

© 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 1

Высшее государственное учебное заведение Украины

«Украинская медицинская стоматологическая академия» (г. Полтава)

petrov yevgen_6@mail.ru

Изложенный обзорный материал является фрагментом НИР кафедры пропедевтики внутренней медицины с уходом за больными, общей практикой-семейной медицины ВГУЗ Украины «Украинская медицинская стоматологическая академия» на тему «Особенности течения и прогноза метаболического синдрома с учетом генетических, возрастных, гендерных аспектов больных, наличия у них различных компонентов метаболического синдрома и конкретной сопутствующей патологии и пути коррекции выявленных нарушений», № государственной регистрации 0114U001909.

Настоящая публикация является продолжением нашего цикла работ на страницах журнала «Вісник проблем біології і медицини» по проблемам гендерной кардиологии и посвящена особенностям лечения ишемической болезни сердца (ИБС) у женщин.

Актуальность рассматриваемого вопроса в значительной степени обуславливает тот факт, что в клинических руководствах, медицинских справочниках, листах-вкладышах к лекарственным средствам недостаточно освещены или вообще отсутствуют данные о дозировках медикаментов и их побочных эффектах у лиц женского пола. Поэтому представляется важным анализ гендерных особенностей лечения больных ИБС. Уже доказано влияние на фармакокинетику и фармакодинамику лекарственных средств гендерных анатомических и физиологических особенностей, каковыми являются у женщин:

- Меньший индекс массы тела и меньший размер всех органов (в том числе и сердца), коронарных сосудов, что ведет к меньшему объему распределения фармакологических препаратов;
- Большой процент жировой ткани, увеличивающий выраженность действия липотропных препаратов;
- Колебание половых гормонов и количества жидкости в организме на протяжении разных периодов менструального цикла (высокие концентрации эстрадиола связаны с задержкой натрия и жидкости), высокая концентрация эстрадиола в крови;
- Более низкий уровень гломерулярной фильтрации и клиренса креатинина;
- Более высокая частота сердечных сокращений в покое и меньшая продолжительность

сердечного цикла, зависящая от периода менструации;

- Большая продолжительность скорректированного интервала QT и меньшее время восстановления функции синусового узла [27,28,32].

Установлены гендерные различия в активности ферментов системы цитохрома P450, детально изложенные в обзорной статье О. Н. Барна [1].

Все это может обусловить различия в эффектах лекарственных препаратов, в том числе основных групп кардиологического профиля, у мужчин и женщин. Однако до окончательного вывода еще далеко, так как вышеуказанная информация зиждется преимущественно на основании теоретических расчетов или немногочисленных оригинальных работ и требует подтверждения широкомасштабными клиническими исследованиями.

Перед тем как приступить к анализу особенностей медикаментозной терапии ИБС у женщин, хотелось бы акцентировать внимание врачей на модификацию образа жизни пациентов и контроль факторов риска. Установлено, что соблюдение диеты и изменение образа жизни могут оказать выраженное влияние на заболеваемость и смертность от ИБС у женщин [5]. Существуют также достоверные свидетельства того, что ИБС у женщин является в большой степени предотвратимой путем модификации образа жизни и диеты. По оценкам М. Stampfer и соавт. [35], «82% коронарных событий в исследовании Nurses' Health Study могли бы быть потенциально предотвращены, если бы пациентки придерживались принципов руководства по образу жизни, таких как соблюдение диеты, занятия физическими упражнениями, коррекция веса и воздержание от курения».

Фармакотерапия ИБС со стабильным течением преследует две основные цели – уменьшить клинические проявления заболевания и предупредить кардиоваскулярные осложнения. Ее анализ у женщин мы начнем с антиангинальных (антиишемических) препаратов.

БЕТА-БЛОКАТОРЫ (ББ)

ББ относятся к препаратам первой линии (класс I, A). Они представляют собой медикаменты, эффекты которых могут иметь существенные гендерные различия. Экспериментально установлена обратно-пропорциональная зависимость между количеством бета-адренорецепторов и уровнем эстрогенов [7], что теоретически может приводить

к более высокой эффективности этой группы препаратов у женщин [3].

Установлены гендерные различия фармакокинетических свойств кардиоселективных и неселективных ББ. Так, селективный ББ метопролол первично метаболизируется с помощью энзима CYP2D6. У мужчин наблюдается более высокая активность данного фермента и, соответственно, более быстрый его клиренс. У женщин, наоборот, отмечается более низкий периферический объем распределения метопролола и как результат – более высокий уровень его в плазме крови (максимальные концентрации могут быть примерно на 100% выше, чем у мужчин). Концентрация неселективного ББ пропранолола в плазме крови у лиц женского пола выше, чем у мужчин, приблизительно на 80% [19,26]. Следует также помнить, что при приеме оральных контрацептивов экспозиция ББ (в частности, метопролола) возрастает [27].

Более высокая концентрация в крови у женщин ББ (особенно неселективных) обуславливает более выраженное снижение частоты сердечных сокращений (ЧСС) и систолического артериального давления (АД), а также меньший прирост ЧСС под влиянием физической нагрузки [26,28]. При назначении ББ женщинам рекомендуемые дозы могут быть ниже, необходимо чаще контролировать АД, ЧСС, данные электрокардиографии (ЭКГ) при подборе необходимой дозы [2].

Н. А. Корякина, А. В. Петрищева [6] изучали эффективность небивалола («небилет») при лечении женщин менопаузального периода, но сохраненной менструальной функцией, с ИБС (стабильная стенокардия напряжения). Авторы отмечают препарат как эффективное антиангинальное средство (в суточной дозе – 2,5-5 мг), улучшающее систолическую и диастолическую функции миокарда левого желудочка, увеличивающее толерантность к физической нагрузке и уменьшающее проявления климактерического и тревожно-депрессивного синдромов.

М. А. Гуревич, Л. В. Архипова [4] считают, что учитывая частое развитие микроциркуляторной формы ИБС у женщин, препаратами выбора являются ББ.

Что касается эффективности ББ (изучался метопролол) в предупреждении острой коронарной патологии, нет оснований говорить о различии таковой у мужчин и женщин [22]. Не отмечено также каких-либо гендерных различий в уровне смертности после инфаркта миокарда (ИМ) при применении метопролола. Уменьшение количества случаев кардиоваскулярной смерти у лиц обоих полов было одинаковым [22,33].

Основные клинические исследования применения ББ после перенесенного ИМ с целью вторичной профилактики показали противоречивые результаты касательно специфических гендерных различий. Однако следует учесть, что исследования не охватили достаточное количество женщин, и это не позволяет говорить о статистической значимости полученных результатов. В исследованиях MERIT-HF (Metoprolol Controlled Release / Extended Release Randomized Intervention Trial in Chronic Heart Failure) и COPERNICUS (Carvedilol Prospective Randomized

Cumulative Survival) снижение показателя смертности у лиц женского пола не было статистически значимым. И лишь после проведения специального анализа (post-hoc) исследования CIBIS II (Cardiac Insufficiency Viscoprolool Study II) установлено прогностическое преимущество назначения ББ женщинам; результаты у них оказались даже лучше, чем у мужчин [31,33].

Результаты применения ББ при сердечной недостаточности (СН) у женщин несколько противоречивы. Среди них есть данные, что при этом состоянии применение ББ менее эффективно у женщин, чем у мужчин. Однако этому находят объяснение: как меньшей долей женщин в указанных исследованиях, так и тем фактом, что женщины, принимавшие участие в указанных исследованиях были старшего возраста и имели большее количество сопутствующих заболеваний в сравнении с мужчинами [1]. И лишь после того, как полученные данные из указанных основных исследований ББ были включены в метаанализ, результаты выявили значительное уменьшение уровня смертности у женщин [33]. В исследовании SENIORS (Study of Effects Nebivolol Intervention on Outcomes and Rehospitalization in Seniors with Heart Failure), в котором изучали эффект небивалола при хронической СН, установлено, что у женщин, по сравнению с мужчинами, отмечены некоторые преимущества в плане снижения смертности и частоты госпитализации и что, возможно, это связано с разной частотой определения диастолической дисфункции [18]. М. А. Гуревич, Л.В. Архипова [4] сообщают, что улучшение прогноза при хронической сердечной недостаточности (ХСН) ишемической этиологии у женщин доказано для бисопролола, карведилола, метопролола, небивалола.

АНТАГОНИСТЫ КАЛЬЦИЯ (АК)

Некоторые авторы относят АК к препаратам, имеющим свойства эстрогенов, и, наоборот, эстрогены в малых дозах проявляют эффекты АК [36]. Например, в экспериментальных условиях было доказано, что 17-бета-эстрадиол в микромолярных концентрациях способен уменьшать вазоконстрикцию коронарных артерий благодаря механизму, аналогичному действию антагонистов кальция: эстрогены действуют на эндотелий сосудов, непосредственно связываясь с ядерными эстрогеновыми рецепторами или изменяя проницаемость клеточных мембран для ионов кальция. Это лишний раз подчеркивает актуальность изучения АК в гендерном аспекте.

Результаты фармакокинетического исследования установили существенные половые различия в действии некоторых АК, особенно это касается нифедипина и верапамила (при внутривенном введении). Они метаболизируются посредством печеночного фермента CYP3A4, активность которого у женщин выше. Поэтому концентрация в плазме у женщин этих препаратов ниже [17,22,23].

Обладая значительными фармакокинетическими различиями у мужчин и женщин, фармакодинамически АК различаются незначительно. У лиц женского пола постменопаузального периода при пероральном применении верапамила отмечается

более выраженное снижение АД по сравнению с мужчинами и молодыми женщинами, что связывают с замедлением клиренса препарата [1].

В исследовании ACCT (Amlodipine Cardiovascular Community Trial) было выявлено более выраженную антигипертензивную эффективность амлодипина у женщин после корректировки вес-доза и ее зависимость от сопутствующей гормонозаместительной терапии (ГЗТ) [24].

Исследование HOT (Hypertension Optimal Treatment), в котором изучали эффективность влияния ацетилсалициловой кислоты (АСК) и фелодипина на сердечно-сосудистые события, показали более выраженное снижение диастолического АД и лучшие клинические результаты у женщин, чем у мужчин [22,8].

Предполагается благоприятное влияние АК на течение атеросклероза у женщин (предупреждение развития новых атеросклеротических бляшек), имеются доказательства улучшения прогноза больных стенокардией при их регулярном применении [4]. Так, по данным исследования INTACT (International Nifedipine Trial on Antiatherosclerotic Therapy), длительный прием нифедипина в средней дозе 60 мг в сутки приводит к уменьшению вероятности образования новых стенозов в венечных артериях на 30% [2]. Вместе с тем, есть данные об отсутствии убедительных доказательств специфических гендерных различий в исходах сердечно-сосудистых заболеваний при приеме АК [23].

Для длительного лечения ИБС у женщин из производных дигидропиридинов рекомендуется использовать только пролонгированные лекарственные формы или длительно действующие новые генерации антагонистов кальция [2,4]. Антагонисты кальция особенно показаны для лечения вазоспастической стенокардии [4].

Проводя параллель с ББ, справедливости ради следует отметить, что в отличие от их исследований главные клинические исследования влияния АК на АГ включали приблизительно одинаковое количество женщин и мужчин, а в некоторых исследованиях количество женщин даже превышало количество мужчин.

НИТРАТЫ

В настоящее время отсутствуют данные о гендерных фармакокинетических и фармакодинамических различиях при использовании нитратов. Есть лишь единичные сообщения о более частой регистрации головной боли у женщин с ИБС при применении нитратов [20]. М. Л. Максимов с соавт. [9] считают неоправданно частым использование нитратов в терапии больных с ИБС, особенно женского пола. В целом же известно, что нитраты, как и ББ, женщинам назначаются реже, чем мужчинам [1].

В рекомендациях ESC (2013 г.) в разделе «Фармакотерапия пациентов со стабильной ИБС», в качестве антиангинальной терапии рекомендовано применение нитратов короткого действия (класс I, C) [11].

АНТИАГРЕГАНТЫ

Отличительными особенностями системы гемостаза у женщин являются следующие [2]:

- активация эстрогеновых рецепторов тромбоцитов и снижение продукции тромбоцитов;
- взаимодействие эстрогенов с рецепторами сосудистой стенки, что повышает уровень простаглицина и снижает уровень тромбоксана;
- тромбоциты больше связывают фибриноген, формируя более крупный фибриновый сгусток;
- меньше IIb/IIIa-рецепторов, которые связываются фибриногеном, образуя соединения между тромбоцитами и приводя к формированию тромбоцитарного тромба.

Ацетилсалициловая кислота (АСК)

В настоящее время хорошо известно, что фармакокинетика АСК имеет гендерные отличия. Биодоступность АСК у женщин значительно выше, что связывают с более высокой активностью деградации АСК у мужчин путем связывания ее с глицином и глюкуроновой кислотой. У женщин более длительный период полураспада АСК и ниже клиренс этого препарата. А у мужчин отмечено более выраженное влияние АСК на агрегацию тромбоцитов, что связывают с действием тестостерона. Установлено, что гендерные различия в фармакокинетике менее выражены, если женщины получают ГЗТ [2,3].

Исследования прошлых лет показали, что женщинам реже, чем мужчинам, назначается АСК, впрочем, как и другие антиагреганты [29], особенно в случаях острого коронарного синдрома (ОКС). Очевидно, в отношении женщин с сохраненной менструальной функцией руководствовались спектром противопоказаний (в т. ч. генитоуретральное кровотечение). Однако в последние годы, после убедительных доказательств эффективности малых доз АСК (что снижает, в первую очередь, риск кровотечения) безопасность применения этого препарата у женщин значительно возросла [1]. Исследователи сообщают об отсутствии достоверных гендерных различий побочных эффектов АСК [30].

В настоящее время данные об эффективности и безопасности применения АСК с целью первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний в основном базируются на результатах трех клинических исследований (WHOS, 2005; NHS, 2009; WHIOS, 2009) и двух мета-анализов (рандомизированных клинических исследований АСК в первичной профилактике сердечно-сосудистых событий у женщин и мужчин, 2006; АТТ Collaboration, 2009). Исследования показали, что в целом эффект применения АСК с целью вторичной профилактики ИБС у женщин и у мужчин является сопоставимым. Основание для такого вывода – отсутствие гендерных различий в снижении сердечно-сосудистых последствий при действии АСК [22]. Так, например, результаты Antithrombotic Trialist's (ATT) Collaboration (2009) продемонстрировали достоверное снижение сердечно-сосудистых событий и ишемического инсульта как у мужчин, так и у женщин [12]. Результаты проведенных мета-анализов установили, что АСК у лиц разного пола уменьшает сердечно-сосудистый риск событий по-разному: у женщин – за счет снижения риска инсульта, а у мужчин – за счет уменьшения риска ИМ [2]. Есть данные, что АСК в мень-

шей степени снижала агрегацию тромбоцитов у женщин, чем у мужчин, перенесших ишемический инсульт или транзиторную ишемическую атаку [15].

Однако данные относительно эффективности АСК в первичной профилактике оказались более скудными [30] и вопрос остается спорным. Так, по данным WHS (Women's Health Study) существенного влияния терапия АСК (здоровые женщины принимали 100 мг препарата через день) на риск ИМ и смертность не оказывала, за исключением группы женщин возрастом старше 65 лет, хотя было выявлено снижение риска инсульта у женщин на 24% [30]. В исследовании не было показано влияние гормонального статуса, ГЗТ, факторов риска на эффективность первичной профилактики сердечно-сосудистых событий с помощью АСК. Поэтому имеет основание заключение клиницистов, что при первичной профилактике АСК не рекомендуется женщинам в возрасте < 65 лет при отсутствии высокого суммарного сердечно-сосудистого риска [10]. По данным некоторых исследователей, резистентность к АСК у женщин встречается чаще [34], однако механизм этого еще не совсем ясен.

В целом же считается целесообразным и эффективным применение низких доз АСК для вторичной профилактики ИБС, а также первичной и вторичной профилактики ОКС у лиц со стабильными формами ИБС, что подтверждается некоторыми исследованиями [30].

Клопидогрель

В рекомендациях ESC 2013 г. с целью предупреждения сердечно-сосудистых осложнений при непереносимости АСК рекомендуют клопидогрель (класс доказательности I, B) [11]. Ранее проведенные исследования не выявили значительных гендерных различий в плазменной концентрации клопидогреля и его активных метаболитов. В исследованиях CAPRIE (Clopidogrel vs. Aspirin in Patient at Risk of Ischaemic Events), CLASSICS (The Clopidogrel Aspirin Stent International Cooperative Study), а также в исследовании TIMI-28 (Clopidogrel as Adjunctive Reperfusion Therapy – Thrombolysis in Myocardial

Infarction) показано, что протективный эффект клопидогреля сопоставим у обоих полов, но частота кровотечений была выше у женщин (21 и 43% соответственно) [2,14].

Что касается применения антитромбоцитарных препаратов и ингибиторов IIb/IIIa рецепторов после проведения коронарных вмешательств, было отмечено, что частота геморрагических осложнений у женщин выше. Это свидетельствует о том, что использование стандартных доз требует внесения некоторых корректив [25]. Следует применять ингибиторы IIb/IIIa рецепторов у женщин с ОКС только при высоком риске, избегая их при низком риске. Риск кровотечений у женщин может быть снижен, если назначать дозы препаратов с учетом поправки на массу тела [16].

Тромболитическая терапия

Коронарный тромболитизис назначается реже у женщин с ИМ, что многие исследователи связывают с их более старшим возрастом и более поздним обращением за медицинской помощью. Медикаментозная реваскуляризация имеет у женщин в сравнении с мужчинами меньше конечных преимуществ [13].

Отмечено большее количество побочных эффектов (внутричерепральных кровотечений) для трех из исследуемых тромболитиков – урокиназы, стрептокиназы и тканевого активатора плазминогена [22]. Это связывают с более старшим возрастом женщин, направляемых на тромболитизис, и игнорированием в ходе исследования поправкой дозы тромболитиков на площадь поверхности тела (последняя, в целом, у женщин меньше, чем у мужчин). Считается, что тромболитическая терапия безопасна и эффективна у молодых женщин [21].

Итак, в первой части работы нами проанализированы особенности антиангинальной и антитромбоцитарной терапии у женщин с ИБС. Другим средствам лечения (прежде всего, консервативного) будет посвящена вторая часть обзора.

Литература

1. Барна О. Н. Гендерные аспекты лечения ишемической болезни сердца / О. Н. Барна // Новости медицины и фармации. – 2009. – № 274. – С. 84-89.
2. Бугаенко В. В. Гендерные особенности диагностики, течения и лечения ишемической болезни сердца / В. В. Бугаенко, И.П. Голикова, М. Ю. Шерemet // Рациональная фармакотерапия. – 2015. – № 1. – С 5-19.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. Корягина Н. А. Эффективность небивалола при лечении женщин с ишемической болезнью сердца / Н. А. Корягина, А. В. Петрищева // Российский кардиологический журнал. – 2014. – № 12. – С. 71-75.
7. Лавин Н. Эндокринология / Ред. Н. Левин; Пер. с англ. В. И. Кандрора, Э. А. Антуха, Т. Г. Горлиной; Ред. пер. А. В. Тимофеев. – М.: Практика, 1999. – 1128 с.
8. Лутай М. І. Добра антигіпертензивна ефективність амлодипіну та фелодипіну у пацієнтів з ішемічною хворобою серця, поєднаною з артеріальною гіпертензією / М. І. Лутай, В. М. Ванджуря // Український кардіологічний журнал. – 2000. – № 5, 6. – С. 30-33.
9. Максимов М. Л. Особенности клинического течения и фармакотерапии ИБС у женщин. Первые результаты фармакоэпидемиологического исследования ИБС у пациентов Московского региона / М. Л. Максимов, О. В. Дралова, В. Л. Купрейчик // Качественная клиническая практика. – 2008. – № 3. – С. 56-59.

ОГЛЯДИ ЛІТЕРАТУРИ

10. Оганов Р. Г. Гендерные различия кардиоваскулярной патологии / Р. Г. Оганов, Г. Я. Масленникова // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2012. – № 11. – С. 101-104.
11. Рекомендации по лечению стабильной ишемической болезни сердца ESC 2013 // Российский кардиологический журнал. – 2014. – № 7. – С. 7-79.
12. Baigent C. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials / C. Baigent, L. Blackwell, R. Collins [et al.] // Lancet. – 2009. – Vol. 373, Issue 9678. – P. 1849-1860.
13. Becker R. C. Comparison of clinical outcomes for women and men after acute myocardial infarction / R. S. Becker, M. Terrin, R. Ross // Ann. Intern. Med. – 1994. – Vol. 120. – P. 638-645.
14. Berger J. S. The relative safety and efficacy of clopidogrel in women and men: meta-analysis of 79,613 patients enrolled in CREDO, CURE, CLARITY-TIMI 28, COMMIT, and CHARISMA / J. S. Berger, D. L. Bhatt, C. P. Cannon [et al.] // Circ. – 2007. – Vol. 116. – P. 483-489.
15. Cavallari L. H. Sex difference in the antiplatelet effect of aspirin in patients with stroke / L. H. Cavallari, C. M. Helgason, L. D. Brace [et al.] // Ann. Pharmacother. – 2006. – Vol. 40, № 5. – P. 812-817.
16. Clayton T. C. Do men benefit more than women from an interventional strategy in patients with unstable angina or non-ST-elevation myocardial infarction? The impact of gender in the RITA 3 trial / T.C. Clayton, S. J. Pocock, R. A. Henderson // Eur. Heart J. – 2004. – Vol. 25. – P. 1641-1650.
17. Cotreau M. M. The influence of age and sex on the clearance of cytochrome P450 3A substrates / M. M. Cotreau, L. L. von Moltke, D. J. Greenblatt // Clin. Pharmacokinet. – 2005. – Vol. 44. – P. 33-60.
18. Flather M. D. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS) / M. D. Flather, M. C. Shibata, A. J. Coats [et al.] // Eur. Heart J. – 2005. – Vol. 26, № 3. – P. 215-225.
19. Gilmore D. A. Age and gender influence the stereoselective pharmacokinetics of propranolol / D. A. Gilmore, J. Gal, J. G. Gerber, A.S. Nies // J. Pharmacol. Exp. Ther. – 1992. – Vol. 261, № 3. – P. 1181-1186.
20. Hsi D. H. Headache response to glyceryl trinitrate in patients with and without obstructive coronary artery disease / D. H. Hsi, A. Roshandel, N. Singh [et al.] // Heart. – 2005. – Vol. 91, № 9. – P. 1164-1166.
21. Isaacsohn J. Influence of gender on the pharmacokinetics, safety, and tolerability of cerivastatin in healthy adults / J. Isaacsohn, M. Zinny, A. Mazzu, J. Lettieri // Eur. J. Clin. Pharmacol. – 2001. – Vol. 56. – P. 897-903.
22. 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.
23. Kjeldsen S. E. Influence of age, sex and blood pressure on the principal endpoints of the Nordic Diltiazem (NORDIL) Study / S.E. Kjeldsen, T. Hedner, J. O. Syvertsen [et al.] // J. Hypertens. – 2002. – Vol. 20. – P. 1231-1237.
24. Kloner R. Sex- and age-related Antihypertensive effects of amlodipine. The Amlodipine Cardiovascular Community Trial study group / R. Kloner, L. Sowers, G. DiBona [et al.] // Amer. J. Cardiol. – 1996. – Vol. 77, № 9. – P. 713-722.
25. Lansky A. J. Percutaneous coronary intervention and adjunctive pharmacotherapy in women: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association / A. J. Lansky, J. S. Hochman, P. A. Ward [et al.] // Circulation. – 2005. – Vol. 111, № 7. – P. 940-953.
26. Luzier A. B. Gender-related effects on metoprolol pharmacokinetics and pharmacodynamics in healthy volunteers / A. B. Luzier, A. Killian, J. H. Wilton, M. F. Wilson // Clin. Pharmacol. Ther. – 1999. – Vol. 66, № 6. – P. 594-601.
27. Meibohm B. How important are gender differences in pharmacokinetics / B. Meibohm, I. Beierle, H. Derendorf // Clin. Pharmacokinet. – 2002. – Vol. 41, № 5. – P. 329-342.
28. Mendelsohn M. E. Molecular and cellular basis of cardiovascular gender differences. Review / M. E. Mendelsohn, R. H. Karas // Science. – 2005. – Vol. 308, № 10. – P. 1583-1587.
29. Negishi E. Surveillance study about the use actual of prescription drugs from the viewpoint of gender / E. Negishi, Y. Domon, M. Ueda [et al.] // Yakugaku Zasshi. – 2005. – Vol. 125, № 10. – P. 821-827.
30. Ridker P. M. A Randomized Trial of Low-Dose Aspirin in the Primary Prevention of Cardiovascular Disease in Women / P. M. Ridker, N. R. Cook, I. M. Lee [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2005. – Vol. 352, № 13. – P. 1293-1304.
31. Schaefer B. M. Gender, ethnicity, and genes in cardiovascular disease. Part 2: implications for pharmacotherapy / B. M. Schaefer, V. Caracciolo, W. H. Frishman, P. Charney // Heart Dis. – 2003. – Vol. 5, № 3. – P. 202-214.
32. Schwartz J. B. The influence of sex on pharmacokinetics / J. B. Schwartz // Clin. Pharmacokinet. – 2003. – Vol. 42, № 2. – P. 107-121.
33. Shekelle P. G. Efficacy of angiotensin-converting enzyme inhibitors and beta-blockers in the management of left ventricular systolic dysfunction according to race, gender, and diabetic status / P. G. Shekelle, M. W. Rich, S. C. Morton [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2003. – Vol. 41, № 9. – P. 1529-1538.
34. Shen H. Aspirin Resistance in Healthy Drug-Naive Men Versus Women (from the Heredity and Phenotype Intervention Heart Study) / H. Shen, W. Herzog, M.-A. Drolet [et al.] // Amer. J. Cardiol. – 2009. – Vol. 104, Issue 4. – P. 606-612.
35. Stampfer M. J. Primary prevention of coronary heart disease in women through diet and lifestyle / M. J. Stampfer, F. B. Hu, J.E. Manson [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2000. – Vol. 343, № 1. – P. 16-22.
36. Wood M. J. HRT to prevent cardiovascular disease: What studies show, how to advise patients / M. J. Wood, J. I. Cox // Postgraduate medicine. – 2000. – Vol. 108, № 3. – P. 59-72.

УДК 616.12-005.4-055.2

ДЕЯКІ ОСОБЛИВОСТІ ЛІКУВАННЯ ІШЕМІЧНОЇ ХВОРОБИ СЕРЦЯ У ЖІНОК. ЧАСТИНА 1

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

Резюме. В першій частині огляду показано вплив на фармакокінетику та фармакодинаміку лікарських засобів гендерних анатомічних та фізіологічних особливостей, а також особливості застосування антиангінальних та антитромбоцитарних засобів у жінок.

Ключові слова: ішемічна хвороба серця, жінки, лікування.

УДК 616.12-005.4-055.2

НЕКОТОРЫЕ ОСОБЕННОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА У ЖЕНЩИН. ЧАСТЬ 1
Петров Е. Е., Казаков Ю. М., Треумова С. И., Бурмак Ю. Г.

Резюме. В первой части обзора показано влияние на фармакокинетику и фармакодинамику лекарственных средств гендерных анатомических и физиологических особенностей, а также особенности применения антиангинальных и антитромбоцитарных препаратов у женщин.

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 1
Petrov Ye. Ye., Kazakov Yu. M., Treumova S. I., Burmak Yu. G.

Abstract. The influence of gender anatomical and physiological peculiarities upon pharmacokinetics and pharmacodynamics of medicaments and also particulars of using of antianginal and antiplatelet drugs among women with ischemic heart disease (IHD) are presented in the review. Inversely proportional dependence between the amount of beta-adrenoreceptor and level of estrogens was revealed experimentally. Theoretically it can lead to higher effectiveness of *beta-blockers* (BB) among women. Gender distinctions of pharmacokinetic properties between cardioselective and non-selective BB were established. BB are the medicaments of the choice among women, taking into account often microcirculatory type of IHD among them. In relation to effectiveness of BB (metoprolol was studied) for prevention of acute coronary pathology, reasons for the conclusion about differences of the latter among men and women are absent. Any gender distinctions in the level of mortality (the same decrease) after myocardial infarction (MI) in case of metoprolol's using weren't marked. The main clinical studies concerning the using of BB after old MI with a purpose of the secondary prophylaxis showed contradictory results in relation to specific gender differences. Results of pharmacokinetic study established essential gender distinctions in action of some *calcium antagonists* (CA), of nifedipine and verapamil (in case of intravenous introduction) particularly. Pharmacodynamic gender differences of CA are insignificant. The favorable influence of CA upon the course of atherosclerosis among women (prevention of new atherosclerotic plaques' development) is supposed to be, the facts of the prognosis's improvement for patients with angina pectoris in case of regular using of CA are present. Only prolonged drug dosage form or long-acting new generations of CA from dehydropyridines derivatives are recommended for a long treatment of IHD among women. CA are indicated for the treatment of vasospastic (variant) angina pectoris particularly. Now data about gender pharmacokinetic and pharmacodynamics differences in case of *nitrates*' using are absent. Only isolated information about more frequent registration of headache among women with IHD in case of using of nitrates is present. Now it is well-known that pharmacokinetics of *acetylsalicylic acid* (ASA) has gender differences. Researches showed that an effect of using of ASA with a purpose of the secondary prophylaxis of female and male IHD is comparable on the whole. But the data concerning the effectiveness of ASA for the primary prophylaxis were scantier and the question is disputable till now. Totally the using of low doses of ASA for the secondary prophylaxis of IHD and also for the primary and secondary prophylaxis of acute coronary syndrome among persons with stable forms of IHD is reasonable and effective. It is confirmed by some studies. The recommendations of ESC 2013 propose *clopidogrel* for prophylaxis of cardiovascular complications in case of ASA intolerance. Researches have showed that the protective effect of clopidogrel is comparable among the both sexes, but frequency of bleeding was higher among women. Concerning the using of antiplatelet drugs and IIb/IIIa receptors inhibitors after coronary interventions, it was marked that the frequency of hemorrhagic complications is higher among women. It testifies about necessities of correction of standard doses (consideration of body weight for amendment). *Coronary thrombolysis* is prescribed for women with IHD more seldom, many researches connect this fact with older age of women and their later appeal for medical aid. Medication revascularization has less final advantages among women than among men. Thrombolytic therapy is effective and safe among young women.

Keywords: ischemic heart disease, women, treatment.

Рецензент – проф. Катеренчук І. П.
Стаття надійшла 12.01.2016 року