

Leki ze standardów kardiologicznych

Małgorzata Kurpesa i Maria Krzemińska-Pakuła

II Katedra i Klinika Kardiologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

Wstęp

Do niedawna uważano, że choroby układu sercowo-naczyniowego dotyczą przede wszystkim mężczyzn. Obecnie wiadomo, że było to przekonanie całkowicie błędne, ponieważ schorzenia te stanowią jednakowo istotny problem zdrowotny dla obu płci. Z raportu opracowanego przez Światową Organizację Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) wynika, że spośród przyczyn wszystkich zgonów odnotowanych w 2004 roku w krajach europejskich choroby układu sercowo-naczyniowego stanowiły u mężczyzn 43%, a u kobiet 55% [1].

W farmakoterapii chorób układu sercowo-naczyniowego zaleca się stosowanie leków zgodnych ze standardami opracowanymi przez ekspertów międzynarodowych towarzystw naukowych na podstawie wyników dużych randomizowanych badań klinicznych. Ponieważ jednak populacje większości tych badań składały się głównie z mężczyzn, nie można mieć pewności, że uzyskane wyniki odnoszą się również do kobiet, które stanowiły jedynie niewielki odsetek włączonych pacjentów (tab. 1).

Powszechnie znane są odrębności dotyczące epidemiologii, diagnostyki i obrazu klinicznego chorób układu sercowo-naczyniowego u kobiet. Dlatego też uzasadnione jest przypuszczenie, że również efekty działania stosowanych leków mogą być w tej populacji odmienne niż u mężczyzn. Różnice te mogą być spowodowane rozbieżnościami w fizjologii organizmu kobiety wpływającymi na farmakodynamikę i farmakokinetykę leków (tab. 2).

Podstawowym zadaniem przy wprowadzaniu nowego leku jest ustalenie jego optymalnej dawki,

Tabela 1. Udział kobiet w wybranych badaniach klinicznych

Badanie	Liczba wszystkich pacjentów	Liczba kobiet (%)
CHARM	7599	2356 (31)
LIFE	9193	4688 (54)
HOPE	9297	2510 (27)
EUROPA	12 218	1832 (15)
PEACE	8290	1492 (18)
DIG	7888	1814 (23)
COPERNICUS	2289	458 (20)
MERIT-HF	3991	898 (22)
V-HeFt	5010	1002 (20)
CIBIS II	2647	515 (19)
4S	4444	827 (18)
CARE	4159	576 (14)
WOSCOPS	6595	0
LIPID	9014	1516 (17)
CAMIAT	1202	216 (18)
EMIAT	1486	238 (16)
GESICA	516	98 (19)

którą zwykle odnosi się do masy pacjenta. Tymczasem w odpowiadających grupach wiekowych kobiety mają z reguły mniejszy wskaźnik masy ciała (BMI, *body mass index*) od mężczyzn. Również narządy wewnętrzne mają u kobiet mniejsze rozmiary. Procentowa zawartość tkanki tłuszczowej jest w organizmie kobiety większa, co powinno się uwzględnić, ustalając optymalne dawki leków rozpuszczalnych w tłuszczach [2].

W samym układzie sercowo-naczyniowym istnieje wiele różnic, które mogą determinować działanie leków odmienne u obu płci. Serca kobiet mają masę mniejszą o około 10% (po uwzględnieniu różnej masy ciała). Spoczynkowa częstość pracy serca jest u kobiet wolniejsza o 3–5 uderzeń na minutę. Krótszy okres refrakcji węzła zatokowego i dłuższy

Adres do korespondencji: Dr hab. med. Małgorzata Kurpesa
II Katedra i Klinika Kardiologii UM w Łodzi
Szpital im. Biegańskiego
ul. Kniaziewiczza 1/5, 91–347 Łódź
tel./faks (0 42) 653 99 09; e-mail: kurpesa@ptkardio.pl

Tabela 2. Odrębności u kobiet mogące wpływać na działanie leków kardiologicznych

Odrębności anatomiczne
Mniejsza masa ciała
Mniejsze narządy wewnętrzne
Wyższa procentowa zawartość tkanki tłuszczowej w organizmie
Odrębności fizjologiczne
Niższa filtracja kłębuszkowa
Niższe normy klirensu kreatyniny
Fluktuacje aktywności enzymów płciowych
Większa aktywność cytochromu P 450 (zwłaszcza ekspresja CYP 3A4)
Odrębności dotyczące układu sercowo-naczyniowego
Mniejsza masa mięśnia sercowego
Węższe tętnice wieńcowe
Szybsza spoczynkowa praca serca
Dłuższy odstęp QT
Częstsze występowanie kardiomiopatii stresowej

skorygowany odstęp QT są ważnymi czynnikami wpływającymi na odmienną reakcję kobiet na przykład na niektóre leki antyarytmiczne [3].

Przy dawkowaniu leków, których metabolity są wydalane przede wszystkim z moczem, nie bez znaczenia jest fakt niższej filtracji kłębuszkowej i klirensu kreatyniny niż u mężczyzn [4].

Znany jest wpływ hormonów płciowych na układ żołądkowo-jelitowy, jednak opisywane różnice wchłaniania leków z przewodu pokarmowego u mężczyzn i kobiet są nieznaczne i nie wydają się istotne klinicznie.

Metabolizm wątrobowy większości leków odbywa się w układzie cytochromu P 450. Pierwsze doniesienia na temat wpływu płci na jego aktywność pojawiły się dopiero w ostatniej dekadzie ubiegłego wieku [5]. Jednym z najważniejszych izoenzymów P 450 jest CYP 3A4, który ma wyjątkowo szeroki zakres działania i metabolizuje wiele leków kardiologicznych (np. chinidyna, lignokaina, nifedypina, werapamil, diltiazem, atorwastatyna, simwastatyna). W badaniach porównawczych biopłatów wątroby ludzkiej wykazano, że u kobiet ekspresja tego izoenzymu jest około 2-krotnie wyższa [6]. Ponieważ substratem dla niego są również steroidy płciowe, u pacjentek, które otrzymywały leki metabolizowane przez CYP 3A4 (np. atorwastatyna) i równocześnie stosowały doustne środki antykoncepcyjne, opisywano wzrost stężenia tych hormonów.

Nie można też wykluczyć wpływu, jaki na działanie leków u kobiet wywierają charakterystyczne

dla tej płci zmiany aktywności hormonów płciowych. Cykl menstruacyjny, doustna antykoncepcja, menopauza, okres pomenopauzalny czy hormonalna terapia zastępcza powodują wiele zmian, które mogą w różny sposób modyfikować efekty farmakoterapii, choć ich znaczenie kliniczne nie jest dotychczas potwierdzone. Wiadomo natomiast, że pewne leki muszą być odstawiane w okresie ciąży nie tylko z uwagi na fizjologiczną adaptację organizmu kobiety (wzrost ilości płynów w jej organizmie, zwiększenie przepływu nerkowego i filtracji kłębuszkowej), ale także z powodu niekorzystnego ich oddziaływania na płód.

Jak wynika z powyższych rozważań, na skutek licznych różnic neurohormonalnych, fizjologicznych, immunologicznych i genetycznych środki farmakologiczne stosowane u kobiet wykazują odmienną farmakokinetykę i farmakodynamikę niż u mężczyzn. W tym kontekście w pełni uzasadnione wydaje się przewidywanie różnic dotyczących również skuteczności farmakoterapii, choć w piśmiennictwie niewiele jest prac dotyczących wpływu płci na efekty terapeutyczne leków stosowanych w chorobach układu sercowo-naczyniowego.

Glikozydy naporstnicy

Początki stosowania tych leków jako środków łagodzących objawy i zmniejszających śmiertelność w niewydolności serca sięgają pierwszej dekady XIX wieku. Pod koniec ubiegłego stulecia pojawiły się jednak doniesienia o braku skuteczności, a nawet szkodliwości glikozydów naporstnicy. Wzbudziły one u klinicystów obawy, które rozwiały dopiero wyniki dużego randomizowanego badania DIG (*Digitalis Investigation Group*). W badaniu tym wykazano niezbicie, że digoksyna wprawdzie nie wpływa na śmiertelność, ale poprawia jakość życia, istotnie redukując liczbę hospitalizacji z powodu zaostrzenia niewydolności serca [7]. W badaniu DIG uczestniczyło 7888 pacjentów (23% kobiet). W 2002 roku Rathore i wsp. [8] dokonali analizy *post-hoc* populacji DIG, wykazując istotny niekorzystny wpływ płci żeńskiej na efekty leczenia digoksyną. W grupie kobiet otrzymujących lek śmiertelność całkowita była wyższa niż u tych, którym podawano placebo (33,1 vs. 28,9%). Takich różnic nie zaobserwowano u mężczyzn. Powszechnie wiadomo, że rozpiętość między toksycznym i terapeutycznym stężeniem leku w surowicy dla glikozydów naporstnicy jest niewielka. W badaniu DIG stężenie digoksyny u kobiet było istotnie wyższe ($1,05 \pm 0,45 \text{ ng/l}$ vs. $0,96 \pm 0,41 \text{ ng/l}$, $p = 0,003$) i aż u 3,4% przekraczało 2 mg/dl (vs. 2,3% badanych mężczyzn).

Jedną z postulowanych przyczyn tej zależności jest wolniejsza eliminacja leku spowodowana mniejszą filtracją nerkową. W niedawno opublikowanej pracy Adams i wsp. [9] nie potwierdzili jednak sugerowanego wcześniej wpływu płci na rokowanie pacjentów leczonych digoksyną. Wykazali oni, że w zakresie stężeń 0,5–0,9 ng/l lek jest bezpieczny zarówno dla mężczyzn, jak i dla kobiet. Natomiast stężenia równe 1,2 ng/l lub wyższe wiążą się ze wzrostem śmiertelności niezależnie od płci. Brak potwierdzenia większego ryzyka leczenia digoksyną u kobiet ma istotne skutki kliniczne, ponieważ stanowią one około 50% populacji pacjentów z niewydolnością serca. Digoksyna jako środek znany, dobrze tolerowany, niedrogi i poprawiający stan chorych jest wciąż powszechnie stosowana i według najnowszych standardów Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego dotyczących postępowania w przewlekłej niewydolności serca uzyskała klasę rekomendacji II, a dla pacjentów z rytmem zatokowym i I w przypadku obecności migotania przedsionków [10]. Ponieważ jednak u kobiet należy się spodziewać wyższego stężenia digoksyny w surowicy, zaleca się stosowanie u nich małych dawek ($\leq 0,125$ mg/d.). Niektórzy badacze sugerują nawet monitorowanie stężenia digoksyny u kobiet w ciągu pierwszych tygodni leczenia [9].

Wiadomo, że znaczny odsetek pacjentek z niewydolnością serca jest w wieku pomenopauzalnym. Otwartą kwestią pozostaje ewentualny wpływ hormonalnej terapii zastępczej na bezpieczeństwo stosowania digoksyny w tej populacji. W badaniu DIG nie przeprowadzono takich analiz, natomiast badanie HERS (*Heart and Estrogen-Progestin Replacement Study*), w którym wykazano wzrost liczby incydentów wieńcowych u pacjentek przyjmujących hormonalną terapię zastępczą leczonych digoksyną, nie było próbą randomizowaną [11].

Leki beta-adrenolityczne

Badania przeprowadzone na zwierzętach dostarczyły poważnych przesłanek, że efekty działania tej podstawowej grupy leków wymienianych w standardach dotyczących postępowania w chorobie wieńcowej, nadciśnieniu tętniczym i niewydolności serca mogą zależeć od płci. W sercach samic szczurów po usunięciu jajników obserwowano wzrost ekspresji receptorów adrenergicznych β_1 . Suplementacja hormonów płciowych niwelowała ten efekt [12]. Wykazanie wpływu żeńskich hormonów płciowych na ekspresję receptorów β_1 sugeruje również odmienną reakcję kobiecego serca na leki blokujące te receptory.

Ponadto w piśmiennictwie zwraca się uwagę na odmienny metabolizm beta-adrenolityków u kobiet. Większość preparatów z tej grupy (np. propranolol, metoprolol, karwedilol, tymolol) jest w wątrobie metabolizowana przez izoenzym CYP 2D6 z grupy cytochromu P 450. Mimo że nie wszyscy badacze potwierdzają związek jego aktywności z hormonami płciowymi, wykazano, że racemiczny propranolol jest usuwany z organizmu kobiet znacznie wolniej i jego stężenie może nawet 2-krotnie przewyższać stężenie u mężczyzn. Obserwacje te potwierdzono, porównując stężenie propranololu w surowicy u obu płci w badaniu BHAT (*Beta Blocker Heart Attack Trial*), w którym lek ten stosowano w dawce 3×80 mg u pacjentów z ostrym zawałem serca [13]. Podobne spostrzeżenia dotyczyły metoprololu, którego stężenie w surowicy kobiet znacznie przewyższało wartości obserwowane u mężczyzn, a różnice te były jeszcze bardziej istotne w grupie stosującej doustne środki antykoncepcyjne [14, 15]. Wobec tego nie jest zaskoczeniem, że kobiety reagują na leczenie beta-adrenolitykami większym zwolnieniem pracy serca i obniżeniem ciśnienia tętniczego. Nie ma natomiast dowodów na częstsze niż u mężczyzn występowanie u nich objawów niepożądanych w czasie terapii lekami z tej grupy.

Z punktu widzenia klinicysty najbardziej istotne jest uzyskanie pod wpływem zaleconego leczenia określonych celów terapeutycznych określanych w dużych randomizowanych badaniach klinicznych jako tak zwane punkty końcowe. Na podstawie obecnie posiadanej wiedzy nie można stwierdzić, aby skuteczność beta-adrenolityków mierzona tymi właśnie punktami była u kobiet niższa niż u mężczyzn. Metaanaliza pięciu badań oceniających wyniki leczenia metoprololem u 5474 pacjentów po zawałe serca (w tym 1121 kobiet) potwierdziła podobną redukcję śmiertelności sercowo-naczyniowej u obu płci [16]. Natomiast spośród czterech randomizowanych dużych prób klinicznych, w których badano skuteczność beta-adrenolityków w obniżaniu śmiertelności chorych z niewydolnością serca, jedynie dwie — CIBIS II i CIBIS III (*Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study*) — dały podobne rezultaty u kobiet i u mężczyzn [17, 18]. Jednak analiza podgrup dwóch najważniejszych badań, w których potwierdzono poprawę rokowania w niewydolności serca po leczeniu [odpowiednio karwedilolem (COPERNICUS) i metoprololem CR (MERIT-HF)] wykazała u kobiet wyniki jedynie na granicy istotności statystycznej [19, 20]. Należy jednak pamiętać, że liczba pacjentek włączonych do obu badań była niewielka. Ponadto kobiety były w starszym wieku i obciążone większą liczbą schorzeń

towarzyszących, co niewątpliwie wpływało na skuteczność testowanego leku. Mimo to wyniki metaanalizy, do której włączono chorych z badań CIBIS II, COPERNICUS i MERIT-HF (w tym ponad 8900 kobiet), potwierdziły podobną redukcję śmiertelności sercowej u obu płci [21].

Inhibitory konwertazy angiotensyny i antagoniści receptora angiotensynowego AT1 (sartany)

W wielu randomizowanych badaniach klinicznych potwierdzono skuteczność leków z grupy inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE, *angiotensin-converting enzyme*) w nadciśnieniu tętniczym, chorobie wieńcowej i niewydolności serca. Ponieważ ich stosowanie pozwala nie tylko łagodzić objawy, ale również poprawia rokowanie pacjentów, zajmują one wysoką pozycję w zaleceniach grup ekspertów opracowujących standardy leczenia schorzeń kardiologicznych.

Układ ACE podlega wpływom hormonów płciowych. Efektem działania na niego estrogenów jest wzrost stężenia w surowicy angiotensyny II. Jednocześnie aktywność reninowa osocza się zmniejsza i dlatego u młodych kobiet jest ona niższa niż u pacjentek po menopauzie. Chociaż wiadomo, że skuteczność inhibitorów ACE w leczeniu nadciśnienia tętniczego z niską aktywnością reninową osocza może być mniejsza, nie wykazano zależnych od płci różnic w działaniu hipotensyjnym leków z tej grupy [22].

Oprócz inhibitorów ACE w leczeniu nadciśnienia tętniczego stosuje się również sartany, które wpływają na układ renina–angiotensyna, selektywnie antagonizując receptor AT1. Jego ekspresja zmniejsza się pod wpływem działania estrogenów [23].

Mimo to w dużych badaniach LIFE (*Losartan Intervention for Endpoint Reduction in Hypertension*) i VALUE (*Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation*) nie wykazano obecności zależnych od płci pacjentów różnic w działaniu hipotensyjnym sartanów [24–26]. Opisywano jednak, że stężenie sartanów w surowicy kobiet jest 2-krotnie wyższe niż u mężczyzn otrzymujących te same dawki [26]. Być może fakt ten stanowi wyjaśnienie podobnej skuteczności sartanów u obu płci mimo mniejszej ekspresji receptora AT1 u kobiet.

Inhibitory ACE zaleca się jako terapię pierwszego rzutu w niewydolności serca. W każdym z dużych badań oceniających skuteczność inhibitorów ACE w tej populacji liczba kobiet była jednak niewielka, co uniemożliwia przeprowadzenie porównawczych analiz statystycznych. Natomiast wyniki metaanaliz obejmujących populację kilku badań nie

są jednoznaczne. W jednej z nich — dotyczącej 30 badań oceniających efekty podawania inhibitorów ACE w niewydolności serca — redukcja śmiertelności i liczby hospitalizacji była wyraźniejsza u mężczyzn niż u kobiet (37% vs. 22%) [27]. Natomiast Shekelle i wsp. [28] w metaanalizie obejmującej 7 ważnych badań [CONSENSUS (*Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study*), SAVE (*Survival And Ventricular Enlargement*), SMILE (*Survival of Myocardial Infarction Long-Term Evaluation*), TRACE (*Trandolapril Cardiac Evaluation*), SOLVD-Prevention i SOLVD-Treatment (*Studies of Left Ventricular Dysfunction*), AIRE (*Acute Infarction Ramipril Efficacy*)], do których włączono 14 572 pacjentów (w tym 2898 kobiet) wykazali jedynie nieistotnie statystycznie ($p = 0,07$) większą skuteczność inhibitorów ACE u mężczyzn. Redukcja śmiertelności była u nich jednakowo wyraźna niezależnie od obecności objawów klinicznych. Natomiast kobiety z asymptomatyczną dysfunkcją lewej komory nie odniosły istotnych statystycznie korzyści z leczenia inhibitorami ACE.

Wyniki powyższych analiz sugerują różną skuteczność leków z tej grupy u pacjentek i pacjentów z bezobjawową niewydolnością serca. Nie pozwalają one jednak na sformułowanie arbitralnych wniosków, ponieważ różnica redukcji ryzyka zgonu między obiema płciami nie zawsze osiągała istotność statystyczną. Aby zweryfikować te dane, potrzebne są duże badania, tym bardziej że w opisanych metaanalizach kobiety stanowiły niespełna 20% populacji. Nie wykazano również dotychczas różnic między kobietami i mężczyznami w aspekcie korzyści odnoszonych z leczenia niewydolności serca sartanami [29–31].

Do badań, których wyniki pozwoliły udowodnić skuteczność inhibitorów ACE w prewencji pierwotnej i wtórnej chorób układu sercowo-naczyniowego u pacjentów bez cech dysfunkcji lewej komory, włączono małą liczbę kobiet. W populacji HOPE (*Heart Outcomes Prevention Evaluation Study*) stanowiły one 27% i redukcja nowych zdarzeń sercowych była u nich podobna jak u mężczyzn [32]. Natomiast w badaniu EUROPA (*EUropean trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease*) analiza porównawcza skuteczności leczenia między obiema płciami nie była możliwa, gdyż badana grupa składała się aż w 85,5% z mężczyzn [33].

Omawiając wpływ płci na skuteczność terapii chorób układu sercowo-naczyniowego inhibitorami ACE oraz sartanami, należy przypomnieć, że leków tych nie wolno stosować u kobiet w ciąży. Wiadomo, że mogą one uszkodzić płód już w pierwszych tygodniach ciąży, o czym pacjentki w wieku

rozrodczym trzeba dokładnie poinformować przed rozpoczęciem leczenia tymi preparatami. Należy im również zalecić stosowanie antykoncepcji. Ponieważ jednak nieoczekiwane ciąży zdarzają się nawet przy stosowaniu najdoskonalszych metod zapobiegania im, niektórzy badacze odradzają podawanie inhibitorów ACE i sartanów kobietom przed menopauzą. Jest to stanowisko bardzo restrykcyjne; obawy dotyczące ewentualnego niekorzystnego działania tych leków na płód stanowią jedną z ważnych przyczyn małej reprezentacji kobiet w randomizowanych badaniach klinicznych dotyczących inhibitorów ACE i antagonistów receptora AT1. Z pewnością zagrożenie jest istotne i nie można go bagatelizować. Konieczna jest ścisła współpraca między lekarzem a pacjentką, tak aby inhibitory ACE lub sartany odpowiednio wcześniej zastąpić lekami z innych grup u kobiet planujących zajście w ciążę.

Antagoniści aldosteronu

W badaniach populacji Framingham nie stwierdzono korelacji między stężeniem aldosteronu a rozwojem koncentrycznego remodelingu lewej komory u mężczyzn. Natomiast zależność taka była obecna u kobiet, które miały również wyższe stężenie aldosteronu w surowicy [34]. W niewydolności serca aldosteron jest związany z rozwojem niekorzystnego remodelingu lewej komory i dlatego leki z grupy antagonistów aldosteronu poprawiają rokowanie chorych z tym zespołem objawów. Zależne od płci różnice stężenia aldosteronu i jego wpływu na strukturę mięśnia lewej komory mogą sugerować odmienną skuteczność antagonistów aldosteronu u mężczyzn i kobiet. Przeprowadzone subanalizy badania RALES (*Randomized Aldactone Evaluation Study*) oceniającego skuteczność spironolaktonu oraz EPHEBUS (*Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study*) z selektywnym antagonistą aldosteronu — eplerenonem — nie potwierdziły jednak zależności od płci różnic skuteczności terapii tymi preparatami [35, 36].

Statyny

Wprowadzenie statyn pozwoliło na znaczne ograniczenie śmiertelności pacjentów kardiologicznych. Leki te są metabolizowane w wątrobie przy udziale izoenzymów cytochromu P 450 (głównie CYP 3A4). Statyny osiągają nieco wyższe stężenie u kobiet niż u mężczyzn. Mimo to nie zaleca się zróżnicowania dawki w zależności od płci leczonych pacjentów, ponieważ w żadnym z dużych randomizo-

wanych badań nie wykazano różnic między kobietami i mężczyznami pod względem skuteczności statyn. Trzeba jednak pamiętać, że reprezentacja kobiet w badaniach dotyczących statyn jest niewielka, a do wczesnych badań w ogóle ich nie włączano z obawy przed objawami niepożądanymi mogącymi wystąpić po menopauzie. Obawy te nie znalazły dotychczas potwierdzenia, choć wydaje się, że ryzyko niepożądanych reakcji na statyny jest nieco większe u kobiet. Znacznie poważniejszym problemem jest jednak to, że u zbyt dużego odsetka kobiet z pełnymi wskazaniami do statynoterapii leczenia takiego w ogóle się nie stosuje.

Leki antyarytmiczne

Dane elektrokardiograficzne, demograficzne i eksperymentalne sugerują, że hormony płciowe modyfikują właściwości kanałów jonowych w sposób predysponujący kobiety do wydłużenia odstępu QT. Skorygowany odstęp QT jest u nich dłuższy o 10–20 ms niż u mężczyzn, a częstość występowania wrodzonego zespołu wydłużonego QT jest większa. Należy o tym pamiętać, stosując leki antyarytmiczne, które wydłużają QT (klasa I i III), ponieważ ryzyko częstoskurczu komorowego typu *torsade de pointes* jest istotnie większe u kobiet. Makkar i wsp. [37] opracowali dane z 332 prac dotyczących wystąpienia tej arytmii i wykazali, że choć kobiety stanowiły jedynie 44% pacjentów, to 70% wszystkich incydentów *torsade de pointes* zarejestrowano właśnie u nich. Badanie SWORD (*The Survival With Oral D-sotalol*) zostało przedwcześnie przerwane z powodu zwiększenia śmiertelności wśród osób leczonych d-sotalolem. Wzrost ten był u kobiet około 4-krotnie wyższy niż u mężczyzn [38]. Również wśród pacjentów leczonych d.l-sotalolem częstość *torsade de pointes* była wyższa u kobiet. W metaanalizie 22 badań z sotalolem potwierdzono, że płeć żeńska jest niezależnym czynnikiem ryzyka wystąpienia tej arytmii [39].

Amiodaron jest lekiem klasy III stosunkowo rzadko wywołującym proarytmie. Jednak u kobiet otrzymujących ten preparat ryzyko *torsade de pointes* jest również blisko 2-krotnie wyższe niż u mężczyzn [37]. Nie ma natomiast dowodów na odmiennie korzyści rokownicze, jakie pod wpływem leczenia amiodaronem uzyskują kobiety z pozawałową niewydolnością serca. W większości badań oceniających wpływ tego preparatu na rokowanie nie przeprowadzono analiz porównawczych w zależności od płci, ponieważ włączano do nich przede wszystkim mężczyzn, a kobiety stanowiły zaledwie 1–19% rekrutowanych populacji.

Leki przeciwplatekcyjne

Kwas acetylosalicylowy

Preparaty kwasu acetylosalicylowego (ASA, *acetylsalicylic acid*) są podstawowym, powszechnie stosowanym w chorobach układu sercowo-naczyniowego lekiem zapobiegającym śródnaczyniowej agregacji płytek krwi. Inaktywując nieodwracalnie cyklooksygenazę, hamują konwersję kwasu arachidonowego do prostaglandyny H₂ i tworzenie płytkowego tromboksanu A₂ (TxA₂). Wykazano zależność od płci różnice farmakodynamiki ASA, którego stężenie w surowicy kobiet jest wyższe niż u mężczyzn otrzymujących takie same dawki [40]. Nie wiadomo jednak, czy te różnice przekładają się na efekty kliniczne ASA. W wielu badaniach potwierdzono jego skuteczność u obu płci w prewencji wtórnej, gdzie redukuje on o około 25% ryzyko wystąpienia zawału serca, udaru mózgu i zgonu sercowego [41]. Patrono i wsp. [42], analizując ich wyniki, stwierdzili, że bezwzględne korzyści ze stosowania ASA są wprost proporcjonalne do ryzyka sercowo-naczyniowego w leczonej populacji. To stwierdzenie potwierdza kontrowersje, które dotyczą skuteczności ASA w prewencji pierwotnej w aspekcie różnic związanych z płcią. W przeprowadzonym w latach 80. ubiegłego wieku badaniu *Physicians's Health Study* obejmującym 22 071 mężczyzn powyżej 50. roku życia, bez obciążającego wywiadu sercowo-naczyniowego, otrzymujących ASA przez 5 lat, wykazano 44-procentową redukcję wystąpienia zawału serca. Leczenie nie wpłynęło jednak na częstość udarów mózgu ani na śmiertelność sercowo-naczyniową [43]. Natomiast w opublikowanym w następnej dekadzie *Women's Health Study* obejmującym 39 876 kobiet w wieku 65 i więcej lat również bez wywiadu w kierunku przebytych chorób układu sercowo-naczyniowego podawanie ASA przez 10 lat nie zmieniło ryzyka wystąpienia zgonu sercowego ani zawału serca, zaś istotnie zmniejszyło ryzyko udarów mózgu (wszystkich o 17%, zaś udarów o etiologii niedokrwiennej o 24%) [44]. Na podstawie tych wyników całkiem uzasadnione wydawałoby się stanowisko niektórych ekspertów zalecających unikanie ASA w prewencji choroby niedokrwiennej serca u kobiet poniżej 65. roku życia z wyjątkiem pacjentek z grupy wysokiego ryzyka. Stanowisko takie pozostawia jednak wątpliwości związane choćby z problemem zapobiegania udarom mózgu. Wątpliwości te pogłębiają wyniki niedawnej metaanalizy 6 prób klinicznych dotyczących skuteczności ASA w pierwotnej prewencji chorób układu sercowo-naczyniowego. Porównano korzyści uzyskane z tego leczenia u 51 342 kobiet i 44 114 mężczyzn.

Redukcja całkowitego ryzyka sercowo-naczyniowego (zgonu sercowe, udary mózgu, zawały serca) była u obu płci podobna i osiągnęła istotność statystyczną. Jednak u mężczyzn była ona spowodowana zmniejszeniem zapadalności na zawał serca (bez istotnego wpływu na udary mózgu i zgonu sercowe), zaś u kobiet zmniejszeniem liczby udarów mózgu (bez istotnego wpływu na zawały serca i zgonu sercowe) [45]. Dotychczas nie wyjaśniono przyczyn zależnych od płci różnych efektów działania ASA w prewencji pierwotnej. Nie potwierdzono na przykład obecności u kobiet oporności na ASA [46]. Należy podkreślić, że w żadnym z badań nie wykazano też zależnych od płci różnic w częstości powikłań krwotocznych po zastosowaniu kwasu acetylosalicylowego.

Inhibitory receptorów płytkowych I₁b/III_a (GP I₁b/III_a)

Stosowanie leków z tej grupy umożliwiło poprawę skuteczności terapii chorych wysokiego ryzyka z ostrym zespołem wieńcowym bez uniesienia odcinka ST oraz pacjentów z ostrymi zespołami wieńcowymi poddawanych przezskórnemu leczeniu interwencyjnemu.

W skumulowanej analizie wyników badań EPIC (*Evaluation of Platelet Inhibition In Ischemic Complications of PTCA*), EPILOG (*Evaluation In PTCA to Improve Long-Term Outcome with Abciximab GP I₁b/III_a Blockade*) oraz EPISTENT (*Evaluation of Platelet I₁b/III_a Inhibitor for Stenting*) u obu płci wykazano podobną redukcję ryzyka zgonu sercowego, zawału serca i ponownej rewaskularyzacji w obserwacji 30-dniowej (z 11,3% do 5,8%; $p < 0,001$ u mężczyzn *vs.* z 12,7% do 6,5%; $p < 0,001$ u kobiet) [47]. Również w populacji badania ESPRIT (*Enhanced Suppression of the Platelet GP I₁b/III_a Receptor with Integrilin Therapy*) korzyści z leczenia były jednakowe u obu płci [48].

Pojawiły się jednak niepokojące doniesienia o większym ryzyku powikłań krwotocznych u kobiet otrzymujących inhibitory GP I₁b/III_a. Wykazano, że płeć żeńska jest niezależnym czynnikiem zwiększającym zagrożenie wystąpieniem poważnego krwawienia. Obliczono, że 48% przedwczesnych zgonów po zastosowaniu inhibitorów GP I₁b/III_a występuje u kobiet, a przyczyną 80% z nich są powikłania krwotoczne. Postuluje się, że u podłoża tak dużej częstości krwawień leżą zbyt duże dawki leku, na które kobiety są narażone 4-krotnie bardziej niż mężczyźni [48]. Choć postuluje się indywidualizowanie dawek, to nie zaproponowano dotychczas odmiennego schematu dawkowania inhibitorów GP I₁b/III_a u kobiet. Zaleca się jednak, aby leki te stosować u nich ostrożnie i pamiętając o głównej

drodze eliminacji z organizmu, zwracać baczna uwagę na parametry wydolności nerek oraz korzystać ze wzorów pomagających obliczyć wartość filtracji kłębuszkowej [49].

Podsumowanie

Opublikowane dotychczas wyniki dużych badań randomizowanych nie dostarczyły wiarygodnych dowodów na to, że korzyści ze stosowania leków zalecanych w obowiązujących standardach kardiologicznych są zależne od płci. Jednak w ocenianych populacjach znaczącą większość stanowili mężczyźni i jedynie w około 30% prób klinicznych przeprowadzono analizy porównawcze uzyskanych wyników w zależności od płci. Tymczasem u kobiet opisano liczne odrębności dotyczące farmakokinetyki i farmakodynamiki oraz fizjologii i anatomii układu sercowo-naczyniowego. Płeć żeńska jest czynnikiem ryzyka działań niepożądanych, które u kobiet występują znacznie częściej niż u mężczyzn. W wielu przypadkach (digoksyna, inhibitory GP IIb/IIIa) ich przyczyną są dawki leków, które choć optymalne u mężczyzn, dla kobiet okazują się zbyt duże. Nie ma dotychczas zaleceń dotyczących uwzględnienia płci pacjenta przy sposobie dawkowania leku. Mogą one zostać opracowane jedynie na podstawie wyników badań randomizowanych, w których proporcje włączonych kobiet i mężczyzn będą porównywalne. Potrzebne są również próby kliniczne obejmujące wyłącznie duże populacje kobiet. Dostrzeżenie przez międzynarodowe towarzystwa kardiologiczne problemu odmienności przebiegu schorzeń układu sercowo-naczyniowego u kobiet pozwala mieć nadzieję, że w najbliższej przyszłości również one będą mogły w większym stopniu korzystać z zaleceń medycyny opartej na dowodach (EBM, *evidence based medicine*).

Piśmiennictwo

1. World Health Organization Statistical Information System 2004 (www.who.int/whosis/).
2. Meibohm B., Beierle I., Derendorf H. How important are gender differences in pharmacokinetics. *Clin. Pharmacokinet.* 2002; 41: 329–342.
3. Villareal R.P., Woodruff A.L., Massumi A. Gender and cardiac arrhythmias. *Tex. Heart Inst. J.* 2001; 28: 265–275.
4. Anderson G.D. Sex and racial differences in pharmacological response: where is the evidence? *Pharmacogenetics, pharmacokinetics, and pharmacodynamics. J. Women Health* 2005; 14: 19–29.
5. Kalo R., Yamazoe Y. Sex-specific cytochrome P-450 as a cause of sex- and species-related differences in drug-toxicity. *Toxicol. Lett.* 1992; 65: 661–667.
6. Wolbold R., Klein K., Burk O. i wsp. Sex is a major determinant of CYP3A4 expression in human liver. *Hepatology* 2003; 38: 978–988.
7. The Digitalis Investigation Group. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. *N. Engl. J. Med.* 1997; 336: 525–533.
8. Rathore S.S., Wang Y., Krumholz H.M. Sex-based differences in the effect of digoxin for the treatment of heart failure. *N. Engl. J. Med.* 2002; 347: 1403–1411.
9. Adams K.F., Patterson J.H., Gattis W.A. i wsp. Relationship of serum digoxin concentration to mortality and morbidity in women in the Digitalis Investigation Group Trial. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2005; 46: 497–504.
10. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: executive summary (update 2005): The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology. *Eur. Heart J.* 2005; 26: 1115–1140.
11. Furberg C.D., Vittinghoff E., Davidson M. i wsp. Subgroup interaction in the Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study: lessons learned. *Circulation* 2002; 105: 917–922.
12. Thawornkaiwong A., Preawnim S., Wattanapernpool J. Up-regulation of β 1-adrenergic receptors in ovariectomized rat hearts. *Life Sci.* 2003; 72: 1813–1824.
13. Walle T., Byington R.P., Furberg C.D., McIntyre K.M., Vokonas P.S. Biologic determinants of propranolol disposition results from 1308 patients in the Beta Blocker Heart Attack Trial. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1985; 38: 509–518.
14. Luzier A.B., Killian A., Wilton J.H. i wsp. Gender-related effects on metoprolol pharmacokinetics and pharmacodynamics in healthy volunteers. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1999; 66: 594–601.
15. Kendall M.J., Quarterman C.P., Jack D.B., Beeley L. Metoprolol pharmacokinetics and the oral contraceptive pill. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1982; 14: 120–122.
16. Olsson G., Wikstrand J., Warnold I. i wsp. Metoprolol-induced reduction in postinfarction mortality: pooled results from five double-blinded randomized trials. *Eur. Heart J.* 1992; 13: 28–32.
17. Willenheimer R., van Veldhuisen D.J., Silke B. i wsp. Effect on survival and hospitalization of initiating treatment for chronic heart failure with bisoprolol followed by enalapril, as compared with the opposite sequence: results of the randomized Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS) III. *Circulation* 2005; 112: 2426–2435.

18. Tabassome S., Mary-Krause M., Funck-Brentano C., Jaillon P.; on behalf of the CIBIS II Investigators. Sex differences in the prognosis of congestive heart failure: results from the Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS II). *Circulation* 2001; 103: 375–380.
19. Packer M., Fowler M.B., Roecker E.B., i wsp. Effects of carvedilol on the morbidity of patients with severe chronic heart failure: results of the carvedilol prospective randomized cumulative survival (COPERNICUS) study. *Circulation* 2002; 106: 2194–2199.
20. MERIT-HF Study Group. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet* 1999; 353: 2001–2007.
21. Ghali J.K., Pina I.L., Gottlieb S.S., Deedwania P.C., Wikstrand J.C. Metoprolol CR/XL in female patients with heart failure: analysis of the experience in metoprolol extended- release randomized intervention trial in heart failure (MERIT-HF). *Circulation* 2002; 105: 1585–1591.
22. Wing L.M.H., Reid C.M., Ryan O. i wsp. A comparison of outcomes with angiotensin-converting enzyme inhibitors and diuretics for hypertension in the elderly. *N. Eng. J. Med.* 2003; 348: 583–592.
23. Fischer M., Baessler A., Schunkert H. Renin angiotensin system and gender differences in the cardiovascular system. *Cardiovasc. Res.* 2002; 53: 672–677.
24. Dahlöf B., Devereux R.B., Kjeldsen S.E. i wsp. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomized trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359: 9995–1003.
25. Julius S., Kjeldsen S.E., Weber M. i wsp. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimen based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. *Lancet* 2004; 363: 2022–2031.
26. Israili Z.H. Clinical pharmacokinetics of angiotensin II (AT1) receptor blockers in hypertension. *J. Hum. Hypertens.* 2000; 14: 73–86.
27. Garg R., Yusuf S. Overview of randomized trials of angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure. Collaborative Group on ACE Inhibitor Trials. *JAMA* 1995; 273: 1450–1456.
28. Shekelle P.G., Rich M.W., Morton S.C. i wsp. Efficacy of angiotensin-converting enzyme inhibitors and beta-blockers in the management of left ventricular systolic dysfunction according to race, gender and diabetic status. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2003; 31: 1529–1538.
29. Pitt B., Poole-Wilson P.A., Segal R. i wsp. Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomised trial-the Losartan Heart Failure Survival study ELITE II. *Lancet* 2000; 355: 1582–1587.
30. Cohn J.N., Tognoni G., for the Valsartan Heart Failure Trial Investigators. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N. Engl. J. Med.* 2001; 345: 1667–1675.
31. Pfeffer M.A., Swedberg K., Granger C.B. i wsp. CHARM investigators and committees. Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: the CHARM-overall programme. *Lancet* 2003; 362: 759–766.
32. Lonn E., Roccaforte M., Yi Q. i wsp. Effect of long-term therapy with ramipril in high-risk women. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2002; 40: 693–702.
33. Fox K.M. European trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease Investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo controlled, multicentre trial (the EUROPA Study). *Lancet* 2003; 362: 782–788.
34. Vasani R.S., Evans J.C., Benjamin E.J. i wsp. Relations of serum aldosterone to cardiac structure: gender-related differences in the Framingham Heart Study. *Hypertension* 2004; 43: 957–962.
35. Pitt B., Zannad F., Remme W.J. i wsp. The effect of spironolactone in morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N. Engl. J. Med.* 1999; 341: 709–717.
36. Pitt B., Remme W.J., Zannad F. i wsp. Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study Investigators. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left-ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.* 2003; 348: 1309–1321.
37. Makkar R.R., Fromm B.S., Steinman R.T., Meissner M.D., Lehmann M.H. Female gender as a risk factor for torsade de pointes associated with cardiovascular drugs. *JAMA* 1993; 270: 2590–2597.
38. Pratt C.M., Camm A.J., Cooper W. i wsp. for the SWORD Investigators. Mortality in the Survival with Oral D-Sotalol (SWORD) trial: why did patients die? *Am. J. Cardiol.* 1998; 81: 869–865.
39. Lehmann M.H., Hardy S., Archibald D., Quart B., MacNeil D.J. Sex differences in risk of torsade de pointes with d,l-Sotalol. *Circulation* 1996; 94: 2534–2541.
40. Levin R.J., Harpel P.C., Weil D., Chang T.S., Rifkin D.B. Aspirin inhibits vascular plasminogen activity *in vivo*: studies utilizing a new assay to quantify plasminogen activator activity. *J. Clin. Invest.* 1984; 74: 571–580.
41. Jochmann N., Stangl K., Garbe E., Baumann G., Stangl V. Female-specific aspects in the pharmacotherapy of chronic cardiovascular diseases. *Eur. Heart J.* 2005; 26: 1585–1595.

42. Patrono C., Collier B., Dalen J.E. i wsp. Platelet-active drugs: the relationship among dose, effectiveness, and side effects. *Chest* 2004; 119 (supl.): 39S–63S.
43. Steering Committee of the Physicians's Health Study Research Group. Final report on the aspirin component of the ongoing Physicians's Health Study. *N. Engl. J. Med.* 1989; 321: 129–135.
44. Ridker P.M., Cook N.R., Lee I.M. i wsp. A randomized trial of low-dose aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease in women. *N. Engl. J. Med.* 2005; 352: 1293–1304.
45. Berger J.S., Roncaglioni M.C., Avanzini F. i wsp. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events in women and men. *JAMA* 2006; 295: 306–313.
46. Becker D.M., Segal J., Vaida D. i wsp. Sex-differences in platelet reactivity and response to low-dose aspirin therapy. *JAMA* 2006; 295: 1420–1427.
47. Cho L., Topol E.J., Balog C. i wsp. Clinical benefit of glycoprotein IIb/IIIa blockade with abciximab is an independent of gender: pooled analysis from EPIC, EPILOG and EPISTENT trials. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2000; 35: 381–386.
48. Fernandes L.S., Tcheng J.E., O'Shea C. i wsp. and ESPRIT Investigators. Is glycoprotein IIb/IIIa antagonism as effective in women as in men following percutaneous coronary intervention? Lessons from the ESPRIT study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2002; 40: 1085–1091.
49. Alexander K.P., Chen A.Y., Newby L.K. i wsp. Sex-differences in major bleeding with glycoprotein IIb/IIIa inhibitors: results from the CRUSADE (Can Rapid Risk Stratification of Unstable Angina Patients Suppress Adverse Outcomes With Early Implementation of the ACC/AHA Guidelines) initiative. *Circulation* 2006; 114: 1380–1387.