

АЛЕКСАНДЕР КЛАБНИК¹, ЯН МУРИН²¹Відділ міжнародної медицини, лікарня міста Бановс, Словаччина;²Перший відділ міжнародної медицини, університетська лікарня, Братислава, Словаччина/

Хронічна серцева недостатність у жінок

Короткий огляд з акцентом на нових маркерах якості терапії

Резюме

Хроническая сердечная недостаточность у женщин

Александр Клабник, Ян Мури

В настоящее время проблеме сердечно-сосудистых заболеваний женщин уделяется недостаточное внимание. Существующие на сегодняшний день медицинские рекомендации предлагают одинаковые методы лечения хронической сердечной недостаточности (СН) независимо от половой принадлежности. Однако проведенные исследования свидетельствуют о том, что проблема лечения СН имеет свои особенности у мужчин и женщин. У пациенток женского пола с СН меньше шансов получить эффективную медицинскую помощь, подтвержденную в ходе клинических исследований и рекомендованную медицинскими организациями. С другой стороны, влияние половой принадлежности пациента на реализацию методов лечения исключается, принимая во внимание объективные причины, не позволяющие реализовать данную терапию. В таком случае женщины с СН в достаточной степени получают медицинскую помощь, по сравнению с мужчинами (это существенное преимущество новых маркеров качества лечения СН). Несмотря на известные половые различия, рекомендации лечения СН для мужчин и женщин не отличаются, поскольку отсутствуют результаты проспективных клинических исследований отдельно для каждого пола, в связи с чем нарастает необходимость проведения клинических исследований среди женщин.

Ключевые слова: сердечно-сосудистые заболевания, сердечная недостаточность, гендерные отличия, женский пол, клинические исследования

Summary

Chronic Heart Failure in Women

Alexander Klabnik, Jan Murin

The problem of cardiovascular diseases in women is often neglected. Current guidelines recommend the same treatment for chronic heart failure (HF) in all patients regardless of sex. However, prior studies demonstrated sex-related differences in many aspects of HF care. Female patients with HF are less likely than men to receive evidence-based, guideline-recommended treatment; on the other hand, the effect of patient's sex on the administration of treatment is eliminated when the objective reasons for not using these therapies are taken into account. Women with HF are not undertreated in comparison with men when considering objective reasons (this is the cardinal advantage of new HF quality markers). Despite known sex differences, recommendations for HF treatment are the same for women and men because prospective sex-specific clinical trials have not been conducted. There is an urgent need for further research specifically focused on women with HF.

Key words: cardiovascular diseases, heart failure, sex-related differences, women, clinical trials

Проблема серцевої недостатності (СН) має значні масштаби, та, незважаючи на суттєвий прогрес методів лікування, прогноз для таких пацієнтів невтішний. З метою поширення поінформованості громадськості з цього питання Асоціація серцевої недостатності Європейської спілки кардіологів стала ініціатором проведення Дня серцевої недостатності в Європі.

Серцево-судинні захворювання серед жінок стають все більш поширеними, тому проблема статевих відмінностей перебігу СН привертає все більше уваги. Ризику розвитку серцево-судинних захворювань серед жінок, як правило, не приділяють належної уваги через переконання, що жінку захищає від розвитку таких захворювань її гормональний фон. Проте цей захист стає слаб-

ким після настання менопаузи, у жінок підвищується ризик розвитку інфаркту міокарда, СН та стенокардії. Думка, що серцево-судинні захворювання – це проблема чоловіків, – неправильна. Насправді від цих захворювань помирає більше жінок, ніж чоловіків, та загалом від серцево-судинних захворювань помирає більша кількість населення, ніж від усіх видів раку разом взятих. Проте серед жіночого населення поширена думка, що жінки більш схильні до розвитку раку, особливо раку молочної залози. У травні 2005 року Європейська спілка кардіологів розпочала програму «Women at Heart», а Спілка кардіологів Словаччини сприяла проведенню цієї ініціативи.

Недостатня присутність жінок у клінічних дослідженнях

Жінки становлять більшу частку пацієнтів із СН серед загально-го населення. Проте до клінічних досліджень залучають переважно чоловіків. Не було проведено жодного рандомізованого сліпого дослідження СН серед жінок. Всі наявні на даний час дані – це результати ретроспективних досліджень чи аналізів підгруп клінічних досліджень. Серед учасників клінічних досліджень жінки складають чверть усіх пацієнтів із СН, у реєстраційних даних кількість пацієнтів жіночої статі становить половину (табл. 1). Критерії відбору до таких досліджень, як правило, виключають такі категорії, як жінки та пацієнти похилого віку. До досліджень залучаються пацієнти з порушенням систолічної функції, незважаючи на той факт, що збереження систолічної функції характерне для жінок похилого віку з СН. До масштабних багатоцентрових досліджень не залучали жінок у кількості, необхідній для остаточного висновку про ефективність та безпеку методів лікування, що застосовувались у цій групі. Через недостатню кількість жінок у таких дослідженнях необхідно враховувати даний факт при екстраполяції та використанні результатів таких досліджень для розробки методів лікування пацієнтів жіночої статі. На сьогоднішній день здійснюються значні спроби для залучення більшої кількості жінок до проведення клінічних досліджень щодо лікування СН.

Гендерні відмінності серцевої недостатності

Попередні дослідження показали наявність міжстатевих відмінностей багатьох аспектів СН, до яких належать епідеміологія, етіологія, діагностика, прогноз та лікування. СН у чоловіків та жінок має різні клінічні характеристики. Жінки з СН – це жінки більш старшого віку, мають збережену фракцію викиду та більш поширену СН,

ніж чоловіки. Більша кількість випадків розвитку артеріальної гіпертензії (АГ) та цукрового діабету (ЦД) характерніша для жінок, в той час як чоловіки частіше мають статус курця та ішемічну хворобу серця (ІХС). Показник ризику розвитку СН при АГ вищий у жінок (в рамках показників ризику, характерних для населення: 59% – для жінок, 39% – для чоловіків). Розвиток ЦД – більш вагомий фактор ризику при СН для жінок порівняно з чоловіками.

Все це свідчить про те, що діагностика СН серед жінок проводиться менш точно, ніж серед чоловіків. Серед пацієнтів, вік яких перевищує 80 років, неправильна діагностика та хибна позитивна оцінка перебігу СН більш характерна для жінок.

Вплив міжстатевих відмінностей на прогноз пацієнта з СН залишається суперечливим. Результати кількох обсерваційних досліджень та субаналізів рандомізованих контрольованих досліджень свідчать про те, що пацієнти жіночої статі мають кращий прогноз. На противагу таким результатам було зроблено кілька доповідей, що демонструють результати порівняльного прогнозу для пацієнтів жіночої та чоловічої статі з СН. Більше того, за результатами дослідження дисфункції лівого шлуночка SVOLD (Studies of Left Ventricular Dysfunction) виявлено, що пацієнти чоловічої статі мають кращий прогноз, ніж жінки. Причина таких суперечливих результатів невідома. Проте на результати дослідження могли вплинути різноманітні супутні фактори, адаптація в ході мультиваріативного аналізу могла бути неідеальною та мінімізувати вплив таких суперечливих факторів, як вік пацієнта. Автори вважають, що наявність значної кількості жінок похилого віку із СН – основна причина поганого прогнозу для цієї групи в реальному житті.

Міжстатеві відмінності фармакотерапії хронічної серцевої недостатності

Доступні на сьогоднішній день настанови медичних організацій рекомендують застосовувати однакові методи лікування незалежно від статі. Не було встановлено відмінностей застосування методів, які вивчалися в ході досліджень, дозування та індивідуальної реакції на застосування фармакологічних засобів серед жінок та чоловіків із СН. У майбутньому лікування СН потребує індивідуальної адаптації залежно від статі задля оптимізації результатів як для жінок, так і для чоловіків. Загалом, як свідчать результати клінічних досліджень, переваги застосування блокаторів β-адренорецепторів (β-адреноблокаторів), інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту (ІАПФ), блокаторів ангіотензинових рецепторів (БАР) та спіронолактону однакові незалежно від статі. В ході кількох досліджень було задокументовано, що ІАПФ серед жінок застосовуються рідше. Жінки також мають інший профіль безпеки, ніж чоловіки. Зумовлений прийомом ІАПФ кашель не залежить від дози та частіше спостерігається серед жінок. Пацієнтки жіночої статі мають більш низький поріг кашлю, що призводить до підвищення чутливості кашльового рефлексу. Серед жінок із СН значно нижчий показник смертності при застосуванні БАР, ніж при стандартній терапії (ІАПФ). Серед чоловіків не було зафіксовано відмінностей показника виживаності при застосуванні БАР та ІАПФ. Такі міжстатеві відмінності можна пояснити генетичним поліморфізмом 2-го гена ІАПФ (він визна-

Таблиця 1. Жінки в дослідженнях щодо серцевої недостатності

Клінічне дослідження (препарат)	Кількість пацієнтів	Кількість жінок, %
V-HeFT I (гідралазин-ІСДН)	642	0
V-HeFT II (еналаприл)	804	0
V-HeFT III (фелодипін)	450	0
DIG (дигоксин)	6800	1520 (22,4)
CIBIS II (бісопрол)	2647	515 (20)
COPERNICUS (карведілол)	2287	469 (20)
MERIT-HF (метопролол КР/ПР)	3991	451 (23)
SENIORS (небіволол)	2128	785 (37)
SOLVD-T (еналаприл)	2569	504 (23)
TRACE (трандолаприл)	1749	501 (22)
ELITE-II (лозартан)	3152	966 (30)
Val-HeFT (валсартан)	5010	1002 (20)
CHARM (кандесартан)	7599	243 (32)
RALES (спіронолактон)	1663	446 (27)
SCD-HeFT (ІКД, аміодарон)	2521	580 (23)

Примітка: КР/ПР – контрольований реліз/подовжений реліз, ІКД – інтракардіальна дефібриляція, ІСДН – ізосорбід-динітрат.

чається Х-хромосою), які підтверджуються в ході рандомізованих контрольованих досліджень з призначення БАР жінкам із СН. Застосування спіронолактону, в свою чергу, пов'язане з іншими показниками серед чоловіків із СН. В ході постекспериментального аналізу підгруп було виявлено, що дигоксин підвищує ризик настання смерті з будь-яких причин серед жінок із СН, а не чоловіків. Вважається, що таке підвищення викликане токсичністю дигоксину, оскільки ризик смерті зростає із підвищенням концентрації препарату в сироватці крові. Концентрація від 1,2 до 2,0 нг/мл пов'язана з підвищенням показників смертності як серед жінок, так і серед чоловіків. Брадикардія, що виникає на фоні застосування аміодарону та потребує імплантації пейсмейкера, більш характерна для жінок.

Міжстатеві відмінності нефармакологічної терапії при хронічній серцевій недостатності

Існують вагомні відмінності показників розвитку супутніх захворювань та смертності при СН для чоловіків та жінок, це стосується респіраторних захворювань, яких можна уникнути завдяки вакцинації. Відмова від паління значно знижує показники розвитку супутніх захворювань та смертності серед пацієнтів з СН, та має такий самий вагомий вплив, як застосування відповідних β-адреноблокаторів. Проте недостатньо уваги приділяється програмам, спрямованим на зменшення паління серед жінок із СН, що має таке саме значення, як і перевірені методи лікування. Вчений Фонероу (Fonarow) разом із колегами довів, що курці мають нижчий показник настання смерті в стінах медичного закладу (парадокс курця). Програми, спрямовані на боротьбу із захворюваннями, звужують спектр міжстатевих відмінностей щодо якості надання медичних послуг та показників виживання пацієнтів з СН. Вважається, що жінки з СН недостатньо часто звертаються до послуг кардіолога, проте такі консультації асоціюються з кращою їх якістю у жінок. Серед жінок частіше трапляються ускладнення під час катетерної абляції при фібриляції передсердь. Відмінності при лікуванні чоловіків та жінок також виникають при застосуванні кардіовертерів-дефібриляторів та під час кардіологічної ресинхронізації, хоча вони, як правило, проводяться успішно для представників обох статей. Для жінок більш притаманний розвиток гострої недостатності правого шлуночка після імплантації апарату допоміжного кровообігу лівого шлуночка. Враховуючи більш низький рівень максимального споживання кисню було визначено оптимальний час для трансплантації серця для жінок.

Такі міжстатеві відмінності можуть мати значний вплив на розвиток ускладнень при традиційному лікуванні СН. Незважаючи на всі ці відмінності, рекомендації щодо лікування СН однакові як для жінок, так і для чоловіків, оскільки не було проведено досліджень перспективи, предметом яких є ці відмінності. Також існує гостра потреба вжити відповідних заходів, спрямованих на вирішення проблем здоров'я чоловіків. Першого жовтня 2005 року була ратифікована перша в історії декларація з питань здоров'я чоловіків, відома як Віденська декларація з питань здоров'я чоловіків та юнаків Європи.

Недостатнє лікування жінок із хронічною серцевою недостатністю

Попередні дослідження свідчать про те, що жінки із СН меншою мірою отримують медичну допомогу, що рекомендована настановами медичних організацій (у відповідних дозах). В ході обсерваційного дослідження, що проводилось у Німеччині, пацієнти жіночої статі отримували гіршу медичну допомогу від медичних працівників чоловічої статі, в той час як пацієнти-чоловіки отримували найкращі медичні послуги від працівників жіночої статі. Вплив статі пацієнта на терапевтичні заходи обмежений при урахуванні об'єктивних причин щодо можливого незастосування таких методів. До реєстру IMPROVE HF (Registry to Improve the Use of Evidence-Based Heart Failure Therapies in the Outpatient Settings), що охоплює відомості амбулаторних хворих, включено дані лише тих пацієнтів, що не мають протипоказань, непереносимості чи інших причин, які не дозволяють застосовувати такі методи лікування. Застосування ІАПФ, БАР, β-адреноблокаторів, інгібіторів адолюстерону та кардіологічної ресинхронізації однаково як для жінок, так і для чоловіків, проте серед пацієнтів жіночої статі зафіксовані значно нижчі показники застосування імплантованих дефібриляторів, антикоагулянтної терапії при фібриляції передсердь та освітніх програм із питань СН. Серед пацієнтів старшого віку, особливо жінок, значно рідше застосовуються методи лікування, вказані в настановах медичних організацій. В ході організованих програм OPTIMIZE-HF (Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized Patients with Heart Failure) госпіталізовані пацієнтки із СН отримували таку саму медичну допомогу, як і чоловіки, аналіз охоплює дані тільки тих пацієнтів, що не мають задокументованих протипоказань чи непереносимості.

Нові маркери якості лікування хронічної серцевої недостатності

Рекомендації медичних організацій – це не єдині джерела інформації щодо лікування СН. Було встановлено нові маркери якості (МЯ), яким надається перевага, оскільки вони більш гнучкі та дають змогу адаптуватися до кожного пацієнта із СН завдяки урахуванню об'єктивних причин для відхилення від рекомендацій. МЯ – це кількісні показники, що надають можливість визначити

Таблиця 2. Стандартні та нові маркери якості лікування серцевої недостатності

Стандартні маркери якості (кількісний підхід)	Показник призначення визначається як відсоток (ідеальних) пацієнтів із СН, яким призначається препарат; для ІАПФ та β-блокаторів
	Показник цільової дози визначається як відсоток (ідеальних) пацієнтів, яким призначалась цільова доза препарату; для ІАПФ та β-блокаторів
Нові маркери якості (якісний підхід)	Відповідне застосування визначається як відсоток пацієнтів із СН, яким призначався чи не призначався препарат через об'єктивні причини; для ІАПФ та β-блокаторів
	Відповідна доза визначається як відсоток пацієнтів із хронічною СН, яким призначалась цільова доза препарату та доза, що є нижчою за цільову через об'єктивні причини; для ІАПФ та β-блокаторів

якість медичних послуг. Вони визначають ефект зусиль, спрямованих на покращення якості, дають змогу зробити оцінку відповідності рекомендаціям (порівнюють реальну практику з даними рекомендацій, що відображають ідеальну практику). Таким чином, всі МЯ мають кількісні атрибути:

- вони обґрунтовані – існують наукові докази чи професійний консенсус на підтримку переваг пацієнта, що має вищі показники відповідності МЯ;
- вони реалістичні – дані повинні бути невід’ємною частиною медичних реєстрів, неможливість задокументувати дані свідчить про їх низьку якість.

Лише нові МЯ (табл. 2) мають показники якості (більш гнучкі, відповідають індивідуальним потребам пацієнта, оскільки враховують об’єктивні причини можливого відхилення від рекомендацій настанов медичних організацій):

- вони гнучкі – враховують клінічні висновки терапевта (дані рекомендацій – не є прямою вказівкою, вони є додатком до, а не заміщенням клінічного висновку);
- вони можуть змінюватися – враховують індивідуальні характеристики кожного пацієнта з СН.

Автори провели ретроспективне порівняння клінічних характеристик та лікування 695 пацієнтів (жінки 45%) із систолічною СН (фракція викиду $\leq 45\%$), що були госпіталізовані починаючи з січня 2005 року до грудня 2009 року. Після виключення пацієнтів з ураженнями клапанів та термінальними некардіологічними захворюваннями (88 пацієнтів), було проаналізовано стандартні та нові МЯ застосування ІАПФ та β -адреноблокаторів. Порівняно з чоловіками, жінки ($P < 0,001$) були значно старшими за віком (83 ± 4 роки проти 69 ± 8 років), у них частіше виявляли АГ (78,8% проти 64%) та ЦД (46,2% проти 31,8%). У них також була більш збережена фракція викиду лівого шлуночка ($38\% \pm 5\%$ проти

$28\% \pm 6\%$) та була більш виражена СН (ФК III–IV за NYHA; 63,4% проти 42,8%). У жінок була менш поширена ішемічна етіологія СН (61,5% проти 79%; $P < 0,001$) та фібриляція передсердь (15,3% проти 24,4%; $P = 0,004$). При визначенні МЯ не було враховано міжстатевих відмінностей застосування ІАПФ, оскільки чоловікам частіше призначають β -адреноблокатори (показник застосування 80,3% проти 69,8%; $P = 0,003$), та цільової дози β -адреноблокаторів (34,9% проти 25,3%; $P = 0,033$). Проте показник МЯ був однаковим для жінок та чоловіків: застосування β -адреноблокаторів становило 96,8% для жінок та 90,4% для чоловіків ($P = 0,924$). Дигоксин застосовувався частіше для лікування пацієнтів жіночої статі (17,8% проти 11,8%; $P < 0,01$), але його доза була меншою порівняно з чоловіками (0,125 мг для 86% жінок проти 74,8% для чоловіків). Таким чином, враховуючи об’єктивні дані, жінки з СН отримують достатню медичну допомогу порівняно з чоловіками. Це головна перевага МЯ при лікуванні СН.

Стаття вперше опублікована в журналі Polish Archives of Internal Medicine: Alexander Klabnik, Jan Murin Chronic heart failure in women. Brief review with a focus on new quality markers in therapy // Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej. – 2012. – Vol. 122 (1). – P. 42-46.

Публікується з дозволу редакційної колегії в межах українсько-польського проекту післядипломної освіти лікарів.

Polish Archives of Internal Medicine є міжнародним ревіюваним виданням, індексованим у MEDLINE/Index Medicus, EMBASE/Excerpta Medica Database, Index Copernicus (IC), KBN/MNiSzW, Polish Medical Library (GBL), EBSCO, ISI Science Citation Index Expanded, Scopus, Directory of Open Access Journals (DOAJ).