

Η Στεφανιαία Νόσος στις Γυναίκες

ΑΝΑΣΤΑΣΙΑ ΔΑΜΕΛΟΥ¹
ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ ΑΛΕΞΟΠΟΥΛΟΣ²

¹ Καρδιολόγος – Εντατικολόγος,
Επιμελήτρια Α' Γενικού Νοσοκομείου Κορίνθου
² Καθηγητής Καρδιολογίας,
Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Αθηνών

Η εκτίμηση ότι η Στεφανιαία Νόσος (ΣΝ) συνιστά ασθένεια που επηρεάζει σχεδόν αποκλειστικά τον ανδρικό πληθυσμό είναι ταυτόχρονα απολύτως λανθασμένη και εξαιρετικά επικίνδυνη. Η ΣΝ αποτελεί την κύρια αιτία θανάτου στο γυναικείο πληθυσμό, αφού 1 στους 2.6 θανάτους στις γυναίκες οφείλεται σε αυτήν, ξεπερνώντας κατά πολύ τη θνησιμότητα λόγω κακοήθων νόσων, 1 στις 4.6 γυναίκες θα καταλήξουν λόγω κάποιας κακοήθειας, ενώ η θνησιμότητα λόγω ΣΝ είναι σχεδόν πενταπλάσια από την αντίστοιχη λόγω καρκίνου του μαστού.¹ Επιπρόσθετα, ενώ επιδημιολογικά σημειώνεται μια σαφής και σχεδόν κατακόρυφη μείωση της θνητότητας της νόσου στον ανδρικό πληθυσμό τα τελευταία 30 χρόνια, τα ποσοστά της θνητότητας της νόσου στις γυναίκες περιορίζονται με πολύ μικρότερο ρυθμό την τελευταία μόνο δεκαετία, ενώ παραμένουν σχεδόν σταθερά για τις μικρότερης ηλικίας γυναίκες (<55 ετών).¹

Οι εκδηλώσεις της ΣΝ στις γυναίκες καθυστερούν κατά περίπου μια δεκαετία συγκριτικά με τους άνδρες, ενώ ανιχνεύονται σημαντικές διαφορές στους παράγοντες κινδύνου, την παθολογία, την κλινική εικόνα, τη θεραπευτική προσέγγιση και τελικά την πρόγνωση των γυναικών με ΣΝ, οι οποίες θα αναλυθούν στη συνέχεια και για τις οποίες έχουν ενοχοποιηθεί συγκεκριμένοι βιολογικοί, ορμονικοί, γονιδιακοί, ψυχολογικοί, περιβαλλοντικοί και πολιτισμικοί παράγοντες.

Παράγοντες κινδύνου ΣΝ

Οι κλασικοί παράγοντες κινδύνου που έχουν καταγραφεί στον ανδρικό πληθυσμό επηρεάζουν και τις γυναίκες. Συγκεκριμένοι παράγοντες κινδύνου φαίνεται να επιδρούν σημαντικότερα στις γυναίκες. Το κάπνισμα, ο σακχαρώδης διαβήτης, η αρτηριακή υπέρταση και η δυσλιπιδαιμία αυξάνουν τον κίνδυνο ανάπτυξης ΣΝ σημαντικότερα συγκριτικά με τους άνδρες, ενώ οι αυξημένες τιμές τριγλυκεριδίων, οι χαμηλές τιμές HDL-C, η παχυσαρκία και το μεταβολικό σύνδρομο συνιστούν μείζονες παράγοντες κινδύνου στις γυναίκες.³

Παράλληλα, καταγράφονται ειδικοί για τις γυναίκες παράγοντες κινδύνου ΣΝ, πολλοί από τους οποίους σχετίζονται με τις γυναικείες ορμόνες. Το ιστορικό πρόωρου τοκετού, η εμφάνιση αρτηριακής υπέρτασης και σακχαρώδη διαβήτη κατά την κύηση, η προσβολή από αυτοάνοσες παθήσεις (αλλά και οι αυξημένες τιμές hsCRP), το ιστορικό υποβολής σε θεραπείες για κακοήθεια στο μαστό και η μείζων ή υποκλινική κατάθλιψη, πολλαπλασιάζουν τον δια βίου κίνδυνο εμφάνισης ΣΝ στις γυναίκες.³⁻⁵

Λόγω των διαφορών που σημειώνονται σε σχέση με τους παράγοντες κινδύνου ΣΝ στις γυναίκες, τα παραδοσιακά εργαλεία εκτίμησης και πρόβλεψης καρδιαγγειακού κινδύνου που εφαρμόζονται στους άνδρες (πχ. FRS) υποεκτιμούν σημαντικά τον πραγματικό κίνδυνο στις γυναίκες. Ειδικά ανεπτυγμένα εργαλεία, όπως το Reynold's Risk Score, τα οποία συνεκτιμούν κι άλλες παραμέτρους, όπως οι τιμές της hsCRP, εμφανίζονται ως πιο αξιόπιστα και θα πρέπει να προτιμώνται στις γυναίκες.⁴

Λέξεις Ευρετηρίου:

Στεφανιαία Νόσος, Γυναίκες, Διαφορές φύλων

Αναστασία Δαμέλου
Καρδιολόγος - Εντατικολόγος
Επιμελήτρια Α'

Διεύθυνση Επικοινωνίας:
Καρδιολογική Κλινική
Γενικό Νοσοκομείο Κορίνθου
Τηλ.: +30 2741361254
E-mail: ndamelou@hotmail.com

Κλινική εικόνα της ΣΝ

Οι γυναίκες με ΣΝ προσέρχονται για ιατρική εκτίμηση αιτιώμενες συχνά άτυπα συμπτώματα: δύσπνοια, κοιλιακό άλγος, άλγος στον αυχένα, τον τράχηλο και τους ώμους, ναυτία, έμετο, αιφνίδια καταβολή δυνάμεων.⁶ Επιπρόσθετα, τα συμπτώματα περιγράφονται πιο έντονα, επίμονα και σοβαρά σε σχέση με τα αντίστοιχα των ανδρών, ενώ εκλύονται συχνότερα μετά από συναισθηματικό ή πνευματικό stress, παρά με την άσκηση.⁶ Η ατυπία των κλινικών εκδηλώσεων, αλλά και μια σειρά άλλων παραγόντων, όπως ο χαμηλός βαθμός υποψίας για τη νόσο από τους επαγγελματίες υγείας, οι πολλαπλοί οικογενειακοί και κοινωνικοί ρόλοι της γυναίκας, αλλά και ψυχολογικοί και κοινωνικοί παράγοντες, πιθανά ενοχοποιούνται για τη σημαντική καθυστέρηση στην αναζήτηση από τις πάσχουσες από ΣΝ ιατρικής φροντίδας [περιγράφεται καθυστέρηση έως 53,7 ώρες σε σχέση με 15.6 ώρες στους άνδρες, στην έκκληση για ιατρική βοήθεια μετά την έναρξη συμπτωματολογίας οξέος στεφανιαίου συνδρόμου (ΟΣΣ)].⁷

Παθοφυσιολογία της ΣΝ

Η ατυπία της κλινικής εικόνας της νόσου στις γυναίκες συσχετίζεται πιθανά με τις διαφορετικές παθοφυσιολογικές διαδικασίες ανάπτυξής της. Συγκεκριμένα, πολύ συχνά στις γυναίκες δεν αναδεικνύεται αποφρακτική ΣΝ στον καθετηριασμό. Στο 32% των γυναικών (έναντι 15% των ανδρών) με ΟΣΣ, δεν τεκμηριώνεται σημαντική ΣΝ κατά τη στεφανιογραφία, ενώ το 62% των γυναικών με σταθερή σπηθάγχη δεν πάσχει από αποφρακτική ΣΝ.^{8,9} Η κλασική αγγειογραφική εικόνα της ρήξης της αθηρωματικής πλάκας ως βασικής παθοφυσιολογικής καταληκτικής αιτίας πρόκλησης ΟΣΣ, περιγράφεται σπανιότερα στις γυναίκες (76% έναντι 55% στους άνδρες), ενώ άλλοι μηχανισμοί φαίνεται να εμπλέκονται:

- η διάβρωση της πλάκας
- ο στεφανιαίος σπασμός
- ο αυτόματος στεφανιαίος διαχωρισμός
- η μικροαγγειακή νόσος: το μικρότερο μέγεθος των στεφανιαίων αγγείων στις γυναίκες, η αυξημένη στεφανιαία ροή και το υψηλό shear stress, αλλά και διαφορές στη μεταφορά και τον καταβολισμό της LDL-C και στην ενδοθηλιακή λειτουργία πιθανά ευθύνονται για τη σημαντικά συχνότερη ανίχνευση μικροαγγειακής νόσου στις γυναίκες.¹⁰

Διάγνωση της ΣΝ

Η διαγνωστική παρακλινική προσέγγιση – αναίμακτη και επεμβατική – των γυναικών με πιθανή ΣΝ παρουσιάζει ιδιαιτερότητες. Συγκεκριμένα, οι αναίμακτες διαγνωστικές τεχνικές:

- το Test κόπωσης: χαρακτηρίζεται από μεγάλη αρνητική προγνωστική αξία, παρέχει πληροφορίες και για την ικανότητα άσκησης, την ινότροπη και χρονότροπη απάντηση, περιορίζεται όμως σημαντικά η εφαρμογή του στις γυναίκες λόγω της χαμηλής ειδικότητας και των πολλών ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων. Ταυτόχρονα πολλές γυναίκες αποκλείονται από το να υποβληθούν σε δοκιμασία κόπωσης λόγω των ΗΚΓικών αλλοιώσεων ηρεμίας, αλλά και της κακής φυσικής κατάστασης. Πάντως, προτείνεται σε ασθενείς μέσου κινδύνου, με φυσιολογικό ΗΚΓ και ικανότητα άσκησης, η πρώτη διαγνωστική μας προσέγγιση να αφορά στη δοκιμασία κόπωσης.¹¹
- το stress ECHO: η διαγνωστική και προγνωστική του αξία είναι συγκρίσιμη σε άνδρες και γυναίκες, παρέχει πληροφορίες και για άλλα αίτια θωρακικού άλγους, αλλά και για τη λειτουργικότητα των κοιλιών και αποτελεί άριστη διαγνωστική εξέταση για τη διερεύνηση της ΣΝ στις γυναίκες.¹¹
- το stress MPI: χαρακτηρίζεται από υψηλή ειδικότητα, ευαισθησία και προγνωστική αξία, η χρήση του όμως περιορίζεται λόγω της ακτινοβολίας, των artifacts από τους μαστούς και του μικρού μεγέθους της καρδιάς των γυναικών, που μπορεί να δυσκολεύει την ανίχνευση μικρών περιοχών ισχαιμίας.¹¹ Το PET-MPI είναι εξέταση εξαιρετικά ευαίσθητη στην ανίχνευση της μη αποφρακτικής ΣΝ.¹¹
- η αξονική στεφανιογραφία: χαρακτηρίζεται από μεγάλη ειδικότητα, ευαισθησία και προγνωστική αξία στις γυναίκες, παρέχει πληροφορίες για τη σύσταση της πλάκας και το remodeling του αυλού, ενώ η ακτινοβολία αποτελεί σημαντικό μειονέκτημά της.¹¹
- η stress-MRI: είναι εξέταση υψηλής ειδικότητας και ευαισθησίας, χωρίς ακτινοβολία που παρέχει πληροφορίες και για τη μη αποφρακτική ΣΝ. Το σημαντικό κόστος και η περιορισμένη διαθεσιμότητα συνιστούν τα μειονεκτήματά της.¹¹

Οι ενδείξεις της στεφανιογραφίας είναι ίδιες σε άνδρες και γυναίκες. Οι ενδαγγειακές τεχνικές απεικόνισης (IVUS, OCT), όπως επίσης και λειτουργικές δοκιμασίες, όπως η μέτρηση της εφεδρείας στεφανιαίας ροής (CFR) με χορήγηση αγγειοδραστικών ουσιών (ακετυλοχολίνη, αδενοσίνη) διευκολύνουν σημαντικά τη διάγνωση της μη αποφρακτικής ΣΝ, η οποία αποτελεί ακόμα πρόκληση.⁴

Θεραπεία της ΣΝ

Η θεραπευτική προσέγγιση των γυναικών με ΣΝ – είτε σταθερή στηθάγχη, είτε οξεία στεφανιαία σύνδρομο – συστήνεται να είναι ίδια με την αντίστοιχη των ανδρών σε επίπεδο αλλαγής τρόπου ζωής, φαρμακευτικής αγωγής, παραπομπής για καθετηριασμό και επαναγγείωσης, αλλά και καρδιακής αποκατάστασης.⁴ Σημειώνεται ότι οι γυναίκες υποαντιπροσωπεύονται συστηματικά στις μεγάλες μελέτες πρωτογενούς και δευτερογενούς καρδιαγγειακής πρόληψης, με μόλις το 27% του συνολικού ενταγμένου σε μελέτες ΣΝ πληθυσμού να αφορά γυναίκες.¹²

Οι τακτικές επαναϊμάτωσης μετά από STEMI εμφανίζουν διαφορές:

- η θρομβόλυση αποδεδειγμένα οδηγεί σε όφελος επιβίωσης, περιορισμένο όμως συγκριτικά με τους άνδρες, αποκλείεται συχνότερα λόγω σχετικών αντενδείξεων, ενώ σχετίζεται με περισσότερες αιμορραγικές επιπλοκές, ιδιαίτερα ενδοκράνιες αιμορραγίες.⁴
- η πρωτογενής αγγειοπλαστική προτιμάται σαφώς, περιορίζει τις επιπλοκές που προκύπτουν με τη θρομβόλυση, οδηγεί όμως σε περισσότερες αιμορραγίες και επιπλοκές σχετιζόμενες με την αγγειακή πρόσβαση συγκριτικά με τους άνδρες.⁴

Προβληματική παρουσιάζεται η αντιμετώπιση της μικροαγγειακής νόσου. Χορηγούνται κλασικές αντιστηθαγικές αγωγές (β-blockers, νιτρώνη), ενώ συστήνεται τροποποίηση παραγόντων κινδύνου και ειδικότερα σωματική άσκηση. Κατηγορίες φαρμάκων που βελτιώνουν την ενδοθηλιακή λειτουργία (στατίνες, αΜΕΑ, L-αργινίνη, ξανθίνες) έχουν δοκιμασθεί επιτυχώς, ενώ πρόσφατες μελέτες προτείνουν τη ρανολαζίνη ως αποτελεσματική προσέγγιση για τη βελτίωση της στηθάγχης και τη βελτίωση της ποιότητας ζωής των ασθενών.⁴

Η θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης με οιστρογόνα αποτελεί θέμα επιστημονικής διαφωνίας τις τελευταίες τρεις δεκαετίες. Οι ευεργετικές δράσεις των οιστρογόνων στην ενδοθηλιακή λειτουργία, στο μεταβολισμό των λιπιδίων και τελικά στην καθυστέρηση της αθηροσκληρωτικής διαδικασίας, δεν μεταφράζονται σε κλινικό όφελος στις μεγάλες μελέτες ορμονικής υποκατάστασης μετεμμηνοπαυσιακά. Συνεπώς, η θεραπεία υποκατάστασης δεν συστήνεται σαφώς για τη δευτερογενή πρόληψη της ΣΝ στις γυναίκες. Όσον αφορά στην πρωτογενή πρόληψη, με τα στοιχεία που υπάρχουν μέχρι τώρα, δεν δικαιολογείται η χορήγηση ορμονικών σκευασμάτων. Σε ισχυρή ένδειξη χορήγησής τους – έντονα συμπτώματα κλιμακτηριακού συνδρόμου – προτείνεται η χορήγησή τους στην χαμηλότερη δυνατή

δοσολόγηση, για το μικρότερο χρονικό διάστημα.⁴

Παρά, πάντως, τη σαφή σύσταση των κατευθυντήριων οδηγιών για τη μη διαφοροποίηση της θεραπευτικής αντιμετώπισης της ΣΝ στα δύο φύλα, οι γυναίκες υποθεραπεύονται συστηματικά, ενδοοσκομειακά, μετά τη νοσηλεία, στην παραπομπή για στεφανιογραφία, επαναγγείωση και συμμετοχή σε προγράμματα καρδιακής αποκατάστασης.⁴

Πρόγνωση

Η πρόγνωση των γυναικών με ΣΝ καταγράφεται σημαντικά επηρεασμένη συγκριτικά με την αντίστοιχη των ανδρών. Η αυξημένη θνητότητα των γυναικών με ΣΝ δικαιολογείται εν μέρει λόγω της μεγαλύτερης ηλικίας των ασθενών, της συχνότερης παρουσίας συννοσηροτήτων, της καθυστέρησης στην αναζήτηση ιατρικής φροντίδας, αλλά και της υποβέλτιστης θεραπευτικής αντιμετώπισης.^{4,12}

Οι γυναίκες εμφανίζουν σαφώς περισσότερες μηχανικές επιπλοκές μετά από ΟΣΣ, ενώ το γυναικείο φύλο συνιστά ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση αιμορραγιών και ανάγκης μετάγγισης. Η υπερβολική δοσολόγηση των αντιθρομβωτικών αγωγών, πιθανότατα ευθύνεται για τις αιμορραγικές επιπλοκές, οπότε προσοχή πρέπει να δίνεται στην προσαρμογή των δόσεων ανάλογα με το σωματικό βάρος και τη νεφρική λειτουργία.^{4,9}

Μετά από αγγειοπλαστική, καταγράφονται υψηλότερα ποσοστά θνητότητας, αγγειακών επιπλοκών και ανάγκης επαναγγείωσης στις γυναίκες, που έχουν όμως περιορισθεί σημαντικά με την εφαρμογή της διακερκιδικής προσπέλασης. Οι επιπλοκές μετά από αορτοστεφανιαία παράκαμψη εμφανίζονται επίσης αυξημένες: η θνητότητα, το μετεγχειρητικό έμφραγμα, αλλά και νευρολογικές και νεφρικές διαταραχές.⁴

Η μη αποφρακτική ΣΝ, παρά το γεγονός ότι παλαιότερα θεωρούνταν λανθασμένα καλοήθης κατάσταση, επιβαρύνει σημαντικά την πρόγνωση των ασθενών, αφού σχετίζεται με την επίπτωση 2,5% ετήσιων μείζονων καρδιαγγειακών συμβαμάτων, αυξημένη θνητότητα, ανάγκη επανεισαγωγών και σοβαρό αντίκτυπο στην ποιότητα ζωής και το ψυχολογικό status των πασχόντων.⁹

Συμπεράσματα

Η ΣΝ στις γυναίκες εμφανίζει σημαντικές διαφοροποιήσεις συγκριτικά με τους άνδρες. Οι κλασικοί παράγοντες κινδύνου αυξάνουν τον κίνδυνο ανάπτυξης ΣΝ στις γυναίκες, σημειώνονται όμως

διαφοροποιήσεις στο βαθμό επίδρασής τους. Ταυτόχρονα, συγκεκριμένοι και ειδικοί στις γυναίκες παράγοντες κινδύνου έχουν τεκμηριωθεί. Η παθοφυσιολογία της νόσου εμφανίζει διαφορές, με την καταγραφή μη αποφρακτικής ΣΝ να είναι εξαιρετικά συχνή. Οι πάσχουσες από ΣΝ παρουσιάζονται συχνά με άτυπη κλινική συμπτωματολογία και τελικά η διάγνωση της νόσου καθίσταται πιο πολύπλοκη και δυσχερής. Αν και η αντιμετώπιση της νόσου συστήνεται να μη διαφοροποιείται στα δύο φύλα, οι γυναίκες συστηματικά υποθεραπεύονται, ενώ η πρόγνωσή τους καταγράφεται σημαντικά επηρεασμένη.² Η συνειδητοποίηση των ιδιαιτεροτήτων των γυναικών που πάσχουν από ΣΝ θα οδηγήσει στη βέλτιστη αντιμετώπισή τους.

Βιβλιογραφία

1. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, et al. Heart Disease and Stroke Statistics – 2016 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation* 2016;133(15):e599
2. Papakonstantinou NA, Stamou MI, Baikoussis NG, et al. Sex differentiation with regard to coronary artery disease. *J Cardiol* 2013;62:4-11
3. Garcia M, Mulvagh SL, Merz NB, et al. Cardiovascular Disease in Women: Clinical Perspectives. *Circ Res* 2016;118(8):1273-1293
4. Gulati M, Shaw LJ, Merz NB, et al. Myocardial Ischemia in Women – Lessons from the NHLBI WISE Study. *Clin Cardiol* 2012;35(3):141-148
5. Shah AJ, Veledar E, Hong Y, et al. Depression and history of attempted suicide as risk factors for heart disease mortality in young individuals. *Arch Gen Psychiatry* 2011;68(11):1135-42
6. Khan NA, Daskalopoulou SS, Karp I, et al. Sex differences in acute coronary symptom presentation in young patients. *JAMA Med* 2013;173(20):1863-71
7. Jneid H, Fonarow GC, Cannon CP, et al. Sex differences in medical care and early death after acute myocardial infarction. *Circulation* 2008;118(25):2803-10
8. Falk E, Nakano M, Bentzon JF, et al. Update on acute coronary syndromes: the pathologists' view. *Eur Heart J* 2013;34(10):719-28
9. Shaw LJ, Bugiardini R, Merz CNB, et al. Women and Ischemic Heart Disease: Evolving Knowledge. *J Am Coll Cardiol* 2009;54(17):1561-1575
10. Patel MB, Bu LP, Kirkeeide RL, et al. Imaging Microvascular Dysfunction and Mechanisms for Female-Male Differences in CAD. *J Am Coll Cardiol Img* 2016;9:465-82
11. Mieres JH, Gulati M, Merz NB, et al. Role of Noninvasive Testing in the Clinical Evaluation of Women With Suspected Ischemic Heart Disease. *Circulation* 2014;130:350-379
12. Πυργάκης Βλ. Γυναίκες και Καρδιαγγειακές Παθήσεις. *Ελληνική Καρδιολογική Επιθεώρηση* 2010;51:113-114

Coronary Artery Disease in Women

Anastasia Damelou¹, Dimitrios Alexopoulos²

¹General Hospital of Korinthos, ²Medical School, National and Kapodistrian University of Athens, General Hospital Attikon

Coronary artery disease (CAD) constitutes the leading cause of death in women, although there is a totally wrong perception that CAD is a male disease. Interestingly, a great number of gender-related differences are documented, regarding risk factors, presentation, pathophysiology, diagnosis and prognosis of CAD in women. Women are often older and have more comorbidities than men, their initial clinical presentation and symptoms are frequently atypical, resulting to significant delays in seeking medical care. Specific traditional cardiovascular risk factors having greater impact and other unique factors to women, have recently been recognized. Non invasive diagnostic tests lead to a significant proportion of inconclusive or even false positive results. Moreover, women with stable or unstable coronary artery syndromes frequently suffer from non-obstructive CAD, whereas other pathophysiologic mechanisms are involved – coronary spasm, plaque erosion, spontaneous coronary artery dissection. Although guidelines' recommendations about medical and invasive treatment of CAD are the same between the two genders, women are underrepresented in large cardiovascular clinical trials and systematically undertreated. Finally, women with CAD suffer worse clinical outcomes. Early and long-term survival are significantly influenced, whereas mechanical and bleeding complications are frequent.

KEY WORDS: Coronary Artery Disease, Women, Gender differences