

W kolorze serca

Go red for women

Zdzisława Kornacewicz-Jach, Irmina Kossuth, Małgorzata Czechowska

Klinika Kardiologii Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie; kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Zdzisława Kornacewicz-Jach

Przeгляд Menopauzalny 2006; 3: 142–147

Streszczenie

Choroby układu krążenia stały się podstawową przyczyną zgonów zarówno wśród mężczyzn, jak i kobiet. Badania kliniczne i epidemiologiczne udowodniły, że istnieją różnice dotyczące objawów, przebiegu choroby i jej następstw pomiędzy chorującymi na ChUK kobietami i mężczyznami. Obecność powyższych różnic stwarza potrzebę zwiększenia udziału płci żeńskiej w prowadzonych badaniach tak, aby był on proporcjonalny do rozpowszechnienia tych schorzeń wśród kobiet w populacji generalnej.

Słowa kluczowe: choroby układu krążenia

Summary

Cardiovascular disease (CVD) is the most common cause of death in both men and women. Clinical and epidemiologic studies have shown differences among women and men with CVD in disease processes, clinical presentations and outcomes. There is a reasonable necessity to enhance the enrollment of women in cardiovascular clinical trials that it could be proportional to the prevalence of cardiovascular disease among women in the general population.

Key words: cardiovascular disease

Jeśli kobieta jest inna niż mężczyzna, ma inne funkcje, inną istotę, inne potrzeby, inne interesy, inaczej funkcjonuje w życiu rodzinnym i prywatnym, to właściwie nie widzimy powodu, dlaczego ta tak inna istota miałaby być reprezentowana przez inną istotę, jaką jest mężczyzna.

Magdalena Środa

Przez wiele lat świat medyczny postrzegał zdrowie kobiety przez pryzmat *bikini*, koncentrując się na chorobach sutka i narządów rodnych. Spojrzenie to jest odzwierciedleniem roli, jaką przez wieki kobiety pełniły w społeczeństwie. Pomimo wielu publikacji w prasie naukowej i *kobiecej*, zarówno wśród lekarzy różnych specjalności, jak i pacjentów, nadal *pokutuje* opinia, że choroby serca dotyczą głównie mężczyzn.

Przekonanie, że to *męski problem* było znane już w cywilizacjach starożytnych. W papiirusie Ebersa dato-

wanym na 2600 lat p.n.e. czytamy: *jeżeli spotkasz mężczyznę z uczuciem dyskomfortu w okolicy serca, z bólem barku po stronie serca, wiedz, że śmierć jest blisko*. Przez następne 5 000 lat zmieniło się rokowanie w chorobach układu krążenia u obu płci, ale nadal choroby serca były traktowane jako dotyczące mężczyzn. William Heberden w swojej rozprawie o dusznicy bolesnej z 1768 r. pisał: *widziałem blisko sto osób z takimi zaburzeniami, wśród nich trzy kobiety... wszyscy pozostali byli mężczyznami około lub po 50. roku życia*.

Adres do korespondencji

prof. dr hab. n. med. **Zdzisława Kornacewicz-Jach**, ul. Powstańców Wlkp. 72, Szczecin 70-111, e-mail: kardio@sci.pam.szczecin.pl

W 1960 r. w Oregonie odbyła się konferencja Amerykańskiego Towarzystwa Kardiologicznego na temat kobiet i choroby wieńcowej, która była zatytułowana *Jak mogę pomóc mojemu mężowi w walce z chorobą serca?* Natomiast broszura wydana przez to towarzystwo dotycząca diety nosiła dumny tytuł *Droga do serca mężczyzny*.

Niestety, statystyki nieubłagane dowodzą, że choroby układu krążenia (ChUK) są obecnie główną przyczyną zgonów kobiet w Polsce i na świecie. Chociaż kobiety zapadają na ChUK rzadziej w przedziale wiekowym do 44. roku życia, w porównaniu z mężczyznami, to częstość zachorowania wyrównuje się w wieku 45–64 lat, a następnie przewyższa częstość występowania ChUK w grupie mężczyzn powyżej 65. roku życia [1].

Statystyki przeprowadzone w 1996 r. dowodzą wysokiej, sięgającej 57% śmiertelności z powodu chorób układu krążenia wśród kobiet, w porównaniu z 48% śmiertelnością wśród mężczyzn [2]. Kobiety charakteryzuje wyższa śmiertelność w ciągu miesiąca od zawału w porównaniu ze śmiertelnością wśród mężczyzn.

Również nowsze dane podkreślają przewagę chorób układu sercowo-naczyniowego jako przyczyny zgonów w Stanach Zjednoczonych, a także przewagę liczby tych zgonów w grupie kobiet [1].

Nie od dziś wiemy, że kobiety różnią się od mężczyzn nie tylko budową anatomiczną, ale również budową blaszki miażdżycowej, reaktywnością naczyń wieńcowych, funkcjonowaniem śródbłonna, a także wchłanianiem, metabolizmem i dystrybucją substancji chemicznych, w tym leków. Symptomatyka wielu chorób, z chorobą wieńcową (ChW) włącznie, jest odmienna u obu płci, co potwierdzono m.in. w badaniu Framingham [3]. Pierwszym objawem wśród mężczyzn jest najczęściej zawał serca, następnie dusznica bolesna i zgon sercowy. Kobiety chorujące na ChW zdecydowanie częściej skarżą się w pierwszej kolejności na bóle stenokardialne. Na drugim miejscu wśród objawów choroby wieńcowej jest zawał serca, a następnie zgon sercowy.

Niestety, bóle w klatce piersiowej u kobiety niejednokrotnie są lekceważone. W porównaniu z mężczyznami charakter bólu częściej jest nietypowy. Kobiety częściej zgłaszają dolegliwości ze strony układu pokarmowego, duszności, nudności, zmęczenie, spadek tolerancji wysiłku, uczucie zatykania. Odmienność objawów u kobiet tłumaczona jest zmienioną percepcją bólu, dysfunkcją śródbłonna, obniżonym poziomem estrogenów w okresie postmenopauzy, a także zmiennym ich poziomem w zależności od cyklu miesięczkowego. W związku ze starszym wiekiem i obecnością innych chorób, dolegliwości wieńcowe mogą być mylone z tymi, które towarzyszą np. zmianom zwyrodnieniowym układu kostno-stawowego u kobiet.

Podobną zależność częstości zachorowań od wieku i płci, jak w ChW wykazuje zachorowalność na nadci-

śnienie tętnicze. Kobiety wykazują wyraźnie niższe wartości RR w wieku do 50 lat. Po 50. roku życia wartości skurczowego ciśnienia tętniczego rosną gwałtowniej w grupie kobiet.

Udowodniono silny wpływ stosowania leków hipotensyjnych w leczeniu nadciśnienia tętniczego w prewencji ChUK u kobiet. Zastosowanie ramiprilu (HOPE – *Heart Outcomes Prevention Evaluation*) [4] spowodowało 23%, a losartanu (LIFE – *Losartan Intervention For Endpoint Reduction in Hypertension*) [5] 25% redukcję częstości występowania zawału serca, udaru i zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych. Kontrola wartości RR, a także właściwy wybór leku hipotensyjnego odgrywa zatem ogromną rolę w obniżeniu ryzyka sercowo-naczyniowego.

Coraz skuteczniejsze i nowocześniejsze metody leczenia chorób serca prowadzą z jednej strony do poprawy przeżywalności, z drugiej do częstszego występowania niewydolności serca. Ponad połowa pacjentów z niewydolnością krążenia (HF) w Stanach Zjednoczonych to kobiety. Wśród osób powyżej 70. roku życia częstość występowania HF wśród kobiet przewyższa częstość HF u mężczyzn, a zachorowalność gwałtownie wzrasta pomiędzy 65. a 74. rokiem życia.

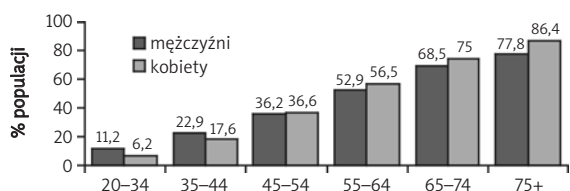
Zauważono zależne od płci różnice w rokowaniu u pacjentów z HF na korzyść grupy kobiet. Średnia długość życia w badaniu Framingham od momentu rozpoznania HF wyniosła ponad rok (1,7) u mężczyzn i ponad 3 lata (3,2) u kobiet [6]. Podsumowując wyniki badań poświęconych niewydolności serca (CONSENSUS *The Effects of Enalapril on Mortality in Severe Congestive Heart failure*, SOLVD *Studies of Left Ventricular Dysfunction*, ELITE *Evaluation of Losartan in the Elderly*, MERIT *Metoprolol Randomized Intervention Trial in Congestive Heart Failure*, CIBIS *The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study*, COPERNICUS *Effect of Carvedilol on Survival in Severe Chronic Heart Failure*, RALES *Randomized Aldactone Evaluation Study*, CHARM *Candesartan in Heart Failure*) można stwierdzić, że grupę kobiet charakteryzowała inna niż u mężczyzn etiologia niewydolności (nadciśnienie tętnicze, wady zastawkowe), wyższa wartość frakcji wyrzutowej, częstsze występowanie objawów – szczególnie obrzęku płuc. Kobiety stanowiły zaledwie 20–32% badanych i były starsze w porównaniu z mężczyznami.

Powyższe fakty skłaniają do zastanowienia się, dlaczego decyzje kliniczne dotyczące zapobiegania, diagnostyki oraz leczenia chorób serca oparte są na dowodach z badań klinicznych przeprowadzanych głównie lub wyłącznie z udziałem mężczyzn.

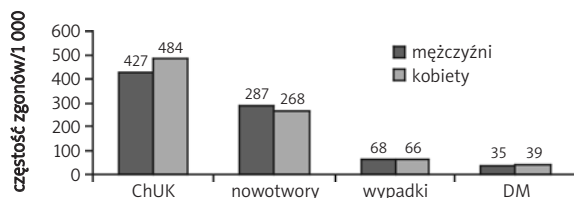
W 2001 r. opublikowano przełomowy raport IOM (*Institute of Medicine*) *Exploring the Biological Contributions to Human Health: Does Sex Matter?* [7], w którym zwrócono uwagę na zbyt mały udział kobiet w badaniach klinicznych. W latach 1965–1998 odsetek pacjentek uczestniczących w próbach kardiologicznych finan-

Tab. I. Odsetek kobiet w badaniach z udziałem obu płci finansowanych przez NHLBI w latach 1965–1998

Schorzenie	Liczba badań	Całkowita liczba pacjentów	Mężczyźni liczba	Kobiety liczba (%)	Chorobowość (%)
choroba wieńcowa	52	140 609	86 562	54 047 (38)	40
nadciśnienie tętnicze	21	26 792	14 485	12 307 (46)	44
niewydolność serca	6	17 349	12 922	4 427 (26)	43
arytmie	11	18 822	13 411	5 411 (29)	N
wady wrodzone	3	1 125	651	474 (42)	N
inne choroby serca	2	1 113	525	588 (53)	N
ogółem	95	205 810	128 556	77 254 (38)	49

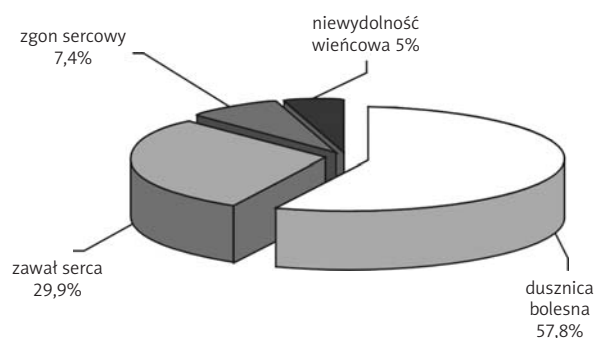


Ryc. 1. Częstość występowania chorób układu sercowo-naczyniowego w Stanach Zjednoczonych [1]



Ryc. 2. Główne przyczyny zgonów wśród populacji Stanów Zjednoczonych [1]

ChUK – choroby układu krążenia, DM – cukrzyca



Ryc. 3. Manifestacja objawów klinicznych choroby wieńcowej wśród kobiet między 35. a 64. rokiem życia

sowanych przez NHLBI (*National Heart, Lung, and Blood Institute*) wynosił ogółem 54% [8]. Ten pozornie wysoki wynik był spowodowany przeprowadzeniem dwóch dużych badań dotyczących prewencji pierwotnej choroby wieńcowej u kobiet: *Women’s Health Study* (39 676 pts) i *Women’s Health Initiative* (68 135 pts). Po uwzględnieniu w obliczeniach statystycznych wyłącznie badań z udziałem obu płci, odsetek kobiet wynosił tylko 38% i nie zmienił się znacząco w czasie, co przedstawia tab. I.

W badaniach dotyczących choroby wieńcowej i nadciśnienia tętniczego udział płci żeńskiej był proporcjonalny lub nawet większy, niż rozpowszechnienie tych schorzeń wśród kobiet w populacji generalnej. Od połowy lat 80. zanotowano istotny statystycznie wzrost odsetka pacjentek (do ok. 40%) w badaniach nad chorobą wieńcową [8].

Udział kobiet z nadciśnieniem tętniczym w próbach klinicznych nie zmienił się istotnie i pozostał stosunkowo wysoki (ok. 50%) [8].

Niestety, reprezentacja płci żeńskiej w badaniach nad niewydolnością i zaburzeniami rytmu serca była bardzo niska, co nie uległo zmianie w ostatnich latach [8].

Od 1990 r. NIH (*National Institutes of Health*) zalecił zwiększenie udziału kobiet w finansowanych przez tę organizację badaniach, a od 1994 r. wymaga również analizy wyników z podziałem na płeć żeńską i męską.

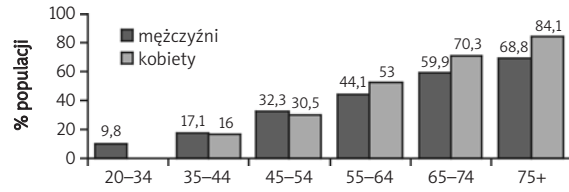
Z raportu NIH z 2002 r. [9] wynika, że obecnie udział kobiet i mężczyzn w próbach klinicznych jest równy (50,2 vs 49,3%). Niestety, nie zawsze ustalenia z 1998 r. są przestrzegane. Stwierdzono, że FDA (*Food and Drug Administration*) ignoruje zalecenia, dotyczące udziału obu płci w badaniach nad nowymi lekami. Ponad 1/3 leków zatwierdzona przez FDA w latach 1998–2000 nie ma w raportach informacji na temat różnicy w działaniu leku, a 17% nie uwzględnia różnicy w bezpieczeństwie stosowania leku u obu płci.

Pocieszającym jest, że widać już efekty działania towarzystw naukowych w kierunku zwiększenia zainteresowania

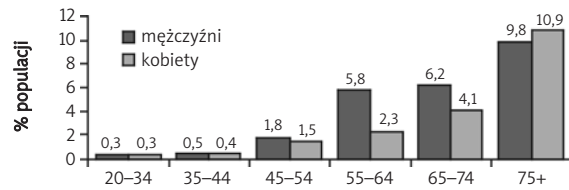
sowania chorobami serca u kobiet. Przykładem mogą być badania dotyczące prewencji choroby wieńcowej.

Profil czynników ryzyka predysponujących kobiety do zachorowania na ChUK istniejący do tej pory, powstał dzięki opracowaniu dużych badań epidemiologicznych, w których kobiety stanowiły niewielki procent populacji. Ponadto wśród czynników nie odnajdujemy tych związanych z uwarunkowaniami psychologicznymi i socjologicznymi. Udowodniono, że izolacja, życie w samotności, brak wsparcia socjalnego powodowały 3–4-krotny wzrost śmiertelności [10]. Kobiety wielokrotnie muszą pogodzić wiele życiowych ról, tj. rolę małżonki, pracownika, osoby odpowiedzialnej za dom czy wspierającej całą rodzinę. Istnieje duże prawdopodobieństwo, że prędzej czy później taka sytuacja doprowadzi do konfliktu interesów. Nadmierne przeciążenie obowiązkami powoduje zaburzenie procesów fizjologicznych organizmu (stres, frustracja, depresja) i zwiększa między innymi ryzyko ChUK.

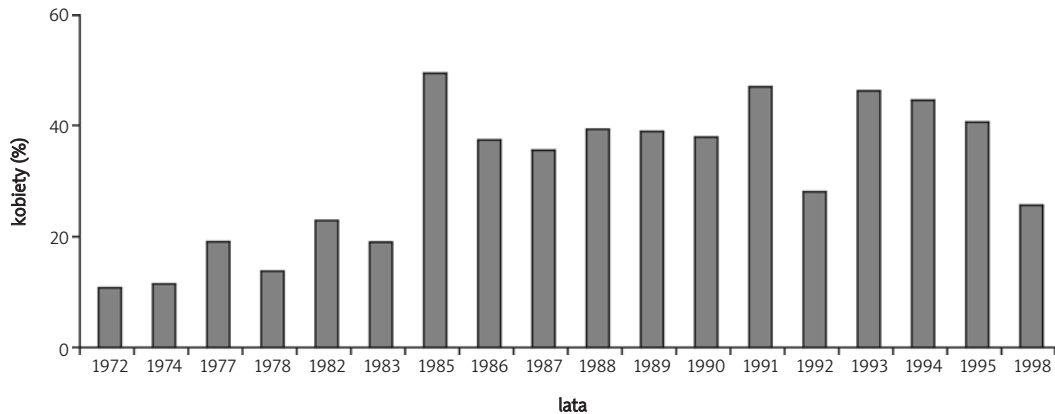
Dowodem na obecność zależnych od płci różnic może być opublikowane w 2005 r. w NEJM badanie WHS (*Women's Health Study*) [11]. Badacze postanowili udo-



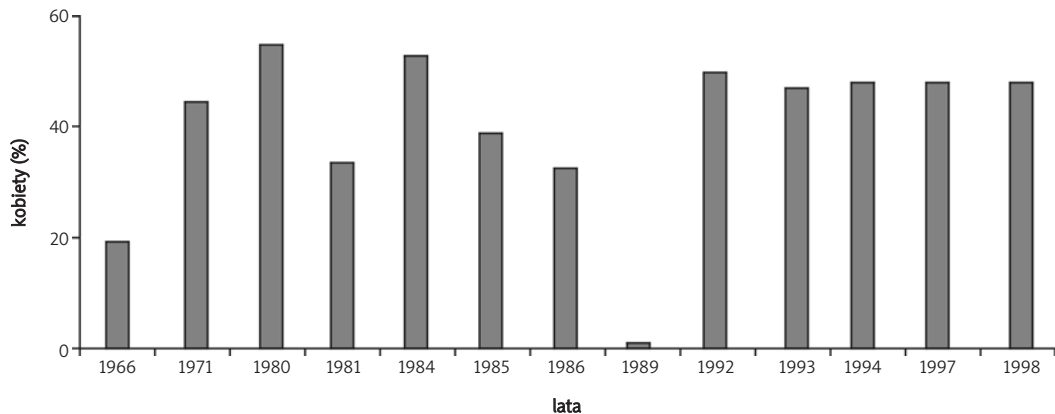
Ryc. 4. Częstość występowania nadciśnienia tętniczego w zależności od wieku i płci w Stanach Zjednoczonych [1]



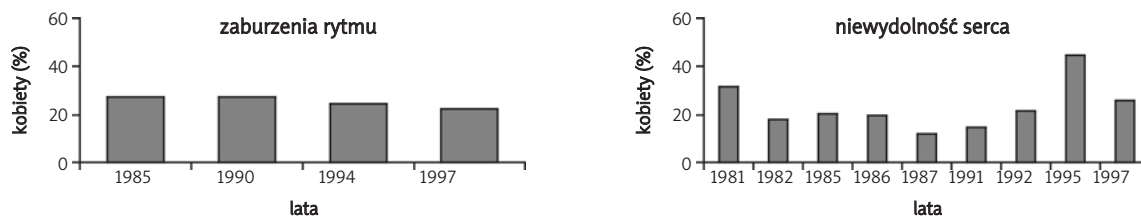
Ryc. 5. Częstość występowania niewydolności krążenia w zależności od wieku i płci w Stanach Zjednoczonych [1]



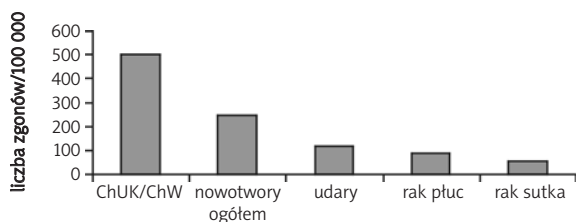
Ryc. 6. Udział procentowy kobiet w badaniach klinicznych dotyczących choroby wieńcowej



Ryc. 7. Udział procentowy kobiet w badaniach klinicznych dotyczących nadciśnienia tętniczego

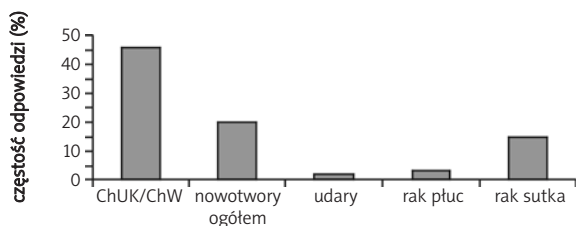


Ryc. 8. Udział procentowy kobiet w badaniach klinicznych dotyczących zaburzeń rytmu i niewydolności krążenia



Ryc. 9. Główne przyczyny zgonów wśród kobiet

ChUK – choroby układu krążenia, ChW – choroba wieńcowa



Ryc. 10. Główne przyczyny zgonów wśród kobiet postrzegane przez kobiety

ChUK – choroby układu krążenia, ChW – choroba wieńcowa

wodnić skuteczność stosowania małej dawki aspiryny w prewencji epizodów sercowo-naczyniowych (zawał serca, zgon z przyczyn sercowych, udar) u kobiet, które w dotychczasowych badaniach stanowiły niewielką grupę. Po opracowaniu wyników okazało się, że zastosowanie aspiryny przyczyniło się jedynie do istotnej redukcji o 24% udarów niedokrwiennych ($p=0,009$). Aspiryna w prewencji pierwotnej u kobiet w odróżnieniu do grupy mężczyzn nie miała istotnego wpływu na częstość zawałów serca ($p=0,83$).

Powyższe badania doprowadziły w 2004 r. do opracowania przez Amerykańskie Towarzystwo Kardiologiczne rekomendacji w prewencji chorób układu sercowo-naczyniowego u kobiet [12]. Panel ekspertów ustalił 3 grupy ryzyka (wysokie, pośrednie i niskie) oparte na określeniu 10-letniego prawdopodobieństwa wystąpienia epizodów wieńcowych. Prawdopodobieństwo w grupie wysokiego ryzyka wynosi $>20\%$, w grupie średniego ryzyka $10\text{--}20\%$ i $<10\%$ w grupie najniższego ryzyka. Rekomen-

dacje obejmują wskazówki dotyczące stylu życia. Podkreślają potrzebę rzucenia palenia papierosów, zwiększenia aktywności fizycznej (30 min energicznego spaceru dziennie), stosowania zdrowej dla serca diety (owoce, warzywa, produkty zbożowe, ryby, nasycone kwasy tłuszczowe $<10\%$, cholesterol <300 mg/dzień) i kontroli wagi ciała (BMI 18,5–24,9). Eksperti określają również działania, zmierzające do modyfikacji czynników ryzyka. Polegają one na kontroli wartości ciśnienia tętniczego (optymalne $<120/80$), korekcji stężenia LDL-cholesterol (<100 mg/dl), TG (<150 mg/dl), HDL-cholesterol (>50 mg/dl), prawidłowej kontroli glikemii w cukrzycy.

Ogólnoświatowy ruch zainicjowany przez AHA, którego celem stało się zwiększenie świadomości o istniejącym zagrożeniu ze strony ChUK wśród kobiet i ich lekarzy, miał odzwierciedlenie również w Polsce. W latach 2003–2005 przeprowadzono wielośrodkowe badanie epidemiologiczne WOBASZ [13], do którego włączono reprezentatywną grupę kobiet w liczbie 7 153 (53%). Częstość nadciśnienia tętniczego w badanej populacji kobiet wynosiła 33%. Analiza lipidogramu wykazała, że 64% kobiet w Polsce cierpi na hipercholesterolemię. Izolowane niskie stężenie cholesterolu HDL obserwowano u 3% badanych. Hipertriglicydemię prezentowało 2% przebadanych kobiet. W sumie dyslipidemię stwierdzono u 64% kobiet.

Zwrócenie uwagi i nagłośnienie problemu różnicy płci ma olbrzymie znaczenie również w identyfikacji zagrożenia przez same kobiety. Kontrowersyjne wyniki pracy opublikowanej w 2004 r. w *Circulation* [14] podkreślają fakt, że pomimo zwiększenia świadomości wśród kobiet, nadal zagrożenie ze strony chorób układu sercowo-naczyniowego jest przez nie niedoceniane.

Prawie połowa (46%) ankietowanych poprawnie wskazała na chorobę wieńcową jako podstawową przyczynę zgonów wśród kobiet, ale nadal 20% przypisywała główną rolę nowotworom, a 15% rakowi sutka. W porównaniu z 1997 świadomość zagrożenia ze strony ChUK wśród kobiet istotnie wzrosła (30 vs 46%), zmiana ta dotyczyła w równym stopniu kobiet młodszych <45 . roku życia, jak i kobiet powyżej 60. roku życia.

Potrzebna jest więc przemiana w świadomości kobiet i zwrócenie większej uwagi na edukację dotyczącą rozpowszechnienia chorób układu krążenia, ich symptomatologii i leczenia.

Piśmiennictwo

1. Thom T, Haase N, Rosamond W, et al. Heart disease and stroke statistics – 2006 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation* 2006; 113: e85-151.
2. Broda G. Epidemiologia chorób układu krążenia u kobiet. *Kard Pol* 2000 S2. Suppl. III 6-9.
3. Lerner D, Kannel W. Patterns of coronary heart disease morbidity and mortality in the sexes: a 26-year follow-up of the Framingham population. *Am Heart J* 1986; 111: 383-90.
4. Lonn E, Roccaforte R, Yi Q, et al. Effect of long-term therapy with ramipril in high-risk women. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 693-702.
5. Dahlof B, Devereux R, Kjeldsen S, et al. Losartan intervention for endpoint reduction in hypertension study (LIFE). *Lancet* 2002; 359: 995-1003.
6. Ho KK, Anderson KM, Kannel WB, et al. Survival after the onset of congestive heart failure in Framingham Heart Study subjects. *Circulation* 1993; 88: 107-15.
7. Exploring the biological contributions to human health: does sex matter? *J Womens Health Gend Based Med* 2001; 10: 433-9.
8. Harris D, Douglas P. Enrollment of women in cardiovascular clinical trials funded by the National Heart, Lung, and Blood Institute. *N Engl J Med* 2000; 343: 475-80.
9. National Institutes of Health, US Department of Health and Human Services. Monitoring Adherence to the NIH Policy on the Inclusion of Women and Minorities as Subjects in Clinical Research: Comprehensive Report (Fiscal Year 1999 & 2000 Tracking Data): Blue Report. Bethesda. National Institutes of Health; December 2002.
10. LaCroix A. Psychosocial factors and risk of coronary heart disease in women: an epidemiologic perspective. *Fertil Steril* 1994; 62 Suppl. 2 133S-139S.
11. Ridker P, Cook M, Lee I et al. Randomized trial of low-dose aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2005; 352: 1293-304.
12. AHA Evidence-Based Guidelines for Cardiovascular Disease Prevention in Women. *Circulation* 2004; 109: 672-93.
13. Wieloośrodkowe Ogólnopolskie Badanie Stanu Zdrowia Ludności – projekt WOBASZ. *Kard Pol* 2005; S4.
14. Mosca L, Ferris A, Fabunmi R, et al. Tracking women's awareness of heart disease: an American Heart Association national study. *Circulation* 2004; 109: 573-9.