

Rozdíly mezi muži a ženami u akutního srdečního selhání

J. Špinar v zastoupení řešitelů studie AHEAD

Interní kardiologická klinika Lékařské fakulty MU a FN Brno, pracoviště Bohunice, přednosta prof. MUDr. Jindřich Špinar, CSc., FESC

Souhrn: Akutní srdeční selhání je jednou z nejčastějších příčin úmrtí ve vyspělých zemích. Rozdíly mezi muži a ženami hospitalizovanými pro akutní srdeční selhání jsou popsány ve všech registrech a studiích. V tomto článku srovnáváme vlastní data z registru AHEAD (Acute HEArt Database) s registry evropskými – EHFS II (EuroHeart Failure Survey programme II) a DIAMOND (Dispensibility Improvement And Remodeling in Diastolic Heart Failure study) i americkými – ADHERE a OPTIMIZE HF. Ženy jsou starší než muži ve všech registrech akutního srdečního selhání, průměrný věk žen je kolem 73–75 let, mužů 68–70 let. Ženy mívají vyšší systolický krevní tlak, průměrný systolický tlak kolem 140 mm Hg, zatímco muži 130 mm Hg. Diastolický krevní tlak u obou pohlaví bývá kolem 80 mm Hg. Zachovalá dobrá ejekční frakce je častější u žen, průměrná EF bývá kolem 43 %, zatímco u mužů kolem 38 %. Muži mívají častěji chronickou obstrukční nemoc bronchopulmonální, zatímco ženy mají častěji anémii. Přes tyto rozdíly je délka pobytu v nemocnici a hospitalizační mortalita stejná, po adjustaci na věk je však prognóza mužů horší.

Klíčová slova: akutní srdeční selhání – rozdíly mezi muži a ženami – věk – krevní tlak – mortalita

Differences between male and female patients in acute cardiac failure

Summary: Acute heart failure is a major and growing cause of in hospital mortality in developed countries. Differences between male and female hospitalised for acute heart failure were observed in all registries and clinical studies. We compare data from European registries AHEAD (Acute HEArt Database), EHFS II (EuroHeart Failure Survey programme II) or DIAMOND (Dispensibility Improvement And Remodeling in Diastolic Heart Failure study) with US registries ADHERE and OPTIMIZE HF. Women are older than men when admitted with heart failure in all registries, the mean age of women is 73–75 years, and the mean age of men is 68–70 years. Women have higher systolic blood pressure; the mean systolic blood pressure is about 140 mm Hg for women and 130 mm Hg for men, while diastolic blood pressure is about 80 mm Hg for both sexes. Heart failure with preserved left ventricular function predominates in women; the mean ejection fraction is about 43% in women, while about 38% in men. Men have more frequently obstructive lung disease, while women have more frequently anaemia. Despite these differences, length of stay and in-hospital mortality rates is similar, but if adjusted for age, male gender is associated with an increased risk of death.

Key words: acute heart failure – gender differences – age – blood pressure – mortality

Akutní srdeční selhání (ASS) je jedna z nejvíce narůstajících diagnóz hospitalizace v rozvinutých zemích. Prevalence srdečního selhání je udávána 2 % u populace > 45 let a 8,8 % u populace > 65 let [1,2]. Stárnutí populace společně se zlepšenou péčí a zlepšeným přežíváním akutních koronárních syndromů je hlavní příčinou tohoto obrovského nárůstu hospitalizací pro akutní srdeční selhání, resp. pro dekompenzace chronického srdečního selhání [3–5]. Hlavní příčinou bývá ischemická choroba srdeční, především u starší populace, následována hypertenzní krizí. Ischemická choroba srdeční jako příčina srdečního selhání je udávána v 70–80 % [6,7]. Akutní srdeční selhání je definováno jako rychlý

nástup obtíží u nemocného s porušenou srdeční funkcí, kdy dysfunkce může být systolická, ale i pouze diastolická, jak často pozorujeme u hypertenzní krize [3]. Srdeční selhání může být nově vzniklé – de novo, či dekompenzace již známého srdečního selhání. Poměrně málo se dosud diskutovalo o rozdílech mezi muži ženami při přijetí pro akutní srdeční selhání.

Registr **AHEAD** (Acute HEArt failure Database) se skládá ze 3 registrů AHEAD MAIN, AHEAD CORE (jedno centrum – Interní kardiologická klinika FN Brno-Bohunice) a AHEAD NETWORK (zahrnuje AHEAD MAIN + několik nemocnic bez katetrizační laboratoře). AHEAD MAIN zahrnuje 4 velké nemocnice, resp. kardiologická oddělení s ka-

tetrizační laboratoří a nonstop 24hodinovým provozem pro akutní koronární syndrom (VFN Praha, IKEM Praha, FN u sv. Anny Brno a FN Brno-Bohunice). Registr začal v červnu roku 2006 a uváděná data jsou do 31. 12. 2008. V roce 2008 k registru přistoupily ještě FN Královské Vinohrady Praha, FN Olomouc a Krajská nemocnice Tomáš Bati Zlín. Všechna data jsou sbírána prospektivně pomocí internetových stránek www.ahead.registry.cz.

Zařazeno bylo 2 245 nemocných – 903 (40,2 %) žen a 1 342 (59,8 %) mužů. Průměrný věk, ejekční frakce, krevní tlak a body mass index jsou uvedeny v tab. 1.

Průměrná délka hospitalizace byla 9,0 dní u žen a 9,1 dní u mužů ($p = ns$)

Tab. 1. Vstupní charakteristika.

	Ženy		Muži		Mann-Whitney U test
	průměr	medián (5–95 %)	průměr	medián (5–95 %)	
věk (roky)	74,6	76,0 (52,0; 88,0)	68,0	69,0 (47,0; 85,0)	p < 0,001
BMI (kg/m ²)	27,8	27,3 (20,6; 37,1)	28,8	27,7 (21,9; 37,9)	p = 0,007
TKS (mm Hg)	140,7	140,0 (85,0; 210,0)	134,1	130,0 (85,0; 200,0)	p < 0,001
TKD (mm Hg)	79,1	80,0 (50,0; 110,0)	79,3	80,0 (50,0; 115,0)	p = 0,783
ejekční frakce (%)	42,8	42,0 (20,2; 65,0)	35,6	33,0 (15,0; 62,0)	p < 0,001

Tab. 2. Vstupní charakteristika podle etiologie a symptomů.

Etiologie akutního srdečního selhání	Ženy		Muži	
	N (%)	mortalita (%)	N (%)	mortalita (%)
ischemická choroba srdeční (ICHS)				
– akutní koronární syndrom (AKS) (N = 773)	295 (38, 2%)	19,7%	478 (61,8%)	16,1%
– chronická ICHS bez AKS (N = 439)	120 (27,3%)	7,5%	319 (72,7%)	11,3%
kardiomyopatie (N = 195)	50 (25,6%)	4,0%	145 (74,4%)	6,2%
arytmie (N = 171)	79 (46,2%)	2,5%	92 (53,8%)	4,3%
hypertenzní krize (N = 155)	90 (58,1%)	4,4%	65 (41,9%)	1,5%
onemocnění chlopní (N = 260)	147 (56,5%)	6,1%	113 (43,5%)	10,6%
plicní embolie (N = 45)	18 (40,0%)	33,3%	27 (60,0%)	29,6%
jiné (N = 207)	104 (50,2%)	9,6%	103 (49,8%)	13,6%
Klasifikace akutního srdečního selhání dle guidelines [3]				
kardiogenní šok (N = 311)	113 (36,3%)	64,6%	198 (63,7%)	62,6%
plicní edém (N = 415)	170 (41,0%)	5,3%	245 (59,0%)	4,5%
pravostranné srdeční selhání (N = 99)	41 (41,4%)	19,5%	58 (58,6%)	13,8%
hypertenzní krize (N = 149)	83 (55,7%)	3,6%	66 (44,3%)	1,5%
srdeční selhání s vysokým výdejem (N = 132)	60 (45,5%)	1,7%	72 (54,5%)	5,6%
mírné srdeční selhání (N = 1139)	436 (38,3%)	1,4%	703 (61,7%)	1,8%
Celkem (N = 2245)	903 (40,2%)	11,1%	1 342 (59,8%)	12,0%
– srdeční selhání de-novo (N = 1267)	532 (42,0%)	13,3%	735 (58,0%)	12,2%
– dekompenzace chronického srdečního selhání (N = 978)	371 (37,9%)	7,8%	607 (62,1%)	11,7%

Tab. 3. Biochemické parametry při přijetí.

	Ženy		Muži		Mann-Whitney U test
	průměr	medián (5–95 %)	průměr	medián (5–95 %)	
kreatinin (μmol/l)	118,9	101,0 (63,0; 231,0)	134,2	116,0 (76,0; 253,4)	< 0,001
kyselina močová (μmol/l)	388,5	375,0 (189,5; 647,0)	429,8	423,5 (201,9; 694,9)	< 0,001
natrium (mmol/l)	138,2	139,0 (130,0; 144,0)	137,8	138,0 (130,0; 144,0)	0,010
draslík (mmol/l)	4,2	4,1 (3,1; 5,4)	4,2	4,2 (3,3; 5,4)	0,011
glykemie (mmol/l)	9,9	8,4 (4,9; 20,4)	9,3	7,7 (4,8; 19,0)	0,001
cholesterol (mmol/l)	4,7	4,6 (2,8; 6,9)	4,3	4,2 (2,4; 6,5)	< 0,001
hemoglobin (g/l)	125,3	126,0 (95,0; 153,0)	135,5	137,5 (99,0; 166,0)	< 0,001
brain natriuretic peptid (pg/ml)	1 068,2	301,0 (0,0; 4 304,5)	1 123,2	663,0 (0,0; 4 349,7)	0,378

a hospitalizační mortalita 11,1% u žen 12,0% u mužů (p = ns).

Vstupní charakteristika a rozdělení podle nemocniční mortality je uvedeno v tab. 2 (vše p = ns pro rozdíly mezi pohlavími).

Biochemické parametry jsou uvedeny v tab. 3.

Nejsignifikantnější rozdíl mezi muži a ženami v registru AHEAD byl ve věku, kdy ženy byly výrazně starší než muži – o 6 a půl roku, měly o něco častěji de

novo akutní srdeční selhání a měly výrazně vyšší systolický krevní tlak – o 10 mm Hg, zatímco diastolický krevní tlak se nelišil. Ženy měly taktéž signifikantně lepší ejekční frakci – o 7%. Ženy měly častěji anémii, naopak méně

často renální insuficienci a chronickou nemoc bronchopulmonální. Délka hospitalizace i hospitalizační mortalita byly stejné, po adjustaci na věk měly ale ženy výrazně lepší prognózu, tedy menší nemocniční úmrtnost.

Pacienti zařazovaní do klinických studií jsou často mladší než všeobecná populace s danou nemocí a častěji bývají zařazováni muži s málo komorbiditami, a proto i lepší prognózou než běžná populace. Proto data z národních či mezinárodních registrů odrážejí mnohem lépe reálnou prognózu dané nemoci než data uváděná klinickými studii. Typickým příkladem jsou mortalitní data klinických studií s chronickým srdečním selháním či akutním infarktem myokardu, která jsou skoro poloviční než data v registrech.

Program Evropské kardiologické společnosti (ESC) – The EuroHeart Failure Survey (EHFS) programme II – byl proveden v 30 zemích a 133 nemocnicích, včetně České republiky a našeho pracoviště. Jako univerzitní bylo označeno 47% nemocnic, komunitní 49% a privátní 4% nemocnic [6,8]. Celkem bylo zařazeno do sledování 3 580 nemocných v EHFS II. Z toho bylo 1 384 (39%) žen, průměrného věku 73 let. 2 196 (61%) bylo mužů, průměrného věku 68 let. Ženy měly výrazněji vyšší systolický krevní tlak a častěji hypertenzi v anamnéze (67,4% vs 59,4%), anamnéza diabetes mellitus byla srovnatelná (35,0 vs 31,4), ženy měly častěji anémii (18,5 vs 12,4) a hyperfunkci štítné žlázy (11,1 vs 4,4), méně často měly naopak ischemickou chorobu srdeční (44,1% vs 59,4%). Muži byli častěji kuřáci (19,8% vs 6,9%, $p < 0,001$) a měli častěji chronickou obstrukční chorobu bronchopulmonální (22,1% vs 15,0%, $p < 0,001$). Ženy měly častěji zaznamenány supraventrikulární arytmie (32,0% vs 27,7%, $p < 0,001$), především fibrilaci síní.

Ženy měly signifikantně častěji srdeční selhání de novo (41%) oproti mužům (35%). Ženy měly významně vyšší systolický krevní tlak než muži (140 mm Hg vs 130 mm Hg, $p < 0,001$),

zatímco diastolický krevní tlak se nelišil a byl u obou pohlaví stejný – 80 mm Hg. Echokardiografie byla provedena u většiny nemocných v EHFS II. Konečný diastolický objem byl u žen výrazně nižší než u mužů (53 mm vs 60 mm, $p < 0,001$) a ejekční frakce byla významně vyšší (43,7% vs 35,1%, $p < 0,001$). Vstupní data EHFS jsou plně v souladu s našimi daty v registru AHEAD.

Nebyly pozorovány rozdíly mezi užitím dýchání proti přetlaku či umělé plicní ventilace podle pohlaví, pozitivně inotropní látky a levosimendan byly signifikantně častěji podávány mužům než ženám [9]. Nemocniční mortalita byla 6,6% a nebyl žádný rozdíl mezi pohlavími. Průměrná délka hospitalizace byla 9,9 dní, bez rozdílu mezi pohlavími (ženy 10,1 dní, muži 9,7 dní). Počet rehospitalizací do 90 dní po první hospitalizaci byl u obou pohlaví stejný. Délka hospitalizace je u EHFS stejná jako u registru AHEAD, avšak mortalita byla v registru AHEAD významně vyšší, což je pravděpodobně dáno skladbou nemocných, kdy nejvyšší mortalita byla u akutní plicní embolie se srdečním selháním a u akutních koronárních syndromů, a právě tyto nemocní jsou koncentrováni na pracoviště s angiolinkou a nonstop provozem. Na kongrese American College of Cardiology v březnu roku 2009 byla prezentována pilotní data ze studie ASCEND (ústní sdělení), kde byl nalezen další paradox, a to ten, že země, které mají nejdelší délku hospitalizace, mají nejnižší procento rehospitalizací. Délka hospitalizace byla v Rusku 2krát větší než v USA, ale počet rehospitalizací do 90 dní byl ve Spojených státech amerických o 20% vyšší než v Rusku. Zdá se tedy, že taktika časně dimise není u nemocných s akutním srdečním selháním optimální.

Ritter provedl observační studii u 217 nemocných (124 mužů a 93 žen) s akutním srdečním selháním [10]. Ženy byly významně starší (78 ± 13 vs 72 ± 10 let), měly méně plicních komorbidit, nelišily se ani v systolickém, ani v diastolickém krevním tlaku a měly vý-

znamně vyšší ejekční frakci ($44 \pm 14\%$ vs $38 \pm 17\%$). U žen byla častější ischemie myokardu a významně častěji se vyskytovala anémie. Nemocniční a 30denní mortalita se nelišila podle pohlaví, rozdílné byly ale výsledky dlouhodobého sledování, kdy přežívání u žen bylo v průměru 619 dní a u mužů 669 dní ($p = 0,0663$). Po adjustování na věk se ale dlouhodobá mortalita podle pohlaví nelišila.

Poněkud rozdílné výsledky měla studie DIAMOND (Dispensibility Improvement And Remodeling in Diastolic Heart Failure study) z Dánska. Ženské pohlaví bylo asociováno s významně lepší prognózou, a to jak krátkodobou, tak dlouhodobou [11]. Sledováno bylo 5 491 nemocných hospitalizovaných s akutním srdečním selháním v 34 nemocnicích v Dánsku v letech 1993–1996. Doba sledování byla 5–8 let. Ženy byly starší (75 vs 72 let), měly méně často ICHS (53 vs 59%) a měly častěji zachovalou systolickou funkci levé komory vyjádřenou pomocí wall motion indexu – WMI (1,6 vs 1,2, $p < 0,001$) (pozn.: WMI 1,2 je ejekční frakce asi 35%). Za dobu sledování zemřelo 1 569 (72%) žen a 2 386 (72%) mužů, což ukazuje na velmi špatnou prognózu nemocných hospitalizovaných pro akutní srdeční selhání, kdy 5letá mortalita je stále $> 50\%$. Po adjustaci na věk byla prognóza žen významně lepší (RR 1,25, 1,17–1,34).

Registr OPTIMIZE HF zahrnuje 48 312 nemocných hospitalizovaných pro akutní srdeční selhání ve Spojených státech amerických. Průměrný věk byl 73,1 let, 52% byly ženy, 74% běloši [12]. Hlavní příčina srdečního selhání byla ischemická choroba srdeční. Nemocniční mortalita byla pouze 3,8% (zemřelo 1 834 nemocných). Multivariantní analýza za hlavní prediktory špatné prognózy označila věk, vyšší tepovou frekvenci, nízký systolický krevní tlak, nízký sodík a vysoký kreatinin.

Registr ADHERE (Acute Decompensated Heart Failure National Registry) je národním registrem akut-

ního srdečního selhání USA a první data o 105 388 nemocných byla zveřejněna v roce 2006 [13]. Ženy tvoří 52 % všech nemocných zařazených do registru a jsou signifikantně starší (74,5 vs 70,1 let) a mnohem častěji mají zachovalou dobrou systolickou funkci levé komory (51 % vs 28 %). Z anamnestických dat mají mnohem méně často ischemickou chorobu srdeční (51 % vs 64 %), ale naopak častěji mají hypertenzi (76 % vs 70 %). Obě pohlaví mají stejné procentuální podání diuretik, ženy ale méně často dostávají vazoaktivní léčbu (24 % vs 31 %). Není rozdíl v délce hospitalizace (5,5 dne ženy, 5,8 dne muži) a i nemocniční mortalita je nízká a pohybuje se mezi 3 a 4 %. Z amerických registrů je patrné, že jsou zařazováni nemocní méně nemocní a s velmi nízkou nemocniční mortalitou a krátkou dobou pobytu v nemocnici.

V roce 2002 jsme zařadili do databáze všechny nemocné hospitalizované na II. interní klinice FN u sv. Anny v Brně. Celkem se jednalo o 2 346 nemocných, které jsme následně sledovali korespondenčně či cestou praktických lékařů po dobu 5 let [14]. Z celkového počtu 320 (13,6 %) nemocných bylo přijato pro akutní srdeční selhání a 28 (8,8 %) zemřelo za hospitalizace. Nemocniční mortalita pacientů se srdečním selháním a bez selhání se nelišila ($p = 0,3$). Ženy byly statisticky významně starší, měly vyšší systolický krevní tlak a vyšší ejekční frakci. Z 292 nemocných, kteří byli propuštěni, 162 (55 %) zemřelo do 5 let od přijetí. Hlavními rizikovými faktory předurčujícími úmrtí byli nízký diastolický krevní tlak ($p = 0,008$), nízký cholesterol ($p = 0,012$), vysoký kreatinin ($p = 0,009$) a vysoký věk ($p = 0,014$). Nepozorovali jsme rozdíly podle pohlaví, pokud byla mortalita adjustována na věk.

Závěr

Pacienti s akutním srdečním selháním v Evropě jsou častěji muži (60 : 40), ve Spojených státech amerických je tento poměr 50 : 50. Ve všech registrech jsou ženy asi o 6 let starší než muži, jejich průměrný věk je 73–75 let, zatímco u mužů 68–70 let. Ženy mají při přijetí vyšší systolický krevní tlak, v průměru kolem 140 mm Hg, muži 130 mm Hg, diastolický krevní tlak se podle pohlaví neliší, průměrný diastolický krevní tlak je kolem 80 mm Hg u obou pohlaví. Srdeční selhání s dobrou systolickou funkcí levé komory je častější u žen, kdy průměrná ejekční frakce je lehce nad 40 %, zatímco u mužů lehce pod 40 %, znamená to tedy, že asi 50 % všech nemocných s akutním srdečním selháním má ejekční frakci > 40 %. Muži mají častěji doprovodné plicní onemocnění, ženy anémii. Ženy jsou léčeny méně agresivně, neliší se podání diuretik, rozdílné je však podání vazopresorů a levosimendanu. Přes tyto rozdíly se neliší délka hospitalizace, nemocniční ani dlouhodobá mortalita, pokud jsou ale údaje adjustovány na věk, pak je prognóza žen lehce lepší než prognóza mužů.

Práce byla podpořena grantem IGA MZ 1A-8606-5.

Literatura

1. Redfield MM, Jacobsen SJ, Burnett Jr. JC et al. Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community: appreciating the scope of the heart failure epidemic. *JAMA* 2003; 289: 194–202.
2. Kitzman DW, Gardin JM, Gottdiener JS et al. Importance of heart failure with preserved systolic function in patients > or 65 years of age. CHS research group. Cardiovascular health study. *Am J Cardiol* 2001; 87: 413–419.
3. Nieminen MS, Boehm M, Cowie MR et al. Executive summary of the guidelines on the diagnosis and treatment of acute heart failure. *European Heart Journal* 2005; 26: 383–416.
4. Amiodarone Trials Meta Analysis Investigators: Effect of prophylactic amioda-

rone on mortality after acute myocardial infarction and in congestive heart failure: meta-analysis of individual data from 6500 patients in randomised trials. *Lancet* 1997; 350: 1417–1424.

5. McCullough PA, Philbin PF, Spertus JA et al. Confirmation of heart failure epidemic: finding from the Resource Utilisation Among Congestive Heart Failure (REACH) study. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 60–69.
6. Cleland JG, Swedberg K, Follath F et al. The EuroHeart Failure survey programme – a survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe. Part 1: Patients characteristics and diagnosis. *Eur Heart J* 2001; 22: 228–236.
7. Fox KF, Cowie MR, Wood DA et al. Coronary artery disease as the cause of incident heart failure in the population. *Eur Heart J* 2001; 22: 228–236.
8. Nieminen MS, Harjola VP, Hochadel M et al. Gender related differences in patients presenting with acute heart failure. Results from EuroHeart failure Survey II. *Eur J Heart Fail* 2008; 10: 140–148.
9. Komajda M, Follath F, Swedberg K et al. The EuroHeart failure Survey programme – a survey of the quality of care among patients with heart failure in Europe. Part 2: Treatment. *Eur Heart J* 2003; 24: 464–474.
10. Ritter M, Laule Kilian K, Klima T et al. Gender differences in acute congestive heart failure. *Swiss Med Wkly* 2006; 136: 311–317.
11. Gustafsson F, Torp-Pedersen CH, Burcharde H et al. Female sex is associated with a better long term survival in patients hospitalised with congestive heart failure. *Eur Heart J* 2004; 25: 129–135.
12. Abraham WT, Fonarow GC, Albert NM et al. Predictors of In hospital mortality in patients hospitalized for heart failure. *JACC* 2008; 52: 347–356.
13. Galvao M, Kalman J, Demarco T et al. Gender differences in In-Hospital Management and outcomes in Patients with Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE). *J Card Fail* 2006; 12: 100–107.
14. Špinar J, Ludka O, Musil V et al. The profile and prognosis of patients hospitalised with heart failure. The value of discharge blood pressure and cholesterol. *Int Heart J* 2008; 49: 691–705.

prof. MUDr. Jindřich Špinar, CSc., FESC
www.fnbrno.cz
e-mail: jspinar@fnbrno.cz

Doručeno do redakce: 10. 4. 2009