

Rozdiely medzi pohlaviami vo farmakoterapii chronického srdcového zlyhávania

A. Klabník¹, J. Murín²

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

² I. interná klinika Lekárskej fakulty Univerzity Komenského a FNŠP Bratislava, Slovenská republika, prednosta doc. MUDr. Soňa Kiňová, PhD.

Súhrn: Odporúčania pre chronické srdcové zlyhávanie (SZ) odporúčajú rovnakú liečbu u mužov ako u žien. Ženy sa však od mužov významne odlišujú v mnohých aspektoch (v individuálnej odpovedi na farmakologickú liečbu, v adekvátnej preskripcii a dávkovaní liekov s dokázaným benefitom pri SZ). V budúcnosti bude azda možné uprednostniť určitú liečbu podľa pohlavia, šitú na mieru ženám. Vo všeobecnosti bol prínos liečby beta-blokátorov, ACE inhibítorov, sartanov a spironolaktónu v klinických štúdiách so SZ rovnaký, nezávislý od pohlavia. Existujú však podklady pre možnú nadradenosť sartanov nad ACE inhibítormi u žien. Liečba digoxínom môže byť spojená s vyššou mortalitou u žien (ale nie u mužov). Vedľajšie účinky ACE inhibítorov sa častejšie vyskytujú u žien. Riziko hyperkaliémie pri užívaní kandesartanu bolo vyššie u mužov. Mužov so SZ môže spironolaktón ochraňovať pred rizikom fraktúr. Ženy so SZ boli horšie liečené (menej často dostávali odporúčanú liečbu, v optimálnej dávke). Pri zohľadnení objektívnych dôvodov však rozdiely v kvalite liečby neboli zistené. Všetky uvedené rozdiely majú potenciálne široké implikácie pre rutinnú klinickú prax.

Kľúčové slová: pohlavie – ženy – zlyhanie srdca

Gender differences in pharmacotherapy of chronic heart failure

Summary: At this point, guidelines recommend the same care for patients with chronic heart failure (HF), regardless of gender. In the future, however, HF care may need to be tailored by sex, as the best way to optimize outcomes for both men and women. Because prior studies demonstrated sex-related differences in many aspects of HF care (in the appropriate use and dosing of evidence-based therapy and in the individual response to pharmacological treatment between women and men with HF). In general, benefit of beta-blockers, ACE inhibitors, angiotensin II receptor blockers (ARBs) and spironolactone in clinical trials was similar, regardless of gender. Women with HF appear to have significantly lower mortality rates on ARBs than on the more standard HF therapy (ACE inhibitors), but there was no difference in survival in men prescribed ARBs compared to ACE inhibitors. In a post hoc subgroup analysis digoxin was associated with a increased risk of death from any cause among women with HF, but not men. ACE inhibitor-induced cough was more frequent among women. The risk of hyperkalemia was increased with male gender in HF patients treated with candesartan. The use of spironolactone was inversely associated with fractures in men with CHF. Previous studies have suggested that female with HF are less likely received guideline-recommended therapies (in appropriate doses). Female patients with HF were less likely to receive certain guideline-recommended evidence-based treatments, but the influence of patient sex on delivery of these therapies was disappeared when the objective reasons for non-using of these therapies were taken into account. These sex differences could have potential widespread implications for routine heart failure care.

Key words: gender – sex – female – women – heart failure

Úvod

Kardiovaskulárne ochorenia u žien sú často podceňované. Ženy so srdcovým zlyháváním (SZ) sa od mužov významne odlišujú v mnohých aspektoch (v epidemiológii, morbidite a mortalite, v diagnostike, etiológii a rizikových faktoroch, komorbiditách), podobne aj v individuálnej odpovedi na farmakologickú liečbu, či v adekvátnej preskripcii a dávkovaní liekov s dokázaným benefitom. V zahraničí sa odborníci venujú špecifikám rozdielov medzi pohlaviami už niekoľko rokov, prehľadový článok zaoberajúci sa touto problematikou u nás chýba.

Beta-blokátory

Iba 4 beta-blokátory (BB) majú schválenú indikáciu na liečbu SZ – bisoprolol, karvedilol, metoprolol sukcinát v retardovanej forme a nebivolol [1]. Pri liečbe karvedilolom sa veľkosť redukcie mortality nelíšila v závislosti od pohlavia (pomer rizika – hazard ratio – HR 0,65) [2]. V štúdii SENIORS bolo zaradených najviac žien (37%), zistil sa nesignifikantný ($p = 0,11$) trend k väčšiemu efektu nebivololu u žien ako u mužov: počet príhod bol u žien liečených nebivololom nižší v porovnaní s placebovou skupinou u žien (15,5%

vs 21,8%, HR 0,72, 95% CI 0,55–0,93) aj u mužov (23,5% vs 25,2%, HR 0,93, 95% CI 0,78–1,11) [3]. Bisoprolol bol účinnejší v redukcii mortality u žien (HR 0,52) ako u mužov (HR 0,71). Ženy liečené bisoprololom v štúdii CIBIS II mali aj po adjustácii na vstupné odlišnosti signifikantne ($p = 0,003$) o 36% nižšiu celkovú mortalitu v porovnaní s mužmi (10% vs 16%, HR 0,64; 95% CI 0,47–0,86) počas priemerného 1,3-ročného sledovania. Ženy mali v porovnaní s mužmi tiež o 39% nižšiu kardiovaskulárnu mortalitu (7% vs 11%, HR 0,64; 95%

CI 0,45–0,91, $p = 0,003$) a o 70 % znížené úmrtia v dôsledku zlyhania srdca ako pumpy (1% vs 9%, HR 0,3; 95% CI 0,13–0,70, $p = 0,005$) [4]. Kaplan-Meierova analýza prežívania odhalila signifikantnú redukciu celkovej mortality u žien liečených bisoprololom v porovnaní s mužmi (6% vs 12%, $p = 0,01$), ale nie u žien liečených placebom (13% vs 18%, $p = 0,10$). Avšak tento rozdiel viazaný na pohlavie a liečbu BB nebol signifikantný pri multivariantnej analýze, čo ukazuje, že bez ohľadu na liečbu BB je ženské pohlavie nezávislým prediktorom prežívania pacientov so SZ.

V podskupinovej analýze štúdie MERIT-HF sa ukázalo, že signifikantná redukcia celkovej mortality sa dosiahla iba u mužov liečených metoprololom v porovnaní s placebom (HR 0,61, 7,4% vs 11,8%), ale nie u žien (HR 0,92, 6,9% vs 7,4%, $p = \text{ns}$) [5]. Ale v „post hoc“ analýze tejto štúdie redukoval metoprolol aj u žien kombinovaný ukazovateľ (mortalita/hospitalizácie zo všetkých príčin) o 21% (čas do prvej príhody: 137 vs 164, $p = 0,044$). U žien sa nedosiahla signifikantná redukcia mortality zo všetkých príčin (6,9% vs 7,4%, $p = \text{ns}$), ale signifikantná redukcia hospitalizácií zo všetkých príčin o 19% (209 vs 252 hospitalizácií, $p = 0,044$) [6].

ACE inhibítory

Podľa literatúry môže byť prínos ACE inhibítorov (ACEi) u žien so SZ kontroverzný [7]. V štúdií CONSENSUS-1 bolo randomizovaných iba 253 pacientov, z toho bolo iba 75 žien (30%). V tejto štúdií redukoval enalapril signifikantne ($p < 0,001$) 6-mesačnú mortalitu u mužov o 51%, ale u žien ne-signifikantne iba o 6%. Podobne mal enalapril väčší benefit u mužov aj v štúdií SOLVD. Avšak tieto štúdie mali malý počet žien a neboli dizajnované na skúmanie benefitu samostatne pre ženy a mužov. V štúdií TRACE bol trandolapril efektívnejší u mužov v znižovaní relatívneho rizika smrti (0,75 vs 0,90). V štúdií SAVE sa redukovalo riziko úmr-

tia iba o 2% u žien a u mužov až o 22%, avšak po adjustácii (hlavne na vek) bolo riziko podobné u oboch pohlaví (19% a 21%). Podobne aj v databáze z rutinnej klinickej praxe sa ukázal signifikantný benefit ACEi nezávisle od pohlavia (HR u žien 0,80, u mužov 0,71) [8].

V meta-analýze 30 randomizovaných štúdií sa liečbou ACEi dosiahla redukcia celkovej mortality a/alebo hospitalizácií u mužov o 37% (pomer pravdepodobností – odds ratio – OR 0,63, 95% CI 0,55–0,73; 22,9% vs 33,2% porovnaním ACEi s kontrolnou skupinou), ale u žien iba o 22%, pričom konfidenčné intervaly u žien presahovali aj nulový prínos (OR 0,78, 95% CI 0,59–1,09; 20,2% vs 29,5% u ACEi v porovnaní s kontrolnou skupinou). Vysvetlením je skôr menšie zastúpenie žien v týchto štúdiách (1 587 žien a 5 399 mužov) a nemalo by sa to považovať za dôkaz menšieho prínosu ACEi u žien. V znížení celkovej mortality boli ACEi podobne účinné u mužov (16,5% vs 22,7%, OR 0,76, 95% CI 0,65–0,88, redukcia o 24%) aj u žien (13,4% vs 20,1%, OR 0,79, 95% CI 0,59–1,06, redukcia o 21%) [9].

U žien sa častejšie vyskytujú nežiaduce účinky ACEi. Perzistujúci dráždivý kašeľ je hlavným nežiaducim účinkom ACEi, ktorý si vyžaduje prerušenie liečby ACEi a prechod na liečbu sartanom. Kašeľ indukovaný ACEi sa vyskytuje u 5–10% pacientov, častejšie u žien a v ázijskom etniku. Kašeľ môže byť aj prejavom pľúcnej kongescie pri SZ, nie je závislý od dávky. Vysvetlením častejšieho výskytu kašľa indukovaného ACEi u žien môže byť relatívne väčšia priemerná dávka ACEi prepočítaná na menšiu hmotnosť u žien (v mg/kg) a väčšia senzitivita kašľového reflexu u žien [10,11].

Signifikantne ($p < 0,01$) vyššia incidencia kašľa indukovaného ACEi bola v triede NYHA I (25%) a II (29%) ako v triede III (4,1%) alebo IV (0%). V štúdií CONSENSUS neprerušil liečbu enalaprilom žiaden pacient (NYHA IV) v dôsledku vzniku kašľa, ale v štúdií SOLVD (NYHA I) bola incidencia

kašľa indukovaného enalaprilom 5%, u 3,3% pacientov si vyžadovala prerušenie liečby [12].

Sartany, blokátory angiotenzínových receptorov AT₁

Štandardnou neurohormonálnou liečbou SZ je kombinácia ACEi a BB v optimálnej dávke. Indikácie sartanov sú podobné s indikáciami ACEi. Keďže neexistujú dôkazy o superiorite sartanov pri systolickom SZ, sú liekom voľby iba pri intolerancii ACEi.

V podskupinovej analýze štúdie ELITE-II sa nenašiel rozdiel v účinnosti losartanu medzi pohlaviami (HR 1,12 u 2 185 mužov, HR 1,14 u 967 žien), avšak bol zaradený malý počet žien a konfidenčné intervaly presahovali nulový prínos u oboch pohlaví [13]. Podobne v štúdií Val-HeFT sa ukázal rovnaký prínos liečby valsartanom u žien ako u mužov [14].

V programe CHARM u 7 599 pacientov so SZ liečených kandesartanom (titrovaným do dávky 32 mg/deň) počas 3,2-ročného sledovania mali riziko klinicky relevantnej hyperkaliémie častejšie muži v porovnaní so ženami (3,9% vs 2,7%, OR 1,4, 95% CI 1,1–2,0, $p = 0,007$), pacienti starší ≥ 75 rokov, pacienti s diabetom mellitus, so zvýšenou plazmatickou hladinou kreatinínu a kália ($> 2,0$ mg/dl, resp. 5,0 mmol/l) a pacienti už liečení ACEi alebo spironolaktómom. Pred, resp. po adjustácii na vstupnú hodnotu kália a kreatinínu (u 7 599, resp. v podskupine 2 675 pacientov) bolo, resp. nebolo zvýšené riziko hyperkaliémie u mužov signifikantné (HR 1,4, resp. HR 1,3, $p < 0,05$, resp. ns) [15].

Panuje všeobecná zhoda v tom, že pri SZ sú ACEi preferovanou liečbou pred sartanmi (sartany sú indikované u pacientov so SZ, ktorí netolerujú liečbu ACEi a/alebo BB). Existujú však podklady pre možnú nadradenosť sartanov nad ACEi u žien [16].

V retrospektívnej analýze observačnej databázy u 10 223 žien (z toho 8 627 bolo liečených ACEi a 1 596 sartanmi) a 9 475 mužov (z toho 8 484 bolo

na ACEi a 991 na sartanoch) so SZ prepustených z nemocnice mali muži liečení ACEi lepšie prežívanie (čas do úmrtia zo všetkých príčin) ako muži užívajúci sartany (log-rank test $p = 0,015$), avšak po adjustácii sa nezistil žiadny rozdiel v prežívaní medzi ACEi a sartanmi u mužov (HR 1,10, 95% CI 0,95–1,30, $p = 0,21$). Pri analýze podľa prítomnosti hypertenzie (v tejto kohorte sa vyskytovala hypertenzia častejšie u žien ako u mužov, 50,1% vs 33,1%) sa zistilo, že u mužov s hypertenziou pri SZ by mohli byť ACEi nadradené sartanom, pretože u mužov bez hypertenzie bola liečba sartanmi spojená s horším prežívaním v porovnaní s ACEi (HR 1,20, 95% CI 1,01–1,43, $p < 0,03$) a u hypertenzných mužov boli sartany porovnateľné s ACEi (HR 0,86, 95% CI 0,64–1,15) [16].

Na druhej strane mali ženy liečené sartanmi signifikantne ($p < 0,0001$) lepšie prežívanie ako ženy užívajúce ACEi (HR 0,69, 95% CI 0,59–0,80), aj po adjustácii na mnohé parametre. U žien nezávisela nadradenosť sartanov nad ACEi ani od prítomnosti hypertenzie: HR 0,65 u hypertenzných žien (95% CI 0,52–0,80, $p < 0,0001$) a HR 0,72 u žien bez hypertenzie (95% CI 0,59–0,90, $p < 0,002$) [16].

Plauzibilnou hypotézou na vysvetlenie týchto rozdielov medzi pohlaviami môže byť genetický polymorfizmus génu pre angiotenzín-konvertujúci enzým 2 (ACE2), ktorý je lokalizovaný na chromozóme X. Avšak v súčasnosti nie je presne známa úloha ACE2 in vivo a jeho dosah na odlišnú odpoveď sartanov a ACEi u žien a mužov so SZ. ACEi síce neblokujú enzymatickú aktivitu ACE2 v srdci, ale zvyšujú génovú expresiu ACE2 v srdci a plazmatickú hladinu angiotenzín-(1-7). Sartany zvyšujú aj enzymatickú aktivitu ACE2 v srdci, teda benefit sartanov môže byť aspoň čiastočne sprostredkovaný ACE2 [17]. Up-regulácia ACE2 sa dokázala pri liečbe sartanmi [18], aj pri samotnom SZ [19], ale niektorí autori popierajú významnejšiu úlohu ACE2 u ľudí [20]. ACE2 má protichodné funkcie v porovnaní s ACE:

ACE2 premieňa angiotenzín II na angiotenzín-(1-7), ktorý má priaznivé vazodilatačné a antiproliferatívne účinky. Blokáda ACE2 vedie k zvýšeniu hladiny angiotenzínu II a dokonca k vzniku kardiomyopatie u ACE2-knockoutovaných myší [21].

Pred doporučením rutínnej preskripcie sartanov u žien (preferenčne pred ACEi) musia byť tieto výsledky potvrdené v prospektívnej randomizovanej klinickej štúdií. Pretože aj napriek rozsiahlej adjustácii zostávajú limitáciou všetkých observačných štúdií skryté, reziduálne skreslenia, ktoré môžu byť zodpovedné za zistené rozdiely medzi pohlaviami. K chybným záverom môže prispievať krátka doba sledovania (iba 2–3 roky) a relatívne malý počet pacientov liečených sartanmi (2 587) v porovnaní s ACEi (17 111). Nedá sa tiež vylúčiť, že zistené výsledky sú skôr markerom lepšej kontroly krvného tlaku u žien liečených sartanmi ako u žien na ACEi, pretože v tejto kohorte boli častejšie liečené kalciovými antagonistami (35% vs 26,8%). Nemožno vylúčiť ani skresľujúci vplyv etiológie SZ na získané výsledky: ženy liečené sartanmi mali v tejto kohorte častejšie hypertenziu (54,4% vs 45,7%) a menej často prekonaný infarkt myokardu (IM, 17,4% vs 20,3%) ako ženy na ACEi [16,22].

Digoxín a furosemid

Digoxín je najstarším liekom používaným pri SZ. Rathore et al svojou „post-hoc“ analýzou DIG štúdie podnietili diskusiu o kontroverznom postavení digoxínu u žien, pretože liečba digoxínom bola spojená s vyššou mortalitou u žien ako v placebovej skupine (33,1% vs 28,9%, HR 1,23; 95% CI 1,02–1,47), u mužov digoxín znižoval mortalitu z kardiovaskulárnych príčin [23]. Dodatočné retrospektívne analýzy tejto štúdie však ukázali, že zvýšená mortalita bola pri sérovej koncentrácii digoxínu $\geq 1,2$ ng/ml (HR 1,33), nezávisle od pohlavia, pri sérovej koncentrácii 0,5–0,9 ng/ml nebola zistená vyššia mortalita u žien (HR 0,8) [24,25]. Ani analýza SOLVD štúdie neukázala

rozdiel v mortalite medzi mužmi a ženami pri liečbe digoxínom [26].

Blaustein et al sa pokúsil vysvetliť proarytmogénny účinok digoxínu u žien nižším počtom aktívnych Na^+ púmp, ktoré môžu predisponovať pacientov so SZ k fatálnym arytmiám [27]. V podskupinovej analýze štúdie HERS mali ženy zvýšenú incidenciu kardiovaskulárnych príhod, iba ak užívali súčasne s digoxínom aj hormonálnu substitučnú liečbu v sekundárnej prevencii kardiovaskulárnych ochorení [28].

Digoxín má stále svoje dôležité miesto v symptomatickej liečbe SZ pri správnej indikácii a správnom dávkovaní, ktoré musí byť starostlivo individuálne prispôbené hlavne s ohľadom na vek, telesnú hmotnosť a renálne funkcie. Za správnu dávku považujeme 0,125 mg pre väčšinu pacientov, aby sa udržala optimálna plazmatická koncentrácia digoxínu v rozmedzí 0,5–0,9 mg/l (0,65 až 1,15 nmol/l). Digoxín je však aj na Slovensku bežne predpisovaný u starších ľudí vo vyšších dávkach, hoci sa to považuje za potenciálne nesprávne [29].

V multivariantnej analýze pacientov so SZ liečených furosemidom (162 žien a 200 mužov) sa zvýšené riziko 5-ročnej mortality dokázalo iba u žien užívajúcich minimálne 80 mg furosemidu denne ($p = 0,02$) [30]. Tieto údaje sú konzistentné s vyšším výskytom hypomagnezémie a deficitu tiamínu indukovaného diuretikami u žien v porovnaní s mužmi [31,32].

Antagonisty aldosterónu a iné liekové skupiny

Spironolaktón sa používal vo vysokej dávke ako diuretikum šetriace kálium (naďalej v liečbe ascitu pri cirhóze pečene). Až na základe štúdie RALES (redukoval mortalitu o 30% v porovnaní s placebom) sa používa v nižšej dávke (25–50 mg denne, ktorá je dostatočná na kardioprotekciu), ale iba u pacientov so systolickým SZ ($\text{EF} < 35\%$), v triede NYHA III–IV, liečených ACEi [1].

Retrospektívnou analýzou RALES štúdie sa nezistil rozdiel medzi pohlaviami v redukcii rizika úmrtia (30%

u mužov, 29% u žien) [33]. Avšak v štúdií EPHEsus s eplerenónom bola relatívna redukcia úmrtia alebo hospitalizácií z kardiovaskulárnych príčin 17% u žien a 25% u mužov [34].

Mužov so SZ môže spironolaktón ochraňovať pred rizikom fraktúr [35]. Identifikovalo sa 167 novovzniknutých netraumatických fraktúr u 4 735 mužov so SZ, po adjustácii na kovariáty a pri párovaní v pomere 1 : 4 podľa veku a rasy s 668 kontrolnými subjektmi bez fraktúr bol spironolaktón v priemernej dávke 25 mg/deň inverzne asociovaný s rizikom všetkých fraktúr (znižoval riziko fraktúr o 40%, OR 0,575, 95% CI 0,346–0,955, $p = 0,0324$). Jeho vplyv sa neanalyzoval u žien, ale u mužov nechránil spironolaktón pred vznikom fraktúr typických pre postmenopauzálnu ženu (krčka femuru, zápästia, stavcov chrčtica).

Pri aplikácii výsledkov štúdie RALES do rutínnej praxe je nutné mať na pamäti prísne inklúzne a exklúzne kritériá: boli vylúčení pacienti so zvýšenou hladinou kaliémie ($> 5,0$ mmol/l) a závažnejšou renálnou dysfunkciou (kreatinín > 221 μ mol/l, ale medián vstupného plazmatického kreatinínu bol iba 106 μ mol/l) – teda riziko hyperkaliémie a zhoršenia renálnych funkcií bolo v tejto prísne selektovanej populácii nízke. Po publikácii výsledkov štúdie RALES sa zistil výrazne častejší vznik hyperkaliémie u pacientov so SZ v rutínnej klinickej praxi, u 25% mužov v porovnaní s iba 2% prípadov hlásených v štúdií RALES [36].

Retrospektívnou analýzou nevhodného používania spironolaktónu u 104 mužov (neanalyzovali sa ženy) sa preukázalo, že pred nasadením spironolaktónu iba 54,8% mužov splnilo vstupné kritérium EF $< 35\%$, iba 25,6% mužov bolo zaradených do NYHA triedy III–IV (u 65,4% sa nevykonala klasifikácia podľa NYHA), iba 79,8% mužov bolo liečených ACEi. Priemerná denná dávka spironolaktónu bola tiež oveľa vyššia ako v štúdií RALES ($40,7 \pm 3,1$ mg vs 26 mg) [37].

Hyperkaliémia v štúdií RALES bola zriedkavá aj vďaka častému a dôsled-

nému monitorovaniu laboratórnych parametrov (4., 8. a 12. týždeň od iniciácie liečby a následne každé 3 mesiace počas 1 roka). V rutínnej praxi sa iba u 34% pacientov počas 3 mesiacov od iniciácie liečby spironolaktónom vykonala kontrola sérového kália alebo kreatinínu (u 14% sa nedostavili pacienti na odber krvi). Z 551 pacientov (u ktorých sa tieto parametre stanovili) sa v 15% vyvinula hyperkaliémia ($\geq 5,5$ mmol/l) [38].

Prehľadne boli spracované rozdiely vo farmakoterapii iných liekových skupín (statíny, antitrombotické lieky a pod.) pri kardiovaskulárnych ochoreniach u žien vo viacerých článkoch [39].

Adekvátnosť preskripcie a dávkovania liekov u žien s chronickým srdcovým zlyháváním

Viaceré štúdie ukázali, že ženy so SZ sú horšie liečené ako muži: aj po adjustácii dostávali ženy menej často ACEi (OR 0,72; 95% CI 0,61–0,86) aj BB (OR 0,76; 95% CI 0,65–0,89) [40]. V klinickom prieskume IMPROVEMENT-HF nebol rozdiel v preskripcii ACEi medzi mužmi a ženami (obe 69%), ale BB signifikantne menej často dostávali ženy (27% vs 33%, $p < 0,001$) [41]. Retrospektívny prieskum 9 387 hospitalizácií pre SZ od októbra roku 2005 do marca roku 2006 v Anglicku odhalil, že ženy boli pri prepustení signifikantne ($p < 0,001$) menej liečené ACEi alebo sartanmi (66,5% vs 73,4%), BB (31,3% vs 37,5%) a spironolaktónom (23,4% vs 30,1%) v porovnaní s mužmi [42].

V prospektívnom sledovaní 799 konzekutívnych pacientov (389 bolo žien) prijatých s prvou epizódou SZ v regióne Francúzska (Somme) v priebehu roka 2000 sa preskripcia liekov pri prepustení signifikantne nelíšila medzi ženami a mužmi [43].

Baumhäkel et al v observačnej analýze 1 857 konzekutívnych pacientov hospitalizovaných pre SZ (47,4% boli ženy) analyzovali vplyv pohla-

via pacientov a lekárov na kvalitu liečby SZ. Zistili, že napriek porovnateľným vstupným charakteristikám medzi pohlaviami bolo použitie ACEi alebo sartanov signifikantne vyššie u mužov v porovnaní so ženami so SZ ($p = 0,021$), aj odporúčané dávkovanie ACEi/sartanov malo tendenciu byť vyššie u mužov so SZ ($p = 0,058$). U mužov so SZ bol sklon k častejšiemu použitiu BB ($p = 0,075$) v signifikantne vyšších dávkach ($p = 0,021$) v porovnaní so ženami so SZ. Použitie BB bolo najvyššie u mužov so SZ, ktorí boli liečení lekárkami v porovnaní so ženami liečenými lekármi ($p = 0,003$) alebo lekárkami ($p = 0,02$). Dávkovanie BB (percento pacientov, ktorí boli liečení minimálne 75% odporúčanej dávky) bolo najnižšie u žien so SZ liečenými lekármi ako u mužov so SZ liečenými lekárkami ($p = 0,03$) [44].

Vo všeobecnosti možno konštatovať, že nezistili signifikantné rozdiely v liečbe u žien alebo mužov so SZ, ktorí boli liečení lekárkami (ženami), avšak lekári (muži) používali signifikantne menej ACEi/sartany a BB u žien so SZ. V multivariačnej analýze aj po adjustácii zostalo pohlavie lekárov ($p = 0,004$) aj pacientov ($p = 0,037$) nezávislým prediktorom užívania BB (p pre interakciu medzi pohlavím pacientov a lekárov 0,016) [44].

V prospektívnom národnom registri v USA (IMPROVE HF) bolo zaradených 15 381 ambulantných pacientov so systolickým SZ (28,9% tvorili ženy). Yancy et al hodnotili vplyv pohlavia a veku na kvalitu liečby SZ pomocou štandardných markerov kvality (boli vylúčení pacienti, ktorí mali kontraindikácie, intoleranciu alebo iný dokumentovaný dôvod pre nepochybné danej liečby). Nezistili signifikantné rozdiely v preskripcii ACEi alebo sartanov v závislosti od pohlavia (boli predpísané u 79,8% mužov a u 78,9% žien, $p = 0,214$), ani v preskripcii BB (85,5% u mužov vs 86,1% u žien, $p = 0,365$), či spironolaktónu (35,4% vs 37,9%, $p = 0,243$). Signifikantne častejšie sa použila iba antiko-

agulačná liečba u mužov porovnaním so ženami (70,9 % vs 64,8 % u žien, $p < 0,001$) [45].

V registri IMPROVE HF zahrňajúcich 48 612 hospitalizovaných pacientov so SZ dostávali ženy vo všeobecnosti podobnú liečbu v porovnaní s mužmi (nenašli sa rozdiely medzi pohlaviami v „adekvátnom“ použití ACEi/sartanov alebo BB). Avšak všetky lieky odporúčané v smerniciach pre SZ boli menej často predpisované pri demite u pacientov ≥ 75 rokov, aj keď nemali kontraindikácie alebo intoleranciu pre danú liečbu [46].

V našom súbore sme nedokázali žiadne rozdiely medzi pohlaviami pri štandardných markeroch kvality ACEi, ale muži signifikantne ($p < 0,05$) častejšie dostávali BB („BB Rx“: 78 % vs 69 %) aj BB v cieľových dávkach („BB target“: 31 % vs 23 %). Avšak nové markery kvality pre BB, ktoré zohľadňujú objektívne dôvody pre nepoužitie daného lieku, boli porovnateľné u oboch pohlaví („BB use“: 99 % vs 97 %, „BB dose“: 92 % vs 90 %). Teda pri hodnotení použitím nových markerov kvality sme medzi mužmi a ženami so SZ nenašli rozdiely v kvalite liečby ACEi ani BB [47–49].

Záver

Ženy so SZ sa odlišujú od mužov v mnohých aspektoch. Do klinických štúdií bol zaradený relatívne malý počet žien (ženy sú „under-represented“), ženy menej často dostávali odporúčanú liečbu („under-treated“). Tieto rozdiely môžu mať široké implikácie pre rutinnú klinickú prax, najmä v oblasti liečby. Avšak mnohé závery dostupné z literatúry majú len limitovaný dosah na klinickú prax pre inkonzistentné výsledky (v dôsledku metodologických obmedzení ako ne-reprezentatívna vzorka súboru, limitovaná doba sledovania veľkosť súboru a pod.), ktoré môžu lekárov skôr popliesť. Narastajúci záujem vedcov o túto dôležitú oblasť by mohol priniesť zaujímavé výsledky z výskumu zameraného na špecifiká žien so SZ.

V súčasnosti je najlepším postupom snaha o dosiahnutie „rovnosti“ medzi ženami a mužmi, pretože pokiaľ nám prospektívne štúdie neumožnia podľa pohlavia odporúčať odlišnú liečbu, musia ženy so SZ dostávať rovnakú liečbu ako muži (a je potrebné odstrániť rozdiely v dostupnosti a kvalite poskytovanej starostlivosti). V budúcnosti bude azda možné uprednostniť určitú liečbu podľa pohlavia, šitú na mieru ženám.

Analogicky k certifikátu „Baby Friendly Hospital“ (Nemocnica priateľská k deťom) možno byť aj „Women Friendly“. Popri tomto snažení sa o zlepšenie manažmentu „zanedbávaných“ žien nemožno zabúdať ani na zdravie mužov (www.emhf.org).

Literatúra

1. 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.
2. Packer M, Bristow MR, Cohn JN et al. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. U.S. Carvedilol Heart Failure Study Group. *N Engl J Med* 1996; 334: 1349–1355.
3. Flather MD, Shibata MC, Coats AJ et al. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). *Eur Heart J* 2005; 26: 215–225.
4. Simon T, Mary-Krause M, Funck-Brentano C et al. Sex differences in the prognosis of congestive heart failure: results from the Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS II). *Circulation* 2001; 103: 375–380.
5. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet* 1999; 353: 2001–2007.
6. Ghali JK, Piña IL, Gottlieb SS et al. Metoprolol CR/XL in female patients with heart failure: analysis of the experience in Metoprolol Extended-Release Randomized Intervention Trial in Heart Failure (MERIT-HF). *Circulation* 2002; 105: 1585–1591.

7. Mezu U, Bott-Silverman C, Hsieh E. Heart failure in women is different than in men; should treatment be different? *Cleve Clin J Med* 2007; 74: 423–435.
8. Keyhan G, Chen SF, Pilote L. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and survival in women and men with heart failure. *Eur J Heart Fail* 2007; 9: 594–601.
9. Garg R, Yusuf S. Collaborative Group on ACE inhibitor Trials. Overview of randomized trials of angiotensin converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in heart failure. *JAMA* 1995; 273: 1450–1456.
10. López-Sendón J, Swedberg K, McMurray J et al. Expert consensus document on angiotensin converting enzyme inhibitors in cardiovascular disease. The Task Force on ACE-inhibitors of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2004; 25: 1454–1470.
11. Dicpinigaitis PV, Allusson VR, Baldanti A et al. Ethnic and gender differences in cough reflex sensitivity. *Respiration* 2001; 68: 480–482.
12. Sadanaga T, Yoshimura M, Sakamoto T et al. Enalapril-induced cough is associated with non-severe heart failure. *Int J Cardiol* 2009; 135: 275–276.
13. Pitt B, Poole-Wilson PA, Segal R et al. Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomised trial – the Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II. *Lancet* 2000; 355: 1582–1587.
14. Majahalme SK, Baruch L, Akin N et al. Val-HeFT Study Investigators. Comparison of treatment benefit and outcome in women versus men with chronic heart failure (from the Valsartan Heart Failure Trial). *Am J Cardiol* 2005; 95: 529–532.
15. Desai AS, Swedberg K, McMurray JJ et al. Incidence and predictors of hyperkalemia in patients with heart failure: an analysis of the CHARM program. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 1959–1966.
16. Hudson M, Rahme E, Behloul H et al. Sex differences in the effectiveness of angiotensin receptor blockers and angiotensin converting enzyme inhibitors in patients with congestive heart failure – a population study. *Eur J Heart Fail* 2007; 9: 602–609.
17. Ferrario CM, Jessup J, Chappell MC et al. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibition and angiotensin II receptor blockers on cardiac angiotensin-converting enzyme 2. *Circulation* 2005; 111: 2605–2610.
18. Ishiyama Y, Gallagher PE, Averill DB et al. Upregulation of angiotensin-converting enzyme 2 after myocardial infarction by blockade of angiotensin II receptors. *Hypertension* 2004; 43: 970–976.
19. Zisman LS, Keller RS, Weaver B et al. Increased angiotensin-(1-7)-forming activity in failing human heart ventricles: evidence

for upregulation of the angiotensin-converting enzyme homologue ACE2. *Circulation* 2003; 108: 1707–1712.

20. Campbell DJ, Zeitz CJ, Esler MD et al. Evidence against a major role for angiotensin converting enzyme-related carboxypeptidase (ACE2) in angiotensin peptide metabolism in the human coronary circulation. *J Hypertens* 2004; 22: 1971–1976.

21. Crackower MA, Sarao R, Oudit GY et al. Angiotensin-converting enzyme 2 is an essential regulator of heart function. *Nature* 2002; 417: 822–828.

22. Strauss MH, Hall A. RAS blockers: does sex matter? *Eur J Heart Fail* 2007; 9: 963–964.

23. Rathore SS, Wang Y, Krumholz HM. Sex-based differences in the effect of digoxin for the treatment of heart failure. *N Engl J Med* 2002; 347: 1403–1411.

24. Ahmed A, Rich MW, Love TE et al. Digoxin and reduction in mortality and hospitalization in heart failure: a comprehensive post hoc analysis of the DIG trial. *Eur Heart J* 2006; 27: 178–186.

25. Ahmed A, Pitt B, Rahimtoola SH et al. Effects of digoxin at low serum concentrations on mortality and hospitalization in heart failure: A propensity-matched study of the DIG trial. *Int J Cardiol* 2008; 123: 138–146.

26. Domanski M, Fleg J, Bristow M et al. The effect of gender on outcome in digitalis-treated heart failure patients. *J Card Fail* 2005; 11: 83–86.

27. Blaustein MP, Robinson SW, Gottlieb SS et al. Sex, digitalis, and the sodium pump. *Mol Interv* 2003; 3: 68–72.

28. Furberg CD, Vittinghoff E, Davidson M et al. Subgroup interactions in the Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study: lessons learned. *Circulation* 2002; 105: 917–922.

29. Wawruch M, Fialova D, Zikavska M et al. Factors influencing the use of potentially inappropriate medication in older patients in Slovakia. *J Clin Pharm Ther* 2008; 33: 381–392.

30. Cohen N, Ilgiyaev E, Almozni-Sarafian D et al. Sex-related bedside clinical variables associated with survival of older inpatients with heart failure. *Eur J Heart Fail* 2004; 6: 781–786.

31. Cohen N, Almozni-Sarafian D, Zaidenstein R et al. Serum magnesium aberrations in furosemide treated patients with congestive heart failure: pathophysiological correlates and prognostic evaluation. *Heart* 2003; 89: 411–416.

32. Zenuk C, Healey J, Donnelly J et al. Thiamine deficiency in congestive heart failure patients receiving long term furosemide therapy. *Can J Clin Pharmacol* 2003; 10: 184–188.

33. Pitt B, Zannad F, Remme WJ et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study investigators. *N Engl J Med* 1999; 341: 709–717.

34. Pitt B, Remme W, Zannad F et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003; 348: 1309–1321.

35. Weber KT, Carbone LD, Cross JD et al. Fracture risk in men with congestive heart failure risk reduction with spironolactone. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 135–138.

36. Juurlink DN, Mamdani MM, Lee DS et al. Rates of hyperkalemia after publication of the Randomized Aldactone Evaluation Study. *N Engl J Med* 2004; 351: 543–551.

37. Bozkurt B, Agoston I, Knowlton A. Complications of inappropriate use of spironolactone in heart failure: when an old medicine spirals out of new guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 211–214.

38. Shah KB, Rao K, Sawyer R. The adequacy of laboratory monitoring in patients treated with spironolactone for congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 845–849.

39. Jochmann N, Stangl K, Garbe E et al. Female-specific aspects in the pharmacotherapy of chronic cardiovascular diseases. *Eur Heart J* 2005; 26: 1585–1595.

40. Lenzen MJ, Rosengren A, Scholte op Reimer WJ. Management of patients with heart failure in clinical practice: differences between men and women. *Heart* 2008; 94: e10.

41. Widimský J, Lánska V, Magulová D et al. Průzkum stavu aktuální praxe diagnostiky a léčby srdečního selhání v ordinacích všeobecných lékařů v České a Slovenské republice v roce 1999 (2. část programu IM-

PROVEMENT of HF). *Cor Vasa* 2001; 54: 345–352.

42. Nicol ED, Fittall B, Roughton M et al. NHS heart failure survey: a survey of acute heart failure admissions in England, Wales and Northern Ireland. *Heart* 2008; 94: 172–177.

43. Baumhäkel M, Müller U, Böhm M. Influence of gender of physicians and patients on guideline-recommended treatment of chronic heart failure in a cross-sectional study. *Eur J Heart Fail* 2009; 11: 299–303.

44. Rusinaru D, Mahjoub H, Goissen T et al. Clinical features and prognosis of heart failure in women. A 5-year prospective study. *Int J Cardiol* 2009; 133: 327–335.

45. 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.

46. 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.

47. Klabník A, Košteck M, Murín J. Sú ženy s chronickým kardiálnym zlyháváním diskriminované? IV. tatranské kardiologické dni, Štrbské Pleso, 2.–5. marec 2008 (1. miesto v posterovej sekcii). *Cardiol* 2008; 17: K/C54 (Abstract).

48. Klabník A, Košteck M, Murín J. Gender differences in clinical profile, new quality markers and in-hospital mortality of chronic heart failure. 16th Alpe Adria Cardiology Congress, Portorose, Slovenia, June 5–7, 2008 (invited lecture). *Slovenska Kardiologija* 2008; 5 (Suppl 1): 8 (Abstract).

49. Klabník A, Košteck M, Murín J. Women and chronic heart failure – our initial experiences. Den mladých kardiologů 2008; Hradec Králové, 11. 6. 2008 (lecture). *Cor Vasa* 2008; 50: K122 (Abstract).

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

Doručeno do redakce: 5. 6. 2009
Přijato po recenzi: 23. 7. 2009

www.csnn.eu