

Гендерные особенности применения реперфузионной терапии у больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST

О.Л. Барбараш^{2*}, О.А. Васильева¹, Е.В. Тавлуева¹, М.В. Зыков¹, Г.В. Моисеенков¹, Л.С. Барбараш¹

¹Учреждение РАМН Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний СО РАМН. Кемерово, Россия; ²ГОУ ВПО Кемеровская государственная медицинская академия Федерального агентства здравоохранения и социального развития. Кемерово, Россия

Gender-related features of reperfusion therapy in patients with ST segment elevation myocardial infarction

O.L. Barbarash^{2*}, O.A. Vasilyeva¹, E.V. Tavlueva¹, M.V. Zykov¹, G.V. Moiseenkov¹, L.S. Barbarash¹

¹Research Institute of Complex Cardiovascular Problems, Siberian Branch, Russian Academy of Medical Sciences. Kemerovo, Russia. ²Kemerovo State Medical Academy. Kemerovo, Russia

Цель. Выявить наличие гендерных отличий в использовании реперфузионной терапии у пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (ИМ \uparrow ST).

Материал и методы. Госпитальный этап ведения оценен у 343 мужчин и 186 женщин с ИМ \uparrow ST.

Результаты. Получены достоверные различия в частоте использования реперфузионной терапии у обследованных пациентов разного пола. Реперфузионная терапия была применена в целом у 265 (77,2 %) мужчин и 105 (56,4 %) женщин ($p < 0,05$). При этом более чем у половины (55,6 %) мужчин было выполнено чрескожное коронарное вмешательство, однако его провели только у 39,2 % женщин ($p < 0,05$). Факт низкого процента реперфузионной терапии скорее связан не с полом пациента, а с наличием сахарного диабета, поздней диагностикой острого коронарного синдрома (ОКС) и возрастом > 70 лет. Все эти факторы чаще имеют место у женщин.

Заключение. Необходимо более тщательно диагностировать и выбирать тактику ведения женщин с ОКС.

Ключевые слова: острый коронарный синдром, коронароангиография, гендерные различия.

Aim. To investigate the gender differences in reperfusion therapy use among patients with ST segment elevation myocardial infarction (STEMI).

Material and methods. The in-hospital therapy was assessed in 343 men and 186 women with STEMI.

Results. There were significant differences in reperfusion rates among male and female patients. In total, reperfusion was performed in 265 men (77,2%) and 105 women (56,4%; $p < 0,05$). Over 50% of the male patients underwent percutaneous coronary intervention (55,6%), in contrast with 39,2% of the female patients ($p < 0,05$). The reason for this difference could be not gender per se, but co-existing diabetes mellitus, late diagnostics of acute coronary syndrome (ACS), and older age (over 70 years), which were more prevalent in women.

Conclusion. Women with ACS are in need for more effective diagnostics and treatment.

Key words: Acute coronary syndrome, coronary angiography, gender differences.

© Коллектив авторов, 2010

Тел.: (8342) 64-32-79; факс 34-19-02

e-mail: OLB61@male.ru

²Барбараш О.Л. (*контактное лицо) — заведующая кафедрой кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии, ¹Васильева О.А. — научный сотрудник лаборатории патологии кровообращения, ¹Тавлуева Е.В. — ведущий научный сотрудник лаборатории патологии кровообращения, ¹Зыков М.В. — научный сотрудник лаборатории патофизиологии мультифокального атеросклероза, ¹Моисеенков Г.В. — главный врач, ¹Барбараш Л.С. — директор].

Ранее существовало мнение, что проблема ишемической болезни сердца (ИБС), в частности, инфаркта миокарда (ИМ), не актуальна для женщин; женщины во всем мире в основном умирают от рака матки, яичников, молочной железы, а мужчины — от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Вместе с тем данные о возрастающей смертности женщин от ССЗ полностью рассеяли это заблуждение. В действительности на первом месте в структуре женской смертности, как и у мужчин, стоят ССЗ. В Европе и США кардиоваскулярная смертность женщин в 1,5 раза выше, чем онкологическая. По данным Framingham Heart Study, риск смерти от ИБС у женщин, находящихся в состоянии менопаузы, составляет в среднем 31 %, тогда как риск смерти от рака молочной железы и перелома шейки бедра вместе взятых — только 6 % [1]. Несмотря на снижение смертности от ИБС в связи с успехами медицины последних десятилетий [2], число женщин, умирающих каждый год от ИБС продолжает повышаться из-за старения популяции [3].

Результаты Фремингемского исследования показали, что прогноз у женщин после перенесенного ИМ хуже, чем у мужчин [4]. Вместе с тем этот доказанный факт не повлиял на тактику ведения женщин с ИМ. По данным зарубежных исследований, женщинам реже назначают β-адреноблокаторы (β-АБ), аспирин [5] и статины [6], проводят инвазивные диагностические [7] и лечебные реваскуляризирующие процедуры [8]. Несмотря на большую выраженность сердечно-сосудистых факторов риска (ФР) [6], пациенток с ИМ реже информируют о необходимости их модификации [9], реже рекомендуют и проводят реабилитационные программы [10]. Особенности клинического течения ИМ, возможности диагностики и эффективности коронарной и реваскуляризирующей терапии, программа вторичных реабилитационных мероприятий обсуждаются преимущественно для мужской популяции.

Главная цель лечения ИМ с подъемом ST (ИМ[↑]ST) — быстрое восстановление кровотока через окклюзированную коронарную артерию (КА) для сохранения жизнеспособного миокарда, ограничения зоны ИМ и повышения выживаемости пациентов [11]. Вместе с тем, в настоящее время отсутствует убеждение в том, что современные рекомендации по ведению пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС), в частности, подходы к реперфузионной терапии (РПТ) одинаково эффективно используются у мужчин и женщин. В связи с этим, цель настоящего исследования заключалась в выявлении гендерных отличий в использовании РПТ у пациентов с ИМ[↑]ST.

Материал и методы

Для выявления различий в тактике ведения пациентов с ОКС проанализированы результаты регистра “ОКС с подъемом ST-2008” в МУЗ “Кемеровский кардиологи-

ческий диспансер”; временной отрезок с 1.01. по 30.12.2008г. За основу протокола регистра, схемы регистрации и регистрационной карты были взяты документы регистра ОКС, проводимого Европейским обществом кардиологов (Euro Heart Survey) [12].

Критерии включения в регистр следующие: начало симптомов не более чем за 24 ч до госпитализации, ангинозная боль ≥ 20 мин или ее эквиваленты, подъем сегмента ST ≥ 1 мм, по крайней мере, в 2 смежных отведениях электрокардиограм (ЭКГ) или вновь возникшая полная блокада левой ножки пучка Гиса. Не включали в исследование ОКС, возникшие как осложнение чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) или операции коронарного шунтирования (КШ). Методом сплошной выборки изучено ведение в стационарных условиях 343 мужчин и 186 женщин, госпитализированных по поводу острого ИМ[↑]ST. Средний возраст мужчин — $59,5 \pm 11,3$; средний возраст женщин — $69,2 \pm 9,8$ лет ($p < 0,05$).

При оценке признаков недостаточности кровообращения в острой стадии ИМ применяли классификацию Killip. Пациентов с передней локализацией ИМ было 249 (47,2 %), задней — 220 (41,5 %). У 6 (1,1 %) пациентов задний ИМ сочетался с ИМ правого желудочка (ПЖ), в 15 (2,8 %) случаях был диагностирован циркулярный ИМ, у 39 (7,4 %) больных выявлен ИМ другой локализации.

Показания для проведения экстренного ЧКВ определялись согласно рекомендациям ВНОК 2007 по лечению ОКС. ЧКВ выполняли на аппарате INOVA. Тромболитическую терапию (ТЛТ) проводили инфузией 1,5 млн. ед. стрептокиназы. ЧКВ было выполнено 264 (49,9 %) пациентам, ТЛТ — 69 (13 %) больным. Сочетанной терапии (ЧКВ + ТЛТ) подверглись 15 (2,8 %) больных. Для купирования ангинозного статуса использовали наркотические и ненаркотические анальгетики. Всем пациентам проводилось консервативное лечение: β-АБ, нефракционированный гепарин (НФГ), дезагреганты, нитраты, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ), клопидогрел (после ЧКВ со стентированием), при необходимости инотропные препараты и петлевые диуретики (Д). Госпитальная летальность составила 10,6 %.

Статистическую обработку полученных результатов выполняли в системе статистического анализа Statistica (пакет прикладных программ Statistica фирмы StatSoft Inc., США, версия 6.0). Полученные данные представлены в виде среднего значения и ошибки средней величины. Две независимые группы сравнивались с помощью U-критерия Манна-Уитни. Анализ различия частот в двух независимых группах проводился при помощи точного критерия Фишера, критерия χ^2 с поправкой Йетса. Для всех анализов различия считались достоверными при двустороннем уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

По данным настоящего регистра РПТ (ЧКВ и/или ТЛТ) была применена в целом у 265 (77,2 %) мужчин и 105 (56,4 %) женщин ($p < 0,05$). При этом более чем у половины (55,6 %) мужчин было выполнено ЧКВ, и только у 39,2 % женщин ($p < 0,05$); ТЛТ использована у 13,1 % и 12,9 % мужчин и женщин, соответственно, ($p > 0,05$). Сочетанной терапии (ЧКВ+ТЛТ) подверглись 3,7 % мужчин и 1,0 % жен-

Распространенность СД-2 у мужчин и женщин в зависимости от возраста

Возраст	Мужчины, %	Женщины, %	p
≤50	7,59	16,6	>0,05
51-60	6,8	35,2	<0,05
61-70	12,0	40,4	<0,05
≥71	15,2	25,2	>0,05

щин ($p > 0,05$). Таким образом, были получены достоверные различия в частоте использования РПТ у обследованных пациентов разного пола.

Ряд авторов утверждает, что факт низкого процента выполнения РПТ скорее связан не с полом пациентов, а с наличием таких сопутствующих заболеваний, как сахарный диабет (СД), а также с поздней обращаемостью и, соответственно, диагностикой ОКС. Однако необходимо учитывать, что женщины с ОКС старше, а значит, имеют больше ассоциированных состояний, что также затрудняет диагностику и определяет тяжесть течения ИМ. У женщин реже, чем у мужчин, ОКС проявляется подъемом сегмента ST, что является также основанием для меньшей частоты назначения РПТ [13].

Выявление приведенных выше различий в течение ОКС у мужчин и женщин определило необходимость сравнения особенностей течения, диагностики заболевания у мужчин и женщин в зависимости от возраста. Выяснилось, что женщины с ИМ поступали в стационар в более старшем возрасте (рисунок 1): возрастное различие обследованных мужчин и женщин составило 10 лет. Этот факт присутствует и в большинстве российских исследований, посвященных различным аспектам ИМ [14]. По данным американских авторов [4], в любом возрасте ИМ у женщин развивается реже: разница между “возрастом” ИМ у мужчин и женщин составляет 9-10 лет. В настоящем исследовании большая часть женщин (78,4 %) с ИМ приходилась на старшую возрастную группу (гр.), в то время как максимальное количество мужчин с ИМ приходилось на возрастную период 51-60 лет.

При анализе частоты сопутствующего СД 2 типа (СД-2) установлено, что среди мужчин СД диагностировали у 34 (9,9 %) пациентов, среди женщин — у 57 (30,6 %) ($p < 0,05$). Эти различия были более значительными в возрасте 50-70 лет. В возрастной гр. < 50 лет и > 70 лет различия в частоте распространения СД у мужчин и у женщин отсутствовали (таблица 1). Приведенные данные согласуются с результатами мета-анализа, включающего > 450 тыс. пациентов [15]. Был сделан вывод, что СД-2 не только чаще встречается у женщин, но и является более значимым по сравнению с мужчинами ФР ССЗ. По результатам исследования [16] в российской популяции пациентов с ОКС во всех возрастных гр. частота выявления СД-2 выше у женщин, по сравнению с мужчинами.

Для анализа тяжести течения ИМ в зависимости от пола пациента в качестве критерия использовали класс сердечной недостаточности (СН) по Killip. Частота регистрации кардиогенного шока и/или отека легких во всех возрастных гр. у мужчин и женщин не различалась.

Из 343 мужчин и 186 женщин, госпитализированных по поводу острого ИМ[↑]ST, коронароангиография (КАГ) в госпитальном периоде была выполнена 269 (78,4 %) мужчинам и 102 (54,8 %) женщинам ($p = 0,001$). При анализе по возрастным гр. установлено, что частота КАГ достоверно не различалась у женщин и мужчин: в возрастной гр. < 50 лет КАГ проведена 100 % женщин и 90 % мужчин, у пациентов в возрасте 51-60 лет — 97 % женщин и 90,5 % мужчин; в возрастной гр. 61-70 лет — 91,4 % и 90,6 %, соответственно; в гр. пациентов > 70 лет — 20,2 % и 33,3 % соответственно. Однако, принимая во внимание, что более половины (53,2 %) женщин были возрасте ≥ 71 год, эта возрастная гр. пациентов женского пола оказалась наиболее дискриминирована, в отношении выполнения КАГ. Среди пациентов с известными результатами КАГ подверглись ЧКВ 191 (71 %) мужчин и 73 (71,6 %) женщин ($p > 0,05$). Из выполненных вмешательств только у 6 (1,1 %) пациентов не было достигнуто восстановления кровотока до уровня TIMI (Thrombolysis In Myocardial Infarction) III.

Данные литературы о различиях в лечении женщин и мужчин с ИМ противоречивы. Существуют исследования, утверждающие, что у женщин проводятся значительно реже не только КАГ, но и процедуры реваскуляризации [19]. Другие авторы утверждают, что если у женщин проведена КАГ, то частота реваскуляризации и тактика такие же, как у мужчин [20,21]. Представленные в настоящем исследовании результаты свидетельствуют о том, что КАГ используется у женщин реже, чем у мужчин; однако эти различия относятся только к возрастной гр. ≥ 71 лет. Вместе с тем частота проведения реваскуляризации после КАГ у мужчин и женщин оказалась одинакова. Предпочтение консервативной тактики ведения пациентов с ИМ женского пола связана, по-видимому, не столько с большим возрастом, сколько с наличием сопутствующей патологии, в частности, СД.

Фактор “времени” является важным с позиции своевременности проведения и, соответственно, эффективности реперфузионной тера-

пии. Существует мнение, что женщины с ИМ позже вызывают бригаду “скорой помощи”, по сравнению с мужчинами, тем самым создаются условия для менее эффективного назначения РПТ [2]. В исследовании время от начала болевого синдрома до момента поступления пациента в стационар для мужчин и женщин составило $248,0 \pm 25,9$ и $254,6 \pm 38,9$ мин, соответственно ($p=0,1$); для пациентов, подвергшихся ЧКВ, время “дверь-баллон” $72,1 \pm 3,9$ и $87,5 \pm 8,1$ мин, соответственно ($p=0,03$). Таким образом, время от момента поступления в стационар до принятия решения о выборе инвазивной тактики лечения у женщин оказалось достоверно больше, по сравнению с мужчинами. В ранее опубликованных исследованиях доказано, что для женщин с ИМ больше, чем для мужчин характерен атипичный вариант начала ИМ, что требует большего времени для принятия решения о рациональной тактике ведения пациентов [22]. У женщин существуют и определенные трудности с ЭКГ и ферментной диагностикой некроза миокарда [23]. Приведенные факты объясняют больший временной промежуток, который требуется для принятия решения о выборе схемы лечения у женщин. Более частое выявление у женщин СД, определяющего атипичность клинической картины ИМ, гендерные особенности диагностики ИМ по биомаркерам и ЭКГ диктуют необходимость тщательной оценки диагностических критериев ОКС у женщин с целью выбора адекватной тактики их ведения.

К сожалению, в конце XX века даже в США реперфузионная терапия проводилась только 30 % больных с ОКС[↑]ST при наличии показаний [17]. По данным Российского регистра ОКС (РЕКОРД-1), включающего > 700 больных, поступивших в ноябре 2008г в российские клиники, у 51,8 % пациентов не было проведено никакой РПТ, ТЛТ была выполнена у 30,6 % пациентов, а первичное ЧКВ — только у 17,6 %. Более дискриминированными оказались женщины [18].

Мета-анализ 22 рандомизированных, контролируемых исследований, включающих в совокупности 7739 больных с ОКС[↑]ST, показал, что первичное ЧКВ по сравнению с ТЛТ обеспечивало достоверное снижение смертности в ближайшие 4-6 нед. (на 20 случаев у каждой 1 тыс. леченных больных) [24]. При сравнительной оценке эффективности ЧКВ было показано, что у женщин, несмотря на большую госпитальную летальность, чрескожные процедуры так же, как у мужчин, улучшают отдаленные исходы [25]. Авторы исследования из США [26] приводят данные о том, что результаты первич-

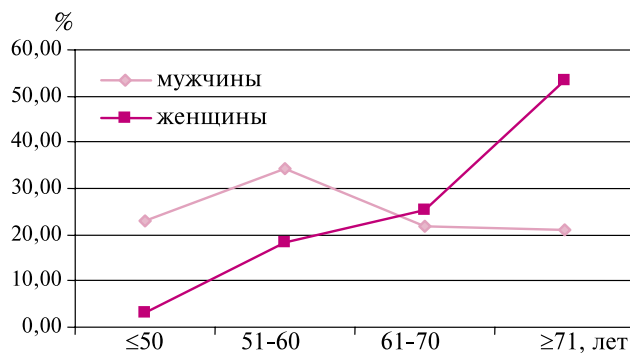


Рис. 1 Распределение мужчин и женщин по возрасту.

ного ЧКВ у больных ИМ одинаковы у мужчин и у женщин.

В настоящем исследовании госпитальная летальность во всех возрастных гр. была связана с большей тяжестью состояния пациентов и меньшей частотой проведения реваскуляризирующих процедур, вне зависимости от гендерных различий. Из общего числа умерших тяжелая степень СН (Killip III-IV) была диагностирована у 37,5 % женщин и 45,5 % мужчин ($p>0,05$). ЧКВ в этой гр. пациентов было проведено только у 25 % женщин и 24,2 % мужчин, а ТЛТ в 8,3 % и 18,2 % случаев, соответственно. Госпитальная летальность у женщин составила 24 (12,9 %), в гр. ЧКВ — 6 (8,1 %). Госпитальная летальность у мужчин составила 32 (9,3 %) и 6 (9,3 %), соответственно ($p>0,05$).

Результаты настоящего исследования свидетельствуют о том, что у женщин реже, чем у мужчин при развитии ИМ проводится РПТ, в частности, ЧКВ. Однако факт низкого процента выполнения РПТ скорее связан не с полом пациента, а с наличием СД, поздней диагностикой ОКС и возрастом >70 лет. Все эти факторы чаще имеют место у женщин. Учитывая, что эффективность инвазивной тактики лечения при ИМ доказана для пожилых и молодых, как для пациентов с наличием, так и отсутствием сопутствующего СД, обсуждение гендерных особенностей ведения пациентов является, по-видимому, актуальным только с позиции учета этих факторов. Ряд авторов подчеркивают нецелесообразность обсуждения проблемы гендерных различий ведения пациентов, поскольку если и есть различия в ведении таких пациентов, то, по их мнению, они носят лишь социальный характер [21,27].

Таким образом, в настоящее время в российских клиниках существуют достоверные различия в частоте применения РПТ, в частности, ЧКВ у женщин с ИМ[↑]ST. Этот факт обусловлен более старшим возрастом, наличием сопутствующих заболеваний, в частности СД и поздней диагностикой ОКС у женщин.

Литература

1. Оганов Р.Г., Шальнова С.А., Калинина А.М и др. Новый способ оценки индивидуального сердечно-сосудистого риска для населения России. Кардиология 2008; 5: 87-92.
2. Wenger NK, Collins P. Women's and heart disease. Taylor and Francis 2005; 640.
3. Lerner DJ, Kannel WB. Patterns of coronary heart disease morbidity and mortality in the sexes: a 26 — year follow — up of the Framingham population. Am Heart J 1986; 111: 383-90.
4. Raine R, Goldfrad C, Rowan K, Black N. Influence of patient gender on admission to intensive care. J Epidemiol Community Health 2002; 56 (6): 418-23.
5. Vittingnogh E, Shlipak MG, Varosy PD, et al. for the Heart and Estrogen/progestin Replacement Study Research Group. Risk factors and secondary prevention in women with heart disease: the Heart and Estrogen/progestin Replacement Study. Ann Intern Med 2003; 138: 81-9.
6. Di Cecco R, Patel U, Upshur RE. Is there a clinically significant gender bias in post-myocardial infarction pharmacological management in the older (>60) population of a primary care practice? BMC Fam Pract 2002; 3 (1): 8.
7. Trappolini M, Chillotti FM, Rinaldi R, et al. Sex differences in incidence of mortality after acute myocardial infarction. Ital Heart J 2002; 3(7): 759-66.
8. Moriel M, Feld S, Almagor Y, et al. Results of coronary artery stenting in women versus men: a single center experience. Isr Med Assoc J 2003; 5(6): 398-402.
9. Ottesen MM, Kober L, Jorgensen S. Determinants of delay between symptoms and hospital admission in 5978 patients with acute myocardial infarction. Eur Heart J 1996; 17: 429-37.
10. O'Farrel P, Murray J, Huston P. Sex differences in cardiac rehabilitation. Can J Cardiol 2000; 16 (3): 319-25.
11. Grines CL, Serruys P, O'Neill WW. Fibrinolytic therapy: is it a treatment of the past? Circulation 2003; 107: 2538-42.
12. Steg FG, Ross AM. Increased all-cause mortality at 2-year follow-up after PCI with drug-eluting stents versus bare-metal stents in acute coronary syndrome: the GRACE Registry JACC 2008; <http://www.medscape.com/viewarticle/570169>.
13. Ghali WA, Faris PD, Galbraith PD, et al. Sex differences in access to coronary revascularization after cardiac catheterization: importance of detailed clinical data. Ann Intern Med 2002; 136: 723-32.
14. Аронов Д.М. Постстационарная реабилитация больных основными сердечно-сосудистыми заболеваниями на стационарном этапе. Кардиология 1998; 8: 69-77.
15. Woodward M, Barzi F, Huxley R. Woman have a greater excess relative risk for coronary death associated with diabetes than men. Second International Conference on Women, Heart Disease, and Stroke. February 16-19, 2005, Oriando, FL. Abstract 155.
16. Глезер М.Г. Антигипертензивная терапия и сахарный диабет. Пробл жен здор 2007; 2(2): 44-57.
17. Anderson HV, Shaw RE, Brindis RG, et al. A contemporary overview of percutaneous coronary interventions. The American College of Cardiology-National Cardiovascular Data Registry. JACC 2002; 39: 1096-103.
18. Эрлих А.Д., Грацианский Н.А. Регистр острых коронарных синдромов РЕКОРД. Характеристика больных и лечение до выписки из стационара. Кардиология 2009; 7-8: 4-12.
19. Lansky AJ, Hochman JS, Ward PA, et al. Percutaneous coronary intervention and adjunctive pharmacotherapy in women. A statement for health care professionals from the American Heart Association. Circulation 2005; 111: 940-53.
20. Mehilli J, Kastrati A, Dirschinger J, et al. Differences in prognostic factors and outcomes between women and men undergoing contemporary percutaneous coronary intervention. JAMA 2000; 284: 1799-805.
21. Canto JC, Allison JJ, Kiefe CL, et al. Relation of race and sex to the use of reperfusion therapy in Medicare beneficiaries with acute myocardial infarction. N Engl J Med 2000; 342: 1094-100.
22. Барбараш О.Л., Якушева Е.Ю., Тавлуева Е.В. и др. Факторы, определяющие прогноз у женщин с ишемической болезнью сердца. Пробл жен здор 2007; 2(2): 57-64.
23. Сайгитов Р.Т., Глезер М.Г. Определение активности креатинфосфокиназы у больных, госпитализированных с острым коронарным синдромом: анахронизм или важный прогностический маркер? Пробл жен здор 2008; 3(3): 5-12.
24. Lansky AJ, Hochman JS, Ward PA, et al. Percutaneous coronary intervention and adjunctive pharmacotherapy in women. A statement for health care professionals from the American Heart Association. Circulation 2005; 111: 940-53.
25. Eysmann SB, Douglas PS. Reperfusion and revascularization strategies for coronary artery disease in women. JAMA 1992; 268: 1903-7.
26. Stone GW, Grines CL, Browne KF, et al. Comparison of in-hospital outcome in men versus women treated by either thrombolytic therapy or primary coronary angioplasty for acute myocardial infarction. Am J Cardiol 1995; 75: 987-92.
27. Hanratty B, Lawlor DA, Robinson MB, et al. Sex differences in risk factors, treatment and mortality after acute myocardial infarction: an observational study. J Epidemiol Community Health 2000; 54: 912-6.

Поступила 16/09-2009