

女性與急性心肌梗塞

(中山醫學大學附設醫院心臟內科) 蕭文智／詹貴川醫師

心血管疾病是女性死亡的主要原因之一。過去在美國女性每年因心血管疾病死亡的人數高於男性，然而近十年來女性心血管疾病死亡的人數有逐漸下降的趨勢，一部分的原因來自於對於女性心血管疾病危險因子和機轉的了解，以及依據實證醫學給予有效的藥物治療。在 2016 年 American Heart Association 針對女性與急性心肌梗塞間的關係提出了詳細的論述，本文將依此提出一些重點式的整理。

一、心肌梗塞的機轉

1. Plaque Rupture、Plaque Erosion 與 Calcific Nodule

在過去數十年間從病理解剖發現，急性心肌梗塞可能與 Plaque Rupture、Plaque Erosion 以及 Calcific Nodule 有關。其中 Plaque Rupture 是最常見的原因，在造成致死性的心肌梗塞中，佔了男性 76%，女性則為 55%。粥狀動脈硬化斑塊包含了 Necrotic Core 與 Fibrous Cap，當 Plaque Core Rupture 後，血管內皮下的 Tissue Factor 接觸到血液，繼而引發一連串的凝血反應，並產生阻塞性的血栓而造成心肌梗塞。而與 Plaque Rupture 不同的是，形成 Plaque Erosion 的粥狀動脈硬化斑塊其外圍沒有完整的內皮細胞覆蓋，而且斑塊本身是以富含蛋白多醣以及增生的平滑肌細胞為主，其

血栓主要是因為 Intima Dysfunction，而且相較於 Plaque Rupture，比較容易產生血管下游的小血栓。

另外一個 ST 節段上升急性心肌梗塞中產生冠狀動脈血栓的原因為 Calcific Nodules，約佔了 2-7%，而且通常在右冠狀動脈較常見。

以性別而論，女性產生急性心肌梗塞的機轉中，Plaque Erosion 佔的比例要比男性高，特別是年輕女性，這或許可以解釋為何在年輕女性的急性心肌梗塞中有較高的比例是沒有阻塞性冠狀動脈疾病。

另外也發現，對於 ST 節段上升心肌梗塞或是非 ST 節段上升心肌梗塞的病人，在作完血栓抽吸後，使用 OCT (Optical Coherence Tomography) 評估發現，在 ST 節段上升心肌梗塞中 Plaque Erosion 佔了 27%，而非 ST 節段上升心肌梗塞則佔了 31%。另外也發現，Plaque Erosion 造成急性冠心症的病人通常比較年輕，比較少表現出嚴重的阻塞性冠狀動脈疾病，而且也比較少以 ST 節段上升心肌梗塞來表現。

在一些病理解剖的研究中發現，女性和停經前是預測 Plaque Rupture 或是 Plaque Erosion 的兩個因子。Plaque Rupture 通常比較少會發生在停經前的女性，可能與雌激素的保護有關。另外有一些生化指標，

如 Myeloperoxidase，被發現在 OCT-Defined Plaque Erosion 的病人中有較高的血中濃度。

而動脈斑塊的形態對於治療的影響，在一個小型的研究中發現，對於 ST 節段上升心肌梗塞並且在作完血栓抽吸後，若經由 OCT 判斷為 Plaque Erosion 的病人，分成兩組治療：一組只有使用兩種抗血小板藥物治療，另外一組則進一步作冠狀動脈整型術以及支架置放。追蹤兩年後發現，病灶再狹窄的機會兩組是相當的。

2. 冠狀動脈痙攣 (Coronary Artery Spasm)

冠狀動脈痙攣常會造成反覆性的胸痛，可能同時合併短暫的 ST 節段上升，雖然比較少見，也有可能造成急性心肌梗塞。造成冠狀動脈痙攣的可能原因包括：Vagal Withdraw、Vascular Smooth Muscle Hyperactivity、Endothelial Cell Dysfunction 以及 Autonomic Nervous System Imbalance。抽菸是冠狀動脈痙攣主要的危險因子，其它如 Cocaine 或是 Ephedrine Alkaloids 都有可能誘發冠狀動脈痙攣。另外在冠狀動脈攝影時給予病人 Ergonovine、Acetylcholine 或是 Hyperventilation，可以幫助誘發冠狀動脈痙攣而幫助診斷。冠狀動脈痙攣造成急性心肌梗塞可能與誘發 Thrombin 的產生而形成血栓有關，另外 Fibrinolytic Activity 下降也是可能的因素。

目前的研究對於冠狀動脈痙攣在性別上的差異仍有限。有研究報告顯示女性若有冠狀動

脈痙攣，和男性患者比起來通常年紀比較大，抽菸的比率較少，而且較少會有嚴重的阻塞性冠狀動脈疾病。評估冠狀動脈痙攣患者在男女性別間，五年的主要心血管事件沒有顯著差異，但是年輕女性比起年紀大的女性存活率反而較差，推測可能與菸草的使用比率較高有關。

3. Spontaneous Coronary Artery Dissection (SCAD)

SCAD 是少見造成急性心肌梗塞的原因，通常發生在女性，尤其是年輕女性發生急性冠心病，卻沒有典型的粥狀動脈硬化危險因子時，須要考慮到 SCAD 的可能性。SCAD 的盛行率約為 0.2-4%，然而在 50 歲以下女性，若有急性心肌梗塞或急性冠心病，SCAD 佔了其中將近 10.8%。

SCAD 可能與 Peripartum、Postpartum、口服避孕藥、運動、結締組織疾病或是血管炎有關。臨床上 SCAD 表現可以從不穩定心絞痛、心肌梗塞、心室性心律不整，甚至是猝死。單一血管的 SCAD 最常好發於左前降枝，然而多條血管的 SCAD 也曾被報告過。

目前針對 SCAD 並沒有明確的治療指引。治療的方式包括保守治療、血栓溶解 (Thrombolytic Therapy)、心導管介入性治療到冠狀動脈繞道手術。一般認為如果病人有持續性的缺血症狀，則建議要心導管介入性治療或是冠狀動脈繞道手術。心導管介入性治療的病人 Mortality Rate 低，但是有比較多的併發症，原因包括放置支架後，冠狀動脈剝離的皮

瓣延伸到沒有支架置放的部分，或是支架沒有放到血管真腔。SCAD 復發率為 17%，且以女性為主。十年 mortality rate 為 7.7%。主要心血管事件，包括死亡、復發、心肌梗塞及心衰竭則為 47.4%。

二、女性與急性心肌梗塞治療

1. ST 節段上升心肌梗塞

A. Thrombolytic Therapy

對於 ST 節段上升心肌梗塞的病人，及早使用血栓溶解劑，不論性別都可以減少 mortality。然而若與男性比起來，使用血栓溶解劑女性有較高的 Morbidity 以及 Mortality Rate。GUSTO Trial (Global Utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogen Activator for Occluded Coronary Arteries) 顯示，女性比起男性有較高的非致死性併發症，如休克、心衰竭、再栓塞、反覆缺血性心臟病、出血以及中風。

女性被認為是容易併發出血的危險因子。依據 GUSTO-1 Trial，中重度出血的風險，女性增加 1.43 倍。另外女性也是使用血栓溶解劑後產生顱內出血的獨立危險因子。

B. Primary Percutaneous Coronary Intervention

研究顯示，女性 ST 節段上升心肌梗塞的病人，接受心導管介入性治療或是血栓溶解劑，前者 30 天內的 Mortality Rate 比較低，這樣的結果不管是在 2 個小時內 (7.7% versus 9.6%) 或是大於 2 個小時 (8.5% versus 14.4%)

都呈現一樣的結果，而且尤以 2 個小時後心導管介入性治療的益處更為顯著。另外 GUSTO II-B 也顯示一樣的結果。

心導管介入性治療比起血栓溶解劑可以減少女性發生顱內出血的機率，即便如此，女性比起男性仍為增加出血的危險因子，另外女性也有較高的機會產生非中樞神經出血的機率。

C. 冠狀動脈繞道手術

關於急性心肌梗塞接受緊急冠狀動脈繞道手術的資料有限。有報告顯示女性比起男性，接受冠狀動脈繞道手術後有較高的 in-hospital mortality、腎衰竭、神經學的併發症以及術後再次心肌梗塞。

2. 非 ST 節段上升心肌梗塞

女性非 ST 節段上升心肌梗塞的病人，比起男性有較多的併發症，包括出血、心衰竭、休克、腎衰竭、冠狀動脈再狹窄、中風及反覆再入院等。研究顯示高風險的女性在非 ST 節段上升心肌梗塞時接受早期心導管介入性治療可以顯著減少一年死亡率及再次心肌梗塞的機會。

而若接受冠狀動脈繞道手術，女性比較容易會有術後併發症，包括須接受升壓、主動脈氣球幫浦或是呼吸器使用，腎衰竭須洗腎等。但是長期死亡率、心肌梗塞或是中風的機率男女性是相當的。

三、藥物治療

心肌梗塞後的藥物治療包括抗 Antiplatelet Agents、 β -blocker、ACE Inhibitor、Angiotensin

Table 2. Treatment of AMI in Women: Outcomes and Guideline-Based Recommendations

STEMI reperfusion strategies	
Thrombolytics	Higher risk of mortality and bleeding complications compared with PCI Use at non-PCI-capable hospitals when a significant delay to performing primary PCI within 120 min of first medical contact is anticipated ²¹⁶ No sex-specific recommendations for utility of agents
PCI	Primary PCI has a lower 30-d mortality compared with thrombolytics Reduced risk of intracranial bleeding compared with thrombolytics but still high risk of vascular complications Decreased MACEs and target vessel revascularization with stenting compared with angioplasty PCI is preferred reperfusion strategy compared with thrombolytics, ²¹⁶ but there are no sex-specific recommendations
CABG	Women have increased risk of in-hospital mortality compared with men No sex-specific data or recommendations on utility
NSTEMI revascularization strategies	
PCI	Reduced mortality and recurrent MI with early invasive strategy in high-risk women Women with high-risk features should undergo an early invasive strategy ²¹⁷
Medical management	Reduced risk of recurrent ischemic events with aspirin Reduced risk of thrombotic complications with antithrombotic agents Increased bleeding risks in women with antiplatelet and antithrombotic agents; careful attention should be given to weight and renal calculation of doses when indicated ²¹⁷ Women with NSTEMI should be managed with the same pharmacological therapy (aspirin, P2Y ₁₂ receptor inhibitors, anticoagulants, statins, β -blockers and ACE inhibitors) as men in the acute setting and for secondary prevention ²¹⁷ No sex-specific recommendations for STEMI patients
Aggressive behavioral interventions	
	Smoking cessation ^{27,216,217} Referral to a comprehensive CR program that includes education on lifestyle and stress management, appropriate weight maintenance, dietary changes, and physical activity ^{27,216}

This table summarizes findings from the literature review of AMI in women (see text). It is not the intent of the writing group to formulate specific treatment recommendations; this table provides a synopsis of the available data. All recommendations are cited from previously published American College of Cardiology/American Heart Association guidelines.^{57,216,217} ACE indicates angiotensin-converting enzyme; AMI, acute myocardial infarction; CR, cardiovascular rehabilitation; MACE, major adverse cardiovascular event; MI, myocardial infarction; NSTEMI, non-ST-segment-elevation myocardial infarction; PCI, percutaneous coronary intervention; and STEMI, ST-segment-elevation myocardial infarction.

Receptor Blocker 以及 Statins。目前性別差異對於藥物治療成效影響的資料有限，但是整體而言仍認為標準的心肌梗塞後藥物治療在男性及女性間的效果是相當的。然而在藥物的劑量上，女性使用 Antiplatelet 或是 Anticoagulants 需要更謹慎評估，依據體重及腎功能調整劑量，因為女性有比較高的出血風險。

男女性在標準心肌梗塞後藥物的使用，都有使用不足的情況，但是藥物使用不足情形據統計在女性更為明顯，這也造成女性有較高的機率在心肌梗塞發生後一年內再次梗塞、死亡或是再入院。

另外，對於女性心肌梗塞的病人，建議停止一些沒有實證醫學益處的藥物，如果停經後的女性原本沒有接受賀爾蒙的治療，則不建議在心肌梗塞後使用賀爾蒙，例如 Estrogen 或是 Estrogen 合併 Progestin。如果原本就有使用賀爾蒙的病人，則建議在心肌梗塞後停藥，或是重新評估其必要性以及潛在增加心臟血管疾病的風險。

抗氧化的藥物如維他命 E、C、B6、B12、 β -carotene、葉酸等也不建議作為心肌梗塞後預防在梗塞的使用，因為並沒有實證醫學證據顯示是有幫助的。

以下將針對心肌梗塞後病人常用的藥物，針對男女性別的差異作說明。

1. Antiplatelet Agents

多個研究顯示，Aspirin 對於預防缺血性心臟病的效果並沒有性別上的差異。ISIS-2 (The Second International Study of Infarct Survival) 顯

示 Aspirin 與 Placebo 比起來，在男性可以減少 22% Vascular Mortality，女性則可以減少 16% CURRENT-OASIS 7 Subgroup Analysis 也顯示 Aspirin 在男女性預防心血管事件的效果相當。

其它藥物如 clopidogrel、Prasugrel、Ticagrelor、Glycoprotein Iib/Iiia 都沒有證據顯示在預防心血管事件上有性別的差異。同樣的結果也見於 Anticoagulant Therapy，如 Unfractionated Heparin、Low-Molecular-weight Heparin、Bivalirudin 或是 Fondaparinux。

雖然如此，女性在心肌梗塞過後有較高的出血風險。2013 ACC/AHA STEMI 治療指引指出，女性是 ST 節段上升心肌梗塞後發生出血的危險因子之一。而 2014 ACC/AHA NSTEMI-ACS 治療指引則提醒，女性在非 ST 節段上升心肌梗塞時，建議治療用藥與男性相同，但是在使用 Antiplatelet 或是 Anticoagulants 時要特別注意，依據腎功能及體重調整藥物劑量，以減少出血風險。另外，針對停經前的女性使用藥物時，也要小心造成月經出血量的增加。

2. β -blocker

β -blocker 可以減少心肌梗塞後產生心室性心律不整、反覆缺血性心臟病、再梗塞及限制梗塞的範圍。這些效果並沒有性別上的差異。然而如果急性心肌梗塞是由於冠狀動脈痙攣引起，則應該避免使用 Nonselective β -blocker，因為會阻斷 Vasodilator Coronary β -2 Receptors，並造成 Unopposed Vasoconstrictor α -adrenergic Receptors。

3. ACE Inhibitors/ARBs

ACE Inhibitors 以及 ARBs 在心肌梗塞後的病人可以增加存活率及改善心肌 Remodeling。在有症狀的心臟衰竭患者，ACE Inhibitors 對於男性及女性都會有益處。然而對於沒有症狀的心衰竭患者，男性使用 ACEI inhibitor 會有益處，但是沒有證據顯示女性使用 Acei Inhibitor 對 Outcome 有幫助。

ACE Inhibitors 在懷孕的婦女被證實會增加胎兒先天發育不良、死胎以及新生兒死亡。ARB 的副作用雖然比較少，但在造成高血鉀、腎功能惡化或是致畸胎的機會與 ACE Inhibitor 相當。因此在藥物安全性方面，ACE Inhibitors/ARBs 在第一孕期為 Pregnancy Category C，而在第二、三孕期則是 Pregnancy Category D。

4. Statin

過往幾個大型試驗的 Subgroup Analysis，如 CARE Study (Cholesterol and Recurrent Event)、LIPID (Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischemic Heart Disease) 都顯示，Statin 的使用在男女性都可以有效預防心血管事件，而女性因為使用 statin 的副作用而停藥的比例則要比男性來的高。此外，所有 Statin 都是 Pregnancy Category X，因此不建議使用在懷孕婦女身上。

四、結論

隨著對女性急性心肌梗塞的臨床表現、症狀以及機轉的了解，過去十年內女性急性心肌

梗塞的比例已有所下降。而對於心肌梗塞後的治療，實證醫學顯示有益處的治療，並沒有顯著性別的差異，但是女性有較高的出血風險及產生併發症的機率。另外藥物的 Underuse，在女性特別顯著，這也造成了女性在心肌梗塞過後有較高的機會再次發生缺血性心臟病或再入院，而這都是未來臨床醫師與患者需要努力的方向。

參考資料：

1. Laxmi S. Mehta, MD, FAHA, et al. Acute Myocardial Infarction in Women: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* 2016; 133:916-947
2. Boersma E; Primary Coronary Angioplasty vs. Thrombolysis Group. Does time matter? A pooled analysis of randomized clinical trials comparing primary percutaneous coronary intervention and in-hospital fibrinolysis in acute myocardial infarction patients. *Eur Heart J.*2006;27:779-788.
3. Tamis-Holland JE, Palazzo A, Stebbins AL, Slater JN, Boland J, Ellis SG, Hochman JS; GUSTO II-B Angioplasty Substudy Investigators. Benefits of direct angioplasty for women and men with acute myocardial infarction: results of the Global Use of Strategies to Open Occluded Arteries in Acute Coronary Syndromes Angioplasty (GUSTO II-B) Angioplasty Substudy. *Am Heart J.* 2004;147:133-139.
4. Kim C, Redberg RF, Pavlic T, Eagle KA. A systematic review of gender differences in mortality after coronary artery bypass graft surgery and percutaneous coronary interventions. *Clin Cardiol.* 2007;30:491-495.
5. Bukkapatnam RN, Yeo KK, Li Z, Amsterdam EA. Operative mortality in women and men undergoing coronary artery bypass grafting (from the California Coronary Artery Bypass Grafting Outcomes Reporting Program). *Am J Cardiol.* 2010;105:339-342.
6. Akhter N, Milford-Beland S, Roe MT, Piana RN, Kao J, Shroff A. Gender differences among patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention in the American College of Cardiology-National Cardiovascular Data Registry (ACC-NCDR). *Am Heart J.* 2009;157:141-148.

