

Ішемічна хвороба серця у жінок: особливості факторів ризику

В.З. Нетяженко, О.М. Барна

Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, м. Київ,
Тернопільська державна медична академія ім. І.Я. Горбачевського

КЛЮЧОВІ СЛОВА: ішемічна хвороба серця, фактори ризику, статеві відмінності, естрогени, гормонозамісна терапія

До останнього часу вважали, що ішемічна хвороба серця (ІХС) – хвороба чоловіків середнього віку, у зв'язку з чим більшість широкомасштабних досліджень проводили в чоловічій когорті. Тому націленість як лікарів, так і пацієнток щодо виявлення ІХС у жінок досить занижена, що сприяє значній гіподіагностиці даної патології в жіночій популяції.

У цілому у жінок ІХС виникає на 10–15 років пізніше, ніж у чоловіків. Тому у зв'язку зі збільшенням тривалості життя населення ІХС стає дедалі більш характерною і частою для жінок. Враховуючи також загальне постаріння населення, на сьогодні ІХС є найбільш важливою причиною смертності та інвалідності серед жінок старшого віку, значно перевищуючи ці показники при раку молочної залози.

У пацієнток з ІХС відзначають суттєві відмінності у клінічній картині захворювання і певні особливості діагностики, що при низькій націленості на цю патологію створює ще більші діагностичні труднощі. Інша проблема – те, що рекомендації щодо лікування ІХС одержані переважно для хворих чоловічої статі, і не до кінця відомо, чи можна отримані дані екстраполювати на жіночу популяцію.

Значущість для прогнозу і перебігу ІХС факторів ризику (ФР) розвитку цього захворювання, ефективність їх контролю для первинної та вторинної профілактики, також відрізняються у чоловіків і жінок [47, 49]. Крім того, існують ФР ІХС, властиві тільки жінкам, – гіпоестрогенія, особливо в період менопаузи.

З огляду на це, автори поставили за мету привернути увагу кардіологів, терапевтів, лікарів сімейної медицини до проблеми ІХС у жінок. І дана публікація буде першою серед запропонованих нами для «Українського кардіологічного журналу» статей на цю тему. В ній ми робимо спробу з'ясувати значущість різних ФР ІХС у жіночій популяції, їх відмінність порівняно з такими у чоловіків і проаналізувати ефективність контролю цих ФР для первинної і вторинної профілактики ІХС у жінок. Отже, по-справді зупинимося на найбільш поширених і значущих ФР.

Стать

Чоловіча стать є ФР розвитку більш ранньої ІХС. Жінки у передменопаузальний період завдяки відповідному естроген-прогестероновому фону мають ендogenous захист від ІХС. Цей захист дещо менше проявляється у тих жінок, які хворіють на цукровий діабет (ЦД) та палять, очевидно, за рахунок більшої агресивності гіперглікемії та паління. У жінок віком до 60–70 років ризик розвитку ІХС нижчий, ніж у чоловіків, а інфаркт міокарда (ІМ) виникає у них у середньому на 10 років пізніше, ніж у чоловіків. Після 60–70 років ризик розвитку ІХС зрівнюється у чоловіків і жінок [1, 14].

За нашими даними (аналіз 218 стаціонарних карт хворих з ІМ, з них 56 – жінок), також спостерігали підвищення частоти випадків хвороби з віком – чоловіки досягали піку захворюваності на 6-му десятку життя, а жінки – після 70 років. До 40-річного віку ІМ зустрічався виключно у чоловіків, а після 40 років у жінок реєстрували лише окремі випадки ІМ. У віці до 50 років ІМ у жінок спостерігали в 10 разів менше, ніж у чоловіків. На 6-му десятку життя спостерігали поступове вирівнювання поширеності ІМ в обох групах [3].

Спадковість

Добре відомо, що наявність передчасної ІХС в родині підвищує ризик захворюваності на цю патологію у чоловіків. У жінок сімейний характер ІХС також є незалежним ФР, хоча значущість його нижча, ніж у чоловічої статі. Наявність раннього ІМ у одного з батьків підвищує відносний ризик ІХС у жінок в 2,8 разу [23].

Гіперліпідемія

Вплив рівня ліпідів і ліпопротеїдів крові на виникнення ІХС у жінок вивчено значно менше, ніж у чоловіків. Крім того, більшість досліджень з ліпідознижувальної терапії проводили в основному з участю чоловіків. А оскільки ліпідний профіль у жінок і чоловіків значно відрізняється, важко визначити, чи справедливі результати зазначених досліджень і для жінок.

До віку настання менопаузи рівень холестерину (ХС) ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ) нижче у жінок, ніж у чоловіків, і після настання менопаузи починає підвищуватися, а пізніше стає вищим, ніж у чоловіків. Рівні тригліцеридів (ТГ) і, зокрема ліпопротеїну, також підвищуються, тоді як рівень ХС ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ) знижується після менопаузи. В цілому ж у жіночій популяції рівень ХС ЛПВЩ залишається вищим упродовж усього життя. Підвищення рівня ХС ЛПНЩ після менопаузи може бути пов'язане зі зниженням активності рецепторів до ХС ЛПНЩ. Знижується також активність ферменту печінкової ліпази зі зниженням рівня естрогенів, що також може впливати на концентрацію ХС ЛПВЩ [6, 30].

Серед показників ліпідного обміну найбільш значущим фактором ризику розвитку ІХС у жінок вважається низький рівень ХС ЛПВЩ. Високий рівень загального ХС і ТГ однаковою мірою дозволяють передбачати розвиток ІХС у представників обох статей, хоча деякі дослідники відзначають більшу значущість підвищення рівня ТГ для жінок. Високий рівень ТГ часто пов'язаний з іншими ФР – надмірною масою тіла, стресами, вживанням алкоголю. Вміст ХС ЛПНЩ є потужним предиктором розвитку ІМ у жінок [17].

На сьогоднішній день не викликає сумніву той факт, що 17β -естрадіол має прямий знижувачий ефект на ХС ЛПНЩ. Багато даних вказують на те, що естрогени і статини мають дещо подібні ефекти не лише на ліпідний спектр крові, а й на інші наслідки естрогенної недостатності – остеопороз з переломами кісток. Крім того, є повідомлення про адитивний ефект цих двох класів щодо впливу на показники ліпідного обміну [12].

Щодо вторинної профілактики ІХС у жінок, то в деякі багатоцентрові дослідження включають достатню кількість жінок, для того щоб можна було зробити певні висновки. В одному з досліджень – EXCEL – було встановлено відсутність статевих відмінностей впливу ловастатину на рівень ХС ЛПНЩ, ТГ та ХС ЛПВЩ [50]. У великому дослідженні 4S [54] вивчали вплив симвастатину на вагомій кінцеві точки – смерть, реінфаркти, серцево-судинні події. У нього було включено лише 700 жінок з ІМ та стенокардією, цього було недостатньо для вивчення впливу препарату на смертність. Встановлено суттєве зниження частоти реінфарктів та нових серцево-судинних подій у жінок, які приймали симвастатин.

Нещодавно завершилося одне з найбільших досліджень (було включено понад 20 000 пацієнтів) з визначення ефективності симвастатину для профілактики коронарних та інших подій в осіб з підвищенням їх ризиком (артеріальна гіпертензія (АГ), ЦД, наявна ІХС) – HPS (Heart Protection Study). В плані обговорюваної нами тематики дослідження цінне тим,

що серед обстежених було понад 5 000 жінок, що дає можливість робити висновки для жіночої популяції. Тривала терапія симвастатином (5 років) виявилася ефективною щодо зниження частоти коронарної смертності, інших фатальних судинних подій, а також випадків ІМ та реваскуляризацій. Позитивний вплив симвастатину був відзначений для всіх категорій обстежених (незалежно від віку, статі, рівня ХС), однак субаналіз показав більш значущу ефективність препарату у жінок порівняно з чоловіками [35, 43]. На нашу думку, цей факт є логічним і може пояснюватися тим, що гіполіпідемічна терапія з використанням статинів у жінок за ефектами та механізмом дії нагадує дію естрогенів – природних гіполіпідемічних середників, а тому у жінок відзначено більшу прихильність до такої терапії.

Результати HPS є цінними також для трактування питання про доцільність гіполіпідемічної терапії статинами у жінок з метою первинної профілактики ІХС, а також щодо її використання при нормальному рівні ХС, даючи позитивну відповідь на обидва запитання [43].

Підсумовуючи результати HPS, не можна не згадати про інший напрямок дослідження – порівняння ефективності вітамінотерапії (вітаміном Е і С) і плацебо для тих самих кінцевих точок. Як і слід було очікувати, враховуючи результати інших попередньо проведених досліджень [23, 62], встановлено, що вітамінотерапія не має жодного позитивного впливу порівняно з плацебо щодо первинної і вторинної профілактики ІХС, хоча не було продемонстровано й негативних її результатів. Однак дані останніх невеликих клінічних досліджень свідчать про недоцільність проведення антиоксидантної терапії (в тому числі вітамінами) паралельно із застосуванням статинів, що знижувало гіпохолестеринемічну та клінічну дію останніх.

Слід також пам'ятати, що жінки з гіперхолестеринемією, які перенесли ІМ, повинні дотримуватися певних дієтичних рекомендацій. Однак низькожирова, гіпохолестеринемічна дієта більш ефективна у чоловіків, ніж у жінок [25].

Паління

Паління стає дедалі більш розповсюдженою звичкою серед молодого населення Західної Європи, як чоловіків, так і жінок, і це стає актуальною проблемою охорони здоров'я. І якщо раніше цей ФР був більш поширений у чоловічій популяції [41], то на сьогодні дедалі більше молодих жінок і підлітків палять. Крім того, жінки, які починають палити, рідше покидають цю звичку, ніж чоловіки, оскільки бояться збільшення маси тіла після припинення паління.

На сьогоднішній день когорта жінок, які палять, зростає за чисельністю з чоловічою. Доведено, що нікотин змінює метаболізм естрогенів [13, 27], як

результат – рівень естрогенів у жінок, які палять, нижче порівняно з таким у тих, котрі не палять. Гіпоестрогенія спричиняє передчасну менопаузу, яка, у свою чергу, підвищує ризик розвитку ІХС. Встановлено вищий рівень ХС та більш негативний ліпідний спектр крові у жінок, котрі палять, особливо значущим є паління понад 20 сигарет на добу [34]. Ризик розвитку ІХС у жінок, які палять, у 6 разів перевищує такий у тих, які не палять. Але навіть ті, які палять зовсім небагато (1–4 сигарети щоденно), мають у 2 рази вищий рівень ризику ІХС, ніж ті, які не палять зовсім, причому це більше проявляється в когорті молодих жінок [59]. Кількість випалюваних протягом дня сигарет тісно корелює з ризиком ІМ та інших фатальних проявів ІХС.

Передчасна ІХС у жінок віком 45–55 років асоціюється одночасно з високою частотою паління, абдомінальним типом розподілу підшкірно-жирової клітковини, підвищенням рівня ТГ і ХС ЛПНЩ [6].

Пасивне паління та паління «полегшених» сигарет також є небезпечним у плані ризику розвитку ІХС у жінок. Паління сприяє не тільки розвитку атеросклерозу вінцевих судин: прогресування кальцифікації аорти корелює з кількістю сигарет, що випаляються щоденно. Відмова від багаторічного паління знижує, але не усуває ризик розвитку ІХС і кальцифікації аорти [60].

Враховуючи високий відсоток жінок, які палять, боротьба з палінням може стати найважливішим популяційним заходом, що сприятиме зниженню захворюваності на ІХС у жіночій популяції [13, 34].

Артеріальна гіпертензія

У жінок АГ за значущістю є таким самим ФР, як і у чоловіків [7, 18]. Ризик розвитку ІХС, зумовлений АГ, підвищується з віком, а у жінок у передменопаузальний період наявність АГ підвищує ризик смертності від ІХС у 10 разів.

Близько 20–25 років тому загальноприйнятою була думка про те, що у жінок, особливо старшого віку, допустимі вищі рівні артеріального тиску (АТ) і що АГ у цій групі коригувати не обов'язково. Однак у подальших дослідженнях було виявлено тісний зв'язок між підвищеним АТ та ІХС у жінок [26, 33, 52]. Ізольована систолічна АГ переважає серед жінок старшого віку (приблизно у 30 % жінок, яким понад 65 років) і призводить до значної втрати еластичності стінки судини. У цих жінок спостерігається підвищений ризик смертності внаслідок інсульту та ІХС.

Рання менопауза пов'язана з підвищенням діастолічного АТ. Гормонозамісна терапія (ГЗТ) естрогенами переважно знижує рівень АТ у жінок у постменопаузальний період, особливо у тих, у кого початковий АТ незначно підвищений.

З метою вирішення питання, чи потрібно лікувати помірну і м'яку АГ, був проведений мета-аналіз

кількох великих досліджень з лікування АГ, при цьому серед обстежених 47 % становили жінки. Дані цього аналізу свідчать, що зниження рівня діастолічного АТ всього на 6 мм рт. ст. приводить до зниження загальної смертності на 21 %, інсульту – на 42 %, ІХС – на 14 % [19]. Результати іншого мета-аналізу досліджень [31, 42] також продемонстрували зниження всіх видів смертності серед жінок з АГ, яким проводили антигіпертензивну терапію, порівняно з тими, яких не лікували. Однак ці дослідження не проводили з метою порівняння жіночої і чоловічої когорт.

У трьох великих дослідженнях впливу антигіпертензивної терапії на смертність від інсультів і коронарозалежних подій у пацієнтів старшого віку зі змішаною або ізольованою АГ відзначені кращі результати у жінок, ніж у чоловіків [21, 45, 51].

У багатьох країнах жінки частіше, ніж чоловіки, отримують у складі антигіпертензивної терапії діуретики, особливо тіазидові. Незважаючи на те, що діуретики – найдешевші медикаментозні засоби серед антигіпертензивних препаратів першого ряду, їх використання слід вважати не досить обґрунтованим у жінок, з огляду на підвищений рівень ХС і ХС ЛПНЩ, який спостерігають у жінок у постменопаузальний період. Крім того, варто пам'ятати про можливість синергічну дію ГЗТ з деякими класами антигіпертензивних препаратів і подібність дії естрогенів та антагоністів кальцію.

Цукровий діабет

Наявність ЦД нівелює захисну роль жіночої статі щодо виникнення ІХС. У «Дослідженні здоров'я медсестер» було встановлено, що ЦД підвищує ризик розвитку ІХС у жінок в 7 разів, тоді як у чоловіків – лише у 4 [55]. Наявність ЦД – найбільш важливий ФР ІХС у жіночій популяції.

Агресивність перебігу ЦД у жінок збільшується в кілька разів із настанням періоду менопаузи. При цьому захворюванні погіршується сприйняття естрогенів рецепторами, що протидіє їх захисній ролі проти виникнення ІХС у жінок у період передменопаузи. ЦД може також посилювати негативні ефекти інших відомих ФР ІХС у жінок. У жінок з ЦД відзначено вищу захворюваність і смертність від ІХС, ніж у чоловіків [40, 55]. Цей факт можна пояснити тим, що статеві гормони впливають на метаболізм інсуліну та глюкози.

Порушена толерантність до глюкози є предиктором розвитку ІХС, який опосередковується через механізми інсулінорезистентності та гіперінсулінемії. Інсулінорезистентність індукує атерогенні зміни ліпідів і ліпопротеїнів, що може бути особливо важливим у пацієнтів жіночої статі з синдромом Х. Естрогени можуть позитивно впливати на толерантність до глюкози і зумовлювати інші позитивні ефекти у жінок – хворих із синдромом Х [4, 39].

У 3 % вагітних розвивається гестаційний ЦД, який може бути маркером підвищеного ризику виникнення ІХС. У третини цих жінок пізніше розвиваються інсуліннезалежний ЦД, АГ і гіперліпідемія з гіперхолестеринемією, а також виявляють зміни на ЕКГ.

Надмірна маса тіла

Надмірна маса тіла підвищує ризик виникнення ІХС як у чоловіків, так і у жінок. За результатами Buffalo Health Study, у жінок з індексом маси тіла 29 і більше ризик розвитку ІХС в три рази вищий, ніж у жінок з нормальною масою тіла [22], однак цей показник менше впливає на смертність від ІХС, ніж на захворюваність. Дані кількох досліджень свідчать також про те, що надмірна маса тіла є більш серйозним прогностичним маркером ІХС у жінок, ніж у чоловіків.

Значно підвищується ризик розвитку ІХС внаслідок впливу ожиріння на рівень АТ, толерантність до глюкози і рівень ліпідів. Однак і після виключення впливу останніх трьох факторів залишається невеликий ізольований ефект ожиріння на частоту виникнення ІХС. За даними Фремінгемського дослідження, у жінок з нормальною масою тіла ризик розвитку ІМ нижчий на 35–60 % порівняно з таким у жінок з надмірною масою тіла.

У жінок існує зв'язок між жировою тканиною, синтезом естрогенів і метаболізмом ліпопротеїнів. У жінок з надмірною масою тіла вищий рівень естрону в сальній тканині. І хоча активність естрону значно нижча, ніж естрадіолу, він все ж проявляє певні ефекти. У таких жінок менопауза настає пізніше, ніж у тих, хто має нормальну масу тіла, що забезпечує у перших більший захист від остеопорозу, але, з іншого боку, сприяє підвищенню ризику розвитку раку ендометрію. Ці дані свідчать про те, що активність естрону проявляється по-різному у жінок з нормальною і надмірною масою тіла. І залишається незрозумілим, як ожиріння та рівень естрону впливають на ризик розвитку ІХС.

Тип ожиріння (андроїдний, абдомінальний або центральний) є незалежним ФР серцево-судинних захворювань у жінок. Ризик розвитку ІХС значно зростає у жінок з підвищеним співвідношенням талія–стегно. У них переважно виявляють інсулінорезистентність, знижений рівень ХС ЛПВЩ, гіпертригліцеридемію, АГ, знижений рівень статевих гормонзалежних глобулінів. Ці характеристики становлять термін «метаболічний синдром Х», однак простежується зв'язок між деякими патогенетичними механізмами та клінічними проявами метаболічно-го і кардіального синдромів Х [4, 17].

У жінок з центральним типом ожиріння порівняно з тими, які мали переважно периферичний тип, встановлено вищий рівень вільного тестостерону. У жінок з абдомінальним типом ожирін-

ня вищий рівень антигену до активатора – інгібітора плазміногена-1 і знижений фібринолітичний потенціал, вони також частіше палять і ведуть здебільшого малорухливий спосіб життя, ніж жінки з нормальною масою тіла. Однак немає достатніх даних про те, що зменшення маси тіла у жінок сприяє зниженню у них ризику розвитку ІХС [30].

Гемостаз

Щодо особливостей стану системи гемостазу у жінок, то є повідомлення про те, що у жінок з ІХС рівень антигену фактора Віллебранда та фібриногену у плазмі крові вищий, ніж у здорових жінок. Фібриноген і ліпопротеїн корелюють з виникненням ІХС у жінок [36]. З настанням менопаузи, незалежно від вікового чинника, рівень фібриногену підвищується. При цьому рівень фібриногену у плазмі крові є високодостовірним показником, який суттєво впливає на всі кінцеві точки ІХС як у чоловіків, так і у жінок [37, 38].

Відмінності у згортальній системі крові у чоловіків і жінок проявляються при дестабілізації ІХС – при ІМ та нестабільній стенокардії. Крім того, жінки у постменопаузальний період мають більш високий ризик тромбозу стентів, ніж чоловіки.

Більшість широкомасштабних досліджень з вивчення ролі ацетилсаліцилової кислоти для первинної та вторинної профілактики ІХС було проведено за участю чоловіків, тоді як свідчення про ефективність цього препарату у жінок отримані переважно після невеликих досліджень і мають більше спостережливий, а не доказовий характер. Разом з тим на сьогоднішній день на практиці підходить до застосування ацетилсаліцилової кислоти з профілактичною метою у жінок такі самі, як і у чоловіків. Вважається обґрунтованим і ефективним застосування низьких доз препарату (80–325 мг на добу) для вторинної профілактики ІХС та первинної і вторинної профілактики гострих коронарних синдромів у осіб зі стабільними формами ІХС. Такі дані підтверджені результатами деяких досліджень. Так, згідно з даними «Дослідження здоров'я медсестер» – великого дослідження щодо серцево-судинної захворюваності у жінок – встановлено, що частота виникнення першого ІМ була нижчою у жінок у віці 50 років і більше, які приймали ацетилсаліцилову кислоту в низьких дозах, порівняно з жінками, які її не приймали.

У менш масштабних експериментальних дослідженнях виявили статеві відмінності в дії ацетилсаліцилової кислоти на систему гемостазу [40, 58]. Крім того, за даними більшості багатоцентрових досліджень цей засіб належить до препаратів, які при гострих коронарних синдромах (ГКС) використовують рідше у жінок, ніж у чоловіків. Очевидно, це більш доцільно для жінок зі збереженою менструальною функцією відносно протипоказань до при-

значення ацетилсаліцилової кислоти (нетолерантність до препарату – алергічні реакції (бронхіальна астма), неконтрольована АГ, гостра кровотеча, в тому числі з сечовидільної системи та статевих органів). Однак за останні роки, коли було доведено ефективність низьких доз препарату (клінічна ефективність у дозах від 75 до 325 мг не відрізнялася, тоді як при підвищенні доз зростав ризик виникнення кровотеч), застосування ацетилсаліцилової кислоти у жінок стало значно безпечнішим.

Останнім часом у літературі з'явилися суперечливі дані щодо застосування препарату при ІХС. Так, було встановлено, що у пацієнтів з ІХС, які приймають ацетилсаліцилову кислоту, ГКС, у разі їх виникнення, мають більш тяжкий клінічний перебіг і супроводжуються високою смертністю. Пояснити цей факт можна розвитком толерантності до ацетилсаліцилової кислоти і тим, що групи пацієнтів, в яких отримують чи не отримують препарат, є неоднорідними. І ця неоднорідність на користь тих, хто не приймає ацетилсаліцилову кислоту, що пояснює гірші результати серед тих, хто приймає препарат.

Обговорюють також роль нових антитромботичних засобів для профілактики і лікування ІХС. Однак у цілому і найновіші дослідження (PURSUIT, CURE, TIMI IIB та ESSENCE) свідчать про те, що протестовані в цих дослідженнях «нові» антитромботичні підходи (низькомолекулярні гепарини, антагоністи GPIIb/IIIa та меншою мірою тінопіридири) насправді ефективні тільки у тих хворих, яким раніше вже призначали ацетилсаліцилову кислоту. І, навпаки, призначення монотерапії ацетилсаліциловою кислотою, якщо до виникнення ГКС її не призначали, є достатнім антитромбоцитарним втручанням для запобігання небезпечних для життя ішемічних подій [16, 18, 28, 32].

Фізична активність

Зниження фізичної активності пов'язується з підвищеним ризиком виникнення ІХС, ІМ, а також смертності від них. У загальному значенні роль цього ФР несуттєва, але він достовірніше впливає на жінок [20] – серед пацієток з ІХС близько 50 % жінок ведуть малорухливий спосіб життя. Серед жінок знижена фізична активність є найпоширенішим ФР.

Є небагато даних про те, що підвищення фізичної активності знижує частоту ІХС у жінок – прогулянки пішки протягом 30–45 хв 3 рази на тиждень знижували частоту розвитку ІМ у жінок на 50 %, причому більше значення це мало у жінок старшого віку. Однак важко визначити, чи має самостійне значення для виникнення ІХС рівень фізичної активності. Чи він більше впливає на зменшення маси тіла, зниження АТ, рівня ХС і частоти виникнення ЦД II типу.

Вплив фізичної активності на рівень ліпідів крові відрізняється у жінок у перед- і постменопаузальний період. У постменопаузальний період фізичні вправи сприяють зниженню концентрації ендогенних естрогенів у жінок через зменшення маси жирової тканини, що може призводити до небажаного впливу дефіциту естрогенів на рівень ХС і ХС ЛПНЩ.

Психосоціальні фактори ризику

Психосоціальні ФР розвитку ІХС відрізняються у чоловіків і жінок. На прикладі менеджерів однієї з великих компаній було встановлено, що у жінок-менеджерів при поверненні додому з роботи спостерігають вищий рівень норадреналіну в сечі, а також підвищений пульс і АТ порівняно з такими показниками у менеджерів-чоловіків [46]. Виявлено також, що робота в умовах психоемоційного напруження підвищувала ризик розвитку ІХС у жінок.

Доведено, що у пацієнтів з ІХС порівняно зі здоровими особами спостерігається більше депресивних станів, більше життєвого виснаження і зниження цікавості до життя, менше здатності справитися з проблемами, гірша якість життя і менша віра в майбутнє. Депресія пов'язана з вищим ризиком фатальних наслідків ІХС, причому цей фактор більш вагомий у жіночій когорті. Тип особливості А має велике значення, хоча він більш значущий у жінок, ніж у чоловіків. Є інші дані про те, що ця характерологічна особливість недостовірно знижує захворюваність та смертність жінок від ІХС [61].

Поганий матеріальний стан, відсутність соціальної підтримки, низький рівень освіти, тяжка фізична праця, а також наявність тільки однієї дитини є важливими ФР ІХС у жінок [24]. Встановлено також більш високу смертність від ІХС у самотніх жінок і тих, яким недостатньо допомагають в сім'ї, у веденні домашнього господарства.

Естрогенна недостатність і менопауза

Одними з основних причин, чому жінки хворіють на ІХС на 10–15 років пізніше, ніж чоловіки, є гормональні відмінності і протекторна роль жіночих статевих гормонів. Непрямим доказом цього є те, що передчасна менопауза і оофоректомія достовірно підвищують ризик ІХС та ІМ у жінок [5, 8, 15].

Встановлено, що у жінок поширеність ІХС залежить також від характеру менструального циклу [9, 11]. Цікаво, що застосування пероральних контрацептивів може зменшувати ризик розвитку ІХС. За даними коронарографії, у жінок, які не палять і приймають пероральні контрацептиви, в 2 рази менша кількість і розміри атеросклеротичних бляшок порівняно з тими, які палять і не застосовують контрацептиви [36].

У своїх роботах [2] ми вказували на те, що постменопауза певним чином впливає на ряд систем, що відіграють роль у виникненні ІХС. Дефіцит естрогенів призводить до підвищення рівня ХС ЛПНЩ, ТГ, зниження рівня ХС ЛПВЩ. Інший важливий механізм виникнення ІХС – зміни системи гемостазу. Основними доведеними фактами в менопаузі є підвищення рівня фібриногену, VII фактора згортання, інгібітора тканинного активатора плазміногена, продукції тромбоксану.

Ряд дослідників обґрунтували, що в передменопаузальний період естрогени проявляють протекторний вплив на судинний тонус, функцію ендотелію, антиішемічну дію, причому останнє доведено експериментально під час внутрішньокоронарного введення естрадіолу [44, 48, 53].

З урахуванням позитивних впливів естрогенів на серцево-судинну систему і ФР ІХС, а також частоти розвитку ІХС під час менопаузи і при естрогенній недостатності було логічним передбачити, що проведення ГЗТ під час менопаузи може сприяти первинній і вторинній профілактиці ІХС у жінок [10]. У зв'язку з цим було проведено ряд багатоцентрових досліджень з вивчення впливу ГЗТ на виникнення, перебіг та смертність від серцево-судинних захворювань. Їх результати, на жаль, не виправдали очікувань.

За даними багатоцентрових досліджень HERS, ERA, WEST [56, 57], встановлено підвищення ризику гострих судинних подій при ІХС та АГ у жінок у період менопаузи протягом першого року після призначення ГЗТ, однак у подальшому (очевидно, за рахунок метаболічних ефектів) починає проявлятися позитивний вплив ГЗТ, і в період від 1 до 4–5 років у жінок, яким проводять ГЗТ, відзначено нижчу смертність від гострих проявів як ІХС, так і АГ. Разом з тим результати зазначених досліджень примушують робити більш виважені висновки щодо можливості застосування ГЗТ для первинної і вторинної профілактики ІХС.

Щодо ролі ГЗТ у вторинній профілактиці ІХС, то рекомендації досить категоричні:

- не варто розпочинати ГЗТ у жінок із встановленою ІХС для її профілактики;
- рішення про те, чи слід продовжувати ГЗТ жінкам, у яких виявлено ІХС, має ґрунтуватися на інших некардіальних ефектах ГЗТ та бажанні пацієнтки;
- у жінок, в яких під час ГЗТ розвинулися гострі судинні події, слід припинити ГЗТ. Питання про повторне призначення ГЗТ має бути виваженим.

Можливості первинної профілактики ІХС за допомогою ГЗТ також дискутуються, і рекомендації з цього приводу на сьогоднішній день мають такий вигляд:

- наявних на сьогодні даних недостатньо для остаточних висновків щодо визначення ролі ГЗТ у первинній профілактиці ІХС;

– остаточні висновки щодо ГЗТ і первинної профілактики ІХС будуть відомі після закінчення деяких досліджень, які ще тривають;

– ГЗТ слід розпочинати, ґрунтуючись на встановлених некардіальних показаннях до її призначення.

Однак, на нашу думку [2], такі висновки на сьогодні не є остаточними, оскільки організація вказаних досліджень не була достатньо коректною (середній вік жінок на час початку ГЗТ – 60–70 років, великий строк від початку менопаузи до початку ГЗТ – більше 10 років, не достатньо ретельно підібрані дози і види компонентів ГЗТ, особливо вид прогестагенів, які мають здатність нівелювати позитивний вплив естрогенів на серцево-судинну систему). Останнім часом обговорюється також питання використання низьких доз естроген-прогестеронової терапії для корекції менопаузальних порушень, що при збереженні позитивного впливу ГЗТ сприяє зменшенню кількості побічних ефектів.

Отже, зниження рівня естрогенів з паралельними атерогенними змінами ліпідного спектра крові є природним, унікальним ФР розвитку ІХС у жінок, однак вплив ГЗТ на цей ФР потребує подальшого вивчення.

Висновки

Розуміння і знання ФР важливі для того, щоб шляхом зменшення їх вираженості проводити первинну і вторинну профілактику ІХС. Доведено, що важливим для жінок є припинення паління, зменшення маси тіла, підвищення фізичної активності, а також адекватний контроль АТ, гіперліпідемії, гіперкоагуляції та гіперглікемії. Зниження емоційного стресу і нормалізація вмісту жіночих статевих гормонів є можливим, але недостатньо доведеним фактором зниження ризику розвитку ІХС. Подальші дослідження повинні дати відповіді на існуючі запитання.

Література

1. Актуальні питання діагностики та лікування гострого інфаркту міокарда / За ред. проф. В.З. Нетяженка. – К., 1995. – 93 с.
2. Барна О.М., Була Л.С., Буратинська О.Я. Серцево-судинні ефекти естрогенів // Вісн. наук. досліджень. – 2002. – № 1. – С. 5-8.
3. Барна О.М., Гребеник М.В. Деякі особливості факторів ризику та клінічного перебігу інфаркту міокарда у жінок // Вісн. Ужгородського ун-ту. – Ужгород, 2002. – С. 125-129.
4. Барна О.М., Рудик Б.І. Синдром Х: патофізіологія, клініка, діагностика, лікування // Укр. кардіол. журн. – 1995. – № 3. – С. 52-54.
5. Дзяк Г.В., Дубоссарська З.М. Вплив дефіциту естрогенів та заміної гормональної терапії на функцію серцево-судинної системи // ПАГ. – 1999. – № 2. – С. 77-80.
6. Доборджинидзе Л.М., Нечаев А.С., Грацианский Н.А. Метаболические факторы риска у женщин с преждевременной ише-

- мической болезнью сердца // Кардиология. – 1999. – Т. 39, № 9. – С. 31-39.
7. Ильяш М.Г., Несукай Е.Г. Артериальная гипертензия после менопаузы // Укр. кардіол. журн. – 1999. – № 2. – С. 21-24.
8. Марцинковська В.В., Солейко Л.П., Мазорчук Б.Ф. До питання про стан серцево-судинної системи у жінок з естрогенною недостатністю // ПАГ. – 1998. – № 1. – С. 43-44.
9. Сметник В.П., Шестакова И.В. Менопауза и сердечно-сосудистая система // Терапевт. арх. – 1999. – № 10. – С. 61-65.
10. Татарчук Т.Ф., Ильяш М.Г. Особенности лечения ишемической болезни сердца у женщин // Укр. кардіол. журн. – 1998. – № 4. – С. 16-18.
11. Тожиев М.С., Шестов Д.Б., Быков И.Н. и др. Динамика распространности сердечно-сосудистых заболеваний и результаты многофакторной профилактики при многолетних наблюдениях в организованных коллективах // Терапевт. арх. – 2000. – Т. 72, № 1. – С. 11-15.
12. Atagunduz P., Oktay S., Oktay A. et al. Effects of simvastatin only or in combination with continuous combined hormone replacement therapy on serum lipid levels in hypercholesterolaemic postmenopausal women // Europ. Heart J. – 2000. – Vol. 21, № 3. – P. 190-197.
13. Baron J.A., Adams P., Ward M. Cigarette smoking and other correlates of cytologic estrogen effect in postmenopausal women // Fertil. Steril. – 1988. – Vol. 50. – P. 766-771.
14. Barrett-Connor E. Sex differences in coronary heart disease. Why are women superior? The 1995 Ancel Keys Lecture // Circulation. – 1997. – Vol. 95. – P. 252-264.
15. Beale C.M., Collins P. The menopause and the cardiovascular system. Baillieres // Clin. Obstet. Gynaecol. – 1996. – Vol. 10, № 3. – P. 483-513.
16. Becker R.C., Terrin M., Ross R. et al. For the TIMI Investigators: the TIMI Phase II // Experience Ann. Intern. Med. – 1994. – Vol. 120. – P. 638-645.
17. Brochier M.L., Arwidson P. Coronary heart disease risk factors in women // Europ. Heart J. – 1998. – Vol. 19 (Suppl. A). – P. 45-52.
18. Collaborative meta-analysis of randomized trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients / Antithrombotic Trialists' Collaboration // Brit. Med. J. – 2002. – Vol. 324. – P. 71-86.
19. Collins R., Peto R., MacMahon S. et al. Blood pressure, stroke, and cardiovascular heart disease. Part 2, Short-term reduction in blood pressure: overview of randomized drug trials in the epidemiology context // Lancet. – 1990. – Vol. 338. – P. 827-838.
20. Colditz G.A., Coacley E. Weight, weight gain, activity, and major illnesses: the Nurses' Health Study // Int. J. Sport Med. – 1997. – Vol. 18 (Suppl. 3). – P. 162-170.
21. Dahlöf B., Lindholm L., Hansson L. et al. Morbidity and mortality in the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension (STOP-Hypertension) // Lancet. – 1991. – Vol. 338. – P. 1281-1285.
22. Dorn J.M., Schisterman E.F., Winkelstein W. et al. Body mass index and mortality in a general population sample of men and women: the Buffalo Health Study // Amer. J. Epidemiology. – 1997. – Vol. 146, № 11. – P. 919-931.
23. Douglas P.S., Ginsburg G.S. The evaluation of chest pain in women // New Engl. J. Med. – 1996. – Vol. 334, № 20. – P. 1311-1315.
24. Eaker E.D. Psychosocial risk factors for coronary heart disease in women // Cardiol. Clin. – 1998. – Vol. 16, № 1. – P. 103-111.
25. Fero-Luzzi A., Strazzullo P., Scaccini C. et al. Changing the Mediterranean diet: effects on blood lipids // Amer. J. Clin. Nutr. – 1984. – Vol. 40. – P. 1027-1037.
26. Fiebach N.H., Herbert P.R., Stampfer M.J. et al. A prospective study of high blood pressure and cardiovascular disease in women // Amer. J. Epidemiology. – 1989. – Vol. 130. – P. 646-654.
27. Friedman A.J., Ravnikar V.A., Barbieri R.L. Serum steroid hormone profiles in postmenopausal smokers and non smokers // Fertil. Steril. – 1987. – Vol. 47. – P. 398-401.
28. GISSI Study Group. Long-term effects of intravenous thrombolysis in AMI: final report of the GISSI Study // Lancet. – 1987. – P. 871-874.
29. Heart Protection Study Collaborative Group MRC/BHF Heart Protection Study of antioxidant vitamin supplementation in 20 536 high-risk individuals: a randomized placebo-controlled trial // J. Fam. Pract. – 2002. – Vol. 51, № 10. – P. 810-820.
30. Hennekens C.H. Risk factors for coronary heart disease in women // Cardiol. Clin. – 1998. – Vol. 16, № 1. – P. 1-8.
31. Hypertension and Detection Follow-up Program (HDFP) Co-Operative Group. Five-year findings of the Hypertension Detection and Follow-up Program. Mortality by race, sex, and age // J.A.M.A. – 1979. – Vol. 242. – P. 2572-2577.
32. ISIS-2 Collaborate Group. Randomized trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both or neither in AMI // Lancet. – 1988. – Vol. 1. – P. 349-360.
33. Johnson I.F., Heinman E.F., Heiss G. et al. Cardiovascular disease risk factors and mortality among black women and white women aged 40-64 years in Evans County, Georgia // Amer. J. Epidemiology. – 1986. – Vol. 123. – P. 209-220.
34. Kawachi I., Colditz G.A., Stampfer M.J. et al. Smoking cessation in relation to total mortality rates in women. A prospective cohort study // Ann. Intern. Med. – 1993. – Vol. 119, № 10. – P. 992-1000.
35. Kulbertus H., Scheen A.J. Clinical study of the month. The MRC/BHF Heart Protection Study // Rev. Med. Liege. – 2002. – Vol. 57, № 9. – P. 613-616.
36. Lee A.J., Lowe G.D.O., Smith W.C.S., Tunstall-Pedoe H. Plasma fibrinogen in women: relationships with oral contraception, menopause and hormone replacement therapy // Brit. J. Haematology. – 1993. – Vol. 83. – P. 616-621.
37. Lee A.J., Lowe G.D.O., Smith W.C.S., Tunstall-Pedoe H. Fibrinogen in relation to personal history of prevalent hypertension, diabetes, stroke, intermittent claudication, coronary heart disease and family history: the Scottish Heart Health Study // Brit. Heart J. – 1993. – Vol. 69. – P. 338-342.
38. Lee A.J., Smith W.C.S., Lowe G.D.O., Tunstall-Pedoe H. Plasma fibrinogen and coronary risk factors: the Scottish Heart Health Study // J. Clin. Epidemiology. – 1990. – Vol. 43. – P. 913-919.
39. Manson J.E., Colditz G.A., Stampfer M.J. et al. A prospective study of maturity-onset diabetes mellitus and risk of coronary heart disease and stroke in women // Arch. Intern. Med. – 1991. – Vol. 151. – P. 1141-1147.
40. Manson J.E., Stampfer M.J., Colditz G.A. et al. A prospective study of aspirin use and primary prevention of cardiovascular disease in women // J.A.M.A. – 1991. – Vol. 266, № 4. – P. 521-527.
41. Mansur A.P., Gomes E.P., Avakian S.D., Favaro D. et al. Clustering of traditional risk factors and precocity of coronary disease in women // Int. J. Cardiology. – 2001. – Vol. 81, № 2-3. – P. 205-209.
42. Medical Research Council Working Party. MRC trial of treatment of mild hypertension. Principal results // Brit. Med. J. – 1985. – Vol. 291. – P. 97-104.
43. Mostaghel E., Waters D. Women do benefit from lipid lowering: latest clinical trial data // Cardiol. Rev. – 2003. – Vol. 11, № 1. – P. 4-12.
44. Ottesen B., Pedersen A.T. Physiological effects of ovarian hormones: clinical aspects and compliance // Europ. Heart J. – 1996. – № 17. – P. 28-34.
45. Report by the Management Committee. The Australian Therapeutic Trial in Mild Hypertension // Lancet. – 1980. – № 1. – P. 1261-1267.
46. Rosenfeld J.A. Impact of maternal employment on the health of the family // Curr. Probl. Pediatr. – 1995. – Vol. 25, № 1. – P. 4-11.
47. Rosenfeld J. Heart disease in women. Gender-specific statistics and prevention strategies for a population at risk // Postgrad. Med. – 2000. – Vol. 107, № 6. – P. 28-34.
48. Sarrel P.M., Lufkin E.G., Oursler M.J., Keefe D. Oestrogen actions in arteries, bone and brain // Sci. Med. – 1994. – Vol. 1. – P. 44-53.
49. Schenck-Gustafsson K. Risk factors for cardiovascular disease in women: assessment and management // Europ. Heart J. – 1996. – Vol. 17 (Suppl. D). – P. 2-8.
50. Shear C.L., Franklin F.A., Stmatt S. et al. EXpanded Clinical Evaluation of Losartan (EXCEL) Study results // Circulation. – 1991. – Vol. 85. – P. 1293-1303.

51. SHEP Cooperative Research Group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. Final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP) // J.A.M.A. – 1991. – Vol. 265. – P. 32-34.
52. Sigurdsoon J.A., Bengtsson C., Lapidus L. et al. Morbidity and mortality in relation to blood pressure and antihypertensive treatment. A 12-year follow-up study of a population sample of Swedish women // Acta Med. Scand. – 1984. – Vol. 215. – P. 313-322.
53. Stevenson J.C. Mechanisms whereby oestrogens influence arterial health // Europ. J. Obstet. Gynaecol. Reproduc. Biol. – 1996. – Vol. 65. – P. 39-42.
54. The 4S-Study Group. Randomized trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease. The Scandinavian simvastatin survival (4S) // Lancet. – 1994. – Vol. 344. – P. 1383-1389.
55. UK Prospective Diabetes Study 27: plasma lipids and lipoproteins at diagnosis of NIDDM by age and sex // Diabetes Care. – 1997. – Vol. 20, № 11. – P. 1683-1687.
56. Viscoli C.M., Brass L.M., Kernan W.N. et al. A clinical trial of estrogen-replacement therapy after ischemic stroke // New Engl. J. Med. – 2001. – Vol. 345, № 17. – P. 1243-1249.
57. Wells G., Herrington D.M. The Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study: what have we learned and what questions remain ? // Drugs Aging. – 1999. – Vol. 15, № 6. – P. 419-422.
58. Wenger N.K. Coronary heart disease: an older woman's major health risk // Brit. Med. J. – 1997. – Vol. 315. – P. 1085-1090.
59. Willett W.C., Green A., Stampfer M.J. et al. Relative and absolute excess of risks of coronary heart disease among women who smoke cigarettes // New Engl. J. Med. – 1987. – Vol. 317. – P. 1303-1309.
60. Wittman J.C.M., Grobbee D.E., Valhenburg H.A. et al. Cigarette smoking and the development and progression of aortic atherosclerosis // Circulation. – 1993. – Vol. 88. – P. 2156-2162.
61. Woodward M., Shewry M.C., Smith W.C.S., Tunstall-Pedoe H. Coronary heart disease and socioeconomic factors in Edinburgh and north Glasgow // Statistician. – 1990. – Vol. 39. – P. 319-329.
62. Waters D.D., Alderman E.L., Hsia J. et al. Effects of hormone replacement therapy and antioxidant vitamin supplements on coronary atherosclerosis in postmenopausal women: a randomized controlled trial // J.A.M.A. – 2002. – Vol. 288, № 19. – P. 2432-2440.

Надійшла 24.12.2002 р.

Ischemic heart disease in women: peculiarities of risk factors

V.Z. Netiazhenko, O.M. Barna

Ischemic heart disease (IHD) is the most important cause of death and disability among older women. IHD in females has distinct clinical features and special diagnostic approaches are needed. The magnitude of the effect of various risk factors may also differ between women and men. In addition, there are risk factors unique for women. Lipid profiles differ between men and women. After menopause, the lipid profile changes unfavourably, with increasing levels of low-density lipoprotein cholesterol and decreasing levels of high-density lipoprotein cholesterol. Cigarette smoking, hypertension, diabetes mellitus and obesity are all recognised risk factors of IHD in women. The role of control of some risk factors differs between men and women. Clinical experience suggests that stopping of cigarette smoking, reducing obesity, controlling hypertension and improving lipid profiles may reduce IHD risk in women. Data about use of hormone-replacement therapy and increase of physical activity in primary and secondary prevention of IHD are controversial. Additional studies are needed to further contribute to our understanding of the complex risk factors underlying the development of IHD in women.