридемії. Слід також враховувати, що постійне дотримання гіпохолестеринемічних, а нерідко і гіпокалорійних дієт вимагає певних волевих зусиль, економічних можливостей, крім того, ці продукти не завжди доступні. З цієї точки зору великий інтерес викликають препарати, що містять високоочищені **омега-3 поліненасичені жирні кислоти** (омега-3ПНЖК) [9]. В дослідженнях по первинній і вторинній профілактиці ССЗ встановлено, що прийом омега-3 ПНЖК зменшує в крові фосfolіпідів, ОХС, ХС ЛПНП, активно знижує рівень ТГ, інгібує окислення модифікованих ЛПНП, тем самим запобігаючи пошкодженню ендотелію і зупиняючи атерогенез, зменшує клінічні симптоми ІБС [8,14,27]. Показано позитивний вплив препарату на зменшення ризику смерті, во багато умовлене його аритмогенним ефектом [34]. Є інформація про покращення прогнозу при застосуванні омега-3 ПНЖК в гострому періоді ІМ в більшій ступені у жінок. Прийом омега-3 ПНЖК безпечний, не викликає тератогенного і ембріотоксичного дійства і можливо у жінок різних вікових груп, в тому числі і в репродуктивному періоді [9]. Однак переконливих даних про статеві особливості цього лікарського засобу поки немає [3].

ІНГІБИТОРИ АНГІОТЕНЗІНПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА (ІАПФ)

Як відомо, нерідко ІБС поєднується з такими захворюваннями, як гіпертонічна хвороба (ГБ) і цукровий діабет (СД). В цих випадках, а також при наявності СН, рекомендовано призначення ІАПФ (клас доказальності ІА).

Виявлено, що активність АПФ у жінок до менопаузи нижче, ніж у осіб, що перебувають в менопаузальному періоді [1], а при використанні ГЗТ ці відмінності нівелюються [18]. Фармакокінетичні статеві відмінності для каптоприлу і лізиноприлу не були виявлені, в відмінності від рамиприлу (спостерігається його більш висока концентрація в плазмі жінок) [29]. Результати зменшення АД порівняннє у пацієнтів обоєї статі. Дослідження HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation Study), EUROPA (EUROpean trial On reduction of cardiac events with Perindopril instable coronary Artery disease) і PEACE (Prevention of Events with Angiotensin Converting Enzyme Inhibition) показали зменшення коронарних подій у пацієнтів і відсутність статистично значимих статевих відмінностей [6].

В исследовании CONSENSUS (Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study) впервые установлены гендерные различия при назначении ИАПФ в их влиянии на отдаленный прогноз. Так, снижение смертности при СН с III-IVФК по NYHA через 6 месяцев отмечалось лишь у 6% женщин, но у 51% мужчин [41].

Есть информация о более частом развитии побочных эффектов у женщин, в частности, кашля (соотношение примерно 7:3) [16], другие работы сообщают об отсутствии половых отличий в частоте побочных эффектов (в частности, кашля и ангионевротического отека) [18].

БЛОКАТОРЫ РЕЦЕПТОРОВ АНГИОТЕНЗИНА (БРА)

В альтернативном плане по отношению к ИАПФ пациентам может быть рекомендован прием БРА. В настоящее время особый интерес вызывает потенциальная возможность назначения БРА в качестве препаратов, уменьшающих проявления застойной СН. При длительно текущей хронической СН происходит частичная смена пути превращения ангиотензина I в ангиотензин II с системного (с помощью АПФ) на химазный (происходящий непосредственно в тканях); при этом отсутствует субстрат для работы обязательных в данном случае ИАПФ, и желаемого от лечения эффекта можно не достигнуть. В этой связи БРА представляют особый интерес в качестве препаратов для лечения хронической СН, эффективность которых доказана в таких исследованиях, как CHARM (Candesartan in Heart failure Assessment of Reduction in Mortality), Val-HeFT (Valsartan Heart Failure Trial), VALUE (Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation) [41]. *Отмечено их позитивное влияние на показатели смертности.*

Важной особенностью, позволяющей с успехом применять препараты этой группы у женщин, является их метаболическая нейтральность. БРА не влияют на обмен липидов, не вызывают (подобно блокаторам b-адренорецепторов) гипергликемии. У пациентов с СД возможно их применение без риска развития гипогликемических состояний [47].

Некоторые представители БРА (лозартан, кандесартан и др.) взаимодействуют с аспирином (в отличие от ИАПФ), хорошо взаимодействуют с диуретиками, периферическими вазодилататорами (исследование ELITE, 1997 г.), что делает их использование у женщин с ИБС перспективным [9].

Однако, следует заметить, что информация относительно гендерных особенностей фармакокинетики рассматриваемых препаратов отсутствует.

КАРДИОПРОТЕКТОРЫ И ДРУГИЕ СРЕДСТВА

В последнее время отмечен интерес к цитопротективному направлению в лечении ССЗ. **Триметазидин** в комбинации с антиангинальными средствами уменьшает количество приступов стенокардии и потребность в приеме нитроглицерина, достоверно увеличивает продолжительность физической нагрузки и время до появления депрессии сегмента ST на ЭКГ. В ряде рандомизированных клинических исследований

показана большая эффективность комбинации триметазидина с антиангинальными препаратами гемодинамического действия. Доказана высокая безопасность применения препарата у лиц пожилого возраста (средний возраст 84 года) в течение 1 года терапии. В ходе исследования продемонстрирована высокая клиническая переносимость триметазидина [9].

Анализ результатов исследования ПРИМА выявил сходную эффективность триметазидина MB у мужчин и женщин, а это позволяет рекомендовать данный метаболический миокардиальный цитопротектор всем больным ИБС, в том числе осложненной ХСН, независимо от половых различий [4].

К сегодняшнему дню накопилась доказательная база в подтверждение антиишемического действия препарата **мельдоний**. Препарат оказывает селективное действие именно на ишемизированную зону различных тканей, в том числе и миокарда, практически не влияя на незатронутые ишемией участки (противодействие эффекту обкрадывания) [31]. Исследование фармакодинамики мельдония и накопление соответствующих клинических данных позволяют сегодня говорить о перспективном направлении в использовании данного препарата – а именно с целью лечения коронарогенной ХСН [12]. Следует отметить эффективность использования препарата у женщин в постменопаузальный период. В частности, отмечено сходное с менопаузальной гормональной терапией позитивное влияние на липидный обмен в виде уменьшения атерогенных липидов, что также приводит к уменьшению выраженности климактерического синдрома [13].

Некоторые авторы [11] отмечают важное клиническое значение **L-аргинина** в терапии ИБС у женщин. Эндотелиальная дисфункция является основным механизмом развития и прогрессирования микрососудистой ишемии, поэтому истощение резервов L-аргинина и активности eNOS для этой патологии наиболее характерно. Одной из основных клинических проблем микрососудистой стенокардии (характерной для лиц женского пола) является нетипичный и плохо купируемый стандартными средствами болевой синдром. Ни нитропрепараты ни антагонисты кальция не дают стабильно ожидаемого эффекта при данном виде стенокардии. Кроме того, длительное использование нитропрепаратов при микрососудистой ишемии, кроме низкой эффективности, может привести к прогрессированию стенокардии, поскольку длительное введение экзогенного NO в условиях наблюдающегося при микрососудистой недостаточности активации локального воспаления, свободнорадикального окисления, может привести к образованию токсического пероксинитрита и оказывать дальнейшее повреждающее влияние на эндотелиоциты. С лечебной (антиангинальной) и с профилактической (эндотелиопротекторной) целью целесообразно использование препарата, являющегося одновременно и субстратом для синтеза собственного эндогенного NO и моду-

лирующего активность eNOS. Стоит помнить, что у женщин с ИБС является высокая распространенность коморбидной патологии: артериальной гипертензии, СД 2 типа, метаболического синдрома, создающих дополнительные предпосылки для прогрессирования эндотелиальной дисфункции, а значит требующих еще более тщательного контроля функции эндотелия и выбора схемы терапии для ее восстановления. Это является еще одним аргументом в пользу применения **L-аргинина**. Регулярное использование **L-аргинина** у женщин с сердечно-сосудистой патологией, курсами по 3 месяца 2-3 раза в год будет способствовать оптимизации лечения, улучшению клинического течения и прогноза заболеваний.

В целом же вопрос о целесообразности и эффективности применения средств метаболической терапии в настоящее время является одним из наиболее дискуссионных как в научной медицинской среде, так и в практическом здравоохранении. С одной стороны, сама концепция метаболической терапии, подразумевающая непосредственное воздействие на обменные процессы на тканевом и клеточном уровнях, по-прежнему является очень интересной и перспективной, а с другой – ряд лекарственных средств, отнесенных к гетерогенной группе метаболических препаратов, к сожалению, не продемонстрировал ожидаемых результатов ни в условиях клинических испытаний, ни в реальной клинической практике. Что касается гендерной дифференциации, то информации явно недостаточно.

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ИБС У ЖЕНЩИН

Несмотря на то, что Европейские и Американские рекомендации по лечению ИБС для мужчин и для женщин не различаются, Европейский реестр регистрирует менее частое использование хирургического лечения ИБС у женщин [6]. Подобная информация поступает и от американских исследователей [33].

Частота осложнений у женщин после операций – более высока в сравнении с мужчинами. Это касается, прежде всего, результатов коронарной ангиопластики [46], что объясняют более старшим возрастом в группе женщин, меньшим диаметром коронарных артерий у них, большей частотой сопутствующей патологии (в частности, СД) [48].

Весьма противоречивые данные имеются в литературе относительно результатов коронарного шунтирования у женщин, что детально отражено в обзорных работах последних лет [3,6].

В целом же проведенные исследования (в том числе и многоцентровые) подтвердили существование гендерных отличий в результатах хирургического лечения ИБС [30,40,50,51], что необходимо учитывать при выборе тактики лечения.

ГОРМОНОЗАМЕСТИТЕЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ (ГЗТ)

Несмотря на сделанные ранее выводы о кардиопротективном действии эстрогенов [17,43], проведенные исследования (WISE, HERS, WHI и другие) не подтвердили столь многообещающих эффектов ГЗТ. Так, в исследованиях WISE (Women

and Ischemia Syndrome Evaluation) и HERS (Heart and Estrogen/progestin Replacement Study) наблюдалось повышение риска осложнений ИБС сразу же после начала терапии [28,52]. А исследование WHI (Women's Health Initiative), охватившее 16608 женщин возрастом 50–79 лет, было прекращено досрочно в связи с ростом количества инсультов по сравнению с группой плацебо (на 41%), тромбоэмболий (в 2 раза), сердечных приступов (на 29%), случаев рака груди (на 26%), общего показателя ССЗ (на 22%). При этом, правда, на 37% снизилось число случаев колоректального рака, на треть – переломов голени и на 24% – общих переломов [44]. Досрочно также остановлено исследование PHASE (Papworth HRT and Atherosclerosis Survival Enquiry), в котором ИМ, нестабильная стенокардия наблюдались чаще в группе, получавшей ГЗТ [20].

Следует также отметить, что было высказано много критики в адрес вышеупомянутых исследований: при включении пациенток порой не учитывались весьма важные факторы как, например, тяжелая гипертензия или переломы в связи с остеопорозом в анамнезе. А подавляющее число женщин в уже упоминавшемся исследовании WHI были старше 60 лет (66%) и 70 лет (21%), т. е. в реальных условиях не претендовали бы на ГЗТ. Или, например, включение в некоторых исследованиях женщин, ранее длительно получавших гормональную терапию по другим показаниям [6].

Есть мнение, что назначение ГЗТ имеет протективное значение только в раннем периоде менопаузы и в периоде пременопаузы [6,21], чего нельзя сказать о поздней постменопаузе [45]. Интересным представляется мнение, что эстрогены эффективны в профилактике ИБС только тогда, когда лечение начато до появления признаков прогрессирующего атеросклероза [52].

В настоящее время вопрос назначения ГЗТ для коррекции климактерических расстройств у женщин, страдающих ССЗ, остается дискуссионным [3].

В последнее время обговариваются вопросы использования низких доз эстроген-прогестероновой терапии для коррекции менопаузальных нарушений, что при сохранении позитивного влияния ГЗТ способствует уменьшению количества побочных эффектов. Как выход, в последние годы предлагается комбинированное лечение с использованием ГЗТ и статинов [7].

Согласно рекомендациям ESC (2013) по первичной и вторичной профилактике ССЗ, и гормональная терапия, и селективные модуляторы эстроген-рецепторов в менопаузе признаны бесполезными/неэффективными (IIIА) [15].

Мы не считаем необходимым останавливаться подробно на рекомендациях ESC (2013) по профилактике ССЗ у женщин ввиду их публикации в доступных источниках [3].

Итак, нами рассмотрен вопрос особенностей лечения ИБС у женщин. Проведен гендерный анализ, прежде всего, фармакологических препаратов, показавший зачастую фармакокинетические и фармакодинамические различия в их воздействии

на лиц женского и мужского пола. Однако точки над і еще далеко не расставлены, остается много недосказанного: в отношении ряда препаратов специфические гендерные исследования не проведены, нет четкой систематизации разрозненных данных относительно прогностической значимости выявленных гендерных различий, зачастую недостаточный охват женщин в широкомасштабных исследованиях, что существенно снижает их ценность. Необходимы дальнейшие исследования с целью оптимизации

терапии ИБС с позиции установленных гендерных особенностей. Мы глубоко убеждены, что оптимальная фармакотерапия с учетом гендерных отличий фармакокинетики и фармакодинамики назначаемых лекарственных средств должна в перспективе стать неотъемлемой частью стандартов дифференцированного назначения сердечно-сосудистых препаратов.

Литература

1. Артериальная гипертония у женщин в постменопаузе. Круглый стол / Кардиология. – 2003. – № 4. – С. 88-95.
2. Бова А.А. Влияние статинов на костный метаболизм / А.А. Бова, А.А. Королева // Медицинские новости. – 2009. – № 11. – С. 7-9.
3. Бугаенко В.В. Гендерные особенности диагностики, течения и лечения ишемической болезни сердца / В.В. Бугаенко, И.П. Голикова, М.Ю. Шеремет // Рациональная фармакотерапия. – 2015. – № 1. – С. 5-19.
4. Васюк Ю.А. Исследование ПРИМА. Сравнение клинического эффекта триметазидина МВ у мужчин и женщин / Ю.А. Васюк, С.А. Шальнова, Е.Л. Школьник, К.Г. Куликов // Кардиология. – 2011. – № 6. – С. 11-15.
5. Волков В.І. Дисліпідемія та порушення гемостазу у жінок з ішемічною хворобою серця / В.І. Волков, В.І. Строна, І.М. Смолкін // Нова медицина. – 2005. – № 4. – С. 30-33.
6. Волков В.И. Особенности диагностики и лечения ишемической болезни сердца у женщин / В.И. Волков, А.С. Исаева // Ліки України. – 2009. – № 1. – С. 57-63.
7. Волков В.И. Гормональная заместительная терапия: польза и риск для профилактики ишемической болезни сердца / В.И. Волков, А.С. Исаева, В.И. Строна // Практическая ангиология. – 2010. – № 3. – С. 45-47.
8. Волков В.И. Гендерные особенности применения омега3 полиненасыщенных жирных кислот у больных с ИБС / В.И. Волков, В.И. Строна, Т.А. Ченчик // Здоров'я України. Темат. номер: Кардіологія. Ревматологія. Кардіохірургія: мед. газета. – 2012. – Листопад (№ 5). – С. 68-69.
9. Гуревич М.А. Особенности клинического течения и лечения ишемической болезни сердца у женщин / М.А. Гуревич, Л.В. Архипова // CONSILIUM MEDICUM UKRAINA. – 2011. – № 5. – С. 34-39.
10. Дворецкий Л.И. Ишемическая болезнь сердца у женщин / Л.И. Дворецкий, Н.Т. Гибрадзе, Н.А. Черкасова // Русский медицинский журнал. – 2011. – № 2. – С. 79-84.
11. Жаринова В.Ю. Особенности диагностики и лечения ишемической болезни сердца у женщин / В.Ю. Жаринова // Участковый врач. – 2014. – № 2. – С. 17-19.
12. Курята А.В. Современная роль корректоров метаболизма на примере мельдония при лечении хронических форм сердечно-сосудистых заболеваний / А.В. Курята, И.Л. Караванская // Новости медицины и фармации. – 2012. – Ноябрь (№ 19). – С. 16-18.
13. Прохорова Ю.В. Коррекция нарушений структурно-функционального состояния сосудистой стенки у женщин в ранней постменопаузе: автореф. дис. на соискание ученой степени канд. мед. наук: спец. 14.01.05 «Кардиология» / Ю.В. Прохорова. – Москва, 2014. – 24 с.
14. Прохорович Е.А. Нарушения обмена липидов у женщин и возможности их коррекции высокоочищенными полиненасыщенными жирными кислотами класса Омега-3 / Е.А. Прохорович, Е.Ю. Майчук, И.В. Воеводина, Н.Н. Владимирова // Практикующий врач. – 2005. – № 2. – С. 7-9.
15. Рекомендации по лечению стабильной ишемической болезни сердца ESC 2013 // Российский кардиологический журнал. – 2014. – № 7. – С. 7-79.
16. Сидоренко Б.А. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента при лечении гипертонической болезни / Б.А. Сидоренко, М.В. Савченко, Д.В. Преображенский // Кардиология. – 2000. – № 2. – С. 74-82.
17. Сметник В.П. Защитное влияние эстрогенов на сердечно-сосудистую систему / В.П. Сметник // Consilium Medicum, экстравыпуск, 2002. – С. 3-6.
18. Ярема Н.І. Сучасні рекомендації щодо ведення пацієнтів з артеріальною гіпертензією: жінки в період перименопаузи / Н.І. Ярема, О.М. Барна, М.П. П'ятківська [та ін.] // Ліки України. – 2011. – № 2. – С. 17-20.
19. Berra K. Women, coronary heart disease, and dyslipidemia: does gender alter detection, evaluation, or therapy? / K. Berra // J. Cardiovasc. Nurs. – 2000. – Vol. 14. – P. 59-78.
20. Clarke S. Transdermal hormone replacement therapy for secondary prevention of coronary artery disease in postmenopausal women / S. Clarke, J. Kelleher, H. Lloyd-Jones [et al.] // Eur. Heart J. – 2000. – Suppl. 21. – P. 212.
21. Clarkson T.B. Estrogen effects on arteries vary with stage of reproductive life and extent of subclinical atherosclerosis progression / T.B. Clarkson // Menopause. – 2007. – Vol. 14. – P. 373-384.
22. Culver A.L. Statin Use and Risk of Diabetes Mellitus in Postmenopausal Women in the Women's Health Initiative / A.L. Culver, I.S. Ockene, R. Balasubramanian [et al.] // Arch. Intern. Med. – 2012. – Vol. 172, № 2. – P. 144-152.
23. Gibson D.M. Effect of age and gender on pharmacokinetics of atorvastatin in humans / D.M. Gibson, N.J. Bron, A. Richens, N.J. Hounslow // J. Clin. Pharmacol. – 1996. – Vol. 36. – P. 242-246.
24. Golomb B.A. Statin Effects on Aggression: Results from the UCSD Statin Study, a Randomized Control Trial / B.A. Golomb, J.E. Dimsdale, H.J. Koslik [et al.] // PLOS ONE. – 2015. – Vol. 10, № 7. – e0124451.
25. Gutierrez J. Statin therapy in the prevention of recurrent cardiovascular events. A sex-based meta-analysis / J. Gutierrez, G. Ramirez, T. Rundek, R.L. Sacco // Arch. Intern. Med. – 2012. – Vol. 172, № 12. – P. 909-919.

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

26. Hahmann H.W. The significance of high levels of lipoprotein (a) compared with established risk factors in premature coronary artery disease: difference between men and women / H.W. Hahmann, D. Schatzer-Klotz, T. Bunte [et al.] // *Atherosclerosis*. – 1999. – Vol. 144. – P. 221-228.
27. Harris W.S. Effects of low saturated fat, low cholesterol fish oil supplement in hypertriglyceridemic patients: a placebo-controlled trial / W.S. Harris, C.A. Dujovne, M. Zucer // *Ann. Intern. Med.* — 1988. — Vol. 109. — P. 465-470.
28. Hulley S. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women / S. Hulley, D. Grady, T. Bush [et al.] // *JAMA*. — 1998. — Vol. 280. — P. 605-613.
29. Jochmann N. Female-specific aspects in the pharmacotherapy of chronic cardiovascular diseases / N. Jochmann, K. Stangl, E. Garbe [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2005. – Vol. 26, № 16. – P. 1585-1595.
30. Keresztes P. The coronary artery bypass experience: gender differences / P. Keresztes, S. Merritt, K. Holm [et al.] // *Heart Lung*. – 2003. — Vol. 32. — P. 308-319.
31. Kirimoto T. Beneficial effect of MET — 88, a g-butYRObetain hydroxylase inhibitor, on energy metabolism in ischemic dog hearts / T. Kirimoto, N. Nobori, Y. Asaka // *Arch. Int. Pharmacodyn. Ther.* — 1996. — Vol. 331, Supple 2. — P. 163-178.
32. Kulbertus H. Clinical study of the month. The MRC/BHF Heart Protection Study / H. Kulbertus, A.J. Scheen // *Rev. Med. Liege*. — 2002. — Vol. 57, № 9. — P. 613-616.
33. Lansky A.J. Percutaneous coronary intervention and adjunctive pharmacotherapy in women / A.J. Lansky, J.S. Hochman, P.A. Ward [et al.] // *Circ.* – 2005. – Vol. 111. – P. 940-953.
34. Marchioli R. Early protection against sudden death by ω -3 polyunsaturated fatty acids after myocardial infarction: time-course analysis of the results of the Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico (GISSI)-Prevenzione / R. Marchioli, F. Barzi, E. Bomba [et al.] // *Circulation*. — 2002. — Vol. 105, № 16. — P. 1897-1903.
35. Martin P.D. No effect of age or gender on the pharmacokinetics of rosuvastatin: a new HMG-CoA reductase inhibitor / P.D. Martin, A.L. Dane, O.M. Nwose, D.W. Schneck // *J. Clin. Pharm.* — 2002. — Vol. 42. — P. 1116-1121.
36. McMurray J. Effects of statin therapy according to plasma high-sensitivity C-reactive protein concentration in the Controlled Rosuvastatin Multinational Trial in Heart Failure (CORONA): a retrospective analysis / J. McMurray, J. Kjekshus, L. Gullestad [et al.] // *Circulation*. — 2009. — Vol. 120. — P. 2188-2196.
37. Meibohm B. How important are gender differences in pharmacokinetics / B. Meibohm, I. Beierle, H. Derendorf // *Clin. Pharmacokinet.* — 2002. — Vol. 41, № 5. — P. 329-342.
38. Mora S. Statins for the primary prevention of cardiovascular events in women with elevated high-sensitivity C-reactive protein or dyslipidemia: results from the Justification for the Use of Statins in Prevention: An Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin (JUPITER) and meta-analysis of women from primary prevention trials / S. Mora, R.J. Glynn, J. Hsia [et al.] // *Circulation*. — 2010. — Vol. 121. — P. 1069-1077.
39. Nakajima K. Sex-related differences in response of plasma lipids to simvastatin: the Saitama Postmenopausal Lipid Intervention Study. S-POLIS Group / K. Nakajima // *Clin. Ther.* – 1999. – Vol. 21, № 12. – P. 2047-2057.
40. Regitz-Zagrosek V. Effects of female sex and age on early mortality in aortocoronary bypass surgery / V. Regitz-Zagrosek, E. Lehmkuhl, B. Hoher [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2004. — Vol. 25 (Abstract Suppl.). — P. 134-142.
41. Ridker P. Prospective studies of C-reactive protein as a risk factor for cardiovascular disease / P. Ridker, P. Haughe // *J. Invest. Med.* — 1998. — Vol. 46. — P. 391-395.
42. Rogers J.K. Effect of Rosuvastatin on Repeat Heart Failure Hospitalizations The CORONA Trial (Controlled Rosuvastatin Multinational Trial in Heart Failure) / J.K. Rogers, P.S. Jhund, A.-C. Perez [et al.] // *JCHF*. – 2014. — Vol. 2, № 3. — P. 289-297.
43. Rosano G.M. Oestrogens and the heart / G.M. Rosano, G. Panina // *Therapie*. — 1999. — Vol. 54, № 3. — P. 381-385.
44. Rossouw J.E. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial / J.E. Rossouw, G.L. Anderson, R.L. Prentice [et al.] // *JAMA*. – 2002. — Vol. 288, № 3. — P. 321-333.
45. Scarabin-Carrif V. High level of plasma estradiol as a new predictor of ischemic arterial disease in older postmenopausal women: the three-city cohort study / V. Scarabin-Carrif, M. Canonico, S. Brailly-Tabard [et al.] // *J. Am. Heart Assoc.* — 2012. — Vol. 1, № 3. — P. 1-9.
46. Stramba-Badiale M. Women and research on cardiovascular diseases in Europe: a report from European Heart Health Strategy (EuroHeart project) / M. Stramba-Badiale // *Eur. Heart J.* — 2010. — Vol. 31, № 14. — P. 1677-1681.
47. Sugimoto K. Telmisartan but not valsartan increases caloric expenditure and protects against weight gain and hepatic steatosis / K. Sugimoto, N.R. Qi, L. Kazdova [et al.] // *Hypertension*. — 2006. — Vol. 47, № 5. — P. 1003-1009.
48. Suwaidi J. Comparison of immediate and one-year outcome after coronary angioplasty of narrowing < 3 mm with those \geq 3 mm (The National Heart Lung, and Blood Institute Dynamic Registry) / J. Suwaidi, Y. Wanlin, D. Williams [et al.] // *Am. J. Cardiol.* – 2001. – Vol. 8. – P. 680-686.
49. The 4S-Study Group. Randomized trial of cholesterol lowering in 4,444 patients with coronary heart disease. The Scandinavian simvastatin survival (4S) // *Lancet*. — 1994. — Vol. 344. — P. 1383-1389.
50. Trivi M. Why do women have an increased mortality after coronary surgery? Analysis of clinical, angiographic and surgical variables in relation to in-hospital mortality in a multicentre registry / M. Trivi, R. Henquin, J. Albertal // *Eur. Heart J.* — 2004. — Vol. 25 (Abstract Suppl.). — P. 123-133.
51. Vaccarino B. Sex differences in health status after coronary artery bypass surgery / B. Vaccarino, Z. Lin, S. Kasl [et al.] // *Circulation*. — 2003. — Vol. 108. — P. 2642-2647.
52. Waters D.D. Women's Ischemic Syndrome Evaluation / D.D. Waters, D. Gordon, J.E. Rossouw [et al.] // *Circ.* – 2004. – V. 109, № 6 – P. 53-55.

УДК 616.12-005.4-055.2

ДЕЯКІ ОСОБЛИВОСТІ ЛІКУВАННЯ ІШЕМІЧНОЇ ХВОРОБИ СЕРЦЯ У ЖІНОК. ЧАСТИНА 2

Петров Є. Є., Казаков Ю. М., Треумова С. І., Бурмак Ю. Г.

Резюме. Застосування гіполіпідемічних засобів, інгібіторів ангіотензінперетворюючого ферменту, блокаторів рецепторів ангіотензину, кардіопротекторів та ін., хірургічного лікування ішемічної хвороби серця (ІХС) у осіб жіночої статі і вплив гормонозамісної терапії (ГЗТ) на ІХС у жінок показано у другій частині огляду.

Незважаючи на отримані гендерні відмінності, залишається багато недоговореного: по відношенню до ряду препаратів специфічні гендерні дослідження не проведені, немає чіткої систематизації окремих даних щодо прогностичної значущості виявлених гендерних відмінностей, часто спостерігається недостатнє охоплення жінок у широкомасштабних дослідженнях, що суттєво знижує їхню цінність. Необхідними є подальші дослідження з метою оптимізації терапії ІХС з позицій встановлених гендерних особливостей.

Ключові слова: ішемічна хвороба серця, жінки, лікування.

УДК 616.12-005.4-055.2

НЕКОТОРЫЕ ОСОБЕННОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА У ЖЕНЩИН. ЧАСТЬ 2

Петров Е. Е., Казаков Ю. М., Треумова С. И., Бурмак Ю. Г.

Резюме. Применение гиполипидемических средств, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, блокаторов рецепторов ангиотензина, кардиопротекторов и др., хирургического лечения ишемической болезни сердца (ИБС) у лиц женского пола и влияние гормонозаместительной терапии (ГЗТ) на ИБС у женщин показано во второй части обзора. Несмотря на полученные гендерные различия, остается много недосказанного: в отношении ряда препаратов специфические гендерные исследования не проведены, нет четкой систематизации разрозненных данных относительно прогностической значимости выявленных гендерных различий, зачастую недостаточный охват женщин в широкомасштабных исследованиях, что существенно снижает их ценность. Необходимы дальнейшие исследования с целью оптимизации терапии ИБС с позиции установленных гендерных особенностей.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, женщины, лечение.

UDC 616.12-005.4-055.2

SOME PECULIARITIES OF THE TREATMENT OF ISCHEMIC HEART DISEASE IN WOMEN. PART 2

Petrov Ye. Ye., Kazakov Yu. M., Treumova S. I., Burmak Yu. G.

Abstract. Using of hypolipidemic drugs, angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEI), angiotensin receptors blockers (ARB), cardiac protectors and others, surgical treatment of the ischemic heart disease (IHD) among female persons and influence of hormonal replacement therapy (HRT) upon IHD among women are presented in the 2nd part of the review.

It is showed that generally (without taking into account insignificant scanty original researches) plasmatic concentrations of statins among women are higher than among men. That is why the risk of the side effects' development at statins among women also is higher (but recommendations concerning to diminishing of drug's dose among women are absent!). A role of statins in the secondary prophylaxis is confirmed by the numerous researches: 4S (Scandinavian Simvastatin Survival Study); CARE (Cholesterol and Recurrent Events trial); HPS (Heart Protection Study); UCSF-SCOR (University of California San Francisco – Specialised Center of Research); HERS (Heart and Estrogen/progestin Replacement Study) and others. Many data direct to the same effects of estrogens and statins on both the lipid specter of the blood and the other results of the estrogen insufficiency, for example, osteoporosis. Now question about condition and possibility of correction of lipid metabolic imbalance among women of child-bearing age remains open. Statins are used as drug of choice among women of high coronary risk. Among women of the group of low and moderate risk their prescription must be more careful (taking into account often hypertriglyceridemia). Preparations, containing highly purified ω -3 polyunsaturated fatty acids (ω -3 PFA), are of a great interest. Positive influence of the preparation upon decrease of death risk is demonstrated. It is caused mainly by its arrhythmogenic effect. There is information about improvement of prognosis in the case of using of ω -3 PFA during the acute stage of myocardial infarction (MI) in a greater degree among women. Using of ω -3 PFA is safe, without a teratogenic and embryotoxic effect, including a reproductive period. But convincing information about gender peculiarities of this drug is absent yet. Prescription of ACEI is recommended in case of combination of IHD with hypertensive disease (HD) and/or diabetes mellitus (DM) and also when heart failure is present. Pharmacokinetic gender distinctions were revealed for ramipril (its higher concentration in female plasma). The researches CONSENSUS (Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study) were the first to reveal gender distinctions of ACEI' prescription for their influence upon long-term prognosis. More often development of side effects, of cough particularly, among women was demonstrated. Metabolic neutrality is an important peculiarity for successful using of ARB among women. Information concerning gender distinctions of pharmacokinetics of ARB is absent. The analysis of results of study ПРИМА revealed the same effectiveness of trimethazidine MB among men and women. It allows to recommend this metabolic myocardial cytoprotector to all patients with IHD (including the patients with complicated chronic heart failure) regardless of sexual distinctions. Some scientists mark the important clinical role of L-arginine in the therapy of IHD among women. Endothelial dysfunction is the main mechanism of development and progressing of microvascular ischemia. That is why emaciation of L-arginine's reserves and activity of eNOS is the most typical of this pathology. Frequency of the complications after operations among women is higher in comparison with men. It concerns first of all coronary angioplasty. Data of literature concerning to results of coronary bypass grafting among women is contradictory. In spite of conclusions about cardioprotective action of estrogens which were made before performed researches (WISE, HERS, WHI and others) didn't confirm hopeful effects of HRT. There is an opinion that prescription of HRT has protective importance only during the early menopausal period and premenopausal period. There is an interesting opinion about effectiveness of estrogens in the prophylaxis of IHD only when beginning of the treatment is before occurrence of the signs of progressing atherosclerosis. Nowa-

ОГЛЯДИ ЛІТЕРАТУРИ

days a question about prescription of HRT for correction of climacteric disorders among women with cardiovascular pathology remains debatable. The questions concerning using of low doses of estrogen-progesterone therapy for correction of menopausal disorders has lately been discussed. It promotes diminishing of amount of side effects with keeping of positive influence of HRT. Combinative treatment with using of HRT and statins has been proposed as a way out for the last years According to recommendations ESC (2013) concerning the primary and secondary prophylaxis of cardiovascular pathology, both hormonal therapy and selective modulators of estrogen-receptors are declared useless/ineffective during menopause.

Keywords: ischemic heart disease, women, treatment.

Рецензент – проф. Катеренчук І. П.
Стаття надійшла 10.05.2016 року