

Miokardiális infarktusos nők halálozásának epidemiológiai vizsgálata

Skoda Réka¹, Bárczi György¹, Vágó Hajnalka¹, Czimbalmos Csilla¹,
Doan Nang K.¹, Édes István¹, Ruzsa Zoltán¹, Dinya Elek², Merkely Béla¹,
Becker Dávid¹

¹Semmelweis Egyetem, Városmajori Szív- és Érgyógyászati Klinika, Budapest

²Semmelweis Egyetem, Digitális Egészségtudományi Intézet, Budapest

Levelezési cím:

dr. Becker Dávid, 1122 Budapest, Városmajor u. 68., e-mail: becker.david@kardio.sote.hu

Bevezetés: Nemzetközi és hazai irodalmi adatok egy része alapján az akut miokardiális infarktusos nők halálozása magasabb, mint a férfiaké. Ezt az átlagéletkorbeli különbséggel, a nők késlekedő, kevésbé invazív szemléletű ellátásával, valamint különösen fiatalabb életkorban, az eltérő patomechanizmussal magyarázzák.

Cél: Nagyforgalmú invazív centrumban 10 év alatt kezelt nők és férfiak halálozási adatainak átfogó epidemiológiai vizsgálata.

Módszer: A Városmajori Szív- és Érgyógyászati Klinikán 2005 és 2014 között akut miokardiális infarktuson átesett 12 120 konsekutív beteg adatainak retrospektív elemzését végeztük.

Eredmények: A nők átlagéletkora ($70\pm 12,5$ év) szignifikánsan magasabb ($p<0,001$), mint a férfiaké ($64\pm 12,8$ év). A teljes korosztályban nőknél szignifikánsan alacsonyabb volt a szívelégtelenség ($p=0,046$), a helyszíni reszuscitáció ($p=0,017$), a kamrafibrilláció ($p=0,008$) előfordulása, valamint a csúcs Troponin-T-szint ($p=0,04$). Az átlagos időablakot tekintve, a nők hamarabb jutottak megfelelő ellátáshoz ($p=0,02$). A 45 év alatti nők esetében szignifikánsan gyakoribb a szívelégtelenség ($p=0,005$), magasabb a NSTEMI-arány (61%). A férfiak és nők halálozását összehasonlítva, a 12 órán túli STEMI esetében mind a 30 napos (7%/10%; $p=0,68$), mind az egyéves (16,5%/21%; $p=0,13$) halálozás tendenciájelleggel magasabb volt a nők esetében, de a különbség nem volt szignifikáns.

Következtetés: Eredményeink azt igazolják, hogy több mint 10000 beteg adatainak elemzése alapján invazív szemléletű ellátással a nők nemzetközi irodalomból ismert magasabb halálozása elkerülhető. A 45 év alatti életkorban, illetve a megkésztett (12 órán túli) STEMI esetében észlelt tendenciájelleggel magasabb, de nem szignifikáns halálozás jelzi ezen populáció fokozottan veszélyeztetett voltát.

Kulcsszavak: akut miokardiális infarktus, halálozás, női nem

Epidemiologic research of mortality rates in women surviving acute myocardial infarction

Background: According to some international and national studies, mortality rates in females surviving acute myocardial infarction (AMI) are higher than those in males. Differences in age, patomechanism, especially at younger age, as well as the less invasive aspect of the treatment are suggested as possible reasons.

The aim of our extensive epidemiologic study was to examine the mortality rates of men and women treated in the last 10 years in an interventional cardiology centre handling high amount of patients.

Methods: We performed a retrospective analysis on the data of 12120 consecutive patients surviving acute myocardial infarction between 2005 and 2014 at the Heart and Vascular Center of Semmelweis University.

Results: There was a significant difference ($p<0.001$) between the mean age of women (70 ± 12.5 years) and men (64 ± 12.8 years). The incidence of heart failure ($p=0.046$), CPR ($p=0.017$) and ventricular fibrillation ($p=0.008$) was significantly lower among women just as the peak troponin level ($p=0.04$). Considering the mean time frame, women got proper care ($p=0.02$) sooner. Among women below the age of 45 heart failure was more common ($p=0.005$) and the NSTEMI rate was higher (61%). Comparing the one month (7%/10%; $p=0.68$) and one-year mortality rates (16.5%/21%; $p=0.13$) in case of STEMI performed after 12 hours, women had worst prognosis than men.

Conclusion: Based on our examination of more than 10000 patients, our results prove that with more invasive treatment, the higher mortality of women can be avoided. The tendency of higher – but not significant – mortality rates we noticed, at younger age (<45 years) and by STEMIs performed after 12 hours, shows the higher risk of this population

Keywords: acute myocardial infarction, mortality rate, female

Bevezetés

A szív- és érrendszeri betegségek epidemiológiai háttere, patomechanizmusa, klinikai megjelenése nemeként különböző (1). Az akut miokardiális infarktuson átesett nők halálózását illetően egymásnak ellentmondó eredmények állnak rendelkezésünkre. A közelmúltban megjelent számos hazai és nemzetközi tanulmány szerint az infarktuson átesett nők halálózási mutatói rosszabbak, mint a férfiaké (8). A magasabb mortalitást az átlagéletkorbeli különbséggel, a nők késlekedő, kevésbé invazív szemléletű ellátásával magyarázzák (2). A háttérben a női infarktus gyakoribb atípusos megjelenése állhat, gyakran az atípusos mellkasi fájdalom, dyspnoe, fáradékonyág, gyengeség az első tünet. Ezen különbségek nehezítik a megfelelő diagnosztikát, amelynek következtében késik a revaszkularizáció, megnő a szövődmények aránya, magasabb a halálózás (3). A nőknél az infarktus változatos megjelenése, nehezebb felismerése miatt kevesebb diagnosztikus katéterezést végeznek, ugyanakkor a revaszkularizáció aránya az angiográfia után ugyanakkora (4). Más kutatások is alátámasztják, hogy nőknél ritkábban végeznek koronarográfiát, gyakrabban kapnak konzervatív kezelést, magasabb a kórházi mortalitás (15, 16). A jelenlegi guideline-ok nem rendelkeznek a nemek sajátosságait figyelembe vevő megkülönböztetett diagnosztikus szemlélettel (17, 18). A fiatalabb életkorban észlelt magasabb infarktusos halálózás az eltérő patomechanizmussal magyarázható, gyakoribb a kísérbetegség, spontán koronáriadisszekció, plakkerózió. Az atípusos, kisebb kiterjedésű infarktus kevesebb szívizom elhalásával jár, így az alacsony biomarkerszint tovább nehezíti a diagnózist (5). A körükben tapasztalt különböző megjelenésű infarktus gyorsabb diagnosztizálása, a rizikófaktorok könnyebb kimutatása, a patomechanizmus megértése érdekében a VIRGO-study keretében árnyaltabb beosztást hoztak létre. Így az Általános Infarktus Definíció szerint nehezen besorolható infarktustípusok is könnyebben diagnosztizálhatóvá váltak (6). Kimutatták, hogy az infarktuson átesett fiatalok között a női nem magasabb rizikót jelent (9). A fiatal nők körében magasabb a kardiovaszkuláris kockázati tényezők – mint a diabetes mellitus, hipertónia, hypercholesterinaemia – prevalenciája (5). A pontos rizikóbesorolást nehezíti, hogy a gyakorlatban használt pontrendszerek, a GRACE- és a TIMI-score alapjául szolgáló populáció 2/3-a férfi (3). A gyakorlatban kevésbé elterjedt Reynold Risk Score-t külön a női infarktus prognózisának becslésére hozták létre. Kimutatták, hogy a magas hs-CRP és a fiatalkori kardiovaszkuláris megbetegedés független rizikófaktorok (10, 11). Az emelkedett CRP-szinten kívül az alacsony HDL jobb prediktor a magas LDL-szinttel szemben az új ateroszklerózis kialakulására (12, 13, 14). A magasabb női infarktusos halálózást nemcsak nemzetközi, hanem hazai vizsgálatok is alátámasztják. Ugyanakkor a Nem-

zeti Szívinfarktus Regiszter által közölt eredményekben statisztikailag nem szignifikáns, de számszerűen látható magasabb halálózást közöltek (7).

Célkitűzés

Az egymásnak ellentmondó irodalmi adatok miatt retrospektív elemzésünk célja, a hazai viszonyokat reprezentáló, nagyforgalmú invazív centrumban ellátott, nagy esetszámú infarktusos betegek – 10 év alatt kezelt nők és férfiak –, halálózási adatainak átfogó epidemiológiai vizsgálata.

Módszerek

A Városmajori Szív- és Érgyógyászati Klinikán 2005. április és 2014. február között akut miokardiális infarktuson átesett 12 120 konzekutív beteg (4573/12 120, 38% nő; 7547/12 120, 62% férfi) adatait vizsgáltuk. A vizsgált változók: nem, életkor, infarktus típusa, ST-elevációs infarktus (STEMI) esetén az időablak (<6 h, 6–12 h, >12 h), a csúcs Troponinszint. A túlélést korcsoportonként és nemeként vizsgáltuk, a görbék összehasonlítására Kaplan–Meier-analízist és Log–Rank-tesztet használtunk. A minőségi változók függetlenségi vizsgálatára kontingencia táblázatot és maximum likelihood chi-négyzet próbát végeztünk. A prognózist befolyásoló tényezőket Cox-regressziós vizsgálattal mutattuk ki. Szignifikáns eltérésnek a $p < 0,05$ értéket tekintettük.

Eredmények

Az általunk vizsgált betegcsoportban a nők átlagéletkora ($70 \pm 12,5$ év) szignifikánsan magasabb ($p < 0,001$), mint a férfiaké ($64 \pm 12,8$ év). Ennek ellenére a szívinfarktus szövődményei (1. táblázat), mint a szívelégtelenség ($p = 0,046$), a helyszíni reszuszcitáció ($p = 0,017$),

1. TÁBLÁZAT. Az általunk vizsgált betegcsoportban a nők és a férfiak szívinfarktus szövődményeinek összehasonlítása

Szívinfarktus Szövődményei	Nő	Férfi	p
VF	3,83% (173/4517)	4,85% (362/7467)	0,0083
Helyszíni CPR	2,13% (96/4517)	2,83% (211/7468)	0,0173
Szívelégtelenség	17,25% (779/4517)	18,69% (1396/7468)	0,0458
Respirátorkezelés	9,28% (419/4517)	9,68% (723/7468)	0,4633
Kardiogén sokk	5,2% (235/4517)	5,56% (415/7468)	0,4051

2. TÁBLÁZAT. A nők és a férfiak halálzásának összehasonlítása ST-elevációs infarktus esetén az átlagos időablak alapján

Időablak	30 napos halálzás			1 éves halálzás		
	Nő	Férfi	p	Nő	Férfi	p
<6 óra	7,6% (75/987)	6,91% (119/1723)	0,4281	16,21% (160/987)	15,15% (261/1723)	0,3854
6–12 óra	7,69% (24/312)	10,02% (51/509)	0,3728	15,71% (49/312)	18,86% (96/509)	0,3195
>12 óra	10,26% (24/234)	6,75% (27/400)	0,326	21,37% (50/234)	16,5% (66/400)	0,2522

a kamrafiibrilláció ($p=0,008$) is szignifikánsan kisebb arányban fordult elő. STEMI esetében az átlagos időablakot alapul véve, amely nőknél $10,6\pm 46,6$ óra, férfiaknál $15,4\pm 86,1$ óra, elmondhatjuk, hogy a nemzetközi eredményekkel ellentétben (3), nálunk a nők szignifikánsan ($p=0,02$) hamarabb jutottak megfelelő ellátáshoz. A férfiak és nők halálzását összehasonlítva, a korai (6 órán belüli) és késői (12 órán túli) STEMI esetében mind a 30 napos, mind az 1 éves halálzás tendencia jelleggel magasabb volt a nők esetében, de a különbség nem volt szignifikáns (2. táblázat). Habár a teljes korosztályt tekintve a nőknél a szívelégtelenség szignifikánsan kisebb arányban fordult elő, a fiatalabbaknál – 45 év alatti nőknél – szignifikánsan gyakoribb ($p=0,005$) volt, valamint magasabb a nem ST-elevációs infarktus (NSTEMI) aránya (61%) az idősebb női korosztályhoz viszonyítva. A 45 év alatti korcsoportban a nőknél szignifikánsan magasabb a NSTEMI-arány, mint férfiaknál (61%, 87/143; 51%, 285/564; $p=0,03$). Ezen fiatalabb korosztály mortalitását tekintve, csak az 1 éves halálzás tekintetében tapasztaltunk a nőknél magasabb halálzást (17,2%/16,8%). A fiatal korosztály halálzási adatait tovább vizsgálva, 30 napon belül meghalt 45 év alatti nők körében szignifikánsan

magasabb a STEMI-arány (75%, 6/8; 37%, 52/139; $p=0,0383$) és az átlagos trigliceridszint ($2,24\pm 1,61$; $1,38\pm 0,94$; $p=0,0277$) az összes 45 év alatti nőhöz viszonyítva. Az 1 éves halálzást tekintve nem találtunk szignifikáns különbséget a két csoport között. Habár az egész populáció adatait alapul véve megállapítottuk, hogy nálunk a nők hamarabb jutnak ellátáshoz, kiemelendő, hogy a korán, 30 napon belül meghalt fiatal nők szignifikánsan később kerülnek kórházba, mint a 45 év alatti férfiak ($18,33\pm 11,6$; $6,08\pm 3,6$; $p=0,0025$). Végül mind a teljes betegcsoportban, mind a fiatalabb korosztályban megvizsgáltuk, hogy mely tényezők befolyásolták a prognózist (3. táblázat). A teljes populációban a STEMI előnyt jelent a NSTEMI-hez képest. A magas koleszterinszint, a kardiogén sokk és a szívelégtelenség rontja a túlélést.

Limitáció

Vizsgálatunkban akut intervenciós ellátás céljából beszállított betegek vettek részt, így az adatok nem teljes mértékben tekinthetők a teljes országra vonatkozóan reprezentatívnak. Ugyanakkor pont ezen szelekció erősíti meg az invazív szemlélet jelentőségét (ld. következtetés).

3. TÁBLÁZAT. A teljes betegcsoportban, valamint fiatalabb korosztályban a prognózist befolyásoló tényezők

		Paraméter Estimate	P-value	Hazard Ratio	95% Hazard Ratio Lower CL	95% Hazard Ratio Upper CL
Összes eset	STEMI	-0,0779	<0,0001	0,8557	0,7955	0,9204
	Kardiogén sokk	0,0810	0,0361	1,1758	1,0105	1,3682
	Szívelégtelenség	0,0702	0,0028	1,1508	1,0495	1,2619
	Koleszterin	0,0330	0,0153	1,0335	1,0063	1,0614
Nők	Koleszterin	0,0478	0,0358	1,0490	1,0032	1,0968
	STEMI	-0,0863	0,0045	0,8415	0,7472	0,9478
<45 év összes eset	STEMI	-0,0998	0,1850	0,8190	0,6096	1,1003
	Kardiogén sokk	0,1520	0,3812	1,3552	0,6864	2,6756
	Szívelégtelenség	0,0913	0,2924	1,2004	0,8544	1,6867
	Koleszterin	0,0813	0,1702	1,0847	0,9657	1,2183
<45 év nők	Szívelégtelenség	-0,0044	0,9828	0,9912	0,4449	2,2083
	STEMI	0,0213	0,9062	1,0436	0,5132	2,1220
	Koleszterin	0,0611	0,6447	1,0630	0,8199	1,3781
	Kardiogén sokk	0,7802	0,0102	4,7607	1,4486	15,6462
	Respirátor kezelés	0,4808	0,0283	2,6157	1,1074	6,1782

Következtetés

Nemzetközi eredmények szerint, amellettt hogy a nők átlagéletkora magasabb, náluk a szívinfarktus szövődésményei – mint a vérzés, szívelégtelenség, kardiogén sokk –, magasabb arányban fordulnak elő. A kamrai ritmuszavarokat illetően a férfiak és a nők rizikója ugyanakkora (3). Habár az általunk vizsgált populációban a nők átlagéletkora szintén szignifikánsan magasabb, a szívelégtelenség, helyszíni újraélesztés incidenciája szignifikánsan kisebb. Mindemellett a korábban említett vizsgálatban is kimutatták, hogy a korai revaszkularizáció csökkenti a kardiogén sokk előfordulását (3). Az atípusos tünetek megfelelő felismerése hozzájárul ahhoz, hogy a nők a férfiakhoz hasonló időn belül kerüljenek megfelelő ellátásra. A széleskörű diagnosztika, a korai angiográfia és revaszkularizáció segítségével a nők esetében, mind a korai – 30 napos, mind a késői – 1 éves, halálózási mutatók a férfiakéhoz hasonló szintre csökkenthetők. A 45 év alatti nők eltérő infarktus patomechanizmusát igazolja továbbá az is, hogy azok a rizikótényezők, amelyek a teljes populációban befolyásolják a túlélést, náluk nem játszanak szerepet. Míg az akut esemény súlyossága közel 3-5-szörös rizikót jelent. A fiatal életkorban tapasztalt nagyobb NSTEMI-arány, a szignifikánsan gyakoribb szívelégtelenség és a magasabb halálózás bizonyítja, hogy fontos a fiatal infarktus klinikai hátterének további részletes elemzése, a kivédhető okok felfedése. Több mint 10 000 beteg adatainak elemzése alapján elmondható, hogy invazív szemléletű ellátással a nők nemzetközi irodalomból ismert magasabb halálózás elkerülhető.

Irodalom

- EugenMed, Cardiovascular Clinical Study G, Regitz-Zagrosek V, et al. Gender in cardiovascular diseases: impact on clinical manifestations, management, and outcomes. *Eur Heart J* 2016; 37:24–34
- Araújo C, Laszczyńska O, Viana M, et al. Quality of Care and 30-day Mortality of Women and Men With Acute Myocardial Infarction. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* 2018 Jul 3. pii: S1885–5857(18)30200-7. doi: 10.1016/j.rec.2018.05.012
- Mehta LS, Beckie TM, DeVon HA, et al. Acute Myocardial Infarction in Women A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* 2016; 133: 916–947. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000351
- 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. DOI: 10.1056/NEJM200007063430102
- Dreyer RP, Sciria C, Spatz ES, et al. Young Women With Acute Myocardial Infarction Current Perspectives. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2017; 10: e003480. DOI: 10.1161/CIRCOUTCOMES.116.003480
- Spatz ES, Curry LA, Masoudi FA, et al. The VIRGO Classification System: A Taxonomy for Young Women with Acute Myocardial Infarction. *Circulation* 2015 Nov 3; 132(18): 1710–DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.016502
- Komocsi A, Simon M, Jánosi A. Gender difference in mortality after acute myocardial infarction. Does later call for help in women define survival? *European Heart Journal* 1 August 2017; 38.
- Kawamoto KR, Davis MB, Duvernoy CS. Acute Coronary Syndromes: Differences in Men and Women. *Curr Atheroscler Rep* 2016 Dec; 18(12): 739.
- Bucholz EM, Strait KM, Dreyer RP, et al. Sex differences in young patients with acute myocardial infarction: A VIRGO study analysis. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2017 Oct; 6(7): 610–622. doi: 10.1177/20488726166661847. Epub 2016 Aug 2.
- Michos ED, Vasamreddy CR, Becker DM. Women with a low Framingham risk score and a family history of premature coronary heart disease have a high prevalence of subclinical coronary atherosclerosis. *Am Heart Journal* 2005 Dec; 1276–128.
- Ridker PM, Buring JE, Rifai N, Cook NR. Development and validation of improved algorithms for the assessment of global cardiovascular risk in women: the Reynolds Risk Score. *JAMA* 2007; 297: 611–619.
- Ridker PM, Buring JE, Cook NR, Rifai N. C-reactive protein, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular events: an 8-year follow-up of 14719 initially healthy American women. *Circulation* 2003; 107: 391–397.
- Gordon DJ, Probstfield JL, Garrison RJ, et al. High-density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease. Four prospective American studies. *Circulation* 1989; 79: 8–15.
- Miller VT. Lipids, lipoproteins, women and cardiovascular disease. *Atherosclerosis* 1994; 108: 73–82.
- Poon S, Goodman SG, Yan RT, et al. Bridging the gender gap: Insights from a contemporary analysis of sex-related differences in the treatment and outcomes of patients with acute coronary syndromes. *Am Heart Journal* Jan 2012; 163: 66–73.
- Jneid H, Fonarow GC, Cannon CP, et al. Sex differences in medical care and early death after acute myocardial infarction. *Circulation* 2008 Dec 16; 118(25): 2803–10. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.789800
- Amsterdam EA, Wenger NK, Brindis RG, et al. 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Non–ST-Elevation Acute Coronary Syndromes. *Circulation* 2014; 130: e344–e42.
- Roffi M, Patrono C, Collet JP. 2015 ESC Guidelines for management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *European Heart Journal* 2016 14 January; 37(3): 267–315.