

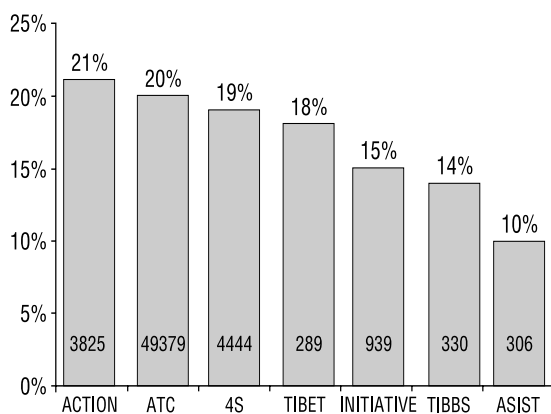
Udział kobiet w badaniach klinicznych dotyczących leczenia stabilnej choroby wieńcowej

Hanna Szwed i Rafał Dąbrowski

II Klinika Choroby Wieńcowej Instytutu Kardiologii w Warszawie

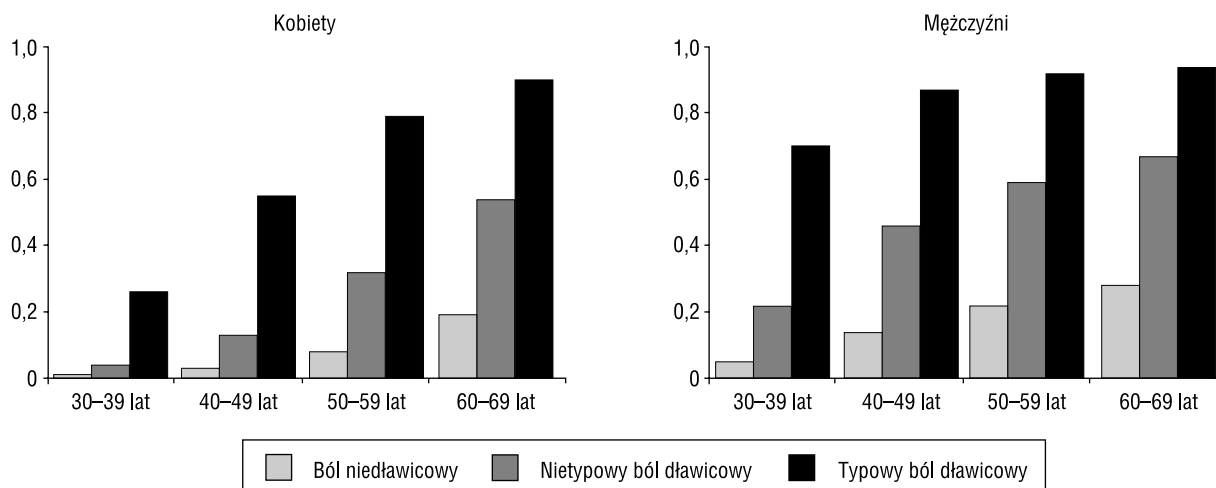
Udział kobiet w badaniach dotyczących leczenia stabilnej choroby wieńcowej jest znacznie mniejszy niż mężczyzn. Przeważnie wynosi od 10% do około 20%, zwykle nie przekracza 30% [1–7] (ryc. 1). Prawdopodobnie wynika to głównie z przyjętych kryteriów klasyfikacji do badania (ryc. 2). Częstym kryterium włączenia jest potwierdzenie choroby wieńcowej w wykonanej wcześniej koronarografii. Według badania *Euro Heart Survey of Stable Angina* [8], obejmującego 3779 pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową, obserwowanych w latach 2002–2003, kobiety stanowiły 42% osób trafiających po raz pierwszy do kardiologa. Jednak kobiety rzadziej niż mężczyźni poddawane są diagnostyce nieinwazyjnej choroby niedokrwiennej serca, zwłaszcza próbom wysiłkowym. Rzadziej także kieruje się je

na badanie angiograficzne, nawet po uwzględnieniu czynników ryzyka i wyników badań nieinwazyjnych. Kobiety stanowią około 30% pacjentów, u których wykonuje się planową koronarografię. Z tego wynika, że w grupie osób z bólami w klatce piersiowej, potencjalnie kwalifikujących się do badania dotyczącego oceny działania przeciwdławicowego leku, kobiety poddane koronarografii stanowią zdecydowaną mniejszość. Wówczas, gdy koronarografia nie jest wymagana, przyjętym kryterium są wywiady typowe dla choroby wieńcowej. W tym przypadku przyczyną niewłączania kobiet do badań mogą być trudności dotyczące określenia, czy dolegliwości zgłaszane przez pacjentki mają rzeczywiście przyczyny wieńcowe. Mężczyźni i kobiety zgłaszają odmienne objawy choroby wieńcowej. U kobiet choroba wieńcowa objawia się częściej nietypowymi dolegliwościami, takimi jak: inna niż zamostkowa lokalizacja bólu, nieustalony związek z wysiłkiem, częstsze wyzwalanie bólów przez czynniki emocjonalne, duszność, nudności, zmęczenie. Częściej występuje u nich nieme niedokrwienie. Wywiady lekarskie z pacjentkami są często nacechowane emocjonalnie, a jednocześnie kobiety rzadziej identyfikują dolegliwości jako wynikające z choroby wieńcowej. Dlatego wywiady u kobiet mają mniejszą wartość diagnostyczną. Jak wynika z pracy Diamonda i Forrestera [9], prawdopodobieństwo choroby wieńcowej w zależności od rodzaju zgłaszanych dolegliwości bólowych w klatce piersiowej w poszczególnych dekadach wieku jest różne u kobiet i mężczyzn (ryc. 2). Zgłaszanie typowych bólów dławicowych przez mężczyzn w wieku powyżej 50 lat pozwala na rozpoznanie choroby wieńcowej z prawdopodobieństwem powyżej 90%; u kobiet powyżej 60. roku życia wywiady mają porównywalną do mężczyzn wartość diagnostyczną. Wynika z tego wyższy odsetek planowych koronarografii u kobiet bez istotnych zmian w tętnicach wieńcowych. W badaniach *Coronary Artery Surgery Study* (CASS) zmiany w tętnicach wieńcowych stwierdzono zaledwie u 62% pacjentek zgłaszających



Rycina 1. Udział kobiet w randomizowanych badaniach dotyczących stabilnej choroby wieńcowej

Adres do korespondencji: Prof. dr hab. med. Hanna Szwed
 II Klinika Choroby Wieńcowej IK
 ul. Spartańska 1, 02–637 Warszawa
 tel./faks (0 22) 844 95 10
 e-mail: hszwed@ikard.pl; hszwed@ptkardio.pl



Rycina 2. Prawdopodobieństwo występowania istotnych zwężeń w tętnicy wieńcowej w zależności od wieku i rodzaju bólów w klatce piersiowej. Według [9]

typowe bóle, 40% z bólami nietypowymi i 4% z dolegliwościami kwalifikowanymi jako niedławicowe [10]. Trudności w prawidłowym rozpoznaniu choroby wieńcowej metodami nieinwazyjnymi powoduje także częste występowanie zmian odcinka ST i załamka T w badaniu elektrokardiograficznym, wywoływane przyczynami innymi niż choroba niedokrwienna serca. Jednym z takich czynników jest wpływ hormonów. Z tych przyczyn elektrokardiograficzna próba wysiłkowa ma u kobiet wartość niższą niż u mężczyzn. W jednym z badań oceniających ten problem wyniki fałszywie dodatnie występowały u 38–67% kobiet i u 7–44% mężczyzn. Najwięcej pomyłek diagnostycznych dotyczyło sytuacji obniżenia odcinka ST w odprowadzeniach II i III. Zmiany w tej strefie występowały u 90% kobiet z wynikiem fałszywie dodatnim i tylko u 40% badanych z wynikiem prawdziwie dodatnim próby. Kobiety często nie są w stanie pokonać maksymalnego wysiłku, co jest przyczyną przerwania testu z przyczyn innych niż objawy niedokrwienia (np. wskutek zmęczenia, niepokoju, duszności itp.). Może to stanowić przyczynę małej powtarzalności badania. Jednocześnie niedostateczny wysiłek może stanowić przyczynę nierozpoznania zmian w jednej tętnicy wieńcowej. Z tych przyczyn Amerykańskie Towarzystwo Kardiologiczne [(American College of Cardiology (ACC) i American Heart Association (AHA)] zalecają (ACC/AHA Exercise Testing Guidelines) wykonanie próby wysiłkowej w celach diagnostycznych u kobiet wyłącznie w przypadku pośredniego ryzyka choroby wieńcowej, prawidłowego spoczynkowego zapisu EKG i wówczas, gdy istnieje możliwość wykonania maksymalnego wysiłku. Omówione problemy związane z właściwą interpretacją

próby wysiłkowej u kobiet mogą być powodem niekwalifikowania ich do badań dotyczących leków, w których jako kryterium włączenia przyjęto powtarzalny dodatni wynik próby wysiłkowej. Kolejną przyczyną niższego odsetka kobiet uczestniczących w badaniach jest konieczność wyłączenia z nich pacjentek w wieku rozrodczym ze względu na możliwe lub nieznanne działanie uszkadzające płód. Dodatkowymi powodami mogą być przekonanie o chwiejności emocjonalnej kobiet i przewidywanej wynikającej z tego gorszej ich współpracy podczas uczestnictwa w badaniach.

Mniejszy udział kobiet w badaniach dotyczących stabilnej choroby wieńcowej nasuwa pytanie, czy badane leki odnoszą u nich taki sam skutek jak u mężczyzn. Wyniki terapii mogą się różnić u kobiet w porównaniu z mężczyznami z powodu innego profilu hormonalnego, mniejszej masy ciała, większej zawartości tkanki, innej aktywności czynników biologicznych. Niestety, nie określono dokładnie, w jakim stopniu wyniki leczenia różnią się u kobiet i mężczyzn. W przeprowadzanych badaniach, dotyczących nawet wielotysięcznych populacji ze stabilną chorobą wieńcową, jedynie sporadycznie wykonywano podanalizę wpływu testowanej terapii w zależności od płci. Dlatego nie można udzielić jednoznacznej odpowiedzi na powyższe pytanie.

W badaniu *The Physicians Health Study*, przeprowadzonym w Stanach Zjednoczonych z udziałem 22 071 zdrowych mężczyzn — lekarzy, obserwowanych przez 5 lat, wykazano 44-procentową redukcję zażwału serca u leczonych kwasem acetylosalicylowym w dawce 325 mg dziennie w porównaniu z otrzymującymi placebo; przy braku redukcji śmiertelności sercowo-naczyniowej zaobserwowano większą

częstość udarów u osób leczonych kwasem acetylosalicylowym [12]. Badanie to obejmowało wyłącznie mężczyzn. Podobnie tylko mężczyźni brali udział we wcześniejszym brytyjskim badaniu lekarzy dotyczącym profilaktycznego stosowania 500 mg kwasu acetylosalicylowego dziennie [13]. Postawiono pytanie, czy wyniki tych badań można odnosić do kobiet. Rezultaty badania *Women's Health Study*, prowadzonego wyłącznie w profilaktyce pierwotnej u kobiet, wykazały, że stosowanie kwasu acetylosalicylowego znamienne zmniejsza ryzyko udaru mózgu, ale nie wpływa na częstość zawału serca [14].

Można natomiast, opierając się na wynikach badania *Second International Study of Infarct Survival* (ISIS-2) wnioskować o korzyściach stosowania kwasu acetylosalicylowego w prewencji wtórnej zdarzeń sercowo-naczyniowych u kobiet [15]. Spostrzeżenia, że kobiety odnoszą mniejszą korzyść z leczenia przeciwplatekowego także w prewencji wtórnej, wynikały z wcześniejszych badań obejmujących mniejszą liczbę badanych. Jednak w podsumowaniu badań z lekami przeciwplatekowymi przez *Antiplatelet Trialists' Collaboration* wykazano podobny wpływ leczenia przeciwplatekowego u osób obojga płci. Kobiety stanowiły 20% badanej populacji. Włączono chorych obarczonych dużym ryzykiem. Punktem końcowym było zapobieganie zgonom, zawałom serca i udarom mózgu. Wystąpienie złożonego punktu końcowego obserwowano u 13% mężczyzn poddawanych leczeniu przeciwplatekowemu (u 2549/19 672) w porównaniu z 16,6% w grupie kontrolnej (3287/19 745, $p < 0,00001$). W grupie kobiet terapia przeciwplatekowa także spowodowała istotną ($p < 0,0001$) redukcję zgonów, zawałów serca i udarów mózgu: 14,4% w grupie leczonej (717/4966) *vs.* 17,7% w grupie kontrolnej (884/4996) [16].

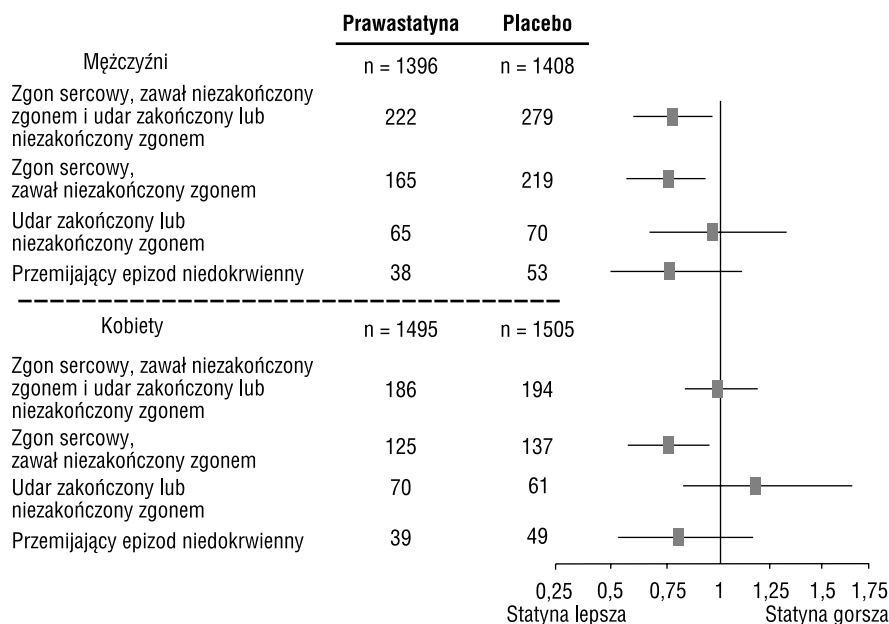
W opublikowanym niedawno badaniu *Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Management and Avoidance* (CHARISMA), obejmującym 15 603 pacjentów z chorobami układu sercowo-naczyniowego (w tym 47% osób z chorobą wieńcową) lub obarczonych dużym ryzykiem miażdżycy

tętnic, kobiety stanowiły 30%. Oceniano skuteczność połączenia 75 mg klopidogrelu z kwasem acetylosalicylowym w dawce 75–162 mg dziennie *vs.* placebo z kwasem acetylosalicylowym w zapobieganiu złożonemu punktowi końcowemu, którym było wystąpienie zawału serca, udaru mózgu lub zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych. W całej grupie badanych klopidogrel wpływał korzystniej niż placebo na redukcję złożonego punktu końcowego. U kobiet osiągano gorsze wyniki. Jak wynika z zestawienia rezultatów w różnych podgrupach, u wszystkich kobiet z grupy otrzymującej klopidogrel z kwasem acetylosalicylowym otrzymano wyniki gorsze niż w grupie, w której stosowano placebo z kwasem acetylosalicylowym [16]. Sugeruje to konieczność podjęcia dalszych analiz w tym kierunku. Jednak, aby stwierdzić, czy rzeczywiście i w jakim stopniu działanie klopidogrelu jest słabsze u kobiet, należałoby przeprowadzić badania ukierunkowane głównie na wyjaśnienie tego zagadnienia.

W badaniach dotyczących statyn kobiety stanowią 20–25% ze względu na przyjęte kryterium niewyłączania pacjentek w wieku rozrodczym. W historycznym badaniu *Scandinavian Simvastatin Survival Study* (4S) z 1994 roku, od którego rozpoczęła się era stosowania statyn, kobiety stanowiły 19% badanych. Zaobserwowano znamienne statystycznie redukcję liczby zgonów w całej grupie otrzymującej simwastatynę w porównaniu z grupą, w której podawano placebo. Jednak analiza wpływu terapii w zależności od płci wykazała redukcję liczby zgonów wyłącznie u mężczyzn: 8,5% u leczonych w porównaniu z 12,8% w grupie kontrolnej, ryzyko względne (RR, *relative risk*) wynosiło 0,66 (0,53–0,80%). U kobiet otrzymujących simwastatynę nie obserwowano jej wpływu na redukcję śmiertelności w porównaniu z działaniem placebo (odpowiednio 6,6% *vs.* 6%), RR 1,12 (0,65–1,93%). Mogło to się wiązać z niższym wyjściowym ryzykiem u kobiet. Natomiast wpływ na duże incydenty wieńcowe był porównywalnie korzystny u obu płci [7] (tab. 1). Nieco słabszy wpływ simwastatyny na występowanie dużych incydentów naczyniowych u kobiet zaobser-

Tabela 1. Wyniki badania 4S (Lancet 1994; 344: 1383)

	Placebo	Simwastatyna	Ryzyko względne (95% CI)
Zgon			
Kobiety	25 (6,0%)	27 (6,6%)	1,12 (0,65–1,93%)
Mężczyźni	231 (12,8%)	155 (8,5%)	0,66 (0,53–0,80%)
Duże zdarzenia wieńcowe			
Kobiety	91 (21,7%)	59 (14,5%)	0,65 (0,46–0,91%)
Mężczyźni	531 (29,4%)	372 (20,5%)	0,66 (0,58–0,76%)



Rycina 3. Prawastatyna w leczeniu starszych osób z ryzykiem chorób naczyniowych (PROSPER): próba randomizowana, kontrolna (Lancet 2002; 360; 1623)

wowano w badaniu MRC/BHF *Heart Protection Study*, w którym wzięło udział 20 536 pacjentów dużego ryzyka, w tym 5082 kobiety (24,8%) [17]. Interesujących danych dotyczących skuteczności statyn w zależności od płci pacjenta dostarczyło badanie PROSPER (*Pravastatin in elderly individuals at risk vascular disease*). Stosowano w nim prawastatynę 40 mg vs. placebo u osób w wieku 70–82 lat. Udział mężczyzn i kobiet był porównywalny (odpowiednio 2804 i 2891 osób). U obu płci stwierdzono podobną korzyść ze stosowania prawastatyny w zakresie redukcji złożonego punktu końcowego: zgonu z przyczyn wieńcowych i niezakończonych zgonem zawałów serca, a także redukcji częstości przemijających epizodów niedokrwiennych (TIA, *transient ischemic attack*) (ryc. 3). Natomiast istotny wpływ prawastatyny na zmniejszenie pierwszorzędnego złożonego punktu końcowego, którym było występowanie zgonu z przyczyn wieńcowych, niezakończony zgonem zawału serca lub udarów mózgu zakończonych i niezakończonych zgonem, stwierdzono wyłącznie u mężczyzn (16% vs. 20%); u kobiet nie zaobserwowano istotnego wpływu prawastatyny (12% vs. 14%). Na uwagę zasługuje brak działania prawastatyny na redukcję częstości udarów mózgu zakończonych i niezakończonych zgonem u mężczyzn (4,6% vs. 4,9%) i większy odsetek udarów u leczonych kobiet (odpowiednio 8,3% vs. 4%) [18]. Uzyskane wyniki mogą być uwarunkowane odmiennym metabolizmem statyn u kobiet i mężczyzn. Zaskakujący jest fakt, że w zaleceniach Amerykańskich

Towarzystw Kardiologicznych opracowanych na podstawie wyników badań klinicznych nie przedstawia się w ogóle możliwych wariantów terapii obniżającej stężenie cholesterolu w zależności od płci pacjenta [19].

Udział kobiet w badaniach randomizowanych dotyczących leczenia objawowego stabilnej choroby wieńcowej jest niewspółmiernie niski w stosunku do liczby mężczyzn. W tabeli 2 przedstawiono odsetek kobiet w przykładowych randomizowanych badaniach oceniających skuteczność przeciwdławicową leków z grupy beta-adrenolityków, antagonistów wapnia, antagonisty kanałów I_f węzła zatokowego (iwabradyny). Prawdopodobnymi przyczynami mniejszego udziału kobiet w tych badaniach mogły być przyjęte kryteria włączenia i związane z tym problemy, omówione we wstępie. Obejmowały one potwierdzenie choroby wieńcowej koronarografią lub przebytym zawałem, a także testami nieinwazyjnymi, przede wszystkim dodatnią próbą wysiłkową. W badaniu INITIATIVE z iwabradyną czas trwania próby wysiłkowej na początku i pod koniec okresu obserwacji stabilności przebiegu choroby nie mógł się różnić o więcej niż 20% [3]. W badaniu *Total Ischemic Burden Bisoprolol Study* (TIBBS) kryteria włączenia dla kobiet były bardziej rygorystyczne niż dla mężczyzn. Dla mężczyzn wystarczające były wywiady typowe dla choroby wieńcowej i dodatni test wysiłkowy. U kobiet konieczne było potwierdzenie choroby wieńcowej przebytym zawałem, koronarografią lub niedokrwieniem w badaniu

Tabela 2. Udział kobiet w badaniach randomizowanych dotyczących leczenia objawowego stabilnej choroby wieńcowej

Badanie	Liczebność	Lek	Procentowy udział kobiet	
			Lek 1	Lek 2
ASIST (1994 r.)	306	Atenol vs. placebo	16	10
ACTION (2004 r.)	3825	Nifedypina GITS vs. placebo	20	21
TIBBS (1995 r.)	330	Bisoprolol vs. nifedypina	17	14
TIBET (1996 r.)	289	Atenolol vs. nifedypina vs. oba	13	18
INITIATIVE (2005 r.)	939	Iwabradyna vs. atenolol	16	15

scyntygraficznym serca [4]. W żadnym z cytowanych badań nie wykonywano odrębnych analiz skuteczności leczenia przeciwdławicowego w zależności od płci pacjentów.

Problem mniejszego udziału kobiet w badaniach i brak odpowiedzi na pytanie, czy wyniki badań obejmujących w 80–90% lub nawet wyłącznie populację mężczyzn można odnosić do kobiet, jest całkowicie pomijany w zaleceniach Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC, *European Society of Cardiology*) odnośnie do postępowania w stabilnej chorobie wieńcowej [20]. Zalecenia te w rozdziale dotyczącym kobiet jako szczególnej podgrupy chorych wskazują na różnice w objawach choroby wieńcowej i odmienności diagnostyki. Natomiast zalecenia terapeutyczne są takie same dla kobiet i mężczyzn.

Problem odmienności przebiegu choroby wieńcowej, diagnostyki i terapii został zarysowany w odrębnie wydanym stanowisku ESC dotyczącym chorób układu sercowo-naczyniowego u kobiet [21].

W opracowaniu tym zwrócono uwagę na potrzebę oceny działania u kobiet różnych grup leków stosowanych w stabilnej chorobie wieńcowej. Zespół autorów zaznaczył, że powinno się przeprowadzić badania, w których odniesie się punkty końcowe do płci. Badania takie mogą dotyczyć wyłącznie kobiet (dla oceny, czy lek jest skuteczny w tej grupie) lub być przeprowadzone w celu oceny skuteczności działania określonej terapii w grupie kobiet i mężczyzn na równorzędnych liczebnie grupach. Analiza wykonywana po zakończeniu badania może być obciążona błędem wynikającym z przypadkowości wyników badań obejmujących stosunkowo małą grupę kobiet, porównywaną z przeważającą liczebnie grupą mężczyzn.

Piśmiennictwo

1. Poole-Wilson P.A., Lubsen J., Kirwan B.A. i wsp. Effect of long-acting nifedipine on mortality and car-

diovascular morbidity in patients with stable angina requiring treatment (ACTION trial): randomised controlled trial. *Lancet* 2004; 364: 849–857.

2. Fox K.M., Mulcahy D., Findlay I., Ford I., Dargie H.J.; on behalf of the TIBET Study Group. The Total Ischaemic Burden European Trial (TIBET). *Eur. Heart J.* 1996; 17: 96–103.
3. Tardif J.C., Ford J., Tendera M., Bourasa M.G., Fox K.; for the INITIATIVE Investigators. Efficacy of ivabradine, a new selective I_f inhibitor, compared with atenolol in patients with chronic stable angina. *Eur. Heart J.* 2005; 26: 2529–2536.
4. Von Arnim T. for the TIBBS Investigators. Medical treatment to reduce total ischemic burden: Total Ischemic Burden Bisoprolol Study (TIBBS), a multicenter trial comparing bisoprolol and nifedipine. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1995; 25: 231–238.
5. Pepine C.J., Cohn P.F., Deedwanna P.C. i wsp. Effects of treatment on outcome in mildly symptomatic patients with ischemia during daily life. The Atenolol Silent Ischemia Study (ASIST). *Circulation* 1994; 90: 762–768.
6. Antiplatelet Trialists' Collaboration. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy — I: prevention of death, myocardial infarction and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. *Br. Med. J.* 1994; 308: 81–95.
7. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994; 344: 1383–1389.
8. Daly C.A., Clemens F., Sendon J.L. i wsp. Euro Heart Survey Investigators: the clinical characteristics and investigations planned in patients with stable angina presenting to cardiologists in Europe: from the Euro Heart Survey of Stable Angina. *Eur. Heart J.* 2005; 26: 996–1010.
9. Diamond G.A., Forrester J.S. Analysis of probability as an aid the clinical diagnosis of coronary artery disease. *N. Eng. J. Med.* 1979; 300: 1350–1358.

10. Chaitman B.R., Bourassa M.G., Davis K. i wsp. Angiographic prevalence of high-risk coronary artery disease in patient subsets (CASS). *Circulation* 1981; 64: 360–367.
11. Stramba-Batiale M., Priori S.G. Gender specific prescription for cardiovascular disease? *Eur. Heart J.* 2005; 26: 1571–1572.
12. Final report on the aspirin component of the ongoing Physicians' Health Study. Steering Committee of the Physicians Health Study Research Group. *New Eng. J. Med.* 1989; 321: 129–135.
13. Peto R., Gray R., Collins R. i wsp. Randomised trial of prophylactic daily aspirin in British male doctors. *Br. Med. J.* 1988; 296: 13–16.
14. Ridker P.M., Cook N.R., Lee I.M. i wsp. A randomized trial of low-dose aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease in women. *N. Eng. J. Med.* 2005; 352: 1293–1304.
15. ISIS-2 Collaborative Group. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. *Lancet* 1988; 2: 349–360.
16. Bhatt D.L., Fox K.A.A., Hacke W. i wsp. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *New Engl. J. Med.*, 2006; 354: 1706–1717.
17. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 7–22.
18. Shepherd J., Blauw G.J., Murphy M.B. i wsp. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 1623–1630.
19. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2004; 44: 720.
21. Fox K., Garcia M.A.A., Ardissino D. i wsp. Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary. The task force on the management of stable angina pectoris of the European Society of Cardiology. *Eur. Heart J.* 2006; 27: 1341–1381.
22. Stramba-Badiale M., Fox K.M., Priori S.G. i wsp. Cardiovascular diseases in women: a statement from the policy conference of the European Society of Cardiology. *Eur. Heart J.* 2006; 27: 994–1005.