4. Streszczenie

Wstęp

Choroby układu sercowo-naczyniowego (ang. *cardiovascular deseases,* CVD), a zwłaszcza choroba wieńcowa (ang. *coronary artery disease,* CAD), to główna przyczyna zgonów kobiet i mężczyzn na świecie [6], także w Polsce [1]. U pacjentów obu płci choroby te ujawniają się w innym wieku [7], różnią się spektrum [8, 9] oraz siłą działania poszczególnych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego (ang *cardiovascular,* CV) [10–12], a także obrazem klinicznym [3] oraz efektami leczenia [4, 13]. Kobiety rzadziej biorą udział w badaniach klinicznych [14], co organiczna możliwość opracowania strategii specyficznych dla płci. Wskazane są zatem szersze badania mające na celu identyfikację różnic w rozpowszechnieniu czynników ryzyka CV oraz w zapobieganiu CVD u pacjentów obu płci, mogące prowadzić do udoskonalenia zaleceń dotyczących prewencji i leczenia CVD, a w efekcie zmniejszenia umieralności z przyczyn CV.

Projekt badania i cele

Niniejszą pracę przeprowadzono na grupie pacjentów biorących udział w wieloośrodkowym, przekrojowym badaniu POLASPIRE (*Polish Action on Secondary and Primary Prevention by Intervention to Reduce Events*) [5], do którego włączano chorych, którzy w okresie 6-24 miesięcy wcześniej przebyli ostry zespół wieńcowy bądź poddani zostali w trybie planowym pomostowaniu aortalno-wieńcowemu (ang. *coronary artery bypass grafting,* CABG) lub przezskórnej interwencji na naczyniach wieńcowych (ang. *percutaneous coronary intervention,* PCI). Głównym celem pracy była ocena częstości występowania modyfikowalnych czynników ryzyka CV u kobiet i mężczyzn włączonych do badania POLASPIRE oraz osiąganie przez nich celów terapeutycznych, rekomendowanych w wytycznych ESC dotyczących prewencji chorób układu krążenia z 2016 roku [2]. Szczególną uwagę poświęcono analizie różnic pomiędzy pacjentami obu płci w zakresie badanych parametrów.

Uczestnicy badania byli pierwotnie hospitalizowani w 14 oddziałach kardiologii, reprezentujących różne poziomy referencyjne, w tym kliniki uniwersyteckie i szpitale rejonowe, zlokalizowane w 4 różnych regionach geograficznych Polski, z ośrodkami koordynującymi w Białymstoku, Katowicach, Krakowie oraz Warszawie. Pacjenci, którzy na podstawie analizy dokumentacji medycznej z czasu pobytu w szpitalu, spełniali kryteria włączenia, byli zapraszani na wizytę kontrolną w terminie od 6 do 24 miesięcy po hospitalizacji. W czasie wizyty wykonywano badanie przedmiotowe, oznaczano badania laboratoryjne oraz przeprowadzano wywiad przy użyciu szczegółowych kwestionariuszy dotyczących historii choroby, statusu socjoekonomicznego, poziomu lęku i depresji (kwestionariusz HADS), stylu życia, udziału w programach rehabilitacji kardiologicznej oraz przyjmowanych leków.

Rozpowszechnienie nadciśnienia tętniczego, zaburzeń lipidowych i chorób nerek stwierdzano na podstawie informacji pozyskanych z dokumentacji medycznej. Obecność cukrzycy ustalano w oparciu o wcześniejsze rozpoznanie lub aktualny metabolizm

glukozy określony podczas wizyty kontrolnej po wykonaniu doustnego testu obciążenia glukozą. Rozpoznanie otyłości definiowano jako wskaźnika masy ciała (ang. *body mass index*, BMI) ≥ 30 kg/m^2, a do jego oceny wykorzystano pomiary wykonane podczas wizyty kontrolnej. Rozpowszechnienie nieprawidłowych stężeń lipidów oceniano w oparciu o dane pozyskane z dokumentacji medycznej z czasu hospitalizacji oraz oznaczenia wykonane w czasie wizyty kontrolnej. Za nieprawidłowe uznano następujące stężenia: TC ≥ 190 mg/dl, TG ≥ 150 mg/dl, HDL-C < 40 mg/dl u mężczyzn i HDL-C < 45 mg/dl u kobiet. Biorąc pod uwagę, że badana grupa wyjściowo była grupą wysokiego ryzyka CV, za wartość nieprawidłową w czasie hospitalizacji przyjęto stężenie LDL-C ≥ 70 md/dl.

Zdefiniowano cele terapeutyczne obejmujące następujące kategorie: a) profil lipidowy: stężenie LDL-C <70 mg/dl lub jego redukcja o minimum 50%, jeśli stężenia wyjściowe mieściły się w przedziale 70-135 mg/dl, nie-HDL-C <100 mg/dl, b) prawidłowe ciśnienie tętnicze (ang. *blood pressure*, BP): skurczowe (ang. *systolic blood pressure*, SBP) <140 mmHg i rozkurczowe (ang. *diastolic blood pressure*, DBP) <90 mmHg u wszystkich z wyjątkiem pacjentów z cukrzycą, u których docelowe DPB przyjęto <85 mmHg, c) kontrolowana cukrzyca: HbA1c <7,0%, d) masa ciała: utrzymanie prawidłowego BMI (20-25 kg/m^2) lub jego redukcja do < 30 kg/m^2 u osób z wyjściowym BMI pomiędzy 30 a 35 kg/m^2, lub docelowe BMI < 35 kg/m^2 u osób z wyjściowym BMI ≥ 35 kg/m^2, e) niepalenie tytoniu, f) regularna aktywność fizyczna odpowiadająca ćwiczeniom o umiarkowanej intensywności ≥150 minut/tydzień lub intensywnym ćwiczeniom ≥75 minut/tydzień.

Rozpowszechnienie wybranych czynników ryzyka CV oraz realizację celów terapeutycznych przez pacjentów obu płci oceniono w zależności od wieku, edukacji oraz udziału w programie rehabilitacji kardiologicznej. W badanych grupach porównano stosowanie leków hipolipemizujących, ze szczególnym uwzględnieniem statyn, a w przypadku pacjentów z nadciśnieniem tętniczym z regionu Mazowsza dodatkowo dokonano porównania pod względem przyjmowania leków z poszczególnych grup leków hipotensyjnych oraz pod względem parametrów echokardiograficznych takich jak frakcja wyrzutowa lewej komory, przerost lewej komory, dysfunkcja rozkurczowa lewej komory oraz wskaźnik objętości lewego przedsionka.

Przezklatkowe badanie echokardiograficzne wykonywano zgodnie z wytycznymi Amerykańskiego Towarzystwa Echokardiograficznego i Europejskiej Asocjacji Obrazowania Sercowo-Naczyniowego [15, 16].

W celu przeprowadzenia badania uzyskano niezbędną zgodę lokalnej Komisji Bioetycznej, a wszyscy uczestnicy badania podpisali formularz świadomej zgody.

Charakterystyka badanej grupy

Do badania włączono 1236 pacjentów, w tym 354 kobiety (29% grupy). Kobiety były starsze od mężczyzn (p<0,001), przy czym, po uwzględnieniu dystrybucji wieku, w grupie poniżej 60 lat widoczna była wyraźna przewaga mężczyzn, a w grupie powyżej 70 lat przewaga kobiet (p<0,001). Kobiety rzadziej miały wyższe wykształcenie (p<0,001), rzadziej były aktywne zawodowo (p<0,001), częściej określały poziom swoich dochodów jako niski (p=0,001). Grupy różniły się pod względem stanu cywilnego - więcej mężczyzn

pozostawało w związku małżeńskim, a więcej kobiet było wdowami (p<0,001). Stwierdzono istotną statystycznie różnicę w rozkładzie rodzaju incydentu kwalifikującego pomiędzy grupami (p=0,007). U kobiet częściej była nim niestabilna choroba wieńcowa i zawał mięśnia sercowego bez uniesienia odcinka ST (ang. *non-ST-segment elevation myocardial infarction*, NSTEMI), natomiast w przypadku mężczyzn planowe zabiegi PCI i CABG oraz zawał mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST (ang. *ST-segment elevation myocardial infarction*, STEMI).

Zaburzenia lipidowe rozpoznano u 81% kobiet i 81% mężczyzn (p=0,95), nadciśnienie tętnicze u 95% kobiet i 93% mężczyzn (p=0,30), a cukrzycę u 41% kobiet i 39% mężczyzn (p=0,68). Tytoń paliło 21% kobiet i 23% mężczyzn (p=0,77). W trakcie wizyty kontrolnej u kobiet częściej obserwowano GFR <60 ml/min (31% K vs. 15% M, p<0,001) oraz otyłość centralną (95% K vs. 84% M, p<0,001). Częstość współwystępowania kilku czynników ryzyka CV u jednego pacjenta podczas wizyty kontrolnej (jednocześnie 3 lub więcej z 5 czynników ryzyka CV, obejmujących palenie tytoniu, otyłość, nadciśnienie tętnicze, dyslipidemię i cukrzycę) była istotnie większa u kobiet niż u mężczyzn (p=0,036).

Poziom lęku był istotnie statystycznie wyższy u kobiet (p<0,001), podczas gdy poziom depresji nie różnił się pomiędzy grupami (p=0,13). Na program rehabilitacji kardiologicznej skierowano 33% kobiet i 37% mężczyzn (p=0,24) i w tej grupie ukończyło go 86% kobiet i 82% mężczyzn (p=0,36).

Osiągnięcie celów terapeutycznych

Profil lipidowy. W trakcie hospitalizacji z powodu incydentu kwalifikującego podwyższone stężenia LDL-C stwierdzono u 79% pacjentów płci żeńskiej i 76% pacjentów płci męskiej (p=0,32), przy czym w najstarszej grupie wiekowej, tj. ≥ 70. roku życia, podwyższone stężenia LDL-C występowały istotnie częściej u kobiet (80% K vs. 67% M, p=0,033), podobnie jak podwyższone stężenia TC (35% K vs. 19% M, p=0,004) oraz nie-HDL-C (67% K vs. 52% M, p=0,022). U kobiet obserwowano ponadto istotnie częstsze występowanie obniżonego stężenia HDL-C (44% K vs. 36% M, p=0,035), co było widoczne zwłaszcza w najmłodszej grupie wiekowej, czyli < 60. roku życia (59% K vs. 38% M, p=0,006). U kobiet w najstarszej grupie wiekowej stwierdzono też istotnie wyższe średnie stężenia LDL-C (p=0,026), TC (p<0,001), TG (p=0,024) oraz nie-HDL-C (p=0,008).

W trakcie wizyty kontrolnej podwyższone stężenia LDL-C (68% K vs. 60% M, p=0,037), TC (25% K vs. 16% M, p=0,003) oraz nie-HDL-C (54% K vs. 45% M, p=0,009) występowały istotnie częściej u kobiet niż u mężczyzn. Obniżone stężenia HDL-C rejestrowano natomiast istotnie częściej w najmłodszej grupie wiekowej kobiet, czyli < 60. roku życia (51% K vs. 30% M, p=0,006). U kobiet stwierdzono też istotnie większe średnie stężenia LDL-C (p=0,026), TC (p<0,001), TG (p=0,003) oraz nie-HDL-C (p=0,003), a dysproporcje między płciami były największe w najstarszej grupie wiekowej (odpowiednio: LDL-C, p=0,002; TC, p<0,001, TG, p< 0,001, nie-HDL-C, p<0,001).

Cel terapeutyczny w zakresie LDL-C osiągnęło jedynie 20% kobiet i 25% mężczyzn (p=0,13 w analizie jednoczynnikowej; p=0,30 po uwzględnieniu poprawki Benjaminiego-Hochberga ze względu na jednoczesne testowanie wielu hipotez), a w zakresie nie-HDL-

C 46% kobiet i 55% mężczyzn (p=0,009 w analizie jednoczynnikowej; p=0,06 po uwzględnieniu poprawki Benjaminiego-Hochberga ze względu na jednoczesne testowanie wielu hipotez). Zarówno w przypadku celu LDL-C jak i nie-HDL-C najwyraźniejsze dysproporcje pomiędzy pacjentami obu płci obserwowano w najstarszej grupie wiekowej (cel LDL-C: 21% K vs. 33% M, p=0,08; cel nie-HDL-C: 47% K vs. 67% M, p=0,0017).

Ciśnienie tętnicze. W czasie wizyty kontrolnej w całej analizowanej grupie docelowe wartości BP zarejestrowano u 57% badanych, identycznie u obu płci, przy czym, zarówno w przypadku kobiet (p=0,047) jak i mężczyzn (p=0,002), były one istotnie rzadziej osiągane u pacjentów ze współistniejącą cukrzycą (K: u 48% z cukrzycą vs. 61% bez cukrzycy, p=0,047; M: u 46% z cukrzycą vs. 61% bez cukrzycy, p=0,002).

U pacjentów z regionu Mazowsza docelowe wartości BP u chorych z rozpoznanym wcześniej nadciśnieniem tętniczym stwierdzono z kolei odpowiednio u 49% kobiet i 50% mężczyzn (p=1,0). W grupie tej 51% chorych deklarowało znajomość zalecanych wartości BP, jednak tylko 39% kobiet i 25% mężczyzn (p=0,33) prawidłowo wskazało górną docelową wartość SBP, a 16% kobiet i 12% mężczyzn (p=0,69) prawidłowo podało górną docelową wartość DBP.

Pozostałe cele. Nie stwierdzono różnicy między pacjentami obu płci w zakresie częstości osiągania zalecanego poziomu HbA1c ani celu BMI, przy czym w pierwszym przypadku cel osiągnęło 61% kobiet i 63% mężczyzn (p=1,0), a w drugim 27% kobiet i 23% mężczyzn (p=0,35). Tylko 14% kobiet i 21% mężczyzn deklarowało podejmowanie aktywności fizycznej na zalecanym poziomie (p=0,067). Palenie tytoniu rzuciło 46% kobiet i 44% mężczyzn (p=1,0), którzy palili miesiąc przed hospitalizacją, a wśród aktywnych palaczy aż 62% kobiet i 47% mężczyzn (p=0,26) nie myślało poważnie o rzuceniu palenia. Kobiety w najmłodszej grupie wiekowej, czyli < 60 roku życia, były istotnie częściej niż mężczyźni narażone na szkodliwe działanie dymu tytoniowego na skutek palenia biernego (38% K vs. 17% M, p=0,01).

Analiza osiągnięcia celów terapeutycznych.

Ogółem 3 lub więcej spośród 5 celów terapeutycznych, takich jak: osiągnięcie zalecanych wartości stężenia LDL-C, nie-HDL-C, docelowych wartości BP, redukcji masy ciała oraz podejmowanie zalecanego poziomu aktywności fizycznej, osiągnęło jedynie 20% kobiet i 28% mężczyzn (p=0,051).

W przypadku obu płci zaobserwowano tendencję do zwiększenia częstości osiągania pierwszo- i drugorzędowego celu w zakresie kontroli profilu lipidowego, tj. osiągnięcia zalecanych stężeń LDL-C i nie-HDL-C, w starszych grupach wiekowych w porównaniu z najmłodszymi (ocena na podstawie ilorazu szans), jednak różnice te osiągnęły znamienność statystyczną tylko w najstarszej grupie wiekowej u pacjentów płci męskiej. W przypadku pozostałych celów nie obserwowano wyraźnych różnic w zakresie szansy ich osiągania w rozważanych przedziałach wiekowych, jak również w grupach kobiet i mężczyzn o różnym poziomie wykształcenia.

Zgodnie z modelami regresji logistycznej mającymi na celu zbadanie wpływu płci, wieku oraz udziału w programie rehabilitacji kardiologicznej na: a) podejmowanie zalecanego poziomu aktywności fizycznej, b) zaprzestanie palenia tytoniu, w obu przypadkach udział w rehabilitacji kardiologicznej okazywał się być jedyną zmienną mającą pozytywny wpływ na osiągnięcie celu (rzucenie palenia tytoniu, p=0,010; rekomendowany poziom wysiłku fizycznego, p=0,046).

Farmakoterapia

Leki hipolipemizujące. W momencie wypisu ze szpitala z powodu incydentu kwalifikującego kobiety rzadziej miały zalecane statyny (91% K vs. 96% M, p = 0,001), w tym statyny o wysokiej intensywności (tj. atorwastatynę w dawce ≥ 40 mg lub rosuwastatynę w dawce ≥ 20 mg) (61% K vs. 71% M, p=0,002). W przypadku statyn o wysokiej intensywności dysproporcja między płciami była najbardziej widoczna u pacjentów po przebytym STEMI (72% K vs. 90% M; p = 0,004). Różnice w stosowaniu statyn były mniej widoczne podczas wizyty kontrolnej. Ogółem leki te przyjmowało 87% kobiet i 90% mężczyzn (p=0,17), przy czym statyny o wysokiej intensywności nadal istotnie rzadziej stosowały kobiety niż mężczyźni (53% vs. 61%; p=0,02).

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy pacjentami obu płci pod względem przyczyn zaprzestania stosowania lub zmniejszenia dawki przyjmowanej statyny. Terapia lekami z tej grupy w dużym stopniu zależała od rodzaju opieki medycznej. Statyny, w tym statyny o wysokiej intensywności, istotnie częściej przyjmowali pacjenci, którzy pozostawali pod opieką kardiologa: ogółem zażywało je 91% pacjentów będących pod opieką kardiologa oraz 81% pacjentów pozostających pod opieką innego lekarza (p<0,001), natomiast statyny o wysokiej intensywności stosowało 60% chorych pod opieką kardiologa oraz 50% pacjentów nie będących pod taką opieką (p=0,03).

Leki hipotensyjne. U pacjentów z rozpoznanym nadciśnieniem tętniczym z regionu Mazowsza nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic związanych z płcią jeśli chodzi o stosowanie leków z poszczególnych grup leków hipotensyjnych, takich jak beta-adrenolityki (95% K vs. 92% M, p=0,64), inhibitory konwertazy angiotensyny (67%K vs. 72% M, p=0,75), antagoniści receptora angiotensyny II (23% K vs 12% M, p=0,15), antagoniści kanału wapniowego (37% K vs. 27% M, p=0,32) oraz leki moczopędne (60% K vs. 52% M, p=0,44).

Parametry echokardiograficzne

W analizach parametrów echokardiograficznych pacjentów z Mazowsza nie stwierdzono istotnych różnic między grupami jeśli chodzi o frakcję wyrzutową lewej komory, obecność przerostu lewej komory czy powiększenia lewego przedsionka. U kobiet natomiast istotnie częściej stwierdzano cechy dysfunkcji rozkurczowej lewej komory (p=0,006).

Podsumowanie i wnioski

W pracy wykazano, że u wysokiego odsetka pacjentów po przebytym ostrym zespole wieńcowym lub planowej rewaskularyzacji naczyń wieńcowych częstość występowania modyfikowalnych czynników ryzyka CV jest duża. U pacjentów płci żeńskiej częściej stwierdzano nieprawidłowy profil lipidowy, obniżony GFR oraz otyłość centralną, a także obecność psychospołecznych czynników ryzyka, takich jak niższy poziom edukacji, niższe dochody oraz występowanie zaburzeń lękowych. Kumulacja kilku czynników ryzyka CV była istotnie większa u kobiet niż u mężczyzn. Wielu chorych nie osiągnęło celów terapeutycznych zalecanych w wytycznych ESC dotyczących prewencji CVD, przy czym 3 lub więcej z 5 celów uzyskało tylko 20% kobiet i 28% mężczyzn. Kobiety rzadziej otrzymywały statyny, w tym statyny o wysokiej intensywności. Terapia lekami z tej grupy w dużej mierze zależała od rodzaju opieki medycznej - częściej otrzymywali ją pacjenci pozostający pod opieką kardiologa. Wyniki uzyskane u chorych z województwa mazowieckiego wskazują ponadto na niski poziom wiedzy pacjentów na temat celów leczenia hipotensyjnego. Zarówno u kobiet jak i u mężczyzn uczestnictwo w programach rehabilitacji kardiologicznej wiązało się z częstszym podejmowaniem pozytywnych zmian stylu życia. Niestety tylko niewielki odsetek chorych został skierowany na te programy.

Uzyskane wyniki wskazują na małą skuteczność profilaktyki wtórnej CAD u kobiet i mężczyzn w Polsce. Widoczna jest potrzeba zwiększenia jakości działań mających na celu propagowanie zdrowego stylu życia oraz opracowania odpowiednich programów prewencyjnych oraz edukacyjnych. Programy te powinny być adresowane zarówno do personelu medycznego jak i do pacjentów, przy czym powinny uwzględniać odrębne potrzeby pacjentów obu płci, ich wiek, czynniki psychospołeczne oraz choroby współistniejące. Wyniki niniejszej pracy wskazują, że przy zapewnieniu odpowiedniego dostępu do lekarza kardiologa oraz programów rehabilitacji kardiologicznej możliwa jest poprawa skuteczności leczenia oraz efektów działań prozdrowotnych.