

Rozdiely medzi pohlaviami v nefarmakologickej liečbe chronického srdcového zlyhávania

A. Klabník¹, J. Murín², P. Kyčina³

¹ Kardiologické oddelenie Stredoslovenského ústavu srdcových a cievnych chorôb, a.s., Banská Bystrica, Slovenská republika, prednosta prim. MUDr. Peter Mečiar

² I. interná klinika Lekárskej fakulty UK a FNŠP Bratislava, Slovenská republika, prednostka doc. MUDr. Soňa Kiňová, Ph.D.

³ Interné oddelenie Liptovskej nemocnice s poliklinikou Liptovský Mikuláš, Slovenská republika, prednosta prim. MUDr. Viliam Ilanovský

Súhrn: Ženy s chronickým srdcovým zlyháváním (SZ) sa od mužov významne odlišujú v mnohých aspektoch, podobne existujú odlišnosti aj v adekvátnom používaní a individuálnej odpovedi na nefarmakologickú liečbu či vo frekvencii komplikácií pri invazívnych výkonoch. Zistili sa významné sezónne variácie v morbidite a mortalite SZ medzi pohlaviami, ktoré môžu byť čiastočne spôsobené respiračnými ochoreniami, a tak potenciálne preventabilné očkovaním. Zanechanie fajčenia je v znižovaní mortality rovnako účinné ako liečba beta-blokátormi, paradoxne sa však dostatočne nezdôrazňuje ako neoddeliteľná súčasť liečby žien so SZ. Pri izolácii pľúcnych žíl sa u žien častejšie vyskytli veľké nežiadúce príhody. Počet implantácií kardioverter-defibrilátorov a resynchronizačnej liečby bol signifikantne nižší u žien v porovnaní s mužmi, hoci ich prínos nezávisel od pohlavia. Ženy majú obmedzený prístup k implantabilným mechanickým podporným čerpadlám ľavej komory (LVAD) pre nevyhovujúci pomer medzi veľkosťou LVAD a veľkosťou tela žien. Jedným z rizikových faktorov zlyhávania pravej komory po implantácii LVAD bolo ženské pohlavie. Pre správne načasovanie transplantácie srdca bola pre ženy navrhnutá nižšia diskriminačná hodnota vrcholovej spotreby kyslíka. Riadená starostlivosť o pacientov so SZ pravdepodobne môže negovať potenciálne zistiteľné rozdiely medzi pohlaviami v kvalite liečby či v mortalite. Ženy so SZ boli menej často odosielané ku kardiológom v porovnaní s mužmi, hoci hlavne u žien bola kardiologická konzultácia spojená s lepšou kvalitou poskytovanej starostlivosti. Napriek týmto odlišnostiam sú odporúčania pre SZ rovnaké pre mužov aj ženy, pretože sa nevykonali špecifické klinické štúdie v závislosti od pohlavia.

Kľúčové slová: pohlavie – ženy – zlyhanie srdca – fajčenie – liečba

Gender differences in non-pharmacological treatment of chronic heart failure

Summary: Prior studies demonstrated sex-related differences in many aspects of chronic heart failure (HF), and in the appropriate use, individual response or complication rates with non-pharmacological treatment, too. There is seasonal variability in morbidity and mortality of HF with significant gender differences, partially due to respiratory diseases, which may be potentially preventable by vaccination. Quitting smoking is associated with substantial decrease in morbidity and mortality in HF patients which is similar in magnitude to the effect of an appropriate beta-blocker use. Yet little emphasis has been placed on smoking cessation strategies in women with HF and should be adopted as vigorously as proven medical therapy. Complications of catheter ablation for atrial fibrillation were more frequent in females. Gender disparity exists in the use of implantable cardioverter-defibrillators and cardiac resynchronization therapy, although they are beneficial for both women and men. Smaller women have limited access to left ventricular assist device (LVAD) because these devices require a minimum body surface to fit properly. Women were more likely than men to develop severe right ventricular failure after implantation of LVAD. Lower cut-off level of peak oxygen consumption was suggested for women to determine optimal timing for heart transplantation. Disease management programs probably narrows gender differences in quality of care and survival among HF patients. Women with HF have less access to cardiologists, although this consultation is associated with better quality of care, particularly for women. Despite these known sex differences, recommendations for HF are the same for women and men, because prospective sex-specific clinical trials have not been performed.

Key words: gender – sex – female – women – heart failure – smoking cessation – therapy

Úvod

Ženy s chronickým srdcovým zlyháváním sa od mužov významne odlišujú v mnohých aspektoch (v patofyziológii, epidemiológii, morbidite a mortalite, v prognóze, diagnostike, etiológii, rizikových faktoroch, komorbiditách, klinických charakteristikách atď.) [1,2]. Nedávno sme publikovali prehľadný článok venovaný špecifickým rozdielom medzi pohlaviami vo farmakoterapii SZ [3]. V tomto článku čitateľ nájde

komplexný literárny prehľad zaoberajúci sa odlišnosťami medzi pohlaviami v nefarmakologickej liečbe SZ, napr. v adekvátnom používaní a individuálnej odpovedi na nemedikamentóznú liečbu či vo frekvencii komplikácií. Osobitný dôraz kladieme na skoncovanie s fajčením, pretože sa často neprávom na tento účinný, bezpečný a lacný nefarmakologický spôsob liečby zabúda (v skratke uvedieme aj farmakologické možnosti liečby nikotínovej závislosti).

Napriek týmto odlišnostiam sú odporúčania pre SZ rovnaké pre mužov aj ženy, pretože sa nevykonali špecifické klinické štúdie v závislosti od pohlavia.

Očkovanie proti chrípke a pneumokokom

U každého pacienta so SZ sa odporúča zväzovanie každoročného očkovania proti chrípke a preočkovania proti pneumokokom v päťročných intervaloch, hoci u pacientov so SZ nie sú

k dispozícii špecifické dôkazy o prínose vakcinácie (trieda odporúčaní I, úroveň dôkazu C) [4]. Respiračné infekčné ochorenia, pneumónie sú častým precipitujúcim faktorom zhoršenia SZ (15,3%) a signifikantne zhoršujú nemocničnú mortalitu [5]. Za 1/5 nárastu hospitalizácií počas zimy sú zodpovedné respiračné infekcie. Stewart et al zistili významné sezónne variácie v morbidite a mortalite SZ medzi pohlaviami, ktoré by mohli byť potenciálne preventabilné očkovaním. U žien bolo maximum hospitalizácií v decembri a minimum v júli (12% nad priemer oproti 7% pod priemer, pomer pravdepodobností – odds ratio – OR 1,14, $p < 0,001$). U mužov bola sezónna variabilita menšia: 6% nad priemer v decembri a 8% pod priemer v júli (OR 1,14, $p < 0,001$). Počet úmrtí u žien bol v decembri o 21% vyšší ako priemer a v júli o 14% nižší (OR 1,21, $p < 0,001$). U mužov o 16% vyšší v decembri a v júli o 7% nižší (OR 1,25, $p < 0,001$) [6].

Telesné cvičenie

Všetkým stabilizovaným pacientom s chronickým SZ sa odporúča pravidelný telesný tréning pod odbornou kontrolou (trieda odporúčaní I, úroveň dôkazu A), pretože fyzická inaktivita prispieva k progresii SZ a meta-analýzy malých štúdií preukázali redukcii mortality a rehospitalizácií prostredníctvom cvičenia v porovnaní s bežnou starostlivosťou [4]. Ale v multicentrickej, randomizovanej štúdii 2 331 ambulantných pacientov so stabilným systolickým SZ (28% súboru tvorili ženy) redukovalo cvičenie počas 30 mesiacov iba nesignifikantne primárny koncový ukazovateľ (bez zvýšenia výskytu nežiadúcich príhod), hoci po adjustácii na predšpecifikované prognostické vstupné charakteristiky bolo cvičenie spojené s miernou redukcii celkovej mortality alebo hospitalizácií (pomer rizika – hazard ratio, HR 0,89, 95% CI 0,81–0,99, $p = 0,03$), porovnateľnou s veľkosťou účinnosti sartanov pri SZ. V podskupinovej analýze tejto štúdie sa zistil nesignifikantný (hodnota

$p = 0,17$ pre interakciu medzi pohlaviami) trend k väčšej účinnosti cvičenia na primárny ukazovateľ u žien (HR 0,83, 95% CI 0,68–1,0) ako u mužov (HR 0,97, 95% CI 0,87–1,09) [7].

Skoncovanie s fajčením

Fajčenie je najdôležitejšou preventabilnou príčinou predčasnej smrti, zároveň aj silným a nezávislým rizikovým faktorom SZ. Je spojené s vyšším rizikom SZ u žien ako u mužov (o 88% oproti o 45%). Podľa populačne prítomného rizika bola ischemická choroba srdca hlavnou príčinou SZ v populácii (61,6%), nasledovaná fajčením 17,1% (pri zohľadnení interakcie s pohlavím bolo riziko vyššie u žien ako u mužov: 21,5% oproti 15,5%) a hypertenziou 10,1% [8].

Napriek zvýšenému výskytu infarktu myokardu je u fajčiarov krátkodobá mortalita nižšia ako u nefajčiarov. Nedávno sa tento fajčiarsky paradox dokázal aj u pacientov so SZ [9]. Fonarow et al ukázali, že častejšie fajčia muži ako ženy (61% oproti 46%), fajčiari boli mladší o viac ako jednu dekádu (63 oproti 75 rokov). Aj napriek rozsiahlej adjustácii (vrátane veku) bolo u fajčiarov riziko nemocničnej mortality asi o 30% nižšie (2,3% oproti 3,9%, OR 0,69, $p = 0,002$), fajčiari mali aj kratšie trvanie hospitalizácie. Na vysvetlenie tohto fajčiarskeho paradoxu existujú viaceré hypotézy. Po prvé, fajčenie prispieva k dekompenzácií SZ, a preto náhle skoncovanie s fajčením počas hospitalizácie pre akútnu dekompenzáciu SZ umožňuje rýchlejšie dosiahnuť kardiálnu rekompensáciu. Vo všeobecnosti má SZ lepšiu prognózu, ak bolo vyvolané precipitujúcimi faktormi (medzi ktoré patrí aj fajčenie). Po druhé, u fajčiarov vznikne dekompenzácia SZ skôr, keď celková prognóza je lepšia. Keďže išlo o observačnú analýzu s veľkým počtom pacientov, nemusia byť zistené rozdiely klinicky relevantné, aj keď boli štatisticky signifikantné. Navyše obmedzením observačných štúdií je nemožnosť vylúčenia vplyvu nesledovaných kovariátov [9].

Fajčiarsky paradox sa nesmie interpretovať ako obhajovanie fajčenia, u každého pacienta so SZ sa odporúča skoncovať s fajčením (trieda odporúčaní I, úroveň dôkazu C) [4]. Existuje mylná predstava, že pokiaľ sa u fajčiara vyvinie SZ, je už príliš neskoro na intervenciu. Túto poveru vyvrátil Suskin et al dôkazom, že **zanechanie fajčenia pri SZ ischemickej etiológie je v znižovaní mortality porovnateľne účinné ako liečba beta-blokátormi** (subanalýza štúdie SOLVD). Pacienti so SZ, ktorí nikdy nefajčili alebo boli exfajčiarmi, mali po korekcii na vstupné rozdiely riziko úmrtia počas 41 mesiacov o 30% nižšie ako pacienti, ktorí fajčili (medzi nefajčiarmi a exfajčiarmi nebol významný rozdiel). Toto 30% zníženie mortality je rovnako významné ako pri enalapriole (19%), metoprolole (34%) či spironolaktóne (30%) porovnaním s placebom [10]. Napriek tomu sa však dostatočne nezdôrazňuje ako neoddeliteľná súčasť liečby pacientov so SZ (hoci sa jedná o efektívnu, bezpečnú a lacnú terapeutickú alternatívu).

Nefarmakologické možnosti liečby nikotínovej závislosti

Závislosť od nikotínu je chronické, relapsujúce a letálne ochorenie, má samostatný diagnostický kód (F17) v Medzinárodnej klasifikácii chorôb (MKCH-10). Nefarmakologické možnosti liečby nikotínovej závislosti sa doporučujú pri psychickej závislosti [11]. Zanechanie fajčenia má svoje špecifiká u žien v porovnaní s mužmi: náhradná liečba nikotínom nie je tak účinná, naopak antidepresívna liečba zvyšuje úspešnosť liečby. Fajčiarky sa viac obávajú priberania na váhe pri ukončení fajčenia, sú zraniteľnejšie voči situčnému fajčeniu (s určitými ľuďmi, pri nápojoch), partneri im poskytujú menej účinnú podporu [12].

Minimálnu (motivačnú) intervenciu by mal rutinne realizovať každý lekár podľa pravidla 5 „R“ (tab. 1). Na motiváciu žien možno použiť mnohé fakty. Fajčiarka, ktorá súčasne užíva antikoncepciu, má až 20násobne vyššie riziko

kardiovaskulárnych a tromboembolických príhod. Fajčenie má negatívny vplyv na krásu. Rodičia fajčiari vystavujú svoje deti negatívnym vplyvom pasívneho fajčenia. Hlavne u žien je nutné poučenie o vzostupe telesnej hmotnosti po zanechaní fajčenia [11].

Na motiváciu mužov k nefajčeniu dobre poslúžia nasledovné fakty [11]: fajčenie znižuje pohyblivosť spermií (a tak spôsobuje neplodnosť), dvojnásobne sa zvyšuje riziko vývinových chýb u detí (mutáciou spermií). Hlavne u mladých fajčiarov je edukácia ohľadom rizika erektilnej dysfunkcie (ED) silným dôvodom ku skončeniu fajčenia (viac ako ešte príliš „vzdialená“ hrozba nádorov a ochorení srdca, pľúc). Navyše fajčenie je signifikantne asociované so zlyhaním liečby ED sildenafilom. Iba 12 % britských mužov si uvedomuje vyššie riziko ED u fajčiarov. Fajčiari s ED častejšie skoncovali s fajčením ako fajčiari bez ED (23 % oproti 12,6 %) [13].

Farmakoterapia nikotínovej závislosti

Doporučuje sa v prípade fyzickej závislosti od nikotínu (kvantifikovanej Fagerströmovým testom). Je určená najmä na zabránenie vzniku abstinenčných príznakov.

1. Náhradná liečba nikotínom (NRT – nicotine replacement therapy) dodáva organizmu nikotín (zhruba polovičné množstvo oproti jednej cigarete), ale bez dechtu, oxidu uhoľnatého a tisícov ďalších toxických látok z cigaretového dymu. Je dostupná vo viacerých formách (žuvačky, náplaste apod.). Žuvačka je určená pre tých, čo fajčia počas dňa nárazovo (zmierni chuť na cigaretu v momente nutkania zapáliť si). Náplast uvoľňuje nikotín kontinuálne, preto je určená pre tých, čo fajčia pravidelne počas celého dňa. NRT je voľne predajná (bez receptu, pacient si ju hradí v plnej výške sám) a je kontraindikovaná u pacientov s akútnym kardiovaskulárnym ochorením (do 4 týždňov po infarkte myokardu by sa mali využívať viac nefarmakologické postupy liečby). Podľa WHO je indikovaná

Tab. 1. Minimálna (motivačná) intervencia podľa pravidiel 5 „R“.

Dôležitosť motivácie (Relevance)

nájsť relevantnú motiváciu pre fajčiara vzhľadom k jeho súčasnému a budúcemu zdravotnému stavu, rodine, veku, zamestnaniu, iné

Individuálne riziká (Risks)

vysvetliť potenciálne riziká pokračujúceho fajčenia

Prospech, úžitok (Reward)

zdôrazniť celkový prospech zo zanechania fajčenia: zdravotný, ekonomický, vzhľad, iné

Bariéry, prekážky (Roadblocks)

identifikovať bariéry zanechania fajčenia, napr. strach z abstinenčných symptómov, zo zlyhania, pribratia na váhu a iné

Opakovanie postupu (Repetition)

motivačnej intervencie podľa potreby

u všetkých fajčiarov so somatickou závislosťou na nikotíne (vrátane pacientov s kardiovaskulárnymi ochoreniami), pretože NRT je vždy menej nebezpečná ako fajčenie. Pacienti, ktorí prekonalí závažnú kardiovaskulárnu príhodu, by mali byť pred ordinovaním NRT konzultovaní s kardiológom, najmä tí so zle kontrolovanou hypertenziou a poruchami rytmu [11]. Bezpečnosť NRT u pacientov s kardiovaskulárnymi ochoreniami (aj pri SZ) bola dokázaná v klinických štúdiách, v ktorých bolo dominantné zastúpenie mužov (98,6 %, resp. 81 %) [14,15].

2. Vareniklín je sľubným liekom kvôli duálnemu a vysoko selektívnemu mechanizmu účinku na α_4/β_2 -nikotín-acytylcholínové receptory. Pôsobí ako parciálny agonista (nikotín je čistý agonista, ale vareniklín len čiastočne stimuluje uvoľňovanie dopamínu – čo znižuje túžbu po cigarete a výskyt abstinenčných príznakov) a súčasne pôsobí aj ako antagonist (blokuje schopnosť nikotínu stimulovať uvoľňovanie dopamínu – znižuje pocit uspokojenia, odmeny súvisiaci s fajčením, a tak je prevenciou prípadného relapsu). Jedná sa o prvý liek špeciálne vyvinutý na liečbu nikotínovej závislosti, ktorý neobsahuje nikotín. Liečba trvá 12 týždňov, po 12 týždňoch liečby 44 % subjektov prestalo fajčiť (doterajšie lieky mali účinnosť okolo 20 %). U viac ako 4 000 liečených fajčiarov sa overil priaznivý bezpečnostný profil a tolerabilita (najčastejším nežiadúcim účinkom bola nauzea, u asi

30 %) [16]. Na základe postmarketinového sledovania je nutné varovanie ohľadom závažných neuropsychiatrických príznakov (zmeny správania, agitácia, depresia, suicidálne myšlienky a pokusy). Kauzálna súvislosť sa nepotvrdila (v klinických štúdiách sa vyskytli tieto nežiadúce účinky v rovnakej frekvencii ako pri placebe, avšak zo štúdií boli vylúčení pacienti so schizofréniou, bipolárnou poruchou, depresiou). Je potrebné si uvedomiť, že ukončenie fajčenia (s liečbou aj bez nej) je spojené s abstinenčnými príznakmi, ktoré môžu exacerbovať latentné psychiatrické ochorenie [17]. Vareniklín nebol doposiaľ študovaný u pacientov so SZ.

Nefarmakologické arytmiologické liečebné prístupy

Napriek tomu, že ženy majú pri fibrilácii predsiení (FiP) závažnejšie symptómy, nižšiu kvalitu života, vyššie riziko tromboembolických komplikácií a väčšie riziko antiarytmickej liečby, podstupujú abláciu ako kuratívnu možnosť liečby FiP prevažne muži a mladší pacienti (aj po adjustácii na vek prevažovali muži). Je to pravdepodobne spôsobené preferenciou samotných pacientov (ženy menej často vyhľadávajú invazívnejšiu liečbu, pretože nie sú ochotné riskovať) alebo tým, že lekári menej často odosielať ženy na abláciu [18]. Ženy majú menšiu veľkosť srdca a antra pľúcnych žíl, čo môže ovplyvňovať frekvenciu úspešných výkonov a komplikácií. Pri izolácii pľúcnych

žil bolo ženské pohlavie prediktorom vzniku veľkých nežiadúcich príhod (OR 3,0, 95% CI 1,3–7,2, $p = 0,014$) [19].

Implantácia kardioverter-defibrilátora

Ženy so systolickou dysfunkciou môžu byť menej náchylné k vzniku komorových arytmií a v porovnaní s mužmi sú arytmie u žien menej častou príčinou náhlej smrti [20]. V štúdií DEFINITE implantácia kardioverter-defibrilátora (ICD) u pacientov s neischemickou dilatálnou kardiomyopatiou a nepretrvávajúcimi komorovými tachykardiami signifikantne znižovala riziko úmrtia u mužov, ale u žien sa prínos v redukcii celkovej mortality nepreukázal [21]. Avšak v klinických štúdiách u pacientov s ischemickou kardiomyopatiou mala implantácia ICD u žien podobný prínos ako u mužov [22].

V novej analýze štúdie DEFINITE sa nedokázala signifikantná interakcia medzi pohlavím a účinnosťou ICD na celkovú mortalitu, avšak štúdia nemala dostatočnú štatistickú silu (326 mužov a 132 žien). Po adjustácii poukázala na trend k menšiemu počtu adekvátnych výbojov ICD u žien ($p = 0,06$) [23].

V observačnej analýze 13 034 pacientov prepustených so SZ a ejekčnou frakciou $\leq 30\%$ (kandidáti na ICD) iba 35,4% potenciálne vhodných pacientov malo ICD (u 1 614 primoiplantácia, 527 plánované ICD a 2 474 pacientov malo už v minulosti implantovaný ICD), ich implantácia bola nižšia hlavne u žien a černochoch. Ženy predstavovali 27,2% pacientov, ktorí dostali ICD a 37,8% pacientov, ktorí nedostali ICD ($p < 0,001$). ICD sa signifikantne ($p < 0,001$) častejšie implantovali u belochoch (43,6%, 2 356 z 5 403 vhodných pacientov) a černochoch (33,4%) ako u belošíek (29,8%, 754 z 2 531) a černošíek (28,2%). V porovnaní s belochochmi sa po adjustácii signifikantne menej často implantovali ICD černochochom (OR 0,73, 95% CI 0,60–0,88; $p = 0,001$), beloškám (OR 0,62, 95% CI 0,56–0,68; $p < 0,001$) a černoškám (OR 0,56, 95% CI 0,44–0,71;

$p < 0,001$) – teda ženy mali približne o 40% menšiu pravdepodobnosť, že dostanú ICD. Napriek tomu, že sa nenašli významné rozdiely v kontraindikáciách pre ICD (4,0% u belochoch, 4,6% u belošíek, 5,2% u černochoch a 4,0% u černošíek) [24].

Peterson et al použitím údajov z národného registra v USA od januára roku 2006 do decembra roku 2007 zisťovali u 117 815 mužov a 43 655 žien po primoiplantácii ICD (27% celkového súboru tvorili ženy, SZ malo 81% žien a 77% mužov) rozdiely medzi pohlaviami vo frekvencii komplikácií. Aj po adjustácii na komorbiditu a rizikové faktory mali ženy v porovnaní s mužmi signifikantne vyššie riziko akejkoľvek nežiadúcej príhody (OR 1,42, 95% CI 1,24–1,39) aj veľkých nežiadúcich príhod (OR 1,71, 95% CI 1,57–1,86). Príhody boli najmä mechanického pôvodu (perforácia srdca, tamponáda perikardu, disekcia koronárnych vén, hemothorax), čo naznačuje, že anatomicke pomery u žien (tenšia stena pravej komory, menší priemer ciev) predstavujú vyššie nároky na techniku tohto invazívneho výkonu [25].

Implantácia resynchronizačnej liečby

Prínos resynchronizačnej liečby (CRT) bol podobný ako u mužov, v štúdií CARE-HF bolo zaradených iba 26% žien [26]. Počet implantácií CRT v USA bol signifikantne nižší u žien v porovnaní s mužmi (25% v roku 2002: 659 oproti 1 931 implantáciám, 27% v roku 2004: 11 286 oproti 42 196) [27].

Ženy počas 1 roka dosiahli signifikantne väčšie zlepšenie ejekčnej frakcie v porovnaní s mužmi ($40,8 \pm 12,3$ oproti $34,1 \pm 10,1$, $p < 0,01$). Aj po adjustácii bolo ženské pohlavie nezávisle spojené s väčšou redukcii objemu ľavej komory na konci systoly (prepočítané na m^2). Počas 12-mesačného sledovania boli ženy častejšie respondérmi (76,1% oproti 59,3%, $p < 0,05$; definované ako redukcii objemu ľavej komory na konci systoly o minimálne 10%) [28]. Bleeker et al však nenašli rozdiely medzi že-

nami a mužmi v zlepšení NYHA triedy ($0,9 \pm 0,6$ oproti $1,0 \pm 0,7$) a zvýšení ejekčnej frakcie ($8 \pm 8\%$ oproti $7 \pm 9\%$), ani v zastúpení respondérov (76% oproti 80%), či v dvojročnom prežívaní (84% oproti 80%) [29]. Multicentrická štúdia PROSPECT ako prvá hodnotila reverznú remodeláciu po CRT so zaslepením investigátorov. Subanalýza tejto štúdie u 286 pacientov (29% ženy) ukázala, že po 6 mesiacoch boli ženy častejšie super-respondérmi (53,6% oproti 31,2%, $p = 0,0005$; definované ako redukcii objemu ľavej komory na konci systoly $\geq 30\%$) [30].

Implantácia biventrikulárneho defibrilátora

V štúdií MADIT-CRT u 1 820 pacientov so SZ (25% žien, ejekčná frakcia $< 30\%$ a trvanie QRS komplexu > 130 ms) vo funkčnej triede NYHA I alebo II počas priemerne 24 mesiacov redukovala implantácia biventrikulárneho defibrilátora (CRT-D; kombinovaná implantácia CRT a ICD u jedného pacienta) signifikantne o 34% primárny koncový ukazovateľ (mortalita zo všetkých príčin alebo príhoda v dôsledku SZ) v porovnaní so štandardným ICD, spoločne s optimálnou farmakoterapiou. V podskupinovej analýze bola CRT-D efektívnejšia u žien (HR 0,37, 95% CI 0,22–0,61) ako u mužov (HR 0,76, 95% CI 0,59–0,97) [31].

Mechanické podporné čerpadlá ľavej komory

Implantabilné mechanické podporné čerpadlá ľavej komory (LVAD) dostalo na Slovensku 5 pacientov (z toho 1 žena) [32]. Jeden zo zástupcov LVAD (Heart Mate II) sa celosvetovo implantoval u viac ako 2 000 pacientov; v Európe do augusta roku 2008 u 571 pacientov (iba 19% súboru tvorili ženy, v 70% ischemická etiológia) s cieľom premostenia k transplantácii (73%) alebo k zotaveniu (6%), príp. ako destinačná liečba (21%). Priemerný vek bol 51 ± 14 rokov (v rozsahu od 14 do 75 rokov; 28% malo viac ako 60 rokov). Veľkosť tela pacientov („body surface area“) bola

v rozsahu 1,30–2,50 m² [33]. Medzi faktory, ktoré negatívne ovplyvňovali prístup k LVAD, patrilo ženské pohlavie (OR 0,44) a starší vek (> 65 rokov, OR 0,14) [34]. Problémom chirurgicky zavádzaných podporných systémov je obmedzenie ich použitia u pacientov menšieho veku, čo sa týka hlavne žien. Perkutánne podporné systémy je možné zavádzať aj katetrizačne. Iba 9–16% pacientov v štúdiách s LVAD bolo žien, veľa žien bolo vylúčených pre nevyhovujúci pomer medzi veľkosťou LVAD a veľkosťou tela žien. Použitím menších LVAD novej generácie (HeartMate II) zastúpenie žien stúplo na 23% z celkovo 231 pacientov [35].

Včasné zlyhávanie pravej komory ako komplikácia implantácie LVAD má zlú prognózu a nedá sa predpovedať. Rizikovým faktorom zlyhávania pravej komory po implantácii LVAD bolo ženské pohlavie (OR 4,5), neischemická etiológia SZ (OR 3,3) a vazopresorická podpora pred implantáciou (OR 5,3) [36].

Transplantácia srdca

Asi 20% pacientov podstupujúcich transplantáciu srdca sú ženy. Dôvody pre tento rozdiel medzi pohlaviami nie sú jasné, ale viac mužov má závažnejšie SZ v mladšom veku (častejšie trpia predčasnou ischemickou chorobou srdca, idiopatickou dilatálnou kardiomyopatiou). Ženy častejšie odmietajú transplantáciu srdca (29% oproti 9%, OR 4,68, $p = 0,003$) [37]. Po transplantácii majú ženy častejšie rejeckie a horšie tolerujú imunosupresívny režim [38]. Po pol roku od transplantácie bolo prežívanie nižšie u žien ako u mužov (75% oproti 84%), po 3 rokoch sa rozdiel ešte zvýraznil (64% oproti 76%, $p < 0,05$). Ženy mali horšiu prognózu, keď dostali od donora srdca s dokázanou cytomegalovírusovou infekciou a keď sa použila indukčná liečba na prevenciu rejeckie pomocou OKT3 (monoklonálnej protilátky proti CD3, ktorý tvorí vnútornú časť receptora T-lymfocytov). Táto štúdia však nemala dostatočnú štatistickú silu (porovnávala iba 75 žien s 304 mužmi) [39].

Vrcholovú spotrebu kyslíka (VO_{2max}) možno využiť pri správnom načasovaní transplantácie srdca. V retrospektívnej štúdii s relatívne malým počtom pacientov (594 ambulantných pacientov so SZ, 28% žien) mali ženy, aj po prepočte na telesnú hmotnosť, signifikantne nižšiu VO_{2max} ako muži ($14,0 \pm 4,9$ ml/kg/min oproti $16,6 \pm 7,1$ ml/kg/min, $p < 0,0001$) a lepšie jednoróčné prežívanie bez transplantácie (81% oproti 94%, $p < 0,0001$; medián prežívania u žien bol 22,2 mesiacov, u mužov 17,4 mesiaca). Menej žien dosiahlo anaeróbny prah (66% oproti 79%, $p < 0,01$; podmienkou uznania VO_{2max} je dosiahnutie aspoň anaeróbného prahu počas testu). Elmariah et al sa teda pokúsili navrhnúť nižšiu diskriminačnú hodnotu VO_{2max} pre ženy (< 10 ml/kg/min), pretože VO_{2max} spojené s jednoróčným prežívaním bez transplantácie bolo signifikantne vyššie u mužov ako u žien (11,5 oproti 10,0 ml/kg/min) [40]. Pri načasovaní transplantácie srdca sa však preferuje multiparametrické prognostické zhodnotenie (nielen podľa VO_{2max}).

Programy riadenej starostlivosti („disease management“)

Aj napriek intenzívnej snahe sa zatiaľ na Slovensku nepodarilo vytvoriť program tzv. „riadenej starostlivosti“. V zahraničí (aj v susednej Českej republike) existujú vo forme špecializovaných jednotiek a ambulancií pre SZ. Ich cieľom je maximalizovať kvalitu poskytovanej starostlivosti a zabrániť potenciálne preventabilným príčinám častých rehospitalizácií, ktoré tvoria najväčšiu časť nákladov na manažment SZ. Ich činnosť je založená na úzkej spolupráci multidisciplinárneho tímu odborníkov (neodmysliteľnou súčasťou je sestra-špecialistka so širšími kompetenciami, napr. titrácia dávky beta-blokátora, ACE-inhibítora apod.), vrátane kardiológa, klinického farmakológa [41,42].

Existujú viaceré dôvody, ktoré bránia efektívnemu zavádzaniu odporúčaní pre SZ do praxe. Jednou z príčin môže byť nevhodne zvolená implemen-

tačná stratégia, ktorú možno zaradiť do 3 tried [43]. Jedine pre intervencie v I. triede máme jednoznačné dôkazy o ich účinnosti. Práve sem patria programy riadenej starostlivosti ako kombinácia viacerých intervencií v II. triede. Pre intervencie v II. triede je charakteristická variabilná účinnosť, ak sú použité samostatne (medicínsky audit pomocou markerov kvality, stanovisko lokálnych názorových expertov). Intervencie v III. triede sú minimálne účinné (napr. pasívna distribúcia odporúčaní lekárom v praxi).

Pacienti v dispenzári praktických lekárov a internistov sú väčšinou starší, majú viac komorbidít (čo je charakteristické pre ženy so SZ), preto ženy so SZ sú častejšie liečené praktickými lekármi ako kardiológmi. Ale vo všeobecnosti praktickí lekári (aj internisti) pravdepodobne poskytujú pacientom so SZ menej kvalitnú starostlivosť ako kardiológovia [44]. V retrospektívnej multiparametrickej analýze boli ženy so SZ menej často odoslané praktickými lekármi na konzultáciu ku kardiológovi v porovnaní s mužmi (HR 0,93, 95% CI 0,87–0,99). Hoci hlavne u žien bola táto konzultácia spojená s lepšou kvalitou poskytovanej starostlivosti ($p < 0,001$ pre interakciu medzi konzultáciou a pohlavím) [45].

U 519 pacientov sledovaných od marca roku 1997 do mája roku 2007 v ambulancii pre SZ (36% ženy) pravdepodobne riadená starostlivosť negovala potenciálne zistiteľné rozdiely medzi pohlaviami v kvalite liečby či v mortalite [46]. Podobné výsledky zistili aj iní autori [47]. Na druhej strane v bežnej praxi prospektívneho registra v USA (IMPROVE HF) u 15 381 ambulantných pacientov so systolickým SZ (28,9% ženy) sa zistilo, že edukácia pacientov bola signifikantne častejšie poskytnutá mužom (62,4% oproti 59,2% u žien, $p < 0,001$) [48]. Podobne v registri OPTIMIZE-HF zahŕňajúcom 48 612 hospitalizovaných pacientov so SZ sa pri prepustení signifikantne častejšie poskytli mužom edukačné inštrukcie (55,4% oproti 52% u žien, $p < 0,001$), aj poraden-

stvo ohľadom skončovania s fajčením (63,9% oproti 60,3%, $p = 0,003$) [49].

Všeobecne sa uznáva, že veľkej časti hospitalizácií pre SZ sa dá predísť (teoreticky viac ako polovici všetkých rehospitalizácií). Mužské pohlavie bolo spojené s dlhším oneskorením pred vyhľadáním lekárskej pomoci pre akútne zhoršenie SZ, aby sa mohlo včas zabrániť rehospitalizáciám [50]. V registri sledujúcom precipitujúce faktory akútnej dekompenzácie SZ v závislosti od pohlavia sa zistilo, že muži boli častejšie hospitalizovaní pre nedostatočnú adhérenciu k liečbe v porovnaní so ženami (24,6% oproti 18,4%) [51]. Kompliancia pacientov so SZ pri užívaní liekov je vo všeobecnosti vyššia u žien ako u mužov, hoci iné štúdie priniesli opačné závery [52].

Záver

Vieme, že SZ u žien sa odlišuje od SZ u mužov, ale zatiaľ vôbec nevieme, či ho máme aj inak liečiť (nemáme k dispozícii relevantné dôkazy pre odlišný manažment). Doteraz sa totiž nevykonala žiadna veľká, prospektívna a randomizovaná štúdia špecificky so ženami trpiacimi na SZ, všetky dostupné informácie pochádzajú z retrospektívnych štúdií a podskupinových analýz veľkých klinických štúdií. Na skúmanie rozdielov medzi pohlaviami je nutné zahrnúť do štúdií významný podiel žien, aby sa umožnilo vykonanie analýz podľa pohlavia. Preto v súčasnosti smernice pre SZ odporúčajú rovnakú liečbu u mužov aj u žien. Možno už v blízkej budúcnosti budeme schopní modifikovať terapeutický postup podľa pohlavia, ušetriť ho na mieru ženám.

Literatúra

- Konhilas JP, Leinwand LA. The effects of biological sex and diet on the development of heart failure. *Circulation* 2007; 116: 2747–2759.
- Klabník A, Murín J. Chronické srdcové zlyhávania – zaoštréné na ženy. *Cor Vasa* 2009; 51: 805–812.
- Klabník A, Murín J. Rozdiely medzi pohlaviami vo farmakoterapii chronického srdcového zlyhávania. *Vnitr Lék* 2009; 55: 1167–1172.
- Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur Heart J* 2008; 29: 2388–2442.
- Opasich C, Febo O, Riccardi PG et al. Concomitant factors of decompensation in chronic heart failure. *Am J Cardiol* 1996; 78: 354–357.
- Stewart S, McIntyre K, Capewell S et al. Heart failure in a cold climate. Seasonal variation in heart failure-related morbidity and mortality. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 760–766.
- O'Connor CM, Whellan DJ, Lee KL et al. Efficacy and safety of exercise training in patients with chronic heart failure. HF-ACTION randomized controlled trial. *JAMA* 2009; 301: 1439–1450.
- He J, Ogden LG, Bazzano LA et al. Risk factors for congestive heart failure in US men and women: NHANES I epidemiologic follow-up study. *Arch Intern Med* 2001; 161: 996–1002.
- Fonarow GC, Abraham WT, Albert NM et al. A smoker's paradox in patients hospitalized for heart failure: findings from OPTIMIZE-HF. *Eur Heart J* 2008; 29: 1983–1991.
- Suskin N, Sheth T, Negassa A et al. Relationship of current and past smoking to mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 1677–1682.
- Králiková E, Býma S, Cífková R et al. Doporučení pro léčbu závislosti na tabáku. *Čas Lék Čes* 2005; 144: 327–333.
- Perkins KA. Smoking cessation in women: special considerations. *CNS Drugs* 2001; 15: 391–411.
- McVary KT, Carrier S, Wessells H et al. Smoking and erectile dysfunction: evidence based analysis. *J Urol* 2001; 166: 1624–1632.
- Joseph AM, Norman SM, Ferry LH et al. The safety of transdermal nicotine as an aid to smoking cessation in patients with cardiac disease. *N Engl J Med* 1996; 335: 1792–1798.
- Nicotine replacement therapy for patients with coronary artery disease. Working group for the study of transdermal nicotine in patients with coronary artery disease. *Arch Intern Med* 1994; 154: 989–995.
- Králiková E. Nový lék závislosti na tabáku: varenicline, parciální agonista $\alpha 4\beta 2$ acetylcholin-nikotinových receptorů. *Čas Lék Čes* 2006; 145: 832–834.
- Rigotti NA, Pipe AL, Benowitz NL et al. Efficacy and safety of varenicline for smoking cessation in patients with cardiovascular disease: a randomized trial. *Circulation* 2010; 121: 221–229.
- Gerstenfeld EP, Callans D, Dixit S et al. Characteristics of patients undergoing atrial fibrillation ablation: trends over a seven-year period 1999–2005. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2007; 18: 23–28.
- Spragg DD, Dalal D, Cheema A et al. Complications of catheter ablation for atrial fibrillation: incidence and predictors. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2008; 19: 627–631.
- Russo AM, Stamato NJ, Lehmann MH et al. Influence of sex on arrhythmia characteristics and outcome in the Multicenter UnSustained Tachycardia Trial. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2004; 15: 993–998.
- Kadish A, Dyer A, Daubert JP et al. Prophylactic defibrillator implantation in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2004; 350: 2151–2158.
- Zareba W, Moss AJ, Jackson HW et al. Clinical course and implantable cardioverter defibrillator therapy in postinfarction women with severe left ventricular dysfunction. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2005; 16: 1265–1270.
- Albert CM, Quigg R, Saba S et al. DEFINITE investigators. Sex differences in outcome after implantable cardioverter defibrillator implantation in nonischemic cardiomyopathy. *Am Heart J* 2008; 156: 367–372.
- Hernandez AF, Fonarow GC, Liang L et al. Sex and racial differences in the use of implantable cardioverter-defibrillators among patients hospitalized with heart failure. *JAMA* 2007; 298: 1525–1532.
- Peterson PN, Daugherty SL, Wang Y et al. National Cardiovascular Data Registry. Gender differences in procedure-related adverse events in patients receiving cardioverter-defibrillator therapy. *Circulation* 2009; 119: 1078–1084.
- Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E et al. Cardiac Resynchronization-Heart Failure (CARE-HF) Study Investigators. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N Engl J Med* 2005; 352: 1539–1549.
- Alaeddini J, Wood MA, Amin MS et al. Gender disparity in the use of cardiac resynchronization therapy in the United States. *Pacing Clin Electrophysiol* 2008; 31: 468–472.
- Lilli A, Ricciardi G, Porciani MC et al. Cardiac resynchronization therapy: gender related differences in left ventricular reverse remodeling. *Pacing Clin Electrophysiol* 2007; 30: 1349–1355.

29. Bleeker GB, Schalij MJ, Boersma E et al. Does a gender difference in response to cardiac resynchronization therapy exist? *Pacing Clin Electrophysiol* 2005; 28: 1271–1275.
30. van Bommel RJ, Bax JJ, Abraham WT et al. Characteristics of heart failure patients associated with good and poor response to cardiac resynchronization therapy: a PROSPECT (Predictors of Response to CRT) sub-analysis. *Eur Heart J* 2009; 30: 2470–2477.
31. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS et al. MADIT-CRT Trial Investigators. Cardiac-resynchronization therapy for the prevention of heart-failure events. *N Engl J Med* 2009; 361: 1329–1338.
32. Goncalvesová E, Hulman M, Olejárová I et al. Inicialné skúsenosti s implantabilnými mechanickými podporami ľavej komory v programe transplantácie srdca v Národnom ústave srdcových a cievnych chorôb. *Cardiol* 2008; 17: 101–108.
33. Lahpor J, Khaghani A, Hetzer R et al. European results with a continuous-flow ventricular assist device for advanced heart failure patients. *Eur J Cardiothorac Surg* 2010; 37: 357–361.
34. Joyce DL, Conte JV, Russell SD et al. Disparities in access to left ventricular assist device therapy. *J Surg Res* 2009; 152: 111–117.
35. Bogaev RC, Chen L, Russell SD et al. An emerging option for women with advanced heart failure: results of the HeartMate II continuous flow left ventricular assist device bridge to transplant trial. *Circulation* 2007; 116: 1372. Abstract 1762.
36. Ochiai Y, McCarthy PM, Smedira NG. Predictors of severe right ventricular failure after implantable left ventricular assist device insertion: analysis of 245 patients. *Circulation* 2002; 106 (12 Suppl 1): 1198–1202.
37. Aaronson KD, Schwartz JS, Goin JE et al. Sex differences in patient acceptance of cardiac transplantation candidacy. *Circulation* 1995; 91: 2753–2761.
38. Crandall BG, Renland DG, O'Connell JB et al. Increased frequency of cardiac allograft rejection in female heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant* 1988; 7: 419–423.
39. Wechsler ME, Giardina EV, Sciacca RR et al. Increased early mortality in women undergoing cardiac transplantation. *Circulation* 1995; 91: 1029–1035.
40. Elmariah S, Goldberg LR, Allen MT et al. Effects of gender on peak oxygen consumption and the timing of cardiac transplantation. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 2237–2242.
41. Niederle P. Zlepšení v přístupu k ambulance a jednotky srdečního selhání. *Cardiol* 2006; 15: 134–139.
42. Gattis WA, Hasselblad V, Whellan DJ et al. Reduction in heart failure events by the addition of a clinical pharmacist to the heart failure management team. *Arch Intern Med* 1999; 159: 1939–1945.
43. Bero LA, Grilli R, Grimshaw JM et al. Getting research findings into practice. Closing the gap between research and practice: an overview of systematic reviews of interventions to promote the implementation of research findings. *BMJ* 1998; 317: 465–468.
44. Jong P, Gong Y, Liu PP et al. Care and outcomes of patients newly hospitalized for heart failure in the community treated by cardiologists compared to other specialists. *Circulation* 2003; 108: 184–191.
45. Cook NL, Ayanian JZ, Orav EJ et al. Differences in specialist consultations for cardiovascular disease by race, ethnicity, gender, insurance status, and site of primary care. *Circulation* 2009; 119: 2463–2470.
46. Arcement LM, Horswell R, Singh M et al. Disease management reduces racial and gender differences in survival among indigent patients with systolic heart failure. *Chest (Abstracts)* 2007; 132: 580c–581c.
47. Houston-Feenstra L, Chiong J, Jutzy K. Gender comparison of outcomes 48 months following a disease management and rehabilitation program for patients with congestive heart failure and patients followed by routine care for CHF. *Chest (Abstracts)* 2008; 134: p41001.
48. Yancy CW, Fonarow GC, Albert NM et al. Influence of patient age and sex on delivery of guideline-recommended heart failure care in the outpatient cardiology practice setting: findings from IMPROVE HF. *Am Heart J* 2009; 157: 754–762.
49. Fonarow GC, Abraham WT, Albert NM et al. Age- and gender-related differences in quality of care and outcomes of patients hospitalized with heart failure (from OPTIMIZE-HF). *Am J Cardiol* 2009; 104: 107–115.
50. Goldberg RJ, Goldberg JH, Pruell S et al. Delays in seeking medical care in hospitalized patients with decompensated heart failure. *Am J Med* 2008; 121: 212–218.
51. 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.
52. Roe CM, Motheral BR, Teitelbaum F et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitor compliance and dosing among patients with heart failure. *Am Heart J* 1999; 138: 818–825.

MUDr. Alexander Klabník
www.suscch.eu
e-mail: sanus@zoznam.sk

Doručeno do redakcie: 18. 12. 2009
Prijato po recenzii: 24. 2. 2010

www.praktickagyneekologie.cz