

Οι Διαφορές του Φύλου στην Προγνωστική Επίδραση της Χρόνιας Νεφρικής Νόσου σε Ασθενείς με Συστολική Δυσλειτουργία της Αριστερής Κοιλίας μετά STEMI που Υποβλήθηκαν σε Πρωτογενή Διαδερμική Στεφανιαία Παρέμβαση

LIDIJA SAVIC MD, PHD,^{1,2} IGOR MRDOVIC MD, PHD,^{1,2}
MILIKA ASANIN MD PHD,^{1,2}
SANJA STANKOVIC, PHD,³
GORDANA KRLJANAC MD,^{1,2}
RATKO LASICA MD, PHD¹

¹ Coronary Care Unit, Emergency Hospital, Clinical Centre of Serbia.

² Cardiology Clinic Emergency Hospital, Clinical Centre of Serbia.

³ Center for Medical Biochemistry, Emergency Hospital, Clinical Center of Serbia, Belgrade³, Serbia

Λέξεις Ευρετηρίου:

Φύλο, Χρόνια Νεφρική Νόσος, STEMI

Lidija Savic, MD, PhD

Διεύθυνση Επικοινωνίας:

Brace Jerkovic 51/6, 11000 Belgrade, Serbia
Tel: +381 (0) 63 343 276
Fax: +381 (0) 13 351 651
E-mail: lidijasavic@ptt.rs

Ακόμη και σε ήπιες μορφές, η χρόνια νεφρική ανεπάρκεια (ΧΝΑ) είναι ένας γνωστός παράγοντας κινδύνου για ανεπιθύμητα καρδιαγγειακά συμβάματα σε ασθενείς με έμφραγμα του μυοκαρδίου με ανάσπαση του ST διαστήματος (STEMI) και συστολική δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας (ΣΔΑΚ).¹⁻³ Κατά τη διάρκεια των προηγούμενων αρκετών δεκαετιών, έχει εξελιχθεί η γνώση σχετικά με τις διαφορές του φύλου στην στεφανιαία νόσο.⁴ Αρκετές μελέτες υποστηρίζουν ότι η επικράτηση των παραγόντων κινδύνου, η παθοφυσιολογία, οι κλινικές εκδηλώσεις και η πρόγνωση της στεφανιαίας νόσου ποικίλει μεταξύ ανδρών και γυναικών.⁴⁻⁸ Είναι γνωστό ότι η ΧΝΑ είναι πιο διαδεδομένη μεταξύ των γυναικών με στεφανιαία νόσο, αν και οι γυναίκες ασθενείς είναι γενικά μεγαλύτερης ηλικίας και έχουν περισσότερα συνοδά νοσήματα, σε σύγκριση με τους άνδρες.⁹⁻¹¹ Ορισμένες μελέτες έχουν δείξει ότι η ΧΝΑ έχει διαφορετική προγνωστική αξία στη βραχυπρόθεσμη και μεσοπρόθεσμη θνησιμότητα μετά από STEMI σε γυναίκες και άνδρες πχ σε ασθενείς με αγγειογραφικά αποδεδειγμένη στεφανιαία νόσο.⁹⁻¹¹ Τα αποτελέσματα ορισμένων από αυτές τις μελέτες έχουν δείξει ότι η ΧΝΑ αποτελεί ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα θνησιμότητας μετά STEMI μόνο στις γυναίκες, αλλά όχι στους άνδρες,¹⁰ ενώ άλλες μελέτες έχουν βρει ότι η ΧΝΑ αποτελεί ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα θνησιμότητας στα δύο φύλα, αλλά με μία μεγαλύτερη αρνητική προγνωστική σημασία σε άνδρες.⁹ Ασθενείς με ΣΔΑΚ μετά από STEMI αντιπροσωπεύουν μια ομάδα με υψηλό κίνδυνο θνησιμότητας, και ο κίνδυνος αυτός αυξάνεται επιπλέον με την παρουσία της ΧΝΑ.^{1-3,12} Η συνδυασμένη παρουσία της ΧΝΑ και ΣΔΑΚ είναι σημαντικότερος ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας για την εμφάνιση 1 έτους συνολικής θνησιμότητας μετά rPCI.¹³ Όσον αφορά τους συγγραφείς της παρούσας μελέτης γνωρίζουν ότι η προγνωστική σημασία της ΧΝΑ στις γυναίκες και τους άνδρες με ΣΔΑΚ μετά από οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου δεν έχει ακόμη αναλυθεί.

Ο στόχος αυτής της μελέτης είναι να αξιολογήσει την προγνωστική αξία της νεφρικής λειτουργίας στη μακροχρόνια θνησιμότητα σε άνδρες και γυναίκες με συστολική δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας μετά από STEMI.

Μέθοδος

ΠΛΗΘΥΣΜΙΑΚΗ ΜΕΛΕΤΗ, ΣΥΛΛΟΓΗ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ ΚΑΙ ΟΡΙΣΜΟΙ

Στην παρούσα μελέτη, χρησιμοποιήθηκαν στοιχεία από το μητρώο καταγραφής STEMI του Κλινικού Κέντρου της Σερβίας για μια υποομάδα 348 διαδοχικών ασθενών με ΣΔΑΚ που νοσηλεύθηκαν μεταξύ Φεβρουαρίου 2006 και Απριλίου 2008. Ο σκοπός του μητρώου καταγραφής STEMI του Κλι-

νικού Κέντρου της Σερβίας έχει ήδη δημοσιευθεί.¹⁴ Εν συντομία, ο στόχος του μητρώου είναι να συγκρινωθούν πλήρη και αντιπροσωπευτικά στοιχεία σχετικά με τη διαχείριση και τη βραχυπρόθεσμη και μακροπρόθεσμη έκβαση των ασθενών με STEMI, που υποβάλλονται σε πρωτογενή PCI στο Κέντρο. Το πρωτόκολλο της μελέτης εγκρίθηκε από την οικεία επιτροπή δεοντολογίας και έρευνας. Όλοι οι διαδοχικοί ασθενείς με STEMI ηλικίας 18 ετών και άνω, οι οποίοι εισήχθησαν στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας αφού υποβλήθηκαν σε rPCI στο Κέντρο, συμπεριλήφθηκαν στο μητρώο. Για τους σκοπούς της παρούσας μελέτης, οι ασθενείς με καρδιογενή καταπληξία κατά την εισαγωγή αποκλείστηκαν. Η στεφανιαία αγγειογραφία πραγματοποιήθηκε μέσω της μηριαίας αρτηρίας. Πραγματοποιήθηκε πρωτογενής PCI και τοποθέτηση stent στην υπεύθυνη για το έμφραγμα στεφανιαία αρτηρία (YEA) σύμφωνα με τη συνήθη τεχνική. Ασπιρίνη 300 mg και κλοπιδογρέλη 600 mg, χορηγήθηκαν σε όλους τους ασθενείς που εισήχθησαν πριν rPCI. Σε επιλεγμένους ασθενείς, με ορατό ενδοστεφανιαίο θρόμβο, δόθηκε αναστολέας των υποδοχέων GP IIb / IIIa, τироφιμπάνη, κατά τη διάρκεια της rPCI. Η ροή αξιολογήθηκε σύμφωνα με τα κριτήρια TIMI (TIMI= Thrombolysis in Myocardial Infarction). Μετά την rPCI, οι ασθενείς που υποβλήθηκαν σε αγωγή σύμφωνα με τις ισχύουσες κατευθυντήριες οδηγίες.

Τα δημογραφικά, τα βασικά κλινικά, τα αγγειογραφικά και τα επεμβατικά δεδομένα συλλέχθηκαν και αναλύθηκαν. Η βασική ΧΝΑ ορίστηκε ως κάθαρση κρεατινίνης (CrCl) <60 ml/min/m² κατά την εισαγωγή.¹⁵ Η κάθαρση κρεατινίνης υπολογίζεται χρησιμοποιώντας τον τύπο Cockcroft-Gault:

$$\text{CrCl} = ((140 - \text{χρόνου}) \times \text{σωματικό βάρος}) / (72 \times \text{κρεατινίνη σε mg/dl}).$$

Η τιμές πολλαπλασιάζονται με 0,85 στις γυναίκες.

Υπερηχοκαρδιογραφική εξέταση έγινε εντός των 3 πρώτων ημερών μετά την rPCI. Το κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας (ΚΕΑΚ) αξιολογήθηκε σύμφωνα με τη μέθοδο Simpson, στις κλασικές δύο και τεσσάρων κοιλοτήτων κορυφαίες προβολές. ΚΕΑΚ <40% θεωρήθηκε ως ΣΔΑΚ. Το ΚΕΑΚ έλειπε στο 10% των ασθενών. Τα στοιχεία που λείπουν υπολογίστηκαν με τη μέθοδο του μονού καταλογισμού.

Οι ασθενείς παρακολουθήθηκαν για 5 χρόνια μετά την εγγραφή. Τα δεδομένα παρακολούθησης ελήφθησαν από τακτικές τηλεφωνικές συνεντεύξεις και επισκέψεις εξωτερικών ασθενών.

ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

Οι συνεχείς μεταβλητές εκφράστηκαν ως μέσος όρος ± τυπική απόκλιση (SD), εάν η κατανομή ήταν φυσιολογική, ή διάμεση (ΜΕΣ) με το 25ο και 75ο τεταρτημόριο (IQR), εάν η κατανομή ήταν ασύμμετρη, ενώ οι κατηγορικές μεταβλητές εκφράστηκαν ως συχνότητα και ποσοστό. Η ανάλυση για κανονικότητα των δεδομένων έγινε χρησιμοποιώντας το τεστ Kolmogorov-Smirnov. Οι βασικές διαφορές μεταξύ ομάδων αναλύθηκαν χρησιμοποιώντας το τεστ Student t (εάν η κατανομή ήταν κανονική) ή το Mann-Whitney test (εάν η κατανομή δεν ήταν κανονική), για τις συνεχείς μεταβλητές, και το τεστ χ² Pearson, για κατηγορικές μεταβλητές. Η πολυπαραγοντική λογιστική ανάλυση χρησιμοποιήθηκε για να ορίσει ανεξάρτητους προγνωστικούς παράγοντες της ΧΝΑ και το μοντέλο αναλογικού κινδύνου Cox (με p <0,10 για την είσοδο στο μοντέλο) χρησιμοποιήθηκε για τον προσδιορισμό ανεξάρτητων παραγόντων κινδύνου για την 5 ετή θνησιμότητα από όλα τα αίτια. Η μέθοδος Kaplan-Meier χρησιμοποιήθηκε για την κατασκευή των καμπυλών πιθανότητα επιβίωσης 5-ετών, ενώ η διαφορά μεταξύ των ομάδων ελέγχθηκε με τη δοκιμή Log-Rank. Εφαρμόστηκε το SPSS στατιστικό λογισμικό, έκδοση 14.0, (SPSS Inc, Chicago, IL).

Αποτελέσματα

Από το σύνολο των 348 ασθενών οι 104 (29,8%) ήταν γυναίκες και οι 244 (70,2%) ήταν άνδρες. Σε σύγκριση με τους άνδρες, οι γυναίκες ήταν μεγαλύτερης ηλικίας και είχαν υψηλότερα ποσοστά προηγούμενης στηθάγχης και υπέρτασης, αλλά ήταν λιγότερο πιθανό να καπνίζουν. Αναφορικά με τη νεφρική λειτουργία, το 54,8% των γυναικών και το 22,5% των ανδρών είχαν CrCl <60ml / min / m². Τα δημογραφικά χαρακτηριστικά, οι παράγοντες κινδύνου, το ιστορικό καρδιαγγειακών παθήσεων ή επεμβάσεων, τα χαρακτηριστικά κατά την εισαγωγή, η νεφρική λειτουργία, τα αγγειογραφικά και επεμβατικά χαρακτηριστικά και η θεραπεία εξόδου, σε σχέση με το φύλο, παρουσιάζονται στον Πίνακα 1.

Το γυναικείο φύλο και η (μεγάλη) ηλικία ήταν ανεξάρτητοι προγνωστικοί παράγοντες της ΧΝΑ: γυναικείο φύλο OR 4,11 (95% CI 2,11 - 7,97), p <0,001, ηλικία (έτη) OR 1.21 (95% CI 1,16 έως 1,26), p <0,001.

Κατά τη διάρκεια της νοσηλείας, θάνατος καταγράφηκε σε 18 (17,3%) γυναίκες και 39 (15,9%) άνδρες (p = 0.760), θάνατος εντός των πρώτων 30

Πίνακας 1: Χαρακτηριστικά των βασικών μετρήσεων και της θεραπείας κατά την έξοδο των ασθενών της μελέτης ανάλογα με το φύλο

ΧΑΡΑΚΤΗΡΗΣΤΙΚΑ	ΓΥΝΑΙΚΕΣ (N=104)	ΑΝΔΡΕΣ (N=244)	P value
Ηλικία σε έτη (IQR)	67.5(65, 70)	57 (51, 67)	<0.001
Προηγούμενο OEM, n(%)	13(12.5)	56 (22.9)	0.025
Προηγούμενη ΑΣ, n(%)	17(16.3)	11 (4.5)	<0.001
Προηγούμενη PCI, n(%)	1(0.9)	12 (4.9)	0.055
Προηγούμενο ΑΕΕ, n(%)	6(5.7)	17 (6.9)	0.681
Διαβήτης, n(%)	29(27.8)	55(22.5)	0.286
Υπέρταση, n(%)	80(76.9)	154 (63.1)	0.012
Υπερλιπιδαιμία, n(%)	65(62.5)	145 (59.4)	0.592
Κάπνισμα, n(%)	36(34.6)	135 (55.3)	<0.001
Διάρκεια πόνου, ώρες (IQR)	4.75(2.5, 7,0)	3 (2, 5)	0.529
ΚΑ κατά την εισαγωγή, n(%)	41(39.4)	77 (31.5)	0.156
ΣΑΠ (mmHg) στην εισαγωγή, Χ±SD	133.8±29.13	129.7±35	0.257
ΚΣ στην εισαγωγή, Χ±SD	82.7±18.15	80.8±21.8	0.357
Door to balloon χρόνος, λεπτά (IQR)	120(86, 170)	125 (85, 180)	0.900
Νόσος τριών αγγείων n(%)	33(31.7)	92 (37.7)	0.288
Ποσειεμβιακή ροή TIMI 0, n(%)	67(64.4)	158 (64.7)	0.321
ΝΣ, n(%)	9(8.7)	22 (9)	0.954
IIb/IIIa αναστολείς, n(%)	51(49)	135 (55.3)	0.321
Έμφύτευση stent, n(%)	94(90.4)	221 (90.6)	0.956
Μετεπειμβατική ροή TIMI<3, n(%)	14(13.5)	24 (9.8)	0.351
Οξεία θρόμβωση του stent, n(%)	1(0.9)	4(1.7)	0.193
ΚΕΑΚ (%), Χ±SD	36.4±5.65	35.4±6.54	0.148
CKmax, μέση(IQR)	2406 (1272, 3565)	2890 (1506, 4927)	<0.001
Τροπονίνη I(μg/L) med(IQR)	15(12.8, 17,6)	25 (9.5, 19.6)	<0.001
Κρεατινίνη μmol/L med(IQR)	67.5(57, 73)	97 (86, 105)	<0.001
CrCl ml/min μέση(IQR)	65(57, 73)	84 (68 106)	<0.001
CrCl>60ml/min	47(45.1)	189 (77.4)	<0.001
CrCl 45-60ml/min	34(32.8)	35 (14.4)	<0.001
CrCl<45ml/min	23(22.1)	20 (8.2)	<0.001
Αγωγή κατά την έξοδο			
Ασπιρίνη, n(%)	101 (97.6)	240 (98.7)	0.609
Κλοπιδογρέλη, n(%)	102(98)	238 (97.5)	0.990
B- αναστολείς, n(%)	77(74)	195 (79.9)	0.061
ΑΜΕΑ, n(%)	74(71.1)	175 (71.7)	0.953
Στατίνες, n(%)	77(74.1)	186 (76.2)	0.660
Διουρητικά, n(%)	60(57.6)	142 (58.2)	0.597
Ανταρρυθμικά, n(%)	7(6.7)	11(4.6)	0.376
Δακτυλίπδα, n(%)	3(2.8)	5 (2.4)	0.622
Βαρφαρίνη, n(%)	6(5.7)	22 (9.1)	0.316

ΑΣ=ασταθής σπθάγχη, OEM= Οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, ΑΕΕ= Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, ΚΑ= Καρδιακή ανεπάρκεια, ΣΑΠ= Συστολική αρτηριακή πίεση, ΚΣ= καρδιακή συχνότητα, ΝΣ= Νόσος στελέχους, CK=κρεατινική κίνηση, CrCl= clearance κρεατινίνης, ΚΕΑΚ= Κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας, ΑΜΕΑ= Αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου

ημερών καταγράφηκε σε 20 (19,3%) γυναίκες και 43 (17,6%) των ανδρών, $p = 0,721$, ενώ κατά τη διάρκεια 5 ετών παρακολούθησης, θάνατος καταγράφηκε σε 29 (27,8%) γυναίκες και 57 (23,3%) άνδρες $p = 0,370$.

Επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας συσχετίστηκε με αύξηση της θνησιμότητας 5 ετών σε άνδρες και γυναίκες, όπως φαίνεται στην Εικόνα 1.

Ο Πίνακας 2 δείχνει τη μη διορθωμένη και διορθωμένη αναλογία κινδύνου (95% διάστημα εμπιστοσύνης) για την εμφάνιση θνησιμότητας από κάθε αιτία κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης (μοντέλο αναλογικού κινδύνου Cox) ανάλογα με το φύλο. Στο μοντέλο αναλογικού κινδύνου Cox για 5 ετή θνησιμότητα από όλες τις αιτίες, η προσαρμογή έγινε για τις ακόλουθες μεταβλητές: ηλικία (έτη), καρδιακή ανεπάρκεια κατά την εισαγωγή, διαβήτης, νόσος 3 αγγείων και ροή TIMI <3 μετά την rPCI.

Μετά από προσαρμογή για μεταβλητές που ορίζονται στην μονοπαραγοντική ανάλυση ως προγνωστικοί δείκτες της θνησιμότητας, η ΧΝΑ παρέμεινε ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας θνησιμότητας από όλα τα αίτια κατά τη διάρκεια 5 ετών παρακολούθησης στους άνδρες, αλλά όχι στις γυναίκες, όπως φαίνεται στον Πίνακα 2.

Συζήτηση

Τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης επιβεβαίωσαν ότι οι ασθενείς με ΣΔΑΚ μετά από STEMI που είχε ελαττώσει την CrCl, είχαν υψηλότερο ποσοστό 5ετους θνησιμότητας, σε σύγκριση με τους ασθενείς με διατηρημένη νεφρική λειτουργία. Όσο χαμηλότερη είναι η CrCl τόσο υψηλότερο είναι το ποσοστό θνησιμότητας, και η διαπίστωση ήταν όμοια σε άνδρες και γυναίκες. Δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά στην θνησιμότητα 5 ετών μεταξύ ανδρών και γυναικών. Η ΧΝΑ ήταν συχνότερη στις γυναίκες. Η ΧΝΑ ήταν ένα ισχυρός προγνωστικός παράγοντας θνησιμότητας 5 ετών και στα δύο φύλα στην μονοπαραγοντική ανάλυση. Ωστόσο, μετά από πολυπαραγοντική προσαρμογή, η ΧΝΑ παρέμεινε ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας θνησιμότητας μόνο στους άνδρες, και όχι στις γυναίκες.

Υπάρχουν μελέτες τα αποτελέσματα των οποίων αποδεικνύουν την ύπαρξη διαφορών στην επιβίωση μεταξύ γυναικών και ανδρών με οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου.¹⁶⁻¹⁸ Σε άλλες μελέτες οι διαφορές στην επιβίωση εξαφανίζονται μετά την προσαρμογή για την ηλικία, τις συνοσπρότητες, πχ διαφορές σε χαρακτηριστικά κατά την εισαγωγή μεταξύ των φύλων.^{8,19-22} Υπάρχουν επίσης στοιχεία που αποδεικνύουν ότι η διαφορά στην επιβίωση μεταξύ αν-

δρών και γυναικών με έμφραγμα του μυοκαρδίου υπάρχει σε βραχυπρόθεσμη παρακολούθηση, ενώ μακροπρόθεσμα (μετά από ένα χρόνο) η επιβίωση των γυναικών και των ανδρών είναι σχεδόν ταυτόσημη.^{19,23} Αν και καμία διαφορά δεν καταχωρήθηκε στην παρούσα μελέτη σε βραχυπρόθεσμη και μακροπρόθεσμη θνησιμότητα μεταξύ ανδρών και γυναικών, οι ανεξάρτητοι προγνωστικοί παράγοντες ήταν διαφορετικοί, δηλαδή είχαν διαφορετική προγνωστική σημασία.

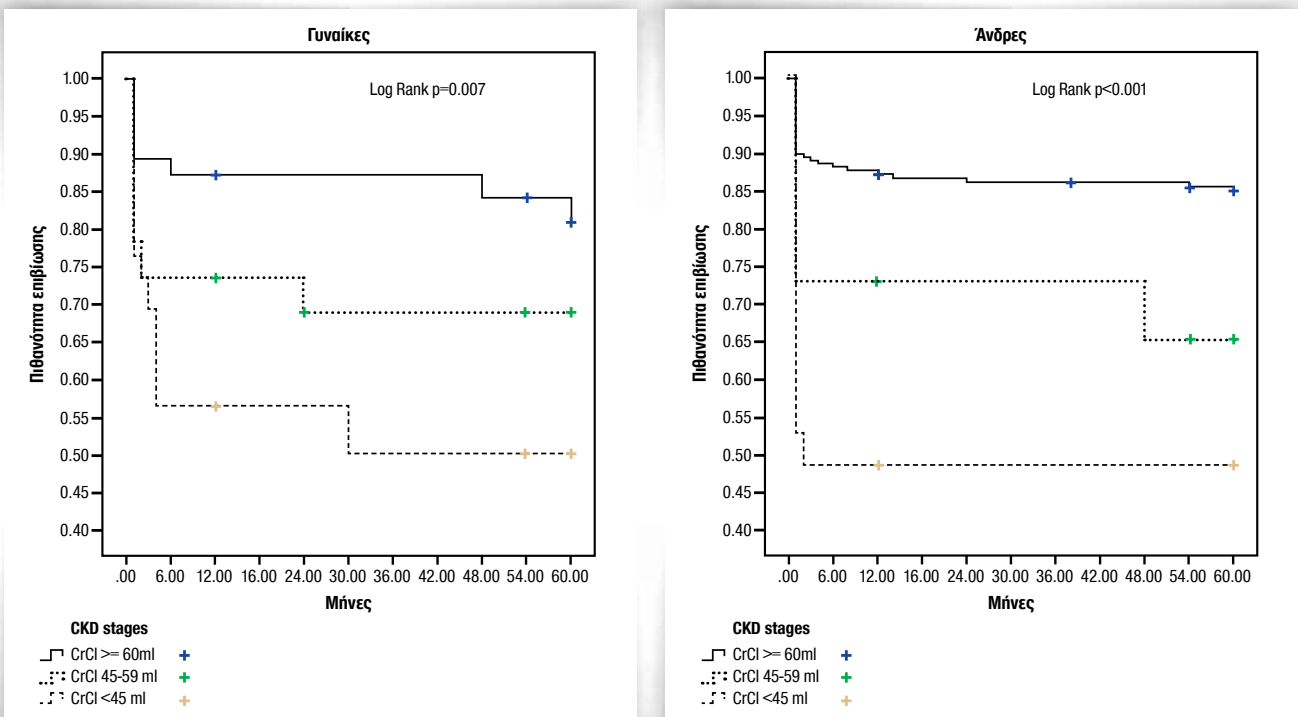
Μέχρι στιγμής, δύο μελέτες έχουν αναλύσει την προγνωστική σημασία της ΧΝΑ στη θνησιμότητα σε άνδρες και γυναίκες με STEMI που είχαν υποβληθεί σε πρωτογενή PCI,^{9,10} αλλά δεν υπάρχουν μελέτες που να συγκρίνουν την προγνωστική επίπτωση της ΧΝΑ σε άνδρες και γυναίκες με ΣΔΑΚ μετά από STEMI. Η μελέτη του Damman και συν αναλύοντας περίπου 2.000 ασθενείς, έδειξε τη μειωμένη νεφρική λειτουργία να συνδέεται με υψηλότερη θνησιμότητα 30 ημερών και μακροπρόθεσμη θνησιμότητα (3 χρόνια), τόσο σε άνδρες και γυναίκες που έλαβαν θεραπεία με rPCI.⁹ Όπως και στην παρούσα μελέτη, η βασική νεφρική λειτουργία εκτιμήθηκε χρησιμοποιώντας τον τύπο Cockcroft-Gault.⁹ Αυτή η μελέτη έδειξε τις γυναίκες να είναι μεγαλύτερης ηλικίας, να πάσχουν συχνότερα από υπέρταση, λιγότερο συχνά να καπνίζουν, ενώ οι παράμετροι της νεφρικής λειτουργίας (eGFR) ήταν χαμηλότερες στις γυναίκες, σε σύγκριση με τους άνδρες, ευρή-

Πίνακας 2: Χωρίς προσαρμογή και προσαρμοσμένη αναλογία κινδύνου (95% διάστημα εμπιστοσύνης) για 5ετή θνησιμότητα από όλα τα αίτια, σύμφωνα με το φύλο

ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΙ	ΓΥΝΑΙΚΕΣ ΚΣ (95%CI)	P value	ΑΝΔΡΕΣ ΚΣ (95%CI)	P value
Unadjusted ΚΣ				
CrCl<60ml/min	2.4(1.1-5.4)	0.037	3.0 (1.8-5.1)	<0.001
Adjusted ΚΣ				
CrCl<60ml/min	1.4 (0.6-3.7)	0.495	2.2 (1.2-3.3)	0.007
CrCl 45-60ml/min	1.1 (0.4-2.7)	0.912	1.8 (0.9-3.7)	0.054
CrCl < 45ml/min	2.1 (0.8-4.8)	0.817	2.8 (1.4-4.9)	<0.001
Ηλικία(έτη)	1.1 (1.0-1.2)	<0.001	1.01 (1.0-1.06)	0.006
Μετεπεμβατική ροή TIMI < 3	4.1 (1.8-9.2)	0.001	2.6 (1.4-4.9)	0.004
ΚΑ στην εισαγωγή	2.2 (1.1-4.8)	0.040	2.9 (1.7-5.1)	<0.001
Νόσος τριών αγγείων	ns		1.7 (1.1-2.9)	0.048

CrCl= clearance κρεατινίνης, ΚΑ= Καρδιακή ανεπάρκεια

ματα τα οποία συμπίπτουν εντελώς με τα ευρήματά μας.⁹ Η εκτιμώμενη σπειραματική διήθηση (eGFR) <60ml / min ήταν ένας ισχυρός ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας θνησιμότητας στις γυναίκες και στους άνδρες, ωστόσο, μια υψηλότερη αναλογία κινδύνου για την εμφάνιση θνησιμότητας 30 ημερών και 3 ετών παρακολούθησης καταγράφηκε στους άντρες.⁹ Αυτή η διαφορά στην ανεξάρτητη και αρνητική επίδραση της μείωσης του eGFR παρέμεινε ακόμα και μετά τη διόρθωση για άλλους



Εικόνα 1. Kaplan-Meier καμπύλες εκτίμησης της πιθανότητας 5 ετους θνησιμότητας ανάλογα με το φύλο και η νεφρική λειτουργία.

ανεξάρτητους προγνωστικούς παράγοντες θνησιμότητας (προγνωστικοί παράγοντες θνησιμότητας από τη Thrombolysis in Myocardial Infarction TIMI score, καθώς και με την προσθήκη βιοδεικτών όπως NT-pro BNP, γλυκόζη, και καρδιογενής καταπληξία).⁹ Στην παρούσα μελέτη, η ανεξάρτητη και αρνητική προγνωστική επίδραση της ΧΝΑ στις γυναίκες εξαφανίστηκε μετά την προσαρμογή για μεταβλητές που ήταν επίσης προγνωστικοί παράγοντες θνησιμότητας 5 ετών, αλλά καθορίστηκαν στην μονοπαραγοντική ανάλυση. Σε αντίθεση με την παρούσα μελέτη, μια μελέτη από τους Lawesson και συν έδειξε ότι μείωση του EGFR κάθε 10ml / min αποτελεί ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα θνησιμότητας και εμφάνισης σημαντικών ανεπιθύμητων καρδιαγγειακών συμβαμάτων (MACE) κατά τη διάρκεια 1 έτους παρακολούθησης μόνο στις γυναίκες, και όχι στους άνδρες που έλαβαν θεραπεία με rPCI.¹⁰ Αυτή η μελέτη έδειξε επίσης ότι η ΧΝΑ ήταν πιο συχνή στις γυναίκες,¹⁰ το οποίο επίσης αποδίδεται στην ηλικία και την πιο συχνή εμφάνιση υπέρτασης και / ή σακχαρώδη διαβήτη. Ωστόσο, ακόμη και μετά την προσαρμογή σε αυτές τις μεταβλητές, το γυναικείο φύλο παρέμεινε ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας της ΧΝΑ, δηλαδή το γυναικείο φύλο φάνηκε να έχει πέντε φορές μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης ΧΝΑ από το αρσενικό φύλο.¹⁰

Οι διαφορές στην προγνωστική επίπτωση της ΧΝΑ μεταξύ γυναικών και ανδρών έχουν βρεθεί σε άλλες μελέτες αναλύοντας ασθενείς με στεφανιαία νόσο, αλλά όχι ασθενείς με μειωμένο κλάσμα εξώθησης. Μια μικρότερη μελέτη συμπεριλαμβανομένων ασθενών που υπέστησαν οξύ στεφανιαίο σύνδρομο έδειξε αυξημένη τιμή κρεατινίνης στην εισαγωγή στο νοσοκομείο για να είναι ένας ανεξάρτητος προγνωστικός δείκτης μακροχρόνιας θνησιμότητας στις γυναίκες, αλλά όχι στους άνδρες.²⁴ Μια μελέτη από τον Chen και συν αναλύοντας διαδοχικούς ασθενείς οι οποίοι είχαν παραπεμφθεί για στεφανιογραφία (στοιχεία από την Appropriateness of Coronary Revascularization (ACRE) Study) έδειξε ότι η ήπια και μέτρια ΧΝΑ ήταν ισχυρότερος ανεξάρτητος προγνωστικός δείκτης της μακροχρόνιας θνησιμότητας στις γυναίκες σε σύγκριση με τους άνδρες.¹¹

Η διαφορά στην προγνωστική σημασία της ΧΝΑ στις γυναίκες και τους άνδρες με στεφανιαία νόσο δεν έχει πλήρως εξηγηθεί και ως πιθανή αιτία για αυτό είναι μάλλον το διαφορετικό ποσοστό των παραγόντων κινδύνου για στεφανιαία νόσο, ΧΝΝ και θνησιμότητας.^{9,10,25,26} Οι γυναίκες με στεφανιαία νόσο είναι γενικά μεγαλύτερης ηλικίας και είναι πιο επιρρεπείς σε ΧΝΑ, και αυτό είναι γνωστό καθώς η αξία του CrCl μειώνεται με την ηλικία. Επίσης,

πιστεύεται ότι η ταυτόχρονη παρουσία πολλαπλών παραγόντων κινδύνου για στεφανιαία νόσο, ΧΝΑ, και θνησιμότητα (π.χ. σακχαρώδης διαβήτης, η υπέρταση, κ.λπ.) είναι πιο συχνά στις γυναίκες.^{9,20} Όταν συγκρίθηκαν τα χαρακτηριστικά των γυναικών και των ανδρών με φυσιολογική νεφρική λειτουργία (CrCl > 60 ml / min), διαπιστώθηκε ότι, σε γενικές γραμμές, οι άνδρες με CrCl > 60 ml / min είχαν πολύ πιο ευνοϊκά αρχικά χαρακτηριστικά σε σύγκριση με τις γυναίκες με CrCl > 60 ml / min.^{9,10} Ωστόσο, το γεγονός είναι ότι, ακόμα και μετά από πολυπαραγοντική προσαρμογή για τις περισσότερες από τις γνωστές μεταβλητές που μπορεί να συνδεθούν με υψηλότερο κίνδυνο ΧΝΝ, το γυναικείο φύλο εξακολουθεί να είναι ένας ανεξάρτητος προγνωστικός δείκτης της ΧΝΑ.¹⁰ Είναι επίσης γνωστό ότι η νεφρική δυσλειτουργία είναι συνδεδεμένη με αναιμία, με ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, με αυξημένα επίπεδα ομοκυστεΐνης, με προθρομβωτικές συνθήκες, με συστηματική φλεγμονή, με υπερπαραθυρεοειδισμό, κλπ Αυτοί οι παράγοντες, όμως, συνήθως δεν αναλύονται συστηματικά είτε στην καθημερινή κλινική πρακτική ή σε μελέτες, συμπεριλαμβανομένης και της παρούσας. Η διαφορά μεταξύ ανδρών και γυναικών ως προς αυτά τα χαρακτηριστικά, δεν μπορεί να αποκλεισθεί, και θα μπορούσε να είναι ο λόγος για το διαφορετικό προγνωστικό αντίκτυπο της ΧΝΑ.^{4,9-11} Τέλος, η διαφορά στην προγνωστική επίπτωση της ΧΝΑ μεταξύ των δύο φύλων, σύμφωνα με ορισμένους συγγραφείς θα μπορούσε να οφείλεται στο γεγονός ότι υπάρχει μια διαφορά στην αντιμετώπιση των γυναικών και των ανδρών με έμφραγμα του μυοκαρδίου, πρωτίτως με μια λιγότερο συχνή εφαρμογή της θεραπείας με ευνοϊκή επίδραση στην επιβίωση, π.χ. αναστολείς ΜΕΑ, β-αναστολείς, κλπ.^{4,10,19} Η παρούσα μελέτη δεν καταθέτει μια διαφορά στη συνταγογραφούμενη θεραπεία μεταξύ γυναικών και ανδρών, ούτε στην έξοδο από το νοσοκομείο, ούτε κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης, έτσι ώστε να μην μπορεί να θεωρηθεί η αιτία της διαφορετικής προγνωστικής επίδρασης της ΧΝΑ, αν και η ίδια η μελέτη δεν είχε σχεδιαστεί για να αναλύσει την επίδραση της θεραπείας στην επιβίωση. Παρ' όλα αυτά, οι διαφορές μεταξύ των φύλων στην προγνωστική επίπτωση της ΧΝΑ σε άνδρες και γυναίκες με στεφανιαία νόσο απαιτούν περαιτέρω έρευνα.¹⁰

Συμπεράσματα

Σε αυτήν την ενός κέντρου μελέτη δεν βρήκαμε καμία διαφορά μεταξύ των φύλων στην 5-ετή θνησιμότητας απ' όλες τις αιτίες σε ασθενείς με συστηματική δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας μετά από

STEMI. Παρά το γεγονός ότι ΧΝΑ μη τελικού σταδίου ήταν πιο συχνή σε γυναίκες, ήταν ένας ανεξάρτητος προγνωστικός δείκτης 5-ετούς θνησιμότητας μόνο στους άνδρες. Αυτό το αποτέλεσμα απαιτεί επιβεβαίωση σε μεγαλύτερο αριθμό ασθενών και με περισσότερα επεισόδια. Μια διαφορετική προγνωστική σημασία της ΧΝΑ μεταξύ των δύο φύλων υποδεικνύει ότι πρέπει να ληφθεί υπόψη η νεφρική λειτουργία στην πρόγνωση των ανδρών και των γυναικών μετά από οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου.

Περιορισμοί της μελέτης

Πρόκειται για μια προοπτική μελέτη παρατήρησης, αλλά έχει συμπεριλάβει διαδοχικούς ασθενείς που περιορίζουν όσο το δυνατόν τη μεροληψία της επιλογής. Δεν υπάρχουν δεδομένα σχετικά με την υπερηχοκαρδιογραφική παρακολούθηση κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης των ασθενών με ΣΔΑΚ για να φανεί κατά πόσον υπήρξε βελτίωση της συσταλτικότητας του μυοκαρδίου. Από την άλλη πλευρά, συνύπαρξη της ΧΝΑ μπορεί να επηρέασε την επιδείνωση της συστολικής λειτουργίας και την αναδιαμόρφωση της αριστερής κοιλίας.²⁶ Η νεφρική λειτουργία κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης δεν αξιολογήθηκε, ωστόσο, κατά τη διάρκεια της 5ετούς παρακολούθησης της δεν παρατηρήθηκε ανάπτυξη νεφρικής ανεπάρκειας τελικού σταδίου, και κανένας από τους ασθενείς δεν ξεκίνησε αιμοκάθαρση. Η νεφρική λειτουργία αξιολογήθηκε με τη χρήση του τύπου Cockcroft-Gault, η οποία έχει επίσης τους περιορισμούς της.^{27,28}

Βιβλιογραφία

- Campbell NG, Varagunam M, Sawhney V, Ahuja KR, Salahuddin N, De Palma R, Rothman MT, Wragg A, Yaqoob MM, Knight CJ. Mild chronic kidney disease is an independent predictor of long-term mortality after emergency angiography and primary percutaneous coronary intervention in patients with ST-elevation myocardial infarction. *Heart* 2012;98:42-47.
- Dries D, Exner DV, Domanski MJ, Greenberg B, Stevenson LW. The prognostic implications of renal insufficiency in asymptomatic and symptomatic patients with left ventricular systolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:681-689
- Marenzi G, Moltrasio M, Assanelli E, Lauri G, Marana I, Grazi M Rubino M, De Metro M, Veglia F, Bartorelli AL. Impact of cardiac and renal dysfunction on in-hospital morbidity and mortality of patients with acute myocardial infarction undergoing primary angioplasty. *Am Heart J* 2007;153:755-762.
- Shaw LJ, Bugiardini R, Bairey Merz N. Women and ischemic heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:1561-1575.
- Meyer S, van der Meer P, van Tintelen JP, van der Berg MP. Sex differences in cardiomyopathies. *Eur Hear J* 2014;16:238-247.
- Valente S, Lazzeri C, Chiostrì M, Giglioli C, Zucchini M, Grossi F, Gensini GF. Gender-related difference in ST-elevation myocardial infarction treated with primary angioplasty: a single-centre 6-year registry. *Eur J Prev Cardiol* 2012;19:2233-2240.
- Vaccarino V. Ischemic heart disease in women: Many questions, few facts. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2010;3:111-115.
- Roffi M, Radovanovic D, Erne P, Urban P, Windecker S, Eberli FR; for the AMIS Plus Investigator. Gender-related mortality trends among diabetic patients with ST-segment elevation myocardial infarction: insight from a nationwide registry 1997-2010. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2013;2(4):342-349.
- Damman P, Kikkert WJ, Woudstra P, Kujit WJ, Grundeken MJD, Harskamp RE et al. Gender difference in the prognostic value of estimated glomerular filtration rate at admission in ST-segment elevation myocardial infarction: a prospective cohort study. *BMJ Open* 2012;2:e000322 doi:10.1136/bmjopen-2011-000322.
- Sederholm Lawesson S, Tödt T, Alfredsson J, Janzon M, Stenström U, Swahn E. Gender difference in prevalence and prognostic impact of renal insufficiency in patients with ST-elevation myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention. *Heart* 2011;97(4):308-314.
- Chen R, Kumar S, Timmis A, Feder G, Yaqoob MM, Hemingway H. Comparison of relation between renal impairment, angiographic coronary artery disease and long-term mortality in women versus men. *Am J Cardiol* 2006;97:630-637.
- Moukarbel GV, Yu ZF, Dickstein K, Hou YR, Wittes JT, McMurray JJV, et al. The impact of kidney function on outcomes following high risk myocardial infarction: findings from 27610 patients. *Eur J Hear Fail* 2014;16:289-299.
- Savic L, Mrdovic I, Perunicic J, Asanin M, Lasica R, Marinkovic J, Vasiljevic Z, Ostojic M. Impact of the combined left ventricular systolic and renal dysfunction on one-year outcomes after primary percutaneous coronary intervention. *J Interv Cardiol* 2012;25:132-139.
- Mrdovic I, Savic L, Lasica R, Krljanac G, Asanin M, Brdar N, Djuricic N, Marinkovic J, Perunicic J (2013) Efficacy and safety of tirofiban-supported primary percutaneous coronary intervention in patients pretreated with 600 mg clopidogrel: results of propensity analysis using the Clinical Center of Serbia STEMI Register *Eur Heart J Acute Cardiovas Care* 2014 Mar;3(1):56-66.
- National Kidney Foundation. Kidney Disease Outcome Quality Initiative (K/DoQI) clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002;39(suppl 1) S1-S266.
- Rosengren A, Spetz CL, Koster M, Hammar N, Alfredsson L, Rosen M. Sex differences in survival after myocardial infarction in Sweden. Data from the Swedish National Acute Myocardial Infarction register. *Eur Heart J* 2001;22:314-22.
- Vaccarino V, Krumholtz HM, Yarzebski J, Gore JM, Goldberg RJ. Sex differences in 2-year mortality after hospital discharge for myocardial infarction. *Ann Intern Med* 2001;134:173-81.

18. MacIntyre K, Stewart S, Capewell S, et al. Gender and survival: a population-based study of 201,114 men and women following a first acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:729-35.
19. Otten AM, HEM Mass A, Ottervanger JP, Kloosterman A, van 't Hof AWJ, Dambrink JHE et al. Is there difference in outcome between men and women treated with primary percutaneous coronary intervention age dependent? Gender difference in STEMI stratified on age. *Eur H J Acute Cardiovasc Care* 2013;2(4):334-341.
20. Hess CN, McCoy LA, Duggirala HJ, Tavis DR, O'Callaghan K, Douglas PS, Peterson ED, Wang TY. Sex-based difference in outcomes after percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction: A report from TRANSLATE-ACS. *J Am Hear Assoc* 2014 Feb 7;3(1):e000523. doi: 10.1161/JAHA.113.000523.
21. Mrdovic I, Savic L, Asanin M, Cvetinovic N, Brdar N, Djuricic N et al. Sex-related analysis of short- and long-term clinical outcomes and bleeding among patients treated with primary percutaneous coronary intervention: an evaluation of the RISK-PCI data. *Can J Cardiol*. 2013;29(9):1097-103.
22. Sjauw KD, Stegenga NK, Engström AE, van der Schaaf RJ, Vis MM, Macleod A et al. The influence of gender on short- and long-term outcome after primary PCI and delivered medical care for ST-elevation myocardial infarction. *Eurointervention* 2010;5(7):780-7.
23. Hogarth AJ, Graham LN, Mary A.S.G.D, Greenwood JP. Gender difference in sympathetic neural activation following uncomplicated acute myocardial infarction. *Eur Hear J* 2009;30:1764-1770.
24. Perers E, Caidahl K, Herlitz J, Karlsson T, Hartford M. Impact of diagnosis and sex on long-term prognosis in acute coronary syndromes. *Am Heart J* 2007;154(3):482-488.
25. Swahn E. Stable or not, woman or man: is there a difference. *Eur Hear J* 2012;33:2769-2770.
26. Mathew J, Katz R, Sutton MJ, Dixit S, Gerstenfeld EP, Ghio S, Gold MR, Linde C, Shlipak MG, Deo R. Chronic kidney disease and cardiac remodeling in patients with mild heart failure: results from the Resynchronization reverses Remodeling in Systolic Left vEntricular Dysfunction (REVERSE) study. *Eur J Hear Fail* 2012;14:1420-1428
27. Zamora E, Lupon J, Urrutia VJ, de Antonio M, Sanz H, Grau M, Ara J, Bayés-Genís A. Estimated glomerular filtration rate in prognosis in heart failure: value of the Modification of Diet in Renal Disease Study-4, chronic kidney disease epidemiology collaboration and Cockcroft-Gault formulas. *J Am Coll Cardiol* 2012;59(19):1709-1715.
28. Ekmekci A, Uluganyan M, Gungor B, Tufan F, Cekird-ekci EI, Ozcan KS et al. Comparison of Cockcroft-Gault and Modification of Diet in Renal Disease Formulas as predictors of cardiovascular outcomes in patients with myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention. *Angiology* 2014;65(9):838-43.

Σύγκρουση ενδιαφέροντος:

Οι συγγραφείς δηλώνουν ότι δεν έχουν κανενός είδους σύγκρουση οικονομικών σχέσεων ή σύγκρουση συμφερόντων σχετικά με το περιεχόμενο του παρόντος.

Hellenic J Cardiol 2016;57;x-x. doi:10.1016/j.hjc.2015.11.001

Gender differences in the prognostic impact of chronic kidney disease in patients with left ventricular systolic dysfunction following ST-elevation myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention

Lidija Savic,^{1,2} Igor Mrdovic,^{1,2} Milika Asanin,^{1,2} Sanja Stankovic,³ Gordana Krljanac,^{1,2} Ratko Lasica¹

¹Clinical Centre of Serbia, Emergency Hospital, Coronary Care Unit & ²Cardiology Clinic, Belgrade, Serbia

³Center for Medical Biochemistry, Emergency Hospital, Clinical Center of Serbia, Belgrade, Serbia

Abstract

BACKGROUND/AIM: Renal function might have different prognostic impact in men and women with acute myocardial infarction. The aim of this study was to evaluate the prognostic impact of chronic kidney disease (CKD) on 5-year all cause mortality in men and women with left ventricular systolic dysfunction (LVSD) following ST-elevation myocardial infarction (STEMI).

METHOD: we included 348 consecutive STEMI patients who were treated with primary percutaneous coronary intervention (pPCI) and had left ventricular ejection fraction < 40%. CKD was defined as baseline creatinine clearance (CrCl) < 60ml/min. Patients with cardiogenic shock at admission were excluded.

RESULTS: Among analyzed patients 104 pts (29.8%) were women and 244 pts (70.1%) were men. In comparison with men, women were older; they were more likely to have previous angina and hypertension. CKD was more common in women than in men (54.8% vs 22.5%, $p < 0.001$). The female gender and (older) age were independent predictors of CKD. There was no significant difference in 5-year all cause mortality between men and women (27.8% vs 23.3%, $p = 0.370$). In Cox regression model (adjustment were made for age, Killip class at admission, post-procedural flow TIMI < 3 and left main stenosis and diabetes in women only) CKD remained an independent predictor of 5-year all cause mortality in men - HR 2.2 (95%CI 1.22-3.3), $p = 0.007$.

CONCLUSIONS: Although pre-terminal CKD was more frequently registered in women, it was an independent predictor of 5-year mortality only in men. A different prognostic significance of CKD between sexes indicates that renal function must be taken into account in the prognosis of men and women following acute myocardial infarction.

KEY WORDS: Gender, Chronic Kidney Disease, ST-elevation Myocardial Infarction