

УДК 616.12-008.46-036.12:615.22

*В.А. Капустник, О.Д. Кучеренко, В.В. Брек, Н.Д. Телегина*  
*Харьковский национальный медицинский университет*

## **ХРОНИЧЕСКАЯ СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ У ЖЕНЩИН И ОСОБЕННОСТИ ЕЁ ЛЕЧЕНИЯ**

Описано современное состояние проблемы развития хронической сердечной недостаточности у женщин и рассмотрены особенности её лечения. Показано, что важное значение при лечении женщин, страдающих хронической сердечной недостаточностью, имеют ингибиторы АПФ,  $\beta$ -адреноблокаторы, блокаторы рецепторов ангиотензина II. Назначение дигоксина требует тщательного контроля за проведением лечения. Амлодипин показан при диастолической сердечной недостаточности неишемического генеза.  
**Ключевые слова:** хроническая сердечная недостаточность, женщины, особенности развития, ингибиторы АПФ,  $\beta$ -адреноблокаторы, блокаторы рецепторов к ангиотензину II.

Результаты исследований, выполненных в последние годы в кардиологии, продемонстрировали существенные гендерные различия в исходах сердечно-сосудистых заболеваний [1, 2]. Особо было отмечено, что в течение последних 10–15 лет уровень сердечно-сосудистой заболеваемости среди мужчин снижается, в то время как среди женщин повышается [3, 4]. Так, в США от ишемической болезни сердца (ИБС) умирает ежегодно более полумиллиона женщин [5]. И, несмотря на то, что наблюдается тенденция к общему снижению смертности от сердечно-сосудистых заболеваний, абсолютное число женщин, умирающих ежедневно от коронарной болезни сердца, продолжает стабильно возрастать [6, 7]. Ряд специалистов отмечают, что достижения современной кардиологии не позволили достичь необходимых удовлетворительных результатов среди женской популяции [8, 9]. Изложенное в полной мере относится к хронической сердечной недостаточности (ХСН) у женщин [7]. В США более 50 % больных с ХСН – это женщины [2, 3]. Особенно много декомпенсированных больных среди женщин старше 70 лет [5, 6, 10].

Среди факторов риска, способствующих развитию и становлению сердечной недостаточности, необходимо выделить артериальную гипертензию (АГ) [1, 3]. В проведённом

Фремингемском исследовании показано, что АГ ассоциируется с двукратным увеличением риска развития ХСН среди мужчин и более чем трёхкратным у женщин [7]. Было также установлено, что, хотя распространённость острого коронарного синдрома у женщин ниже, чем у мужчин, в дальнейшем, в постинфарктном периоде сердечной недостаточности он развивается у них значительно чаще (46 % против 22 %) [2, 3].

Нарушения углеводного обмена и, в частности, сахарный диабет (СД) также являются важным фактором риска, способствующим развитию сердечной недостаточности, как связанной с ИБС, так и без неё [3, 9]. Показано, что у пациенток, страдающих СД, масса миокарда левого желудочка на 10 % больше, чем у женщин того же возраста без СД [2, 5]. Наряду с этим, отмечается, что, по данным эхокардиографии, признаки, свидетельствующие о развитии сердечной недостаточности встречаются в 2 раза чаще среди мужчин и в 5 раз чаще среди женщин (по сравнению с теми, кто СД не страдал) [3, 11].

Особенности распространения жировой ткани, воды в женском организме предрасполагают к более выраженному кардиотоксическому воздействию этанола и других факторов [3, 12].

В некоторых случаях развития сердечной недостаточности, например, при перипор-

© В.А. Капустник, О.Д. Кучеренко, В.В. Брек, Н.Д. Телегина, 2012

тальной кардиопатии, доминируют специфические иммунологические факторы риска [3]. Перипортальная кардиопатия, как известно, проявляется развитием сердечной недостаточности во время последнего месяца беременности и в течение 4–5 месяцев после родов. Она характеризуется развитием систолической дисфункции левого желудочка при отсутствии предрасполагающих преморбидных заболеваний и состояний [7]. Главная причина развития данной патологии – избыточная иммунореактивность и образование необычных специфических аутоантител на фоне дезадаптации сердечно-сосудистой системы к кардиогенодинамическим сдвигам во время беременности [3].

Были проведены крупные исследования, посвящённые изучению ХСН. Число женщин, занятых в них, было незначительным [7]. В связи с этим интерполировать результаты клинических исследований на женщин следует с определённой осторожностью, так как у них имеются важные отличия в функционировании сердечно-сосудистой системы по сравнению с мужчинами [2]. Так, размеры сердца у женщин несколько меньше, чем у мужчин, а ЧСС выше как в состоянии покоя, так и при физических нагрузках разной интенсивности [3, 12]. Кроме того, большая пропорция жировой ткани у женщин служит причиной повышенного объёма распределения липофильных лекарственных препаратов [12].

Среди гендерных различий в адаптации сердечно-сосудистой системы на стресс и повреждения можно отметить следующие [12]. Обычно наблюдается меньший контрактильный резерв в ответ на схожие уровни механического стресса, что получило подтверждение в условиях эксперимента и при проведении клинических исследований [10]. В кардиомиоцитах экспериментальных животных (крыс-самцов) выявляется менее выраженная экспрессия саркоплазматического аденозинтрифосфата (SERCA-2) и более высокая В-миозина по сравнению с кардиомиоцитами самок [13]. Известно также, что при развитии гипертрофии левого желудочка у спонтанно гипертензивных линий животных (крыс) функциональные характеристики сердца существенно снижаются именно у самок [13].

Гипертрофия левого желудочка у женщин развивается преимущественно по концентри-

ческому типу, тогда как у мужчин по эксцентрическому [14, 15].

В процессе старения сердца у мужчин в большей степени активны некротические и апоптотические сигнальные системы [3]. У женщин в течение жизни общее число кардиомиоцитов меняется незначительно, тогда как у мужчин наблюдается гибель кардиомиоцитов и реактивная гипертрофия [9].

Экспериментальные и предварительные клинические исследования показали наличие значимых гендерных особенностей в функционировании системы ренин-ангиотензин-альдостерон [15]. Установлено, что эстрогены способствуют снижению активности ренина, АПФ и рецепторов (1-го типа) к ангиотензину II [15]. На фоне месячных менструальных циклов наблюдается значительное колебание воды в тканях, а повышение уровня эстрогенов ведёт к тому же к задержке соли [3, 15]. Наряду с этим гломерулярная фильтрация, клиренс креатинина у женщин ниже, чем у мужчин [2]. Однако в связи с тем, что в большинстве случаев сердечная недостаточность развивается в период менопаузы, защитное влияние эстрогенов на сердце и сосуды значительно уменьшается [2, 15]. Таким образом, в процессе проведения медикаментозной терапии следует учитывать гендерные отличия среди больных, страдающих ХСН.

Важнейшей группой препаратов, которая всегда используется при лечении больных, независимо от их пола, возраста, этиологических факторов, являются ингибиторы АПФ [1, 3]. Однако, как показывает клинический опыт, эффективность иАПФ значительно ниже у женщин, чем у мужчин [15]. Так, при сердечной недостаточности, причиной развития которой был перенесённый инфаркт миокарда, достоверное снижение смертности у женщин отмечено только в одном исследовании AIREX (в среднем на 32 %) [3, 16]. В то же время иАПФ, независимо от пола, эффективны при проведении вторичной профилактики у лиц с высоким риском развития смерти от сердечно-сосудистых причин [1, 11]. Наряду с иАПФ важное значение в лечении больных сердечной недостаточностью имеют блокаторы рецепторов к ангиотензину II [17]. Касаясь гендерных различий в действии этих препаратов, можно отметить наличие неопределённости [3]. Одно из объяснений этого –

недостаточное число наблюдений, позволяющих провести соответствующий метаанализ [5, 6]. По-видимому, наиболее важное значение имеет исследование CHARМ, которое состоит из трёх самостоятельных частей [17].

Так, в исследовании CHARМ-added оценивали эффективность дополнительного назначения кандесартана больным с фракцией выброса (ФВ) <40 %, которые уже получали иАПФ. В программе CHARМ-alternative оценивали клиническое действие кандесартана у больных с ФВ <40 % и индивидуальной непереносимостью иАПФ. В третьем исследовании CHARМ-preserved лечение назначали больным с ФВ >40 %, независимо от того, получали ли они иАПФ или нет. Продолжительность лечения и наблюдения составила 3,5 года. Дозу препарата постепенно титровали от 4 мг до достижения целевой – 32 мг/сут. В трёх исследованиях получены данные об одинаковой эффективности применения блокатора рецепторов ангиотензина II кандесартана как у мужчин, так и у женщин [17, 18]. В исследовании CHARМ-added было показано, что добавление кандесартана к ранее проводившемуся лечению приводит к уменьшению не только числа госпитализаций, но и снижению показателей сердечно-сосудистой смертности [17]. В исследовании CHARМ-added было доказано, что при непереносимости или невозможности назначить иАПФ приём кандесартана ведёт к достаточно благоприятным долгосрочным клиническим эффектам. При этом кандесартан отличается хорошей переносимостью [18]. В исследовании CHARМ-preserved эффективность кандесартана была сопоставима с эффективностью иАПФ, переносимость препарата была лучше [17, 18].

В ряде других исследований особых преимуществ блокаторов рецепторов ангиотензина II перед иАПФ продемонстрировано не было [4].

Касаясь гендерных различий в действии  $\beta$ -адреноблокаторов на течение ХСН, необходимо остановиться на исследовании MERIT-HF. Общее число обследованных больных составило 3991, среди них 898 (22,5 %) женщин. У пациентов-женщин  $\beta$ -адреноблокатор метопролол CR-XL вызвал уменьшение числа госпитализаций на 19 % ( $p=0,44$ ), а госпитализаций, связанных с прогрессированием ХСН, – на 42 % ( $p=0,02$ ). Кроме того, назначение данной лекарственной формы ме-

топролола приводило к достоверному снижению частоты наступления первичной конечной точки – общая смертность / госпитализация по любой причине на 21 % ( $p=0,44$ ) [19]. Важным является также то, что риск общей смертности у женщин был достоверно ниже, чем у мужчин, относительный риск смерти, связанный с любой причиной, был равен 0,63 (95%-ный доверительный интервал 0,43–0,91,  $p=0,015$ ).

В исследовании CIBIS II, охватывающем 2647 больных ХСН III–IV ФК по NYHA и с ФВ <35 %, при назначении бисопролола наблюдалось достоверное снижение общей смертности (относительный риск 0,52 для женщин и 0,71 для мужчин) [2].

В исследовании COPERNICUS было установлено, что назначаемый больным с тяжёлой формой ХСН и ФВ <25 % карведилол имел сходное действие как у мужчин, так и у женщин. Относительный риск общей смертности на фоне использования карведилола был равен 0,65 как для мужчин, так и для женщин [3, 11].

При проведении обобщённого анализа результатов исследований CIBIS II, COPERNICUS, MERIT-HF было отмечено, что в целом повышение выживаемости для женщин (относительный риск 0,69, 95%-ный доверительный интервал 0,51–0,93) не отличается от аналогичного показателя у мужчин (относительный риск 0,66, 95%-ный доверительный интервал 0,58–0,75) [5, 6].

Касаясь исследования диуретиков, можно отметить, что в настоящее время нет убедительных данных, которые бы свидетельствовали о гендерных различиях в эффективности петлевых, тиазидных диуретиков.

В исследовании RALES были изучены эффекты спиронолактона у 1663 больных ХСН IV ФК. Женщины составили 27 % от общего числа выборки. На фоне назначения спиронолактона у мужчин смертность была ниже на 30 %, у женщин на 28 % [3]. При назначении 6642 больным нового ингибитора альдостерона – эплеренона не было выявлено каких-либо различий в уменьшении наступления конечной точки (смертность от любой причины) в зависимости от половой принадлежности [3, 5].

При изучении гендерных различий у больных в исследовании DIG при post hoc-анализе выявлено, что смертность у женщин с ХСН на фоне приёма сердечных гликозидов

(дигоксина) выше, чем у принимавших плацебо (33,0 и 28,9 % соответственно). Это было объяснено более значительной концентрацией дигоксина в сыворотке крови у женщин, обусловленной анатомо-физиологическими особенностями их организма [10]. Показано, что содержание дигоксина в сыворотке крови у женщин более 1,0 нг/мл приводит к неблагоприятным прогностическим последствиям.

С учётом обсуждаемых гендерных различий интерес представляют результаты исследования PRAISE, в которое было включено 1153 пациента (средний возраст – 64,7 года, страдают тяжёлой сердечной недостаточностью), из них 582 получали плацебо, 571 – амлодипин. Доза препарата составила 5–10 мг/сут. Продолжительность лечения варьировала от 6 до 33 мес. Назначение амлодипина не сопровождалось увеличением риска смерти. Смерть от любой причины и госпитализация в связи с серьёзным сердечно-сосудистым событием наблюдались у 42 % пациентов в группе, получавшей плацебо, и 39 % в группе, получавшей амлодипин ( $p=0,31$ ). Среди пациентов с ишемической кардиопатией различий между группами не выявлено. У больных с неишемической этиологией сердечной недостаточности амлодипин уменьшал комбинированный риск фатальных и нефатальных событий на 31 % ( $p=0,04$ ) и риск смертности на 46 % ( $p<0,001$ ). Терапия амлодипином достоверно снижала риск смертности по любой причине у женщин на 38 % (95%-ный доверительный интервал 0,40–0,96). При этом у мужчин снижение смертности на 8 % не являлось статистически достоверным [3, 4]. По-видимому, приведённые данные связаны в первую очередь именно с тем, что у женщин чаще наблюдалась сердечная недостаточность, вызванная ишемическими причинами [4]. Таким больным показано применение амлодипина. Наиболее оправдано назначение амлодипина преимущественно больным с диастолической сердечной недостаточностью.

### Список литературы

1. Серцево-судинні захворювання : рекомендації з діагностики, профілактики та лікування ; за ред. В. М. Коваленка, М. І. Лутай. – К. : МОПІОН, 2011. – 408 с.
2. Jochmann N. Female – specific aspects in the pharmacotherapy of chronic cardiovascular disease / N. Jochmann, K. Stangl, E. Garbe // Eur. Heart J. – 2005. – Vol. 26. – P. 1585–1595.

В настоящее время активно обсуждаются вопросы гендерных различий, касающиеся эффективности аспирина, клопидогреля, омега-3-жирных кислот, некоторых антиаритмических и других препаратов, которые используются в клинической практике. Пока реальных доказательств их эффективности нет [1, 3].

Таким образом, ХСН у женщин является актуальной проблемой современной кардиологии. Несмотря на наличие благоприятных специфических анатомо-физиологических особенностей, женщины, страдающие сердечной недостаточностью, часто поступают в стационар со значительно более тяжёлой симптоматикой, чем мужчины. Часто это связано с возрастом, большей встречаемостью сахарного диабета, артериальной гипертензией в данной клинической группе и с иными причинами. При лечении таких больных следует постоянно помнить об особенностях медикаментозных препаратов с учётом гендерных различий. В настоящее время препаратами первой линии при лечении больных являются иАПФ, блокаторы рецепторов ангиотензина II (особенно при невозможности использовать иАПФ), блокаторы  $\beta$ -адренорецепторов, диуретики. Требуется тщательный контроль при лечении препаратами дигиталиса пациенток, страдающих ХСН. Высокий риск развития токсических эффектов дигоксина у декомпенсированных женщин всегда сохраняется. Важным дополнением к стандартной терапии ХСН у женщин может быть назначение амлодипина, особенно при развитии диастолической сердечной недостаточности. Следует учитывать более высокую эффективность препарата в случае неишемической этиологии сердечной недостаточности. Назначение всех иных препаратов проводится с учётом стандартных показаний. Залог эффективного лечения таких больных заключается в том, чтобы максимально учитывать особенности индивидуальной картины заболевания.

3. Некоторые нерешенные вопросы хронической сердечной недостаточности ; под ред. С. Н. Терещенко. – М. : Миклош, 2007. – 224 с.
4. Little W. C. Therapy for diastolic heart failure / W. C. Little, S. Brucks // Progress in Cardiovascular Disease. – 2005. – Vol. 47. – P. 380–382.
5. Heart disease and stroke statistics // Am. Heart Association. – 2003. – 180 p.
6. Ayrigemma G. Gender differences in older patients with pressure – overload hypertrophy of the left ventricle / G. Ayrigemma, W. Gaasch // Cardiology. – 1995. – Vol. 86. – P. 310–317.
7. Bello N. Epidemiology of coronary heart disease in women / N. Bello, L. Mosca // Progress in Cardiovascular Disease in Women. – 2004. – Vol. 46. – P. 287–295.
8. The AIRE study investigators // Lancet. – 1993. – Vol. 342. – P. 821–828.
9. Lloid-Jones D. Lifetime risk for developing congestive heart failure / D. Lloid-Jones, M. Larson, E. Leip // Circulation. – 2002. – Vol. 106. – P. 3067–3072.
10. Rathore S. Sex-based differences in the effect of digoxin for the treatment of heart failure / S. Rathore, Y. Wang, H. Krumholz // N. Eng. J. Med. – 2002. – October 31. – Vol. 347, № 18.
11. Krumholz H. Sex differences in cardiac adaptation to isolated systolic hypertension / H. Krumholz, M. Larson, D. Levy // Am. J. Cardiology. – 1993. – Vol. 72. – P. 310–313.
12. Meibohm B. How important are gender differences in pharmacokinetics / B. Meibohm, I. Beierle, H. Derendorf // Clinical Pharmacokinetics. – 2002. – Vol. 41. – P. 329–342.
13. Guerrd S. Myocyte death in the failing human heart in gender dependent / S. Guerrd, A. Leri, X. Wang // Circulation Res. – 1999. – Vol. 85. – P. 856–866.
14. Eichorn E. Digoxin – new perspective on an old drug / E. Eichorn, M. Gheorghide // New England J. Med. – 2002. – Vol. 347. – P. 1394–1395.
15. Fisher M. Renin angiotensin system and gender differences in the cardiovascular system / M. Fisher, A. Baessler, H. Shunkert // Cardiovasc. Res. – 2002. – Vol. 53. – P. 672–677.
16. Dickstein K. Effects of losartan and captopril on mortality and morbidity in high – risk patients after acute myocardial infarction: the OPTIMAL randomized trial / K. Dickstein, J. Kjekshus // Lancet. – 2002. – Vol. 360. – P. 752–760.
17. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial / C. B. Granger, J. McMurray, S. Yusuf [et al.] // Lancet. – 2003. – Vol. 362. – P. 772–776.
18. Pfeffer M. A. CHARM investigators and Committees / M. A. Pfeffer, K. Swedberg, C. B. Granger // Lancet. – 2003. – Vol. 362. – P. 759–766.
19. Ghali J. Metoprolol CR/XL in Female Patients Heart Failure (MERIT – HF) / J. Ghali, S. Gotlieb // Circulation. – 2002. – Vol. 105. – P. 1585–1591.

**В.А. Капустник, О.Д. Кучеренко, В.В. Брек, Н.Д. Телегіна**

#### **ХРОНІЧНА СЕРЦЕВА НЕДОСТАТНІСТЬ У ЖІНОК ТА ОСОБЛИВОСТІ ЇЇ ЛІКУВАННЯ**

Описаний сучасний стан проблеми розвитку серцевої недостатності у жінок та розглянуті особливості її лікування. Показано, що важливе значення при лікуванні жінок мають іАПФ, β-адреноблокатори, блокатори рецепторів до ангіотензину II. Призначення дігоксину потребує контролю за проведенням лікування. Амлодипін переважно показаний хворим з діастолічною серцевою недостатністю неішемічного генезу.

**Ключові слова:** хронічна серцева недостатність, жінки, особливості розвитку, іАПФ, β-адреноблокатори, блокатори рецепторів до ангіотензину II.

**В.А. Капустник, О.Д. Кучеренко, В.В. Брек, Н.Д. Телегіна**

#### **CHRONIC HEART FAILURE AMONG WOMEN AND SINGULARITIES OF ITS TREATMENT**

The article overviews the current state of heart failure problem among women and provides analysis of its treatment singularities. It is illustrated that iAPF, β-adrenoblockers, blockers receptors to angiotensin II are of particular importance in the treatment of women. The prescription of digoxin requires additional control over the course of treatment. Amlodipine generally recommended to the patients with diastolic heart failure not ischemic genesis.

**Key word:** chronic heart failure, women, peculiarities of development, iAPF, β-adrenoblockers, blockers receptors to angiotensin II.

Поступила 05.04.12