



Давыдкин И.Л., Кузьмин В.П., Золотовская И.А.,
Хайретдинов Р.К., Кривова С.П., *Рубаненко О.А.

ГЕНДЕРНАЯ КАРДИОЛОГИЯ: КЛИНИКО-ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ОСНОВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ЖЕНЩИН

ФГБОУ ВО «СамГМУ» Минздрава России, ул. Чапаевская, д. 89, г. Самара 443099, Российская Федерация

Давыдкин Игорь Леонидович, д.м.н., профессор, проректор по научной работе, заведующий кафедрой госпитальной терапии с курсами поликлинической терапии и трансфузиологии, ФГБОУ ВО «СамГМУ» Минздрава России, e-mail: dagi2006@rambler.ru, ORCID: 0000-0002-4318-4247

Кузьмин Виктор Петрович, к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии с курсами поликлинической терапии и трансфузиологии, ФГБОУ ВО «СамГМУ» Минздрава России, e-mail: v.p.kuzmin@samsmu.ru, ORCID: 0000-0002-7019-650X

Золотовская Ирина Александровна, д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии с курсами поликлинической терапии и трансфузиологии, ФГБОУ ВО «СамГМУ» Минздрава России, e-mail: i.a.zolotovskaya@samsmu.ru, ORCID: 0009-0006-8541-9100

Хайретдинов Раис Кэздусович, к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии с курсами поликлинической терапии и трансфузиологии, ФГБОУ ВО «СамГМУ» Минздрава России, e-mail: r.k.hajretdinov@samsmu.ru, ORCID: 0000-0002-7983-642X

Кривова Светлана Петровна, к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии с курсами поликлинической терапии и трансфузиологии, ФГБОУ ВО «СамГМУ» Минздрава России, e-mail: s.p.krivova@samsmu.ru, ORCID: 0000-0002-1100-3798

***Автор, ответственный за переписку: Рубаненко Олеся Анатольевна**, д.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии с курсами поликлинической терапии и трансфузиологии, ФГБОУ ВО «СамГМУ» Минздрава России, ул. Чапаевская, д. 89, г. Самара 443099, Российская Федерация, e-mail: olesya.rubanenko@gmail.com, ORCID: 0000-0001-9351-6177, ResearcherID: I-8490-2015

РЕЗЮМЕ

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) является ведущей причиной смерти как женщин, так и мужчин. Женщины в более старшем возрасте, когда впервые проявляется ИБС, имеют больше сопутствующих заболеваний и, как правило, жалуются на нетипичные симптомы. Смертность и частота госпитализаций при остром инфаркте миокарда выше у женщин. Необходимо отметить, что приверженность к вторичной профилактике у женщин ниже.

Преобладание женского пола отмечается при идиопатической легочной артериальной гипертензии, наследственной легочной гипертензии и связанной с коллагенозами легочной артериальной гипертензией. Однако последние данные европейского регистра COMPERA показали, что гендерные различия исчезают у пациентов в пожилом возрасте и при наличии сопутствующих заболеваний. Рассматривается более частая встречаемость кар-

диомиопатий среди женщин. Перипартальная кардиомиопатия, связанная с беременностью и родами, и кардиомиопатия Такоцубо, обусловленная психоэмоциональным напряжением, в частности стрессовой ситуацией, определяет дальнейший прогноз женщины. Нарушения ритма объясняются изменением гормонального статуса на фоне беременности, менопаузы или связаны с дебютом основного заболевания.

Сердечная недостаточность обычно поражает оба пола в равной степени, при этом женщины чаще страдают СНсФВ, а мужчины СНнФВ. Классические сердечно-сосудистые, гендерные и социальные факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний и сердечной недостаточности имеют иное значение у женщин, чем у мужчин. Необходимо учитывать параметры при ЭхоКГ диагностике у женщин, поскольку размеры сердца у женщин меньше.

Ключевые слова: сердечно-сосудистые заболевания, женский пол, нарушения ритма, кардиомиопатия, легочная гипертензия

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Финансирование. Не осуществлялось.

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства согласно международным критериям ICMJE. Авторский вклад (по системе

Credit): Давыдкин И.Л. – администрирование проекта; Кузьмин В.П. – визуализация; Золотовская И.А. – создание рукописи и её редактирование; Хайретдинов Р.К. – ресурсы; Кривова С.П. – ресурсы; Рубаненко О.А. – создание черновика рукописи.

✉ OLESYA.RUBANENKO@GMAIL.COM

Для цитирования: Давыдкин И.Л., Кузьмин В.П., Золотовская И.А., Хайретдинов Р.К., Кривова С.П., Рубаненко О.А. Гендерная кардиология: клинико-патолофизиологические особенности течения основных заболеваний у женщин. Евразийский кардиологический журнал. Май 2024;(2):114-121. <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2024-2-114-121>

Рукопись получена: 11.11.2023 | **Рецензия получена:** 18.01.2024 | **Принята к публикации:** 10.02.2024

© Давыдкин И.Л., Кузьмин В.П., Золотовская И.А., Хайретдинов Р.К., Кривова С.П., Рубаненко О.А., 2024

Данная статья распространяется на условиях «открытого доступа», в соответствии с лицензией CC BY-NC-SA 4.0 («Attribution-NonCommercial-ShareAlike»/ «Атрибуция-Некоммерчески-СохранениеУсловий» 4.0), которая разрешает неограниченное некоммерческое использование, распространение и воспроизведение на любом носителе при условии указания автора и источника. Чтобы ознакомиться с полными условиями данной лицензии на русском языке, посетите сайт: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/deed.ru>



Igor L. Davydkin, Viktor P. Kuzmin, Irina A. Zolotovskaya,
Rais K. Hayretidinov, Svetlana P. Krivova, *Olesya A. Rubanenko

GENDER CARDIOLOGY: CLINICAL AND PATHOPHYSIOLOGICAL FEATURES OF THE COURSE THE MAIN DISEASES IN WOMEN

SAMARA STATE MEDICAL UNIVERSITY, ST. CHAPAEVSKAYA, 89, SAMARA 443099, RUSSIAN FEDERATION

Igor L. Davydkin, Dr. of Sc. (Med.), Professor, Vice-Rector for Research, Head of the Department of Hospital Therapy with courses of outpatient therapy and transfusiology, Samara State Medical University, e-mail: dagi2006@rambler.ru, ORCID: 0000-0002-4318-4247

Viktor P. Kuzmin, Cand. of Sc. (Med.), Associate Professor of the Department of Hospital Therapy with courses of outpatient therapy and transfusiology, Samara State Medical University, e-mail: v.p.kuzmin@samsmu.ru, ORCID: 0000-0002-7019-650X

Irina A. Zolotovskaya, Dr. of Sc. (Med.), Professor of the Department of Hospital Therapy with courses of outpatient therapy and transfusiology, Samara State Medical University, e-mail: i.a.zolotovskaya@samsmu.ru, ORCID: 0009-0006-8541-9100

Rais K. Hayretidinov, Cand. of Sc. (Med.), Associate Professor of the Department of Hospital Therapy with courses of outpatient therapy and transfusiology, Samara State Medical University, e-mail: r.k.hajretidinov@samsmu.ru, ORCID: 0000-0002-7983-642X

Svetlana P. Krivova, Cand. of Sc. (Med.), Associate Professor of the Department of Hospital Therapy with courses of outpatient therapy and transfusiology, Samara State Medical University, e-mail: s.p.krivova@samsmu.ru, ORCID: 0000-0002-1100-3798

***Corresponding author: Olesya A. Rubanenko**, Dr. of Sc. (Med.), Associate Professor of the Department of Hospital Therapy with courses in outpatient therapy and transfusiology, Samara State Medical University, st. Chapaevskaya, 89, Samara 443099, Russian Federation, e-mail: olesya.rubanenko@gmail.com, ORCID: 0000-0001-9351-6177, ResearcherID: I-8490-2015

SUMMARY

Coronary heart disease is the leading cause of death for both women and men. Older women, when coronary heart disease first appears, have more comorbidities and usually complain of atypical symptoms. Mortality and hospitalization rates caused by acute myocardial infarction are higher for women. It should be noted that adherence to secondary prevention for women is lower.

Female predominance has been noted in idiopathic pulmonary arterial hypertension (IPAH), hereditary pulmonary hypertension, and collagenosis-associated pulmonary arterial hypertension. However, according to the latest data of the European register COMPERA, gender differences disappear for elderly patients and for the patients having concomitant diseases. The more

frequent occurrence of cardiomyopathies among women is considered. Peripartum cardiomyopathy associated with pregnancy and childbirth, and Takotsubo cardiomyopathy due to psychoemotional status, in particular a stressful situation, determines a woman's further prognosis. Arrhythmias are explained by changes in hormonal status during pregnancy, menopause, or are associated with the onset of the underlying disease.

Heart failure usually affects both sexes equally, with women more likely to suffer from HFpEF and men from HFrEF. The classic cardiovascular, gender, and social risk factors for cardiovascular disease and heart failure have a different meaning for women than for men. It is necessary to take into account the parameters for EchoCG diagnostics for women, since the size of the women heart is smaller.

Keywords: cardiovascular diseases, women, arrhythmia, cardiomyopathy, pulmonary hypertension

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Funding for the article: none.

Authors' contributions. All authors confirm the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. CRediT author statement:

Igor L. Davydkin – project administration; Viktor P. Kuzmin – visualization; Irina A. Zolotovskaya – writing – review & editing; Rais K. Hayretidinov – resources; Svetlana P. Krivova – resources; Olesya A. Rubanenko – writing – original draft.

✉ OLESYA.RUBANENKO@GMAIL.COM

For citation: Igor L. Davydkin, Viktor P. Kuzmin, Irina A. Zolotovskaya, Rais K. Hayretidinov, Svetlana P. Krivova, Olesya A. Rubanenko. Gender cardiology: clinical and pathophysiological features of the course the main diseases in women. Eurasian heart journal. May 2024;(2):114-121 (In Russ.). <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2024-2-114-121>

Received: 11.11.2033 | **Revision Received:** 18.01.2024 | **Accepted:** 10.02.2024

© Igor L. Davydkin, Viktor P. Kuzmin, Irina A. Zolotovskaya, Rais K. Hayretidinov, Svetlana P. Krivova, Olesya A. Rubanenko, 2024

This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International (CC BY-NC-SA 4.0) License (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

ВВЕДЕНИЕ

В последние десятилетия у пациентов старше 65 лет независимо от пола снизилась сердечно-сосудистая смертность [1,2]. Эти данные демонстрируют, что наметилась тенденция увеличения возраста дожития мужчин, которые традиционно считались группой риска по развитию сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Одновременно с этим в клинической практике наблюдается ситуация, когда смещенный гендерный фокус в сторону мужчин приводит к недооценке нетипичных симптомов у женщин, что значительно увеличивает риск развития неблагоприятных клинических исходов ССЗ. До недавнего времени считалось, что женщины менее подвержены ССЗ, чем мужчины. Эстрогены имеют кардиопротективные эффекты, что обуславливает меньшую заболеваемость у женщин в пременопаузе. В современных клинических исследованиях наблюдаются парадоксальные гендерные различия, когда основная тяжесть ССЗ в популяции приходится на мужчин. В последние годы тренд исследований стал изменяться и появилось большее число публикаций по проблеме рисков и развития ССЗ у женщин [3].

Цель исследования: обобщение данных в гендерных различиях симптомов, прогноза, лечения пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС), кардиопульмональной патологией, с нарушениями ритма и хронической сердечной недостаточностью (ХСН).

Гендерные различия факторов риска и симптомов заболеваний

Мужчины чаще обращаются с типичной стенокардией, женщины, напротив, с атипичной стенокардией и имеют специфические факторы риска, которые могут привести к задержкам в диагностике и лечении. Следует отметить, что женщины, госпитализированные с острым коронарным синдромом (ОКС), в среднем на 10 лет старше мужчин и, следовательно, имеют больше сердечно-сосудистых факторов риска и сопутствующих заболеваний [4]. Хотя традиционные факторы риска характерны для обоих полов, тем не менее сахарный диабет (СД), курение и психосоциальные факторы связаны с повышенной частотой сердечно-сосудистых осложнений у женщин [5]. Отмечено, что среди курильщиков в возрасте до 60 лет распространенность сердечно-сосудистых событий особенно высокая у женщин: 71,3% против 37,7% у мужчин [6]. Также описана более выраженная корреляция между СД и острым инфарктом миокарда (ИМ) у женщин [7]: на 40,0% повышен риск смертности с СД 1 типа, а риск ССЗ в два раза выше, чем у мужчин [8]. Психосоциальные факторы, такие как депрессия и стресс, чаще влияют на появление ИМ у женщин, чем у мужчин [9]. Основные механизмы этих взаимосвязей, имеющих гендерный признак, неясны.

Факторами риска развития ССЗ у женщин являются оральные контрацептивы, заболевания во время беременности и менопаузы. Во многих исследованиях указывается, что гормональные контрацептивы могут увеличить риск ИМ и инсульта за счет повышения артериального давления (АД) [10]. Гестационный диабет или преэклампсия, возникшие во время беременности, удваивают риск возникновения ССЗ в дальнейшей жизни [11].

В отношении развития острого и хронического коронарного синдрома имеются противоречивые результаты по гендерно-специфическим симптомам. Более ранние обсервационные исследования показали, что женщины с острым коронарным синдромом (ОКС) чаще имеют атипичное описание боли в области грудной клетки. Более поздние исследования опро-

вергли эти выводы [12]. Исследование GENESIS-PRAXY, проведенное у 1123 участников с острым коронарным синдромом в возрасте до 55 лет, не выявило гендерных различий в клинических симптомах [13].

В исследовании PROMISE большинство пациентов (73,2% женщин и 72,3% мужчин) с хроническим коронарным синдромом сообщали о боли в грудной клетке. При этом восприятие боли было разным: женщины описывали её как давление, стягивание или стеснение, а мужчины – как тупую боль или ощущение жжения за грудиной [14]. При возникновении острого коронарного синдрома на боль в груди указывали 50,0% женщин и 69,3% мужчин. При этом отмечена сильная взаимосвязь с возрастом: боль в груди испытывали 85,8% женщин моложе 45 лет и 51,4% женщин в возрасте старше 75 лет [15]. Нетипичные жалобы включали одышку, общую слабость, тошноту, боли в челюсти, в плечевом суставе и в руке.

Гендерные различия в течении ишемической болезни сердца

За последние десятилетия значительно снизилась летальность от ССЗ. Несмотря на эту обнадеживающую тенденцию, у женщин выше показатели смертности после ИМ. Кроме того, женщины непропорционально чаще страдают осложненным течением ИМ и повторными инфарктами [16-18].

При остром ИМ госпитальная смертность у женщин выше, чем у мужчин [19-20]. Данные исследования ANA-GWTG-CAD выявили более низкую комплаентность лечения и повышенную смертность у молодых женщин (< 45 лет) с ИМ с подъемом сегмента ST (ИМпST) по сравнению с мужчинами той же возрастной группы [21]. Другие данные подтверждают повышенную внутрибольничную смертность у женщин моложе 69 лет с ИМ без подъема сегмента ST (ИМбпST) и у женщин моложе 79 лет с ИМпST по сравнению с мужчинами сопоставимого возраста [22-23]. Эти данные также относятся и к 30-дневной смертности. Однако никаких гендерных различий в отдаленной выживаемости после ИМ обнаружено не было [24-26].

Надо отметить, что у женщин восстанавливалось медленнее, чем у мужчин, качество жизни после реваскуляризации. С другой стороны, показано, что сопутствующие заболевания больше снижают качество жизни именно у мужчин [27]. Хотя аортокоронарное шунтирование (АКШ) – это золотой стандарт в лечении при значимом поражении ствола левой коронарной артерии (ЛКА), чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) является вариантом для пациентов с низким баллом SYNTAX, однако в рандомизированных исследованиях при этих операциях у женщин наблюдалась повышенная частота сердечно-сосудистых осложнений и перипроцедуральных ИМ [28].

Среди пациентов со стабильной стенокардией и неструктурной болезнью коронарных артерий (INOCA: ишемия без обструктивной болезни коронарных артерий) риск возникновения ССЗ у женщин был в 2,43 раза выше, чем у мужчин [29-31]. Однако при проведении исследования коронарной КТ-ангиографии не подтвердилась взаимосвязь между полом и смертностью у пациентов с INOCA [32-34].

У женщин при диагностике ИБС нагрузочные пробы (ВЭП или стресс ЭхоКГ) или коронарографию, а также ЧКВ или АКШ проводят меньше, чем у мужчин [35-36]. Гендерных различий в медикаментозной терапии хронических форм ИБС не описано. Мета-анализ вторичной профилактики низкими дозами аспирина показал значительное снижение частоты ИМ и инсульта как у женщин, так и у мужчин [37].

Микроваскулярная стенокардия позволяет объяснить очевидные различия и прояснить этиологию частых у женщин

болей в груди, ишемии при нагрузочном тестировании и отсутствия обструктивного поражения атеросклерозом коронарных артерий во время ангиографии при наличии аномальной коронарной реактивности. Дисфункция эндотелия, дефицит эстрогена, возникающий у женщин после 45-50 лет, и аномальная ноцицепция играют определенную роль в патофизиологии микроваскулярной стенокардии [38].

Таким образом, у женщин ИБС проявляется чаще атипичными симптомами и отличающимися от мужчин факторами риска. При ОКС у женщин в меньшем количестве проводится реваскуляризация, выявляется повышенная частота осложнений. Также при ОКС редко и позднее проводится реперфузионная терапия и отмечается небольшая приверженность к вторичной профилактике. В раннем периоде ОКС клиника тяжелее у женщин, но в отдаленном периоде клиническое течение сопоставимо с таковым у мужчин. Стоит отметить, что при ИБС после ЧКВ прогноз для женщин хуже, чем для мужчин.

Особенности течения легочной гипертензии у женщин

Легочная артериальная гипертензия (ЛАГ) – редкое хроническое заболевание с прогрессирующим течением. Заболеваемость ЛАГ составляет приблизительно 1,1-3,7/млн. жителей/год, а распространенность – 6,6-26,0/млн. жителей [39-40]. Патофизиологически наблюдается увеличение легочного сосудистого сопротивления (ЛСС) из-за сужения мелких легочных артериол. Увеличение ЛСС создает нагрузку на правые отделы сердца. Насосная функция правого желудочка (ПЖ) обычно сохраняется в первую фазу за счет компенсаторных механизмов, таких как развитие гипертрофии ПЖ. В дальнейшем наблюдается снижение насосной функции ПЖ со снижением сердечного выброса, увеличением правого предсердия и дилатацией правого желудочка. В последующем это приводит к правожелудочковой недостаточности [41].

У женщин-носителей генетической предрасположенности к ЛАГ по гену *Bone Morphogenetic Protein Receptor 2 (BMPR2)* манифестное заболевание развивается примерно в 3 раза чаще, чем у мужчин-носителей, т.е. имеют более высокую пенетрантность [42]. Легочная артериальная гипертензия, связанная с коллагенозом, также гораздо чаще возникает у женщин, но при этом именно женщины имеют более высокие показатели выживаемости, чем мужчины [43-44].

С увеличением возраста, возникновением сердечно-сосудистых сопутствующих заболеваний, таких как артериальная гипертензия, систолическая и диастолическая СН, фибрилляция предсердий, которые чаще встречаются у мужчин, гендерные различия исчезают [45-46].

Американский регистр REVEAL пациентов с ЛАГ показал 5-летнюю выживаемость у 62,5% женщин и у 52,0% мужчин [47]. Результат также был подтвержден и в шведском регистре SPHAR [48].

ЛАГ чаще встречается у женщин с «классической» ИЛАГ, наследственной формой и ЛАГ, связанной с ревматическими заболеваниями [49-51]. У женщин в этих группах ЛАГ имеет менее тяжелое течение и более высокие показатели выживаемости в отличие от мужчин. Патофизиологически есть указания на то, что уровень эстрогенов может способствовать проявлению ЛАГ, по крайней мере, у носителей мутации. Эти гендерные различия исчезают с возрастом и развитием сопутствующих заболеваний [52-53].

Насколько нам известно, нет исследований, в которых бы проспективно изучались гендерные различия с точки зрения ответа на лечение. Следующие наблюдения взяты из объединенного или постфактум анализа терапевтических иссле-

дований. В объединенном анализе 7 рандомизированных исследований с амбризентаном: ARIES-1, ARIES-2; с бозентаном: BREATHE-1, BREATHE-2; с ситаксентаном: STRIDE-1, STRIDE-2, STRIDE-4 – анализ показал увеличение дистанции теста 6-минутной ходьбы в среднем на 29,7 метра у женщин, получавших амбризентан или бозентан, по сравнению с мужчинами ($p=0,03$) [54-55].

Анализ исследования PHIRST показал, что тадалафил улучшал переносимость физической нагрузки и дистанцию 6-минутной ходьбы у мужчин с ЛАГ в большей степени, чем у женщин [56]. В отличие от этого, риоцигуат не продемонстрировал гендерно-специфического эффекта при анализе подгрупп в исследовании PATENT1 [57]. Эпопростенол, аналог простаглицлина, был первым одобренным препаратом для лечения ЛАГ. В исследовании PROSPECT эпопростенол приводил к лучшей выживаемости и меньшему клиническому ухудшению у пациентов с ЛАГ. Напротив, исследование GRIPHON не выявило гендерных различий для селексиपाга, агониста рецептора простаглицлина [58]. Данных о применении других аналогов простаглицлина (илопрост, берапрост, трепостинил) в зависимости от пола нет. Таким образом, женский пол является фактором риска развития ИЛАГ, ассоциированных ЛАГ и лекарственно-индуцированных ЛАГ.

Молодые женщины с классической ИЛАГ, не имеющие сопутствующих заболеваний, лучше реагируют на препараты для лечения ЛАГ, имеют удовлетворительную функцию правого желудочка, а также лучшую 5-летнюю выживаемость по сравнению с мужчинами. Но все же на сегодняшний день имеется мало данных, которые бы позволили постулировать значимые различия в реакции на лечение между мужчинами и женщинами. Однако анализ рандомизированных контролируемых исследований показал, что у женщин с ЛАГ лучший ответ на амбризентан, бозентан и эпопростенол, чем у мужчин. Напротив, реакция на риоцигуат, селексипаг и мацитентан не выявила гендерных различий. Пациенты мужского пола показали лучший ответ на тадалафил, чем женщины. Гендерные различия стираются с возрастом и увеличивающимся коморбидным фоном.

Индивидуализация женщин при возникновении нарушений ритма сердца

Существенное место в терапевтической практике отводится вопросам нарушения ритма сердца у женщин в период беременности. В 2023 г. опубликован консенсус Европейского кардиологического общества кардиологов, включающий следующие приоритетные аспекты [59]:

1. Наиболее распространенные аритмии, наблюдаемые у беременных пациенток, как правило, доброкачественные, включая синусовую аритмию, наджелудочковую тахикардию и преждевременное сердцебиение, в то время как опасные для жизни аритмии, такие как гемодинамически значимая наджелудочковая тахикардия или желудочковая тахикардия желудочков, встречаются значительно реже.

2. Фибрилляция предсердий чаще становится наиболее распространенной недавно диагностированной устойчивой аритмией во время беременности. Подходы при фибрилляции предсердий, такие как стратегия контроля частоты сердечных сокращений в сравнении со стратегией контроля ритма, основываются на переносимости гемодинамики.

3. Родителям с подозрением или известным наследственным синдромом аритмии следует проводить генетический скрининг и консультирование для оценки потенциальных рисков для плода и оптимизации терапии.

Красной линией в представленном документе обсуждаются вопросы медикаментозного и хирургического лечения данной категории пациентов, что определяет дальнейший прогноз не только для самой женщины, но и будущего ребенка.

Данные о половых различиях в патофизиологии и интервенционном лечении желудочковой аритмии при ишемических или неишемических кардиомиопатиях ограничены. У женщин при сравнении с мужчинами отмечается различная этиология и типы структурных заболеваний сердца из-за дифференциаций в генетике, протеомике и половых гормонах. Эти различия могут влиять на электрофизиологические параметры желудочков и могут потребовать различных стратегий лечения [60].

Основываясь на немногочисленности данных о половых различиях в электрофизиологических свойствах при структурных заболеваниях сердца, трудно сделать выводы, которые можно было бы обобщить для более широкой популяции пациентов. Что касается определения низковольтных зон, необходимы дополнительные исследования, чтобы оценить, применимы ли ограничения аналогичным образом к мужчинам и женщинам, учитывая, что в предварительных исследованиях, определяющих ограничение, женщины составляли всего 8-25% [61].

Кардиомиопатии как причина декомпенсации состояния женщин

Перипартальная кардиомиопатия — это форма систолической сердечной недостаточности (СН), которая проявляется на последнем месяце беременности или в первые пять месяцев после родов при отсутствии другой основной этиологии (например, острого ИМ). В некоторых случаях хроническая СН сохраняется и может привести к трансплантации сердца [62].

Хотя перипартальная кардиомиопатия является основной причиной материнской смертности, мало что известно о происхождении и основных механизмах ее прогрессирования. Преэклампсия и гестационный диабет могут предрасполагать женщин к перипартальной кардиомиопатии, но медиаторы, связывающие эти состояния с кардиомиопатией, определены не полностью. Некоторые исследования предполагают, что может быть задействовано повышенное расщепление пролактина катепсином D на проапоптотический и антиангиогенный фрагмент пролактина массой 16 кДа [63].

В качестве альтернативы другие исследования предполагают, что повышенная регуляция растворимых факторов плацентарного происхождения (sFlt1, растворимая форма рецептора фактора роста эндотелия сосудов) влияет на коронарную микроциркуляцию [64].

Некоторые женщины с перипартальной кардиомиопатией несут мутации в титине, также известном как коннектин, который является крупным саркомерным белком, участвующим в прикреплении саркомера к клеточной стенке [65].

Титин также связывает ряд ферментов, участвующих в поддержании высоких уровней АТФ в областях саркомера с высокой потребностью в энергии [66]. Еще предстоит определить, может ли какой-либо из этих факторов быть использован в качестве диагностических, прогностических целей или целей лечения заболевания.

Кардиомиопатия Такоцубо, также известная как стрессовая кардиомиопатия или синдром разбитого сердца, — это кардиомиопатия с острым началом, часто протекающее под маской острого коронарного синдрома с подъемом сегмента ST. Диагностические критерии включают характерные нарушения движения стенки на ангиограмме левого желудочка или эхокардиограмме сердца, распространяющиеся за пределы одного эпикардального распределения сосудов при отсутствии

атеросклеротического заболевания, чаще всего акинезию верхушечного отдела сердца и срединных стенок миокарда с гиперкинезом базальных сегментов, напоминающим японского осьминога или ловушку для рыбы. Женщины в постменопаузе составляют 90% диагностированных пациентов, и кардиомиопатия такоцубо классически вызывается эмоциональным стрессом или физическими факторами, включая анестезию, инфекцию и респираторный дистресс-синдром [67].

Гендерные различия в лечении

Лечение женщин с ОКС, основанное на доказательствах, было разработано на основе рандомизированных исследований [68-69]. У пациентов с ИМнST в руководствах рекомендуется реваскуляризация с использованием первичного ЧКВ. Это основано на данных исследования GUSTO II-B, в котором женщины и мужчины с ИМнST были рандомизированы для проведения тромболизиса или первичного ЧКВ. Из-за более высокой частоты событий у женщин с ИМнST абсолютная польза ЧКВ была выше, чем у мужчин [70]. Лечение в реальной клинической практике пациентов с ИМнST была изучена в Австралийском когортном исследовании, где результаты у 28 985 пациентов показали, что реперфузионная терапия проводилась реже у женщин с ИМнST (56,3%), чем у мужчин (73%) [71].

При ИМбнST женщины чаще, чем мужчины, страдают такими осложнениями, как кардиогенный шок, кровотечение, СН или повторный ИМ. Хотя срочное ЧКВ также должно быть выполнено ИМбнST, реваскуляризация реже проводилась у женщин, чем у мужчин [72]. Регистры GRACE/GRACE2 и CANGRACE также показали более низкую частоту вмешательства у женщин, что было основано на значительной недооценке риска для пациенток [73]. Анализ регистров постоянно показывает низкие значения качества жизни, согласно опроснику KCCQ [74]. У женщин наблюдаются не только более выраженные симптомы, но и чаще встречаемые депрессия и тревога [75]. Нарушения психического здоровья также связаны с повышенной частотой ССЗ, ухудшением качества жизни и имеют неблагоприятный прогноз.

Фармакотерапия после ИМ направлена на снижение сердечно-сосудистых осложнений и смертности. К ней относятся: антитромбоцитарные препараты, бета-блокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), валсартан+сакубитрил, блокаторы рецепторов AT₁ (БРА) и статины. Эффективность этих препаратов не зависит от пола, поэтому при отсутствии противопоказаний их следует назначать всем пациентам. Приверженность к лечению особенно в отношении антитромбоцитарных препаратов ниже у женщин, и это может быть связано с повышенной частотой различных кровотечений [76]. Мета-анализ приема β-блокаторов, иАПФ, БРА и статинов показал сопоставимую эффективность у женщин и мужчин [77-78]. Однако у женщин было ниже соблюдение режима приема статинов [79].

Помимо СН с низкой фракцией выброса (СН-нФВ) (фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) ≤40%) и СН с сохраненной фракцией выброса (СН-сФВ) (ФВ ЛЖ >50%), текущие рекомендации ESC также различают СН с незначительным снижением ФВ (HFmrEF; ФВ ЛЖ 41–49%). Анализ исследования PARAGON (проспективное сравнение ингибитора ангиотензиновых рецепторов неприлизина и блокатора ангиотензиновых рецепторов, общие результаты при СН с сохраненной фракцией выброса) показал, что у женщин с ФВ ЛЖ ≥45,0% терапия АРНИ снижала комбинированную конечную точку госпитализации [80]. Исследование EMPEROR Preserved у пациентов с хронической СН-сФВ, показало положительное влияние ин-

гибатора натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (ИНГТ-2) эмпаглитозина на сердечно-сосудистую смерть у женщин и мужчин с ФВ ЛЖ $\geq 40\%$ или госпитализацию по поводу СН вне зависимости от сахарного диабета 2 типа. Средняя ФВ ЛЖ из 5988 участников составила 54%, почти половину из них составили женщины. Из-за гораздо более высокой распространенности СНсФВ среди женщин, новый подход в лечении СН с назначением ИНГТ-2 усилит эффективность терапии [81].

Существуют также гендерные различия в побочных эффектах лекарств. Например, апостериорный анализ исследования DIG (Digitalis Investigation Group) показал, что уровень летальности у женщин, принимавших дигоксин, был на 5,8% выше, чем у мужчин. Кроме того, женщины, получавшие дигоксин, умирали чаще, чем женщины, получавшие плацебо [82]. Из-за фармакогенетических и фармакодинамических различий, у женщин следует ожидать более высоких концентраций дигоксина в сыворотке крови. В исследовании DIG они, вероятно, были основной причиной избыточной смертности. Текущие рекомендации ESC указывают на то, что женщинам, получающим дигоксин, следует проявлять особую осторожность, и верхний предел уровня в сыворотке должен составлять 1,2 нг/мл [83].

Женщины, находящиеся в листе ожидания на трансплантацию сердца, имеют повышенный риск смертности и чаще исключаются из листа ожидания по причине ухудшения их состояния. Согласно публикации 2021 года, в которой было опрошено 13 305 человек, ожидающих трансплантацию сердца (включая 20,8% женщин), доля женщин, которым пересадили сердце была ниже и составила 62,3%, по сравнению с мужчинами (76%) [84].

Таким образом, гендерные различия при заболеваниях сердечно-сосудистой системы обусловлены наличием половых хромосом и выработкой гормонов половых стероидов, которая варьируется в течение всей жизни, зависит от беременности и использования экзогенных гормональных препаратов. Диагностике и лечению некоторых кардиоваскулярных событий у женщин препятствуют недостаточная оценка проявлений симптомов у женщин, плохое понимание клеточных механизмов, вызывающих заболевание, и отсутствие лечения женщин в соответствии с клиническими рекомендациями. Возникает необходимость выявления уникальных факторов, которые увеличивают у женщин риск раннего развития ССЗ, например, нарушения вегетативной регуляции сосудов головного мозга. Кроме того, необходимы исследования для оптимизации диагностики и лечения таких состояний, как микрососудистые заболевания, кардиомиопатии, а также для разработки прогностических показателей для женщин, которые могут быть подвержены риску рецидива этих состояний. Необходимы пролонгированные исследования, чтобы определить влияние различных видов гормонального лечения на сердечно-сосудистую функцию. В крупномасштабных клинических испытаниях новых методов лечения ССЗ должны участвовать женщины, и результаты таких исследований должны анализироваться с учетом пола, что позволит обеспечить индивидуальную помощь, которая приведет к улучшению результатов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленные данные по гендерным особенностям патогенеза, клиническому течению, их взаимосвязь с гормональным фоном, позволяют подчеркнуть отличительный характер течения ССЗ у женщин, что определяет последующий прогноз. Интеграция половой принадлежности, гормонального статуса и истории беременности в протоколах диагностики и лечения улучшит профилактику и исходы ССЗ у женщин с возрастом.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ/ REFERENCES:

1. Wilmot KA, O'Flaherty M, Capewell S. et al. Coronary Heart Disease Mortality Declines in the United States From 1979 Through 2011: Evidence for Stagnation in Young Adults, Especially Women. *Circulation* 2015; 132(11):997-1002. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.115.015293>
2. Lyon AR, Citro R, Schneider B. et al. Pathophysiology of takotsubo syndrome – JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol* 2021;77:902-921. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.10.060>
3. Болотова Е.В., Дудникова А.В., Кротова В.А., Багдасарян А.С., Особенности течения сердечно-сосудистых заболеваний у женщин. *Профилактическая медицина* .2020;23(6):107-113. [Bolotova E.V., Dudnikova A.V., Krutova V.A., Bagdasaryan A.S., Features of the course of cardiovascular diseases in women. *Preventive medicine* .2020;23(6):107-113. (In Russ.)] <https://doi.org/10.17116/profmed202023061107>
4. Canto JG, Rogers WJ, Goldberg RJ. et al. Association of age and sex with myocardial infarction symptom presentation and in-hospital mortality. *JAMA* 2012;307:813-822. <https://doi.org/10.1001/jama.2012.199>
5. Anand SS, Islam S, Rosengren A. et al. Risk factors for myocardial infarction in women and men: insights from the INTERHEART study. *Eur Heart J* 2008;29:932-940. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehn018>
6. Puymirat E, Simon T, Steg PG. et al. Association of changes in clinical characteristics and management with improvement in survival among patients with ST-elevation myocardial infarction. *JAMA* 2012;308:998-1006. <https://doi.org/10.1001/2012.jama.11348>
7. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S. et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004;364:937-952. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)17018-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(04)17018-9)
8. Huxley RR, Peters SAE, Mishra GD. et al. Risk of all-cause mortality and vascular events in women versus men with type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015;3:198-206. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(14\)70248-7](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(14)70248-7)
9. Mnataganian G, Hiller JE, Braitberg G. et al. Sex disparities in the assessment and outcomes of chest pain presentations in emergency departments. *Heart* 2020;1016:111-118. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2019-315667>
10. Le-Ha C, Beilin LJ, Burrows S. et al. Oral contraceptive use in girls and alcohol consumption in boys are associated with increased blood pressure in late adolescence. *Eur J Prev Cardiol* 2013;20:947-955. <https://doi.org/10.1177/2047487312452966>
11. Spracklen CN, Smith CJ, Sattlas AF. et al. Maternal hyperlipidemia and the risk of preeclampsia: a meta-analysis. *Am J Epidemiol* 2014;180:346-358. <https://doi.org/10.1093/aje/kwu145>
12. Izadnegahdar M, Mackay M, Lee MK. et al. Sex and Ethnic Differences in Outcomes of Acute Coronary Syndrome and Stable Angina Patients With Obstructive Coronary Artery Disease. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2016;9(01):26-35. <https://doi.org/10.3390/jcdd9080239>
13. Pelletier R, Humphries KH, Shimony A. et al. Sex-related differences in access to care among patients with premature acute coronary syndrome. *CMAJ* 2014;186:497-504. <https://doi.org/10.1503/cmaj.131450>
14. Hemal K, Pagidipati NJ, Coles A. et al. Sex differences in demographics, risk factors, presentation, and noninvasive testing in stable outpatients with suspected coronary artery disease: insights from the PROMISE trial. *JACC Cardiovasc Imaging* 2016;9:337-346. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2016.02.001>
15. Mosca L, Benjamin EJ, Berra K. et al. Effectiveness-based guidelines for the prevention of cardiovascular disease in women 2011 – update: a guideline from the American Heart Association. *Circulation* 2011;123:1243-1262. <https://doi.org/10.1161/CIR.0b013e31820faaf8>
16. Graham G. Acute coronary syndromes in women: recent treatment trends and outcomes. *Clin Med Insights Cardiol* 2016;10:1-10. *ECollection* 2016. <https://doi.org/10.4137/CMC.S37145>
17. D'Ascenzo F, Gili S, Bertaina M. et al. Impact of aspirin on takotsubo syndrome: a propensity score-based analysis of the InterTAK Registry. *Eur J Heart Fail* 2020;22:330-337. <https://doi.org/10.1002/ehf.1698>
18. Linde C, Bongiorni MG, Birgersdotter-Green U. et al. Sex differences in cardiac arrhythmia: a consensus document of the European Heart

- Rhythm Association, endorsed by the Heart Rhythm Society and Asia Pacific Heart Rhythm Society. *Europace* 2018;20:1565-1565. <https://doi.org/10.1093/eurpace/euy067>
19. Singh JA, Lu X, Ibrahim S. et al. Trends in and disparities for acute myocardial infarction: an analysis of Medicare claims data from 1992 to 2010. *BMC Med* 2014;12:190. <https://doi.org/10.1186/s12916-014-0190-6>
20. Champney KP, Frederick PD, Bueno H. et al. The joint contribution of sex, age and type of myocardial infarction on hospital mortality following acute myocardial infarction. *Heart* 2009;95:895-899. <https://doi.org/10.1136/hrt.2008.155804>
21. Bangalore S, Fonarow GC, Peterson ED. et al. Age and gender differences in quality of care and outcomes for patients with STEMI. *Am J Med* 2012;125:1000-1009. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2011.11.016>
22. Zhang Z, Fang J, Gillespie C. et al. Age-specific gender differences in in-hospital mortality by type of myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2012;109:1097-1103. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2011.12.001>
23. Rautaharju PM, Mason JW, Akiyama T. New age- and sex-specific criteria for QT prolongation based on rate correction formulas that minimize bias at the upper normal limits. *Int J Cardiol* 2014;174:535-540. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2014.04.133>
24. Sinnecker D, Huster KM, Muller A. et al. Sex differences in the noninvasive risk stratification and prognosis after myocardial infarction. *J Electrocardiol* 2014;47:874-880. <https://doi.org/10.1016/j.jelectrocard.2014.08.010>
25. Priori SG, Blomstrom-Lundquist C, Mazzanti A. et al. 2015 ESC guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2015;36:2793-2867. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv316>
26. Tadros R, Ton AT, Fiset C. et al. Sex differences in cardiac electrophysiology and clinical arrhythmias: epidemiology, therapeutics, and mechanisms. *Can J Cardiol* 2014;30:783-792. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2014.03.032>
27. Orel TH, Nieuwkerk PT, Hartog ID. et al. Gender differences in quality of life in coronary artery disease patients with comorbidities undergoing coronary revascularization. *PLoS One* 2020;15:e0234543. eCollection 2020. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0234543>
28. Madan N, Gajo E, Sanghani RM. et al. Sex-based considerations in the evaluation of chest pain and management of obstructive coronary artery disease. *Curr Atheroscler Rep* 2020;22:39-45. <https://doi.org/10.1007/s11883-020-00855-7>
29. Sedlak TL, Lee M, Iznegahdar M. et al. Sex differences in clinical outcomes in patients with stable angina and no obstructive coronary artery disease. *Am Heart J* 2013;166:36-44. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2013.03.015>
30. Guo Y, Yin F, Fan C. et al. Gender difference in clinical outcomes of the patients with coronary artery disease after percutaneous coronary intervention: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2018;97:e11644. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000011644>
31. Poon S, Goodmann SG, Yan RT. et al. Bridging the gender gap: insights from a contemporary analysis of sex-related differences in the treatment and outcome of patients with acute coronary syndromes. *Am Heart J* 2012;163:66-73. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2011.09.025>
32. Schulman-Marcus J, Hartaigh BO, Gransar H. et al. Sex specific associations between coronary artery plaque extent and risk of major adverse cardiovascular events: the CONFIRM long-term registry. *JACC Cardiovasc Imag* 2016;9:364-372. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2016.02.010>
33. Sato H, Tateishi H, Uchida T. et al. Takotsubo like left ventricular Dysfunction due to Multivessel coronary Spasm. In: Kodama K, Haze K, Hon M. *Clinical Aspect of myocardial Injury: from Ischemia to Heart Failure (in Japanese)*. Tokyo: Kagakuhyouronsya Publishing Co.; 1990:56-64.
34. Lyon AL, Bossone E, Schneider B. et al. Current state of knowledge on takotsubo syndrome: a position statement from the Taskforce on Takotsubo Syndrome of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2016;18:8-27. <https://doi.org/10.1002/ehf.424>
35. Carnlöf C, Iwarzon M, Jensen-Ustad M. et al. Women with PSVT are often misdiagnosed, referred later than men, and have more symptoms after ablation. *Scand Cardiovasc J* 2017;51:299-307. <https://doi.org/10.1080/14017431.2017.1385837>
36. Zhao M, Woodward M, Vaartjes I. et al. Sex Differences in Cardiovascular Medication Prescription in Primary Care: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Heart Assoc* 2020;9:e014742. <https://doi.org/10.1161/JAHA.119.014742>
37. Baigent C, Blackwell L. Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration. et al. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2009;373:1849-1860. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60503-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60503-1)
38. Aldiwani H, Mahdai S, Alhatemi G, Bairey Merz CN. Microvascular Angina: Diagnosis and Management. *Eur Cardiol*. 2021 Dec 2;16:e46. PMID: 34950242; PMCID: PMC8674627. <https://doi.org/10.15420/ecr.2021.15>
39. McDonagh TA, Metra M, Adamo M. et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* 2021;42:3599-3726. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab368>
40. Мартынюк ТВ. Идиопатическая легочная гипертензия: клинико-патфизиологические особенности и возможности патогенетически обоснованной терапии. Автореф. дисс. докт. мед. наук -М., 2013. [Martynyuk TV. Idiopathic pulmonary hypertension: clinical and pathophysiological features and possibilities of pathogenetically based therapy. Abstract of the dissertation of the Doctor of Medical Sciences -M., 2013. (In Russ.)].
41. Vonk Noordegraaf A, Westerhof BE, Westerhof N. The Relationship Between the Right Ventricle and its Load in Pulmonary Hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2017;69:236-243. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.10.047>
42. Larkin EK, Newman JH, Austin ED. et al. Longitudinal analysis casts doubt on the presence of genetic anticipation in heritable pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;186:892-896. <https://doi.org/10.1164/rccm.201205-0886OC>
43. Chung L, Liu J, Parsons L. et al. Characterization of connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension from REVEAL: identifying systemic sclerosis as a unique phenotype. *Chest* 2010;138:1383-1394. <https://doi.org/10.1378/chest.10-0260>
44. Schneider B, Athanasiadis A, Stöllberger C. et al. Gender differences in the manifestation of tako-tsubo cardiomyopathy. *Int J Cardiol* 2013;166:584-588. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2011.11.027>
45. Hoeper MM, Humbert M, Souza R. et al. A global view of pulmonary hypertension. *Lancet Respir Med* 2016;4:306-322. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(15\)00543-3](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(15)00543-3)
46. Shapiro S, Traiger GL, Turner M. et al. Sex differences in the diagnosis, treatment, and outcome of patients with pulmonary arterial hypertension enrolled in the registry to evaluate early and long-term pulmonary arterial hypertension disease management. *Chest* 2012;141:363-373. <https://doi.org/10.1378/chest.10-3114>
47. Patel SM, Chokka RG, Prasad K. et al. Distinctive clinical characteristics according to age and gender in apical ballooning syndrome (takotsubo/stress cardiomyopathy): an analysis focusing on men and young women. *J Cardiac Fail* 2013;19:306-310. <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2013.03.007>
48. Kjellstrom B, Nisell M, Kylhammar D. et al. Sex-specific differences and survival in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension 2008-2016. *ERJ Open Res* 2019;5:00075-2019. <https://doi.org/10.1183/23120541.00075-2019>
49. Templin C, Ghadri JR, Diekmann J. et al. Clinical features and outcomes of takotsubo (stress) cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2015;373:929-938. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1406761>
50. Murakami T, Yoshikawa T, Maekawa Y. et al. Gender differences in patients with takotsubo cardiomyopathy: multi-center registry from Tokyo CCU Network. *PLoS One* 2015;10:e0136655. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0136655>
51. Perez-Castellanos A, Martinez-Selles M, Mejia-Renteria H. et al. Tako-tsubo syndrome in men: rare, but with poor prognosis. *Rev Esp Cardiol* 2018;71:703-708. <https://doi.org/10.1016/j.rec.2017.07.021>
52. Weidner KJ, El-Battrawy I, Behnes M. et al. Sex differences of in-hospital outcome and long-term mortality in patients with Takotsubo

- cardiomyopathy. *Ther Clin Risk Manag* 2017;13:863-869. <https://doi.org/10.2147/TCRM.S131760>
53. Yoshizawa M, Itoh T, Morino Y, et al. Gender differences in the circadian and seasonal variations in patients with takotsubo syndrome: a multicenter registry at eight university hospitals in east Japan. *Intern Med* 2021. <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.6910-20>
 54. Marra AM, Benjamin N, Eichstaedt C, et al. Gender-related differences in pulmonary arterial hypertension targeted drugs administration. *Pharmacol Res* 2016;114:103-109. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2016.10.018>
 55. Gabler NB, French B, Strom BL, et al. Race and sex differences in response to endothelin receptor antagonists for pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2012;141:20-26. <https://doi.org/10.1378/chest.11-0404>
 56. Mathai SC, Hassoun PM, Puhon MA, et al. Sex differences in response to tadalafil in pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2015;147:188-197.
 57. Vogel B, Acevedo M, Appelman Y, et al. The Lancet women and cardiovascular disease Commission: reducing the global burden by 2030. *Lancet* 2021;397:2385-2438. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00684-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00684-X)
 58. Lainščak M, Milinković I, Polovina M, et al. Sex- and age-related differences in the management and outcomes of chronic heart failure: an analysis of patients from the ESC HFA EORP Heart Failure Long-Term Registry. *Eur J Heart Fail* 2020;22:92-102. <https://doi.org/10.1002/ehf.1645>
 59. Joglar JA, Kapa S, Saarel EV, et al. 2023 HRS expert consensus statement on the management of arrhythmias during pregnancy. *Heart Rhythm*. 2023;20(10):e175-e264. Epub 2023 May 19. PMID: 37211147. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2023.05.017>
 60. Krisai P, Cheniti G, Takagi T, et al. Sex differences in ventricular arrhythmia: epidemiology, pathophysiology and catheter ablation. *Rev Cardiovasc Med*. 2022 Jan 14;23(1):14. PMID: 35092206. <https://doi.org/10.31083/j.rcm2301014>
 61. Sramko M, Abdel-Kafi S, van der Geest RJ, et al. New adjusted cutoffs for "normal" endocardial voltages in patients with post-infarct lv remodeling. *JACC Clinical Electrophysiology*. 2019; 5: 1115–1126. Tamis-Holland JE, Palazzo A, Stebbins AL, et al. Benefits of direct angioplasty for women and men with acute myocardial infarction: results of the Global Use of Strategies to Open Occluded Arteries in Acute Coronary Syndromes Angioplasty (GUSTO II-B) Angioplasty Substudy. *Am Heart J* 2004;147:133-139. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2003.06.002>
 62. Arany Z, Elkayam U: Peripartum Cardiomyopathy. *Circulation* 2016, 133(14):1397–1409.
 63. Hilfiker-Kleiner D, Kaminski K, Podewski E, Bonda T, Schaefer A, Sliwa K, Forster O, Quint A, Landmesser U, Doerries C et al.: A cathepsin D-cleaved 16 kDa form of prolactin mediates postpartum cardiomyopathy. *Cell* 2007;128(3):589–600. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2006.12.036>
 64. Damp J, Givertz MM, Semigran M, Alharethi R, Ewald G, Felker GM, Bozkurt B, Boehmer J, Haythe J, Skopicki H et al.: Relaxin-2 and Soluble Flt1 Levels in Peripartum Cardiomyopathy: Results of the Multicenter IPAC Study. *JACC Heart Fail* 2016;4(5):380–388. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2016.01.004>
 65. Ware JS, Li J, Mazaika E, Yasso CM, DeSouza T, Cappola TP, Tsai EJ, Hilfiker-Kleiner D, Kamiya CA, Mazzarotto F et al.: Shared Genetic Predisposition in Peripartum and Dilated Cardiomyopathies. *N Engl J Med* 2016;374(3):233–241. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1505517>
 66. Lange S, Auerbach D, McLoughlin P, Perriard E, Schafer BW, Perriard JC, Ehler E: Subcellular targeting of metabolic enzymes to titin in heart muscle may be mediated by DRAL/FHL-2. *J Cell Sci* 2002;115(Pt 24):4925–4936. <https://doi.org/10.1242/jcs.00181>
 67. Lyon AR, Bossone E, Schneider B, Sechtem U, Citro R, Underwood SR, Sheppard MN, Figtree GA, Parodi G, Akashi YJ et al.: Current state of knowledge on Takotsubo syndrome: a Position Statement from the Taskforce on Takotsubo Syndrome of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2016;18(1):8–27. <https://doi.org/10.1002/ehf.424>
 68. Worrall-Carter L, McEvedy S, Wilson A, et al. Gender differences in presentation, coronary intervention and outcome of 28,985 acute coronary syndrome patients in Victoria, Australia. *Womens Health Issues* 2016;26:14-20. <https://doi.org/10.1016/j.whi.2015.09.002>
 69. Tavris D, Shoaibi A, Chen AY, et al. Gender differences in the treatment of NSTEMI. *Clin Cardiol* 2010;33:99-103. <https://doi.org/10.1002/clc.20691>
 70. Tamis-Holland JE, Palazzo A, Stebbins AL, et al. Benefits of direct angioplasty for women and men with acute myocardial infarction: results of the Global Use of Strategies to Open Occluded Arteries in Acute Coronary Syndromes Angioplasty (GUSTO II-B) Angioplasty Substudy. *Am Heart J* 2004;147:133-139. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2003.06.002>
 71. Worrall-Carter L, McEvedy S, Wilson A, et al. Gender differences in presentation, coronary intervention and outcome of 28,985 acute coronary syndrome patients in Victoria, Australia. *Womens Health Issues* 2016;26:14-20. <https://doi.org/10.1016/j.whi.2015.09.002>
 72. Tavris D, Shoaibi A, Chen AY, et al. Gender differences in the treatment of NSTEMI. *Clin Cardiol* 2010;33:99-103. <https://doi.org/10.1002/clc.20691>
 73. Kumbhani DJ, Fonarow GC, Cannon CP, et al. Predictors of adherence to performance measures in patients with acute myocardial infarction. *Am J Med* 2013;126:74.e1-74.e9. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2012.02.025>
 74. Lam CSP, Arnett C, Beale AL, et al. Sex differences in heart failure. *Eur Heart J* 2019;40:3859-3868c. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz835>
 75. GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet* 2018;392:1789-1858. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32279-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32279-7)
 76. Gukathsan N, Witzensichler B, Weisz G, et al. Impact of gender on patterns of dual antiplatelet therapy cessation and non adherence. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:e1531. [http://dx.doi.org/10.1016/S0735-1097\(13\)61531-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0735-1097(13)61531-4)
 77. Bangalore S, Makani H, Radford M, et al. Clinical outcomes with beta blockers for myocardial infarction: a meta-analysis of randomized trials. *Am J Med* 2014;127:939-953. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2014.05.032>
 78. Garg R, Yusuf S. Overview of randomized trials of ACE-I on mortality and morbidity in patients with heart failure. *JAMA* 1995;273:1450-1456. PMID: 7654275
 79. Hsu PY, Bittner VA, Betteridge J, et al. Impact of female sex on lipid lowering, clinical outcomes and adverse effects in atorvastatin trials. *Am J Cardiol* 2015;115:447-453. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2014.11.026>
 80. Asch FM, Miyoshi T, Addetta K, et al. Similarities and Differences in Left Ventricular Size and Function among Races and Nationalities: Results of the World Alliance Societies of Echocardiography Normal Values Study. *J Am Soc Echocardiogr* 2019;32:1396-1406.e2. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2019.08.012>
 81. Dewan P, Jackson A, Lam CSP, et al. Interactions between left ventricular ejection fraction, sex and effect of neurohumoral modulators in heart failure. *Eur J Heart Fail* 2020;22: 898-901. <https://doi.org/10.1002/ehf.1776>
 82. McMurray JJV, Jackson AM, Lam CSP, et al. Effects of Sacubitril-Valsartan Versus Valsartan in Women Compared With Men With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction: Insights From PARAGON-HF. *Circulation* 2020;141:338-351. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044491>
 83. Tamargo J, Caballero R, Delpón E. Sex-related differences in the pharmacological treatment of heart failure. *Pharmacol Ther* 2022;229:107891. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2021.107891>
 84. Sullivan K, Doumouras BS, Santema BT, et al. Sex-Specific Differences in Heart Failure: Pathophysiology, Risk Factors, Management, and Outcomes. *Can J Cardiol* 2021;37:560-571. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2020.12.025>