

Chronické srdcové zlyhávanie – zaostrené na ženy

Alexander Klabník, Ján Murín*

Kardiologické oddelenie, Stredoslovenský ústav srdcových a cievnych chorôb, Banská Bystrica, *I. interná klinika, Fakultná nemocnica s poliklinikou a Lekárska fakulta Univerzity Komenského, Bratislava, Slovenská republika

Klabník A, Murín J. **Chronické srdcové zlyhávanie – zaostrené na ženy.** *Cor Vasa* 2009;51(11–12):805–812.

Kardiovaskulárne ochorenia u žien sú často podceňované. Ženy sa významne odlišujú od mužov v epidemiológii, morbidite a mortalite, v diagnostike, etiológii a rizikových faktoroch, komorbiditách, v odpovedi na farmakologickú i nefarmakologickú liečbu chronického srdcového zlyhávania. V našom písomníctve chýba prehľadový článok, ktorý by sa zaoberal touto problematikou, hoci v zahraničí sa venujú tejto téme už niekoľko rokov.

Kľúčové slová: Pohlavie – Ženy – Zlyhanie srdca

Klabník A, Murín J. **Chronic heart failure – focused on women.** *Cor Vasa* 2009;51(11–12):805–812.

The issue of cardiovascular diseases in women is often disregarded. There are significant differences in the epidemiology, morbidity, mortality, diagnosis, etiology, risk factors, comorbidities, in response to pharmacotherapy and non-pharmacological treatment between women and men with chronic heart failure. While this issue has received due attention in developed countries in recent years, no review article on this topic has been published in our journals yet.

Key words: Gender – Sex – Women – Heart failure

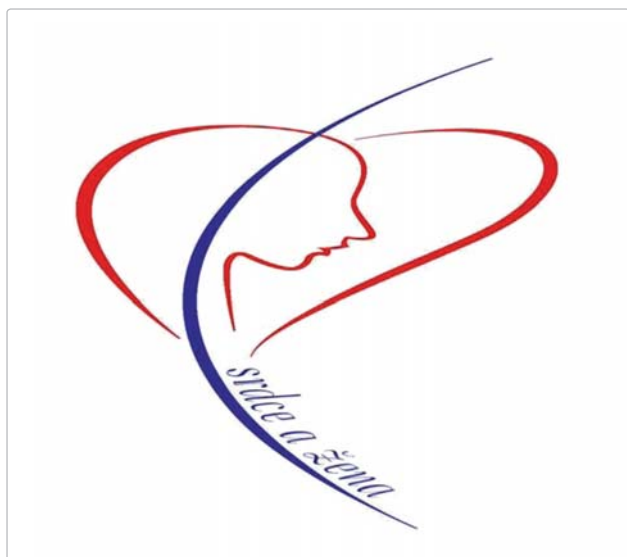
Adresa: MUDr. Alexander Klabník, Kardiologické oddelenie, Stredoslovenský ústav srdcových a cievnych chorôb, a. s., Cesta k nemocnici 1, 974 01 Banská Bystrica, Slovenská republika, e-mail: sanus@zoznam.sk

Chronické srdcové zlyhávanie (SZ) sa stalo páľčivým problémom v kardiológii vzhľadom k epidemickému výskytu, závažnej morbidite, ekonomickej záťaži a hrozivej mortalite. Možno ho považovať za „maligné“ ochorenie, pretože 5-ročné prežívanie bolo horšie ako pri kolorektálnom karcinóme u mužov a karcinóme prsníka u žien. Pozornosť laickej verejnosti však priťahujú skôr nádorové ochorenia (o čom svedčí aj každoročne úspešný „Deň narcisov“, podobný deň venovaný SZ však zatiaľ chýba), pretože 67 % respondentov si myslelo, že pacienti so SZ žijú dlhšie ako pacienti s nádormi a až 34 % ich súhlasilo s tvrdením, že SZ je normálnym dôsledkom starnutia.⁽¹⁾

Kardiovaskulárne ochorenia (KVO) u žien sú podceňované, pretože ženy sú pred nimi chránené pohlavnými hormónmi. Nástupom menopauzy však táto ochrana mizne. U laikov často prevláda nesprávny názor, že KVO nemajú u žien až taký význam ako nádorové ochorenia (ale napr. karcinóm prsníka je príčinou úmrtia iba u 3 % žien). Prevalencia KVO je nižšia u premenopauzálnych žien v porovnaní s mužmi rovnakého veku, avšak narastá najmä v období menopauzy, a podľa údajov WHO z roku 2004 zomie-

ra na KVO 55 % žien a 43 % mužov (na ischemickú chorobu srdca 23 % žien a 21 % mužov).⁽²⁾

Ženy sa významne odlišujú od mužov v epidemiológii, morbidite a mortalite, v diagnostike, etiológii a rizikových faktoroch, komorbiditách, v odpovedi na farmakologickú aj nefarmakologickú liečbu chronického srdcového zlyhávania. V zahraničí sa odborníci venujú špecifikám problematiky KVO u žien už niekoľko rokov. Vo februári 2008 bolo v USA piate výročie Národného dňa „Go Red for women“ (Daj si na seba niečo červené kvôli ženám), počas ktorého môže každý podporiť Americkú kardiologickú spoločnosť v boji proti KVO u žien jednoduchým spôsobom (obliecť si kravatu, blúzku alebo čokoľvek červenej farby, napr. rúž na pery). V marci 2005 iniciovala Európska kardiologická spoločnosť (ESC) program „Women at Heart“ (Ženy v srdci), ktorý má za úlohu zvýšiť povedomie o KVO u žien, koordinovať výskumné a edukačné aktivity. Prezident Slovenskej kardiologickej spoločnosti, prof. Murín, sa tiež pokúša odstrániť mýtus, že KVO sú iba mužským problémom (program „Srdce a žena“, viď *obrázok 1*). Téma „Žena



Obrázok 1 Logo programu „Srdce a žena“ pod gesciou Slovenskej kardiologickej spoločnosti zameraného na ženy s kardiovaskulárnymi ochoreniami

a KVO“ patrila k aktuálnym aj na kongrese Českej kardiologickej spoločnosti v roku 2008, ale v našom písomníctve prehľadový článok, zaoberajúci sa touto problematikou, chýba. Aspoň okrajovo sa zmienime aj o rozdieloch medzi pohlaviami pri akútnom a diastolickom srdcovom zlyhávaní.

Rozdiely medzi pohlaviami pri akútnom srdcovom zlyhávaní

Prehľadne možno sumarizovať rozdiely medzi pohlaviami u pacientov s akútnym SZ v rutinej praxi nasledovne: 38,7 % súboru tvorili ženy, ktoré boli priemerne o šesť rokov staršie; napriek tomu ich najčastejšou klinickou manifestáciou bolo *de novo* akútne SZ (41 % v porovnaní s 35 %). Muži častejšie nedodržiavali liečebné odporúčenia (24,6 % v porovnaní s 18,4 %). Častejšie používanie digoxínu u žien odrážalo vyššiu prevalenciu fibrilácie predsiení (FiP), ale po adjustácii sa nezistili žiadne rozdiely medzi pohlaviami v preskripcii liekov. Ženy mali častejšie zachovanú systolicú funkciu. U žien sa častejšie vyskytovala hypertenzia, diabetes mellitus (DM), FiP, anémia a chlopňové chyby, menej často chronická ischemická choroba srdca (ICHS), chronická renálna insuficiencia, fajčenie a chronická obštrukčná choroba pľúc.⁽³⁾

V experimentálnych podmienkach sa zistilo, že maximálny vazodilatačný účinok levosimendanu bol významne väčší u mužov ako u žien (E_{\max} 83 % oproti 69 %) a zároveň sa významne inhiboval blokádou K_{ATP} (adenozíntrifosfát-senzitívnych) a K_{Ca} (kalciom aktivovaných) draslíkových kanálov iba u mužov, ale nie u žien.⁽⁴⁾ To naznačuje, že mechanizmus vazodilatačného účinku levosimendanu môže byť odlišný u žien – skôr desenzitizácia kalcia ako blokáda draslíkových kanálov. Iné štúdie nezistili rozdiely medzi pohlaviami vo vazodilatačnom účinku levosimendanu.^(5,6)

Rozdiely medzi pohlaviami pri srdcovom zlyhávaní so zachovanou systolicou funkciou

Po rokoch pozornosti sústredenej na systolické SZ rastie v poslednej dobe záujem aj o SZ so zachovanou systolicou funkciou (nie sú k dispozícii samostatné odporúčania pre liečbu diastolického SZ), ktoré sa častejšie vyskytuje u žien a u osôb vyššieho veku, s dlhotrvajúcou hypertenziou. Ukázalo sa, že pri zachovanej systolickej funkcii (ejekčná frakcia – EF > 30 %) bolo prežívanie podobné u oboch pohlaví, ale pri EF < 30 % mali ženy lepšiu prognózu ako muži. Inými slovami prežívanie u žien (nezavisle od EF) je podobné ako u mužov so zachovanejšou systolicou funkciou, pričom muži s výrazne zníženou EF majú horšiu prognózu.⁽⁷⁾ Je možné, že rozdiely medzi mužmi a ženami z veľkej časti reflektujú odlišnosti medzi systolickým a diastolickým SZ.⁽⁸⁾

Rozdiely medzi pohlaviami v klasifikácii srdcového zlyhávania

Priemerná trieda NYHA zhodnotená lekármi („lekár-NYHA“ 1,98 oproti 1,89, $p = 0,016$) alebo pacientmi („pacient-NYHA“ 2,17 oproti 2,02, $p = 0,002$) bola vyššia u žien, napriek objektívne menšej závažnosti SZ u žien. Trieda „lekár-NYHA“ lepšie korelovala so vzdialenosťou počas 6-minútového testu chôdze ako trieda „pacient-NYHA“ a lepšie predpovedala mortalitu.⁽⁹⁾

V roku 2001 ACC/AHA (American College of Cardiology/American Heart Association) navrhla nový klasifikačný systém SZ do štyroch štádií (A–D). Z náhodnej populácie vzorky 2 029 obyvateľov sa 32 % mohlo zaradiť medzi zdravých ľudí a 22 %, 34 %, 12 % a 0,2 % do príslušného štádia SZ (A–D). Zastúpenie žien a mužov bolo porovnateľné v štádiách A (48 % oproti 52 %) a B (50 %), ale v štádiu C prevažovali ženy (63 %). V štádiu D boli iba traja muži (60 %) a dve ženy.⁽¹⁰⁾

Rozdiely medzi pohlaviami v epidemiológii (prevalencia a incidencia) chronického srdcového zlyhávania

Celková prevalencia SZ je podobná u mužov a žien^(11,12) alebo častejšia u žien.⁽¹³⁾ Menšia prevalencia žien je vo vekovej skupine pacientov mladších ako 70–75 rokov a vyššia u starších žien ako u mužov rovnakého veku.⁽¹¹⁾ V Rotterdamskej štúdii u 5 540 subjektov (z toho 3 289 tvorili ženy) v bežnej populácii vo veku 55–95 rokov bola celková prevalencia SZ 3,9 %, neodlišovala sa medzi mužmi a ženami.⁽¹²⁾

Incidencia SZ počas polstoročia (1950–1999) poklesla o jednu tretinu u žien, u mužov sa nemenila. Tento pokles u žien sa vysvetľuje používaním účinnej antihypertenznej liečby a poklesom reumatickej horúčky, pretože v etiológii prevažuje u žien hypertenzia a reumatické ochorenia srdca.⁽¹⁴⁾ V inej populačnej štúdii sa incidencia nezmenila u oboch pohlaví.⁽¹⁵⁾

Rozdiely medzi pohlaviami u pacientov s chronickým srdcovým zlyháváním v klinických štúdiách a rutínnej klinickej praxi

Spencer a spol. v retrospektívnej populačnej štúdii porovnaním roku 1975 (kedy sa v liečbe SZ nepoužívali beta-blokátory ani inhibítory ACE) s rokom 1995 (kedy sa odporúčalo ich použitie) nezistili zlepšenie jednoročného prežívania pacientov po prepustení z nemocnice.⁽¹⁶⁾ Vysvetlením pre takýto výrazný rozpor medzi klinickými a epidemiologickými analýzami mortality SZ môžu byť prísne selekčné kritériá pre vstup pacientov do klinických štúdií, pretože pacienti so SZ v bežnej klinickej praxi⁽¹⁷⁾ sa odlišujú od subjektov zaradených do klinických štúdií.⁽¹⁸⁾ Malé zastúpenie žien v klinických štúdiách so SZ je spôsobené prísnyimi vylučovacími kritériami. Veľa žien v bežnej populácii nesplní požadovaný vek ani pokles ejekčnej frakcie na vstup do štúdie, pretože sú väčšinou staršie a majú prevažne zachovanú systolickú funkciu. Navyše majú mnohé komorbidity, ktoré môžu ovplyvniť svojimi prídavnými rizikami výsledok štúdie. Dôvodom nie je ani odlišná ochota žien zúčastniť sa klinickej štúdie. Ženy sa svoju účasťou v klinickej štúdii pokúšajú žiť dlhšie, muži častejšie chcú prispieť k vedeckému poznaniu.⁽¹⁹⁾

Asi polovicu pacientov so SZ v bežnej populácii tvoria ženy, ale hlavne muži sú zaradení do klinických štúdií. V prieskume Euro Heart Failure tvorili ženy 47 % zo všetkých 10 701 pacientov.⁽¹⁷⁾ Veľké multicentrické štúdie pre nedostatočný počet zaradených žien (asi 1/4, v rozsahu od 0–37 %, viď *tabuľka 1*) neumožňujú jednoznačné závery o účinnosti a bezpečnosti liečby u žien. Doteraz sa nevykonala žiadna veľká, prospektívna a randomizovaná štúdia u žien so SZ, všetky dostupné informácie pochádzajú z retrospektívnych štúdií a podskupinových analýz veľkých klinických štúdií, ale smernice pre SZ odporúčajú rovnakú liečbu u mužov aj u žien. Na skúmanie rozdielov

medzi pohlaviami je nutné zahrnúť do klinických štúdií významný podiel žien, aby sa umožnilo vykonať analýzy podľa pohlavia. Výhodnejšou možnosťou na zistenie, či ženy odpovedajú na danú liečbu alebo nie, je zaradiť do štúdie iba ženy; napr. Women's Health Study bola vykonaná iba na ženách. Štúdia SENIORS s nebivololom mala najväčšie zastúpenie žien (37 %), na druhej strane v štúdii V-HeFT boli iba muži.⁽¹⁸⁾

Rozdiely medzi pohlaviami v morbidite a mortalite chronického srdcového zlyhávania

Vysoká morbidita SZ sa prejavuje najmä v častých rehospitalizáciách a zníženej kvalite života. U žien je väčší absolútny počet hospitalizácií ako u mužov, muži majú kratšiu dobu hospitalizácie.⁽²⁰⁾ Presné dôvody nie sú známe, ale ženy so SZ sú staršie, majú viac komorbidít a častejšie žijú osamelé (to ovplyvňuje počet hospitalizácií aj dĺžku pobytu v nemocnici). V iných prácach bol počet rehospitalizácií nezávislý od pohlavia⁽²¹⁾ alebo bol nižší u žien.⁽²²⁾

Všeobecne sa uznáva, že veľkému počtu hospitalizácií pre SZ sa dá predísť (teoreticky by sa mohlo zabrániť viac ako polovici všetkých rehospitalizácií). Je však len málo prospektívnych štúdií, ktoré identifikovali precipitujúce faktory zhoršenia SZ, vedúceho k rehospitalizácii; žiadna z nich nediscoverovala rozdiely medzi pohlaviami.^(23,24) V registri akútneho SZ sa sledovali aj precipitujúce faktory SZ v závislosti od pohlavia: muži boli častejšie hospitalizovaní pre nedostatočnú adhérenciu k liečbe v porovnaní so ženami (24,6 % oproti 18,4 %), pre komorové arytmie (4,8 % oproti 3,0 %), menej často pre predsieňové arytmie (27,7 % oproti 32 %).⁽³⁾

Ako sme uviedli už v úvode, SZ zostáva aj napriek liečbe „malígnym“ ochorením. Mortalita spojená so SZ signifikantne poklesla u mužov (28–52 %), ale pokles nebol signifikantný u žien (6–33 %).⁽¹⁵⁾

Napriek vyššiemu priemernému veku (72 oproti 68 rokov) mali ženy lepšiu prognózu ako muži, adjustáciou na vek a etiológiu SZ sa tento rozdiel ešte zvýraznil.⁽²⁵⁾ Protikladný výsledok priniesla štúdia SOLVD, v ktorej mali ženy vyššiu jednoročnú mortalitu ako muži (22 % oproti 17 %, $p = 0,05$).⁽²⁶⁾ Vysvetlením môže byť odlišnosť jednotlivých populácií – v štúdii SOLVD mali všetci pacienti systolické SZ, ale vo Framinghamskej štúdii nebola zhodnotená funkcia ľavej komory. Zároveň v štúdii SOLVD bolo viac žien s ICHS (a SZ ischemickej etiológie má horšiu prognózu). Vaccarino a spol. ukázali, že 30-denná (a po adjustácii aj 6-mesačná) mortalita sa nelíšila medzi pohlaviami.⁽²⁷⁾ Nemocničná mortalita sa nelíšila medzi mužmi a ženami (6,5 % oproti 4,9 %, resp. 7,5 % oproti 6,2 %).^(28,29)

U žien nemožno zabúdať na prognostický význam psychosociálnych faktorov; napr. ženy sú častejšie vdovy.⁽³⁰⁾ Chýbanie emocionálnej podpory bolo spojené so signifikantne ($p = 0,01$) vyšším rizikom fatálnych a nefatálnych kardiovaskulárnych príhod iba u žien (odds ratio, pomer pravdepodobností, OR 8,2; 95 % CI 2,5–27,2), nie u mužov (OR 1,0; 95 % CI 0,3–3,3).⁽³¹⁾

Tabuľka 1 Zastúpenie žien v jednotlivých klinických štúdiách s chronickým kardiálnym zlyháváním

Klinická štúdia (študovaný liek)	Počet pacientov	Počet (%) žien
V-HeFT II/III	804/450	0 (0 %)
DIG (digoxín)	6 800	1 520 (22,4 %)
CIBIS II/III (bisoprolol)	2 647/1 050	515 (20 %)/ 321 (31,8 %)
COPERNICUS (karvedilol)	2 287	469 (20 %)
MERIT-HF (metoprolol CR/XL)	3 991	451 (23 %)
SENIORS (nebivolol)	2 128	785 (37 %)
SOLVD-T (enalapril)	2 569	504 (23 %)
TRACE (trandolapril)	1 749	501 (22 %)
ELITE-II (losartan)	3 152	966 (30 %)
Val-HeFT (valsartan)	5 010	1 002 (20 %)
CHARM (kandesartan)	7 599	243 (32 %)
RALES (spironolaktón)	1 663	446 (27 %)

Nedávna analýza programu CHARM ukázala, že ženy majú menšie riziko úmrtia, ktoré nezáviselo od stupňa poklesu ejekčnej frakcie alebo od etiológie SZ.⁽³²⁾ Opak naznačovali iní autori – ženské pohlavie (pomer rizika, hazard ratio, HR 0,77) a neischemická etiológia SZ (HR 0,80) boli spojené s dlhšou dobou prežívania.⁽³³⁾

Všetky modely na predikciu prognózy individuálnych pacientov so SZ berú do úvahy pohlavie, pretože pohlavie je dôležitým nezávislým prognostickým markerom (spolu s vekom sú indikátorom iných, často nemerateľných prognostických faktorov).⁽³⁴⁾

Rozdiely medzi pohlaviami v diagnostike chronického srdcového zlyhávania

Na stanovenie diagnózy SZ vyžaduje ESC prítomnosť symptómov a príznakov SZ súčasne s objektívnym dôkazom systolickej a/alebo diastolickej dysfunkcie.⁽³⁵⁾ Existujú limity stanovenia diagnózy SZ iba na základe symptómov a príznakov, pretože mnohí pacienti sú falošne považovaní za pacientov so SZ, nielen praktickými lekármi,⁽³⁶⁻³⁸⁾ ale aj v nemocnici.⁽³⁹⁾

Definitívna diagnóza SZ bola signifikantne častejšie určená správne u mužov ako u žien (57 % oproti 14 %, $p = 0,0001$), pričom tento rozdiel možno vysvetliť vyššou prevalenciou obezity u žien.⁽³⁶⁾ Falošne pozitívna diagnóza SZ sa vyskytla častejšie u žien ako u mužov (73 % oproti 37 %).⁽³⁷⁾ U pacientov starších ako 80 rokov bola praktickými lekármi stanovená falošne pozitívna diagnóza SZ signifikantne ($p = 0,01$) častejšie u žien ako u mužov (78 % oproti 25 %), ale neboli zistené rozdiely medzi pohlaviami u pacientov mladších ako 80 rokov.⁽³⁸⁾

Pri fyzikálnom vyšetrení je signifikantne ($p < 0,001$) častejšie u žien ako u mužov zvýšená náplň jugulárnych vén (17 % oproti 5 %) a častejšie počuteľná tretia srdcová ozva (17 % oproti 11 %).⁽⁴⁰⁾ Ženy pri akútnej dekompenzácií SZ môžu mať vyšší výskyt známok kongescie (napr. krepitácie, opuchy dolných končatín, rozšírenie jugulárnych vén) v porovnaní s mužmi.⁽⁴¹⁾

Objektívny dôkaz systolickej dysfunkcie poskytuje preferenčne echokardiografia alebo laboratórne stanovenie natriuretických peptidov. Napriek tomu sa v rutinej praxi realizuje echokardiografické vyšetrenie iba u 59 % všetkých pacientov, častejšie u mužov ako u žien (68 % oproti 55 %, $p < 0,011$).⁽⁴²⁾ Teda ženy sú menej často echokardiograficky vyšetrené v porovnaní s mužmi (34 % oproti 47 %, $p = 0,072$).⁽⁴³⁾

V štúdií REDHOT patrili do skupiny „šedej zóny“ (BNP 100–500 pg/ml) častejšie ženy ako muži (58,4 % oproti 41,6 %), na druhej strane mali muži častejšie hodnotu BNP vyššiu ako 500 pg/ml (60 % oproti 40 %).⁽⁴⁴⁾ Nakamura a spol. u 13 466 subjektov z bežnej populácie (8 939 žien) ukázali, že počas priemerného sledovania troch rokov bolo pri hodnotách BNP vyšších ako 75. percentil riziko pre vývoj SZ u mužov aj po adjustácii vyššie ako u žien (HR 13,4 oproti HR 8,5).⁽⁴⁵⁾

Rozdiely medzi pohlaviami v etiológii a rizikových faktoroch chronického srdcového zlyhávania

Tehotenská kardiomyopatia predstavuje vzácnu formu SZ, ktorá špecificky postihuje ženy v neskoršej fáze gravidity alebo v šesťmesačnej.⁽⁴⁶⁾ Dilatačná kardiomyopatia viazaná na chromozóm X je charakteristická skorým nástupom a rýchlou progresiou letálneho SZ u mužov (do 20 rokov) a neskorým vznikom u žien, preferenčným postihnutím myokardu (bez známok myopatie kostrového svalstva), bez dôkazu prenosu mutácie génu pre dystrofín z muža na muža.⁽⁴⁷⁾ Ženy majú väčšie riziko vzniku alkoholovej kardiomyopatie.⁽⁴⁸⁾ Vyššia prevalencia kardiotoxického kardiomyopatie u žien môže byť spôsobená častým používaním doxorubicínu v liečbe gynekologických nádorov.⁽⁴⁹⁾ Takotsubo kardiomyopatia sa vyskytuje predominantne u žien.⁽⁵⁰⁾

Dominantnou príčinou SZ vo vyspelých krajinách je ICHS. Ženy majú v anamnéze menej často ICHS a prekonaný infarkt myokardu (IM), ale na druhej strane sa u nich pri vzniku IM vyvinie SZ s väčšou pravdepodobnosťou.⁽⁵¹⁾ Riziko SZ spojené s hypertenziou je menšie ako riziko spojené s IM, hypertenzia prispieva významnou mierou k populačnej záťaži SZ, pretože sa vyskytuje v populácii častejšie ako IM.⁽⁵²⁾ Nebezpečenstvo vzniku SZ u hypertonikov porovnaním s normotonikmi je približne trojnásobné u žien a dvojnásobné u mužov. Populačné prisúdiťelné riziko (PAR) je vyššie u žien (59 % oproti 39 %). Prevalencia hypertenzie je vyššia u žien so SZ ako u mužov (42,9 % oproti 35,7 %, $p < 0,05$). Ženy pri liečbe menej často dosahujú cieľové hodnoty krvného tlaku (54 % oproti 58,7 %, $p < 0,01$).⁽⁵³⁾

Fajčenie je spojené s vyšším rizikom SZ u žien ako u mužov (o 88 % oproti 45 %). Podľa PAR bola ICHS hlavnou príčinou SZ v populácii (61,6 %), nasledovaná fajčením 17,1 % (pri zohľadnení interakcie s pohlavím bolo PAR u žien vyššie ako u mužov: 21,5 % oproti 15,5 %) a hypertenziou 10,1 %.⁽⁵⁴⁾ Je známy fajčiarsky paradox: napriek zvýšenému výskytu IM u fajčiarov, fajčiari majú krátkodobú mortalitu nižšiu ako nefajčiari. Nedávno sa to dokázalo aj u pacientov so SZ.⁽⁵⁵⁾ Častejšie fajčili muži (61 % oproti 46 %). Fajčiari boli mladší o viac ako desať rokov (63 oproti 75 rokov). Aj napriek rozsiahlej adjustácii (vrátane veku) bolo u fajčiarov riziko nemocničnej mortality približne o 30 % nižšie (2,3 % oproti 3,9 %, OR 0,69, $p = 0,002$), fajčiari mali kratší pobyt v nemocnici. Na vysvetlenie fajčiarskeho paradoxu existujú viaceré hypotézy.⁽⁵⁵⁾ Po prvé, fajčenie prispieva k dekompenzácií SZ, a preto náhle skoncovanie s fajčením počas hospitalizácie pre akútnu dekompenzáciu SZ, umožňuje rýchlejšie dosiahnuť kardiálnu rekompenzáciu. Vo všeobecnosti má SZ lepšiu prognózu, ak bolo vyvolané precipitujúcimi faktormi (medzi ktoré patrí aj fajčenie). Po druhé, u fajčiarov vznikne dekompenzácia SZ skôr, keď je celková prognóza lepšia. Po tretie, ide o observačnú analýzu s veľkým počtom pacientov; zistené rozdiely teda nemusia byť klinicky relevan-

tné, hoci sú štatisticky signifikantné. Naviac obmedzením observačných štúdií je nemožnosť vylúčenia vplyvu nesledovaných kovariátov. Fajčiarsky paradox sa nesmie interpretovať ako obhajovanie fajčenia pri SZ.⁽⁵⁵⁾

Rozdiely medzi pohlaviami v liečbe vybraných komorbidít (diabetes mellitus, fibrilácia predsiení) pri chronickom srdcovom zlyhávaní

Ženy majú väčší počet komorbidít, pričom riziko hospitalizácií (aj potencionálne preventabilných) signifikantne narastá so zvyšujúcim sa počtom komorbidít. Pravdepodobnosť hospitalizácie pri SZ bez komorbidít bola 35 %, avšak signifikantne ($p < 0,0001$) stúpila na 72 %, resp. 94 % pri piatich, resp. pri viac ako desiatich komorbiditách.⁽²³⁾

Vo všeobecnosti možno povedať, že ženy so SZ sú signifikantne staršie (približne o jednu dekádu, 75 vs. 68 rokov), majú zachovanejšiu systolickú funkciu (systolickú dysfunkciu malo 38 % žien a 64 % mužov), pokročilejšie SZ (v triede NYHA III–IV), častejšie sa u nich vyskytuje anémia, depresia, FiP, a naopak menej často chronická obštrukčná choroba pľúc a chronická renálna insuficiencia.^(17,18) Nerozpoznaná chronická renálna insuficiencia bola častejšia u žien (u 63 % žien).⁽⁵⁶⁾ Prevalencia chronickej obštrukčnej choroby pľúc pri SZ je variabilná, ale všeobecne signifikantne častejšia u mužov v porovnaní so ženami (60,6 % oproti 46,3 %).⁽⁵⁷⁾

Diabetes mellitus sa zdá byť silnejším rizikovým faktorom pre SZ u žien ako u mužov (8-násobný vs. 4-násobný vzostup rizika).⁽⁵⁸⁾ DM sa vyskytoval u 16 % pacientov so SZ, pričom u žien výraznejšie zvyšuje riziko úmrtia (relatívne riziko 1,7 oproti 1,4; $p < 0,0001$).⁽⁵⁹⁾ V post-hoc analýze štúdie DIG (27 % súboru tvorili ženy, 29 % malo DM) bolo relatívne riziko úmrtia spojené s DM výraznejšie u žien (HR 1,73, $p < 0,001$) ako u mužov (HR 1,17, $p = 0,008$, adjustované p pre interakciu medzi pohlaviami 0,002). Podobne aj riziko hospitalizácie bolo vyššie u žien ako u mužov (HR 1,49 oproti HR 1,21, adjustované p pre interakciu medzi pohlaviami 0,008). Naviac v analýze podľa veku bola mortalita spôsobená DM u mladších pacientov (< 65 rokov) podobná u oboch pohlaví (6 % u mužov a 8 % u žien), ale signifikantne vyššia u starších žien v porovnaní so staršími mužmi (19 % oproti 4 %, $p = 0,005$). Starší muži a ženy trpiaci súčasne SZ aj DM mali podobnú mortalitu (45 % a 46 %), teda DM u žien so SZ negoval všeobecne známu výhodu dlhšieho prežívania v porovnaní s mužmi.⁽⁶⁰⁾

Fibrilácia predsiení a SZ sa často vyskytujú spoločne a existuje medzi nimi recipročný vzťah. Vo Framinghamskej štúdií bolo SZ spojené s 5,9-násobným rizikom FiP u žien a 4,5-násobným rizikom u mužov.⁽⁶¹⁾ Viaceré štúdie nedokázali rozdiel v mortalite medzi stratégiou kontroly rytmu a stratégiou kontroly tepovej frekvencie (TF), ale všetci pacienti s FiP a SZ by mali užívať antikoagulanciá, pokiaľ neexistujú kontraindikácie. Stratégia kontroly TF sa zdá byť lepším prístupom pre ženy, pretože mala lepšie výsledky

u pacientov starších ako 65 rokov, so zachovanou systolickou funkciou (EF > 55 %).⁽⁶²⁾

Existuje niekoľko nepriamych dôkazov pre to, že u pacientov so SZ by mohla byť vhodnejšia stratégia kontroly rytmu, ktorá sa sústreďuje na nastolenie a udržanie sínusového rytmu. V štúdií CHF-STAT mali dlhšie prežívanie pacienti so SZ, u ktorých sa amiodarónom nastolil sínusový rytmus ako tí, čo zotrvali vo FiP;⁽⁶³⁾ retrospektívna analýza štúdie AFFIRM to ale nepotvrdila.⁽⁶⁴⁾ Ani štúdia AF-CHF, od ktorej sa očakávalo vyriešenie otázky, či sa má preferovať stratégia kontroly TF alebo kontroly rytmu, neposkytla jednoznačnú odpoveď: nezistila žiadny rozdiel v primárnom ukazovateli (25,2 % oproti 26,7 %, $p = 0,59$), ani v sekundárnych koncových ukazovateľoch.⁽⁶⁵⁾

Amiodarón je preferovaným antiarytmikom u pacientov so SZ. Potencionálny prínos z kontroly rytmu pri FiP by mohol byť negovaný jeho nežiadúcimi účinkami, napr. arytmiie typu „torsade de pointes“ sa častejšie vyskytujú u žien.⁽⁶⁶⁾ V retrospektívnej analýze registra FRACTAL (40 % tvorili ženy, 30 % malo SZ) mali ženy so SZ (> 65 rokov s novovzniknutou fibriláciou predsiení), užívajúce amiodarón počas priemerne dvojročného sledovania, vyššie riziko následného vzniku bradyarytmií vyžadujúcich implantáciu kardiostimulátora (HR 4,69, resp. 1,05 u mužov, $p = 0,02$), aj po adjustácii na použitie bradykardizujúcej medicíny, telesnú hmotnosť a pod.⁽⁶⁷⁾ Štúdia ANDROMEDA sa predčasne ukončila, pretože dronedarón bol pri SZ asociovaný so zvýšenou mortalitou (8,1 % oproti 3,8 %, HR 2,13, $p = 0,03$).⁽⁶⁸⁾

Čoraz viac pozornosti sa sústreďuje na nefarmakologické prístupy v kontrole rytmu pri FiP.^(69–72) Napriek tomu, že ženy majú závažnejšie symptómy FiP, nižšiu kvalitu života, vyššie riziko tromboembolických komplikácií a väčšie riziko antiarytmickej liečby pri FiP, podstupujú abláciu, ako kuratívnu možnosť liečby FiP, prevažne muži (priemerne 77 %) a mladší pacienti (aj po adjustácii na vek prevažovali muži). Je to pravdepodobne spôsobené tým, že lekári menej často odosielajú ženy na abláciu (ženy menej často vyhľadávajú invazívnejšiu liečbu, pretože nie sú ochotné riskovať).^(69,70) Ženy majú menšiu veľkosť srdca a antra pľúcnych žíl, čo môže ovplyvňovať frekvenciu úspešných výkonov a komplikácií.⁽⁷¹⁾ Pri izolácii pľúcnych žíl bolo ženské pohlavie prediktorom vzniku veľkých nežiadúcich príhod (OR 3,0, 95% CI 1,3–7,2, $p = 0,014$).⁽⁷²⁾

Rozdiely medzi pohlaviami v liečbe chronického srdcového zlyhávania

Napriek jednoznačným výsledkom klinických štúdií a všeobecne akceptovaným odporúčaniam pre chronické SZ,⁽³⁵⁾ prieskumy kardiologických spoločností paradoxne ukazujú, že liečba SZ v klinickej praxi nie je uspokojivá.⁽¹⁷⁾ V rutinnej klinickej praxi spĺňa málo pacientov kritériá na zaradenie do klinických štúdií, preto by nemuseli lekári podávať tieto lieky u pacientov, ak nespĺňajú zaraďovacie, resp. vylučovacie kritériá týchto štúdií.⁽⁷³⁾ Z celkovej populácie prieskumu Euro Heart Failure Survey (10 701 pa-

cientov) nespĺnilo 2 489 pacientov vstupné kritérium veku pre štúdiu SOLVD (≤ 80 rokov) a 2 660 pacientov pre štúdiu MERIT-HF (40–80 rokov), v štúdiu RALES nebol stanovený vekový limit; 3 594 pacientov malo kontraindikácie pre použitie inhibítorov ACE, 5 801 pacientov pre beta-blokátory a 4 268 pacientov pre spironolaktón. Pacienti v počte 832 nespĺnili kritérium liečby inhibítormi ACE a diuretikami pred nasadením beta-blokátorov a 3 251 pacientov pred nasadením spironolaktónu. Zníženie ejekčnej frakcie na požadovanú úroveň ($\leq 35\%$, $\leq 40\%$, resp. $\leq 35\%$) nemalo 1 514, 354, resp. 923 pacientov. Teda iba 29 %, 10 %, resp. 21 % pacientov z rutínnej klinickej praxe by spĺnilo vstupné kritériá pre zaradenie do klinickej štúdie SOLVD, MERIT-HF, resp. RALES. Po vylúčení pacientov, u ktorých nebola EF známa (2 099, 547, resp. 1 477 pacientov), to bolo iba 9 %, 5 %, resp. 7 % pacientov. Iba 256 (2,4 %) pacientov by spĺnilo kritériá pre všetky tri klinické štúdie (692 pacientov pre dve štúdie). Kritériá zaradenia do jednotlivých štúdií by spĺnilo iba 22 %, 28 %, resp. 23 % žien; 83 % pacientov, ktorí spĺnili kritériá štúdie SOLVD, bolo liečených inhibítormi ACE (41 % pacientov užívalo cieľovú dávku inhibítorov ACE). Pacienti v 54 % spĺňajúci kritériá štúdie MERIT-HF dostávalo beta-blokátory (6 % pacientov užívalo cieľovú dávku beta-blokátorov); 43 % pacientov vhodných pre zaradenie do štúdie RALES užívalo spironolaktón. Čo znamená, že prísne selekčné kritériá pre zaradenie do randomizovaných štúdií nevytvrdzujú plne neadekvátnu liečbu SZ v rutínnej klinickej praxi.⁽⁷³⁾

Pacienti liečení praktickými lekármi a internistami sú väčšinou starší, majú viac komorbidít (čo je charakteristické pre ženy so SZ), preto ženy so SZ sú menej často sledované kardiológmi. Ale praktickí lekári (aj internisti) pravdepodobne poskytujú pacientom so SZ menej kvalitnú starostlivosť ako kardiológovia.^(28,74)

„Podliečenie a poddávkovanie“ liekov u žien s chronickým srdcovým zlyhávaním

Viacere štúdie ukázali, že ženy so SZ sú horšie liečené ako muži: aj po adjustácii dostávali ženy menej často inhibítory ACE (OR 0,72; 95 % CI 0,61–0,86) aj beta-blokátory (OR 0,76; 95 % CI 0,65–0,89).⁽⁷⁵⁾ Ženy užívali inhibítory ACE menej často ako muži.⁽⁷⁶⁾ V prieskume štúdie IMPROVE-MENT-HF nebol rozdiel v preskripcii inhibítorov ACE medzi mužmi a ženami (obidve skupiny 69 %), ale beta-blokátory signifikantne menej často dostávali ženy (27 % oproti 33 %, $p < 0,001$).⁽⁷⁷⁾

Baumhäkel a spol. analyzovali v observačnej analýze 1 857 konsekutívnych pacientov so SZ (47,4 % boli ženy), hospitalizovaných medzi marcom a novembrom 2006 v centrách v bývalom východnom Nemecku, vplyv pohlavia pacientov a lekárov na kvalitu liečby SZ. Zistili, že napriek porovnateľným vstupným charakteristikám medzi pohlaviami, bolo použitie inhibítorov ACE alebo sartanov signifikantne vyššie u mužov v porovnaní so ženami so SZ ($p = 0,021$), aj odporúčané dávkovanie inhibítorov ACE/sar-

tanov malo tendenciu byť vyššie u mužov so SZ ($p = 0,058$). U mužov so SZ bol sklon k častejšiemu použitiu beta-blokátorov ($p = 0,075$) v signifikantne vyšších dávkach ($p = 0,021$) v porovnaní so ženami so SZ. Použitie beta-blokátorov bolo najvyššie u mužov so SZ, ktorí boli liečení lekárkami v porovnaní so ženami liečenými lekármi ($p = 0,003$) alebo lekárkami ($p = 0,02$). Dávkovanie beta-blokátorov (percento pacientov, ktorí boli liečení minimálne 75 % odporúčanej dávky) bolo najnižšie u žien so SZ, ktoré boli liečené lekármi ako u mužov so SZ liečenými lekárkami ($p = 0,03$). Vo všeobecnosti možno konštatovať, že sa nezistili signifikantné rozdiely v liečbe u žien alebo mužov so SZ, ktorí boli liečení lekárkami (ženami), avšak lekári (muži) používali signifikantne menej často inhibítory ACE/sartany a beta-blokátory u žien so SZ. V multivariačnej analýze aj po adjustácii zostalo pohlavie lekárov ($p = 0,004$) aj pacientov ($p = 0,037$) nezávislým prediktorom užívania beta-blokátorov (p pre interakciu medzi pohlavím pacientov a lekárov 0,016).⁽⁷⁸⁾

V našom súbore sme však nedokázali žiadne rozdiely medzi pohlaviami pri ukazovateľoch kvality inhibítorov ACE, ale muži signifikantne ($p < 0,05$) častejšie dostávali beta-blokátory („beta-blokátory Rx“: 78 % oproti 69 %) aj beta-blokátorov v cieľových dávkach („beta-blokátory target“: 31 % oproti 23 %). Avšak nové markery kvality pre beta-blokátory boli podobné u oboch pohlaví („beta-blokátory use“: 99 % oproti 97 %, „beta-blokátory dose“: 92 % oproti 90 %). Teda nenašli sme medzi mužmi a ženami rozdiely v kvalite liečby inhibítormi ACE ani beta-blokátormi (pri hodnotení použitím nových markerov kvality).^(79–81)

Záver

Ženy so SZ sa odlišujú od mužov v mnohých aspektoch. Do klinických štúdií bol zaradený relatívne malý počet žien a ženy menej často dostávali odporúčanú liečbu. Tieto rozdiely môžu mať široké implikácie pre rutinnú klinickú prax. Avšak mnohé závery dostupné z literatúry majú len limitovaný dosah na klinickú prax pre inkonzistentné výsledky (v dôsledku metodologických obmedzení ako nereprezentatívna vzorka súboru, limitovaná doba sledovania, veľkosť súboru), ktoré môžu lekárov skôr popliesť – napr. väčšina štúdií ukázala, že ženy majú lepšie prežívanie ako muži, ale iné štúdie mali neutrálny výsledok alebo dokonca zistili, že ženy mali vyššie riziko úmrtia.

Narastajúci záujem vedcov o túto dôležitú oblasť by mohol priniesť zaujímavé výsledky z výskumu zameraného na špecifiká žien so SZ. V súčasnosti je najlepším postupom snaha o dosiahnutie „rovnosti“ medzi ženami a mužmi, pretože pokiaľ nám prospektívne štúdie neumožnia podľa pohlavia odporúčať odlišnú liečbu, musia ženy so SZ dostávať rovnakú liečbu ako muži (a je potrebné odstrániť rozdiely v dostupnosti a kvalite poskytovanej starostlivosti). V budúcnosti bude azda možné uprednostniť určitú liečbu podľa pohlavia, šitú na mieru ženám.⁽⁸²⁾

Analogicky s „Baby Friendly Hospital“ (Nemocnica priateľská k deťom), možno byť aj „Women Friendly“. Popri

tomto snažení sa o zlepšenie liečby „zanedbávaných“ žien, nemožno zabúdať ani na zdravie mužov (www.emhf.org).

Literatúra

1. Remme WJ, McMurray JJV, Rauch B, et al. Public awareness of heart failure in Europe: first results from SHAPE. *Eur Heart J* 2005;26:2413–21.
2. Stramba-Badiale M, Fox KM, Priori SG, et al. Cardiovascular diseases in women: a statement from the policy conference of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2006;27:994–1005.
3. Nieminen MS, Harjola VP, Hochadel M, et al. Gender related differences in patients presenting with acute heart failure. Results from EuroHeart Failure Survey II. *Eur J Heart Fail* 2008;10:140–8.
4. Akar F, Manavbasi Y, Parlar AI, Ulus AT, Katircioglu SF. The gender differences in the relaxation to levosimendan of human internal mammary artery. *Cardiovasc Drugs Ther* 2007;21:331–8.
5. Yildiz O, Seyrek M, Yildirim V, Demirkilic U, Nacitarhan C. Potassium channel-related relaxation by levosimendan in the human internal mammary artery. *Ann Thorac Surg* 2006;81:1715–9.
6. Usta C, Eksert B, Golbasi I, Bigat Z, Ozdem SS. The role of potassium channels in the vasodilatory effect of levosimendan in human internal thoracic arteries. *Eur J Cardiothorac Surg* 2006;30:329–32.
7. Martínez-Sellés M, Robles JAG, Prieto L, et al. Systolic dysfunction is a predictor of long term mortality in men but not in women with heart failure. *Eur Heart J* 2003;24:2046–53.
8. Lenzen MJ, Scholte op Reimer WJM, Boersma E, et al. Differences between patients with preserved and depressed left ventricular function: a report from the EuroHeart Failure Survey. *Eur Heart J* 2004;25:1214–20.
9. Goode KM, Nabb S, Cleland JG, Clark AL. A comparison of patient and physician-rated New York Heart Association class in a community based heart failure clinic. *J Card Fail* 2008;14:379–87.
10. Ammar KA, Jacobsen SJ, Mahoney DW, et al. Prevalence and prognostic significance of heart failure stages. Application of the American College of Cardiology/American Heart Association heart failure staging criteria in the community. *Circulation* 2007;115:1563–70.
11. Schocken DD, Arrieta MI, Laever PE, Ross EA. Prevalence and mortality rate of congestive heart failure in the United States. *J Am Coll Cardiol* 1992;20:301–6.
12. Bleumink GS, Knetsch AM, Sturkenboom MC, et al. Quantifying the heart failure epidemic: prevalence, incidence rate, lifetime risk and prognosis of heart failure The Rotterdam Study. *Eur Heart J* 2004;25:1614–9.
13. Ghali JK, Cooper R, Ford E. Trends in rates for heart failure in the United States 1973–1986: evidence for increasing population prevalence. *Arch Intern Med* 1990;150:769–73.
14. Levy D, Kenchaiah S, Larson MG, et al. Long-term trends in the incidence of and survival with heart failure. *N Engl J Med* 2003;347:1397–402.
15. Roger VL, Weston SA, Redfield MM, et al. Trends in heart failure incidence and survival in a community-based population. *JAMA* 2004;292:344–50.
16. Spencer FA, Meyer TE, Goldberg RJ, et al. Twenty year trends (1975–1995) in the incidence, in-hospital and long-term death rates associated with heart failure complicating acute myocardial infarction: a community-wide perspective. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:1378–87.
17. Komajda M, Follath F, Swedberg K, et al. The Euro Heart Failure Survey programme – a survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe. Part 2: treatment. *Eur Heart J* 2003;24:464–75.
18. Mezu U, Bott-Silverman C, Hsieh E. Heart failure in women is different than in men; should treatment be different? *Clev Clin J Med* 2007;74:423–35.
19. Henzlova MJ, Blackburn GH, Bradley EJ, Rogers WJ, for the SOLVD Close-Out Working Group. Patient perception of a long-term clinical trial: experience using a close-out questionnaire in the Studies of Left Ventricular Dysfunction. *Control Clin Trials* 1994;5:284–93.
20. McMurray JJV, McDonagh TA, Morrison CE, Dargie HJ. Trends in hospitalisation for heart failure in Scotland. *Eur Heart J* 1993;14:1158–62.
21. Burns RB, McCarthy EP, Moskowitz MA, Ash A. Outcomes for older men and women with congestive heart failure. *J Am Geriatr Soc* 1997;45:276–8.
22. Krumholz HM, Parnt EM, Tu N, et al. Readmission after hospitalization for congestive heart failure among Medicare beneficiaries. *Arch Intern Med* 1997;157:99–104.
23. Braunstein JB, Anderson GF, Gerstenblith G, et al. Noncardiac comorbidity increases preventable hospitalizations and mortality among medicare beneficiaries with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:1226–33.
24. Fonarow GC, Abraham WT, Albert NM, et al. Factors identified as precipitating hospital admissions for heart failure and clinical outcomes. Findings from OPTIMIZE-HF. *Arch Intern Med* 2008;168:847–54.
25. Ho KK, Anderson KM, Kannel WB, Groosman W, Levy D. Survival after the onset of congestive heart failure in Framingham heart study subjects. *Circulation* 1993;88:107–15.
26. Bourassa MG, Gurne O, Bangdiwala SI, et al. Natural history and current practices in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1993;22 (Suppl):14A–19A.
27. Vaccarino V, Chen YT, Wang Y, et al. Sex differences in the clinical care and outcomes of congestive heart failure in the elderly. *Am Heart J* 1999;138:835–42.
28. Opasich C, Caferio M, Scherillo M, et al. The ‘real’ women with heart failure. Impact of sex on current in-hospital management of heart failure by cardiologists and internists. *Eur J Heart Fail* 2004;6:769–79.
29. Trenčanská L, Kamenský G, Šidlo R, et al. Hospitalizačná mortalita a jej prediktívne faktory u pacientov s kongestívnym srdcovým zlyhaním. *Cardiol* 2003;12:33–8.
30. Laditka JN, Laditka SB. Increased hospitalization risk for recently widowed older women and protective effects of social contacts. *Journal of Women&Aging* 2003;15:7.
31. Krumholz HM, Butler J, Miller J, et al. The prognostic importance of emotional support for elderly patients hospitalized with heart failure. *Circulation* 1998;97:958–64.
32. O’Meara E, Clayton T, McEntegart MB, et al. Sex differences in clinical characteristics and prognosis in a broad spectrum of patients with heart failure: results of the Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) Program. *Circulation* 2007;115:3111–20.
33. Frazier CG, Alexander KP, Newby LK, et al. Associations of gender and etiology with outcomes in heart failure with systolic dysfunction: a pooled analysis of 5 randomized control trials. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:1450–8.
34. Levy WC, Mozaffarian D, Linker DT, et al. The Seattle Heart Failure Model: Prediction of Survival in Heart Failure. *Circulation* 2006;113:1424–33.
35. Dickstone K, Cohen-Solal A, Filippatos G, et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* 2008;29:2388–442.
36. Remes J, Miettinen H, Reunanen A, Pyörälä K. Validity of clinical diagnosis of heart failure in primary health care. *Eur Heart J* 1991;12:315–21.
37. Wheelton NM, MacDonald TM, Flucker CJ, et al. Echocardiography in chronic heart failure in the community. *Q J Med* 1993;86:17–23.
38. Olofsson M, Edebro D, Boman K. Are elderly patients with suspected HF misdiagnosed? A primary health care center study. *Cardiology* 2007;107:226–32.
39. Ingelsson E, Amlöv J, Sundström J, Lind L. The validity of a diagnosis of heart failure in a hospital discharge register. *Eur J Heart Fail* 2005;7:787–91.
40. Johnstone D, Limacher M, Rousseau M, et al. Clinical characteristics of patients in the Studies of Left Ventricular Dysfunction. *Am J Cardiol* 1992;70:894–900.
41. Ritter M, Laule-Kilian K, Klima T, et al. Sex differences in acute congestive heart failure. *Swiss Med Weekly* 2006;136:311–7.
42. Mejthert M, Holmgren J, Wändell P, Persson H, Edner M. Diagnostic tests, treatment and follow-up in heart failure patients – is there a gender bias in the coherence to guidelines? *Eur J Heart Fail* 1999;1:407–10.
43. Senni M, Rodeheffer RJ, Tribouilloy CM, et al. Use of echocardiography in the management of congestive heart failure in the community. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:164–70.
44. Brenden CK, Hollander JE, Guss D, et al. Gray zone BNP levels in heart failure patients in the emergency department: results from the Rapid Emergency Department Heart Failure Outpatient Trial (REDHOT) multicenter study. *Am Heart J* 2006;151:1006–11.
45. Nakamura M, Tanaka F, Onoda T, et al, on behalf of the Iwate KENCO study groups. Gender-specific risk stratification with plasma B-type natriuretic peptide for future onset of congestive heart failure and mortality in the Japanese general population. *Int J Cardiol* 2009;Mar 8. Epub ahead of print, doi:10.1016/j.ijcard.2009.01.076.
46. Abboud J, Murad Y, Chen-Scarabelli C, Saravolatz L, Chen-Scarabelli TM. Peripartum cardiomyopathy: comprehensive review. *Int J Cardiol* 2007;118:295–303.
47. Berko BA, Swift M. X-linked dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med* 1987;316:1186–91.
48. Urbano-Marquez A, Estruch R, Fernandez-Sola J, Nicolas M, Pare JC, Rubin E. The greater risk of alcoholic cardiomyopathy and myopathy in women compared with men. *JAMA* 1995;274:149–54.

49. Lipshultz SE, Lipsitz SR, Mone SM, et al. Female sex and drug dose as risk factors for late cardiotoxic effects of doxorubicin therapy for childhood cancer. *N Engl J Med* 1995;332:1738–43.
50. Gianni M, Dentali F, Grandi AM, et al. Apical ballooning syndrome or Takotsubo cardiomyopathy: a systematic review. *Eur Heart J* 2006;27:1523–9.
51. Tofler GH, Stone PH, Mueller JE, et al. Effects of gender and race on prognosis after myocardial infarction: adverse prognosis for women, particularly black women. *J Am Coll Cardiol* 1987;9:473–82.
52. Levy D, Larson MG, Vasan RS, et al. The progression from hypertension to congestive heart failure. *JAMA* 1996;275:1557–62.
53. Keyhani S, Scobie JV, Hebert PL, McLaughlin MA. Gender disparities in blood pressure control and cardiovascular care in a national sample of ambulatory care visits. *Hypertension* 2008;51:1149–55.
54. He J, Ogden LG, Bazzano LA, Vupputuri S, Loria C, Whelton PK. Risk factors for congestive heart failure in US men and women: NHANES I epidemiologic follow-up study. *Arch Intern Med* 2001;161:996–1002.
55. Fonarow GC, Abraham WT, Albert NM, et al. A smoker's paradox in patients hospitalized for heart failure: findings from OPTIMIZE-HF. *Eur Heart J* 2008;29:1983–91.
56. Amsalem Y, Garty M, Schwartz R, et al. Prevalence and significance of unrecognized renal insufficiency in patients with heart failure. *Eur Heart J* 2008;29:1029–36.
57. Maccia A, Monte S, Romero M, D'Ettore A, Tognoni G. The prognostic influence of chronic obstructive pulmonary disease in patients hospitalised for chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2007;9:942–8.
58. Shindler DM, Kostis JB, Yusuf S, et al. Diabetes mellitus: a predictor of morbidity and mortality in the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD) Trials and Registry. *Am J Cardiol* 1996;77:1017–20.
59. Gustafsson I, Brendorp B, Seibaek M, et al, and DIAMOND Study Group. Influence of diabetes and diabetes-gender interaction on the risk of death in patients hospitalized with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:771–7.
60. Ahmed A, Aban IB, Vaccarino V, et al. A propensity-matched study of the effect of diabetes on the natural history of heart failure: variations by sex and age. *Heart* 2007;93:1584–90.
61. Kannel WB, Wolf PA, Benjamin EJ, Levy D. Prevalence, incidence, prognosis, and predisposing conditions for atrial fibrillation: population-based estimates. *Am J Cardiol* 1998;82:2N–9N.
62. Corley SD, Epstein AE, DiMarco JP, et al. Relationships between sinus rhythm, treatment, and survival in the Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) study. *Circulation* 2004;109:1509–13.
63. Deedwania PC, Singh BN, Ellenbogen K, et al. Spontaneous conversion and maintenance of sinus rhythm by amiodarone in patients with heart failure and atrial fibrillation: observations from the Veterans Affairs CHF-STAT Investigators. *Circulation* 1998;98:2574–9.
64. Freudenberger RS, Wilson AC, Kostis JB, and AFFIRM Investigators and Committees. Comparison of rate versus rhythm control for atrial fibrillation in patients with left ventricular dysfunction (from the AFFIRM study). *Am J Cardiol* 2007;100:247–52.
65. Roy D, Talajic M, Nattel S, et al. Rhythm control versus rate control for atrial fibrillation and heart failure. *N Engl J Med* 2008;358:2667–77.
66. Torp-Pedersen C, Metra M, Spark P, et al. The safety of amiodarone in patients with heart failure. *J Card Fail* 2007;13:340–5.
67. Essebag V, Reynolds MR, Hadjis T, et al. Sex differences in the relationship between amiodarone use and the need for permanent pacing in patients with atrial fibrillation. *Arch Intern Med* 2007;167:1648–53.
68. Kober L, Torp-Pedersen C, McMurray JJ, et al. Increased mortality after dronedarone therapy for severe heart failure. *N Engl J Med* 2008;358:2678–87.
69. Gerstenfeld EP, Callans D, Dixit S, et al. Characteristics of patients undergoing atrial fibrillation ablation: trends over a seven-year period 1999–2005. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2007;18:23–8.
70. Forleo GB, Tondo C, De Luca L, et al. Gender-related differences in catheter ablation of atrial fibrillation. *Europace* 2007;9:613–20.
71. Dagres N, Clague JR, Breithardt G, Borggrefe M. Significant gender related differences in radiofrequency catheter ablation therapy. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:1103–7.
72. Spragg DD, Dalal D, Cheema A, et al. Complications of catheter ablation for atrial fibrillation: incidence and predictors. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2008;19:627–31.
73. Lenzen MJ, Boersma E, Scholte OP, et al. Under-utilization of evidence-based drug treatment in patients with heart failure is only partially explained by dissimilarity to patients enrolled in landmark trials: a report from the Euro Heart Survey on Heart Failure. *Eur Heart J* 2005;26:2706–13.
74. Jong P, Gong Y, Liu PP, Austin PC, Lee DC, Tu JV. Care and outcomes of patients newly hospitalized for heart failure in the community treated by cardiologists compared to other specialists. *Circulation* 2003;108:184–91.
75. Lenzen MJ, Rosengren A, Scholte OP, Reimer WJM. Management of patients with heart failure in clinical practice: differences between men and women. *Heart* 2008;94:e10.
76. Clinical Quality Improvement Network. Mortality risk and patterns of practice in 4606 acute care patients with congestive heart failure: the relative importance of age, sex and medical therapy. *Arch Intern Med* 1996;156:1669–73.
77. Widimský J, Lánska V, Magulová D, Sachová M. Průzkum stavu aktuální praxe diagnostiky a léčby srdečního selhání v ordinacích všeobecných lékařů v České a Slovenské republice v roce 1999 (2. část programu IMPROVEMENT of HF). *Cor Vasa* 2001;43:345–52.
78. Baumhäkel M, Müller U, Böhm M. Influence of gender of physicians and patients on guideline-recommended treatment of chronic heart failure in a cross-sectional study. *Eur J Heart Fail* 2009;11:299–303.
79. Klabník A, Košek M, Murín J. Sú ženy s chronickým kardiálnym zlyháváním diskriminované? IV. tatranské kardiologické dni, Štrbské Pleso, 2.–5. marca 2008 (1. miesto v posterovej sekcii). *Cardiol* 2008;17:K/C54 (Abstrakt).
80. Klabník A, Košek M, Murín J. Gender differences in clinical profile, new quality markers and in-hospital mortality of chronic heart failure. 16th Alpe Adria Cardiology Congress, Portorož, Slovenia, June 5–7, 2008 (invited lecture). *Slovenska Kardiologija* 2008;5 (Suppl.1):8 (Abstract).
81. Klabník A, Košek M, Murín J. Women and chronic heart failure – our initial experiences. *Den mladých kardiologů* 2008, Hradec Králové, 11. jún 2008 (lecture). *Cor Vasa* 2008;50:K122 (Abstract).
82. Rumsfeld JS, Masoudi FA. Sex differences: implications for heart failure care. *Eur Heart J* 2004;25:101–3.

Došlo do redakcie 3. 4. 2009

Prijato po úpravách 18. 9. 2009