

Komentarz redakcyjny

prof. dr hab. n. med. Zdzisława Kornacewicz-Jach

Klinika Kardiologii, Pomorska Akademia Medyczna, Szczecin



Myślę, że nie budzi wątpliwości fakt, iż kobiety i mężczyźni różnią się wieloma cechami, również dotyczącymi anatomii, fizjologii i patofizjologii układu krążenia. Właściwie tylko dlatego, że „kobiety traktowano jak mężczyzn w tym zakresie”, a właściwie o przebiegu chorób układu krążenia u kobiet wnioskowano na podstawie badań

przeprowadzonych u mężczyzn, teraz „tyle szumu wokół sprawy”. Mówiąc poważnie, reprezentacja kobiet w badaniach klinicznych była i jest niedostateczna, dlatego w zasadzie dopiero obecnie zaczynamy się uczyć, jak chorują kobiety na choroby układu krążenia. Dodatkowo ze względu na zapadanie na choroby serca i naczyń w późniejszym wieku [ostatnia edycja badania INTERHEART opublikowana w marcu 2008 r. wykazuje 9–10 lat różnicy w wystąpieniu pierwszego zawału serca (MI) u kobiet i mężczyzn] większość kobiet np. z chorobą wieńcową należy do grupy osób starszych, która też najczęściej jest wykluczana z badań klinicznych.

Kobiety wyklucza się z badań z powodu:

- możliwości teratogennego działania leków i procedur stosowanych w okresie rozrodczym,
- hormonów płciowych, które mogą oddziaływać na rezultat końcowy badania, zwłaszcza przez ochronny wpływ estrogenów na układ krążenia.

Natomiast starszych chorych wyklucza się z badań, ponieważ:

- wiele czynników ryzyka może oddziaływać na spodziewany pozytywny rezultat końcowy i osłabiać go; wpływ taki mają także choroby współistniejące,
- spodziewana długość życia u osób starszych jest ograniczona, więc przedłużenie życia w tej grupie chorych może być mniejsze,
- istnieją dodatkowe koszty związane z prowadzeniem badania – ok. 35% chorych powyżej 65. roku życia wymaga pomocy w dotarciu na kolejne wizyty lekarskie przewidziane w programie badania, pomocy przy przyjmowaniu leków itd.; w wypadku osób poniżej 65. roku życia tylko 10% włączonych do badań wymaga tego rodzaju pomocy.

Na przestrzeni 40 lat reprezentacja kobiet np. w badaniach nad ostrymi zespołami wieńcowymi (ACS) zwiększyła się z 19,1% w latach 1966–1970 do 26,7% w latach 1996–2000, w tym z zastosowaniem pierwotnej angioplastyki wieńcowej (PCI) – 21%, w MI – 21,5%, w niestabilnej dławicy piersiowej – 26,6%.

W przedstawionej pracy kobiety stanowiły ok. 30% badanych i były starsze od mężczyzn. Mimo to Autorzy nie wykazali różnic w śmiertelności wewnątrzszpitalnej zarówno w grupach dławicy stabilnej (tutaj przeważali ilościowo mężczyźni), jak i w grupach dławicy niestabilnej i MI (tu przeważały kobiety).

W tej grupie wiekowej taka proporcja jest zresztą sztuczna i świadczy o tym, że kobiety trafiały na leczenie interwencyjne dopiero wtedy, gdy miały ACS i to w stosunkowo młodym wieku. Należałoby spytać Autorów również o to, gdzie podzieli się chorzy w wieku >70 lat, tym bardziej że w tej grupie przeważają „populacyjnie” kobiety, zwłaszcza z MI z uniesieniem odcinka ST.

Komentowana praca to badanie retrospektywne z jednego ośrodka, stąd takie wyniki [1] – trudno je negocjować. Odpowiedź na pytanie, czy procedura PCI wiąże się z większym ryzykiem u kobiet, zwłaszcza w ACS, jest bardzo trudna i prawie niemożliwa, ponieważ niemożliwe jest przeprowadzenie badań z randomizacją. Większość badań oceniających stan chorych wcześniej po planowych PCI i zabiegach pomostowania aortalno-wieńcowego (CABG) wskazuje na różnice zależne od płci. W badaniu APPROACH oceniono poddano 37 401 chorych, w tym 11 999 kobiet po koronarografii, skierowanych następnie do trzech rodzajów postępowania: bez rewaskularyzacji, PCI i CABG. Dla każdej z tych procedur ryzyko zgonu w 30-dniowej obserwacji było większe wśród kobiet, zwłaszcza w grupie dużego ryzyka naczyniowego (choroba trójnaczyńniowa, choroba dwunaczyńniowa z zajęciem proksymalnego odcinka tętnicy międzykomorowej przedniej, zwężenia głównego pnia). Było ono znamienne wyższe u kobiet nawet w grupie poddanej tylko diagnostycznej koronarografii, a w grupie PCI było znamienne wyższe u kobiet niż u mężczyzn nawet w grupie niskiego ryzyka naczyniowego (OR=1,71; 95% CI 1,11–2,59), w grupie wysokiego ryzyka było jeszcze wyższe (OR=1,71; 95% CI 1,11–2,59) [2].

W pracy Malenki i wsp. wśród 13 061 chorych poddanych PCI większą śmiertelność okotoszpitalną wykazywały kobiety niż mężczyźni, nawet po uwzględnieniu szerokiego spektrum klinicznych czynników ryzyka [3]. Podobne obserwacje poczynili również Vaccarino i wsp. w grupie 384 878 chorych po MI [4].

Wiele kontrowersji, zwłaszcza co do przyczyny, budzi stwierdzana przez badaczy podwyższona śmiertelność okotoszpitalna młodych kobiet z ACS. W rejestrze francuskim USIC ryzyko zgonu w okresie okotoszpitalnym dla ko-

biet z młodszej grupy wiekowej niezależnie od innych czynników wynosiło 2,4 (95% CI 1,4–4,3) i było znamienne wyższe niż u mężczyzn ($p=0,003$). Zwiększona śmiertelność kobiet w młodszej grupie dotyczyła pierwszych dni hospitalizacji [5].

Podobne obserwacje poczyniono również w rejestrze szwedzkim [6]. Autorzy tego rejestru próbują wytłumaczyć ten fakt zwiększoną śmiertelnością przedszpitalną mężczyzn, a kobiet w czasie pierwszych dni hospitalizacji. Zupełnie inne obserwacje co do śmiertelności przedszpitalnej poczyniono w badaniu WHO MONICA, do którego włączono chorych w wieku 35–64 lat – większą śmiertelność przedszpitalną stwierdzono wśród kobiet [7].

I już na koniec należałoby się zastanowić nad powikłaniami zabiegów angioplastyki. Większość badaczy donosi o większej ich liczbie wśród kobiet z powodu specyfiki płci – wąskie tętnice wieńcowe, często o krętym przebiegu (trudności techniczne), mała masa ciała (większe skutki niepożądanego działania leków i środków kontrastowych). Wydaje się, że poprzez nabieranie doświadczenia, dostęp do lepszego sprzętu i rygorystyczne przestrzeganie dawkowania leków problemów tych można uniknąć, czego wyrazem są rezultaty przedstawiane w komentowanej tutaj pracy. Z własnej praktyki (a potwierdzają to również inni autorzy) wynika, że u kobiet częściej występują powikłania krwotoczne, i to podczas zabiegów planowanej angioplastyki zarówno w stabilnej chorobie wieńcowej, jak i w ACS. Trudno złożyć je tylko na karb „sztaampowego” dawkowania leków. Taką zależność stwierdzono w badaniu ISIS-3, w którym uczestniczyło 9600 kobiet i 26 480 mężczyzn [8]. Natomiast metaanaliza Eikelbooma i wsp. badań OASIS, OASIS-2 i CURE nie potwierdziła, aby płeć była niezależnym czynnikiem ryzyka dużych krwawień [9].

Podsumowując, dobrze się stało, że współczesna kardiologia zauważyła „problem kobiet”. Należy przeprowadzić więcej badań, już chyba nie tylko porównujących wpływ płci, ale odrębnych dużych badań przeprowadzo-

nych tylko w populacji kobiet. Powinny one przyczynić się do poszerzenia wiedzy, muszą też być brane pod uwagę w wytycznych dotyczących postępowania klinicznego i strategiach polityki zdrowotnej.

Piśmiennictwo

1. Nowakowska-Arendt A, Grąbczewska Z, Koziński M, et al. Gender differences in in-hospital mortality in patients undergoing percutaneous coronary interventions. *Kardiol Pol* 2008; 66: 632-9.
2. King KM, Ghali WA, Faris PD, et al. Sex differences in outcomes after cardiac catheterization. Effect modification by treatment strategy and time. *JAMA* 2004; 291: 1220-5.
3. Malenka DJ, O'Connor GT, Quinton H, et al. Differences in outcomes between women and men associated with percutaneous transluminal coronary angioplasty. A regional prospective study of 13,061 procedures. Northern New England Cardiovascular Disease Study Group. *Circulation* 1996; 94 (9 Suppl): I199-104.
4. Vaccarino V, Parsons L, Every NR, et al. Sex-based differences in early mortality after myocardial infarction. National Registry of Myocardial Infarction 2 Participants. *N Engl J Med* 1999; 341: 217-25.
5. Simon T, Mary-Krause M, Cambou JP, et al.; USIC Investigators. Impact of age and gender on in-hospital and late mortality after acute myocardial infarction: increased early risk in younger women: results from the French nation-wide USIC registries. *Eur Heart J* 2006; 27: 1282-8.
6. Rosengren A, Spetz CL, Köster M, et al. Sex differences in survival after myocardial infarction in Sweden. Data from the Swedish National Acute Myocardial Infarction Register. *Eur Heart J* 2001; 22: 314-22.
7. Chambless L, Keil U, Dobson A, et al. Population versus clinical view of case fatality from acute coronary heart disease: results from the WHO MONICA Project 1985-1990. Multinational MONITORING of Trends and Determinants in Cardiovascular Disease. *Circulation* 1997; 96: 3849-59.
8. Malacrida R, Genoni M, Maggioni AP, et al. A comparison of the early outcome of acute myocardial infarction in women and men. The Third International Study of Infarct Survival Collaborative Group. *N Engl J Med* 1998; 338: 8-14.
9. Eikelboom JW, Mehta SR, Anand SS, et al. Adverse impact of bleeding on prognosis in patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 2006; 114: 774-82.