

Gender and Coronary Artery Disease – a challenge for the 21st century

1. 3. 2017 Brusel, Belgicko

GenCAD konferencia (Gender and Coronary Artery Disease – a challenge for the 21st century) sa konala 1. marca 2017 v hoteli Thon City Centre v Bruseli a zúčastnili sa jej odborníci z 28 krajín Európy, spolu asi 100 účastníkov. Odznelo 20 prednášok, ktoré boli sledované diskusiou účastníkov. Predmetom akcie boli rozdiely medzi ženou a mužom v oblasti ischemickej choroby srdca, a to v oblasti symptómov a prejavov a ochorenia, v oblasti diagnostiky, ale i v oblasti liečby ochorenia. Išlo o veľmi užitočnú akciu. Konferenciu otvorila prof. dr. med. Vera Regitz-Zagrosek z Berlína, hlavná organizátorka konferencie. Aktívni i pasívni účastníci konferencie boli rôznorodí: organizátori rôznych úrovni zdravotníctva v krajinách Európy, epidemiológovia, pracovníci z oblasti verejného zdravotníctva, lekári (kardiológovia, diabetológovia, učitelia na univerzitách, invazívni kardiológovia, chirurgovia) a farmakológovia. Ich vystúpenia súviseli s činnosťou v zamestnaní, diskusia bola bohatá.

Zamerali sme sa na niektoré prednášky, ktoré súvisia s našimi činnosťami na pracoviskách a ktoré pokladáme za užitočné pre internistov i kardiológov.

I. de la Mata (DG Santé, Luxembourg)

Projekt GenCAD (aké sú rozdiely medzi ženami a mužmi v oblasti ischemickej choroby srdca, ICHS – v celej šírke tohto ochorenia) je podporený Európskou komisiou a je dôležitý nielen vedecky ale i v praktickom živote postihnutých. Veľký význam má i pre lekárov a iných zdravotníkov, ktorí sa o týchto chorých starajú. A o tomto projekte bola konferencia. Príprava projektu trvá asi 3–4 roky: vieme, že ženy žijú dlhšie ako muži, že trpia viacerými komorbiditami, rozpoznávame lepšie patomechanizmy ICHS u žien a zisťujeme, že sú rozdielne voči mužom s ICHS. Známe informácie chceme diseminovať k zdravotníkom ale i k občanom.

R. Norton (Oxford, Veľká Británia)

Autorka sa venovala problematike rozdielov v oblasti zdravia/choroby u mužov a u žien s ICHS. Snažila sa zhrnúť vedomosti o tejto problematike za obdobie rokov 1990–2015: významne klesol výskyt nákazlivých ochorení v Európe, ale ďalej sústavne stúpa výskyt tzv. non-komunikatívnych (tj. nenákazlivých) ochorení, predlžuje sa vek občanov Európy, stúpa výskyt komorbidít u občanov a aj u chorých na ICHS. Dôležitým poznatkom je tiež rôznorodosť prejavov a komplikácií ICHS v Európskych regiónoch a rôznorodý je tiež prístup k diagnostike, k prevencii aj k liečbe ICHS (nielen podľa pohlavia, ale i podľa regiónov, v ktorých chorí žijú). Za tieto roky sa naďalej v oblasti mortality a morbidit drží na prvom mieste ICHS a ostatné kardiovaskulárne (KV) ochorenia; na 3. miesto (zo 4)

sa „prebojovala“ chronická obštrukčná choroba pľúc, významne stúpol výskyt diabetikov (6. miesto z 12. miesta) a tiež Alzheimerova choroba (5. miesto z 8.) – výskyt spomínaných ochorení je podobný u žien a u mužov. Stúpa i výskyt onkologických ochorení, nakoľko kardiovaskulárne a onkologické ochorenia majú podobné/totožné rizikové faktory vzniku ochorenia. U žien stúpol výskyt karcinómu prsníka, ale aj výskyt kolorektálneho karcinómu a pľúcneho karcinómu. Stúpol významne, ale opäť viac u žien, výskyt depresie, napr. vo Veľkej Británii. Výskyt diabetu významne prispel k nárastu výskytu demencie (tzv. vaskulárnej demencie a oveľa viac u žien). Narástol výskyt gestačného diabetu, asi sčasti preto, že sa gravidity posunuli do vyššej vekovej skupiny – a gestačný diabetes je markerom vyššieho výskytu diabetu 2. typu u týchto osôb neskôr. Narástol aj výskyt preeklampsie a aj preeklampsia je markerom neskoršieho vyššieho výskytu diabetu u postihnutých osôb. Vo Veľkej Británii preukázali nerovnosti vo výskyte ICHS podľa regiónov, podľa „pôvodu“ obyvateľov a podľa ich vzdelania – ICHS viac trpia nevzdelané ženy (majú viac kardiovaskulárnych rizikových faktorov, nešportujú, zle sa stravujú, sú obeznejšie apod). V rámci Commonwealthu pripomenula štatistiku chorôb v Indii: i tu klesol výskyt „nákazlivých“ ochorení a vo výskyte stúpili kardiovaskulárne ochorenia (sú na čele príčin mortality, aj u mladších žien).

V diskusii zaznelo, že sa za jednu generáciu predlžil vek občanov Európy asi o dekádu, stúpol výskyt obezity/nadváhy (a diabetu), a preto neprekvapuje prvé miesto v mortalite kardiovaskulárnych ochorení, osobitne ICHS. Novým poznatkom je, že ICHS zďaleka nie je už len „mužským ochorením“.

V. Regitz-Zagrosek (Berlín, Nemecko, hlavná organizátorka konferencie)

Autorka mala prednášku s názvom „Prehľad poznatkov o ICHS, zvlášť u žien v porovnaní s mužmi“. Ponúkla zozbierané údaje z pilotného projektu a zo skúseností ich pracoviska (Charité, Berlín): v tejto oblasti jestvuje asi 890 relevantných publikácií, ICHS sa manifestuje u mužov asi o 7–10 rokov skôr ako je tomu u žien; keďže ženy dlhšie žijú, tak početnosť ICHS je u žien vyššia, než je tomu u mužov; v poslednej dekáde je „trend“ k vyššiemu výskytu ICHS u mladších žien; spomedzi rizikových faktorov ICHS u žien osobitne stúpa výskyt fajčenia (mladé ženy) a výskyt nadváhy a obezity. Ďalej sa venovala rizikovým faktorom vzniku ICHS:

- klasické rizikové faktory: fajčenie sa týka žien v adolescencii (predbehli mužov), hypertenzia je u žien zriedkavá pred menopauzou, ale značne stúpa po menopauze, diabetes je silnejším rizikovým faktorom

u žien než u mužov, v oblasti sérových lipidov nie sú rozdiely medzi mužmi a ženami

- nové rizikové faktory – su však u žien: hladina sexuálnych hormónov v sére (tkanivách) – ak je znížená, je to významný rizikový faktor vzniku ICHS (hypogonadizmus), posunutie gravidity do vyššieho veku je tiež rizikový faktor vzniku ICHS, stres psychický sa uplatňuje významne u žien, podobne depresia (asi 2-násobne silnejší rizikový faktor vzniku ICHS oproti mužom), tiež zlé socioekonomické záležitosti u ženy podporujú vznik ICHS

Venovala sa aj patofyziológii vývoja ICHS u žien (oproti mužom): ateroskleróza veľkých koronárnych artérií sa týka hlavne mužov a menej žien, pre ženy sú v oblasti veľkých koronárnych artérií typické spazmy, disekcie v stene týchto artérií a ich dysfunkcia (nedilatujú sa dostatočne pri telesnej námahe), postihnutie mikrovaskulatúry srdca je pre ženy typické. Osobne rozvinula problematiku stresom indukovanej takotsubo kardiomyopatie (dotýka sa až > 90 % žien), klinicky sa to podobá akútnemu koronárnemu syndrómu a pri angiografii sa preukazuje „konstrikcia srdca“ v oblasti bázy srdca – provokuje to psychický stres. Z hľadiska symptómov ICHS je pre ženu typická veľká únava a slabosť, inokedy zvracanie, niekedy dušnosť, a menej často anginózna bolesť. Symptomatológia i patofyziológia ICHS je teda u ženy skutočne iná než je tomu u mužov.

A. Maas (Radboud a Nijmegen, Holandsko)

„Rozdiely u ICHS medzi ženami a mužmi z pohľadu liečby ochorenia a komplikácií ochorenia“. V danej oblasti bolo publikovaných asi 68 kvalitných prác. U akútneho koronárneho syndrómu sú posledné odporúčania z roku 2013 a je tam zmienka o ICHS u žien. V praxi žena dostáva „menej“ liekov v súvisi s ochorením, dostane menej intervencií (PKI), u žien sa vykoná aj menej koronárnych angiografií, hospitalizačná mortalita býva vyššia u žien (vysvetľuje sa to často vyšším vekom u žien a vyšším výskytom komorbidít a rizikových faktorov), aj „time delay“ (tj. časové zdržanie oznámenia symptómov ochorenia zdravotnej službe) býva u žien asi o 20 min v priemere dlhší. Hospitalizačná mortalita žien s akútnym koronárnym syndrómom je vyššia aj u mladších žien (≤ 65 rokov). Z hľadiska patogenetického býva u žien menej prípadov akútneho STEMI – tzv. I. typu (ruptúra plaku s trombózou koronárnej tepny), ale za to majú viac prípadov II. typu akútneho infarktu (spazmy koronárnej artérie, krescendo-dekrescendo anginózna symptomatológia, častejšie sú disekcie koronárnych artérií a u mladších žien takotsubo kardiomyopatia). Aj sekundárna medikamentózna následná postinfarktová liečba je „nižšej kvality“ u žien (niektoré lieky sa nedávajú, napr. statín, alebo sa dávajú v nižších dávkach, ženy sa zriedkavejšie podrobujú i následnej pohybovej rehabilitácii). U žien býva vyššia mortalita po realizácii aorto-koronárneho bypassu.

A. Jánosi (Budapešť, Maďarsko)

„Analýza maďarskej databázy u akútneho koronárneho syndrómu“. V Maďarsku žije 9,7 miliónov občanov, majú

90 nemocníc (4 univerzitné nemocnice, majú 19 invazívnych centier a 7 kardiochirurgických centier). Autor urobil prehľad o úspešnosti liečby akútnych koronárnych príhod (STEMI i NSTEMI): ženy sú staršie, menej často liečené perkutánnou koronárnou intervenciou, častejšie býva negatívny koronárny angiografický nálež u žien (3,6 %) než u mužov (len 1,5 % chorých). Mortalita žien a mužov na 30. deň od infarktu myokardu a po 1. roku bola v ich súbore podobná. Ale aj ženy profitovali (rovnako ako muži) z perkutánnej koronárnej intervencie. V diskusii niektorí kolegovia (Nemecko a Holandsko) priznukovali, že mladšie ženy majú vyššiu mortalitu, ale kolega z Poľska (P. Jankovski, Krakov, diskutér) potvrdil podobné skúsenosti z Poľska ako mali v Maďarsku.

F. Franconi (Sassari, Taliansko)

„Liečba ICHS u žien versus u mužov“. Venovala sa farmakoterapii a priznukovala: žena a muž sa významne odlišujú pri farmakoterapii jednak v oblasti vstrebávania liekov, v oblasti metabolizmu liekov, ale i v oblasti pôsobenia liekov na kardiovaskulárny systém, pravdepodobne sa preukáže potreba iného dávkovania liekov, sú iné a často i častejšie nežiaduce účinky niektorých liekov (spomínala hlavne aspirín). Často sa neberie v úvahu skutočnosť, že ženy majú nižšiu hodnotu BMI. V tejto oblasti beží výskum a iste sa mnoho nového čoskoro dozvieme. Ešte sa v diskusii konštatovalo: u žien je vyššia nonadherencia k liečbe. Užitočná tiež bola zmienka o nomenklatúre: je lepšie hovoriť o ischemickej chorobe srdca, lebo srdcu škodí samotná ischemia a tu nespôsobuje len anatómia koronárnej artérie, ale i porušená funkcia koronárnej artérie. Treba zlepšiť edukáciu žien v oblasti ICHS, aby sme dosiahli lepšiu adhérenciu k farmakoterapii. Treba analyzovať lokálne databázy, tj. hospitalizačnú a posthospitalizačnú mortalitu a morbiditu v rôznych regiónoch Európy.

Sekcia „Gender policies a skúsenosti pacientov“

N. Alexander (Berlín), M-Ch Iliou (Paríž), A. White (Leeds), A. Pepin (Paríž), V. Willis-Mazzichi (Brussel), E. Pollitzer (Londýn)

Európska komisia pre zdravotníctvo má dlhodobu v pláne zlepšiť „v prevencii, v diagnostike aj v liečbe situáciu žien s ICHS“. Jestvuje niekoľko databáz s analýzou morbiditu a mortality na ICHS (ženy vs muži), tiež s analýzou rizikových faktorov vzniku ICHS (a či tieto faktory vo výskyte stúpajú alebo klesajú). Patrí to do zodpovednosti jednotlivých krajín. Vo veku < 65 rokov býva mortalita na ICHS u žien nízka (oproti mužom). V poslednej dekáde sa zvýšilo povedomie občanov o tom, že ICHS nie je len ochorením mužov, ale i žien (povedomie stúplo z úrovne okolo 30 % na 57 %). V EUROSPIRE IV sú údaje o tom, že ženy sú staršie ako muži a trpia častejšie polymorbiditou (mávajú oveľa častejšie kumuláciu ≥ 3 rizikových faktorov pre vznik ICHS). Vo Francii je u žien problém vzostupu výskytu mladých žien s fajčením a zdá sa, že je to tak v celej Európskej únii.

Fyzická aktivita občanov aj žien sa významne znížila (potvrdené v štúdiu VIRGO, kde bolo > 3 500 osôb dlhodobo sledovaných pre prevenciu ICHS). Veľkým problémom, viac u žien, je nízka adherencia k preventívnym i liečebným postupom podľa Odporúčaní Európskej kardiologickej spoločnosti. V implementácii poznatkov a preventívnych prístupov u žien z pohľadu prevencie ICHS sú medzi krajinami Európskej únie veľké rozdiely. A nakoniec bola diskusia o projekte, ktorý je súčasťou programu HORIZON 2020 (rámcový program pre výskum a inovácie EU, platný na obdobie rokov 2014–2020), čo je projekt edukácie/implementácie prevencie a liečby ICHS u žien v Európe. Úloha pekná, ale veľmi náročná. V reálnej praxi, zdá sa, stále platí, že pri rozhodovaní o prevencii/liečbe ICHS u oboch pohlaví rozhoduje u lekára „jeho intuícia a skúsenosť“, ale želaním expertov je, aby rozhodovanie bolo „opreté“ o údaje z praxe (o údaje databáz) – hovoriace, že liečebný prístup má predsa len byť u oboch pohlaví pri ICHS rozdielny (lebo rozdielna je etiopatogenéza ICHS u oboch pohlaví) – toto dosiahnuť však nebude ľahké.

Užitočná bola diskusia o liečbe ICHS u žien, o farmakoterapii: málo vedomostí máme o farmakoterapii gravidnej ženy (treba robiť „register“ údajov), u mladších žien (s funkčným gynekologickým cyklom) aspirín či klopido-grel podporuje krvácanie a táto liečba zhoršuje anémiu žien (i to je rizikový faktor ICHS), intimo-mediálna hrúbka karotídy (sonografické vyšetrenie) koreluje s intenzitou koronárneho postihnutia u mužov, ale nekoreluje takto u žien, pri liečbe morfinom je dobrá reakcia na liečbu u mužov (pokles dušnosti i bolesti), ale nie u žien, ženy lepšie reagujú poklesom symptómov (bolesti) na nesteroidné antireumatiká ako muži. Asi i dávkovanie liečby by malo byť rozdielne u oboch pohlaví. A teda i tu je potrebné zlepšiť vedomosti o farmakoterapii ICHS u žien vs u mužov.

Sekcia „Rozdiely v oblasti ICHS u oboch pohlaví“

Vydatenou časťou konferencie bolo predstavenie „faktorov“ o rozdieloch v oblasti ICHS u oboch pohlaví. Vyberáme z nich pár príkladov:

Klasické rizikové faktory – ICHS sa manifestuje u ženy o 7–10 rokov neskôr ako u muža, hypertenzia je u mužov častejšia vo veku < 50 rokov, ale po 50 rokov života výskyt hypertenzie u žien „predbehne“ výskyt u mužov; diabetes zhoršuje kardiovaskulárne ochorenie viac u žien, dyslipidémia podporuje kardiovaskulárne ochorenie podobne u oboch pohlaví, fajčenie je silným kardiovaskulárnym rizikovým faktorom hlavne u mladých žien.

Neklasické (nové) rizikové faktory – socioekonomický stav osoby (chudoba, nevzdelanie) zhoršuje výskyt ICHS, depresia a trvalý mentálny stres sú častejšie u žien a tu je to silný rizikový faktor vzniku ICHS, autoimunitné a reumatické ochorenie podporujú rozvoj ICHS a sú častejšie prítomné u žien, ak sa u ženy vyvinula preeklampsia, tak je ich riziko pre rozvoj KV ochorenia dvojnásobne vyššie.

Prístup k prevencii kardiovaskulárneho ochorenia a ICHS: ženy podhodnocujú pôsobenie rizikových kardiovaskulárnych faktorov viac ako muži, ukončenie fajčenia je ťažšie u ženy ako u muža, telesná aktivita je silným ochranným faktorom hlavne u ženy, zdravé stravovanie je dôležitejšie u žien ako u mužov v prevencii ICHS, hormonálna liečba neprináša benefit žene z hľadiska KV prevencie, rutínne podávanie aspirínu v primárnej prevencii infarktu myokardu nie je vhodné u žien vo veku < 65 rokov

Špecifické mechanizmy ICHS u oboch pohlaví: muži trpia viac ako ženy aterosklerotickou obštrukciou veľkých koronárnych artérií v rovnakom veku; u žien pri ICHS býva často dysfunkcia mikrocirkulácie (nebýva častá obštrukcia vo veľkých koronárnych artériách); v pozadí akútneho koronárneho syndrómu býva u žien častý koronárny spazmus, spontánna disekcia koronárnej artérie a stresom indukovaná kardiomyopatia (tzv. takotsubo kardiomyopatia).

Klinická manifestácia a diagnostika ICHS: ženy s myokardiálnou ischémiou častejšie trpia „atypickými symptómami“ (únava, dušnosť, vyčerpanie), u žien sa častejšie vyvíjajú „falošne pozitívne ST zmeny na EKG“; ženy majú nižšiu toleranciu záťaže ako muži; využitie vyšetrenia hs-troponínov a použitie iných prahov pre poznanie prítomnosti myokardiálnej ischémie u oboch pohlaví, zlepšuje diagnostiku infarktu myokardu u ženy, koronárna angiografia sa nehodí ako prvý test pre zistenie ICHS u žien stredného veku – uprednostniť treba „stresovú“ echokardiografiu či izotopové vyšetrenie.

Prístup k liečbe ICHS: u žien je dlhšie trvanie „time delay“ pri vzniku prvých prejavov akútneho koronárneho syndrómu, než je tomu u mužov, ženy sú po akútnom infarkte zriedkavejšie odosielané k rehabilitačnej liečbe ako muži, žena profituje pri akútnom koronárnom syndróme rovnako ako muž z revaskularizačnej liečby (PKI či bypass), u žien po koronárnej intervencii býva vyšší výskyt komplikácií, než je tomu u muža; vyššie KV riziko zabezpečuje hlavne vyšší vek, nízka fyzická funkcia, respiračná dysfunkcia a renálne zlyhávanie (bývajú častejšie prítomné u žien), nemáme dostatok vedomostí a skúseností ako riešiť „mikrovaskulárne kardiálne ochorenie“ špecifické hlavne pre ženu.

prof. MUDr. Ján Murín, CSc.

✉ jan.murin@gmail.com

I. interná klinika LF UK a UNB, Nemocnica Staré Mesto, Bratislava, Slovenská republika

www.unb.sk

prof. MUDr. Renata Cífková, CSc.

✉ renata.cifkova@ftn.cz

Centrum kardiovaskulárnej prevencie 1. LF UK a Thomayerovy nemocnice, Praha

www.ftn.cz

Doručené do redakcie 22. 3. 2017