

JE ISCHEMICKÁ CHOROBA SRDCA U ŽIEN INÁ AKO U MUŽOV?

J. Murín, P. Kyčina, A. Klabník

Súhrn

Viacere práce naznačujú, že u kardiovaskulárnych ochorení a u ischemickej choroby srdca jestvujú rozdiely medzi mužom a ženou. Týkajú sa epidemiológie výskytu kardiovaskulárnych príhod, etiopatogenézy ochorenia, diagnostického prístupu, liečby, ale i prognózy. Je z nich evidentné, že ischemická choroba srdca nie je u žien benigným ochorením. Z tohto poznania je treba si vziať ponaučenie a pacientke s týmto ochorením venovať dostatočnú pozornosť pri diagnostike a liečbe kardiovaskulárneho ochorenia.

Kľúčové slová

ischemická choroba srdca u ženy – patogenéza – rizikové faktory – symptómy – diagnostika – liečba a prognóza

Abstract

Does ischemic heart disease differ in men and women? Many published articles have suggested that differences exist between both sexes with respect to cardiovascular disease and ischemic heart disease, specifically concerning epidemiology of cardiovascular events, etiopathogenesis, diagnostic approaches, treatment and prognosis. These papers confirm that ischemic heart disease in women is not a benign disease. Consequently, we should change our clinical attitude and ensure timely diagnosis and appropriate treatment to improve prognosis of women with ischemic heart disease.

Keywords

ischemic heart disease in women – pathogenesis – risk factors – symptoms – diagnosis – treatment and prognosis

Úvod

V posledných asi 20 rokoch sa pri klinickom výskume preukázali isté pohlavné rozdiely v charakteristikách ischemickej choroby srdca (ICHS). Prevalencia ICHS, symptomatológia ICHS, ale i patofyziológia ICHS sú u mužov a žien pravdepodobne „niečo“ rozdielne. Štatistiky vo vyspelých krajinách poukazujú na vyššiu mortalitu z dôvodov ICHS u žien než u mužov (konkrétne v roku 1999 zomrelo v USA 455 tis. žien vs 441 tis. mužov) [1]. Iné štatistiky naznačujú pokles mortality pre ICHS aj u žien, ale tento pokles je oveľa miernejší, než je tomu u mužov. Ďalšie štatistiky preukazujú nárast mortality u „mladých“ žien v USA v období rokov 1980–2000 [2]. Americké štatistiky [3] dokladajú nasledovné počty úmrtí u žien: jedna spomedzi 2,6 žien zomiera na ICHS a jedna spomedzi 4,6 žien zomiera na onkologické ochorenie – teda ICHS je pre ženu oveľa väčším smrteľným nebezpečím ako rakovina. A „naše ženy“ nečaká v tomto smere lepšia budúcnosť – nárast mortality na ICHS bude po-

kračovať pre predlžujúci sa vek a pre novodobé epidémie, ktoré razantne kráčajú vpred, t.j. obezita – diabetes – metabolický syndróm. Nuž prevencia ICHS je dnes viac než inokedy potrebná a možno viac u žien než u mužov.

Dlhšiu dobu je známe (WISE štúdia – Women's Ischemia Syndrome Evaluation a ACC-register angiografických nálezov v USA) [4,5], že jestvujú rozdiely medzi ženami a mužmi pri ICHS: ženy majú menší angiografický nález (obštrukciu), obvykle majú zachovalú (teda dobrú) ľavokomorovú funkciu, ale i tak oproti mužom v podobnom veku majú vyššie stupne prítomnosti myokardiálnej ischémie aj vyššiu mortalitu. Práve investigátori štúdie WISE [4] uvažujú i o ďalších patofyziologických mechanizmoch vzniku ischémie u žien: o abnormálnej koronárnej reaktivite, o mikrovaskulárnej dysfunkcii a o erózii koronárneho aterosklerotického plaku s mikroembolizáciou odlúčeného materiálu distálne. Nuž a toto lepšie rozpoznanie patofyziológie ischémie môže popri anatomickej definícii vzniku ischémie významne napomôcť

nielen pri detekcii/diagnostike myokardiálnej ischémie, ale aj pri snahe ju odstrániť/zmierniť (s cieľom znížiť morbiditu a mortalitu z dlhodobého hľadiska).

Prevalencia ischemickej choroby srdca u žien

Na ICHS zomiera väčší počet žien ako mužov, rovnako je tiež viac žien, ktoré zomierajú náhle, t.j. ešte pred prijatím do nemocnice – ženy (52 %) a muži (42 %) [6]. Zatiaľ čo u mužov náhla smrť dlhodobovo významne klesá (ARIC štúdia, 2009), nie je tomu tak u žien [7].

Ženy so symptómami myokardiálnej ischémie, bez ohľadu na vek, mávajú trvalejšie (a snáď i výraznejšie?) prejavy ochorenia vyžadujúce hospitalizáciu než muži, no a vtedy mávajú i nižšiu kvalitu života a zníženú schopnosť zabezpečovať „bežné aktivity dňa“ v porovnaní s mužmi [8].

Aj ekonomická záťaž štátov pri ICHS je u žien niečo vyššia než u mužov, a to pre častejšiu prítomnosť diagnózy anginy pectoris, pre častejšie ambulantné kontroly, ale i pre hospitalizácie (a iste sa na tom spolupodieľa aj liečba). Ak ide o akútny infarkt myokardu, je tu vyššia mortalita u žien než u mužov a je aj vyššia frekvencia vzniku a progresie srdcového zlyhávania s potrebou hospitalizácie u žien [9].

Rizikové faktory ischemickej choroby srdca u žien

Viac ako 80 % žien stredného veku má jeden alebo viac tradičných rizikových faktorov. Po menopauze býva u nich niečo vyšší sérový cholesterol v porovnaní s mužmi, tiež niečo poklesne ochranný sérový HDL-cholesterol. Obezita býva asi u 1/3 žien [10]. Hypertriacylglycerolemia je potentnejším nezávislým rizikovým faktorom u žien než u mužov. Ženy s diabetom majú významne vyššiu mortalitu na ICHS ako muži-diabetici, ale asi 3,0–3,5-násobne vyššie riziko

vzniku ICHS ako nediabetičky [11]. Za posledných asi 30 rokov štatistiky preukázali značnú redukciu mortality na kardiovaskulárne (KV) ochorenie u diabetikov (mužov), ale nie u diabetičiek (žen) [12].

Mortalita na ICHS stúpa s počtom KV rizikových faktorov a 30-ročná mortalita (na 10 000 osobo-rokov) býva v rozmedzí 1,5–9,1 násobku pre ženy s počtom rizikových faktorov 0 až viac ako 2 rizikové faktory [13].

Nové rizikové faktory ischemickej choroby srdca u žien

Tradičné rizikové faktory podhodnocujú riziko vzniku ICHS u žien, a nové rizikové faktory naopak zlepšujú detekciu rizika vzniku ICHS. Ide o nasledovné rizikové faktory:

- Sérový C-reaktívny proteín býva s vyššou hladinou v sére u žien ako u mužov. Je to v súlade s vyššou (2 až 50-násobne) frekvenciou zápalových a autoimunitných ochorení u žien (reumatoidná artritída, systémový lupus a pod.). Relatívne riziko vzniku koronárnych príhod u žien stúpa priamo úmerne so vzostupom hladín high sensitivity CRP v sére.
- Podobný vzťah platí i pre iné „zápalové markery“ (cytokíny a pod.) a viaceré práce to preukázali u pacientov s diabetom alebo s metabolickým syndrómom [15].
- Porucha ovulačného cyklu (a teda estrogénový deficit, hypotalamická dysfunkcia) u premenopauzálnych žien asocuje so vzostupom rizika vzniku koronárnych príhod [16].

Syndróm polycystických ovárií, ktorý sa vyskytuje u 10–13 % žien, tiež asocuje s viacerými rizikovými faktormi, so vznikom diabetu 2. typu a s koronárnymi príhodami v postmenopauze [17]. Kardiometabolický syndróm je ďalším súborom rizikových faktorov (aspoň 3 spomedzi nasledovných: inzulínová rezistencia, dyslipidémia (pokles HDL-cholesterolu, vzostup triacylglycerolov), hypertenzia, abdominálna obezita) a často asocuje s alteráciou endogénnych estrogénov a androgénov u žien.

Čo dnes však potrebujeme vedieť, sú poznatky, ako spracovať tieto nové rizikové faktory v rutínnej praxi pre správnu prognostickú stratifikáciu žien s (rizikom vzniku/prítomnou) ICHS.

Význam neinvazívnych zobrazovacích metód pri včasnej detekcii aterosklerózy u žien

U žien býva prevalencia ABI indexu, t.j. ankle-brachial indexu či členkovo ramenného indexu menej ako 0,90, závislá na veku: je < 5 % vo

veku pod 60 rokov, ale je 10 % až 35 % vo veku 60–80 rokov. Relatívne riziko mortality je u $ABI \leq 0,90$ asi 2,7-násobne zvýšene pre ženy, ale (až) 3,3-násobne zvýšené pre mužov oproti osobám s $ABI > 0,90$ [18].

Karotická artéria, jej intimo-mediálne zhrubnutie, detegované ultrazvukovým vyšetrením (carotid intima-media thickness – CIMT), je iným užitočným markerom hodnotenia celkového KV rizika. Ak je CIMT nízke, tak je nízke ($\leq 1\%$) aj 10-ročné riziko vzniku koronárnej príhody. Ak je však CIMT vysoké, tak je aj riziko vzniku koronárnych príhod vysoké, je to asi 10 %, pričom je táto prognostická predpoveď lepšia pre ženy [19].

Detekcia koronárnej kalcifikácie je ďalším zobrazovacím prognostickým markerom. Dobre koreluje s tradičnými rizikovými faktormi, nie však so sérovým CRP. Ale jej miesto sa v tejto predpovedi koronárneho rizika ešte len hľadá a zdá sa, že „predpoveď“ platí u žien asi o dekádu neskôr, ako je tomu u mužov [20].

Zhodnotenie symptómov myokardiálnej ischemie a zhodnotenie prevalencie tejto ischemie u žien

U žien býva v klinickej praxi častejší výskyt anginóznych prejavov ako u mužov, a to napriek nižšiemu výskytu „obštrukčnej formy“ koronárnej (ischemickej) choroby srdca. Nedávna metaanalýza [21] údajov zo 74 klinických prác, zahŕňujúcich súbor 13 311 žien a 11 511 mužov, preukázala, že prevalencia anginóznych ťažkostí bola o 11–27 % vyššia u žien vo veku < 65 rokov než u mužov a bola výskytom podobná u oboch pohlaví u osôb starších ako 75 rokov. Ak sa u týchto žien vykoná aj diagnostická koronárna angiografia, tak až u 50 % z nich nie je prítomná významná koronárna obštrukcia. Ale až polovica žien so symptómami myokardiálnej ischemie, ale bez významnej koronárnej obštrukcie má i neskôr prejavy a príznaky ischemie, a preto býva často rehospitalizovaná a opäť diagnosticky prešetrovaná. Isté údaje z klinických štúdií naznačujú, že prognóza týchto žien nie je dobrá:

- Štúdia the Women's Health Initiative preukázala, že ženy s atypickou formou angíny pectoris majú 2-násobne väčšie riziko vzniku nefatálneho infarktu myokardu [22].
- Štúdia WISE preukázala zvýšenú mortalitu žien s anginóznymi ťažkosťami [23].

Tzv. normálny koronarogram (veľkosť koronárnej stenózy je < 50 %) býva častejšie prí-

tomný aj u žien s akútnymi koronárnymi syndrómami – u žien bol výslyt 10–25 % a u mužov „len“ 6–10 %, pričom išlo o veľký súbor pacientov zo 600 nemocníc v USA, s asi 460 000 pacientami [5]. Paradoxom tejto skutočnosti však je, že napriek „nižšej koronárnej obštrukcii“ pri ICHS je prognóza týchto žien horšia. Dnes sa to vysvetľuje nasledovne: ženy bývajú staršie, majú viac komorbidít, nie je im poskytnutá adekvátna liečba podľa „guidelinov“ (ako mužom).

Zaujímavá poznámka na tomto mieste – ženy majú horšiu prognózu ako muži aj v „mladom“ veku (kedy práve uvedené dôvody, t.j. vyšší vek, viac komorbidít, horšia liečba, neplatia). Z toho vyplýva, že dnes tomuto pohlavnému rozdielu stále dobre nerozumieme.

Záťažová elektrokardiografia u žien

Klinickí pracovníci často vyžadujú ergometrické vyšetrenie pre diagnostiku i pre prognostifikáciu pacienta s ICHS. Ergometria má však nižšiu senzitivitu a špecificitu (podľa ≥ 1 mm depresie ST segmentu, len asi okolo 65 %) pre detekciu koronárnej obštrukcie u žien oproti mužom. Sčasti ale i preto, že u žien je nižšia prevalencia koronárnej obštrukcie oproti mužom [24].

Vo viacerých veľkých klinických sledovaniach u žien bola významná námahová depresia ST segmentu často podobná u prežívajúcich a neprežívajúcich žien, hoci značná depresia ST segmentu, t.j. ≥ 2 mm, typu horizontálnej alebo descendentnej depresie a pri nízkej telesnej záťaži alebo dlho perzistujúca po prerušení záťaže, označovala vysoko-rizikóvu ženu [25]. Ak však žena nie je schopná vydržať záťaž < 5 METs, čo je výkonnosť potrebná pre rutínny denný život, tak to u nej významne (asi trojnásobne) zvyšuje mortalitu pri ICHS alebo výskyt infarktu myokardu oproti ženám, čo záťaž < 5 METs bez problémov znesú [26]. Redukovaná funkčná kapacita (menej ako 7 METs) znamená rovnako zlú prognózu pre ženu chudú i ženu obeznu [27].

Neinvazívne zobrazovacie vyšetrenie u žien

Ergometriou indukované zmeny v regionálnej myokardiálnej perfúzii (SPECT zobrazenie, PET zobrazenie alebo zobrazenie magnetickou rezonanciou) alebo zmeny „pohyblivosti (kinetiky) steny ľavej komory“ sú presnými markermi prognostického rizika ICHS u žien [25]. Hoci je senzitivita echokardiografického vyšetrenia „pohyblivosti steny ľavej komory“ zní-

žená, ak ide o jednocievne ochorenie alebo len o intermediárnu veľkosť stenózy koronárnej artérie u ženy, tak oceňujeme u tohto vyšetrenia mladej ženy hlavne jej vysokú negatívnu predikciu, ak je test negatívny.

Ak je test myokardiálnej perfúzie normálny (meta-analýza viacerých klinických štúdií u žien, počet > 7 500 žien), tak je ročný výskyt koronárnych príhod veľmi nízky (asi 0,6 %) [28].

Ďalšou vyšetrovacou modalitou je koronárna angiografia pomocou CT vyšetrenia. Ide tu o neinvazívne vyšetrenie, ktoré je veľmi výpovedné pre detekciu obštrukcie v koronárnom systéme pri ICHS – senzitivita a špecificita u oboch pohlaví je podobná (85 % a 98 %) [29].

Žena s angínóznymi symptómami a dôkazom myokardiálnej ischémie má jasne zvýšenú mortalitu pri ICHS. Veľká štúdia ambulantných pacientov (56 441 žien a 34 885 mužov) preukázala, že mortalita bola u žien dvakrát vyššia vo veku 55–74 rokov oproti ženám s negatívnym koronárnym nálezom a u žien vo veku 45–54 to bolo až 12-krát viacej [30].

Koronárna (cievna) reaktivita u žien

U žien sa stretávame veľmi často s generalizovanými vaskulárnymi ochoreniami, ako s migrénou, s Raynaudovým fenoménom alebo s autoimúnnou arteritídou. Je preto veľmi pravdepodobné, že v pozadí tejto vaskulárnej reaktivity stoja vplyvy ženských sexuálnych hormónov (jednak v súvislosti s cyklickými ovariálnymi zmenami, ale aj s endokrinnými hormonálnymi zmenami pri/po gravidite a so zmenami (post)menopauzálnymi) [31]. Zdá sa dnes klinickým výskumom potvrdené, že tu ide o poruchu (dysfunkciu?) intramyokardiálnych mikrovaskulárnych artérií, no a pravdepodobnými spúšťačmi sú endotelová dysfunkcia, ale i autonómna nervová dysfunkcia [32].

Mikrovaskulárna dysfunkcia. Údaje z pitevných nálezov pri náhlych úmrtiach preukázali, že ženy majú vyšší výskyt erózií koronárneho plaku s distálnou embolizáciou oproti mužom [33]. Arteriálne zúženia v retine, čo býva znakom mikrovaskulárneho ochorenia, asociujú s výskytom kardiovaskulárnych príhod u žien, nie však u mužov [34]. U mužov bývajú pri ICHS väčšie aterómové plaky a difúznejšia epikardiálna endotelová dysfunkcia, zatiaľ čo u žien je prevaha ochorenia v postihnutí mikrocirkulácie.

Endotelová dysfunkcia. Endotelová (dys)funkcia sa dá merať v centrálne uloženej cirkulácii (napr. v koronárnom riečisku) alebo

v distálne uloženej cirkulácii (napr. v periférnej cirkulácii). Dysfunkcia endotelu prispieva k patofyziológii ICHS u žien – porucha dilatácie zabezpečovaná prietokom (tzv. flow-mediated) v brachiálnej artérii, teda v úseku periférnej cirkulácie, býva prítomná u osôb s dyslipidémiou, s hypertenziou, u fajčiarov, u diabetikov, no a u žien, pričom charakter tejto dysfunkcie exacerbuje hlavne pri/po menopauze. Prítomnosť tejto formy endotelovej dysfunkcie (podľa veľkej kohorty 2 264 žien v postmenopauze) asociuje s 1,3–4,4-násobným vzostupom rizika vzniku a progresie ICHS [35].

V koronárnej cirkulácii predikuje jednak endotel-dependentná epikardiálna (endotelová) dysfunkcia, ale súčasne aj endotel-independentná (mikrovaskulárna) dysfunkcia výskyt koronárnych príhod u pacientov po prekonanom akútnom koronárnom syndróme [36]. Úprava spomínanej endotelovej dysfunkcie koreluje so zlepšením prognózy pacientov, ako sa ukázalo v klinickej štúdií so 400 ženami po menopauze s prítomnou arteriálnou hypertenziou, kde toto zlepšenie prognózy bolo až 7,3-násobné oproti ženám bez úpravy endotelovej dysfunkcie [37].

Hypotéza o patogenéze ICHS u žien

Možno dnes uvažovať (hypotéza), že koronárna mikrovaskulárna dysfunkcia je oveľa častejšie prítomná u žien než u mužov, a to v dôsledku kumulácie kardiovaskulárnych rizikových faktorov, vaskulárnej inflamácie a remodelácie, ako aj hormonálnych premien – nuž a to vedie k vyššej frekvencii výskytu atypických symptómov (hovoríme tu o mikrovaskulárnej angíne pectoris) u žien s ICHS, ale aj k ich následne horšej prognóze.

Kaskáda dejov by tu mohla byť nasledovná [38]:

- Spočiatku (mnoho rokov/dekád) je to endotelová a mikrovaskulárna dysfunkcia.
- Nasleduje (roky/dekády) znížená subendokardiálna perfúzia.
- Potom (roky/dekády?) porucha metabolizmu v myokarde a abnormálne „správanie sa“ ST segmentu.
- Ďalej (roky) vznik mikroinfarktov/myokardiálnej fibrózy.
- Tým vzniká (roky?) diastolická (ľavokomorová) dysfunkcia.
- Potom (mesiace/roky) pokles (segmentálne) myokardiálnej perfúzie.
- Súčasne (mesiace/roky) porucha (regionálna) kinetiky steny ľavej komory.

- Nakoniec (mesiace/roky?) vznik systolickej (ľavokomorovej) dysfunkcie.

Teda u žien je to dominantne abnormálna koronárna reaktivita, ktorá spôsobuje klinickú nestabilitu a podporuje progresiu koronárneho ochorenia.

Prognóza žien s ICHS

V odbornej literatúre nachádzame pri akútnom infarkte myokardu trvale vyššiu mortalitu u žien než u mužov. Napr. v registri NRMI-2 (National Registry of Myocardial Infarction-2), ktorý analyzoval údaje 384 878 pacientov, sa preukázalo, že u osôb < 50 rokov bola adjustovaná mortalita u žien viac ako dvakrát vyššia než u mužov [39]. V meta-analýze klinických štúdií s fibrinolytickou liečbou pacientov s akútnym infarktom bola mortalita vyššia u žien všetkých vekových kategórií [40].

Prognóza u žien s obštrukčnou formou ICHS

U žien s prítomnou koronárnou obštrukciou pri koronárnej angiografii je hospitalizačná mortalita asi 1,7–2,0 vyššia než u žien bez obštrukcie [5]. Ide to obvykle na vrub častejších komplikácií reinfarktov, vyššieho veku, častejšieho diabetu a iných komorbidít, tiež vyššieho výskytu náhlejšej srdcovej smrti.

Prognóza u žien s neobštrukčnou formou ICHS

U osôb s akútnym koronárnym syndrómom a koronárnou angiografiou bez obštrukcie býva 2% riziko úmrtia či vzniku akútneho infarktu do 30 dní sledovania pacientov, pričom medzi postihnutými je prevaha žien [41].

Nedávna štúdia [42] preukázala, že 30 % žien so stenokardiou a „normálnym“ koronárnym angiogramom vyvíja obštrukčnú formu ICHS v priebehu asi jednej dekády. Ďalšia štúdia [23] preukázala výskyt kardiovaskulárnych príhod u žien v priebehu 5 rokov nasledovne: asymptomatické ženy (2,4 %), ženy bez obštrukcie v koronárných artériách (7,9 %) a ženy s miernou obštrukciou (teda len 1 až 49 % z priesvitu lumenu) v koronárnom systéme až 16 %, a to aj po zohľadnení prítomnosti obvyklých rizikových faktorov.

Liečba žien s ICHS

Invazívny prístup u akútneho koronárneho syndrómu (AKS) u žien
Nedávna meta-analýza 8 klinických štúdií s AKS (3 075 žien, 7 075 mužov) preukázala

u oboch pohlaví väčší efekt invazívneho liečebného prístupu: 19–27% redukcia rizika výskytu úmrtia – infarktu myokardu – recidívy AKS [43]. Platilo to hlavne pre ženy s pozitívnymi biomarkermi pri AKS (pokles až o 33 %), nie však u žien bez prítomnosti pozitívnosti biomarkerov. U mužov bol efekt redukcie rizika nezávislý od pozitívnosti biomarkerov. Ale ženy pri perkutánnej koronárnej intervencii (STEMI, non-STEMI) majú vyššiu mortalitu ako muži [44].

Konzervatívny prístup u akútneho koronárneho syndrómu u žien

Veľký medzinárodný register preukázal u AKS, že ženy sú obecné menej často riešené invazívne, menej často obdržia v akútnom stave heparín, ACE inhibítory aj glykoproteíny IIb/IIIa. Tiež pri prepustení obdržia menej často aspirín, ACE inhibítory a statíny [45]. Ak sa však ženám aplikuje odporúčaná (guidelinová) liečba, tak zanikne rozdiel v mortalite u oboch pohlaví [46].

Medikamentózna liečba ICCHS u žien

CCP projekt (the Cooperative Cardiovascular Project) preukázal, že ženy dostávajú po prekonanom infarkte myokardu menej medikamentózne liečby než podľa odporúčaní má byť (týka sa to aspirínu, betablokátorov, statínov, ACE inhibítorov a edukácie o životnom štýle) [47]. Nedávny register [45] (rok 2005) preukázal, že sa to nezmenilo, pretože ženy oproti mužom po infarkte myokardu dostávajú naďalej menej často aspirín (87,5 % vs 90,4 %), betablokátorov (80,5 % vs 82,7 %) aj statíny (55,9 % vs 69,4 %).

Liečba žien s obštruktívnou formou ICCHS

Nedávny „survey“ (Euro Heart) o stabilnej angine pectoris preukázal, že ženy s ICCHS obdržia menej často koronárnu revaskularizáciu (RR je 0,70, významne) a tiež hypolipidemickú liečbu v priebehu roku sledovania (76 % vs 81 %, významne) napriek zohľadneniu mnohých rizikových faktorov [48,49].

Register CRUSADE (Can Rapid Risk Stratification of Unstable Angina Patients Suppress Adverse Outcomes with Early Implementation of the ACC/AHA Guidelines) však zistil podobné používanie perkutánnej koronárnej intervencie u oboch pohlaví (ak sa zohľadnil nález na koronárnej angiografii) [45].

Teda je tu zrejme priestor pre lepšiu liečbu týchto žien.

Liečba žien s ischémiou a neobštruktívnou formou ICCHS

Tu sa v klinických štúdiách či sledovaniach autori obvykle zamerali na zlepšenie symptómov ischémie:

- Kalciové blokátory redukujú koronárnu (prietokovú) rezervu a nezlepšujú symptómy [50].
- Betablokátorov sú vysoko efektívne [51].
- U nitrátov nie sú k dispozícii kontrolované klinické štúdie.
- Statíny a ACE inhibítory zlepšujú endotelovú dysfunkciu [52,53] a sú užitočné.
- Významný je benefit telesnej aktivity.

Nové (zatiaľ výskumné) liečebné prístupy:

- Imipramín zlepšuje symptómy u pacientov s abnormálnou percepciou bolesti a s normálnym koronárnym angiogramom.
- L-arginín zlepšuje endotelovú dysfunkciu a symptómy [54], hoci u pacientov po infarkte myokardu boli pri tejto liečbe popísané nežiaduce účinky [54].
- Hormonálna substitučná liečba môže zlepšiť kvalitu života žien s anginou pectoris v postmenopauze (bez koronárnej obštrukcie), ale zriedka odstráni symptómy stenokardie [55].

Záver

Na základe častého paradoxného nálezu anginy pectoris a myokardiálnej ischémie u žien bez obštrukcie v koronárnom riečisku je výhodné používať tu termín „mikrovaskulárna angina“ (znamená prítomnosť mikrovaskulárnej dysfunkcie u ICCHS). U AKS je treba medikamentózne liečbu žien viac priblížiť ku guidelineom. I ďalší výskum je treba zamerať na lepšie poznanie patofyziológie myokardiálnej ischémie u žien – nové poznatky by im mali priniesť lepšiu liečbu i prognózu.

Literatúra

- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). State-Specific Mortality from Sudden Cardiac Death-United States, 1999. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2002; 51:123–126.
- Ford ES, Capewell S. Coronary heart disease mortality among young adults in the U.S. from 1980 through 2002: concealed leveling of mortality rates. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 2128–2132.
- Rosamond W, Flegal K, Furie K et al. American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics – 2008 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation* 2008; 117: e25–e146.
- von Mering GO, Arant CB, Wessel TR et al. National Heart, Lung, and Blood Institute. Abnormal coronary vasomotion as a prognostic indicator of cardiovas-

cular events in women: results from the National Heart, Lung, and Blood Institute-Sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE). *Circulation* 2004; 109: 722–725.

- Shaw LJ, Shaw RE, Merz CN et al. American College of Cardiology-National Cardiovascular Data Registry Investigators. Impact of ethnicity and gender differences on angiographic coronary artery disease prevalence and in-hospital mortality in the American College of Cardiology-National Cardiovascular Data Registry (ACC-NCDR). *Circulation* 2008; 117: 1787–1801.
- Murphy SL. Death: final data for 1998. *Natl Vital Stat Rep* 2000; 48: 1–105.
- Ni H, Coady S, Rosamond W et al. Trends from 1987 to 2004 in sudden death due to coronary heart disease: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Am Heart J* 2009; 157: 46–52.
- Olson MB, Kelsey SF, Matthews K et al. Symptoms, myocardial ischaemia and quality of life in women: results from the NHLBI-sponsored WISE Study. *Eur Heart J* 2003; 24: 1506–1552.
- Shaw LJ, Merz CN, Pepine CJ et al. Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) Investigators. The economic burden of angina in women with suspected ischemic heart disease: results from the National Institutes of Health/National Heart, Lung, and Blood Institute-Sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE). *Circulation* 2006; 114: 894–904.
- Mokdad AH, Ford ES, Bowman BA et al. Prevalence of obesity, diabetes, and obesity-related health risk factors, 2001. *JAMA* 2003; 289: 76–79.
- Spencer EA, Pirie KL, Stevens RJ et al. Million Women Study. Diabetes and modifiable risk factors for cardiovascular disease: the prospective Million Women Study. *Eur J Epidemiol* 2008; 23: 793–799.
- Gregg EW, Gu Q, Cheng YJ et al. Mortality trends in men and women with diabetes, 1971 to 2000. *Ann Intern Med* 2007; 147: 149–155.
- Daviglus ML, Stamler J, Pirzada A et al. Favorable cardiovascular risk profile in young women and long-term risk of cardiovascular and all-cause mortality. *JAMA* 2004; 292: 1588–1592.
- Wong ND, Pio J, Valencia R et al. Distribution of C-reactive protein and its relation to risk factors and coronary heart disease risk estimation in the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) III. *Prev Cardiol* 2001; 4: 109–114.
- Zethelius B, Berglund L, Sundstrom J et al. Use of multiple biomarkers to improve the prediction of death from cardiovascular causes. *N Engl J Med* 2008; 358: 2107–2116.
- Bairey Merz CN, Johnson BD, Sharaf BL et al. WISE Study Group. Hypoestrogenemia of hypothalamic origin and coronary artery disease in premenopausal women: a report from the NHLBI-sponsored WISE study. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 413–419.
- Ding EL, Song Y, Malik VS, Liu S. Sex differences of endogenous sex hormones & risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2006; 295: 1288–1299.
- Ankle Brachial Index Collaboration. Fowkes FG, Murray GD, Butcher I et al. Ankle brachial index combined with Framingham risk score to predict cardiovascular events and mortality: a meta-analysis. *JAMA* 2008; 300: 197–208.

19. Simon A, Chironi G, Levinson J. Comparative performance of subclinical atherosclerosis tests in predicting coronary heart disease in asymptomatic individuals. *Eur Heart J* 2007; 28: 2967–2671.
20. Nasir K, Raggi P, Rumberger JA et al. Coronary artery calcium volume scores on electron beam tomography in 12,936 asymptomatic adults. *Am J Cardiol* 2004; 93: 1146–1149.
21. O'Keefe-McCarthy S. Women's experiences of cardiac pain: a review of the literature. *Can J Cardiovasc Nurs* 2008; 18: 18–25.
22. Robinson JG, Wallace R, Limacher M et al. Cardiovascular risk in women with non-specific chest pain (from the Women's Health Initiative Hormone Trials). *Am J Cardiol* 2008; 102: 693–699.
23. Gulati M, Cooper-DeHoff RM, McClure C et al. Adverse cardiovascular outcomes in women with nonobstructive coronary artery disease: a report from The National Institutes of Health-National Heart, Lung, and Blood Institute-Sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) study and the St James Women Take Heart (WTH) project. *Arch Intern Med* 2009; 169: 843–850.
24. Kwok YS, Kim C, Grady D et al. Meta-analysis of exercise testing to detect coronary artery disease in women. *Am J Cardiol* 1999; 83: 660–666.
25. Mieres JH, Shaw LJ, Arai A et al. Cardiac Imaging Committee, Council on Clinical Cardiology, and the Cardiovascular Imaging and Intervention Committee, Council on Cardiovascular Radiology and Intervention, American Heart Association. Role of noninvasive testing in the clinical evaluation of women with suspected coronary artery disease: Consensus statement from the Cardiac Imaging Committee, Council on Clinical Cardiology, and the Cardiovascular Imaging and Intervention Committee, Council on Cardiovascular Radiology and Intervention, American Heart Association. *Circulation* 2005; 111: 682–696.
26. Shaw LJ, Olson MB, Kip K et al. The value of estimated functional capacity in estimating outcome: results from the NHLBI-sponsored women's ischemia syndrome evaluation (WISE) study. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: S36–S43.
27. Wessel TR, Arant CB, Olson MB et al. Relationship of physical fitness vs body mass index with coronary artery disease and cardiovascular events in women. *JAMA* 2004; 292: 1179–1187.
28. Shaw LJ, Iskandrian AE. Prognostic value of stress gated SPECT in patients with known or suspected coronary artery disease. *J Nucl Cardiol* 2004; 11: 171–185.
29. Pundziute G, Schuijff JD, Jukema JW et al. Gender influence on the diagnostic accuracy of 64-slice multi-slice computed tomography coronary angiography for detection of obstructive coronary artery disease. *Heart* 2008; 94: 48–52.
30. Sekhri N, Timmis A, Chen R et al. Inequity of access to investigation and effect on clinical outcomes: prognostic study of coronary angiography for suspected stable angina pectoris. *BMJ* 2008; 336: 1058–1061.
31. Anderson RD, Pepine CJ. Gender differences in the treatment of acute myocardial infarction: bias or biology? *Circulation* 2007; 115: 823–826.
32. Hibino H, Kurachi Y. A new insight into the pathogenesis of coronary vasospasm. *Circ Res* 2006; 98: 579–581.
33. Burke AP, Kolodgie F, Farb A et al. Gender differences in coronary plaque morphology in sudden coronary death. *Circulation* 2003; 108: IV165.
34. Wong TY, Klein R, Sharrett AR et al. Retinal arteriolar narrowing and risk of coronary heart disease in men and women. *JAMA* 2002; 287: 1153–1159.
35. Rossi R, Nuzzo A, Origliani G et al. Prognostic role of flow-mediated dilation and cardiac risk factors in post-menopausal women. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 997–1002.
36. Lerman A, Zeiher AM. Endothelial function: cardiac events. *Circulation* 2005; 111: 363–368.
37. Modena MG, Bonetti L, Coppi F et al. Prognostic role of reversible endothelial dysfunction in hypertensive postmenopausal women. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 505–510.
38. LJ Shaw, R Bugiardini, CNB Merz. Women and Ischemic Heart Disease: Evolving Knowledge. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: 1561–1575.
39. Vaccarino V, Parsons L, Every NR et al. Sex-based differences in early mortality after myocardial infarction. National Registry of Myocardial Infarction 2 Participants. *N Engl J Med* 1999; 341: 217–225.
40. Antman EM, Morrow DA, McCabe Ch et al. ExTRACT-TIMI 25 Investigators. Enoxaparin versus unfractionated heparin with fibrinolysis for ST-elevation myocardial infarction. *N Engl J Med* 2006; 354: 1477–1488.
41. Diver DJ, Bier JD, Ferreira PE et al. Clinical and arteriographic characterization of patients with unstable angina without critical coronary arterial narrowing (from the TIMI-IIIa trial). *Am J Cardiol* 1994; 74: 531–537.
42. Bugiardini R, Manfrini O, Pizzi C et al. Endothelial function predicts future development of coronary artery disease. A study on women with chest pain and normal angiograms. *Circulation* 200; 109: 2518–2523.
43. O'Donoghue M, Boden WE, Braunwald E et al. Early invasive vs conservative treatment strategies in women and men with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction: a meta-analysis. *JAMA* 2008; 300: 71–80.
44. Lansky AJ. Outcomes of percutaneous and surgical revascularization in women. *Prog Cardiovasc Dis* 2004; 46: 305–319.
45. Blomkalns AL, Chen AY, Hochman JS et al. CRUSADE Investigators. 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: 832–837.
46. Novack V, Cutlip DE, Jotkowitz A et al. Reduction in sex-based mortality difference with implementation of new cardiology guidelines. *Am J Med* 2008; 121: 597–603.
47. Gan SC, Beaver SK, Houck PM et al. Treatment of acute myocardial infarction and 30-day mortality among women and men. *N Engl J Med* 2000; 343: 8–15.
48. Daly C, Clements F, Lopez Sendon JL et al. Euro Heart Survey Investigators. Gender differences in the management and clinical outcome of stable angina. *Circulation* 2006; 113: 490–498.
49. Murin J. Kardiovaskulárne ochorenia u žien. Pohľad na stabilnú anginu pectoris. *Kardiologie pro prax* 2008; 3: 20–23.
50. Sutsch G, Oechslin E, Mayer I et al. Effect of diltiazem on coronary flow reserve in patients with microvascular angina. *Int J Cardiol* 1995; 52: 135–1343.
51. Lanza GA, Colonna G, Pasceri V et al. Atenolol versus amlodipine versus isosorbide-5-mononitrate on anginal symptoms in syndrome X. *Am J Cardiol* 1999; 84: 854–856.
52. Pizzi C, Manfrini O, Fontana F et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase in cardiac Syndrome X: role of superoxide dismutase activity. *Circulation* 2004; 109: 53–58.
53. Kayikcioglu M, Payzin S, Yavuzgil O et al. Benefits of statin treatment in cardiac syndrome-X. *Eur Heart J* 2003; 24: 1999–2005.
54. Lerman A, Burnett JC jr, Higano ST et al. Long-term L-arginine supplementation improves small-vessel coronary endothelial function in humans. *Circulation* 1998; 97: 2123–2128.
55. Adamson DL, Webb M, Collins P. Esterified estrogens combined with methyltestosterone improve emotional well-being in postmenopausal women with chest pain and normal coronary angiograms. *Menopause* 2001; 8: 233–238.

Doručeno do redakce 22. 5. 2010

Prijato po recenzii 30. 6. 2010

prof. MUDr. Ján Murin, CSc.¹
MUDr. Peter Kyčina²
MUDr. Alexander Klabník³

¹I. interná klinika, LF UK a FNsP Bratislava

²Interné oddelenie, NsP Liptovský Mikuláš

³Interné oddelenie, NsP Bánovce n/Bebravou

jan.murin@faneba.sk