

Akutní infarkt myokardu u žen

T. Janota

Klíčová slova

akutní infarkt myokardu – ženy

Souhrn

Akutní infarkt myokardu (AIM) patří u žen stejně jako u mužů mezi nejčastější příčiny smrti. U žen se však především díky antiaterosklerotickému působení vyšších hladin estrogenů v premenopauzálním období vyskytuje až ve vyšším věku. Ženy s AIM jsou proto starší a polymorbidnější. Častěji mají hypertenzi, diabetes mellitus, hyperlipidemii a srdeční selhání. Častěji u nich AIM nemá typické projevy a častěji je příčinou jejich obtíží koronární spasmus. Odlišná vegetativní reaktivita se manifestuje také výraznější a častější vagovou reakcí s hypotenzí a bradykardií. Ženy později přicházejí do nemocnice. Jsou léčeny méně invazivně a s většími komplikacemi. Po adjustaci na věk je ale patrná jenom větší časná, především hospitalizační mortalita, a to zejména u mladších žen. Ženy méně profitují z chirurgické revaskularizace. Přínos trombolytické a angioplastické léčby je po adjustaci na věk a další proměnné podobný jako u mužů.

Keywords

acute myocardial infarction – women

Summary

Acute myocardial infarction in women. Acute myocardial infarction (AMI) is one of the most frequent causes of death in women as well as in men. However, thanks to the delaying effects of estrogens before menopause on atherosclerosis development of AMI is most prevalent in higher age groups than in men. Women with AMI are therefore older and suffer from a wider range of comorbidities like hypertension, diabetes, hyperlipidaemias and heart failure. Frequently, AMI in women lacks the typical textbook signs and symptoms, and coronary artery spasm plays larger role in aetiology of AMI. Different vegetative responses in women predispose to more marked and more frequent vagotonic reaction with hypotension and bradycardia. Women also seek medical attention later in the course of the illness. They are treated with less invasive methods and with higher rate of complications. However, after adjusting for age, women show only higher early mortality, especially in-hospital and in younger women. Women profit less from surgical revascularisation. The effects of thrombolytic and angioplastic treatments are similar to men after adjusting for age and other variables.

Úvod

Akutní infarkt myokardu (AIM) je přes velké úspěchy v léčbě jednou z nejvýznamnějších příčin úmrtí jak mužů, tak žen. Úmrtnost žen na AIM je dlouhodobě nižší než úmrtnost mužů. V roce 2005 zemřelo v České republice na AIM 81 mužů na 100 000 obyvatel mužského pohlaví a v uvozovkách jen 61 žen na 100 000 obyvatel ženského pohlaví (ÚZIS, zatím nepublikovaná data). Úmrtnost žen se ale celosvětově snižuje méně než úmrtnost mužů. Problematika specifík ischemické choroby srdeční (ICHS) u žen proto jistě zasluhuje pozornost.

Patofyziologické podklady odlišnosti ICHS u žen

Na první pohled by se mohlo zdát, že jediným

rozdílem mezi ženami a muži v problematice ICHS je obtížnější upevňování elektrod EKG na hrudník. Ve skutečnosti se ale v oblasti kardiiovaskulárního aparátu projevují vedle urogenitálního ústrojí jedny z největších rozdílů mezi ženami a muži.

Menší výskyt ICHS u premenopauzálních žen je dobře známý. Jeho příčinou je jistě působení vyšších hladin estrogenů. Estrogeny hrají významnou roli v procesu aterogeneze i zánětu. Estrogenní receptory jsou přítomné v myocytech žen i mužů. Mechanismy působení ale nejsou zcela objasněny. Prosté podávání estrogenů u mužů ani u žen k léčbě či prevenci ICHS nestačí, přestože vede k poklesu LDL-cholesterolu, vzestupu HDL-cholesterolu, zlepšení glukózové tolerance a snížení váhy a obvodu pasu. U postmenopau-

zálních žen ukázaly observační studie v prevenci ICHS přínos kombinované léčby nízkými dávkami estrogenů a progesteronu (HRT). Randomizovaná studie tento přínos ale nepotvrdily. Naopak především studie Women's Health Initiative's (WHI) ukázala vedle malého vzestupu počtu nádorů prsu i větší výskyt AIM, mozkových cévních příhod a venózních trombóz. Příznivý byl jen lehký pokles počtu fraktur a nádorů střeva. Další studie zabývající se podáváním samotných estrogenů i v kombinaci s progestiny probíhají. Podle stávajících poznatků se zdá, že eventuální přínos HRT zřejmě klesá s rostoucím věkem nemocných a dobou od začátku menopauzy. HRT není vhodná pro nemocné s již manifestní ICHS, jak ukázala například studie Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) [1–5].

Rozdíly mezi muži a ženami byly nalezeny také v polymorfizmu kandidátních genů connexinu 37 a p22^{phox} a inhibitoru aktivátoru plazminogenu 1 a stromelyzinu 1. Genetické rozdíly se manifestují v patofyziologii aterosklerotických procesů. Pláty u žen jsou více buněčné a fibrózní. Koronární vazodilatace indukovaná estrogeny je výraznější. Koncentrace fibrinogenu a koagulačního faktoru VII jsou vyšší. Mladé ženy mají vyšší koncentraci tkáňového aktivátoru plazminogenu. Mírně protrombogenně může působit i hormonální antikoncepce. Ženy mají tedy trochu vyšší trombogenní potenciál. Tato dispozice se ale projevuje především větším výskytem tromboembolických komplikací. Při aterosklerotickém procesu je u žen častější eroze plátu, u mužů ruptura. Apoptóza a nekróza myocytů při stárnutí jsou větší u mužů.

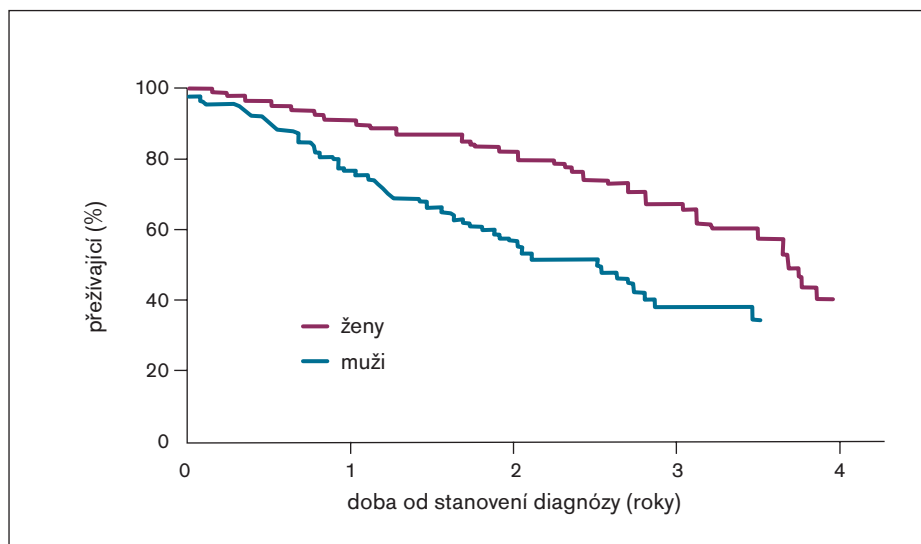
Odlišnosti klinické manifestace AIM u žen a mužů

Vzhledem k tomu, že k výraznějšímu rozvoji ICHS dochází u žen až po poklesu hladin estrogenů, je pochopitelné, že výskyt AIM narůstá teprve v postmenopauzálním období. U mladších žen s AIM je vyšší pravděpodobnost méně obvyklých příčin infarktu, jako je

koronární embolizace, disekce stěny aorty, spontánní disekce koronární tepny, Takayasuova arteriitida či systémový lupus erythematosus [6]. K první manifestaci ICHS dochází u žen o 5 až 15 let později než u mužů. Ženy s AIM jsou starší a polymorbidnější. Diagnostika i léčba u nich jsou proto složitější.

Ženy s akutními koronárními syndromy mají častěji než muži hypertenzi, diabetes mellitus, hyperlipidemii a srdeční selhání. Méně často kouří [7–10]. Angina pectoris (AP) je u žen nejčastěji první manifestací ICHS i AIM. U mužů je častěji první manifestací ICHS infarkt či náhlá smrt. Ženy s bolestmi na hrudi charakteru stenokardií mají ale častěji nekoronární, méně závažné příčiny obtíží. Ženy s bolestmi na hrudi proto mají lepší prognózu než muži (graf 1). Ženy s angiograficky prokázanou ICHS mají častěji atypickou AP například jen při rozrušení, v klidu nebo ve spánku. Bolest často nereaguje na podání nitroglycerinu. Na těchto skutečnostech se může podílet častější prevalence vazospastické a mikrovaskulární anginy a abnormální koronární vazodilatační rezerva u žen [11–13]. Ženy s AKS mají také častěji netypický průběh AP s bolestmi čelistí, zad, ramene a břicha. Bolest je více provázena palpitacemi, únavou, nauzeou a dušností. Častější je u žen také AIM bez klinické symptomatologie. I v případech typické klinické manifestace AIM ženy déle otálejí s voláním pomoci a lékaře. Výhodou mužů je, že mají většinou v době svého prvního AIM opatrující manželku, zatímco ženy jsou již často samy.

Odlišnosti mezi ženami a muži jsou patrné i u vyšetřovacích metod. Na diagnózu AIM a ICHS se u žen trochu méně myslí. K tomu asi přispívá již zmíněná pozdější manifestace ICHS, ale také například vysoké procento falešně pozitivních zátěžových vyšetření. Na vyšší falešně pozitivitě klasického zátěžového elektrokardiografického testu se zřejmě podílejí alespoň z části, stejně jako u subjektivních obtíží, častější vazospastická a mikrovaskulární postižení. Naopak falešná negativita zátěžového testu je u žen nižší než u mužů. Negativní výsledek testu tedy koronární nemoc poměrně spolehlivě vylučuje [14]. Kupodivu horší senzitivita u žen než u mužů je i u zátěžových nukleárních perfuzních testů. U zátěžové echokardiografie není podle naší vlastní zkušenosti ani podle literárních údajů mezi pohlavími rozdíl. Zátěžová echokardiografie je proto u žen doporučována jako nejvýhodnější zátěžová metoda [15]. Souhrnně lze říci, že výtěžnost neinvazivních testů je nižší. Jejich provádění má u žen smysl při nižší pravděpodobnosti ICHS. Při atypických obtížích, ale vysoké pravděpodobnosti ICHS je výhodnější přímé provedení katetrizačního vyšetření. Komplikace katetrizace bývají u žen ovšem také trochu častější než



Graf 1. Srovnání přežívání žen a mužů s anginou pectoris ve věku 60–69 let (podle [38]).

u mužů. Například pseudoaneuryzmata po katetrizaci jsme na našem pracovišti v posledních 2 letech pozorovali jen u žen.

Prognóza

V neselektované populaci mají ženy vyšší nemocniční mortalitu, vyšší výskyt reinfarktů a větší výskyt komplikací po AIM než muži. Častěji je popisováno krvácení, cévní příhoda mozková, myokardiální ruptura, šok a recidivující AP. Po adjustaci na vyšší věk a polymorbiditu se ale zdá, že se výskyt komplikací ani přežívání žen a mužů po AIM neliší (graf 2). Časná nemocniční mortalita zejména mladších žen je vyšší i po adjustaci. Muži ovšem častěji umírají náhlou smrtí [16–18].

Léčba

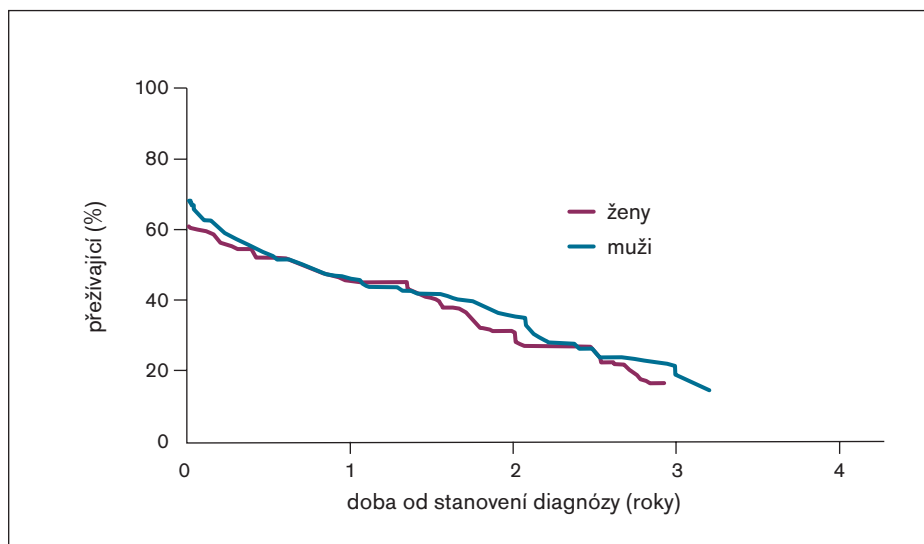
V léčebném přístupu a výsledcích léčby by z patofyziologického hlediska nemusely být žádné rozdíly. Nezanedbatelnou měrou se tu ale může uplatňovat vyšší průměrný věk a polymorbidita starších žen. V dřívějších přehledech byla patrná menší agresivita léčby. Trombolýza byla u žen indikována méně často přes prokazatelný benefit i ve vyšším věku, ve kterém ženy AIM postihuje. Příčinou byl vedle vyššího věku a průvodního většího množství komorbidit a kontraindikací podání trombolýzy častější nediagnostický EKG-nález a pozdější příchod žen k lékaři. Následné krvácivé komplikace byly častější zřejmě také pro vyšší věk. 30denní mortalita po úspěšné trombolýze byla u žen i po adjustaci na věk poněkud vyšší než u mužů [19–21]. V recentnějších studiích po adjustaci na věk rozdíly vymizely [22,23]. Také k primární koronární angioplastice byly ve starších studiích ženy odesílány o něco méně často a později než muži a jejich mortalita byla vyšší [24]. U AIM bez ST-elevací ve studiích FRISC II a RITA-3 nebyl u žen patrný přínos časně katetrizační léčby [25,26]. Výsledky novějších

angioplastických studií byly příznivější. Například studie TACTICS-TIMI 18 ukázala u žen stejný, ne-li větší benefit z časně revascularizační léčby, a to přes poněkud menší výskyt postižení kmene levé koronární tepny a větší pravděpodobnost nevýznamných stenóz [27]. Nemocniční mortalita je však u žen i při léčbě primární angioplastikou a po adjustaci na věk a další proměnné více než 2násobně vyšší než u mužů. Rozdíl se vytrácí ve věku nad 75 let. Mladší ženy mají zřejmě v době prvního AIM méně pokročilou ICHS s menší kolateralizací a mají menší tzv. preconditioning. U žen je také častější a výraznější vagová reakce s bradykardií a hypotenzí. Přínos současného použití blokátorů glykoproteinového receptoru IIb/IIIa a použití stentů je u obou pohlaví stejný [28]. Méně přínosná je u žen chirurgická revascularizace [29]. Operační mortalita je při CABG zejména u mladších žen až 4násobně vyšší než u mužů. U žen starších než 60 let rozdíl mizí. Na této skutečnosti se může podílet menší velikost těla, a tedy i cévních struktur, častější neurologické a krvácivé komplikace podmiňené zřejmě do značné míry věkem, častější výskyt hypertenze a diabetu mellitu. Počet rehospitalizací po chirurgické revascularizaci je u žen až 2násobný. Vysvětlení tohoto nálezu není jasné [30].

V přínosnosti farmakoterapie kyselinou acetylsalicylovou, nízkomolekulárními hepariny, klopidogrelem a betablokátory jsou sice mezi muži a ženami v některých pracích popisovány rozdíly, ale nejsou zřejmě významné.

AIM v těhotenství

AIM byl popsán opakovaně i u těhotných žen. Častější byl u starších rodiček, hypertoniček a kuřáček. Nejčastější příčinou AIM byl aterosklerotický proces, ale peripartálně byla opakovaně příčinou spontánní disekce stěny, spasmus a trombus [31,32]. Při diagnostice



Graf 2. Přežívání žen a mužů s IM ve věku 60-69 let (podle [38]).

nesmíme zapomínat na možnost výskytu inverzí vln T, Q-vlny ve svodu III a zvýšení poměru R/S ve svodech V_1 a V_2 i u těhotných bez srdečního onemocnění. Při císařském řezu byly opakovaně popsány deprese ST, které nebyly projevem AIM. Po císařském řezu může dojít k vzestupu CK, ale ne ke vzestupu troponinu I [33].

Terapeutické možnosti jsou omezené. Jedním z mála běžně používaných léků, který neohrožuje plod, je heparin, který se svou velkou molekulou nepřestupuje placentární bariéru. Trochu méně dat je o efektu nízkomolekulárních heparinů, ale i jejich použití v těhotenství je možné. Kyselina acetylsalicylová by raději neměla být podávána v 1. trimestru, i když někteří autoři to za riziko nepovažují. V dalším průběhu těhotenství je možné podávat poměrně bezpečně dávky do 100 mg. Dlouhodobější podávání kyseliny acetylsalicylové a podávání v době porodu je vždy spojeno s rizikem krvácení matky. V laktaci je možné dávkou do 100 mg podávat, i když dochází ke slabému přestupu do mateřského mléka. Betablokátory jsou lékem volby. S ohledem na limitované poznatky se doporučuje raději betablokátory nepodávat v 1. trimestru. Kojit se doporučuje vzhledem ke zvýšené koncentraci betablokátorů v mateřském mléce s větším odstupem od jejich požití. O bezpečnosti podávání nitrátů a kalciových blokátorů je málo údajů. O negativním dopadu nitrátů nejsou žádné údaje. Kalciové blokátory mají zřejmě teratogenní potenciál. Vzhledem k přestupu přes placentární bariéru a riziku útlumu dechového centra novorozence by neměly být podávány morfiové preparáty. Eventuální revaskularizační léčba je problém zejména v 1. trimestru. Jsou však popsány úspěšné případy jak katetrizační, tak trombolytické léčby. Při katetrizační léčbě je rizikem záření. Ozáření plodu je ale při angiografii hrudníku minimální a riziko záření je

mnohem menší než riziko krvácení při trombolytické léčbě. Katetrizační léčba je výhodnější také kvůli častému peripartálnímu výskytu disekce stěny koronární tepny jakožto příčiny AIM. Ve většině popsaných případů AIM léčených v těhotenství angioplastikou nebo trombolýzou ke zjevnému poškození novorozence léčbou nedošlo. Eventuální úmrtí byla způsobena spíše komplikací AIM než angioplastikou. Při trombolytické léčbě byly krvácivé komplikace příčinou úmrtí plodu až ve třetině popsaných případů. Doporučený postup při AIM v těhotenství je proto okamžitá katetrizace. Trombolytická léčba přichází v úvahu při nedostupnosti katetrizace. Infarkty v těhotenství, ať už v jeho začátku, nebo v posledním trimestru, kdy roste mortalita, jsou našťastí velkou vzácností. V literatuře je popsáno asi 150 případů [32–37].

Závěr

Určitá specifika v manifestaci a léčbě AIM u žen nesporně existují. Jejich znalost nám může usnadnit diagnostiku i volbu optimální léčby.

Literatura

- Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *Journal of the American Medical Association* 2002; 288: 321–333.
- Lemay A. The relevance of the Women's Health Initiative results on combined hormone replacement therapy in clinical practice. *J Obstet Gynaecol Can* 2002; 24: 711–715.
- Manson JE, Bassus SS, Harman SM et al. Postmenopausal hormone therapy: new questions and the case for new clinical trials. *Menopause* 2006; 13: 139–147.
- Herrington DM, Reboussin DM, Klein KP et al. The estrogen replacement and atherosclerosis (ERA) study: study design and baseline characteristics of the cohort. *Control Clin Trials* 2000; 213: 257–285.

- Vittinghoff E, Shlipak MG, Varosy PD et al. Risk factors and secondary prevention in women with heart disease: The Heart and Estrogen/progestin Replacement Study. *Ann Intern Med* 2003; 38: 81.
- Toyofuku M, Goto Y, Matsumoto T et al. Acute myocardial infarction in young Japanese women. *J Cardiol* 1996; 28: 313–319.
- Devon HA, Zerwic JJ. Symptoms of acute coronary syndromes: Are there gender differences? A review of the literature. *Heart Lung* 2002; 31: 235.
- Hochman JS, Tamis-Holland JE. Acute coronary syndromes: Does gender matter? *JAMA* 2002; 288: 3161.
- Blomkalns AL, Chen AY, Hochman JS et al. Gender disparities in the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: large-scale observations from the CRUSADE (Can Rapid Risk Stratification of Unstable Angina Patients Suppress Adverse Outcomes With Early Implementation of the American College of Cardiology/ American Heart Association Guidelines) National Quality Improvement Initiative. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 832–827.
- Maynard C, Athouse R, Cerqueira M et al. Underutilization of thrombolytic therapy in eligible women with acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1991; 68: 529–530.
- Kyker KA, Limacher MC. Gender differences in the presentation and symptoms of coronary artery disease. *Curr Womens Health Rep* 2002; 2: 115.
- Hayes SN, Gersh BJ. Chronic stable angina. In: Douglas PS. *Cardiovascular Health and Disease in Women*. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders 2002: 291–315.
- Mosca L, Manson JE, Sutherland SE et al. Cardiovascular disease in women: A statement for healthcare professionals from the American Heart Association. Writing Group. *Circulation* 1997; 96: 2468.
- Alexander KP, Shaw LJ, Shaw LK et al. Value of exercise treadmill testing in women. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 1657.
- Kim C, Kwok YS, Saha S et al. Diagnosis of suspected coronary artery disease in women: A cost-effectiveness analysis. *Am Heart J* 1999; 137: 1019.
- Vakili BA, Kaplan RC, Brown DL. Sex-based differences in early mortality of patients undergoing primary angioplasty for first acute myocardial infarction. *Circulation* 2001; 104: 3034–3038.
- Dittrich H, Gilpin E, Nicod P et al. Acute myocardial infarction in women: influence of gender on mortality and prognostic variables. *Am J Cardiol* 1988; 62: 1–7.
- Grady D, Chaput L, Kristof M. Diagnosis and Treatment of Coronary Heart Disease in Women: Systematic Reviews of Evidence on Selected Topics. Evidence Report/Technology Assessment No. 81. (Prepared by the University of California, San Francisco-Stanford Evidence-based Practice Center under Contract No 290-97-0013.) AHRQ Publication No. 03-0037. Rockville, Md, Agency for Healthcare and Research and Quality, May 2003.
- Varma VK, Murphy PL, Hood WP et al for the Alabama Registry of Myocardial Ischemia Investigators: Are women with acute myocardial infarction managed differently from men? *J Am Coll Cardiol* 1992; 19: 20A.
- De Jaegere P, Arnold AA, Balk AH et al. Intracranial hemorrhage in association with thrombolytic therapy: incidence and clinical predictive factors. *J Am Coll Cardiol* 1992; 19: 289–294.
- Woodfield SL, Lundergan CF, Reiner JS et al. Gender and acute myocardial infarction: Is there a dif-

ferent response to thrombolysis? JACC 1997; 29: 35–42.

22. Kaplan KL, Fitzpatrick P, Cox C et al. Use of thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: Effects of gender and age on treatment rates. J Thromb Thrombolysis 2002; 13: 21.

23. Lincoff AM, Califf RM, Ellis SG et al. Thrombolytic Therapy for Women With Myocardial Infarction: Is There a Gender Gap? JACC 1993; 22: 1780–1787.

24. Ellis SG, Roubin GS, King SB et al. Angiographic and clinical predictors of acute closure after native vessel coronary angioplasty. Circulation 1988; 77: 372–379.

25. Lagerqvist B, Husted S, Kontny F et al. 5-year outcomes in the FRISC-II randomised trial of an invasive versus a non-invasive strategy in non-ST-elevation acute coronary syndrome: a follow-up study. Lancet 2006; 16; 368: 998–1004.

26. Fox KA, Poole-Wilson P, Clayton TC et al. 5-year outcome of an interventional strategy in non-ST-elevation acute coronary syndrome: the British Heart Foundation RITA 3 randomised trial. Lancet 2005; 366: 914–920.

27. Cannon CP, Weintraub WS, Demopoulos LA et al. TACTICS (Treat Angina with Aggrastat and Determine Cost of Therapy with an Invasive or Conservative Strategy) Thrombolysis in Myocardial Infarction 18 Investigators Comparison of early invasive and conser-

vative strategies in patients with unstable coronary syndromes treated with the glycoprotein IIb/IIIa inhibitor tirofiban. N Engl J Med 2001; 344: 1879–1887.

28. Glaser R, Herrmann HC, Murphy SA et al. Benefit of an early invasive management strategy in women with acute coronary syndromes. JAMA 2002; 288: 3124.

29. Wallentin L, Lagerqvist B, Husted S et al. Outcome at 1 year after an invasive compared with a non-invasive strategy in unstable coronary-artery disease: The FRISC II invasive randomised trial. Fast Revascularisation during Instability in Coronary artery disease. Lancet 2000; 356: 9.

30. Vaccarino V, Lin ZQ, Kasl SV et al. Gender differences in recovery after coronary artery bypass surgery. J Am Coll Cardiol 2003; 41: 307.

31. Roth A, Elkayam U. Acute myocardial infarction and pregnancy. In: Elkayam U, Gleicher N. Cardiac Problems in Pregnancy. 3rd ed. New York: Wiley-Liss 1998: 131–151.

32. Hartel D, Sorges E, Carlsson J et al. Myocardial infarction and thromboembolism during pregnancy. Herz 2003; 28: 175–184.

33. Shivers SA, Wians FH Jr, Keffer JH et al. Maternal cardiac troponin I levels during normal labor and delivery. Am J Obstet Gynecol 1999; 180: 122.

34. Hameed AB, Tummala PP, Godwin TM et al. Unstable angina during pregnancy in two patients with premature coronary atherosclerosis and aortic stenosis in association with familial hypercholesterolemia. Am J Obstet Gynecol 2000; 182: 1152.

35. Ginsberg JS, Hirsch J. Use of antithrombotic agents during pregnancy. Chest 1998; 114(Suppl): 524.

36. Sullebarger JT, Fontanet HL, Matar FA et al. Percutaneous coronary intervention for myocardial infarction during pregnancy: a new trend? J Invasive Cardiol 2003; 15: 725–728.

37. Ascarelli MH, Grider AR, Hsu HW. Acute myocardial infarction during pregnancy managed with immediate percutaneous transluminal coronary angioplasty. Obstet Gynecol 1996; 88: 655–657.

38. Orenca A, Mailey K, Yawn BP, Kottke TE. Effect of gender on long-term outcome of angina pectoris and myocardial infarction/sudden unexpected death. JAMA 1993; 269: 2392.

*Doručeno do redakce 21. 11. 05
Přijato k otištění po recenzi 2. 2. 06*

MUDr. Tomáš Janota, CSc.

III. interní klinika 1. LF a VFN v Praze