

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ТЕРНОПІЛЬСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМЕНІ І.Я. ГОРБАЧЕВСЬКОГО МОЗ УКРАЇНИ

ТЕРНОПІЛЬСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМЕНІ І.Я. ГОРБАЧЕВСЬКОГО МОЗ УКРАЇНИ

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

ЛУНЬОВА Тетяна Володимирівна

УДК: 616.127-005.8+616.12-009.72]-055

ДИСЕРТАЦІЯ
ВПЛИВ ГЕНДЕРНИХ ОСОБЛИВОСТЕЙ ТА КОМОРБІДНИХ СТАНІВ
НА КЛІНІЧНІ ПРОЯВИ, ЛІКУВАННЯ І ПРОГНОЗ ПРИ ГОСТРОМУ
КОРОНАРНОМУ СИНДРОМІ

222 – Медицина

22 – Охорона здоров'я

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії.

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

_____ Луньова Т.В.

Науковий керівник: КЛІЩ Іван Миколайович, доктор біологічних наук,
професор

Тернопіль – 2022

АНОТАЦІЯ

Луньова Т. В. Вплив гендерних відмінностей та коморбідних станів на клінічні прояви, лікування і прогноз при гострому коронарному синдромі. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 «Медицина» (22 «Охорона здоров'я»). –Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, Тернопіль, 2022.

Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, Тернопіль, 2022

Дисертаційна робота присвячена аналізу гендерних відмінностей у клінічній презентації, лікуванні та довготривалому прогнозі пацієнтів з гострим коронарним синдромом. Особливу увагу в даному дослідженні приділено виявленню факторів, що несприятливо впливають на прогноз пацієнтів з гострим коронарним синдромом (ГКС) окремо для кожної статі. Передбачається, що це сприятиме ідентифікації груп підвищеного ризику щодо повторних несприятливих серцево-судинних подій для кращого менеджменту та моніторингу.

На першому етапі дослідження проведено систематичний огляд з мета-аналізом 37-ми обсерваційних досліджень та 21-го рандомізованого дослідження. Пошук літератури було проведено у наукових базах PubMed, EMBASE, Cochrane Library. Для пошуку релевантних статей використовували MESH-terms: середній інтервал “двері-балон”/ число (%) жінок та чоловіків з ГКС, у яких було перкутанно-коронарне втручання (ПКВ) чи аорто-коронарне шунтування (АКШ) /n (%) пацієнтів, які померли протягом 30-ти днів після госпіталізації або більше 1 року після лікування. Для статистичної обробки інформації використано програму Stata 14.0 (Stata Corp LLC, Texas, USA). При оцінці смертності хворих з ГКС,

нескориговані та скориговані показники відношення шансів обчислено окремо, що дало змогу об'єктивно оцінити вплив статі на прогноз пацієнтів.

Наступним етапом дисертаційної роботи стало ретроспективне когортне дослідження пацієнтів, які були госпіталізовані до блоку інтенсивної терапії спеціалізованого кардіологічного відділення КНП «Тернопільська комунальна міська лікарня № 2» у 2016-2017 рр. із встановленим діагнозом «гострий коронарний синдром». Було відібрано та проаналізовано 167 медичних карт стаціонарного хворого з лікарняного архіву. Пацієнтів поділено на 2 групи залежно від статі (109 чоловіків та 58 жінок). Клінічною кінцевою точкою були раптова смерть або смерть з невідомих причин та повторна госпіталізація з приводу гострого інфаркта міокарда (ГІМ) або прогресуючої стенокардії. Аналіз несприятливих кардіоваскулярних подій здійснено через систему e-Health КНП «Тернопільська комунальна міська лікарня № 2». Загальний термін спостереження становив 36 місяців. Статистичний аналіз проведено в IBM SPSS Statistics 22.0, GraphPad Prism та MedCalc.

Ймовірні предиктори несприятливого прогнозу ідентифіковано при уніваріабельному логістичному регресійному аналізі окремо для кожної статі та представлено як нескориговане відношення шансів (ВШ) з відповідним довірчим інтервалом (ДІ) 95 % та, в подальшому, при мультиваріабельному аналізі, з урахуванням таких коваріат, як вік, кардіогенний шок, фракція викиду лівого шлуночка (ФВ ЛШ) <50 %, куріння. Для визначення гендер-залежного впливу окремих досліджуваних показників на ймовірність клінічної кінцевої точки у хворих протягом 3-х років після ГКС застосовано регресійний аналіз за Коксом (Cox-regression model).

Порівняльну оцінку вільного від подій кумулятивного виживання пацієнтів жіночої та чоловічої статі після ГКС здійснено за допомогою методу Каплана-Мейера (розходження кривих при $p < 0.05$ вважалось статистично значущим).

Систематичний огляд та мета-аналіз наукових статей показав, що жінки з ГКС мають вище скориговане відношення шансів затримки у лікуванні на догоспітальному та госпітальному етапі та, як наслідок, більшу тривалість ішемії міокарда у порівнянні з чоловіками (OR 1.43, 95 % CI: 1.12-1.82). Пацієнти жіночої статі значно рідше ніж чоловіки отримують інвазивне лікування гострого коронарного синдрому (OR 0.66, 95 % CI: 0.63-0.68). Частота проведення ПКВ чи АКШ у жінок є майже вдвічі нижчою ніж у чоловіків.

Жінки демонструють достовірно вище нескориговане відношення шансів госпітальної (OR 1.56; 95 % CI, 1.53-1.59) та 30-денної (OR 1.71; 95% CI, 1.22-2.4) смертності у порівнянні з чоловіками в обсерваційних та рандомізованих дослідженнях (OR 2.74; 95 % CI, 2.48-3.02).

Проте, після врахування коваріат, гендерні відмінності стали менш помітними для госпітальної (OR 1.19; 95 % CI, 1.17-1.2) та 30-денної смертності (OR 1.18; 95 % CI, 1.12-1.24). Нескоригований рівень віддаленої смертності був вищим у жінок (OR 1.41; 95 % CI, 1.31-1.52).

У цій когорті пацієнтів жінки були загалом на 10 років старшими ніж чоловіки. Жінки частіше презентували «атипові» симптоми ГКС, такі як задишка, нудота, блювання, тощо; частіше були госпіталізовані з затримкою більше 12 годин з часу початку симптомів; частіше мали надлишкову вагу, а чоловіки частіше були курцями. Крім цього, ми проаналізували структуру коморбідності у чоловіків та жінок за шкалою Чарлсона. За отриманими результатами, жінки мали більшу частоту супутніх цереброваскулярних захворювань (17 % vs. 7 %, $p=0.05$), деменцію (15.5 % vs. 5.5 %, $p=0.03$), захворювання щитоподібної залози (12 % vs. 3 %, $p=0.02$), захворювання сполучної тканини (17 % жінок vs. 6 % чоловіків, $p=0.03$), а чоловіки частіше мали пептичну виразку (14 % vs. 3 %, $p=0.05$).

У чоловіків частіше був вищий рівень креатиніну ((176.95 ± 130.95) мкмоль/л vs. (102.6 ± 52.6) мкмоль/л, $p<0.001$), а у жінок –

вищі рівні лейкоцитів, загального холестеролу та ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ), частіше збережена ФВ ЛШ (55.0 % vs. 38.0 %, $p=0.04$) та частіше розвивався кардіогенний шок (12.0 % vs. 3.7 %, $p=0.04$).

У цій когорті не спостерігалось виражених відмінностей у медикаментозній терапії. Рівень призначення ацетилсаліцилової кислоти, клопідогрелю та низькомолекулярних гепатинів, інгібіторів ангіотензинперетворювального фермента або блокаторів рецепторів ангіотензину II, бета-адреноблокаторів і статинів були співставними. Нітрогліцерин частіше призначали чоловікам (53 % vs. 69 %, $p=0.05$), а інотропну підтримку – жінкам (17 % vs. 7 %, $p=0.05$).

Разом з тим, відмічено виражені гендерні відмінності в інвазивному лікуванні ГКС. ПКВ або АКШ отримали 53 % чоловіків vs. 33 % жінок ($p=0.01$).

У представленому дослідженні виявлено значні гендерні відмінності у частоті повторних кардіоваскулярних подій. Жінки продемонстрували значно вищу частоту повторних серцево-судинних подій протягом трьох років після госпіталізації ніж чоловіки. Особливо вираженими гендерні відмінності були у групі пацієнтів старших ніж 65 років.

При однофакторному аналізі ідентифіковано фактори, що негативно впливали на прогноз у чоловіків з ГКС: гострий інфаркт міокарда в анамнезі, застійна серцева недостатність, захворювання периферичних артерій, деменція, цереброваскулярні захворювання, онкозахворювання, хронічна хвороба нирок, підвищений рівень загального холестеролу, ЛПНЩ, креатиніну, ектопічний ритм, консервативна стратегія лікування ГКС. У жінок предикторами несприятливого прогнозу були ГІМ в анамнезі, хвороби печінки, захворювання периферичних артерій, гінекологічні захворювання, артеріальна гіпертензія, хвороби щитоподібної залози, затримка госпіталізації >12 годин, підвищений рівень ЛПНЩ, загального холестеролу та гостра серцева недостатність.

Підсумковий багатофакторний аналіз показав, що найвагомішою передумовою повторних несприятливих серцево-судинних подій протягом трьох років для чоловіків із ГКС у цій когорті було консервативне ведення ГКС (майже в 4 рази вищий рівень MACEs), онкологічні захворювання (в 3.5 рази вищий рівень MACEs), деменція (в 3 рази вищий рівень MACEs), виразкова хвороба (майже в 3 рази вищий рівень MACEs), хронічна хвороба нирок (майже в 2 рази вищий рівень MACEs). Результати підсумкового багатофакторного аналізу засвідчили, що для жінок з ГКС у цій когорті найвагомішою передумовою повторних несприятливих серцево-судинних подій протягом трьох років було консервативне ведення ГКС (майже в 3 рази вищий рівень MACEs), затримка госпіталізації >12 год (в 2.5 рази вищий рівень MACEs), захворювання периферичних артерій (в 2.5 рази вищий рівень MACEs), гінекологічні захворювання (в 2 рази вищий рівень MACEs), підвищений рівень загального холестеролу в крові (майже в 2 рази вищий рівень MACEs), підвищений рівень ЛПНЩ у крові (в 1.5 рази вищий рівень MACEs), гострий інфаркт міокарда в анамнезі (майже в 1.5 рази вищий рівень MACEs). Разом з тим, жіноча стать не була достовірним фактором несприятливого наслідку у цій когорті пацієнтів.

Аналіз Каплана-Мейера виявив, що жінки з ГКС та захворюваннями периферичних артерій, ГІМ в анамнезі, дисліпідемією, остаточною діагнозом «Гострий інфаркт міокарда» та затримкою госпіталізації більше 12 годин мали переконливо гірше вільне від подій виживання. Розходження кривих кумулятивного виживання було недостовірним у пацієнтів з прогресуючою стенокардією. Також даний аналіз показав, що лише консервативна стратегія ведення ГКС однаково негативно впливала на прогноз у чоловіків та жінок, а інвазивне лікування – однаково позитивно.

Наукова новизна отриманих результатів. У дисертаційній роботі автором вперше проведено визначення гендер-специфічних маркерів несприятливого прогнозу у хворих з гострим коронарним синдромом.

Встановлено, що такий поширений фактор ризику ішемічної хвороби серця, як дисліпідемія, має значно більш виражений вплив на прогноз у пацієнтів жіночої статі ніж чоловічої. У даній дисертаційній роботі було вперше проаналізовано вплив затримок у госпіталізації на прогноз пацієнтів з гострим коронарним синдромом. Виявлено, що час від початку симптомів до госпіталізації >12 годин є достовірним фактором несприятливого прогнозу у жінок, та не статистично значущого впливу на прогноз у чоловіків.

Практичне значення отриманих результатів. Результати досліджень доповнюють та уточнюють існуючі дані щодо особливостей перебігу гострого коронарного синдрому у жінок. Дана наукова робота наголошує на важливості підняття обізнаності щодо ГКС у жінок серед медичних працівників та у суспільстві, а також навчання пацієнтів правильно розпізнавати симптоми ГКС.

Отримані результати щодо негативного впливу затримок у лікуванні пацієнтів жіночої статі з ГКС на прогноз є цінною науково-обґрунтованою інформацією для органів громадського здоров'я. У клінічній практиці результати, що отримані у цій науковій роботі, можуть бути успішно застосовані при прогнозуванні повторних несприятливих подій у пацієнтів з ГКС та ідентифікації пацієнтів, які потребують підвищеної медичної уваги. Крім цього, отримані дані щодо впливу інвазивної стратегії на прогноз пацієнтів з ГКС доводять, що ПКВ та АКШ повинно проводитись однаково пріоритетно у пацієнтів обох статей, оскільки дана стратегія однаково позитивно впливає на виживання і у чоловіків, і у жінок.

Матеріали дисертації впроваджено у навчальний процес на кафедрах невідкладної медичної допомоги, терапії №1, терапії №3, терапії та сімейної медицини, функціональної і лабораторної діагностики, фармакології Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України.

Ключові слова: гострий коронарний синдром, гендерні відмінності, прогноз, довготривалий прогноз, повторні серцево-судинні події, виживання пацієнтів, клінічна презентація, лікування.

ANNOTATION

Lunova T. V. The impact of gender differences and comorbid conditions on the clinical presentation, management and outcomes of patients with acute coronary syndrome. – Qualifying scientific work on the rights of the manuscript.

The dissertation for the Degree of Doctor of Philosophy in the specialty 222 «Medicine» (22 «Health Care»). – Ivan Horbachevsky Ternopil National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Ternopil, 2022.

Ivan Horbachevsky Ternopil National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Ternopil, 2022.

In this scientific work, the author focuses on analysing the existing gender differences in the clinical presentation, treatment and long-term outcomes of patients with ACS. Particular attention is paid to identifying the gender-specific risk factors of adverse prognosis. It can be assumed that this will enable a better recognition of vulnerable groups of patients and enhance the management and observation of such patients.

At the first stage, a systematic review and meta-analysis of relevant scientific data was conducted on PubMed, EMBASE та Cochrane library. MESH-terms “acute coronary syndrome”, “outcomes”, “in-hospital mortality”, “30-day mortality”, “long-term outcomes” were used to identify relevant articles. The outcomes of interest were door-to-balloon times, number (%) of men and women who were treated invasively and number (%) of patients who died during the following 30 days or 1 year after hospitalization or the odds ratios of death in women vs. men during the following 30 days or 1 year after hospitalization. All statistical calculations were performed in Stata 14.0 (Stata Corp LLC, Texas,

USA). To reliably analyze the impact of gender on the prognosis of patients with ACS, unadjusted and adjusted odds ratios were analyzed separately.

At the next stage, a retrospective cohort study of patients, hospitalized to the Intensive Care Unit of Ternopil Municipal Hospital № 2 in 2016-2017 with acute coronary syndrome has been conducted. 167 medical records of selected patients were extracted and analysed. Patients were split into two groups according to gender (109 men and 58 women). The end point was abrupt death or death of unknown causes, repeated hospitalisation for acute myocardial infarction or unstable angina. The analysis of major adverse cardiovascular event has been conducted via e-Health platform. A total observation period was 36 months. All statistical analyses have been conducted in IBM SPSS Statistics 22.0, GraphPad Prism and MedCalc.

Possible predictors of adverse outcomes were first identified in univariate logistic regression analysis and presented as odds ratios (OR) with 95 % confidence interval (CI). The analyses were performed separately for men and women. Afterwards, a multivariate analysis has been performed with an adjustment for such factors: age, cardiogenic shock, EF<50 %, smoking. To analyse the gender-specific impact of various factors on the probability of adverse outcomes, Cox-regression analysis has been performed.

Cumulative event-free survival of patients with ACS was assessed via Kaplan-Meier analysis and the difference in cumulative survival curves of men and women with $p < 0.05$ was considered significant.

Systematic review and meta-analysis of scientific articles showed that female patients with ACS have higher adjusted odds ratios of treatment delays at the pre-hospital and the hospital level and, consequently, longer ischemic time compared to males (OR 1.43, 95 % CI: 1.12-1.82). Women less often than men receive an invasive treatment of acute coronary syndrome (OR 0.66, 95 % CI: 0.63-0.68). The frequency of PCI and CABG is almost twice lower in the female vs. male patients.

Women demonstrate significantly higher unadjusted odds ratios of in-hospital (OR 1.56; 95 % CI, 1.53-1.59) and 30-day (OR 1.71; 95 % CI, 1.22-2.4) mortality compared with men in observational studies and RCTs (OR 2.74; 95 % CI, 2.48-3.02).

However, after adjustment for covariates, gender differences became less significant for in-hospital (OR 1.19; 95 % CI, 1.17-1.2) and 30-day mortality (OR 1.18; 95 % CI, 1.12-1.24). Unadjusted odds ratios of the long-term mortality were higher in women (OR 1.41; 95 % CI, 1.31-1.52).

In this cohort of patients, women were generally 10 years older than men. Women more often presented with “atypical” symptoms of ACS, such as breathlessness, nausea, vomiting, etc. Women were more often hospitalized with a delay >12 hours since the symptom onset. Women were more often obese and men were more often heavy smokers. Apart from that, we analyzed the comorbidity in men and women according to Charlson Comorbidity Score. The results showed that women had a higher prevalence of cerebrovascular diseases (17 % vs. 7 %, $p=0.05$), dementia (15.5 % vs. 5.5 %, $p=0.03$), thyroid diseases (12 % vs. 3 %, $p=0.02$), connective tissue disorders (17 % жінок vs. 6 % чоловіків, $p=0.03$), and men more often suffered from peptic ulcer (14 % vs. 3 %, $p=0.05$).

Men more often had higher creatinine (176.95 ± 130.95 vs. 102.6 ± 52.6 , $p<0.001$) levels, and women usually had higher leukocyte levels, higher total cholesterol and HDL-levels. Women more often had preserved LV EF (55.0 % vs. 38.0 %, $p=0.04$), but they also more often experienced cardiogenic shock (12.0 % vs. 3.7 %, $p=0.04$).

In this cohort, we didn't observe any significant gender differences in the medical treatment of patients with ACS. The prescription levels of clopidogrel, aspirin, ACE-inhibitors, beta-blockers, statins were comparable. Nitroglycerin was more often prescribed in males (53 % vs. 69 %, $p=0.05$), and women more often received dopamine/dobutamine therapy (17 % vs. 7 %, $p=0.05$).

At the same time, we observed significant gender differences in the invasive treatment of ACS. PCI or CABG received 53 % of men and only 33 % of women ($p=0.01$).

In this study, we identified significant gender differences in the frequency of major adverse cardiovascular events (MACEs). Women showed significantly higher incidence of MACEs compared to men. The gender differences were particularly significant in patients older than 65.

In the univariate analysis, we identified several factors that most significantly impacted the prognosis of patients with ACS: history of acute myocardial infarction (AMI), congestive heart failure, peripheral artery disease (PAD), chronic kidney disease, dementia, cerebrovascular diseases, cancer, high total cholesterol, HDL and creatinine levels, non-sinus rhythm, and conservative treatment strategy of ACS.

In female patients, the predictors of adverse prognosis in the univariate analysis were: history of AMI, liver diseases, PAD, arterial hypertension (AH), thyroid diseases, gynaecological diseases, treatment delays >12 hours since the symptom onset, elevated HDL and total cholesterol levels and acute heart failure.

The multivariate analysis showed that the most significant determinant of 3-year MACEs in men with ACS were: conservative treatment of ACS (almost 4 times higher probability of MACEs), cancer (3.5 times higher MACEs), dementia (3 times higher MACEs), peptic ulcer (almost 3 times higher MACEs), chronic kidney disease (almost 2 times higher MACEs).

In the women with ACS, the most significant predictor of adverse 3-year outcomes in this cohort were: conservative treatment of ACS (almost 3 times higher MACEs), treatment delay >12 hours (2.5 times higher MACEs), PAD (2.5 times higher MACEs), gynaecological diseases (2 times higher MACEs), elevated total cholesterol and HDL levels (2 times higher MACEs), history of AMI (almost 1.5 times higher MACEs). At the same time, the female gender was not an independent predictor of adverse prognosis in this cohort.

Kaplan-Meier analysis showed that women with ACS and concomitant PAD, dyslipidemia and the history of AMI had significantly worse prognosis than their male counterparts. Besides, a significant gender-specific impact on survival showed 12-hour treatment delays with worse trend in women. We observed tangible worse prognosis in women vs. men with acute myocardial infarction, but there was no difference in patients with unstable angina.

This study also showed that conservative treatment strategy of ACS had equally negative impact on the prognosis of patients, both men and women. In turn, invasive strategy was associated with significantly better outcomes in both genders.

Scientific novelty of the obtained results. In this dissertation we performed the analysis of gender-specific predictors of adverse outcomes of patients with ACS which is not commonly studied. It was discovered that dyslipidemia has significantly worse impact on the 3-year event-free survival in women than men. It is particularly relevant in patients with advanced atherosclerosis due to poorly controlled dyslipidemia.

In this scientific work, an impact of delays on the outcomes of patients with acute coronary syndrome has been analysed. It was found that delay since the symptom onset to hospitalisation >12 hours significantly correlated with adverse outcomes in women but not in men.

Practical implications of the obtained results. The results of this study contribute to and enhance the existing evidence of gender differences in heart disease. This scientific work underpins the importance of raising awareness of ACS in women among the medical workers and the society in general. It also highlights the need to educate the female patients to recognize the symptoms of ACS. In this thesis, we identified the negative impact of treatment delays on the outcomes of patients with ACS which is an evidence-based information for public health organs. The results obtained in the study are likely to have a wide implication in the clinical practice and can be used to predict repeated major

cardiovascular events in ACS patients. They will also enhance the identification of the vulnerable patient groups that might require special medical attention. Apart from this, the exposed positive impact of invasive strategy on the prognosis of patients with ACS proved that PCI and CABG should be prioritized equally in both genders.

Key words: gender differences, acute coronary syndrome, prognosis, long-term outcomes, repeated cardiovascular events, MACEs, survival of patients, clinical presentation, treatment.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Lunova T, Levytska L, Kucher S, Shatskyi V, Habor H, Klishch I. Observation of serious adverse cardiovascular events over 3 years in patients with advanced atherosclerosis: is there a gender difference? *Pol Merkur Lekarski*. 2021 Jun 16;49(291):171-175. **SCOPUS**

2. Луньова ТВ, Кліщ ІМ. Віддалені результати інвазивної та неінвазивної стратегії менеджменту гострого коронарного синдрому в пацієнтів чоловічої vs жіночої статі. Здобутки клінічної і експериментальної медицини. 2022;2:100-5. DOI: 10.11603/1811-2471.2022.v.i2.13139

3. Lunova TV, Klishch IM. Gender differences in the influence of comorbid conditions on the long-term outcomes of patients with acute coronary syndrome. *International Journal of Medicine and Medical Research*. 2022;8(1)11-7. DOI: 10.11603/ijmmr.2413-6077.2022.1.13156

4. Lunova T, Komorovsky R, Klishch I. Gender Differences in Treatment Delays, Management and Mortality among Patients with Acute Coronary Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Current Cardiology Reviews*. 2022;18(7). DOI: 10.2174/1573403X18666220630120259. **SCOPUS (Q2)**

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

5. Lunova T. Gender differences in clinical presentation and long-term outcomes following acute coronary syndrome. In: Abstracts of XII International Scientific and Practical Conference Advancing in research and education; December 07-10, 2020; La Rochelle. La Rochelle, 2020. p. 257. P425.

6. Lunova T, Komorovsky R. Impact of dyslipidemia on the long-term outcomes of patients with acute coronary syndrome: Is there a gender difference? *Atherosclerosis*. 2021;331:e192. P426.

7. Lunova T, Komorovsky R. Additional insight into gender-related differences in comorbid conditions among patients with acute coronary syndrome. *Atherosclerosis*. 2021;331:e192.

8. Луньова ТВ, Коморовський РР. Гендерні відмінності у клінічній презентації та коморбідній патології у хворих з гострим коронарним синдромом. В: Матеріали наук.-практ. конф. з міжнародною участю Щорічні терапевтичні читання. Неінфекційні захворювання: профілактика та зміцнення здоров'я в Україні; 2021 Квітень 22; Харків. Харків 2021. с. 82.

ЗМІСТ

Перелік умовних позначень, скорочень і термінів	19
Вступ.....	21
Розділ 1 Етіопатогенетичні особливості та клінічні варіанти перебігу, різниця у стратегіях лікування, наблизений та віддалений прогноз у жінок з гострим коронарним синдромом порівняно з чоловіками (огляд літератури).....	27
1.1 Актуальний стан проблеми поширення серцево-судинних захворювань серед жінок.....	27
1.2 Підбір наукових джерел. Критерії включення та виключення. Відбір інформації.....	29
1.3 Затримки діагностики та лікування на догоспітальному та госпітальному етапі у жінок, у порівнянні з чоловіками.....	32
1.4 Стратегія лікування жінок з гострим коронарним синдромом порівняно з чоловіками. Гендерні відмінності в інвазивному лікуванні гострого коронарного синдрому у реальній клінічній практиці.....	36
1.5 Гендерні відмінності у короткотривалому прогнозі пацієнтів з гострим коронарним синдромом (обсерваційні дослідження).....	41
1.6 Гендерні відмінності у короткотривалому прогнозі пацієнтів з гострим коронарним синдромом (рандомізовані дослідження).....	49
Розділ 2 Об'єкт і методи досліджень.....	56
2.1 Клінічна характеристика обстежених пацієнтів.....	56
2.1.1 Клініко-анамнестичні дані обстежених хворих.....	57
2.1.2 Дані лабораторних та інструментальних обстежень пацієнтів.....	66

2.2 Інвазивне та консервативне лікування пацієнтів з гострим коронарним синдромом.....	68
2.3 Дизайн дослідження.....	72
2.4 Статистична обробка даних.....	73
Розділ 3 Гендерні відмінності у віддаленому прогнозі хворих з гострим коронарним синдромом. Вільне від подій кумулятивне виживання пацієнтів протягом 3-х років після перенесеного гострого коронарного синдрому. Гендер-специфічні маркери несприятливого довготривалого прогнозу у хворих з гострим коронарним синдромом за результатами одноваріабельного аналізу.....	
3.1 Гендерні відмінності у віддаленому прогнозі хворих після перенесеного гострого коронарного синдрому.....	75
3.2 Гендер-залежні предиктори повторних несприятливих кардіоваскулярних подій (MACEs) у пацієнтів протягом 3-х років після гострого коронарного синдрому за результатами однофакторного аналізу.....	78
3.2.1 Клінічна презентація хворих з гострим коронарним синдромом і фактори, що можуть впливати на прогноз.....	78
3.2.2 Супутні захворювання, що найбільше впливали на віддалений прогноз пацієнтів жіночої та чоловічої статі з гострим коронарним синдромом.....	85
3.2.3 Вплив стратегії лікування пацієнтів із гострим коронарним синдромом на віддалений прогноз.....	90
3.2.4 Прогностична цінність окремих показників лабораторних досліджень за результатами одноваріабельного аналізу.....	92
Розділ 4 Гендер-специфічні маркери несприятливого довготривалого прогнозу у хворих з гкс за результатами багатофакторного аналізу. Вільне від повторних несприятливих серцево-судинних подій (maces)	

кумулятивне виживання жінок з гострим коронарним синдромом, у порівнянні з чоловіками.....	96
4.1 Незалежні предиктори несприятливого прогнозу у пацієнтів чоловічої статі з гострим коронарним синдромом протягом 36-ти місяців після події за результатами багатофакторного аналізу.....	96
4.1.1 Супутні захворювання, що найбільше впливали на віддалений прогноз у пацієнтів чоловічої статі з гострим коронарним синдромом.....	96
4.1.2 Супутні захворювання, що найбільше впливали на віддалений прогноз у пацієнтів жіночої статі з гострим коронарним синдромом.....	99
4.1.3 Предикторна цінність лабораторних показників щодо виникнення повторних МАСЕс у пацієнтів чоловічої статі з гострим коронарним синдромом.....	102
4.1.4 Предикторна цінність лабораторних показників щодо виникнення повторних МАСЕс у пацієнтів жіночої статі з гострим коронарним синдромом.....	103
4.1.5 Вплив стратегії лікування пацієнтів чоловічої статі з гострим коронарним синдромом на віддалений прогноз.....	105
4.1.6 Вплив стратегії лікування пацієнтів жіночої статі з гострим коронарним синдромом на віддалений прогноз.....	106
4.1.7 Незалежні предиктори повторних несприятливих серцево-судинних подій (МАСЕс) протягом 3-х років у пацієнтів чоловічої статі з гострим коронарним синдромом.....	107
4.1.8 Незалежні предиктори повторних несприятливих серцево-судинних подій (МАСЕс) протягом 3-х років у пацієнтів жіночої статі з гострим коронарним синдромом.....	109

4.1.9 Предикторна цінність статі щодо виникнення повторних кардіоваскулярних подій протягом 3-х років у пацієнтів з гострим коронарним синдромом.....	112
4.2 Вільне від повторних несприятливих серцево-судинних подій (MACEs) кумулятивне виживання жінок з гострим коронарним синдромом у порівнянні з чоловіками.....	113
4.2.1 Вплив стратегії лікування жінок з гострим коронарним синдромом на вільне від подій 3-х річне виживання у порівнянні з чоловіками.....	113
4.2.2 Вплив коморбідних патологій на вільне від подій 3-х річне виживання жінок з гострим коронарним синдромом у порівнянні з чоловіками.....	116
4.2.3 Гендерні відмінності у віддаленому прогнозі пацієнтів з гострим коронарним синдромом та дисліпідемією.....	120
4.2.4 Гендерні відмінності у вільному від повторних MACEs виживанні пацієнтів з остаточною діагнозом «гострий інфаркт міокарда».....	124
4.2.5 Гендерні відмінності у вільному від повторних MACEs виживанні пацієнтів з остаточною діагнозом «прогресуюча стенокардія».....	125
Розділ 5 Аналіз та узагальнення результатів дослідження.....	128
Висновки.....	154
Практичні рекомендації.....	157
Список використаних джерел	159
Додатки.....	178

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ

DTB – двері-балон

GRACE – глобальний реєстр гострих коронарних подій

MACE – рівень основних несприятливих кардіоваскулярних подій

MINOCA – інфаркт міокарда без обструктивного ураження коронарних артерій

NO – оксид азоту

SACE – Шанхайський реєстр гострих коронарних подій

STB – симптоми-балон

STEMI – гострий інфаркт міокарда з елевацією сегмента ST

АГ – артеріальна гіпертензія

АК – аортальний клапан

АКПШ – аритмогенна кардіоміопатія правого шлуночка

АКШ – аорто-коронарне шунтування

АСК – ацетилсаліцилова кислота

АСС – американський коледж кардіології

БАБ – бета-адреноблокатори

БРА – блокатори рецепторів ангіотензину II

ВООЗ – Всесвітня організація охорони здоров'я

ВР – відношення ризиків

ВХ – виразкова хвороба

ГІМ – гострий інфаркт міокарда

ГКС – гострий коронарний синдром

ЕКГ – електрокардіограма

ЗПА – захворювання периферичних артерій

ЗСТ – захворювання сполучної тканини

ЗХ – загальний холестерол

ЗЩЗ – захворювання щитоподібної залози

іАПФ – інгібітори ангіотензинзперетворвального фермента

ІХС – ішемічна хвороба серця

КА – коронарна ангиографія

КВР – кардіо-васкулярний ризик

ЛПВЩ – ліпопротеїни високої щільності

ЛПНЩ – ліпопротеїни низької щільності

МК – мітральний клапан

НМГ – низькомолекулярні гепатини

ОАТ – дослідження Occluded Artery Trial

ПКВ – перкутанно-коронарне втручання

СН – серцева недостатність

СНІД – синдром набутого імунодефіциту

ССЗ – серцево-судинні захворювання

ТІМІ – шкала ризику коронарного тромбозу

ТМКЛ – тернопільська міська клінічна лікарня

ФВ ЛШ – фракція викиду лівого шлуночка

ХОЗЛ – хронічне обструктивне захворювання легень

ХХН – хронічна хвороба нирок

ЦВЗ – цереброваскулярні захворювання

ЦД – цукровий діабет

ВСТУП

Актуальність теми. Ішемічна хвороба серця (ІХС) є основною причиною смертності серед дорослого населення не лише в Україні, а й у цілому світі. Згідно з даними ВООЗ, близько 55 % смертей жінок у Європі спричинені серцево-судинними захворюваннями, з яких 23 % припадає на ішемічну хворобу серця, аналогічно серед чоловіків 43 % смертей спричинені серцево-судинними захворюваннями, а безпосередньо ішемічною хворобою серця – 21 %. Ця статистика шокувала світову медичну спільноту, так як ішемічна хвороба серця традиційно вважалась захворюванням, притаманним здебільшого для чоловічої статі. Жінки, у свою чергу, завжди визнавались захищеними кардіопротективними ефектами статевих гормонів. Тим не менше, цифри говорять самі за себе: кожних 6 хвилин у Європі від серцево-судинних захворювань помирає одна жінка [1].

На сьогодні існують чіткі рекомендації з діагностики та лікування ГКС у дорослій популяції, проте наукові дослідження включали більшою мірою чоловіків. Натомість, особливості перебігу та клінічних підходів до гострого коронарного синдрому у жінок, вивчені недостатньо. Саме тому, існує велика потреба проведення наукових досліджень за цією проблематикою.

Впродовж останніх десятиліть науковий інтерес до тендерної кардіології значно зріс. На даний момент, визнаною є роль гормональних змін у пре- та постменопаузальному періоді, гормонзамісної терапії та пероральних контрацептивів, а також загальної схильності жіночої статі до тромбофілії. Відомо, що жінки, на відміну від чоловіків, частіше демонструють атипові симптоми гострого коронарного синдрому (ГКС), такі як нудота, слабкість та запаморочення та відсутність характерного болю за грудиною. Недостатнє усвідомлення ризиків та брак обізнаності на тему гострого інфаркту міокарда серед жіночого населення є причиною запізнених звернень за медичною допомогою та відтермінування у отриманні

невідкладного лікування. Жінки у порівнянні з чоловіками, рідше отримують доказове лікування зокрема, ПКВ [17], а також мають вищі показники смертності після гострого інфаркту міокарда. Більше того, молодий вік асоціюється з меншим ризиком 30-ти денної смертності у чоловіків, але не в жінок [114].

Лікування гострого коронарного синдрому здійснюється згідно із загальноприйнятими рекомендаціями без урахування гендерних відмінностей. Цілком ймовірно, це і є причиною більшої госпітальної смертності та частоти повторних госпіталізацій серед жінок у порівнянні з чоловіками [117]. За результатами декількох досліджень, жінки і чоловіки по-різному реагують на антитромбоцитарну терапію, а саме: жінки, на відміну від чоловіків є в більшій мірі резистентними до аспірину та клопідогрелю, демонструють більшу гіперкоагулабільність крові, а також у жінок помірного та високого ризику по шкалі SCORE у порівнянні з чоловіками зростає спонтанна та індукована агрегація тромбоцитів [55].

Зважаючи на це, комплексне дослідження гендерних відмінностей в клінічній презентації ГКС, порівняльний аналіз проведеного лікування та його результатів, буде сприяти покращенню діагностики та удосконаленню лікувальних підходів до гострого коронарного синдрому у жінок.

Бракує також досліджень на тему прогнозування віддалених наслідків гострого коронарного синдрому у жінок. Саме тому ми вважаємо доцільним вивчення прогностичної цінності певних клініко-анамнестичних даних, окремих лабораторно-інструментальних показників та превалюючих коморбідних станів у жінок з гострим коронарним синдромом.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота є фрагментом планової міжкафедральної науково-дослідної теми Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України «Комплексний підхід до контролю

симптомів, безпосереднього і відділеного прогнозу в умовах коморбідної патології в клініці внутрішніх хвороб та практиці сімейного лікаря» (№ держреєстрації 0118U000361), де дисертант була співвиконавцем.

Мета дослідження: встановити гендерні особливості клінічної презентації гострого коронарного синдрому та гендерні відмінності в ефективності лікувальних підходів, а також провести комплексний аналіз лабораторних та інструментальних досліджень, факторів ризику і коморбідних станів та дослідити їхній вплив на віддалені результати ГКС у жінок.

Завдання дослідження:

– дослідити гендерні відмінності у клінічній презентації гострого гострого коронарного синдрому, з особливою увагою на симптоми та час від їхньої маніфестації до медичного контакту.

– оцінити клінічний профіль та коморбідний пацієнтів чоловічої та жіночої статі з ГКС. Дослідити гендерні відмінності у структурі коморбідної патології у пацієнтів з ГКС.

– оцінити дані інструментальних досліджень у пацієнтів з ГКС, з особливою увагою на показники систолічної функції лівого шлуночка, наявність синусового ритму на ЕКГ та ширину комплексів QRS. Проаналізувати дані лабораторних досліджень, зокрема показники загального та біохімічного аналізу крові та ліпідограми.

– провести дослідження лікувальних підходів до жінок в порівнянні з чоловіками у клінічній практиці, з особливою увагою на частоту інвазивного лікування (ПКВ, АКШ).

– проаналізувати та порівняти частоту повторних несприятливих серцево-судинних подій у чоловіків та жінок з ГКС протягом 3-х років після стаціонарного лікування.

– визначити найбільш чутливі предиктори несприятливих подій після гострого коронарного синдрому у чоловіків та жінок.

- проаналізувати вплив стратегії лікування на прогноз пацієнтів з ГКС.
- виявити гендер-специфічні маркери несприятливого прогнозу у хворих на ГКС.

Об'єкт дослідження: гострий коронарний синдром.

Предмет дослідження: клініко-анамнестичні дані, аналіз коморбідних станів за шкалою Чарлсона та БСІ, дані ЕКГ та ехокардіографії, дані клініко-лабораторних досліджень (с-реактивний білок, глюкоза, загальний холестерол, ЛПНЩ, креатинін, тропонін та фібриноген), стан коронарних артерій за даними коронарографії, схеми лікувальних підходів (групи препаратів та їх дозування / ПКВ/АКШ).

Методи дослідження: ретроспективний аналіз історій хвороб пацієнтів з гострим коронарним синдромом та відстеження повторних госпіталізацій через систему eHealth КНП «Тернопільська комунальна міська лікарня № 2» для аналізу прогнозу хворих протягом 36-ти місяців після лікування; комплексний аналіз результатів клініко-лабораторних досліджень (показники С-реактивного білку, глюкози, загального холестерину, ЛПНЩ, креатиніну, тропоніну та фібриногену), інструментальних досліджень (ЕКГ, ЕхоКГ), коморбідних станів на основі шкали Чарлсона для вивчення їхнього впливу на віддалені результати гострого коронарного синдрому у жінок в порівнянні з чоловіками; аналіз часових коридорів з моменту виникнення симптомів до медичного контакту у чоловіків та жінок з ГКС та стратегій менеджменту пацієнтів з ГКС для оцінки гендерних відмінностей у підходах до лікування та їхнього впливу на прогноз хворих.

Наукова новизна отриманих результатів. У дисертаційній роботі автором вперше проведено визначення гендер-специфічних маркерів несприятливого прогнозу у хворих з гострим коронарним синдромом. Встановлено, що такий поширений фактор ризику ішемічної хвороби серця,

як дисліпідемія, має значно більш виражений вплив на прогноз у пацієнтів жіночої статі ніж чоловічої. У даній дисертаційній роботі вперше проаналізовано вплив затримок у госпіталізації на прогноз пацієнтів з гострим коронарним синдромом. Виявлено, що час від початку симптомів до госпіталізації >12 годин є достовірним фактором несприятливого прогнозу у жінок, та не статистично значущого впливу на прогноз у чоловіків.

Практичне значення отриманих результатів. Результати досліджень доповнюють та уточнюють існуючі дані щодо особливостей перебігу гострого коронарного синдрому у жінок. Отримані результати вказують на важливість покращання обізнаності щодо ГКС у жінок серед медичних працівників та у суспільстві, а також навчання пацієнтів правильно розпізнавати симптоми ГКС.

Отримані результати щодо негативного впливу затримок у лікуванні пацієнтів жіночої статі з ГКС на прогноз є цінною науково-обґрунтованою інформацією для органів громадського здоров'я. У клінічній практиці результати, що отримані у цій науковій роботі, можуть бути успішно застосовані при прогнозуванні повторних несприятливих подій у пацієнтів з ГКС та ідентифікації пацієнтів, які потребують підвищеної медичної уваги. Крім цього, отримані дані щодо впливу інвазивної стратегії на прогноз пацієнтів з ГКС доводять, що ПКВ та АКШ повинно проводитись однаково пріоритетно у пацієнтів обох статей, оскільки дана стратегія однаково позитивно впливає на виживання і у чоловіків, і у жінок.

Матеріали дисертації впроваджено у навчальний процес на кафедрах невідкладної медичної допомоги, терапії № 1, терапії № 3, терапії та сімейної медицини, функціональної і лабораторної діагностики, фармакології Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України.

Особистий внесок здобувача Автором самостійно проведено інформаційно-патентний пошук, аналіз вітчизняної та іноземної літератури з

досліджуваного питання, ретроспективний аналіз медичної документації, статистичну обробку даних та прогнозування вірогідності повторних несприятливих серцево-судинних подій у хворих із гострим коронарним синдромом. Шляхом мультиетапного багатфакторного аналізу виділено фактори несприятливого прогнозу у пацієнтів з гострим коронарним синдромом окремо для чоловічої та жіночої статі. Автором означено основні наукові положення дисертації, написано й оформлено дисертаційну роботу. Висновки сформульовано разом з керівником.

У наукових працях, опублікованих у співавторстві, викладено фактичний матеріал дисертації.

Апробація результатів дослідження. Основні положення дисертації оприлюднені на XII Міжнародній науково-практичній конференції «Advancing in research and education» (м. Ля-Рошель, Франція, 2020); 89-му Міжнародному конгресі Європейської Асоціації Атеросклерозу «Europrevention» (м. Гельсінкі, 2021); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Щорічні терапевтичні читання. Неінфекційні захворювання: Профілактика та зміцнення охорони здоров'я в Україні» (м. Харків, 2021).

Публікації. За темою дисертації опубліковано 8 наукових праць, з них 2 статті у наукових фахових виданнях України, 2 – в закордонних періодичних виданнях, що входять до наукометричної бази Scopus, 4 публікації в матеріалах міжнародних конгресів та конференцій.

Обсяг і структура дисертації. Дисертаційна робота викладена на 186 сторінках друкованого тексту, складається зі вступу, п'яти розділів, висновків, списку використаних джерел, який включає 125 бібліографічних описів, додатків. Робота ілюстрована 24 таблицями та 38 рисунками. Список використаних джерел і додатки викладено на 27 сторінках.

РОЗДІЛ 1

**ЕТІОПАТОГЕНЕТИЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ТА КЛІНІЧНІ ВАРІАНТИ
ПЕРЕБІГУ, РІЗНИЦЯ У СТРАТЕГІЯХ ЛІКУВАННЯ, НАБЛИЖЕНИЙ
ТА ВІДДАЛЕНИЙ ПРОГНОЗ У ЖІНОК З ГОСТРИМ КОРОНАРНИМ
СИНДРОМОМ ПОРІВНЯНО З ЧОЛОВІКАМИ**

(огляд літератури)

1.1 Актуальний стан проблеми поширення серцево-судинних захворювань серед жінок

Ішемічна хвороба серця (ІХС) є основною причиною смертності серед дорослого населення не лише в Україні, а й у цілому світі. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), серцево-судинні захворювання (ССЗ) посідають перше місце у структурі смертності чоловічого та жіночого населення, а саме: 55 % жінок у Європі помирають від ССЗ, з них 23 % від ІХС. Серед чоловіків 43 % у структурі загальної смертності припадає на ССЗ, з них 21 % – на ІХС. Це означає, що у Європі від ішемічної хвороби серця кожних 6 хвилин помирає одна жінка [1]. Ця статистика ставить під сумнів загальноприйняте уявлення про те, що ІХС здебільшого “чоловіче” захворювання. За даними Американського коледжу кардіології (АСС), жінки після перенесеного гострого інфаркту міокарда (ГІМ) помирають в 1,5 раза частіше ніж чоловіки [5].

Ці тривожні цифри привернули увагу світової наукової спільноти до проблеми серцево-судинних захворювань у жінок і стали поштовхом до появи нових досліджень у сфері гендерної кардіології. Європейське товариство кардіологів започаткувало освітню програму “Women at Heart”, а Американська асоціація серця створила національний рух “Go Red for Women”, що націлений на покращення обізнаності про ССЗ серед жіночого

населення”. Не зважаючи на те, що усвідомлення ІХС, а зокрема гострого коронарного синдрому (ГКС), як основної причини смертності зросло майже удвічі, більша половина жінок все ще недостатньо обізнана. Лише половина з них, за даними соціальних опитувань, зателефонує до швидкої допомоги в разі виникнення відповідних симптомів [2]. “Жінки значно частіше викликають швидку допомогу до чоловіків у родині, аніж для себе”, таким був висновок кардіологів на щорічному конгресі Європейської асоціації кардіологів у 2019 році після аналізу даних польського реєстру гострого коронарного синдрому (PL-ACS) [3].

Запізнілі звернення жінок за кардіологічною допомогою мають ряд причин, таких як раніше згаданий брак інформованості на тему серцевих захворювань, завантаженість щоденними побутовими справами та доглядом за дітьми, а також нерідко стерта картина цього захворювання. Саме тому критично важливо проводити регулярну освітню роботу з жінками та інформувати їх про серцево-судинні ризики, типові та можливі атипові симптоми ГКС.

Варто зазначити, що брак обізнаності у питанні гендерних особливостей ГКС демонструють не лише пацієнти, а й медичні працівники. Не зважаючи на те, що наявність відмінностей у клінічній презентації ГКС між представниками різних статей є визнаною Європейською Асоціацією Кардіологів, з класом I(B) рекомендацій, що жінки і чоловіки повинні однаково отримувати доказове лікування [4], лікарі у реальній клінічній практиці часто недооцінюють ризики ГКС у жінок. Особливо це стосується жінок молодого віку, що веде до затримок у постановці правильного діагнозу та наданні медичної допомоги у рекомендованих часових рамках.

Питання гендерних відмінностей ГКС не втрачає актуальності і щороку активно обговорюється на конгресах Американської та Європейської Асоціації Кардіологів. Разом з тим, жінки і надалі недостатньо представлені у клінічних дослідженнях, що суттєво обмежує формування комплексного

погляду на проблему і розробку доказових алгоритмів менеджменту жінок з ГКС у реальній клінічній практиці.

Крім цього, залишається відкритим питання, чи жіноча стать сама по собі є предиктором несприятливого прогнозу після ГКС, чи більша частота серцево-судинних подій корелює з важкістю вихідного кардіоваскулярного ризику пацієнок.

Для кращого розуміння питання гендерних відмінностей при ГКС ми провели систематичний огляд актуальних наукових джерел з мета-аналізом та розглянули такі ключові аспекти: 1) затримка діагностики та лікування ГКС на догоспітальному та госпітальному етапі у жінок, порівняно з чоловіками; 2) стратегія лікування ГКС у жінок, порівняно з чоловіками; 3) гендерні відмінності у короткотривалому та віддаленому прогнозі ГКС.

1.2 Підбір наукових джерел. Критерії включення та виключення. Відбір інформації

Пошук літератури було здійснено у наукових базах PubMed, EMBASE та Cochrane library за ключовими словами і фразами англійською мовою “гострий коронарний синдром”, “нестабільна стенокардія”, “гострий інфаркт міокарда”, “час двері-балон”, “смертність”, “прогноз”, “госпітальна смертність”, “30-денна смертність”, “віддалений прогноз”, “короткотривалий прогноз”, тощо. Згідно зі встановленими критеріями виключення, було відібрано 37 обсерваційних досліджень та 21 аналіз результатів рандомізованих досліджень. Процес літературного пошуку зображений у блок-схемі PRISMA (рис. 1.1).

Жодних обмежень щодо віку чи регіону дослідження не було встановлено. Наукові дослідження, що включали хворих із стабільною ішемічною хворобою серця були виключені.

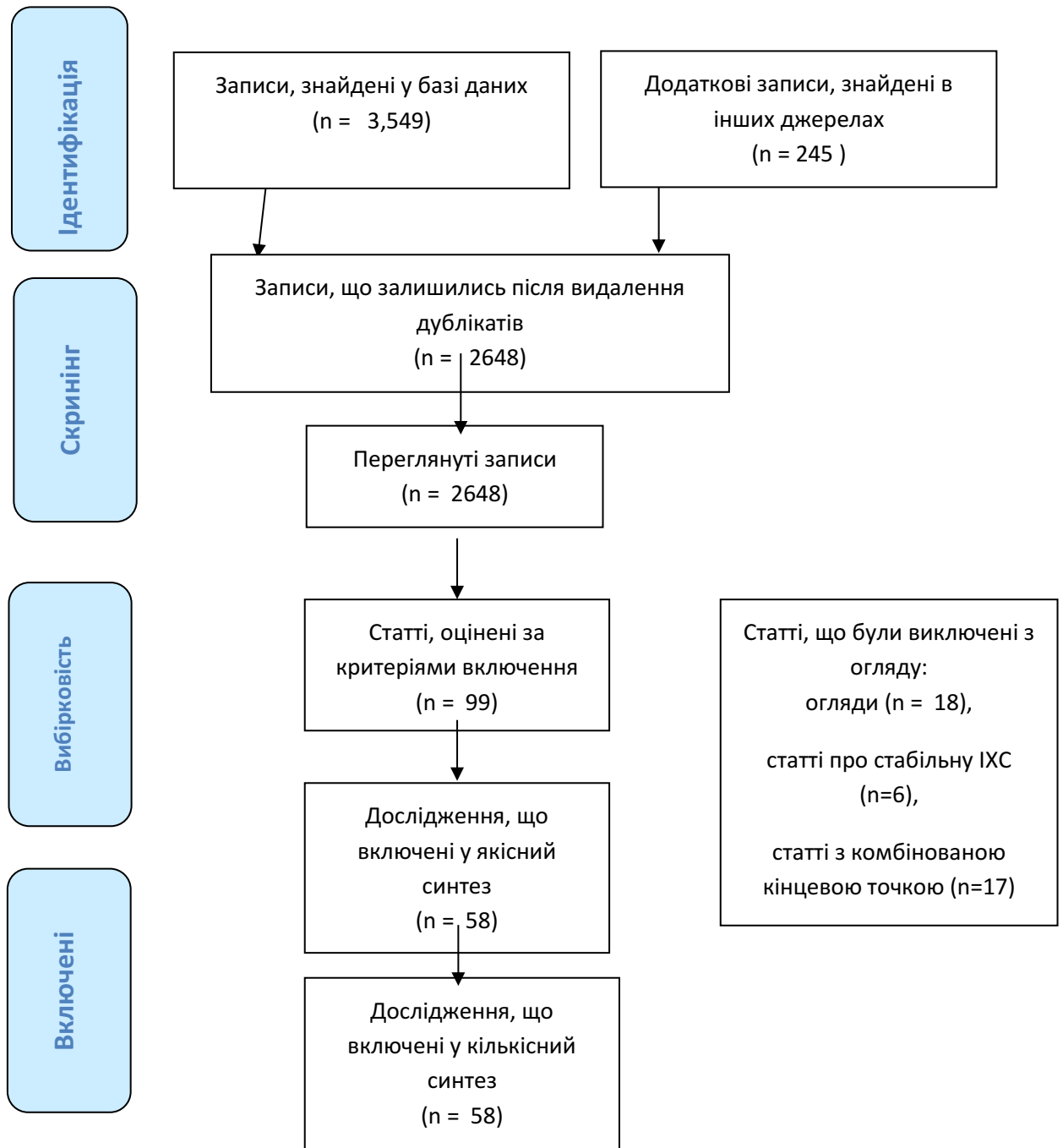


Рисунок 1.1 – Блок-схема пошуку даних «PRISMA»

Те ж саме стосувалось досліджень із вибіркою хворих без чітко встановленого діагнозу. Крім цього, до мета-аналізу увійшли дослідження у яких порівнювали пацієнтів жіночої та чоловічої когорти, отже наукові джерела, що аналізували пацієнтів одної статі були виключені.

Зона інтересу для аналізу затримок лікування ГКС стали: середній інтервал “двері-балон”, відсоток пацієнтів, що були проліковані у межах рекомендованого часового коридору та відсоток пацієнтів, що зазнали затримки лікування ГКС. Усі ці дані були узагальнені і висвітлені у статті як відношення шансів затримки лікування ГКС у жінок порівняно з чоловіками.

Зона інтересу для аналізу гендерних відмінностей у лікувальних стратегія ГКС було число (%) жінок та чоловіків із встановленим діагнозом ГКС, яких лікували інвазивно. До інвазивного лікування ми віднесли коронароангіографію з подальшим стентуванням коронарних артерій (ПКВ) та аорто-коронарне шунтування (АКШ).

Для аналізу гендерних відмінностей у наближеному прогнозі пацієнтів з ГКС були відібрані наукові статті, що презентували дані про смертність з усіх причин під час перебування у лікарні, протягом 30-ти днів після перенесеного ГКС. Для оцінки гендерних відмінностей у віддаленому прогнозі, ми відібрали наукові статті, що аналізували смертність пацієнтів не менш як через 1 рік після ГКС. Якщо показник відношення шансів смертності не було представлено у статті, ми самостійно обчислювали його з вихідних даних.

Для статистичної обробки інформації була використана програма Stata 14.0 (Stata Corp LLC, Texas, USA). Метод Мантеля-Гензеля був використаний для сукупної оцінки відносного ризику подій (OR) із відповідним довірчим інтервалом (95 % CI). Гетерогенність даних була оцінена автоматично методом Хі-квадрат (I^2 -test) та представлена у відсотках (з відповідним р-критерієм) на форест-діаграмах. Для уникнення статистичних похибок, обсерваційні та рандомізовані дослідження були проаналізовані окремо. При оцінці смертності хворих з ГКС, нескориговані та скориговані показники відношення шансів були також обчислені окремо, що дало нам змогу об’єктивно оцінити вплив статі на прогноз.

1.3 Затримки діагностики та лікування на догоспітальному та госпітальному етапі у жінок, порівняно з чоловіками

Для аналізу затримок діагностики та лікування було відібрано 5 наукових статей з аналізом рандомізованих досліджень APEX-AMI [9], GUSTO I [8], GUSTO III [7], IMMEDIATE [10], INFUSE AMI [6]. Сумарно ці дослідження залучали 33975 пацієнтів (24937 чоловіків та 9038 жінок). Статистичний аналіз результатів вищенаведених досліджень показав, що жінки з ГКС мають вище скориговане відношення шансів затримки у лікуванні на догоспітальному [6, 7, 9] та госпітальному етапі [7, 8, 9, 10] та, як наслідок, більшу тривалість ішемії міокарда у порівнянні з чоловіками (OR 1.43, 95 % CI: 1.12-1.82). Форест-діаграма результатів вибраних досліджень зображена на рис. 1.2.

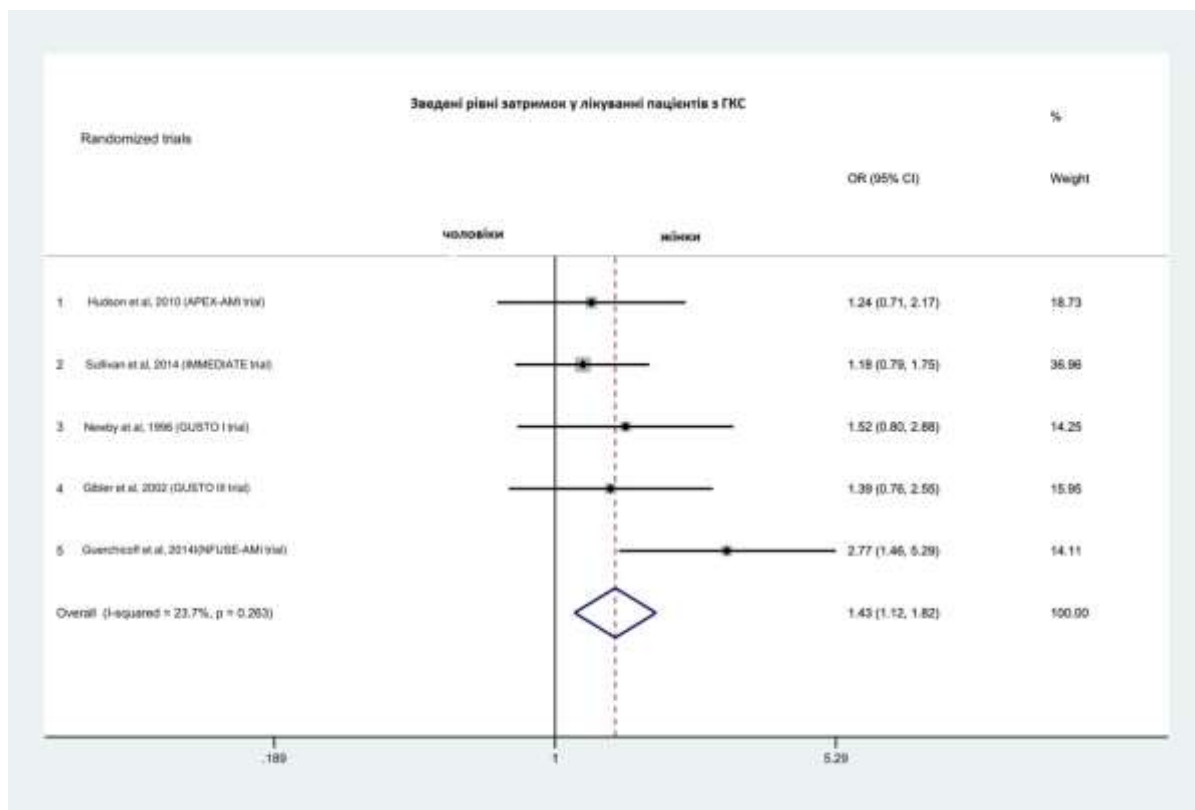


Рисунок 1.2 – Форест-діаграма результатів вибраних досліджень

Hudson et al. проаналізували результати рандомізованого дослідження APEX-AMI, у якому взяли участь 5745 пацієнтів із гострим інфарктом міокарда з елевацією сегмента ST (STEMI) [9]. У своїй роботі вони оцінювали короткотривалий (30-денний та 90-денний) прогноз пацієнтів після ГІМ залежно від ступеня затримки у лікуванні. За результатами дослідження, перевищення рекомендованих часових рамок симптоми-балон (STB) та двері-балон (DTB) було достовірно асоційоване з вищою 30-денною та 90-денною смертністю після ГІМ.

Зокрема, якщо час STB був вище рекомендованого (>180 хвилин), але не перевищував 5 годин, смертність становила 4,2 %. Якщо від часу появи симптомів до початку лікування пройшло більше ніж 5 годин, смертність зростала до 6,5 % ($p < 0.0001$). У свою чергу, тривалість часового коридору двері-балон також корелювала зі смертністю після STEMI. В групі пацієнтів, у яких час від моменту госпіталізації до моменту відкриття коронарних артерій перевищував рекомендований (90 хвилин) на 30 хвилин, смертність становила 4,6 %. Якщо час двері-балон становив більше ніж 120 хвилин, ризик смерті пацієнтів зростав до 5,3 % ($p < 0.007$) [9].

Більше того, за результатами дослідження, жіноча стать була достовірно асоційована з перевищенням рекомендованих часових коридорів: у 42,1 % жінок перкутанно-коронарне втручання (ПКВ) проведено в межах 90 хвилин vs. 47,5 %, у яких часові рамки двері-балон було перевищено ($p < 0.003$) [9].

Guerchicoff et al. провели аналіз рандомізованого дослідження INFUSE-AMI, до якого були відібрані хворі з ГІМ, що перенесли ПКВ в межах 5 годин після початку симптомів та отримали антикоагулянтну терапію абциксимабом [6]. Первинною кінцевою точкою став розмір зони інфаркту за результатами магнітно-резонансної томографії серця з контрастуванням. Згідно з результатами дослідження, затримка у лікуванні пацієнтів з ГІМ корелювала із збільшенням розміру зони ураженого міокарда та вищою смертністю

протягом 1 року (4 % vs. 9,2 %, $p=0.02$). Варто зазначити, що більше жінок отримали лікування значно пізніше, ніж рекомендовано (18,6 % vs. 38,8 %, $p<0.0001$) [6].

Gibler W.B. et al. провели масштабний аналіз даних пацієнтів, що були залучені до мультицентрових рандомізованих досліджень GUSTO-I ($n=41\ 021$) та GUSTO-III ($n=15\ 060$). У дослідженні аналізували затримки на догоспітальному етапі та час від госпіталізації до лікування (фібринолізу). Більше жінок ніж чоловіків отримали лікування із затримкою більше 4-х годин (35 % vs. 27 %, $p=0.001$). Старший вік та супутній цукровий діабет також були асоційовані із перевищенням рекомендованих часових коридорів. Натомість, наявність медичного страхування, вища освіта та професійна зайнятість були пов'язані із меншими затримками в лікуванні.

У своєму ретроспективному аналізі рандомізованого дослідження IMMEDIATE Sullivan A.L. et al. вказують, що жінки, які відчули симптоми схожі на ГКС, значно пізніше телефонують до швидкої ніж чоловіки (73 vs. 45 хвилин, $p<0.01$). Крім цього, часовий інтервал двері-балон також був довший у жінок (106,5 vs. 90,5 хвилин, $p=0.01$). Автори припускають, що затримки на догоспітальному етапі у жінок зумовлені їх недостатньою обізнаністю про симптоми та можливі клінічні ознаки ГКС. Значна частина пацієток не вважали себе у зоні ризику щодо виникнення ГІМ [10].

Ще одним важливим чинником таких запізнених звернень може бути атипова симптоматика ГКС. Численні дослідження вказують, що жінки часто не відчувають типового “ішемічного” болю а грудиною. Натомість, у них значно частіше виникає нудота, блювання, задишка, відчуття прискореного серцебиття, пітливість та запаморочення. Van Oosterhout R. et al. у своєму мета-аналізі детально аналізує гендерні відмінності у симптоматичній картині ГКС. За результатами мета-аналізу, жінки рідше відчувають типовий біль у грудній клітці, порівнюючи з чоловіками (OR 0.70, 95 % CI: 0.63–0.78), але частіше відчувають біль або дискомфорт в інших локалізаціях: шиї

(OR 1.83, 95 % CI: 1.60–2.10) та між лопатками (OR 2.15, 95 % CI: 1.95–2.37) [11].

Згідно з результатами цього дослідження, жінки частіше ніж чоловіки відчують прискорене серцебиття (OR 1.80, 95 % CI: 1.44–2.26) та нудоту або блювання (OR 1.64, 95 % CI: 1.48–1.82) [11]. Широко відомим є той факт, що безбольова форма ГІМ також превалює у жінок, особливо у пацієнок із супутнім цукровим діабетом.

Саме тому, критично важливо проводити регулярну освітню роботу з жінками різного віку та інформувати їх про те, що, на противагу хибним суспільним уявленням, ГІМ несе ризики не лише для чоловічої половини населення, а й для жіночої. Sullivan A.L. et al. вважають, що вміння пацієнтів вчасно розпізнати симптоми ГКС сприятимуть меншим затримкам на догоспітальному етапі та кращим результатам лікування [10].

Перевищення рекомендованих часових інтервалів з моменту госпіталізації жінок з підозрою на ГКС у стаціонар може мати різні причини. Sullivan A.L. et al. у своїй роботі припускають, що медичні працівники теж часто схильні недооцінювати ймовірність виникнення ГІМ у пацієнтів жіночої статі, особливо пременопаузального віку. Крім цього, у жінок часто важче зібрати анамнез, оскільки скарги часто нечіткі і не завжди відповідають анамнестичним критеріям ГКС [10].

Проспективне обсерваційне когортне дослідження VIRGO (2008–2012 рр.), що включило 3501 пацієнтів, віком 18–55 років, з діагнозом ГІМ, також продемонструвало, що жіноча стать є незалежним предиктором затримки у наданні медичної допомоги (OR= 1.57; 95 % CI, 1.15–2.15) [12].

У жінок, на відміну від чоловіків, амплітуда елевації сегмента ST є меншою. Крім цього, у жінок, в порівнянні з чоловіками, значно важче провести топічну діагностику ГІМ за результатами ЕКГ. Згідно з результатами дослідження, усі ці фактори можуть бути причиною запізнілої постановки діагнозу у жінок з ГІМ [12].

1.4 Стратегія лікування жінок з гострим коронарним синдромом порівняно з чоловіками. Гендерні відмінності в інвазивному лікуванні гострого коронарного синдрому у реальній клінічній практиці

Для об'єктивної оцінки гендерних відмінностей у питанні лікувальної стратегії ГКС ми провели мета-аналіз семи рандомізованих досліджень та тринадцяти обсерваційних досліджень. Особлива увага була приділена інвазивному лікуванню ГКС: перкутанно-коронарному втручанню (ПКВ) та аорто-коронарному шунтуванню (АКШ). Рандомізовані та обсерваційні дослідження були проаналізовані окремо, щоб уникнути статистичних неточностей. Аналіз рандомізованих досліджень залучив 85 372 пацієнтів (53 401 чоловіків та 31 971 жінок) та показав, що жінки з підтвердженим ГКС рідше отримують інвазивне лікування (ПКВ та АКШ) ніж чоловіки (OR 0.87, 95 % CI: 0.83-0.9). Зведений аналіз обсерваційних досліджень включив 148 638 учасників (107 987 чоловіків та 40 651 жінок) та показав навіть більш виражену гендерну різницю у інвазивному лікуванні ГКС: (OR 0.66, 95 % CI: 0.63-0.68). Форест-діаграма зведених результатів відібраних рандомізованих досліджень зображена на рис. 1.3, обсерваційних досліджень – на рис. 1.4.

Численні дослідження свідчать про недостатнє отримання жінками доказового лікування ГКС [13-19].

Нао К. et al. проаналізували дані 8 640 пацієнтів з ГІМ, які були включені до японського реєстру MIYAGI-AMI з 2002-2010 рр. Згідно з результатами цього проспективного дослідження, 1879 пацієнтів (21.7 %) не отримали інвазивне лікування ГІМ, що суттєво вплинуло на прогноз: смертність у групі з консервативною стратегією лікування ГІМ становила 21.4 %, а у групі з інвазивною – 6.4 % ($p < 0.01$) [14].

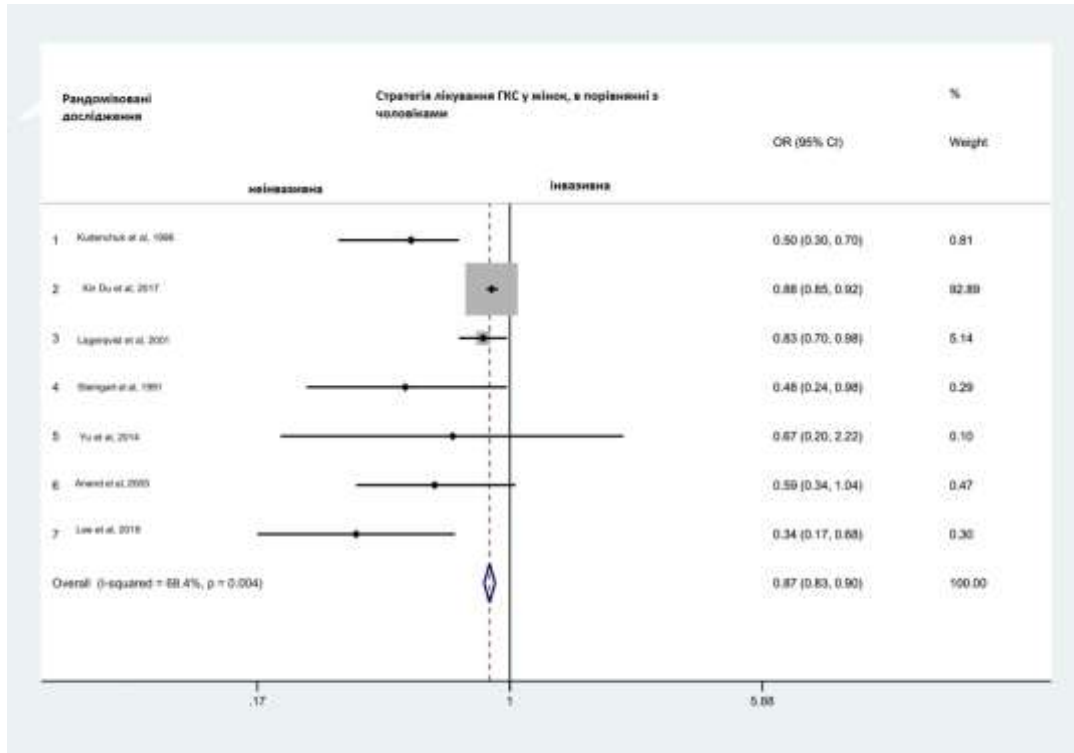


Рисунок 1.3 – Форест-діаграма зведених результатів відібраних рандомізованих досліджень

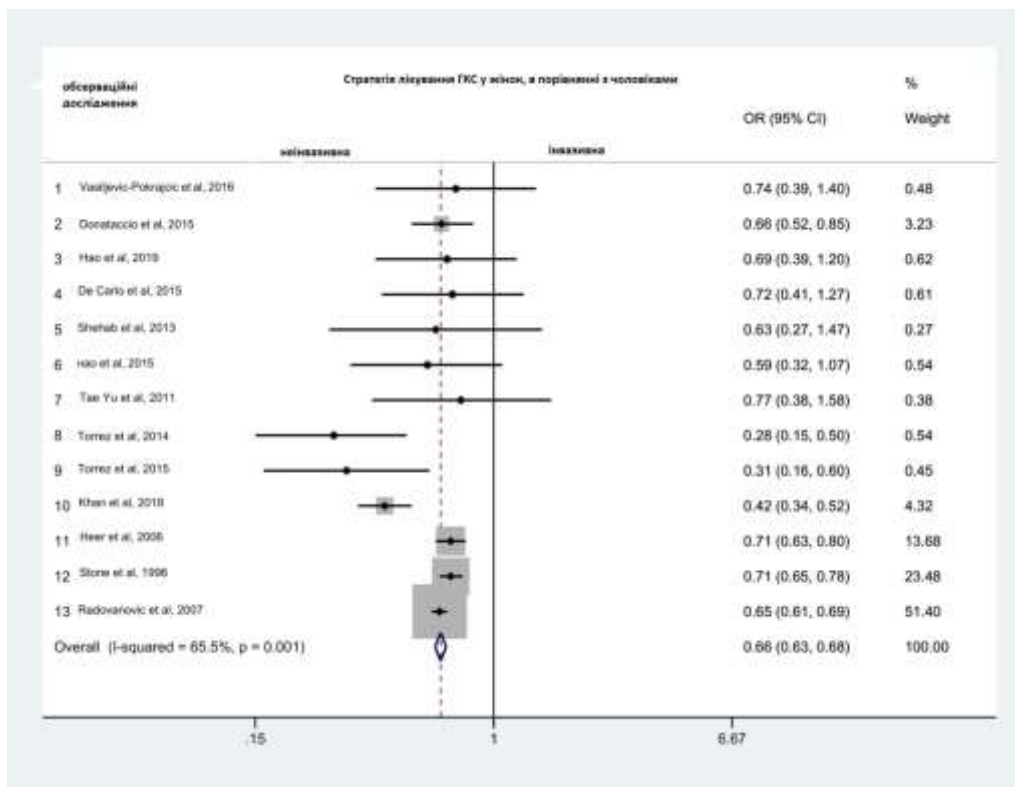


Рисунок 1.4 – Форест-діаграма зведених результатів відібраних обсерваційних досліджень

Багатофакторний аналіз показав, що жіноча стать була одним із факторів, асоційованих з невиконанням ПКВ (OR 1.40, 95 % CI: 1.22–1.61, $p < 0.001$). Варто зазначити, що молоді жінки мали найвищий ризик неотримання доказового лікування ГІМ, незалежно від тяжкості захворювання та часу від початку симптомів до приїзду в лікарню [14].

7390 пацієнтів з діагнозом ГКС, було включено до багатонаціонального реєстру Gulf RACE-2 [15]. У даному дослідженні оцінювали лікувальні стратегії ГКС та смертність пацієнтів протягом першого місяця та 1-го року після події. За даними реєстру, жінки з ГКС загалом були старші, ніж чоловіки та мали більше супутніх захворювань, таких як артеріальна гіпертензія (АГ), цукровий діабет (ЦД) та дисліпідемія. Пацієнтів жіночої статі з ГКС значно рідше скеровували на інвазивне дослідження (коронарну ангіографію: 27.0 % vs. 34.0 %; $p = 0.001$) та лікування ГКС (перкутанно-коронарне втручання: 10.5 % vs. 15.6 %; $p = 0.001$ та реперфузійну терапію: 6.9 % vs. 20.2 %; $p = 0.001$) ніж пацієнтів чоловічої статі. Більше того, жінки рідше отримували вторинну профілактику повторних серцево-судинних подій при виписці з лікарні (статици, антитромботичні препарати, бета-блокатори, інгібітори АПФ).

Смертність після ГКС була вищою у жінок не лише протягом першого місяця після події (11 % vs. 7.4 %, $p < 0.001$), а й після одного року (17.3 % vs. 11.4 %, $p < 0.001$). За думкою авторів, жінки продемонстрували гірше виживання з ряду причин. По-перше, пацієнтки з ГКС були старшими та мали більше супутніх захворювань, ніж пацієнти з таким діагнозом. По-друге, гендерні відмінності у менеджменті ГКС у реальній клінічній практиці суттєво вплинув на ближній та віддалений прогноз пацієток [15].

De Carlo M. et al. у своїй науковій роботі досліджували гендерні відмінності у стратегії лікування ГКС без елевації сегмента ST (non-STEMI) та прогнозі пацієнтів віком від 75-ти років. Було проведено аналіз даних 645 пацієнтів з Italian Elderly ACS Study. Згідно з результатами, жінкам похилого віку було проведено менше коронарних реваскуляризацій ніж чоловікам

такого ж віку (37.2 % vs. 45.0 %; $p= 0.04$). Разом з тим, у цій науковій роботі була продемонстрована разюча різниця у виживанні між групою пацієнток, яким було проведено інвазивне лікування ГКС та групою пацієнток, яких лікували консервативно. Жінки, які не отримали коронарну реваскуляризацію мали у 3 рази вищий рівень госпітальної смертності (8.5 % vs. 2.7 %; $p= 0.05$) та смертності протягом 1-го року (21.6 % vs. 8.1 %; $p= 0.002$) [13].

В той час як більшість наукових джерел свідчать про те, що жінки тією чи іншою мірою недоотримують доказове лікування ГКС, не має єдиної думки щодо впливу інвазивної стратегії на прогноз пацієнтів.

Yu J. et al. обстежили 6 636 пацієнтів, що відвідали 72 корейські лікарні у 2007-2008 рр. Подібно як у вищезгаданих дослідженнях, жінки були старші та мали більше супутніх захворювань. Автори також вказали, що час від початку симптомів до приїзду в лікарню був довшим у жінок, ніж у чоловіків [11.44 (18.19) vs. 8.26 (14.89), $p<0.001$]. За результатами цього дослідження, жінкам було проведено менше реваскуляризацій: БАП і стентування, АКШ, тромболізис (79.4 % vs. 83.3 % men, $p<0.001$). Тим не менше, не було суттєвої різниці у частоті серцево-судинних подій (кардіоваскулярна смерть, повторний ГІМ, інсульт, стенокардія) [16].

Anand S.S. et al. провели аналіз результатів рандомізованого дослідження CURE trial в якому оцінювали роль клопідогрелю у запобіганні повторних серцево-судинних подій у хворих після нестабільної стенокардії. У дослідженні взяли участь 4,836 жінок та 7,726 чоловіків з ГКС. Як і у попередніх дослідженнях, жінки були значно рідше скеровані на проходження коронарної ангіографії, коронарної ангіопластики та стентування, а також аорто-коронарного шунтування, порівняно з чоловіками (47.6 % vs. 60.5 %; $p< 0.0001$) [18].

Результати дослідження показали, що первинна кінцева точка (серцево-судинна смерть, ГІМ, інсульт) суттєво не відрізнялась у жінок та чоловіків (9.8 % vs. 10.9 %; $p=0.04$), проте у жінок значно частіше розвивалась

рефрактерна стенокардія, з якою вони були повторно госпіталізовані (16.6 % vs. 13.9 %; $p= 0.0001$). Автори статті наголошують, що усі жінки високого ризику повинні отримувати оптимальне інвазивне лікування ГКС, коли на це є покази [18].

Масштабне рандомізоване дослідження High-STEACS було проведено на базі 10-ти шотландських лікарень та залучило 48 272 пацієнтів, з яких 47 % припадало на жінок. У ході дослідження оцінювали доцільність та специфічність застосування високочутливого тропоніну-I у діагностиці ГКС з урахуванням гендерних відмінностей. Згідно з результатами, Ця методика була високо специфічною для пацієнтів жіночої статі і дозволила виявити гостре пошкодження міокарда додатково у 42 % жінок та 6 % чоловіків. Аналіз даних пацієнтів показав, що жінки з гострим пошкодженням міокарда у меншій мірі отримували реваскуляризаційну терапію (15 % vs. 34 %), а також подвійну антиагрегантну терапію (26 % vs. 43 %), статинотерапію (16 % vs. 26 %), або ж іншу терапію, рекомендовану для вторинної профілактики повторних серцево-судинних подій ($p < 0.001$ для всіх). Тим не менше, дослідження не показало суттєвих гендерних відмінностей у прогнозі пацієнтів. Повторний інфаркт міокарда та серцево-судинна смерть мала місце у 17 % жінок та 15 % чоловіків [19].

Протягом останніх десятиліть з'явилося чимало нових методів діагностики та лікування ГКС. Особливо це стосується інвазивних методик лікування, таких як балонна ангіопластика та стентування коронарних артерій, які, за умови вчасного виконання, дозволяють запобігти масивному ураженню серцевого м'яза, зменшити площу некротизованого міокарда і, як наслідок, кількість рубцевої тканини в ньому. Проте, не зважаючи на широку доступність катетерного лікування у розвинених країнах, жінки все-одно знаходяться в зоні ризику щодо недоотримання доказового лікування ГКС. Тому перед світовою спільнотою кардіологів постає питання: чому має місце така гендерна різниця?

Чимало авторів торкалися цього питання у своїх наукових роботах та аналізували різні аспекти, що тим чи іншим чином впливали на вибір лікувальної стратегії у жінок з ГКС. Таким чином науковці виділили кілька основних можливих причин переваги консервативної стратегії менеджменту ГКС у жінок над інвазивною.

По-перше, жінки, що надходять до лікарні з підозрою на гостру оклюзію коронарних артерій є переважно старшими, ніж чоловіки, та мають більше супутніх захворювань. Таким чином, загальний профіль ризику пацієнтів жіночої статі є більш несприятливим, ніж чоловічої, що може вплинути на рішення лікаря щодо більш радикальної стратегії [23]. По-друге, відносно атипова симптоматична картина ГКС у жінок створює труднощі у диференціальній діагностиці цього синдрому, що, у свою чергу, сприяє затримці у постановці діагнозу та перевищенню рекомендованих часових коридорів для ПКВ [24].

Варто зазначити, що, хоча жінки схильні недооцінювати серйозність свого стану та часто нездатні розпізнати симптоми ГКС, вони загалом краще дотримуються лікарських рекомендацій та більш рішуче погоджуються на коронарографію та стентування в умовах стаціонару, ніж чоловіки [22].

Саме тому можна припустити, що грамотна соціальна та освітня робота із жіночою половиною населення дозволить зменшити рівень затримок на догоспітальному рівні та зменшити рівень смертності пацієнок з ГКС.

1.5 Гендерні відмінності у короткотривалому прогнозі пацієнтів з гострим коронарним синдромом (обсерваційні дослідження)

1.5.1 Госпітальна смертність

Ми провели мета-аналіз дев'яти обсерваційних досліджень, що сумарно залучили 321,038 чоловіків та 186,663 жінок з діагностованим ГКС. Зведений аналіз досліджень, що представляли нескореговані дані показав, що

жінки мають у півтори рази вищу госпітальну смертність ніж чоловіки з тим самим діагнозом (OR 1,56, 95% CI: 1,53-1,59), (рис. 1.5).

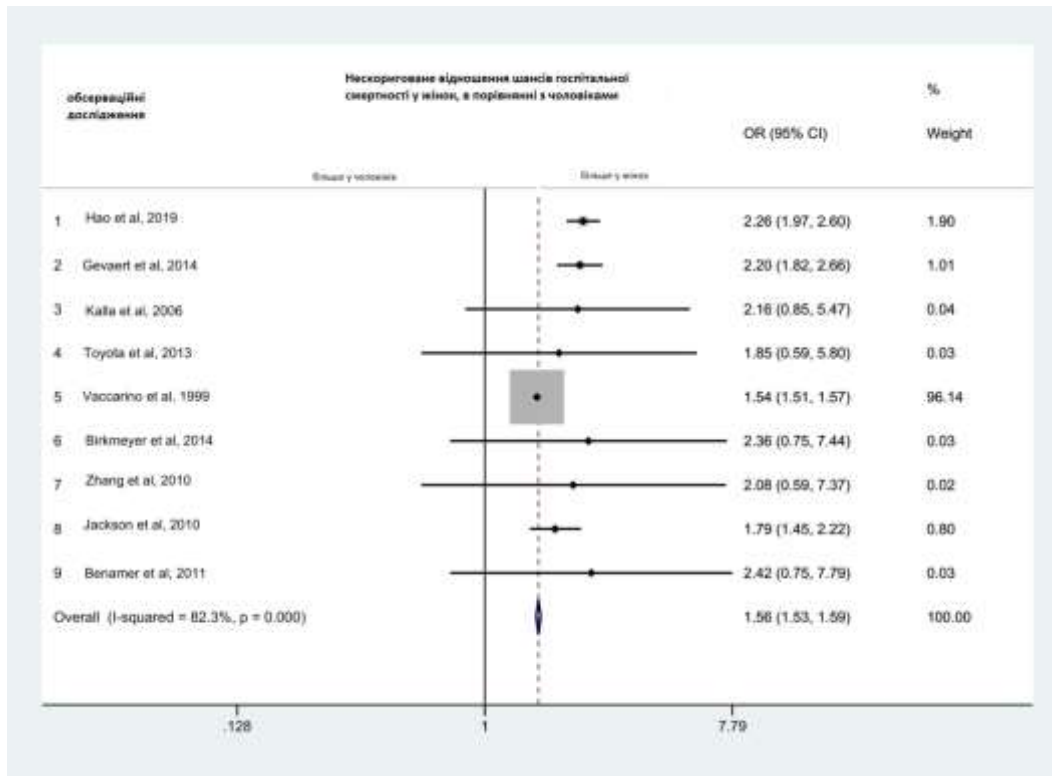


Рисунок 1.5 – Зведений аналіз досліджень, що представляли нескореговані дані

Мета-аналіз скорегованих даних десяти обсерваційних досліджень показав, що жінки мають вище скореговане відношення шансів госпітальної смертності після перенесеного ГКС (aOR 1.19, 95 % CI:1.17-1.20), проте гендерна різниця була менш помітною (рис. 1.6).

Vasiljevic-Pokrajcic Z. et al. у своїй науковій статті оцінили вплив гендерних та вікових відмінностей на прогноз пацієнтів після ГКС. У дослідженні взяли участь 5140 пацієнтів (2876 з них віком до 65-ти років і 2294 віком більше 65-ти років). Подібно як і у попередніх дослідженнях, жінки у доліжуваній когорті були старшими за чоловіків. Автори також зазначили, що жінки, порівняно з чоловіками, рідше отримували інвазивне лікування ГКС. Така гендерна різниця була значимою і в групі молодих

пацієнтів (21.7 % vs. 15.8 %) і в групі старших за віком пацієнтів (35.2 % vs. 29.6 %). Що стосується прогнозу, то він був гіршим для жінок, особливо молодого віку. Згідно з результатами дослідження, жінки, віком до 65-ти років з підтвердженим діагнозом STEMI мали вище скореговане відношення шансів госпітальної смертності, ніж чоловіки того ж віку з таким діагнозом (aOR 1.52, 95 % CI: 1.01-2.29). У групі старших пацієнтів, суттєвої різниці у показниках госпітальної смертності між статями виявлено не було (aOR 1.10, 95 % CI: 0.87-1.41) [25].

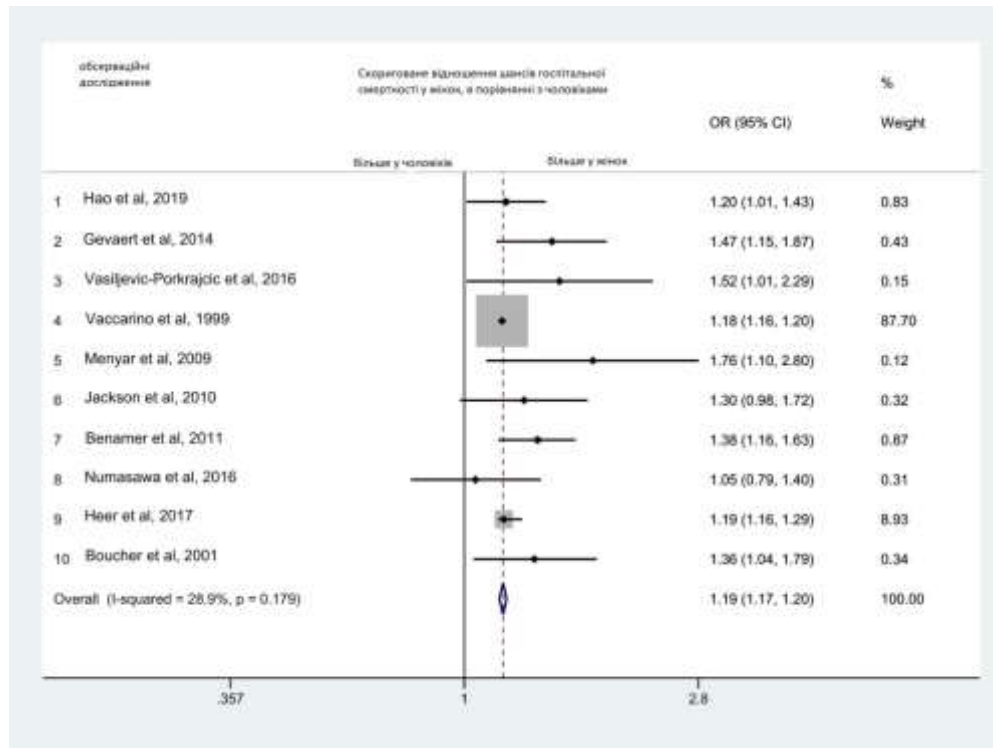


Рисунок 1.6 – Мета-аналіз скорегованих даних

Масштабне дослідження було проведено на базі реєстру Американської Асоціації Кардіологів та Китайської Асоціації Кардіологів в рамках проекту CCC-ACS, що включив дані 82 196 пацієнтів із 192 лікарень Китаю з підтвердженим діагнозом ГКС. Нао Y. et al. у своїй статті зробили детальний аналіз цього дослідження з метою виявлення гендерних відмінностей у менеджменті ГКС та прогнозі хворих після ГКС. Автори зробили висновок,

що жінки, які були достовірними кандидатами для отримання доказового лікування, не завжди отримували його. Те ж саме стосувалось і вторинної профілактики повторних ішемічних подій, а саме: подвійної антитромбоцитарної терапії, статинотерапії, призначення іАПФ/БРА, тощо. Нескореговане відношення шансів госпітальної смертності у жінок з STEMI було більш ніж удвічі більше, порівняно з чоловіками (OR 2.26, 95 % CI: 1.97, 2.60, <0.001). Проте, після багатофакторного аналізу з урахуванням віку, часу з моменту початку симптомів, наявності медичного страхування, гострої серцевої недостатності при поступленні, показників частоти серцевих скорочень та артеріального тиску, супутніх захворювань, таких як ішемічна хвороба серця (ІХС), хронічна хвороба нирок (ХХН), ЦД, куріння, гендерна різниця в показниках госпітальної смертності була менш вагомою (aOR 1.20, 95 % CI: 1.01, 1.43, $p < 0.035$). Більше того, після подальшого врахування таких факторів, як подвійна антитромбоцитарна терапія в навантажувальних дозах по прибутті пацієнтів до лікарні, вчасно виконаний тромболізис чи ПКВ, спостерігалась ще менша різниця у показниках летальності пацієнтів (aOR 1.18, 95 % CI: 1.00, 1.41, $p < 0.057$). Саме тому автори наукової статті зробили висновок, що така виражена різниця у смертності між статями була зумовлена, в першу чергу, різними підходами до лікування ГКС у жінок та чоловіків, затримками у наданні медичної допомоги у жінок, а також загалом більш несприятливим профілем ризику у пацієнтів жіночої статі. Автори статті наголошують на необхідності покращення якості надання медичної допомоги жінкам з ГКС та припускають, що це може суттєво покращити загальний прогноз пацієток після ГКС [26].

Ще одне важливе проспективне обсерваційне дослідження Belgian STEMI Registry було проведено з 2007-2011 роки та включила 8 073 пацієнтів із ГІМ, яким було проведено ПКВ. Жінок, які взяли участь у дослідженні було значно менше ніж чоловіків (1,920 [23.8 %] vs. 6,153 [76.2 %]). Згідно з результатами, жінки мали значно вище нескореговане відношення шансів

госпітальної смертності ніж чоловіки (OR 2.2, 95 % CI 1.82-2.66, $p < 0.001$). При багатофакторному аналізі з урахуванням віку та ризику ТІМІ, жінки все одно мали вищий ризик смертності (OR 1.47; 95 % CI: 1.15 to 1.87, $p = 0.002$).

Виникає питання, чому жінки після ПКВ все одно демонструють вищі показники смертності? І чи є жіноча стать незалежним предиктором несприятливого прогнозу після ГКС? Gevaert S.A. et al. спробували обговорити дані питання у своїй статті [102]. За думкою авторів, гендерна різниця у госпітальній смертності зумовлена різними причинами. Кілька з них, такі як старший вік та переважання важких супутніх захворювань у пацієнтів жіночої статі, а також затримки в госпіталізації та, як наслідок, більша тривалість ішемії міокарда були згадані раніше. Проте, у цій статті було обговорено моменти, яких рідко торкались у подібних наукових роботах. Наприклад, парадокс ожиріння та його гендер-залежний вплив на прогноз у пацієнтів з ГІМ. Згідно з результатами, жінки мали нижчу вагу ніж чоловіки, а звідси і меншу площу поверхні тіла, що не лише підвищувало ризик кровотеч після ПКВ, а також корелювало з вищою смертністю. Крім цього, у статті визначили предикторну цінність показників шкали ризику ТІМІ для обох статей. Як відомо, Ця шкала широко застосовується для оцінки ризику смерті чи ГІМ протягом найближчих 2-х тижнів. Результати дослідження показали, що жінки мали в загальному вищі ризики ТІМІ, ніж чоловіки. Разом з тим, показники шкали ризику ТІМІ були однаково ефективними у прогнозуванні несприятливих серцево-судинних подій після ГІМ у чоловіків та жінок.

Toyota T. et al. у своїй науковій статті представили результати дослідження CREDO-Kyoto, до якого ввійшли 1197 жінок та 3182 чоловіків, що отримали ПКВ з приводу ГІМ. Згідно з результатами, жінки були старші та мали більш значущі затримки інтервалу “симптоми-балон”. Контрольну коронарографію жінкам проводили рідше ніж чоловікам. Госпітальна смертність була вищою у жінок (8.7 % vs. 4.9 %, $P < 0.001$). Причинами вищої

смертності у жінок, за думкою авторів, є старший вік, більше супутніх захворювань та перевищення рекомендованих часових коридорів для реперфузії. Також у статті зазначено, що менший діаметр коронарних артерій у жінок нерідко є причиною рестенозу, саме тому жінки можуть мати більше користі від використання стентів із медикаментозним покриттям [27].

1.5.2 Гендерні відмінності у короткотривалому прогнозі пацієнтів з гострим коронарним синдромом (30-денна смертність пацієнтів з гострим коронарним синдромом)

Для мета-аналізу було відібрано сім обсерваційних досліджень, що повідомляли про 30-денну смертність пацієнтів з ГКС. Зведений аналіз нескоригованих даних 8373 чоловіків та 2729 жінок показав, що жінки мали значно вищі показники смертності ніж чоловіки (OR 1.71, 95 % CI: 1,22-2,4), (рис. 1.7). Проте, після врахування віку пацієнтів, супутніх захворювань, затримок у лікуванні, жіноча стать не була незалежним предиктором несприятливого 30-денного прогнозу (OR 1,18, 95 %: 1,12-1,24), (рис. 1.8).

Bugiardini R. et al. провели клінічне дослідження за участю 6022 пацієнтів із STEMI, у якому досліджували залежність між часом затримки у лікуванні та 30-денною смертністю пацієнтів [28]. Згідно з отриманими результатами, жінки демонстрували значно вищу кориговану смертність протягом 30-ти днів після ГІМ ніж чоловіки (OR: 1.58; 95 % CI, 1.27-1.97) навіть після врахування віку та супутніх захворювань. Проте, у групі пацієнтів з незначною затримкою госпіталізації з моменту появи симптомів (<1 год), смертність у чоловіків та жінок була однаковою (OR: 0.77; 95 % CI, 0.29-2.02).

Саме тому, автори зробили висновки, що жінки демонструють вищі показники 30-денної смертності через суттєві затримки у госпіталізації. Більше того, жінки є більш вразливими до тривалої нелікованої ішемії міокарда ніж чоловіки, що підтверджує важливість вчасної діагностики та лікування жінок з ГІМ [28].

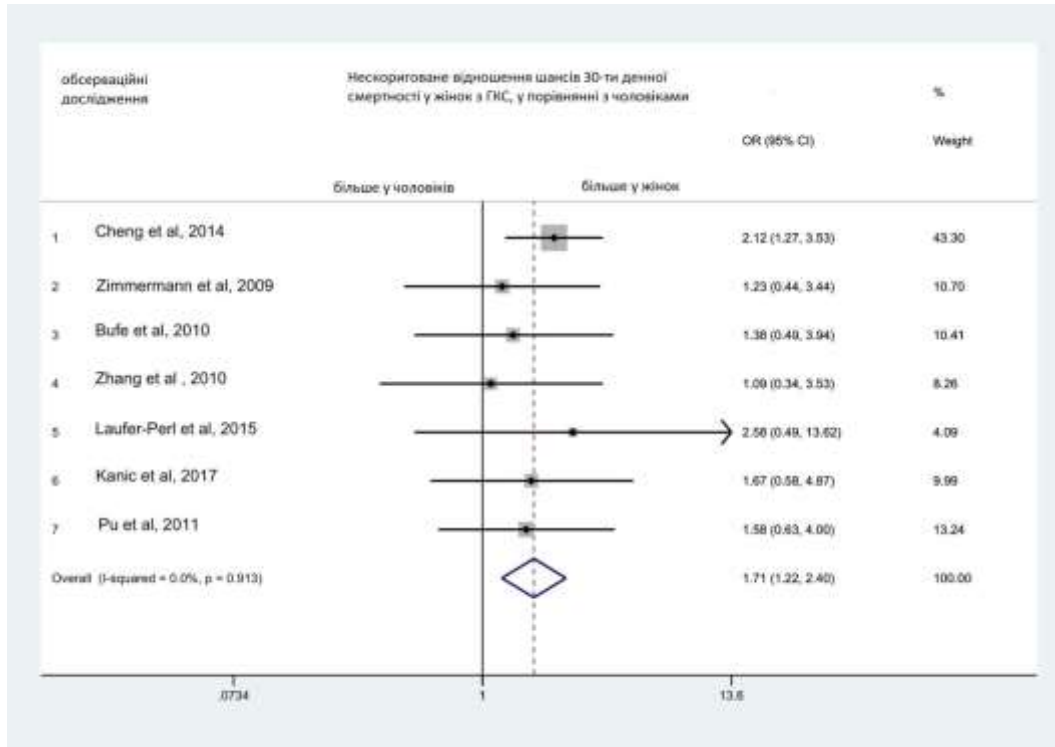


Рисунок 1.7 – Зведений аналіз нескоригованих даних

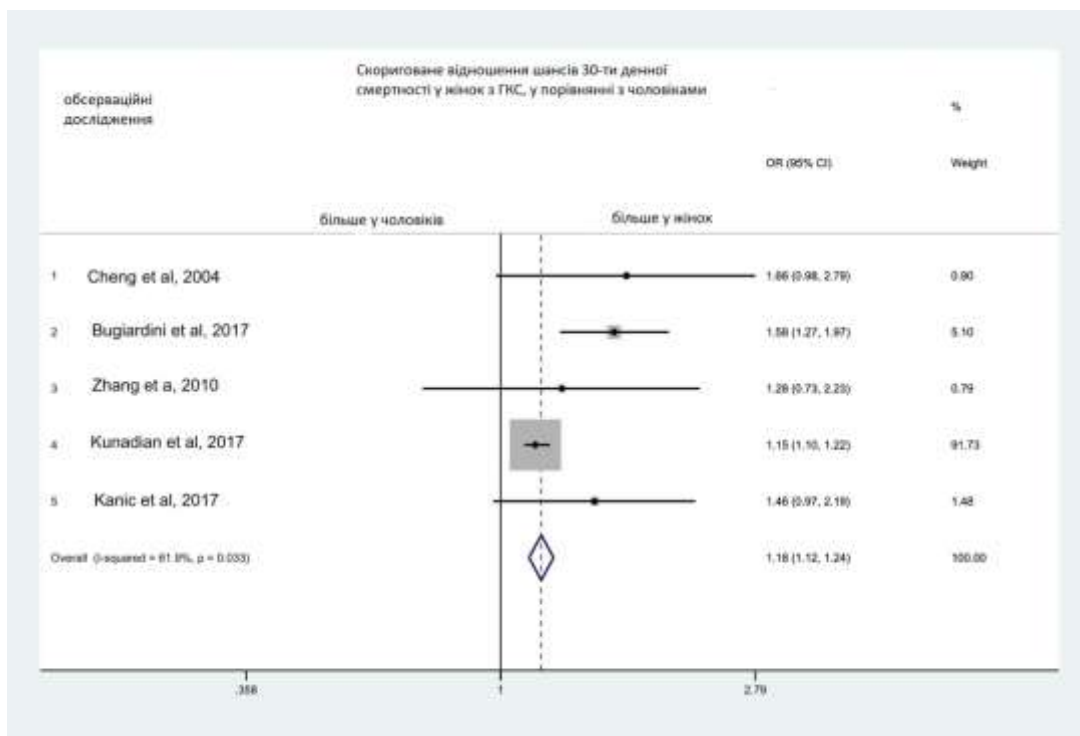


Рисунок 1.8 – Скориговані дані 30-ти денної смертності у жінок з ГКС, порівняно з чоловіками

Zhang Q. et al. проаналізували дані реєстру Shanghai Acute Coronary Event (SACE), у якому взяли участь 1574 чоловіків та 468 жінок. Метою дослідження було з'ясувати, чи однаково користь приносить імплантація покритих стентів при ГІМ із елевацією сегмента ST представникам обох статей. Подібно як і у попередніх дослідженнях, жінки мали більше супутніх захворювань, таких як гіперліпідемія, артеріальна гіпертензія та цукровий діабет. Після імплантації покритих стентів (sirolimus-eluting stents) 30-денна смертність у жінок була несуттєво вищою ніж у чоловіків (OR = 1.28, 95 % CI of 0.73 to 2.23, P = 0.38). Такі результати дозволили припустити, що, не зважаючи на вищі вхідні ризики та загалом більш обтяжений кардіоваскулярний профіль у жінок, вони однаково з чоловіками виграють від лікування стентами з медикаментозним покриттям у порівнянні з непокритими стентами [29].

Ще одне дослідження було проведено з 1993-2002 рр. За участю 1032 пацієнтів. Варто зазначити, що жінки склали значно меншу частину когорти (15.3 %), порівняно з чоловіками (84.7 %). Cheng et al. представили наукову роботу, у якій описали гендерні особливості у клінічній презентації ГІМ та прогнозі після ПКВ. За даними статті, жінки були старші за чоловіків, мали більше коморбідних патологій, частіше презентували повну АВ блокаду та ГІМ правого шлуночка. Час від початку симптомів до реперфузії теж був довшим у жінок. Вони також мали вдвічі більші нескориговані показники 30-денної смертності, у порівнянні з чоловіками (OR 2.12, 95 % CI: 1.27-3.53). Після врахування віку пацієнтів, різниця стала менш помітною (OR 1.66, 95 % CI: 0.98-2.79), а після багатофакторного аналізу з урахуванням коморбідності- зовсім зникла (OR 1.06, 95 % CI: 0.53-2.14). Отже, автори зробили висновок, що причиною гендерних відмінностей у показниках 30-денної смертності у цій когорті послужив більше обтяжений кардіоваскулярний профіль пацієнок [30].

1.6 Гендерні відмінності у короткотривалому прогнозі пацієнтів з гострим коронарним синдромом (рандомізовані дослідження)

Для мета-аналізу гендерних відмінностей у наближеному прогнозі пацієнтів з ГКС було відібрано сім рандомізованих досліджень за участю 11,734 жінок та 32,755 чоловіків. Зведений аналіз показав, що жінки мали майже втричі більші нескориговані ризики смертності ніж чоловіки (OR 2,74, 95 % CI: 2,48-3,02). Форест-діаграма результатів вибраних досліджень зображена на рис. 1.9.

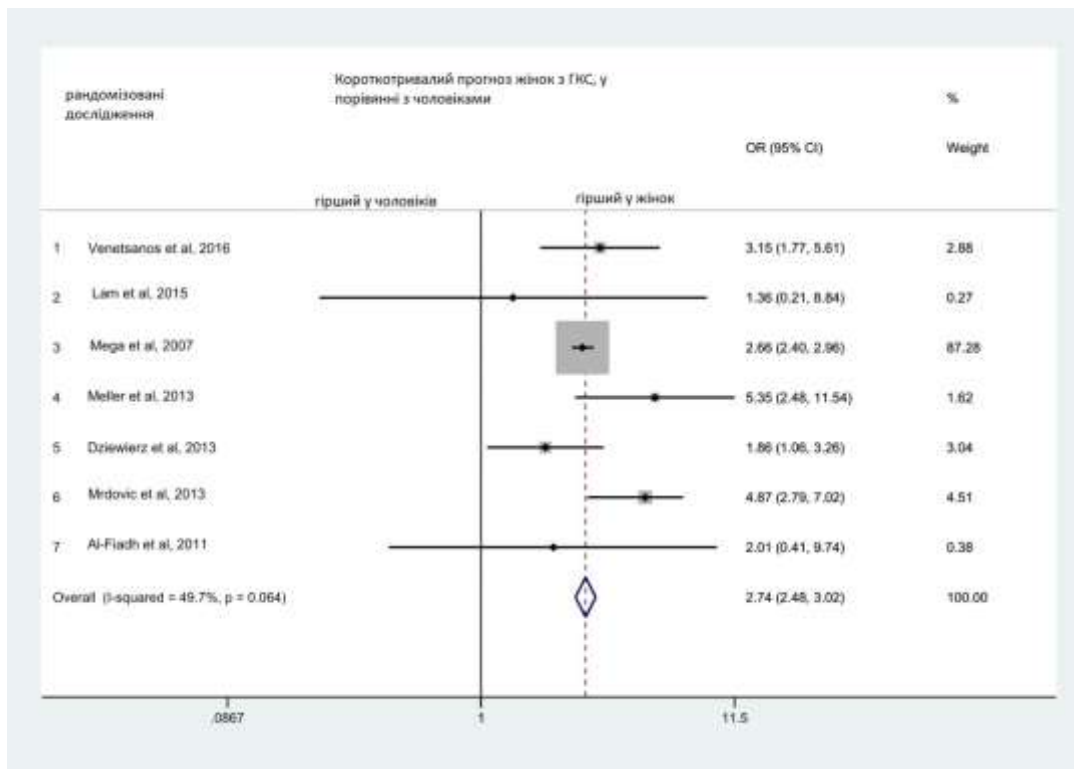


Рисунок 1.9 – Короткотривалий прогноз жінок з ГКС, порівняно з чоловіками

Mega J.L. et al. у своїй науковій роботі представили результати рандомізованого дослідження EXTRACT-TIMI 25, в ході якого досліджували ефективність низькомолекулярного гепарину порівняно з нефракціонованим гепарином як ад'ювантної терапії до фібринолізу у хворих з STEMI. У дослідженні взяло участь 15, 696 чоловіків та 4783 жінок [67]. Нескориговане

відношення шансів 30-денної смертності було майже втричі вище у жінок (OR 2.66, 95 % CI; 2.40-2.96).

При багатофакторному аналізі з урахуванням віку, фібринолітичної терапії, реваскуляризації та ризику за шкалою ТІМІ гендерна різниця у короткотривалому прогнозі стала менш помітною (OR 1.25, 95 % CI: 1.08-1.46). Ризик смерті та нефатального гострого інфаркту міокарда був нижчий у групі жінок, а яких застосовували еноксапарин, а не нефракціонований гепарин (15.4 % vs. 18.3 %; P=0.007). Разом з тим, ризик масивних кровотеч був вищим у жінок у групі еноксапарину (2.3 % vs. 1.4 %; P=0.022). Загалом, ризик смерті, повторного інфаркту міокарда та кровотеч був нижчий у групі еноксапарину. При цьому, у жінок зменшення загального ризику при використанні еноксапарину було більш суттєве (2.6 %, p=0.02), в порівнянні з чоловіками (1.6 %, p=0.001) [31].

Не зважаючи на те, що більшість досліджень не визнало жіночу стать безпосереднім предиктором несприятливих подій, рандомізоване дослідження ATLANTIC представило протилежні результати. За результатами дослідження, жінки мали втричі більший ризик смерті з усіх причин протягом 30-днів після ГІМ (HR 3.13, 95 % CI: 1.78-5.51). Багатофакторний аналіз також ідентифікував жіночу стать як предиктор несприятливого прогнозу (HR 2.08, 95 % CI: 1.03- 4.20). Жінки мали вищий нескорегований ризик кровотеч різного ступеня. Проте, при врахування різних коваріат, жіноча стать не була незалежним предиктором кровотеч [32].

1.6.1 Гендерні відмінності у довготривалому прогнозі пацієнтів з гострим коронарним синдромом (>1 року)

Сім обсерваційних (n=25,438 чоловіків та 8753 жінок) досліджень було відібрано для мета-аналізу гендерних відмінностей у віддаленому прогнозі пацієнтів з ГКС. Зведений аналіз даних показав, що жінки мали вище

нескореговане відношення шансів смерті з усіх причин (OR 1,4 [1,3-1,5], $I^2=63,1\%$, $p=0,012$), порівняно з чоловіками (рис. 1.10). Мета-аналіз чотирьох рандомізованих досліджень ($n=19,574$) представив схожі результати (OR 1,41, 95 % CI: 1,31-1,52), (рис. 1.11). Проте, після врахування різних коваріат, гендерна відмінність у віддаленому прогнозі зникла (OR 0,94, 95 % CI: 0,92-0,97), (рис. 1.12).

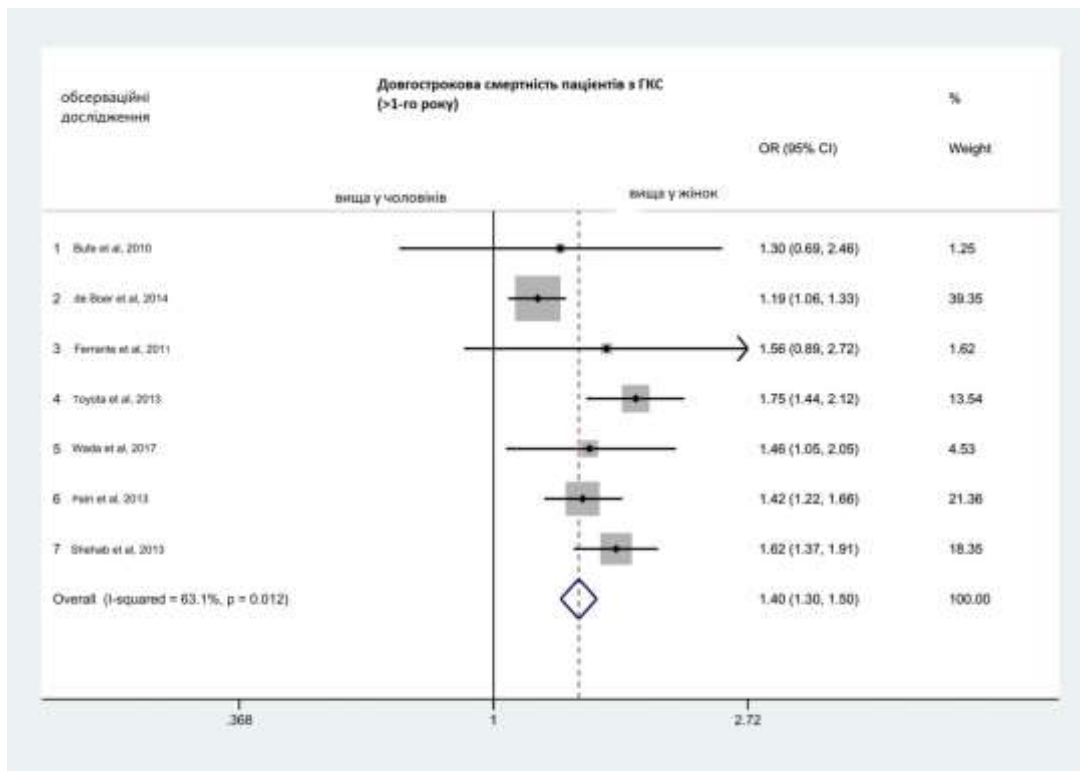


Рисунок 1.10 – Довгострокова смертність пацієнтів з ГКС

У рандомізованому дослідженні OAT (Occluded Artery Trial) взяли участь 1717 чоловіків та 484 жінок, що перенесли ГІМ (>24 год). Пацієнтів рандомізовували до ПКВ інфаркт-залежної артерії або до консервативного лікування. Первинною кінцевою точкою була смерть з усіх причин, повторний ГІМ або СН (NYHA IV). Результати дослідження показали, що жінки частіше мали ураження лівої передньої низхідної артерії та частіше презентували з набряком легень.

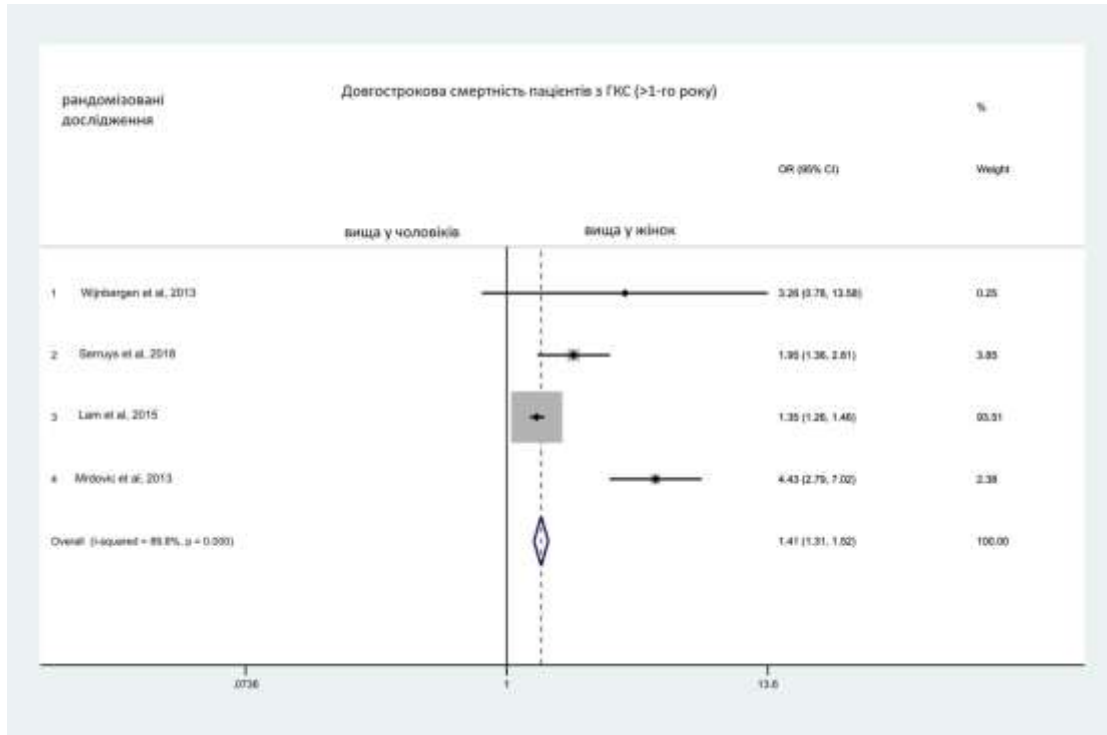


Рисунок 1.11 – Довгострокова смертність пацієнтів з ГКС (> 1-го року)

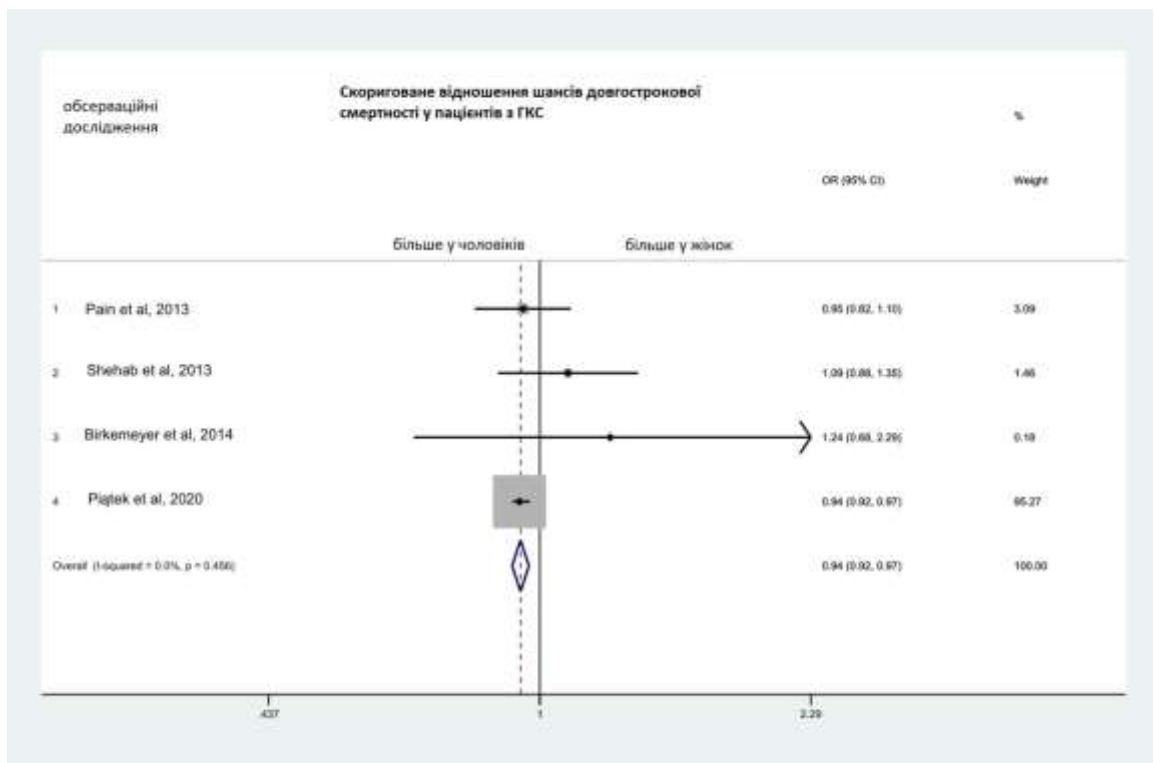


Рисунок 1.12 – Скориговане відношення шансів довгострокової смертності у пацієнтів з ГКС

Первинна кінцева точка була частіше підтверджена у жінок HR (27.1 vs. 21.3, 1.48, $p=0.0002$). Жінки мали вищий ризик смерті з усіх причин (18.2 vs. 14.5; HR 1.50; $p=0.001$) та серцевої недостатності (NYHA IV) (HR 2.53, 99 % CI 1.51–4.23; $p<0.001$), але не повторного інфаркту міокарда (HR 1.12, $p=0.57$).

Багатофакторний аналіз виявив виражену кореляцію віку та первинних кінцевих точок (HR 1.26, 99 % CI 0.95–1.68, $p=0.03$). Жіноча стать не була незалежним предиктором первинної кінцевої точки (HR 1.19, 99 % CI 0.89–1.58, $p=0.12$) після врахування коваріат, проте стала значущим предиктором розвитку важкої серцевої недостатності (HR 1.66, $p=0.02$). У дослідженні спостерігали тренд щодо більш успішного ПКВ у жінок (91.6 % vs. 86.3 %, $p=0.03$) [33].

Lam C. S. et al. у своїй статті проаналізували взаємозв'язок статі та віддаленого прогнозу пацієнтів з перенесеним ГІМ на основі результатів рандомізованого дослідження VALIANT [31]. У ньому взяло участь 4570 жінок та 10133 чоловіків, які були під спостереженням 24 місяці після події. Згідно з результатами, у жінок частіше розвивалась гостра серцева недостатність (ГСН) III-IV (Killip) та постінфарктна стенокардія. Смертність від усіх причин була однаковою у представників обох статей, проте жінки мали дещо більший скоригований композитний ризик віддаленої кардіоваскулярної смерті, повторного ГІМ, інсульту та раптової-серцевої смерті з успішною реанімацією (1.15; 95 % CI: 1.06–1.24, $P=0.001$). Варто зазначити, що сукупний ризик у жінок протягом 1 року після ГІМ був вищим за рахунок серцевої недостатності (HR 1.36; 95 % CI 1.22–1.52; $P<0.001$), що після врахування різних коваріат залишилась незалежно асоційованою з жіночою статтю.

Bufe A. et al. вивчали віддалений прогноз (7-річний) пацієнтів з ГІМ після ПКВ. У даному дослідженні, як і у багатьох попередніх, час від початку симптомів до реперфузії був довшим у жінок. Щодо віддаленого прогнозу

після ПКВ, то він був практично однаковим у жіночої та чоловічої статі (12.1 % vs. 9.6 %). Багатофакторний аналіз не виявив жіночу стать безпосереднім предиктором несприятливого прогнозу. У висновку автори наголошують, що ПКВ мало виражений позитивний ефект на віддалений прогноз у жіночої статі і повинно бути методом вибору у лікуванні ГІМ з елевацією сегмента ST у жінок [35].

Результати великого когортного дослідження 11 931 пацієнтів, що отримали ПКВ з різних причин були неоднозначні. Смертність протягом 1-го року після втручання з приводу ГІМ з елевацією сегмента ST була вищою у жінок (15.1 % vs. 9.3 %). Те ж стосувалось і 4-річного прогнозу: (21.6 % vs. 15.0 %, aHR 1.30, 95 % CI: 1.10-1.53). Однак, не було суттєвих гендерних відмінностей у смертності пацієнтів з ГКС без елевації сегмента ST та стабільною стенокардією напруження (0.85 and 95 % CI 0.68-1.08) [34].

Rain T. E. et al. проаналізували дані 7304 пацієнтів з ГКС, представлені Британським Офісом Національної Статистики за 3 роки. Жінки були старшими за чоловіків та частіше мали супутній цукровий діабет. Рівень віддаленої смертності з усіх причин був вищим у жінок з ГКС без елевації сегмента ST (OR 1.26, P=0.009) та STEMI (OR 1.625, P<0.001) [36]. Проте, після коригування даних з урахуванням різних факторів, жіноча стать не була незалежно асоційована з вищим ризиком смерті у жодній групі: ГКС без елевації ST (OR 0.954, P=0.603); STEMI: OR 1.081, P=0.567) [36].

Практично всі наукові дослідження повідомляли, що жінки були старшими та мали більше супутніх захворювань, таких як гіпертонічна хвороба, цукровий діабет, хронічна серцева недостатність та дисліпідемія. Безумовно, обтяжений кардіо-васкулярний профіль жінок з ГКС може бути причиною вищої смертності порівняно з чоловіками. Це також може змусити лікаря сумніватись у доцільності проведення ПКВ таким пацієнтам через страх можливих ускладнень.

Виражений вплив на довготривалий прогноз пацієнтів з ГКС мали такі фактори як: фібриляція передсердь, кардіогенний шок при поступленні та багатосудинне ураження. На прогноз також негативно впливали лейкоцитемія ($>11 \times 10^9/\text{л}$), гостра ниркова недостатність, анемія та гіперглікемія.

Натомість, жіноча стать не стала незалежним предиктором несприятливого прогнозу у більшості наукових досліджень. Не зважаючи на те, що жінки, в порівнянні з чоловіками, мали вищі нескориговані ризики смерті з усіх причин, після багатофакторного аналізу різниця не була статистично значущою.

Така виражена відмінність у нескоригованих та скоригованих показниках смертності жінок з ГКС свідчить про необхідність виявлення та модифікації факторів, що впливають на прогноз у цій когорті пацієнтів. На даний час існує дуже мало наукових праць, які б аналізували гендер-залежний вплив окремих коморбідних станів, лабораторних та інструментальних показників на прогноз у хворих з ГКС. Разом з тим, критично важливо дослідити прогностичну цінність даних факторів, адже це дозволить ідентифікувати хворих високого ризику щодо несприятливого прогнозу та оптимізувати лікувальну стратегію у таких пацієнтів.

За матеріалами розділу опубліковано наукові праці автора [119, 122].

РОЗДІЛ 2 ОБ'ЄКТ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

2.1 Клінічна характеристика обстежених пацієнтів

Метою даної наукової роботи було дослідити гендерні відмінності у клінічній презентації гострого коронарного синдрому (ГКС), лікувальній стратегії та довготривалому прогнозі хворих з ГКС (3 роки). Для цього ми провели ретроспективне когортне дослідження пацієнтів, що були госпіталізовані до блоку інтенсивної терапії спеціалізованого кардіологічного відділення Тернопільської комунальної міської лікарні № 2 (далі – ТМКЛ № 2) у 2016-2017 рр. із встановленим попереднім діагнозом “гострий коронарний синдром”. Даний діагноз був верифікований на основі скарг пацієнтів, даних ЕКГ, ЕхоКГ, кількісного визначення маркерів некрозу міокарда (тропонін Т > 0,03 нг/мл) та результатів коронароангіографії згідно з встановленими діагностичними критеріями.

Пацієнти без чітко встановленого попереднього діагнозу «гострий коронарний синдром» та вагітні жінки були **виключені**. Критеріями **виключення** також стали наявність у пацієнтів кардіоміопатії не ішемічного генезу (дилатаційної, гіпертрофічної, АКПШ, метаболічної, рестриктивної) та тяжких клапанних патологій, що суттєво впливають на прогноз (тяжкий аортальний стеноз/недостатність АК, тяжкий мітральний стеноз/недостатність МК, тяжкий стеноз трикуспідального клапана/недостатність ТК), міокардиту різного генезу та ступеня тяжкості, перикардиту (окрім епістенокардитичного).

У дослідженні взяли участь 167 пацієнтів, що були поділені на дві групи залежно від статі: 109 чоловіків (64 %) та 58 жінок (36 %).

2.1.1 Клініко-анамнестичні дані обстежених хворих

Жінки були в середньому на 10 років старші ніж чоловіки (табл. 2.1).

Таблиця 2.1 – Вікова структура когорти пацієнтів

	Група 1 (чоловіки)	Група 2 (жінки)	p-значення
Вік (роки)	59,5 ± 28,5	69,5 ± 21,5	p<0.001
Примітка. Показники наведені як абсолютні частоти (n±стандартне відхилення); p<0.05-вважалось статистично значущим.			

У структурі ГКС спостерігались суттєві гендерні відмінності. В чоловіків частіше діагностували гострий інфаркт міокарда з елевацією сегмента ST (STEMI): 55 % vs. 36 % (p=.02), а у жінок – гострий інфаркт міокарда без елевації сегмента ST (NSTEMI) та нестабільну стенокардію (вперше виниклу, прогресуючу, варіанту або ранню постінфарктну) (64 % vs. 45 %, p=.02). Структура ГКС у когорті досліджуваних пацієнтів зображена на рисунку 2.1 та 2.2.

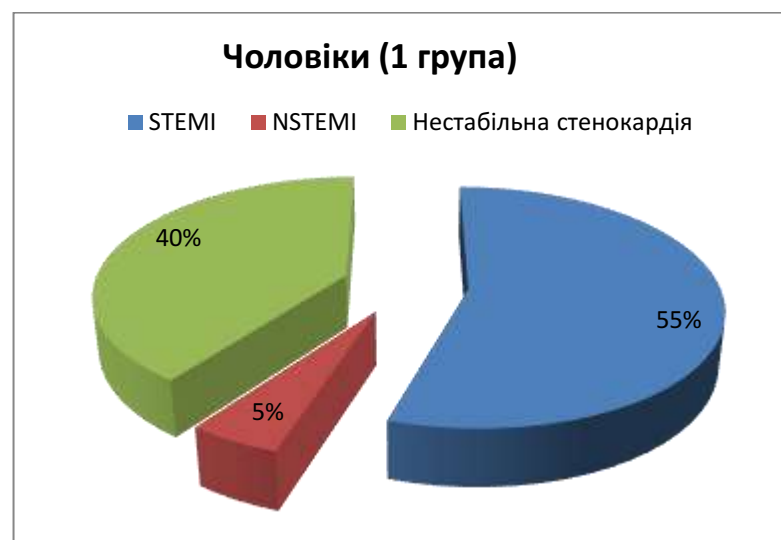


Рисунок 2.1 – Структура ГКС у досліджуваних хворих (чоловіки) (p=0.02)

Клінічна презентація ГКС була різною у представників обох статей. Чоловіки частіше відчували пекучий або тиснучий біль за грудиною, з

іrrадіацією в ліву руку чи щелепу. Жінки, на відміну від чоловіків, частіше скаржились на задишку, напади тахікардії, виражену загальну слабкість, нудоту та блювання (40% vs. 6.5%, $P < .0001$). Найчастіші скарги пацієнтів представлені на рисунку 2.3.

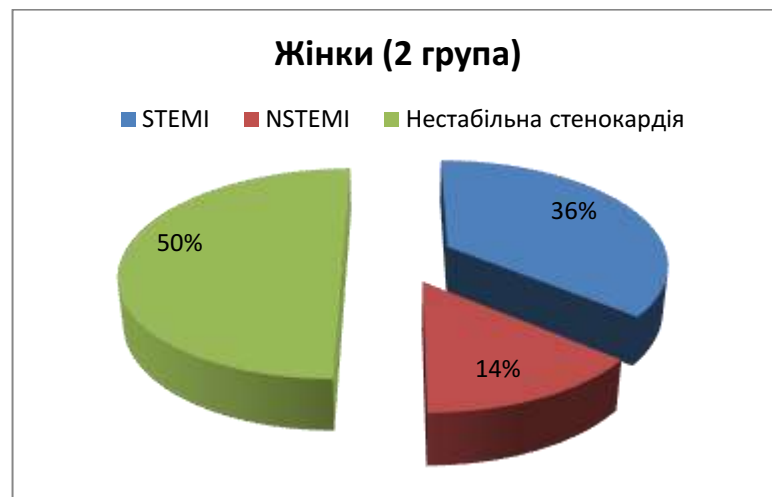


Рисунок 2.2 – Структура ГКС у досліджуваних хворих (жінки) ($p=0.02$)

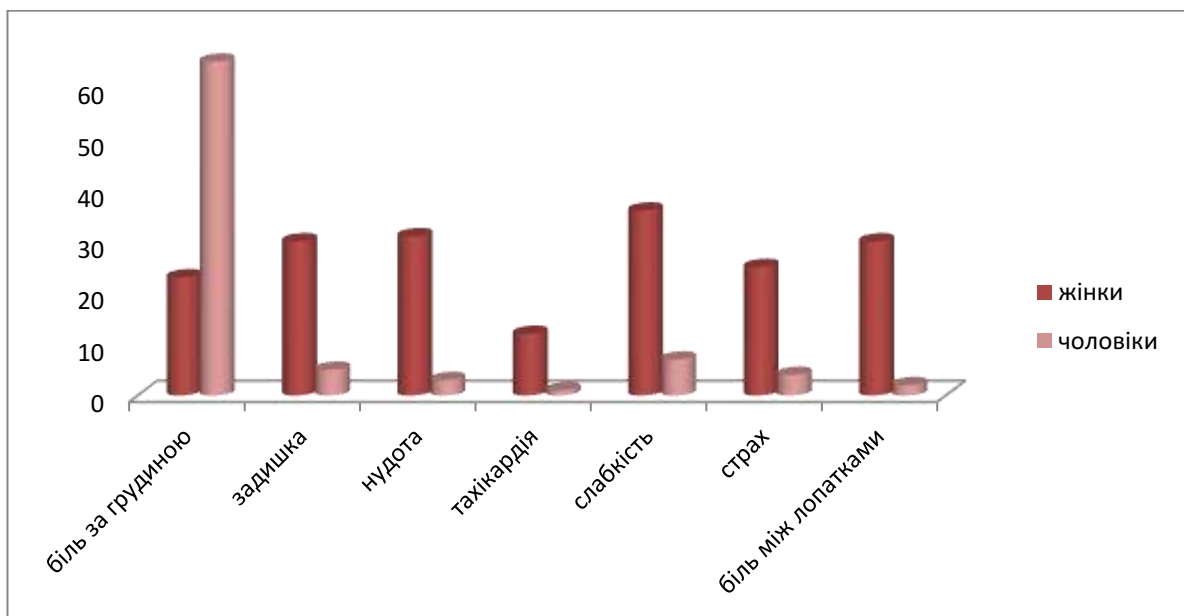


Рисунок 2.3 – Симптоматична картина досліджуваних пацієнтів з ГКС

Жінки у порівнянні з чоловіками частіше були госпіталізовані із затримкою >12 годин від початку симптомів (64 % vs. 41 %, $p=0.006$), (табл. 2.2).

Таблиця 2.2 – Час від початку симптомів до моменту госпіталізації

Стать	Госпіталізація >12 год. від початку симптомів	Госпіталізація <12 год. від початку симптомів	p-значення
Чоловіки (1 група)	n=45	n=64	p=0.006
Жінки (2 група)	n=37	n=21	
Примітка. Показники наведені як абсолютні частоти (n); p<0.05 вважалось статистично значущим.			

Коморбідний профіль пацієнтів з ГКС ми оцінювали за шкалою коморбідності Чарлсона. Загалом, у жінок ми спостерігали більш несприятливий профіль ризику, у порівнянні з чоловіками. Вони були старшимим та мали більше супутніх хвороб. Детальна характеристика коморбідного профілю пацієнтів з ГКС представлена у таблиці 2.3.

Таблиця 2.3 – Порівняльна характеристика коморбідних станів у пацієнтів з ГКС (шкала коморбідності Чарлсона)

Супутнє захворювання	1 група (чоловіки), n=109	2 група (жінки), n=58	P-значення
1	2	3	4
Гострий інфаркт міокарда (в анамнезі)	n=32 (29 %)	n=18 (31 %)	P=0.8
Застійна серцева недостатність	n=16 (15 %)	n=10 (17 %)	P=0.5
Захворювання периферичних артерій	n=11 (10 %)	n=5 (9 %)	P=0.9
Деменція	n=6 (5.5 %)	n=9 (15.5 %)	P=0.03
Цукровий діабет	n=27 (25 %)	n=20 (34.5 %)	P=0.1
Цереброваскулярні захворювання	n=8 (7 %)	n=10 (17 %)	P=0.05

Продовження таблиці 2.3

1	2	3	4
ХОЗЛ	n=6 (5,5 %)	n=3 (5 %)	P=0.9
Захворювання сполучної тканини	n=7 (6 %)	n=10 (17 %)	P=0.03
Пептична виразка	n=15 (14 %)	n=2 (3 %)	P=0.05
Хронічна хвороба нирок	n=17 (16 %)	n=8 (14 %)	P=0.7
Геміплегія	n=0 (0 %)	n=0 (0 %)	-
Лейкемія	n=1 (1 %)	n=0 (0 %)	-
Лімфома	n=0 (0 %)	n=0 (0 %)	-
Пухлина	6 (5.5 %)	n=1 (2 %)	P=0.2
Хвороби печінки	n=26 (24 %)	n=14 (24 %)	P=0.9
СНІД	n=0 (0 %)	n=0 (0 %)	-
Артеріальна гіпертензія	n=89 (82 %)	n=53 (91 %)	P=0.1
Хвороби щитоподібної залози	n=3 (3 %)	n=7 (12 %)	P=0.02
Депресія	n=2 (2 %)	n=3 (5 %)	P=0.2
Примітка. Показники наведені як абсолютні та відносні частоти n (%); p<0.05 вважалось статистично значущим.			

Окрім коморбідних патологій, зазначених в таблиці, у цій когорті ми аналізували також наявність анемії у обох групах пацієнтів з ГКС. Крім цього, у групі пацієнтів жіночої статі ми оцінювали гінекологічний анамнез. Звертали увагу на прийом оральних контрацептивів, ранню менопаузу та посткастраційний синдром, дисгормональні стани різного генезу, тощо.

Як видно з таблиці, у структурі коморбідної патології серед пацієнтів з ГКС спостерігались суттєві гендерні відмінності. Жінки, на відміну від чоловіків, частіше мали супутні цереброваскулярні захворювання (17 % vs. 7 %, $p=0.05$) та деменцію (15.5 % vs. 5.5 %, $p=0.03$). Захворювання щитоподібної залози також були більш притаманними для жіночої статі (12 % vs. 3 %, $p=0.02$). Достовірна різниця спостерігалась також у частоті захворювань сполучної тканини (17 % жінок vs. 6 % чоловіків, $p=0.03$). Натомість, пацієнти чоловічої статі частіше мали в анамнезі пептичну виразку (14 % vs. 3 %, $p=0.05$).

У цій когорті пацієнтів з ГКС ми не спостерігали суттєвих гендерних відмінностей у частоті перенесеного ГІМ, захворювань периферичних артерій, хвороб печінки, хронічної хвороби нирок, ХОЗЛ та артеріальної гіпертензії. Жінки, однак, частіше хворіли на цукровий діабет (34.5 % vs. 25 %), проте, у даному дослідженні, ми не вважали таку різницю статистично значущою ($p=0.1$).

У представленій когорті пацієнтів з ГКС, 12 % чоловіків мали супутню анемію різного ступеня. В групі пацієнтів чоловічої статі до 65 років, частка хворих з анемією становила 8 %, у групі старших ніж 65 років – 19.5 %. Серед хворих жіночої статі також 12 % мали супутню анемію. Частка хворих з анемією у обох вікових групах була однаковою: 12.5 % – жінки віком до 65 років, 12 % – старші ніж 65 років. Обтяжений гінекологічний анамнез мав місце у 9 % пацієток з ГКС. У групі жінок з ГКС, віком до 65 років, 19 % мали певну гінекологічну патологію в анамнезі. У групі пацієток, віком від 65 років, таких хворих було 5 %.

Частота цереброваскулярних захворювань, деменції та пухлинних процесів різної етіології значно зростала з віком у представників обох статей. Те саме стосувалось хронічної хвороби нирок, застійної серцевої недостатності та хвороб щитоподібної залози. Натомість, депресія та цукровий діабет превалювали у молодшій групі пацієнтів і в жінок, і в

чоловіків. Серед жіночої статі, пептична виразка частіше проявлялась у молодших пацієнтів, а захворювання сполучної тканини – у старшій. Серед чоловіків- навпаки. Частота захворювань периферичних артерій та ХОЗЛ була співставною у обох вікових групах у чоловіків та жінок. Варто зазначити, що у жодного хворого з ГКС ми не зафіксували СНІДу та геміплегії. Лейкемія була зареєстрована лише в одного пацієнта чоловічої статі, віком до 65 років.

Віковий розподіл коморбідних патологій у пацієнтів жіночої та чоловічої статі з ГКС представлений у таблиці 2.4 та 2.5.

Таблиця 2.4 – Віковий розподіл коморбідних станів у пацієнтів жіночої статі з ГКС

Супутнє захворювання	Жінки (будь-який вік), n=58	Жінки <65 років, n=16	Жінки >65 років, n=42
1	2	3	4
Гострий інфаркт міокарда (в анамнезі)	n=18 (31 %)	n=6 (37.5 %)	n=12 (29 %)
Застійна серцева недостатність	n=10 (17 %)	n=2 (12.5 %)	n=8 (19 %)
Захворювання периферичних артерій	n=5 (9 %)	n=1 (6.25 %)	n=4 (9.5 %)
Деменція	n=9 (15.5 %)	n=1 (6.25 %)	n=8 (19 %)
Цукровий діабет	n=20 (34.5 %)	n=7 (44 %)	n=13 (31 %)
Цереброваскулярні захворювання	n=10 (17 %)	n=1 (6.25 %)	n=9 (21.4 %)
ХОЗЛ	n=3 (5 %)	n=1 (6.25 %)	n=2 (5 %)
Захворювання сполучної тканини	n=10 (17 %)	n=2 (12.5 %)	n=8 (19 %)
Пептична виразка	n=2 (3 %)	n=1 (6.25 %)	n=1 (2.4 %)

Продовження таблиці 2.4

1	2	3	4
Хронічна хвороба нирок	n=8 (14 %)	n=0 (0 %)	n=8 (19 %)
Геміплегія	n=0 (0 %)	n=0 (0 %)	n=0 (0 %)
Лейкемія	n=0 (0 %)	n=0 (0 %)	n=0 (0 %)
Лімфома	n=0 (0 %)	n=0 (0 %)	n=0 (0 %)
Пухлина	n=1 (2 %)	n=0 (0 %)	n=1 (2.4 %)
Хвороби печінки	n=14 (24 %)	n=1 (6.25 %)	n=13 (31 %)
СНІД	n=0 (0 %)	n=0 (0 %)	n=0 (0 %)
Артеріальна гіпертензія	n=53 (91 %)	n=15 (94 %)	n=38 (90 %)
Хвороби щитоподібної залози	n=7 (12 %)	n=1 (6.25 %)	n=6 (14 %)
Депресія	n=3 (5 %)	n=2 (12.5 %)	n=1 (2.4 %)
Примітка. Показники наведені як абсолютні та відносні частоти n(%).			

Таблиця 2.5 – Віковий розподіл коморбідних станів у пацієнтів чоловічої статі з ГКС

Супутнє захворювання	Чоловіки (будь-який вік), n=109	Чоловіки <65 років, n=63	Чоловіки >65 років, n=46
1	2	3	4
Гострий інфаркт міокарда (в анамнезі)	n=32 (29%)	n=13 (20%)	n=19 (41%)
Застійна серцева недостатність	n=16 (15%)	n=4 (6%)	n=12 (26%)
Захворювання периферичних артерій	n=11 (10%)	n=7 (11%)	n=4 (9%)

Продовження таблиці 2.5

1	2	3	4
Деменція	n=6 (5.5%)	n=1 (2%)	n=5 (11%)
Цукровий діабет	n=27 (25%)	n=18 (29%)	n=9 (20%)
Цереброваскулярні захворювання	n=8 (7%)	n=2 (3%)	n=6 (13%)
ХОЗЛ	n=6 (5,5%)	n=4 (6%)	n=2 (4%)
Захворювання сполучної тканини	n=7 6%	n=5 (8%)	n=2 (4%)
Пептична виразка	n=15 (14%)	n=7 (11%)	n=8 (17%)
Хронічна хвороба нирок	n=17 (16%)	n=4 (6%)	n=13 (28%)
Геміплегія	n=0 (0%)	n=0 (0%)	n=0 (0%)
Лейкемія	n=1 (1%)	n=1 (2%)	n=0 (0%)
Лімфома	n=0 (0%)	n=0 (0%)	n=0 (0%)
Пухлина	6 (5.5%)	n=0 (0%)	n=6 (13%)
Хвороби печінки	n=26 (24%)	n=17 (27%)	n=9 (20%)
СНІД	n=0 (0%)	n=0 (0%)	n=0 (0%)
Артеріальна гіпертензія	n=89 (82%)	n=48 (76%)	n=41 (89%)
Хвороби щитоподібної залози	n=3 (3%)	n=0 (0%)	n=3 (6.5%)
Депресія	n=2 (2%)	n=2 (3%)	n=0 (0%)
Примітка. Показники наведені як абсолютні та відносні частоти n (%).			

У ході наукового дослідження ми також аналізували анамнез життя пацієнтів, з особливою увагою на чинники підвищеного кардіоваскулярного ризику: куріння, адинамія/гіподинамія, надлишкова маса тіла ($IMT > 25 \text{ кг/м}^2$), обтяжений сімейний анамнез щодо серцево-судинних захворювань. Кількісна характеристика клініко-анамнестичних даних пацієнтів представлена у таблиці 2.6.

Таблиця 2.6 – Характеристика клініко-анамнестичних даних пацієнтів з ГКС

Дані пацієнтів	Група 1 (чоловіки), n=109		Група 2 (жінки), n=58		P- значення
	<65 років n=63	>65 років n=46	<65 років n=16	>65 років n=42	
Куріння	n=29 (27 %)		n=1 (2 %)		p=0.003
	n=26 (41 %)	n=3 (6.5 %)	n=1 (6 %)	n=0 (0 %)	
Адинамія/ гіподинамія	n=7 (6 %)		n=5 (9 %)		p=0.6
	n=1 (2 %)	n=6 (13 %)	n=0 (0 %)	n=5 (12 %)	
Надлишкова вага	n=36 (33 %)		n=23 (40 %)		p=0.3
	n=23 (36.5 %)	n=13 (28 %)	n=8 (50 %)	n=15 (36 %)	
Обтяжений сімейний анамнез	n=9 (8 %)		n=9 (15.5 %)		p=0.1
	n=6 (9.5 %)	n=3 (6.5 %)	n=2 (12.5 %)	n=7 (17 %)	
Примітка. Показники наведені як абсолютні та відносні частоти n(%); p<0.05 вважалось статистично значущим.					

Як видно з таблиці 2.6, чоловіки значно частіше ніж жінки були курцями (27 % vs. 2 %, p=0.003). Значний відсоток пацієнтів з ГКС віком до

65 років мали надлишкову вагу: 50 % жінок та 36.5 % чоловіків. Куріння було теж превалювало у когорті молодших за віком пацієнтів, а гіпо- та адинамія були більш притаманні пацієнтам, віком від 65 років.

2.1.2 Дані лабораторних та інструментальних обстежень пацієнтів

На момент госпіталізації усім хворим з підозрою на ГКС проводили ЕКГ дослідження у 12 відведеннях: 3-х стандартних (I,II,III), 3-х посилених (aVR, aVL, aVF) та 6-ти грудних відведеннях (V1-V6) [37]. Залежно від ситуації, проводили додатково реєстрацію правих грудних відведень (V_{3R}, V_{4R}) діагностики інфаркта міокарда правого шлуночка та за Слопаком (S₁-S₄) для реєстрації прямих ознак ураження задньобазальних відділів лівого шлуночка.

ЕКГ в динаміці регулярно проводилось протягом усього перебування хворих в стаціонарі. Порушення сегментарної чи глобальної скоротливості міокарда оцінювали за допомогою ЕхоКГ обстеження, яке проводили усім хворим з ГКС при надходженні до кардіологічного відділення та регулярно під час лікування у стаціонарі.

Для диференціальної діагностики гострого інфаркта міокарда (ГІМ) та нестабільної стенокардії (НС) проводили імунологічний тест на аналізаторі Cobas h 232 для кількісного визначення вмісту тропоніну Т у венозній крові з референтними значеннями 100-2000 нг/л.

Кожному хворому було проведено загальний аналіз крові, загальний аналіз сечі, біохімічний аналіз крові з ліпідогорамою та коагулограму при госпіталізації у стаціонар та періодично під час лікування у кардіологічному відділенні. Більшість біохімічних показників було визначено на автоматичному біохімічному аналізаторі Cobas c 311 та Cobas c 111 у клініко-діагностичній лабораторії ТМКЛ № 2. Показники ліпідного профілю були оцінені ферментативним методом з каталазою.

Окремі дані лабораторних та інструментальних досліджень пацієнтів з ГКС представлені у таблиці 2.7.

Таблиця 2.7 – Лабораторні дані досліджуваних пацієнтів з ГКС

Показник	Чоловіки (1 група)	Жінки (2 група)	p-значення
Лейкоцити (г/л)	$(10 \pm 6.8) \times 10^9$	$(12.65 \pm 8.75) \times 10^9$	p=0.04
Лейкоцитоз (n, %)	n=33 (30 %)	n=20 (34.5 %)	
Глюкоза натще (ммоль/л)	12.5 ± 9	11.8 ± 8.5	p=0.6
Гіперглікемія (n, %)	n=41 (38 %)	n=24 (41 %)	
Креатинін (мкмоль/л)	176.95 ± 130.95	102.6 ± 52.6	p<0.001
Підвищений рівень креатиніну в крові (n, %)	n=24 (22 %)	n=15 (26 %)	
ЛПВЩ (ммоль/л)	1.505 ± 3.955	2.305 ± 1.635	p=0.06
Рівень ЛПВЩ нижче рекомендованого (n, %)	n=94 (89,5 %)	n=55 (95 %)	
ЛПНЩ (ммоль/л)	4.09 ± 3.31	4.495 ± 3.325	p=0.4
Рівень ЛПНЩ вище рекомендованого (n, %)	n=55 (52 %)	n=34 (59 %)	
Загальний холестерол (ммоль/л)	5.58 ± 3.78	6.275 ± 3.475	p=0.2
Гіперхолестеролемія (n, %)	n=29 (27 %)	n=25 (43 %)	
Фібриноген (г/л)	4.75 ± 2.55	4.205 ± 2.005	p=0.1
Підвищений рівень фібриногену в крові (n, %)	n=27 (25 %)	n=14 (24 %)	
Примітка 1. Показники наведені як абсолютні та відносні частоти n(%).			
Примітка 2. p<0.05 вважалось статистично значущим.			
Примітка 3. ЛПВЩ – ліпопротеїни високої щільності; ЛПНЩ – ліпопротеїни низької щільності.			

Аналізуючи дані, наведені у таблиці, загальний рівень лейкоцитів у крові був достовірно вищий у групі пацієнтів жіночої статі $((12.65 \pm 8.75) \times 10^9 \text{ г/л vs. } (10 \pm 6.8) \times 10^9 \text{ г/л, } p=0.04)$. Чоловіки, у свою чергу, мали загалом вищий рівень креатиніну в крові, у порівнянні з жінками $((176.95 \pm 130.95) \text{ мкмоль/л vs. } (102.6 \pm 52.6) \text{ мкмоль/л, } p<0.001)$. Спостерігались певні гендерні відмінності у показниках ліпідного профілю пацієнтів з ГКС. Показники загального холестеролу та ЛПНЩ були загалом вищі у жіночій групі. Жінки рідше демонстрували рекомендовані рівні ЛПВЩ та частіше мали підвищені показники загального холестеролу та ЛПНЩ у ліпідограмі.

Ектопічний ритм на ЕКГ було зареєстровано у 21 % чоловіків та 22 % жінок, широкі комплекси QRS ($>120 \text{ msec}$) були зафіксовані у 14 % чоловіків та 21 % жінок. За результатами ЕхоКГ, жінки частіше ніж чоловіки мали збережену фракцію викиду: $(55.0 \% \text{ vs. } 38.0 \%, p=0.04)$. Проте, разом з тим, у жінок частіше ніж в чоловіків розвивався кардіогенний шок $(12.0 \% \text{ vs. } 3.7 \%, p=0.04)$.

2.2 Інвазивне та консервативне лікування пацієнтів з гострим коронарним синдромом

Ми провели ретроспективний аналіз стратегій лікування пацієнтів з діагностованим ГКС на госпітальному етапі. Особливу увагу звертали на інвазивну діагностику та лікування ГКС (коронарографія, ПКВ, АКШ) у жінок в порівнянні з чоловіками.

У цій когорті пацієнтів ми спостерігали певні гендерні відмінності у менеджменті ГКС. Коронарографію було виконано у 34 % жінок та 53 % чоловіків $(p=0.02)$. Чоловіки достовірно частіше отримували інвазивне лікування ГКС, натомість, жінок більш часто лікували консервативно $(53\% \text{ vs. } 33 \%, p=0.01)$. Дані щодо інвазивних втручань у анамнезі були

співставними у обох статей: 7 % жінок та 12 % чоловіків мали ПКВ в анамнезі ($p=0.3$), 2 % чоловіків та 1% жінок презентували з повторним ГКС після АКШ ($p=0.6$). Дані про інвазивне лікування ГКС у стаціонарі та в анамнезі представлені у таблиці 2.8.

Таблиця 2.8 – Інвазивне лікування пацієнтів з ГКС

Показник	Чоловіки (1 група), n=109	Жінки (2 група), n=58	p-значення
КА	n=58 (53 %)	n=20 (34 %)	p=0.02
ПКВ/АКШ	n=58 (53 %)	n=19 (33 %)	p=0.01
ПКВ в анамнезі	n=13 (12 %)	n=4 (7 %)	p=0.3
АКШ в анамнезі	n=1 (1 %)	n=1 (2 %)	p=0.6
Лише консервативна терапія	n=51 (47 %)	n=39 (67 %)	p=0.01

Примітка 1. Показники наведені як абсолютні та відносні частоти n(%).
Примітка 2. $p<0.05$ вважалось статистично значущим.
Примітка 3. КА – коронароангіографія; ПКВ – перкутанно-коронарне втручання; АКШ – аортокоронарне шунтування.

Із 20-ти жінок з діагностованим ГКС, яким було проведено коронарографію, у одній не було виявлено обструктивного ураження коронарних артерій, 12 жінок мали односудинне ураження, 4 жінки – двохсудинне та 3 жінки – трьохсудинне ураження коронарних артерій (рис. 2.4)..

Серед чоловіків, яким було проведено коронарографію (n=58), односудинне ураження коронарних артерій було діагностовано у 33-х пацієнтів, двохсудинне – у 21-го пацієнта, трьохсудинне – у 4-х пацієнтів (рис. 2.5).

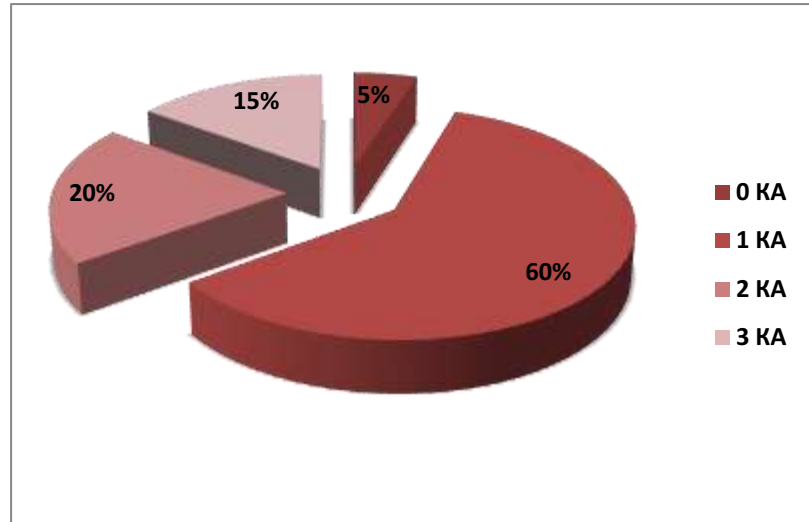


Рисунок 2.4 – Структура ураження коронарних артерій у жінки з ГКС (за результатами коронарографії)

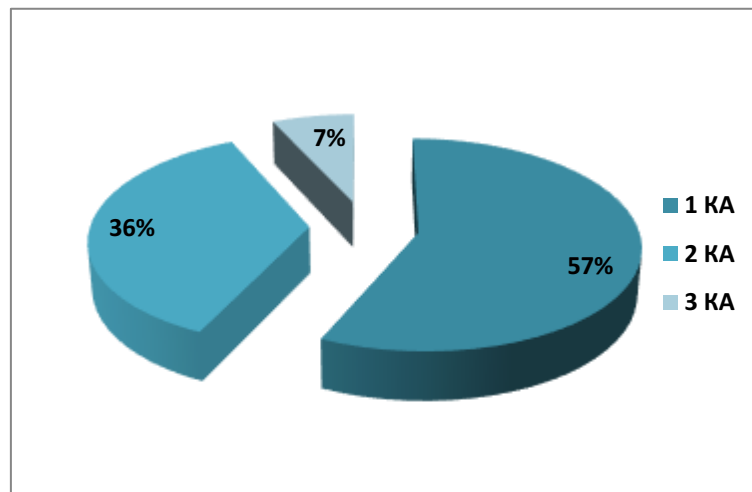


Рисунок 2.5 – Структура ураження коронарних артерій у чоловіків з ГКС (за результатами коронарографії)

Усі пацієнти з верифікованим попереднім діагнозом «гострий коронарний синдром» отримували медикаментозне лікування у стаціонарі (табл. 2.9).

Як видно з таблиці 2.9, у цій когорті пацієнтів з ГКС не спостерігалось суттєвих гендерних відмінностей у призначенні антитромботичної та антикоагулянтної терапії. Загалом, співставна кількість пацієнтів чоловічої та жіночої статі отримували АСК, клопідогрель та НМГ у стаціонарі: (99 %, 100 %, 95 %) vs. (97 %, 100 %, 90 %). Частота призначень іАПФ або БРА, БАБ

та статинів теж була практично рівнозначною: (98 %, 91 %) та (97 %, 90 %). Однак, пацієнти жіночої статі з ГКС достовірно частіше потребували інотропної підтримки (17 % vs. 7 %, $p=0.05$). Разом з тим, жінкам рідше призначали препарати нітрогліцерину (53 % vs. 69 %, $p=0.05$). Варто зазначити, що у дослідження не були включені пацієнти, яким проводили тромболізис на догоспітальному чи госпітальному етапі.

Таблиця 2.9 – Препарати, які найчастіше призначали для лікування ГКС у стаціонарі

Показник	Чоловіки (1 група), n=109	Жінки (2 група), n=58	P-значення
АСК	n=108 (99 %)	n=56 (97 %)	p=0.2
Клопідогрель	n=109 (100 %)	n=58 (100 %)	p=0.7
НМГ(еноксапарин)	n=103 (95 %)	n=52 (90 %)	p=0.2
БАБ	n=99 (91 %)	n=52 (90 %)	p=0.8
іАПФ/БРА	n=107 (98 %)	n=56 (97 %)	p=0.5
Нітрогліцерин	n=75 (69 %)	n=31 (53 %)	p=0.05
Інотропи	n=8 (7 %)	n=10 (17 %)	p=0.05
Статини	n=108 (99 %)	n=56 (97 %)	p=0.27

Примітка 1. Показники наведені як абсолютні та відносні частоти n(%).
Примітка 2. $p<0.05$ вважалось статистично значущим.
Примітка 3. АСК – ацетилсаліцилова кислота; НМГ – низькомолекулярні гепарини; іАПФ – інгібітори ангіотензин перетворюючого ферменту; БРА – блокатори рецепторів ангіотезину II; БАБ – бета-адреноблокатори.

У цій науковій роботі ми виявили ряд гендерних відмінностей у клінічній презентації ГКС, коморбідних станах, лабораторних та інструментальних показниках, а також лікувальній стратегії ГКС. Саме тому ми вважали доцільним дослідити вплив даних відмінностей на віддалений прогноз хворих після ГКС.

2.3 Дизайн дослідження

Основою цього дослідження стала ретроспективна оцінка даних пацієнтів з верифікованим ГКС, що проходили лікування у спеціалізованому кардіологічному відділенні ТМКЛ №2 з 2016-2017 рр. Для цього було відібрано та проаналізовано 167 медичних карт стаціонарного хворого з лікарняного архіву. Дані анамнезу (скарги і симптоми, час від початку симптомів до госпіталізації), коморбідні стани (за шкалою коморбідності Чарлсона), результати лабораторних (рівень лейкоцитів у крові, ліпідний профіль, рівень глюкози у венозній крові, рівень фібриногену в плазмі крові, рівень креатиніну в крові) та інструментальних досліджень (ЕКГ, ЕхоКГ), інформація про медикаментозне та інвазивне лікування ГКС та віддалені несприятливі кардіоваскулярні події були зафіксовані у попередньо розроблених картах пацієнтів. Супутні захворювання були виявлені раніше і зафіксовані у попередніх виписних епікризах пацієнтів або були діагностовані під час стаціонарного лікування з приводу ГКС. Лейкоцитозом вважали підвищення рівня лейкоцитів у крові $>9 \times 10^9$ г/л. Гіперглікемію було зафіксовано при рівні глюкози у венозній крові >6.05 ммоль/л. Нормою креатиніну для чоловіків ми вважали 71 – 106 мкмоль/л, а для жінок -36-90 мкмоль/л. Дисліпідемію було діагностовано при рівні загального холестеролу >5.2 ммоль/л, ЛПНЩ >2.6 ммоль/л, ЛПВЩ <1.45 ммоль/л для чоловіків та <1.68 ммоль/л для жінок.

Клінічними кінцевими точками були раптова смерть або смерть з невідомих причин та повторна госпіталізація з приводу ГІМ або прогресуючої стенокардії. Аналіз несприятливих кардіоваскулярних подій було здійснено через систему e-Health КНП «Тернопільська комунальна міська лікарня №2». Загальний термін спостереження становив 36 місяців.

2.4 Статистична обробка даних

Статистичний аналіз у цій науковій роботі було здійснено за допомогою програмного забезпечення IBM SPSS Statistics 22.0, GraphPad Prism та MedCalc. Кількісні показники представлені як середнє значення \pm стандартне відхилення ($M \pm \sigma$). Категорійні дані наведені як числа та відсотки (n, %). Для порівняльного аналізу кількісних показників був застосований двовибірковий t-критерій Стюдента. Для порівняння двох незалежних вибірок був застосований непарний t-критерій Стюдента (two-sample/unpaired t-test). Для порівняння двох залежних вибірок ми використовували парний t-критерій Стюдента (paired t-test). З метою аналізу категорійних показників (якісних) були створені таблиці спорідненості 2×2 та використаний хі-квадрат-тест (χ^2). Таким чином ми оцінювали достовірність відмінностей між отриманими результатами та теоретичними результатами, які можна очікувати з урахуванням нульової гіпотези. Для визначення гендер-залежного впливу окремих досліджуваних показників на ймовірність клінічної кінцевої точки у хворих протягом 3-х років після ГКС був застосований регресійний аналіз за Коксом (Cox-regression model). Ймовірні предиктори несприятливого прогнозу були ідентифіковані при уніваріабельному логістичному регресійному аналізі окремо для кожної статі та представлені як нескориговане відношення шансів (ВШ) з відповідним довірчим інтервалом (ДІ) 95 %. Показники, що мали найбільшу вагу за результатами однофакторного аналізу були включені до багатфакторної моделі. У

мультиваріабельному аналізі оцінювали незалежність та прогностичну силу відібраних показників з урахуванням таких коваріат: вік, кардіогенний шок, ФВ ЛШ <50 %, куріння. Для кожної статі були створені окремі мультиваріабельні моделі. Незалежні предиктори несприятливих кардіоваскулярних подій протягом 3-х років після ГКС для кожної статі були представлені як скориговане відношення ризиків (ВР) при довірчому інтервалі 95 % (ДІ). Результати вважали достовірними при $p < 0.05$ для однофакторного аналізу та $p < 0.1$ для багатофакторного аналізу.

Порівняльну оцінку вільного від подій кумулятивного виживання пацієнтів жіночої та чоловічої статі після ГКС здійснювали за допомогою методу Каплана-Мейєра. Достовірність побудованих моделей оцінювали за критерієм хі-квадрат та Логранковим критерієм (log-rank test). Відмінності між кривими виживання жінок, у порівнянні з чоловіками, вважались статистично значущими при $p < 0.05$.

РОЗДІЛ 3
ГЕНДЕРНІ ВІДМІННОСТІ У ВІДДАЛЕНОМУ ПРОГНОЗІ ХВОРИХ З
ГОСТРИМ КОРОНАРНИМ СИНДРОМОМ. ВІЛЬНЕ ВІД ПОДІЙ
КУМУЛЯТИВНЕ ВИЖИВАННЯ ПАЦІЄНТІВ ПРОТЯГОМ 3-Х РОКІВ
ПІСЛЯ ПЕРЕНЕСЕНОГО ГОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМУ.
ГЕНДЕР-СПЕЦИФІЧНІ МАРКЕРИ НЕСПРИЯТЛИВОГО
ДОВГОТРИВАЛОГО ПРОГНОЗУ У ХВОРИХ З ГОСТРИМ
КОРОНАРНИМ СИНДРОМОМ ЗА РЕЗУЛЬТАТАМИ
ОДНОВАРІАБЕЛЬНОГО АНАЛІЗУ

3.1 Гендерні відмінності у віддаленому прогнозі хворих після перенесеного гострого коронарного синдрому

Ми провели аналіз повторних несприятливих серцево-судинних подій (MACEs) протягом 3-х років (36-ти місяців) після епізоду ГКС для кожного хворого. MACEs у даному дослідженні стали раптова смерть або смерть з невідомих причин, повторна госпіталізація з приводу ГІМ та прогресуючої стенокардії.

Згідно з отриманими результатами, жінки мали достовірно вищий ризик повторних несприятливих кардіоваскулярних подій протягом наступних 3-х років після ГКС ніж чоловіки (ВШ 2.67, 95 % ДІ: 1.39-5.15). Кумулятивний рівень MACEs у жінок становив 55 %, в порівнянні з 33 % у чоловіків ($p=0.003$). Жінки також продемонстрували вищі рівні загальної смертності (10 % vs. 6 %) у цій когорті пацієнтів. Крім цього, у них частіше розвивалась післяінфарктна стенокардія, яка важко піддавалась лікуванню (19 % vs. 14 %). Проте, така різниця не була статистично значущою у даному дослідженні, найбільш ймовірно, через відносно невелику вибірку пацієнтів. Дані про віддалені серцево-судинні події представлені у таблиці 3.1

Таблиця 3.1 – Повторні несприятливі кардіоваскулярні події протягом 3-х років після виписки зі стаціонару у пацієнтів з ГКС

Показник	Жінки	Чоловіки	ВШ	95 % ДІ	z-тест	p- значення
Сумарні MACEs	n=33	n=36	2.67	1.39- 5.15	2.946	0.003
Смерть	n=6	n=7	1.68	0.5-5.2	0.89	0.37
Післяінфарктна стенокардія	n=11	n=16	1.36	0.58- 3.1	0.7	0.4
Примітка. Показники наведені як абсолютні та відносні частоти n(%); p<0.05 вважалось статистично значущим.						

Ймовірність майбутніх несприятливих подій у пацієнтів різко зростала з віком. У групі пацієнтів жіночої статі, старших ніж 65 років, частота MACEs становила 66 %, тоді як у групі, віком до 65-ти років, 30 % пацієнок мали повторний ГІМ або прогресуючу стенокардію. Летальних епізодів у жінок, молодших ніж 65 років не було зафіксовано. Серед чоловічої статі спостерігалась аналогічна тенденція. У групі чоловіків, віком до 65-ти років, лише у 27 % було зафіксовано повторні небажані серцево-судинні епізоди. Частота MACEs суттєво зростала у пацієнтів після 65-ти років та становила 44 %. Детальніша інформація про повторні події представлена у таблиці 3.2.

Важливо зазначити, що пацієнти жіночої статі з ГКС, віком від 65 років мали достовірно вище відношення шансів повторних віддалених кардіоваскулярних подій, у порівнянні з чоловіками того ж віку (ВШ 2.8, 95 % ДІ: 1.19-6.7). У свою чергу, виражених гендерних відмінностей щодо вірогідності MACEs серед пацієнтів, молодших ніж 65 років, не спостерігалось (ВШ 1.2, 95 % ДІ: 0.37-4.06). Криві Каплана-Майєра на рис. 3.1 зображують вільне від подій кумулятивне виживання протягом 3-х років після ГКС у жінок, віком до 65-ти років, в порівнянні з чоловіками того ж віку.

Таблиця 3.2 – Повторні MACeS протягом 3-х років у пацієнтів з ГКС в залежності від віку і статі

Показник	Жінки, n=58		р- значення	Чоловіки, n=109		р- значення
	<65 років	>65 років		<65 років	>65 років	
Вік	<65 років	>65 років		<65 років	>65 років	
Загалом пацієнтів	n=16	n=42		n=63	n=46	
Сумарні MACeS	n=5 (30 %)	n=28 (66 %)	0.01	n=17 (27 %)	n=19 (44 %)	0.1
Летальні випадки	n=0 (0 %)	n=6 (14 %)	0.1	n=1 (1.6 %)	n=6 (13 %)	0.04

Примітка. Показники наведені як абсолютні та відносні частоти n(%).

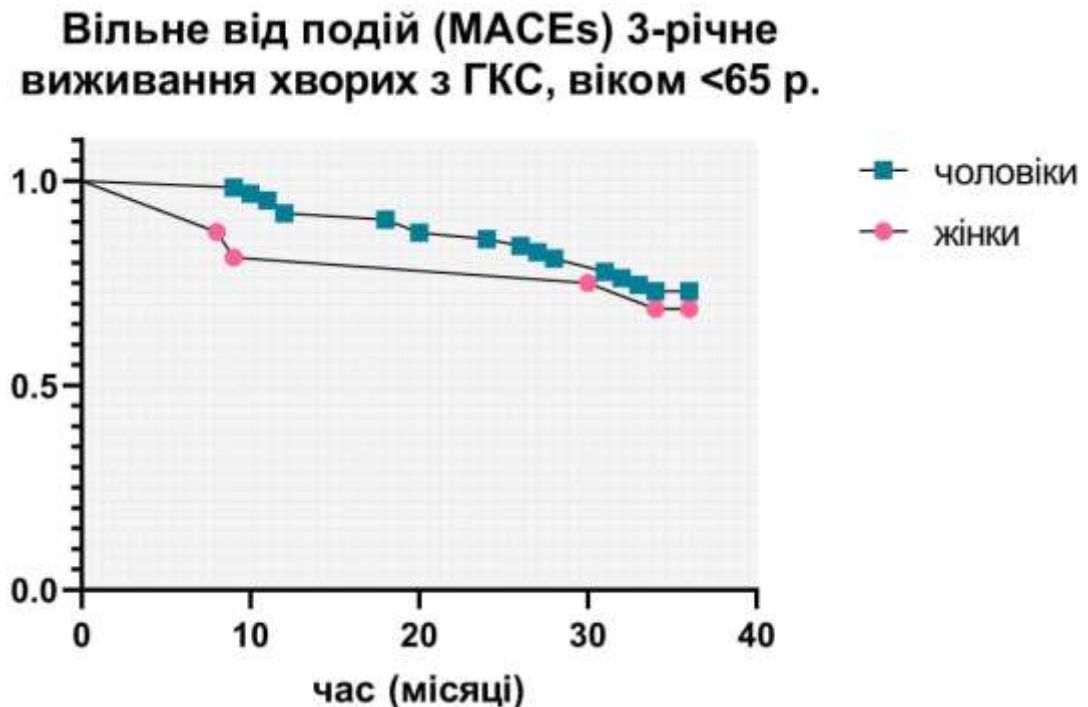


Рисунок 3.1 – Log-rank (Mantel-Cox) тест: $\chi^2=0.19$, $p=0.6$. Різниця між кривими виживання недостовірна

Гендерні відмінності у вільному від подій 3-річному виживанні пацієнтів з ГКС, віком від 65-ти років відображають криві Каплана-Мейєра на рисунку 3.2.

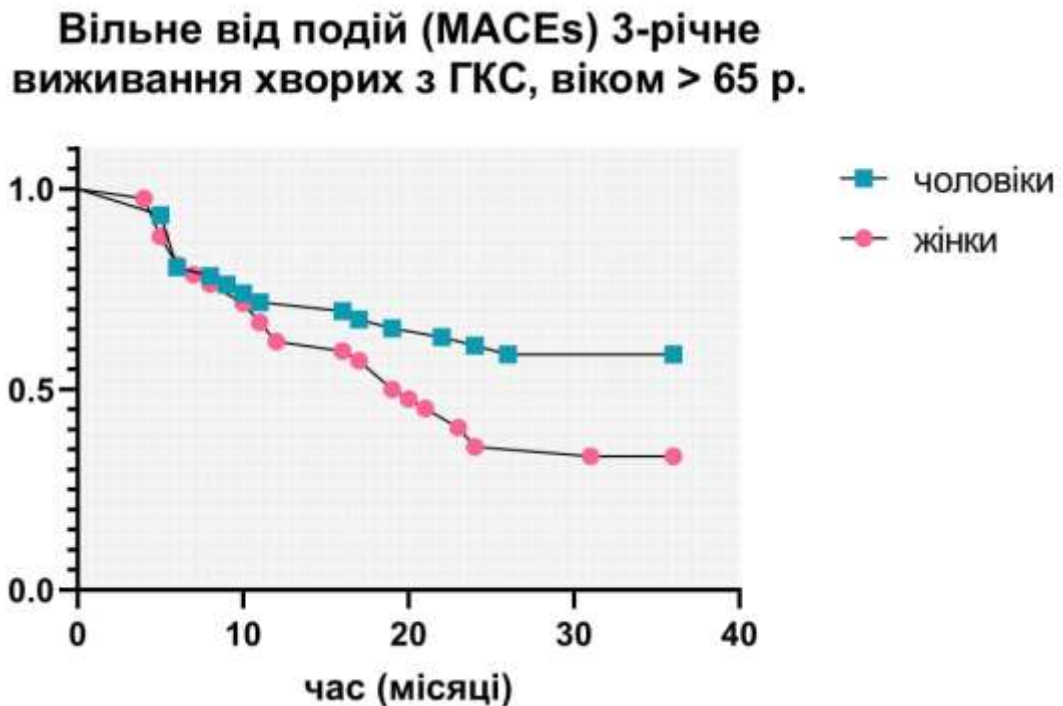


Рисунок 3.2 – Log-rank (Mantel-Cox) тест: $\chi^2=4.57$, $p=0.03$. Різниця між кривими виживання достовірна

3.2 Гендер-залежні предиктори повторних несприятливих кардіоваскулярних подій (MACEs) у пацієнтів протягом 3-х років після гострого коронарного синдрому за результатами однофакторного аналізу

3.2.1 Клінічна презентація хворих з гострим коронарним синдромом і фактори, що можуть впливати на прогноз

У цій науковій роботі ми ретроспективно оцінювали симптоматичну картину пацієнтів з ГКС, час від початку симптомів, окремі дані ЕКГ та ЕхоКГ дослідження на момент госпіталізації. На наступному етапі дослідження ми провели однофакторний аналіз з визначенням прогностичної

ваги таких факторів: час від початку симптомів до госпіталізації >12 годин, атипові симптоми ГКС, знижена фракція викиду лівого шлуночка <50 %, важка гостра серцева недостатність (Killip III, IV, кардіогенний шок), ектопічний ритм на ЕКГ, ширина комплексів QRS>120 мсек. Однофакторний аналіз було проведено окремо для кожної статі з метою ідентифікації гендер-специфічних предикторів несприятливого 3-х річного прогнозу у досліджуваних хворих.

За результатами однофакторного аналізу, час від початку симптомів до госпіталізації >12 годин був асоційований з вищим ризиком несприятливого віддаленого прогнозу у жінок з ГКС. Жінки, що були доставлені до лікарні із значним запізненням, мали майже в 2 рази вищий ризик несприятливих кардіоваскулярних подій у майбутньому, порівняно з жінками, які були госпіталізовані раніше: (ВШ 1.8, 95 % ДІ: 0.6-5.3). У чоловіків даний фактор не мав впливу на прогноз: (ВШ 0,8, 95 % ДІ: 0.3-1.6).

Як було згадано раніше, значний відсоток жінок з діагностованим ГКС не відчували «типового» коронарного болю, натомість скаржились на нудоту, відчуття посиленого серцебиття, виражену загальну слабкість, задишку і тд. Проте, «атипова» симптоматична картина у жінок з ГКС не корелювала з гіршим віддаленим прогнозом у даному дослідженні. Жінки, що мали відносно атипові симптоми мали однакове відношення шансів несприятливого прогнозу, що й жінки з чіткою клінічною картиною ГКС: (ВШ 0.7, 95 % ДІ: 0.25-2.1). Аналогічні результати презентували чоловіки: (ВШ 0.8, 95 % ДІ: 0.14-4.3).

У досліджуваній когорті пацієнтів не спостерігалось зв'язку між зниженою фракцією викиду (<50 %) та вірогідністю подальших кардіоваскулярних подій у пацієнтів чоловічої статі: (ВШ 0.98, 95 % ДІ: 0.4-2.2). У пацієнтів жіночої статі така кореляція була суперечливою: (ВШ 1.4, 95 % ДІ: 0.49-4.04).

Важка ГСН (Killip III, IV) при госпіталізації або та, що розвинулась у стаціонарі, суттєво погіршувала віддалений прогноз пацієнтів з ГКС обох статей. Проте, негативний вплив ГСН на вільне від подій виживання був більш вираженим у пацієнтів жіночої статі: (ВШ 5.3, 95 % ДІ: 0.59-47.5, $p=0.1$) vs. (ВШ 2.0, 95 % ДІ: 0.28-15.4, $p=0.4$).

Чоловіки з ГКС, у яких було зафіксовано ектопічний ритм на ЕКГ мали достовірно більше шансів несприятливого прогнозу протягом 3-х років, у порівнянні з чоловіками, що мали збережений синусовий ритм: (ВШ 2.23, 95 % ДІ: 0.8-5.7, $p=0.09$). Порівняльний аналіз віддалених серцево-судинних подій у пацієнтів жіночої статі з синусовим та ектопічним ритмом не виявив достовірної кореляції (ВШ 1.96, 95 % ДІ: 0.5-7.3, $p=0.3$).

Широкий комплекс QRS (>120 мсек) не продемонстрував жодного впливу на прогноз у пацієнтів обох статей. Відношення шансів несприятливого прогнозу у жінок з QRS >120 мсек на ЕКГ становило 0.7, з довірчим інтервалом 95 %: 0.19-2.5. Результат був аналогічним у чоловіків: (ВШ 0.7, 95 % ДІ: 0.2-2.3).

Результати однофакторного аналізу вищезгаданих даних представлені у таблиці 3.3.

Отже, з таблиці видно, що факторами несприятливого прогнозу для чоловіків був несинусовий ритм на ЕКГ, а для жінок- час від початку симптомів до госпіталізації >12 годин та важка ГСН. Ці фактори в подальшому були включені до мультіваріабельного аналізу.

Порівняльний аналіз між статями показав, що жінки з ГКС, які були госпіталізовані пізніше ніж 12 годин від початку симптомів, мали більш ніж у 3 рази вищий ризик несприятливих серцево-судинних подій, у порівнянні з чоловіками у цій групі: (ВШ 3.6, 95% ДІ: 1.5-8.4, $p=0.003$).

Криві Каплана-Мейера на рис. 3.3 презентують вільне від подій 3-річне кумулятивне виживання пацієнтів чоловічої vs. жіночої статі з ГКС, що були госпіталізовані пізніше ніж 12 годин від початку симптомів.

Таблиця 3.3 – Предиктори несприятливого прогнозу для жінок та чоловіків з ГКС за результатами однофакторного аналізу

Показник	Чоловіки (1 група)		р-значення	Жінки (2 група)		р-значення
	MACE	Не MACE		MACE	Не MACE	
Час від початку симптомів >12 год.	n=20 31 %	n=44 69 %	p=0.4	n=23 62 %	n=14 38 %	p<0.1
Час від початку симптомів <12 год.	n=17 38 %	n=28 62 %		n=10 47 %	n=11 53 %	
Атипові симптоми	n=2	n=5	p=0.7	n=12	n=21	p=0.5
Типові симптоми	n=34	n=68		n=11	n=14	
ФВ ЛШ <50%	n=22 33 %	n=45 67 %	p=0.9	n=16 61,5 %	n=10 38,5 %	p=0.5
ФВ ЛШ >50%	n=14 33 %	n=28 67 %		n=17 53 %	n=15 47 %	
Важка ГСН (Killip III-IV)	n=2	n=2	p=0.4	n=6	n=1	p<0.1
ГСН (Killip 0-I)	n=31	n=63		n=24	n=23	
Ектопічний ритм на ЕКГ	n=11 48 %	n=12 52 %	p=0.09	n=9 69%	n=4 31%	p=0.3
Синусовий ритм на ЕКГ	n=25 29 %	n=61 71 %		n=24 53 %	n=21 47 %	
Комплекс QRS >120 мсек. на ЕКГ	n=4 27 %	n=11 73 %	p=0.5	n=6 50 %	n=6 50 %	p=0.5
Комплекс QRS <120 мсек. на ЕКГ	n=32 34 %	n=62 66 %		n=27 59 %	n=19 41 %	

Примітка. Показники наведені як абсолютні та відносні частоти n(%); p<0.1 вважалось статистично значущим.

Вільне від подій (MACEs) 3-річне виживання хворих з ГКС та часом від початку симптомів >12 год.

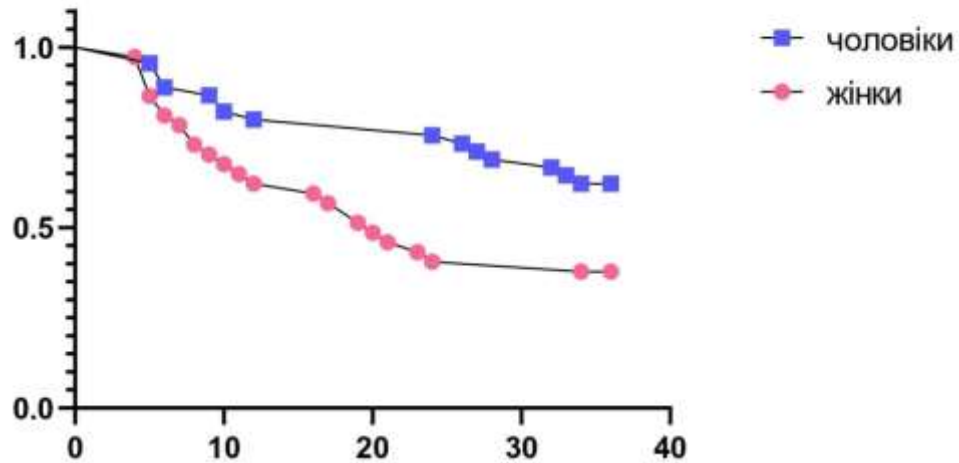


Рисунок 3.3 – Log-rank (Mantel-Cox) тест: $\chi^2=6.28$, $p=0.01$. Різниця між кривими виживання достовірна

Вплив зниженої фракції викиду ЛШ (<50 %) на прогноз пацієнтів також був гендер-залежним. Жінки з порушенням систолічної функції ЛШ мали у 3 рази менші шанси на вільне від подій виживання протягом 3-х років після ГКС, у порівнянні з чоловіками зі зниженою ФВ ЛШ: (ВШ 3.2, 95 % ДІ: 1.27-8.3, $p=0.01$).

На рис. 3.4 зображено сумарне, вільне від подій виживання пацієнтів після ГКС зі зниженою ФВ ЛШ (<50 %) в залежності від статі.

ГСН мала однаково негативний вплив на прогноз у чоловіків і у жінок. Різниця між виживанням без повторного ГІМ, прогресуючої стенокардії та смерті у жінок та чоловіків не була достовірною. Криві Каплана-Мейєра, що відображають вільне від подій виживання чоловіків та жінок з ГКС, які презентували з ГСН важкого ступеня (Killip III-IV) протягом 3-х років після лікування у стаціонарі зображені на рисунку 3.5.

Чоловіки з ГКС та ектопічним ритмом на ЕКГ мали гірше вільне від подій виживання, порівнюючи з чоловіками зі збереженим синусовим

ритмом. Проте, при співставленні пацієнтів чоловічої та жіночої статі з ектопічним ритмом, різниця не була достовірною (рис. 3.6).

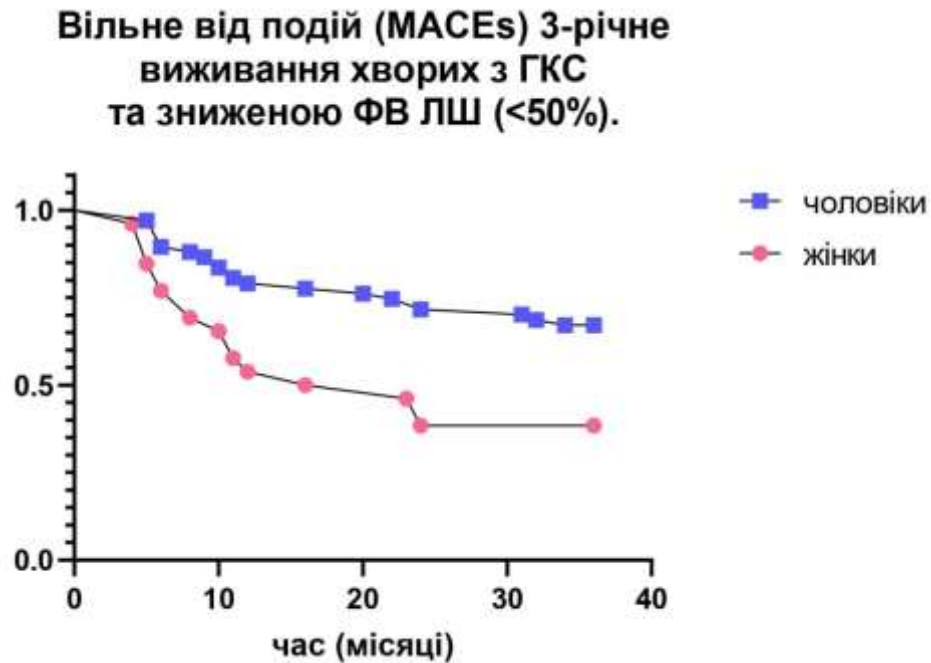


Рисунок 3.4 – Log-rank (Mantel-Cox) тест: $\chi^2=7.9$, $p=0.004$. Різниця між кривими виживання достовірна

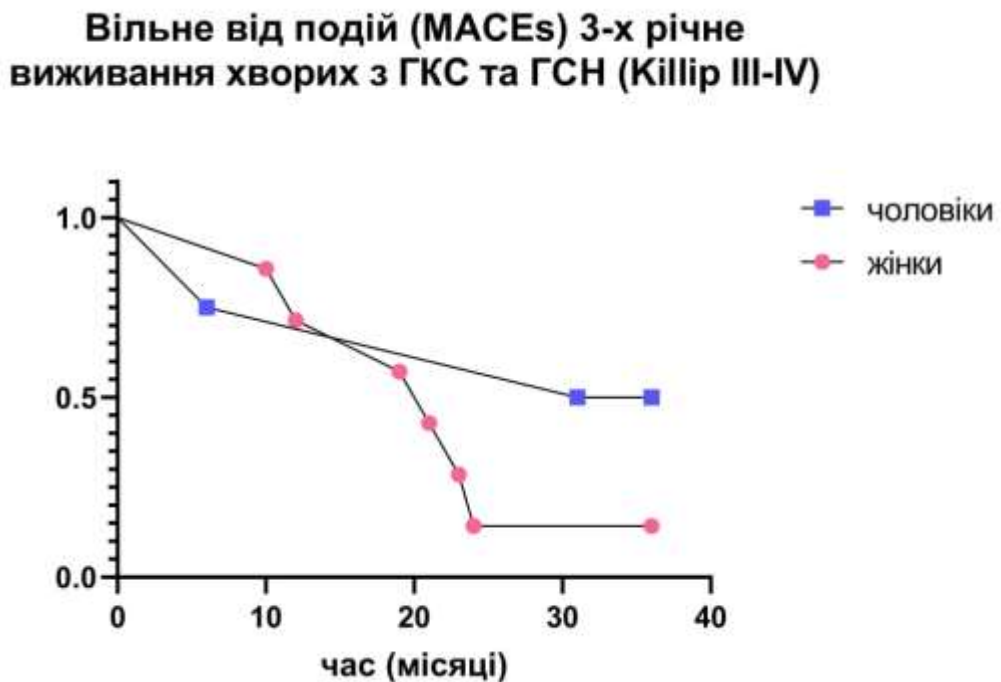


Рисунок 3.5 – Log-rank (Mantel-Cox) тест: $\chi^2=1.49$, $p=0.22$. Різниця між кривими виживання недостовірна

**Вільне від подій (MACEs) 3-х річне
виживання хворих з ГКС та ектопічним
ритмом**

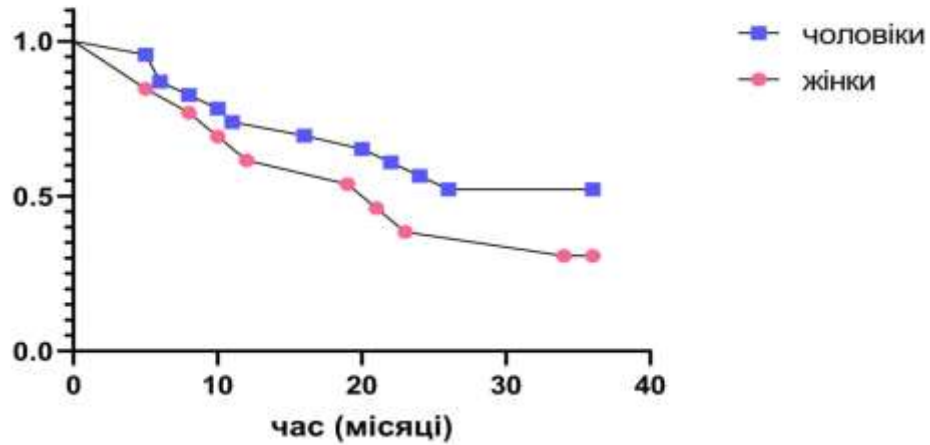


Рисунок 3.6 – Log-rank (Mantel-Cox) тест: $\chi^2=1.42$, $p=0.23$. Різниця між кривими виживання недостовірна

Аналогічні результати були отримані для пацієнтів з широкими комплексами QRS різної етіології (рис. 3.7).

**Вільне від подій (MACEs) 3-х річне
виживання хворих з ГКС та
комплексом QRS>120 ms.
на ЕКГ**

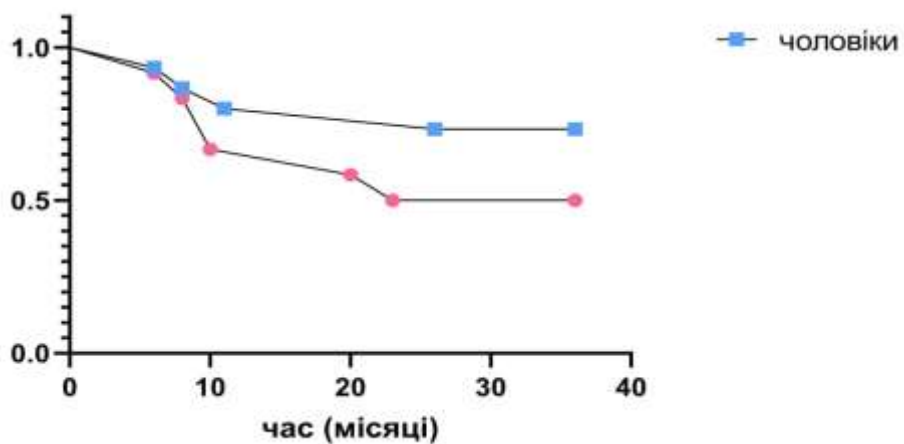


Рисунок 3.7 – Log-rank (Mantel-Cox) тест: $\chi^2=1.5$, $p=0.22$. Різниця між кривими виживання недостовірна

3.2.2 Супутні захворювання, що найбільше впливали на віддалений прогноз пацієнтів жіночої та чоловічої статі з гострим коронарним синдромом

Ми обрахували предикторну цінність коморбідних станів щодо несприятливого 3-річного прогнозу хворих з ГКС окремо для кожної статі за допомогою однофакторного аналізу. Результати представлені як нескориговане відношення шансів повторних несприятливих кардіоваскулярних подій (табл.3.4). Як видно з таблиці, найбільш негативний вплив на віддалений прогноз пацієнтів чоловічої статі з ГКС мали деменція, цереброваскулярні захворювання, захворювання периферичних артерій, хронічна хвороба нирок та онкозахворювання.

Таблиця 3.4 – Відношення шансів повторних небажаних серцево-судинних подій протягом 3-х років після ГКС у пацієнтів чоловічої статі

Супутнє захворювання	Відношення шансів (нескориговане)	Довірчий інтервал (95%)	P-значення	z-значення
1	2	3	4	5
Гострий інфаркт міокарда (в анамнезі)	1.32	0.55-3.1	0.2	0.639
Застійна серцева недостатність	0.9	0.29-2.8	0.8	0.164
Захворювання периферичних артерій	1.9	0.5-6.3	0.096	1.3
Деменція	4.4	0.7-25.4	0.04	1.67
Цукровий діабет	0.5	0.17-1.36	0.17	1.36

Продовження таблиці 3.4

1	2	3	4	5
Цереброваскулярні захворювання	2.1	0.5-9.1	0.07	1.45
ХОЗЛ	0.9	0.17-5.8	0.9	0.016
Захворювання сполучної тканини	0.3	0.03-2.7	0.16	1.038
Пептична виразка	1.4	0.4-4.3	0.3	0.62
Хронічна хвороба нирок	2.03	0.7-5.8	0.093	1.32
Геміплегія	-			
Лейкемія	-			
Лімфома	-			
Онкозахворювання	5.7	1.05-31.1	0.02	2.0
Хвороби печінки	0.7	0.26-1.8	0.2	0.75
СНІД	-			
Артеріальна гіпертензія	1.45	0.5-3.9	0.4	0.7
Хвороби щитоподібної залози	1.01	0.08-11.5	0.9	0.011
Депресія	-			
Примітка. Показники наведені як нескориговане відношення шансів (ВШ); $p < 0.1$ вважалось статистично значущим.				

Згідно з отриманими результатами, онкозахворювання були асоційовані з найбільшим нескоригованим відношенням шансів несприятливого прогнозу протягом 3-х років після ГКС у чоловіків. Пацієнти чоловічої статі з ГКС та діагностованими онкозахворюваннями мали значно вищі ризики смерті, повторного ГІМ та прогресуючої стенокардії у майбутньому, порівнюючи з

чоловіками з ГКС без супутніх онкозахворювань: (ВШ 5.7, 95 % ДІ: 1.05-31.1, $p=0.02$).

Деменція була наступною по значущості впливу на вільне від подій 3-х річне виживання чоловіків з ГКС. Ця патологія також суттєво корелювала з вірогідністю повторних небажаних кардіоваскулярних подій: (ВШ 4.4, 95 % ДІ: 0.7-25.4, $p=0.04$) серед пацієнтів чоловічої статі.

Ураження цереброваскулярних артерій та периферичних артерій також суттєво погіршувало віддалений прогноз пацієнтів з ГКС: (ВШ 2.1, 95 % ДІ: 0.5-9.1, $p=0.07$) та (ВШ 1.9, 95 % ДІ: 0.5-6.3, $p=0.096$) відповідно. Варто зазначити, що у цій когорті, ГІМ в анамнезі не був достовірно асоційований з повторними несприятливими кардіоваскулярними подіями протягом 3-х років після виписки у пацієнтів чоловічої статі: (ВШ 1.32, 95 % ДІ: 0.55-3.1, $p=0.2$).

У пацієнтів чоловічої статі з верифікованою хронічною хворобою нирок було вдвічі вище нескориговане відношення шансів повторних MACEs протягом 36-ти місяців після перенесеного ГКС, у порівнянні з чоловіками з нормальною функцією нирок (ВШ 2.03, 95 % ДІ: 0.7-5.8, $p=0.093$).

Застійна серцева недостатність, цукровий діабет, хвороби печінки та ХОЗЛ не були достовірно асоційовані з високою вірогідністю повторних MACEs у пацієнтів чоловічої статі в цій когорті. Супутня артеріальна гіпертензія та пептична виразка мали певний несприятливий вплив на прогноз пацієнтів чоловічої статі у цій когорті, проте при одноваріабельному аналізі, даний вплив не був статистично значущим.

Геміплегія, лімфома, лейкемія та СНІД не проявились у цій когорті пацієнтів, тому не були включені до одноваріабельного та мультिवаріабельного регресійного аналізу. Лише 2 пацієнти чоловічої статі страждали на депресію, що не було достатнім для однофакторного аналізу.

Результати одноваріабельного регресійного аналізу окремо для жіночої статі представлений у таблиці 3.5.

Таблиця 3.5 – Відношення шансів повторних небажаних серцево-судинних подій протягом 3-х років після ГКС у пацієнтів жіночої статі

Супутнє захворювання	Відношення шансів (нескориговане)	Довірчий інтервал (95 %)	P-значення	z-значення
1	2	3	4	5
Гострий інфаркт міокарда (в анамнезі)	1.8	0.56-5.7	0.09	1.3
Застійна серцева недостатність	1.16	0.29-4.67	0.8	0.218
Захворювання периферичних артерій	3.3	0.3-31.6	0.08	1.4
Деменція	1.6	0.36-7.27	0.5	0.6
Цукровий діабет	0.75	0.25-2.2	0.3	0.52
Цереброваскулярні захворювання	0.7	0.3-1.5	0.3	0.5
ХОЗЛ	1.5	0.13-18.1	0.7	0.34
Захворювання сполучної тканини	1.6	0.36-7.27	0.5	0.6
Пептична виразка	1.4	0.4-4.3	0.3	0.62
Хронічна хвороба нирок	2.5	0.4-13.9	0.2	1.08
Геміплегія	-			
Лейкемія	-			

Продовження таблиці 3.5

1	2	3	4	5
Лімфома	-			
Онкозахворювання	-			
Хвороби печінки	6.5	1.3-32.8	0.01	2.3
СНІД	-			
Артеріальна гіпертензія	1.45	0.5-3.9	0.09	1.31
Хвороби щитоподібної залози	2.9	1.07-8.3	0.05	1.6
Депресія	-			
Примітка. Показники наведені як нескориговане відношення шансів (ВШ); $p < 0.1$ вважалось статистично значущим.				

Згідно з отриманими результатами, жінки з ГКС та ГІМ в анамнезі мали майже вдвічі вищі шанси смертності або повторного ГІМ чи прогресуючої стенокардії протягом 3-х років: (ВШ 1.8, 95 % ДІ: 0.56-5.7, $p=0.09$) у порівнянні з жінками, які вперше пережили ГКС.

Пацієнти жіночої статі з ГКС та супутнім захворюванням периферичних артерій продемонстрували утричі гірше вільне від подій кумулятивне виживання протягом 3-х років, у порівнянні з жінками без даної патології: (ВШ 3.3, 95 % ДІ: 0.3-31.6, $p=0.08$).

Як показав однофакторний аналіз, супутні хвороби печінки суттєво погіршували віддалений прогноз пацієнтів жіночої статі з ГКС (ВШ 6.5, 95 % ДІ: 1.3-32.8, $p=0.01$). Хвороби щитовидної залози та артеріальна гіпертензія теж мали негативний вплив на вільне від подій кумулятивне виживання пацієнок: (ВШ 2.9, 95 % ДІ: 1.07-8.3, $p=0.05$) та (ВШ 1.45, 95 % ДІ: 0.5-3.9, $p=0.09$) відповідно.

Такі супутні патології як: ХХН, пептична виразка, хвороби сполучної тканини, деменція, ХОЗЛ також певною мірою негативно впливали на

прогноз пацієток з ГКС, проте отримані результати не досягли статистичної значущості у даному дослідженні.

Геміплегія, лейкемія, СНІД, лімфома, депресія та онкозахворювання недостатньо проявились у цій когорті пацієнтів, тому не були включені до багатофакторного аналізу.

При одноваріабельному аналізі, обтяжений гінекологічний анамнез був асоційований з майже вдвічі вищим ризиком повторних несприятливих серцево-судинних подій протягом 3-х років після ГКС (ВШ: 1.93, 95% ДІ: 0.19-18.9, $p=0.08$), тому даний фактор також був включений до мультиваріабельної моделі.

3.2.3 Вплив стратегії лікування пацієнтів із гострим коронарним синдромом на віддалений прогноз

За результатами одноваріабельного аналізу, консервативна стратегія лікування ГКС була достовірно асоційована з гіршим вільним від подій кумулятивним виживанням хворих протягом наступних 3-х років в усіх пацієнтів, незалежно від статі. Чоловіки з ГКС, що отримували лише консервативне лікування, мали значно вищі шанси раптової смерті, повторного ГІМ чи прогресуючої стенокардії, у порівнянні з чоловіками, що були скеровані на ПКВ чи АКШ: (ВШ 4.9, 95 % ДІ: 2.08-11.9).

Численні наукові праці повідомляють про існуючі гендерні відмінності в коронарній анатомії, патогенезі формування атеросклеротичних бляшок та їх структурі, а також механізмі розвитку коронарної обструкції. Як відомо, жінки мають менший діаметр коронарних артерій, у порівнянні з чоловіками, що не залежить від площі поверхні тіла та індексу маси лівого шлуночка [38]. Крім цього, були описані відмінності у фенотипі коронарних бляшок: атеросклеротичні бляшки у чоловіків переважно складаються з ліпідного шару, а в жінок – з гладком'язових клітин та колагену [39, 40]. Також варто зазначити, що передумовою виникнення ГКС у чоловіків є, переважно,

розрив, а в жінок – ерозія атеросклеротичної бляшки [39]. Більше того, безпосередньою причиною виникнення ішемії міокарда у жінок часто є коронароспазм та мікрovasкулярна дисфункція. Як результат, у жінок частіше діагностують інфаркт міокарда без обструктивного ураження коронарних артерій (MINOCA) [41].

Багато науковців наголошують, що вищезгадані відмінності можуть суттєво впливати на результати ПКВ, саме тому повинні бути враховані при виборі стратегії лікування ГКС та при проведенні ПКВ. Дійсно, менший діаметр коронарних артерій у жінок, більша схильність до спонтанного розшарування коронарів та вищі загальні ризики перипроцедурних кровотеч цілком можуть погіршувати результати ПКВ. Та, не зважаючи на це, більшість наукових джерел все ж повідомляють про співставні результати ПКВ та співвідношення ризик/користь у чоловіків та жінок [13, 27, 29, 33, 41].

У нашому дослідженні, інвазивна стратегія лікування ГКС у жінок, аналогічно як і в чоловіків, корелювала з меншою кількістю повторних несприятливих кардіоваскулярних подій у майбутньому. У свою чергу, консервативне ведення ГКС було асоційоване з гіршим прогнозом пацієнтів протягом 3-х років після виписки зі стаціонару: (ВШ 4.02, 95 % ДІ: 1.27-12.6).

Жінки з ПКВ чи АКШ в анамнезі не продемонстрували більшої кількості несприятливих серцево-судинних подій, у порівнянні з жінками без інвазивних втручань з приводу ГКС у минулому: (ВШ 0.7, 95 % ДІ: 0.09-5.6). Проте, при одноваріабельному аналізі, даний фактор певним чином негативно впливав на віддалений прогноз у пацієнтів чоловічої статі: (ВШ 2.69, 95 % ДІ: 0.8-8.7). Детальніша інформація про повторні MACEs у пацієнтів з ГКС представлена у таблиці 3.6.

Таблиця 3.6 – Вплив стратегії менеджменту ГКС на віддалений прогноз жінок, у порівнянні з чоловіками

Показник	Чоловіки		р-значення	Жінки		р-значення
	MACES	не MACES		MACES	не MACES	
Лише медикаментозне лікування ГКС	n=26 (51 %)	n=25 (49 %)	p=0.0003	n=26 (66 %)	n=13 (33 %)	p=0.01
Інвазивне лікування ГКС (ПКВ, АКШ)	n=10 (17 %)	n=48 (83 %)		n=7 (37 %)	n=12 (63 %)	
ПКВ/АКШ в анамнезі	n=7 (54 %)	n=6 (46 %)	p=0.09	n=2 (50 %)	n=2 (50 %)	p=0.7
Без ПКВ/АКШ в анамнезі	n=29 (30 %)	n=67 (70 %)		n=31 (57 %)	n=23 (43 %)	
Примітка. Показники наведені як абсолютні та відносні частоти n(%); p<0.1 вважалось статистично значущим.						

3.2.4 Прогностична цінність окремих показників лабораторних досліджень за результатами однофакторного аналізу

Ми провели однофакторний аналіз для визначення предикторної цінності таких лабораторних показників: рівень лейкоцитів у крові, рівень глюкози натще у венозній крові, рівень креатиніну, ЛПНЩ, ЛПВЩ, загального холестеролу та фібриногену у крові. Згідно з отриманими результатами, лейкоцитоз у пацієнтів з ГКС не був достовірно асоційований з більшою вірогідністю повторних небажаних серцево-судинних подій протягом 3-х років у цій когорті пацієнтів: (ВШ 1.21, 95 % ДІ: 0.4-3.6, p=0.7) для жінок та (ВШ 1.33, 95 % ДІ: 0.46-4.4, p=0.4) для чоловіків.

Підвищений рівень креатиніну в крові мав певний несприятливий вплив на прогноз у групі пацієнтів чоловічої статі. Чоловіки з діагностованим ГКС та рівнем креатиніну в крові >106 мкмоль/л мали вдвічі не скориговане відношення шансів пережити повторний ГІМ чи прогресуючу стенокардію або раптово померти, ніж чоловіки з нормальними рівнями креатиніну у венозній крові: (ВШ 2.0, 95 % ДІ: 0.8-5.14, $p=0.09$). Для жінок така кореляція не досягла статистичної значущості: (ВШ 1.7, 95 % ДІ: 0.5-5.94, $p=0.38$).

Ми не спостерігали зв'язку між повторними МАСЕс та підвищеним рівнем глюкози у пацієнтів з ГКС. Нескориговане відношення шансів повторних негативних подій у пацієнтів чоловічої статі з ГКС та рівнем глюкози натще >6.05 ммоль/л становило 0.7 при 95 % довірчому інтервалі 0.23-1.3 ($p=0.35$). У жінок отримані результати були схожими: (ВШ 1.1, 95 % ДІ: 0.38-3.1, $p=0.8$).

У цій когорті пацієнтів спостерігався певний гендер-залежний вплив дисліпідемії на прогноз пацієнтів з ГКС. При одноваріабельному аналізі, субоптимальний рівень ЛПВЩ більш суттєво впливав на прогноз у жінок: (ВШ 2.78, 95 % ДІ: 0.23-32.5, $p=0.04$), аніж у чоловіків: (ВШ 1.4, 95 % ДІ: 0.78-4.7, $p=0.098$).

Пацієнти жіночої статі з ГКС та рівнем загального холестеролу >5.2 ммоль/л мали втричі вище не скориговане відношення шансів повторних МАСЕс протягом 3-х років після виписки зі стаціонару, у порівнянні з жінками, у яких рівень холестеролу був в межах норми: (ВШ 3.08, 95 % ДІ: 1.01-9.36, $p=0.04$). У пацієнтів чоловічої статі з ГКС ця кореляція не була настільки сильною: (ВШ 1.6, 95 % ДІ: 0.82-4.46, $p=0.08$).

Підвищений рівень ЛПНЩ також більшою мірою впливав на прогноз у пацієнтів жіночої статі. Жінки з діагностованим ГКС та підтвердженим рівнем ЛПНЩ >2.6 ммоль/л мали вдвічі вищий ризик раптової смерті, повторного ГІМ чи прогресуючої стенокардії протягом наступних 36-ти

місяців після виписки зі стаціонару, порівнюючи з жінками, у яких ліпідограма показала нормальний рівень ЛПНЩ: (ВШ 2.2, 95 % ДІ: 0.75-6.3, $p=0.09$). У чоловіків з ГКС кореляція між підвищеним рівнем ЛПНЩ та несприятливими майбутніми серцево-судинними подіями була слабшою: (ВШ 1.35, 95 % ДІ: 0.6-3.02, $p=0.1$).

Підвищений рівень фібриногену в крові не впливав на прогноз пацієнтів у цій когорті. Нескориговане відношення шансів несприятливого віддаленого прогнозу після ГКС у пацієнтів чоловічої статі з рівнем фібриногену у плазмі крові >4 г/л та у чоловіків з рівнем фібриногену 2-4 г/л (норма) було співставним (ВШ 0.8, 95 % ДІ: 0.25-2.6, $p=0.7$). Подібні результати ми отримали і для жінок: (ВШ 1.15, 95 % ДІ: 0.76-2.5, $p=0.7$).

За результатами, наведеними у цьому розділі, були зроблені такі проміжні висновки:

1. Жінки мали достовірно вищу частоту повторних несприятливих серцево-судинних подій протягом 3-х років ніж чоловіки ВШ 2,67 (1,39-5,15), ймовірність яких зростала з віком.

2. У жінок і чоловіків різні предиктори повторних несприятливих серцево-судинних подій.

3. У чоловіків, предикторами несприятливого прогнозу за результатами однофакторного аналізу були: ектопічний ритм на ЕКГ, супутні цереброваскулярні захворювання, деменція, хронічна хвороба нирок, захворювання периферичних артерій, підвищений рівень загального холестерину, ЛПНЩ та креатиніну.

4. У жінок, предикторами несприятливого прогнозу за результатами однофакторного аналізу були: час від початку симптомів до госпіталізації >12 годин, ГСН Killip III-IV, супутні хвороби печінки, хвороби щитовидної залози, артеріальна гіпертензія, захворювання периферичних артерій, ГІМ в

анамнезі, гінекологічні захворювання, підвищений рівень загального холестерину, ЛПНЩ, знижуваний рівень ЛПВЩ.

5. Інвазивна стратегія лікування ГКС була асоційована з кращим прогнозом у хворих обох статей, а лише консервативне лікування ГКС негативно впливало на прогноз в усіх хворих.

Результати, що висвітлені у розділі, опубліковано у наукових працях автора [118, 124, 125].

РОЗДІЛ 4
ГЕНДЕР-СПЕЦИФІЧНІ МАРКЕРИ НЕСПРИЯТЛИВОГО
ДОВГОТРИВАЛОГО ПРОГНОЗУ У ХВОРИХ З ГОСТРИМ
КОРОНАРНИМ СИНДРОМОМ ЗА РЕЗУЛЬТАТАМИ
БАГАТОФАКТОРНОГО АНАЛІЗУ. ВІЛЬНЕ ВІД ПОВТОРНИХ
НЕСПРИЯТЛИВИХ СЕРЦЕВО-СУДИННИХ ПОДІЙ (MACEs)
КУМУЛЯТИВНЕ ВИЖИВАННЯ ЖІНОК З ГОСТРИМ
КОРОНАРНИМ СИНДРОМОМ, У ПОРІВНЯННІ З
ЧОЛОВІКАМИ

4.1 Незалежні предиктори несприятливого прогнозу у пацієнтів чоловічої статі з гострим коронарним синдромом протягом 36-ти місяців після події за результатами багатofакторного аналізу

4.1.1 Супутні захворювання, що найбільше впливали на віддалений прогноз у пацієнтів чоловічої статі з гострим коронарним синдромом

Ми провели багатofакторний аналіз з визначенням коморбідних патологій, що найбільше впливали на вірогідність повторних несприятливих серцево-судинних подій (MACEs) у чоловіків з ГКС протягом 3-х років після виписки зі стаціонару. До багатofакторного аналізу увійшли такі супутні захворювання: ГІМ в анамнезі, застійна СН, захворювання периферичних артерій (ЗПА), деменція, виразкова хвороба (ВХ), хвороби печінки, системні захворювання сполучної тканини (ЗСТ), цереброваскулярні захворювання, цукровий діабет (ЦД), хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ), артеріальна гіпертензія, хвороби щитоподібної залози, онкологічні захворювання та хронічна хвороба нирок. До багатofакторного аналізу не увійшли супутні депресивні стани, геміплегія, лімфома, СНІД та лейкемія,

оскільки дані захворювання не були виявлені у цій когорті пацієнтів чоловічої статі достатньо часто.

Коваріатами у даному аналізі для чоловічої статі були вік та несинусовий ритм на ЕКГ. Дані фактори показали найбільшу предикторну вагу при одноваріабельному аналізі. Крім того, оскільки до цього дослідження увійшли пацієнти з ГКС, що є досить обширним поняттям, адже включає в себе ГІМ з елевацією ST, ГІМ без елевації ST та нестабільну стенокардію, ми вважали доцільним включити до коваріат такий фактор як підвищення маркерів некрозу міокарда ($> 0,03$ нг/мл за результатами кількісного тесту для визначення вмісту тропоніну T у венозній крові). Статистичні результати багатофакторного аналізу представлені у таблиці 4.1.

Як видно з таблиці, після поправки на коваріати, інфаркт міокарда в анамнезі, супутні захворювання периферичних артерій, деменція, цереброваскулярні захворювання, виразкова хвороба шлунка чи дванадцятипалої кишки, хронічна хвороба нирок та онкологічні захворювання залишились незалежними факторами несприятливого віддаленого прогнозу у чоловіків з ГКС.

Найбільшу предикторну цінність мали онкологічні захворювання. Вони збільшували вірогідність смерті, повторного ГІМ та прогресуючої стенокардії у пацієнтів з ГКС протягом 3-х років після виписки зі стаціонару в 6 разів (ВШ 6.34, 95 % ДІ: 2,132-18,868, $p=0.001$).

Вірогідність повторних МАСЕс зростала більш ніж удвічі в пацієнтів з ГКС та супутніми цереброваскулярними захворюваннями: (ВШ 2.5, 95 % ДІ: 0,39-16,47, $p=0.09$), виразковою хворобою: (ВШ 2.49, 95 % ДІ: 0,94-6,58, $p=0.06$), деменцією: (ВШ 2.59, 95 % ДІ: 0.4-16.6, $p=0.09$) та хронічною хворобою нирок: (ВШ 2.08, 95 % ДІ: 0.73-5.93, $p=0.08$). Дещо меншу, та все ж статистично значущу, предикторну цінність продемонстрували супутні захворювання периферичних артерій: (ВШ 1.9, 95 % ДІ: 0.61-5.92, $p=0.08$) та ГІМ в анамнезі: (ВШ 1.4, 95 % ДІ: 0.61-3.21, $p=0.09$).

Таблиця 4.1 – Предикторна цінність супутніх захворювань щодо виникнення повторних несприятливих серцево-судинних подій у пацієнтів чоловічої статі з ГКС протягом 3-х років (багатофакторний аналіз)

Фактори	B	SE	Wald	df	Sig.	ВШ	95 % ДІ	
							Нижній	Верхній
Вік	,011	,017	,433	1	,510	1,011	,979	1,045
Позитивний тропоніновий тест*	,072	,380	,036	1	,849	1,075	,511	2,264
Ектопічний ритм	-,285	,493	,335	1	,563	,752	,286	1,975
ГІМ в анамнезі	,762	,424	1,8	1	,090	1,403	,612	3,219
Застійна СН	-,191	,577	,110	1	,740	,826	,267	2,558
ЗПА	1,10	,580	1,896	1	,084	1,901	,610	5,925
Деменція	1,61	,948	1,698	1	,096	2,591	,404	16,606
ЦД	-,974	,550	3,135	1	,077	,378	,129	1,110
ЦВЗ	1,59	,951	1,671	1	,098	2,555	,396	16,475
ХОЗЛ	,151	,775	,038	1	,845	1,163	,255	5,312
ЗСТ	-1,96	1,208	2,641	1	,104	,140	,013	1,498
ВХ	,913	,496	3,395	1	,065	2,493	,943	6,585
ХХН	,736	,533	1,907	1	,083	2,088	,734	5,935
Онкологічні захворювання	1,84	,556	11,032	1	,001	6,343	2,132	18,868
Хвороби печінки	,097	,470	,043	1	,836	1,102	,439	2,770
АГ	-,508	,452	1,264	1	,261	,602	,248	1,458
ЗЩЗ	-,377	1,273	,088	1	,767	,686	,057	8,317

Примітка 1. Показники наведені як скориговане відношення шансів (ВШ); $p < 0.1$ вважалось статистично значущим.

Примітка 2. * – за результатами кількісного визначення вмісту тропоніну Т у венозній крові ($> 0,03$ нг/мл).

Примітка 3. ЗПА – захворювання периферичних артерій; ЦД – цукровий діабет; ЦВЗ – цереброваскулярні захворювання; ХОЗЛ – хронічне обструктивне захворювання легень; ЗСТ – захворювання сполучної тканини; ВХ – виразкова хвороба шлунка і/або дванадцятипалої кишки; ХХН – хронічна хвороба нирок; АГ – артеріальна гіпертензія; ЗЩЗ – захворювання щитоподібної залози.

Варто зазначити, що предикторна цінність таких факторів як: захворювання периферичних артерій, цереброваскулярні та онкологічні захворювання суттєво не змінилась у мультиваріабельній моделі, у порівнянні з одноваріабельною. У свою чергу, ГІМ в анамнезі та виразкова хвороба набули більшої предикторної ваги при багатофакторному аналізі.

Вплив інших патологій не був розцінений як статистично значущий. Коморбідні стани, що продемонстрували вплив на прогноз у цій мультиваріабельній моделі були включені до подальшого багатофакторного аналізу.

4.1.2 Супутні захворювання, що найбільше впливали на віддалений прогноз у пацієнтів жіночої статі з гострим коронарним синдромом

За результатами одноваріабельного аналізу, гостра серцева недостатність (Killip III-IV) та час від початку симптомів до госпіталізації > 12 годин суттєво впливали на прогноз жінок з ГКС, тому були включені до багатофакторного аналізу у якості коваріат. Крім того, для більш об'єктивного визначення сили впливу коморбідних патологій на прогноз пацієток, при мультиваріабельному аналізі ми враховували вік жінок, а також такий фактор як підвищення маркерів некрозу міокарда у венозній крові. Статистичні результати багатофакторного аналізу представлені у таблиці 4.2.

Аналізуючи результати мультиваріабельної моделі, можна зробити висновок, що найвагоміший вплив на прогноз у жінок з ГКС мали супутні захворювання периферичних артерій, захворювання щитоподібної залози, гінекологічні захворювання, артеріальна гіпертензія та ГІМ в анамнезі. Важливим предиктором несприятливого прогнозу у жінок з ГКС був також час від початку симптомів до госпіталізації >12 годин. Фактично, предикторна значимість даної коваріати при мультиваріабельному аналізі значно зростає: (ВШ 3.0, 95 % ДІ: 1.09-8.29, $p=0.03$), у порівнянні з (ВШ 1.8, 95 % ДІ: 0.6-5.3, $p<0.1$) при одноваріабельному аналізі.

Таблиця 4.2 – Предикторна цінність супутніх захворювань щодо виникнення повторних несприятливих серцево-судинних подій у пацієнтів жіночої статі з ГКС протягом 3-х років (багатофакторний аналіз)

Фактори	B	SE	Wald	df	Sig.	ВШ	95 % ДІ	
							Нижній	Верхній
Вік	,115	,034	11,532	1	,001	1,122	1,050	1,198
Позитивний тропоніновий тест	,236	,615	,147	1	,701	1,266	,379	4,224
ГСН (Killip III-IV)	-,259	,801	,104	1	,747	,772	,161	3,709
Час від початку симптомів > 12 годин	1,102	,517	4,533	1	,033	3,009	1,091	8,297
ГІМ в анамнезі	1,188	,574	2,069	1	,075	1,860	,604	5,724
Застійна СН	1,943	,805	2,414	1	,060	2,925	,604	14,166
ЗПА	2,251	,870	6,689	1	,010	9,498	1,725	52,303
Деменція	-,020	,726	,001	1	,978	,980	,236	4,065
ЦД	-,969	,627	2,387	1	,122	,379	,111	1,297
ЦВЗ	-,326	1,528	9,561	1	,002	,743	,097	2,977
ХОЗЛ	,334	1,314	,065	1	,799	1,397	,106	18,348
ЗСТ	-,273	1,033	,070	1	,792	,761	,100	5,766
ВХ	,040	1,052	,001	1	,970	1,041	,132	8,182
ХХН	-,309	,879	,124	1	,725	,734	,131	4,109
Хвороби печінки	-,096	,634	,023	1	,880	,909	,262	3,149
АГ	1,974	,843	2,342	1	,063	2,301	,441	12,010
ЗЩЗ	1,972	,916	4,640	1	,031	7,188	1,194	43,253
Гінекологічні захворювання	1,958	,675	2,901	1	,044	5,412	0,895	10,342

Примітка. Показники наведені як скориговане відношення шансів (ВШ); $p < 0.1$ вважалось статистично значущим.

Найбільш негативний вплив на прогноз жінок з ГКС у цій багатофакторній моделі продемонстрували супутні захворювання периферичних артерій та щитоподібної залози: (ВШ 9.49, 95 % ДІ: 1.72-52.3) та (ВШ 7,18, 95 % ДІ: 1.19- 43.2) відповідно. Варто зазначити, що сила даних показників значно зросла при мультиваріабельному аналізі, у порівнянні з одноваріабельним аналізом: (ВШ 3.3, 95 % ДІ: 0.3-31.6) для захворювань периферичних артерій та (ВШ 2.9, 95% ДІ: 1.07-8.3) для захворювань щитоподібної залози.

Гінекологічні захворювання стали ще одним гендер-специфічним предиктором несприятливого прогнозу у жінок: (ВШ 5.4, 95 % ДІ: 0,9-10,3). Предикторна цінність цього фактора також зросла у мультиваріабельній моделі, порівняно з однофакторним аналізом: (ВШ: 1.93, 95 % ДІ: 0.19-18.9).

Застійна серцева недостатність не мала вагомого впливу на вільне від подій 3-х річне виживання жінок з ГКС за результатами однофакторного аналізу: (ВШ 1.16, 95 % ДІ: 0.29-4.67). Тим не менше, у багатофакторній моделі ця коморбідна патологія продемонструвала статистично значущий вплив на прогноз: (ВШ 2,92, 95 % ДІ: 0.6-14.2).

Нескориговане (за результатами однофакторного аналізу) та скориговане (за результатами багатофакторного аналізу) відношення шансів несприятливого прогнозу у жінок з ГКС та ГІМ в анамнезі було однаковим: (ВШ 1.8, 95 % ДІ: 0.56-5.7) та (ВШ 1.86, 95 % ДІ: 0.6-5.7).

У свою чергу, хвороби печінки втратили свою предикторну цінність після поправки на коваріати: (ВШ 0.9, 95 % ДІ:0.26-3.15), у порівнянні з (ВШ 6.5, 95 % ДІ: 1.3-32.8) при одноваріабельному аналізі.

Артеріальна гіпертензія набула більшої предикторної ваги при багатофакторному аналізі: (ВШ: 2,3, 95 % ДІ:0.44-12,01) vs. (ВШ: 1.45, 95 % ДІ: 0.5-3.9).

Фактори, що продемонстрували статистично значущий вплив на вірогідність повторних несприятливих серцево-судинних подій протягом 3-х років у жінок з ГКС, були включені до подальшого аналізу.

4.1.3 Предикторна цінність лабораторних показників щодо виникнення повторних MACEs у пацієнтів чоловічої статі з гострим коронарним синдромом

У ході однофакторного аналізу було ідентифіковано кілька лабораторних показників, що більшою мірою ніж інші впливали на прогноз пацієнтів з ГКС. Згідно з отриманими результатами, підвищений рівень креатиніну, ЛПНЩ, ЛПВЩ та загального холестеролу в крові корелювали з вірогідністю повторних небажаних кардіоваскулярних подій у цій когорті хворих, саме тому дані показники були відібрані для багатфакторного аналізу. Як і у попередній багатфакторній моделі, у якості коваріат були застосовані такі фактори: вік, ектопічний ритм на ЕКГ та підвищення маркерів некрозу міокарда за результатами кількісного Т-тропонінового тесту. Результати багатфакторного аналізу з визначенням прогностичної ваги вищезазначених лабораторних показників представлені у таблиці 4.3.

Таблиця 4.3 – Предикторна цінність лабораторних показників щодо виникнення повторних MACEs у пацієнтів чоловічої статі з ГКС за результатами багатфакторного аналізу

Фактори	B	SE	Wald	df	Sig	ВШ	95 % ДІ	
							Нижній	Верхній
1	2	3	4	5	6	7	8	9
Вік	,033	,018	3,241	1	,072	1,033	,997	1,070
Позитивний тропоніновий тест	,072	,380	,036	1	,849	1,075	,511	2,264

Продовження таблиці 4.3

1	2	3	4	5	6	7	8	9
Ектопічний ритм	,016	,380	,042	1	,420	1,03	,621	2,045
Креатинін↑	,004	,004	,915	1	,339	1,004	,996	1,013
ЛПВЩ ↑	-,465	,597	,607	1	,436	,628	,195	2,025
ЗХ ↑	-,015	,193	,006	1	,939	,985	,675	1,438
ЛПНЩ ↑	,168	,190	,786	1	,375	1,183	,816	1,716
Примітка 1. Показники наведені як скориговане відношення шансів (ВШ); $p < 0.1$ вважалось статистично значущим. Примітка 2. ЛПВЩ – ліпопротеїни високої щільності; ЗХ – загальний холестерол; ЛПНЩ – ліпопротеїни низької щільності.								

Як видно з таблиці, жодний з лабораторних показників не продемонстрував статистично значущого впливу на 3-х річний прогноз пацієнтів чоловічої статі з ГКС.

4.1.4 Предикторна цінність лабораторних показників щодо виникнення повторних MACEs у пацієнтів жіночої статі з гострим коронарним синдромом

Однофакторний аналіз виявив значну кореляцію між зниженим рівнем ЛПВЩ, підвищеним рівнем загального холестеролу і ЛПНЩ та вірогідністю повторних

MACEs протягом 3-х років у пацієнтів жіночої статі з ГКС. Саме тому дані лабораторні показники були включені до мультіваріабельного аналізу. Коваріатами у цій моделі стали такі фактори: вік, позитивний тропоніновий тест, час від початку симптомів >12 годин та ГСН (Killip III-IV). Отримані результати представлені у таблиці 4.4.

Як видно з таблиці, мультіваріабельний аналіз підтвердив взаємозв'язок дисліпідемії та несприятливого прогнозу протягом 36-ти місяців після лікування з приводу ГКС у жінок. Оптимальний рівень ЛПВЩ

у жінок був асоційований з меншою вірогідністю повторних несприятливих кардіоваскулярних подій: (ВШ 0.6, 95% ДІ: 0.27-1.43). Жінки з ГКС та високими рівнями загального холестерину в крові мали вдвічі вищі шанси смертності, повторного ГІМ чи прогресуючої стенокардії протягом наступних 3-х років після виписки: (ВШ 2.27, 95% ДІ: 1.09-4.71). Підвищений рівень ЛПНЩ також достовірно корелював з ймовірністю повторних МАСЕс протягом наступних 3-х років у жінок з ГКС: (ВШ 1.62, 95% ДІ: 0.28-2.35).

Таблиця 4.4 – Предикторна цінність лабораторних показників щодо виникнення повторних МАСЕс у пацієнтів жіночої статі з ГКС за результатами багатофакторного аналізу

Фактори	B	SE	Wald	df	Sig	ВШ	95 % ДІ	
							Нижній	Верхній
Вік	,117	,029	15,959	1	,000	1,124	1,061	1,191
Позитивний тропоніновий тест	-,031	,445	,005	1	,945	,970	,406	2,320
ГСН (Killip III-IV)	,153	,619	,061	1	,804	1,166	,347	3,919
Час від початку симптомів > 12 годин	,934	,492	3,601	1	,058	2,545	,970	6,681
ЛПВЩ ↑	-,751	,421	1,784	1	,090	,627	,275	1,432
ЗХ ↑	,821	,372	4,855	1	,028	2,272	1,095	4,714
ЛПНЩ ↑	,949	,394	2,410	1	,060	1,626	,289	2,356

Примітка. Показники наведені як скориговане відношення шансів (ВШ); $p < 0.1$ вважалось статистично значущим.

Варто зазначити, що у цій мультіваріабельній моделі, час від початку симптомів до госпіталізації >12 годин також продемонстрував достовірний вплив на прогноз пацієток: (ВШ 2.54, 95% ДІ: 0.97-6.68).

4.1.5 Вплив стратегії лікування пацієнтів чоловічої статі з гострим коронарним синдромом на віддалений прогноз

За результатами багатофакторного аналізу, інвазивна стратегія лікування ГКС (ПКВ або АКШ) була асоційована з кращим вільним від подій виживанням пацієнтів чоловічої статі: (ВШ 0.29, 95 % ДІ: 0.14-0.62). У свою чергу, пацієнти, які вже мали ПКВ чи АКШ в анамнезі продемонстрували дещо гірше кумулятивне виживання: (ВШ 1.99, 95 % ДІ: 0.85-4.69), у порівнянні з пацієнтами без інвазивних втручань у минулому. Проте, отриманий результат ми вважали сумнівним, оскільки статистична похибка перевищувала допустиму границю значущості, встановлену для цього дослідження ($p=0.11$) (табл. 4.5).

Таблиця 4.5 – Вплив стратегії лікування ГКС на віддалений прогноз пацієнтів чоловічої статі

Фактори	B	SE	Wald	df	Sig.	ВШ	95% ДІ	
							Нижній	Верхній
Вік	,030	,018	2,820	1	,093	1,030	,995	1,067
Позитивний тропоніновий тест	,097	,470	,043	1	,836	1,102	,439	2,770
Ектопічний ритм	,177	,396	,199	1	,656	1,193	,549	2,596
Інвазивна стратегія (ПКВ/АКШ)	-1,230	,386	10,144	1	,001	,292	,137	,623
ПКВ/АКШ в анамнезі	,690	,436	2,506	1	,113	1,994	,848	4,689

Примітка. Показники наведені як скориговане відношення шансів (ВШ); $p<0.1$ вважалось статистично значущим.

4.1.6 Вплив стратегії лікування гострого коронарного синдрому на віддалений прогноз пацієнтів жіночої статі

Інвазивна стратегія лікування ГКС у жінок, так само як і у чоловіків, була асоційована з меншою кількістю повторних серцево-судинних подій протягом 36-ти місяців після виписки зі стаціонару: (ВШ 0.48, 95 % ДІ: 0.09-2.63). ПКВ чи АКШ в анамнезі не мало впливу на віддалений прогноз у цій когорті пацієнтів жіночої статі: (ВШ 1.08, 95 % ДІ: 0.09-2.63). Детальні результати мультиваріабельної моделі щодо стратегії менеджменту ГКС для жіночої статі представлені у таблиці 4.6.

Таблиця 4.6 – Вплив стратегії лікування пацієнтів жіночої статі з ГКС на віддалений прогноз

Фактори	B	SE	Wald	df	Sig.	ВШ	95 % ДІ	
							Нижній	Верхній
Вік	,091	,030	9,497	1	,002	1,095	1,034	1,161
Позитивний тропоніновий тест	,322	,411	,615	1	,433	1,380	,617	3,087
ГСН (Killip III-IV)	,316	,550	,331	1	,565	1,372	,467	4,030
Час від початку симптомів >12 год.	1,027	,427	5,794	1	,016	2,793	1,210	6,445
Інвазивна стратегія (ПКВ/АКШ)	-,637	,444	2,053	1	,152	,529	,222	1,264
ПКВ/АКШ в анамнезі	,718	,860	,697	1	,404	1,081	,090	2,633
Примітка. Показники наведені як скориговане відношення шансів (ВШ); $p < 0.1$ вважалось статистично значущим.								

4.1.7 Незалежні предиктори повторних несприятливих серцево-судинних подій (MACEs) протягом 3-х років у пацієнтів чоловічої статі з гострим коронарним синдромом

До остаточного мультіваріабельного аналізу були включені ті фактори, що продемонстрували найбільш значущий вплив на прогноз пацієнтів у попередніх моделях. Згідно з попередніми результатами, серед коморбідних патологій, на вірогідність повторних MACEs у чоловіків з ГКС найбільше впливали: супутні захворювання периферичних артерій, ГІМ в анамнезі, деменція, виразкова хвороба шлунка чи дванадцятипалої кишки, цереброваскулярні, онкологічні захворювання та хронічна хвороба нирок. Ми також спостерігали певну залежність між підвищеним рівнем загального холестеролу та ЛПНЩ, а також субоптимальним рівнем ЛПВЩ та більшою частотою повторних серцево-судинних подій у чоловіків з ГКС. У свою чергу, вибір інвазивної стратегії лікування ГКС у пацієнтів чоловічої статі достовірно корелював з кращим вільним від подій кумулятивним виживанням у попередній багатофакторній моделі. Прогностична цінність вищезгаданих факторів представлена у таблиці 4.7.

Отже, підсумковий багатофакторний аналіз показав, що найвагомішою передумовою повторних несприятливих серцево-судинних подій протягом 3-х років для чоловіків з ГКС у цій когорті була консервативне ведення ГКС: (ВШ 3.85, 95 % ДІ: 3.75-8.48). Пацієнти чоловічої статі, які отримували лише медикаментозне лікування ГКС мали значно вищі шанси повторного ГІМ, прогресуючої стенокардії та раптової смерті протягом наступних 36-ти місяців після виписки зі стаціонару порівняно з пацієнтами, яким було проведено ПКВ. Цікаво, що відсутність адекватного інвазивного лікування ГКС у цій багатофакторній моделі продемонструвала навіть більший вплив на вільне від подій виживання пацієнтів ніж онкологічні захворювання: (ВШ 3.5, 95 % ДІ: 1.13-10.92).

Таблиця 4.7 – Незалежні предиктори повторних несприятливих серцево-судинних подій протягом 3-х років у чоловіків з ГКС

Фактори	B	SE	Wald	df	Sig.	ВШ	95 % ДІ	
							Нижній	Верхній
Консервативна стратегія	1,349	,402	11,243	1	,001	3,855	1,752	8,484
ГІМ	,175	,368	,226	1	,634	1,191	,579	2,451
ЗПА	,444	,561	,627	1	,428	1,560	,519	4,683
Деменція	1,441	,831	3,008	1	,083	3,188	,619	16,411
ЦВЗ	-,314	,797	,155	1	,694	,731	,153	3,482
ВХ	1,014	,502	4,085	1	,043	2,757	1,031	7,374
ХХН	,664	,514	1,667	1	,098	1,942	,709	5,317
Онкологічні захворювання	1,255	,579	4,689	1	,030	3,507	1,126	10,919
ЛПВЩ ↑	-,424	,700	,367	1	,545	,654	,166	2,582
ЗХ ↑	,005	,215	,000	1	,983	1,005	,659	1,531
ЛПНЩ ↑	,102	,235	,190	1	,663	1,108	,699	1,756
Примітка. Показники наведені як скориговане відношення шансів (ВШ); $p < 0.1$ вважалось статистично значущим.								

Згідно з отриманими результатами, ми виокремили ще одну групу пацієнтів високого ризику повторних подій: чоловіки з ГКС та деменцією. Такі хворі мали втричі більші шанси смертності, повторного ГІМ чи прогресуючої стенокардії протягом майбутніх 3-х років після лікування у стаціонарі: (ВШ 3.19, 95 % ДІ: 0.62-16.41).

Серед усіх коморбідних патологій, значну кореляцію з високою вірогідністю повторних MACeS у чоловіків продемонструвала виразкова хвороба шлунка чи дванадцятипалої кишки. Пацієнти з ГКС та виразковою хворобою мали майже втричі вищі шанси повторних несприятливих кардіоваскулярних подій у майбутньому: (ВШ 2.76, 95 % ДІ: 1.03-7.37).

Навіть після врахування інших факторів, що впливають на прогноз, пацієнти чоловічої статі з ГКС та супутньою ХХН все-одно мали майже вдвічі вищі скориговані шанси несприятливого віддалених серцево-судинних подій після виписки зі стаціонару: (ВШ 1.9, 95 % ДІ: 0.7-5.3).

Після мульти-етапної поправки на коваріати, предикторна цінність таких показників як: рівень ЛПВЩ, загального холестеролу та ЛПНЩ зменшилась і не була розцінена як статистично значуща. Оптимальний рівень ЛПВЩ у кінцевій мультиваріабельній моделі також був асоційований з кращим вільним від подій виживанням, проте статистична похибка перевищила допустиму: (ВШ 0.65, 95 % ДІ: 0.16-2.58, $p=0.5$). Підвищений рівень загального холестеролу та ЛПНЩ мав слабший кореляційний зв'язок з повторними МАСЕс, у порівнянні з іншими коваріатами: (ВШ 1.005, 95 % ДІ: 0.66-1.53) та (ВШ 1.108, 95 % ДІ: 0.6-1.76).

Пацієнти з ГКС та супутнім захворюванням периферичних артерій нирок мали у півтора-два рази вище відношення шансів несприятливого віддаленого прогнозу, але статистична похибка перевищила допустиму (див. табл. 4.7). Саме тому даний фактор не був розцінений як незалежний предиктор повторних серцево-судинних подій для пацієнтів чоловічої статі з ГКС у цій когорті.

4.1.8 Незалежні предиктори повторних несприятливих серцево-судинних подій (МАСЕс) протягом 3-х років у пацієнтів жіночої статі з гострим коронарним синдромом

Згідно з попередніми результатами багатофакторного аналізу, на прогноз пацієток з ГКС найбільше впливали такі коморбідні патології: ГІМ в анамнезі, застійна СН, супутнє захворювання периферичних артерій, артеріальна гіпертензія, захворювання щитоподібної залози. Крім того, на кумулятивне виживання у жінок значно впливав час від початку симптомів до моменту госпіталізації. Багатофакторний аналіз лабораторних показників

виявив достовірний вплив дисліпідемії (підвищеного рівня загального холестеролу, ЛПНЩ та субоптимального рівня ЛПВЩ) на 3-х річний прогноз пацієнтів жіночої статі з ГКС. Дані фактори були включені до остаточного мультіваріабельного аналізу, результати якого представлені у таблиці 4.8.

Таблиця 4.8 – Незалежні предиктори повторних несприятливих серцево-судинних подій протягом 3-х років у жінок з ГКС

Фактори	B	SE	Wald	df	Sig.	ВШ	95 % ДІ	
							Нижній	Верхній
Консервативна стратегія	1,090	,489	4,969	1	,026	2,974	1,141	7,755
Час від початку симптомів >12 год.	,934	,492	3,601	1	,058	2,545	,970	6,681
ГІМ в анамнезі	,805	,426	1,890	1	,085	1,312	,570	3,023
Застійна СН	-,021	,477	,002	1	,965	,979	,384	2,495
ЗПА	,950	,623	2,328	1	,063	2,586	,763	8,767
АГ	-,150	,703	,046	1	,831	,860	,217	3,413
ЗЦЗ	-,178	,591	,091	1	,763	,837	,263	2,664
Гінекологічні захворювання	1,834	,764	2,401	1	,060	2,103	,874	7,983
ЛПВЩ ↑	-,383	,434	,779	1	,377	,682	,292	1,595
ЗХ ↑	,629	,398	2,506	1	,056	1,876	,861	4,090
ЛПНЩ ↑	1,067	,619	1,724	1	,095	1,566	,447	3,324
Примітка. Показники наведені як скориговане відношення шансів (ВШ); p<0.1 вважалось статистично значущим.								

Як видно з таблиці 4.8, при остаточному мультіваріабельному аналізі певні фактори зберегли свою предикторну цінність, а інші – втратили свою значущість. Так, незалежними предикторами повторних несприятливих

серцево-судинних подій стали консервативна стратегія лікування ГКС, час від початку симптомів до госпіталізації >12 год., ГІМ в анамнезі, супутнє захворювання периферичних артерій, супутні гінекологічні захворювання, а також підвищений рівень загального холестеролу та ЛПНЩ (дисліпідемія).

Аналогічно як і у чоловіків, стратегія менеджменту ГКС у жінок мала найвагомійший вплив на прогноз. Пацієнтки, які отримали лише медикаментозне лікування ГКС мали майже втричі вище скориговане відношення шансів повторних МАСЕс: (ВШ 2.97, 95 % ДІ: 1.14-7.75).

Час від початку симптомів до моменту госпіталізації >12 годин також достовірно корелював з гіршим вільним від подій виживанням у жінок з ГКС: (ВШ 2.5, 95 % ДІ: 0.97-6.68).

Важливим предиктором несприятливого прогнозу протягом 3-х років жінок стали супутні захворювання периферичних артерій. Жінки з ГКС та ураженими периферичними артеріями становили групу підвищеного ризику щодо повторного ГІМ, прогресуючої стенокардії та смертності протягом 36-ти місяців: (ВШ 2.58, 95 % ДІ: 0.76- 8.77).

Гінекологічні захворювання продемонстрували значний несприятливий вплив на прогноз пацієнток з ГКС у цій когорті. У кінцевій мультиваріабельній моделі, навіть після мультиетапного врахування інших факторів, жінки з ГКС та обтяженим гінекологічним анамнезом мали в два рази вищі шанси повторних серцево-судинних подій протягом наступних 3-х років: (ВШ 2.1, 95 % ДІ: 0.87-7.98).

У цій мультиваріабельній моделі, рівень загального холестеролу продемонстрував найбільшу серед лабораторних показників предикторну цінність щодо несприятливого віддаленого прогнозу у жінок з ГКС. Пацієнтки з високим рівнем загального холестеролу мали майже вдвічі вище скориговане відношення шансів повторних небажаних кардіоваскулярних подій протягом 3-х років після госпіталізації, у порівнянні з пацієнтами

жіночої статі з нормальним рівнем загального холестеролу в крові: (ВШ 1.87, 95 % ДІ: 0.86-4.09).

Рівень ЛПНЩ також мав певну предикторну вагу в мультіваріабельному аналізі. Жінки з рівнем ЛПНЩ у крові вище допустимого мали у півтора раза вищий ризик повторно пережити ГІМ чи НС або померти раптово протягом 3-х років після лікування з приводу ГКС: (ВШ 1.56, 95 % ДІ: 0.45-3.32). Отже, загалом можна вважати, що дисліпідемія жінок з ГКС була достовірно асоційована з несприятливим віддаленим прогнозом.

Ми не отримали статистично значущих результатів для ЛПВЩ у цій багатофакторній моделі. Безумовно, оптимальний рівень ЛПВЩ мав певний позитивний вплив на прогноз (ВШ 0.68, 95 % ДІ: 0.29-1.59), проте статистична похибка була вище допустимої ($p=0.37$).

Не зважаючи на те, що супутня артеріальна гіпертензія, застійна СН та захворювання щитоподібної залози у попередніх моделях достовірно корелювали з вірогідністю МАСЕс протягом 3-х років у жінок з ГКС, у даному багатофакторному аналізі вони не стали незалежними предикторами повторних кардіоваскулярних подій.

4.1.9 Предикторна цінність статі щодо виникнення повторних кардіоваскулярних подій протягом 3-х років у пацієнтів з гострим коронарним синдромом

Як було зазначено раніше, у даному дослідженні жінки продемонстрували значно гірше вільне від подій виживання протягом 3-х років після епізоду ГКС, у порівнянні з чоловіками: (ВШ 2.67, 95 % ДІ: 1.39-5.15). Саме тому ми вважали доцільним дослідити, чи була жіноча стать безпосереднім предиктором несприятливого прогнозу у цій когорті пацієнтів. Для цього ми провели багатофакторний аналіз з визначенням предикторної

цінності статі щодо виникнення повторних серцево-судинних подій у досліджуваній групі пацієнтів (табл. 4.9).

Таблиця 4.9 – Предикторна цінність статі щодо виникнення повторних кардіоваскулярних подій протягом 3-х років у пацієнтів з ГКС

Фактори	B	SE	Wald	df	Sig.	ВШ	95 % ДІ	
							Нижній	Верхній
Вік	,054	,014	15,783	1	,000	1,055	1,028	1,084
Жіноча стать	,361	,259	1,946	1	,163	1,435	,864	2,382
Примітка. Показники наведені як скориговане відношення шансів (ВШ); $p < 0.1$ вважалось статистично значущим.								

Як видно з таблиці, жіноча стать не була достовірним фактором несприятливого прогнозу у цій когорті пацієнтів. Тому можна припустити, що вища смертність у жінок після ГКС зумовлена іншими факторами, які були обговорені раніше.

4.2 Вільне від повторних несприятливих серцево-судинних подій (MACEs) кумулятивне виживання жінок з гострим коронарним синдромом у порівнянні з чоловіками

4.2.1 Вплив стратегії лікування жінок з гострим коронарним синдромом на вільне від подій 3-х річне виживання у порівнянні з чоловіками

Як було обговорено раніше, жінки з ГКС, що отримували лише медикаментозне лікування мали значно вищі шанси раптової смерті, повторного ГІМ чи прогресуючої стенокардії протягом 3-х років після виписки зі стаціонару. У свою чергу, пацієнтки, які отримали інвазивне лікування ГКС продемонстрували значно краще вільне від подій 3-х річне кумулятивне виживання.

У пацієнтів чоловічої статі Ця тенденція була навіть більш вираженою. Користь від інвазивного лікування у пацієнтів чоловічої статі була дещо більшою ніж у пацієнтів жіночої статі: (ВШ 0.29, 95 % ДІ: 0.14-0.62) vs. (ВШ 0.53, 95 % ДІ: 0.22-1.26).

Для оцінки гендерних відмінностей у 3-х річному прогнозі хворих з ГКС, що отримали інвазивне лікування ми провели аналіз вільного від небажаних серцево-судинних подій (MACEs) виживання жінок, у порівнянні з чоловіками, за методом Каплана-Мейєра.

Варто зазначити, що ми отримали суперечливі дані щодо того, чи достовірною є різниця між кривими виживання без повторних подій у чоловіків та жінок. Згідно з результатами тесту Gehan-Breslow-Wilcoxon, різниця між кривими була достовірною. А це означає, що, незважаючи на беззаперечно позитивний вплив інвазивного лікування на віддалений прогноз пацієнтів обох статей, чоловіки з ГКС, все-таки, мали краще вільне від подій виживання ніж жінки. У свою чергу, log-rank (Mantel-Cox) тест не виявив достовірної різниці у віддаленому прогнозі чоловіків та жінок з ГКС.

Як було обговорено раніше у цій науковій роботі, а також у багатьох інших дослідженнях, жінки загалом демонструють вищі рівні смертності та повторних небажаних кардіоваскулярних подій після ГКС, у порівнянні з чоловіками. Саме тому різниця між кривими кумулятивного виживання, які ми отримали у цій когорті не є дивною. Тим часом, користь від інвазивного лікування у жінок, так само як і у чоловіків, є беззаперечною і даний факт повинен бути врахований при виборі стратегії менеджменту ГКС у реальній клінічній практиці.

На рисунку 4.1 та 4.2 зображені кумулятивні криві вільного від подій виживання жінок, у порівнянні з чоловіками протягом 3-х років після ГКС, в залежності від обраної стратегії лікування.

**Вільне від подій (MACEs) 3-х річне
виживання хворих, які отримали
інвазивне лікування ГКС**

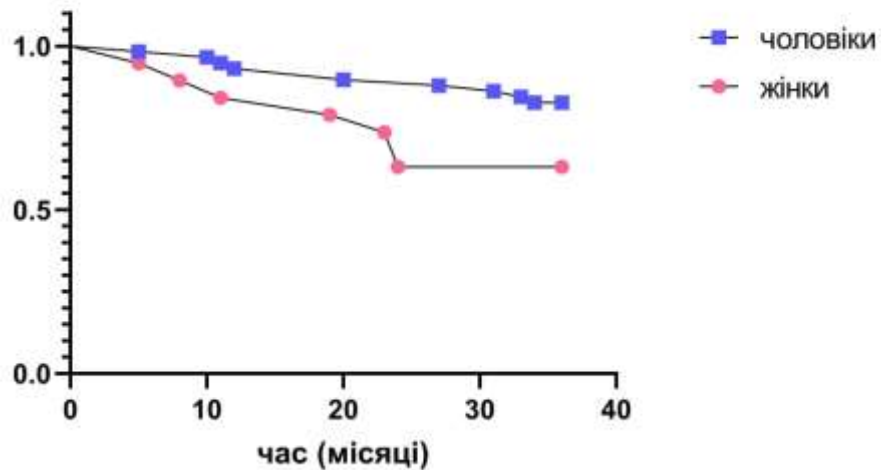


Рисунок 4.1 – Log-rank (Mantel-Cox) тест: $\chi^2=3.69$, $p=0.054$. Різниця між кривими виживання недостовірна. Тест Gehan-Breslow-Wilcoxon: $\chi^2=3.9$, $p=0.048$. Різниця між кривими виживання достовірна

**Вільне від подій (MACEs) 3-х річне
виживання хворих, які отримали
лише медикаментозне лікування ГКС**

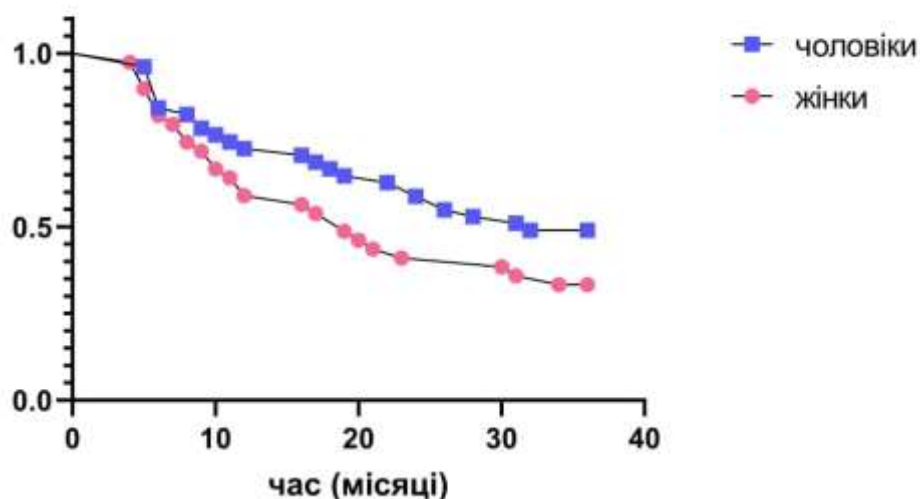


Рисунок 4.2 – Log-rank (Mantel-Cox) тест: $\chi^2=2.6$, $p=0.1$. Різниця між кривими виживання недостовірна. Тест Gehan-Breslow-Wilcoxon: $\chi^2=2.47$, $p=0.11$. Різниця між кривими виживання недостовірна

Як видно з графіка на рисунку 4.2, прогноз пацієнтів, які отримали лише медикаментозне лікування ГКС, значно гірший, у порівнянні з хворими, яким було проведено реваскуляризацію. Причому, ми не побачили достовірної різниці між кумулятивними кривими у жінок та чоловіків, а значить, консервативне ведення ГКС однаково негативно впливало на прогноз у представників обох статей.

4.2.2 Влив коморбідних патологій на вільне від подій 3-х річне виживання жінок з гострим коронарним синдромом у порівнянні з чоловіками

Як показав мультиваріабельний аналіз, різні коморбідні патології неоднаково впливали на прогноз у чоловіків та жінок з ГКС.

У пацієнтів чоловічої статі деменція, хронічна хвороба нирок, виразкова хвороба шлунка чи дванадцятипалої кишки та онкологічні захворювання най достовірніше корелювали з неблагоприємним прогнозом протягом 3-х років після ГКС. У свою чергу, жінки з попереднім ГІМ, захворюванням периферичних артерій та обтяженим гінекологічним анамнезом мали більшу вірогідність пережити повторні МАСЕс протягом наступних 3-х років.

На нижченаведених графіках зображені криві вільного від повторних подій кумулятивного виживання Каплана-Мейера у чоловіків, в порівнянні з жінками, за весь період спостереження.

На рисунку 4.3 представлено сумарне виживання без повторних МАСЕс у чоловіків та жінок з ГКС.

Отже, судячи з графіку на рис. 4.3 можна вважати, що жінки з раніше перенесеним ГІМ мали достовірно гірше вільне від подій 3-х річне виживання ніж чоловіки у цій групі.

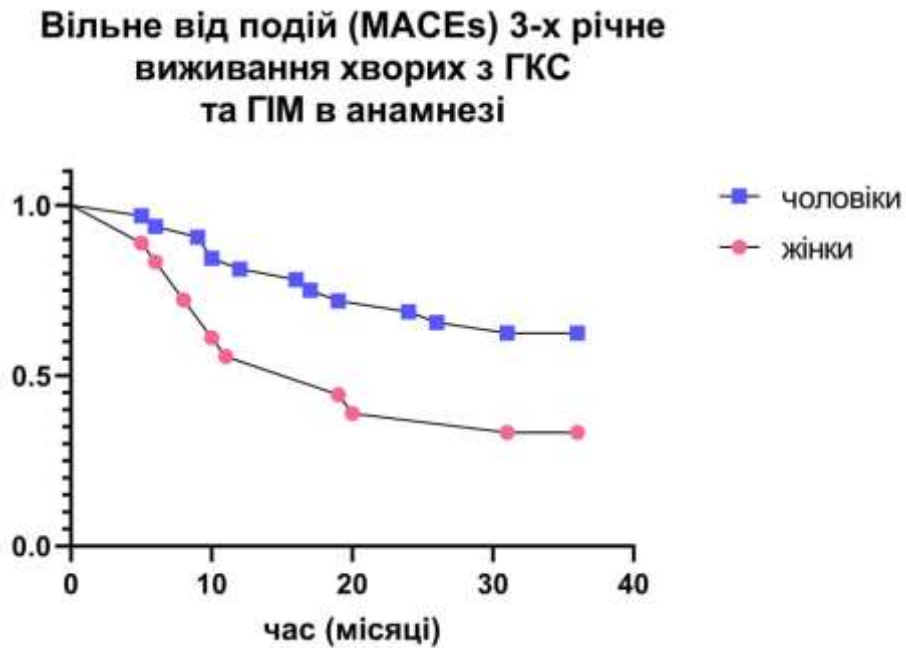


Рисунок 4.3 – Log-rank (Mantel-Cox) тест: $\chi^2=4.7$, $p=0.02$. Різниця між кривими виживання достовірна. Тест Gehan-Breslow-Wilcoxon: $\chi^2=5.007$, $p=0.02$. Різниця між кривими виживання достовірна

На рисунку 4.4 ми зобразили виживання пацієнтів з ГКС та деменцією у досліджуваній когорті.

Згідно з отриманими результатами, у цій когорті не було суттєвої різниці між виживанням чоловіків з ГКС та деменцією і жінок у цій групі. Пацієнти чоловічої статі з деменцією мали достовірно гірший прогноз ніж пацієнти чоловічої статі без цього захворювання. Проте, якщо порівнювати чоловіків та жінок з деменцією, вірогідність повторних несприятливих серцево-судинних подій була однаковою.

Проаналізувавши криві Каплана-Мейєра щодо віддаленого прогнозу жінок з ГКС та супутнім захворюванням периферичних артерій, у порівнянні з чоловіками з такою ж коморбідністю, можна припустити, що існує певна гендерна відмінність у вільному від подій виживанні пацієнтів у цій групі. Статистичний аналіз виявив достовірну різницю між кривими, а значить, вірогідність повторних MACEs у жінок з ГКС та ЗПА була вищою ніж у чоловіків (рис. 4.5).

**Вільне від подій (MACEs) 3-х річне
виживання хворих з ГКС
та деменцією**

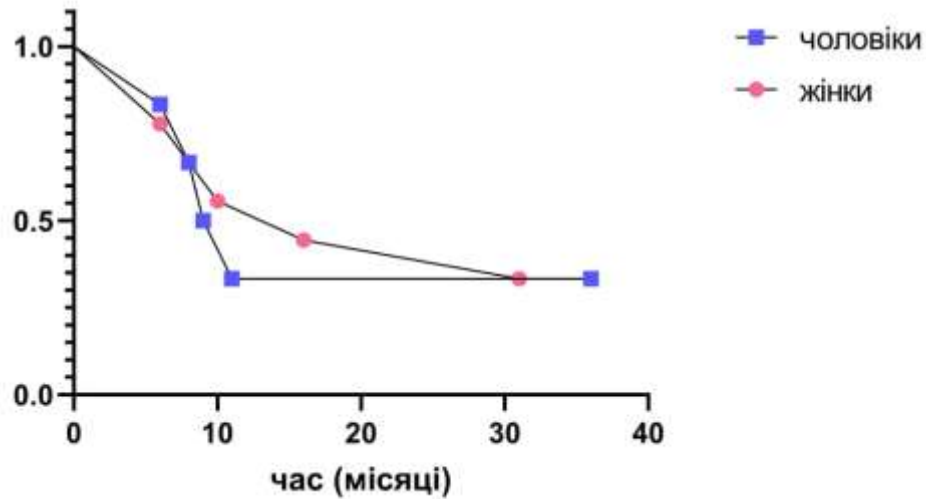


Рисунок 4.4 – Log-rank (Mantel-Cox) тест: $\chi^2=0.02$, $p=0.87$. Різниця між кривими виживання недостовірна. Тест Gehan-Breslow-Wilcoxon: $\chi^2=0.03$, $p=0.8$. Різниця між кривими виживання недостовірна

**Вільне від подій (MACEs) 3-х річне
виживання хворих з ГКС
та ЗПА**

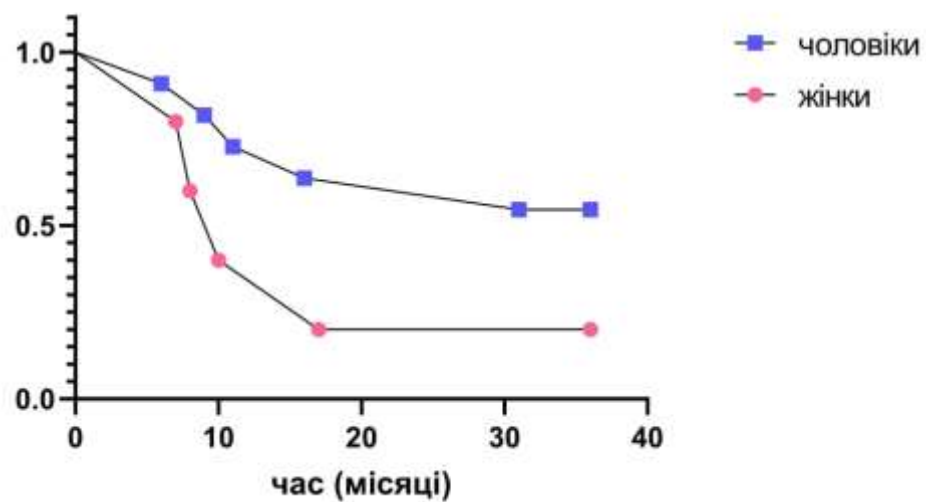


Рисунок 4.5 – Log-rank (Mantel-Cox) тест: $\chi^2=2.16$, $p=0.07$. Різниця між кривими виживання достовірна. Тест Gehan-Breslow-Wilcoxon: $\chi^2=2.05$, $p=0.08$. Різниця між кривими виживання достовірна.

Не зважаючи на те, що ми спостерігали значний гендер-залежний вплив ГІМ в анамнезі та супутніх ЗПА на прогноз пацієнтів з ГКС у цій когорті, супутні ЦВЗ однаково впливали на вірогідність повторних MACeS у чоловіків та жінок (рис. 4.6).

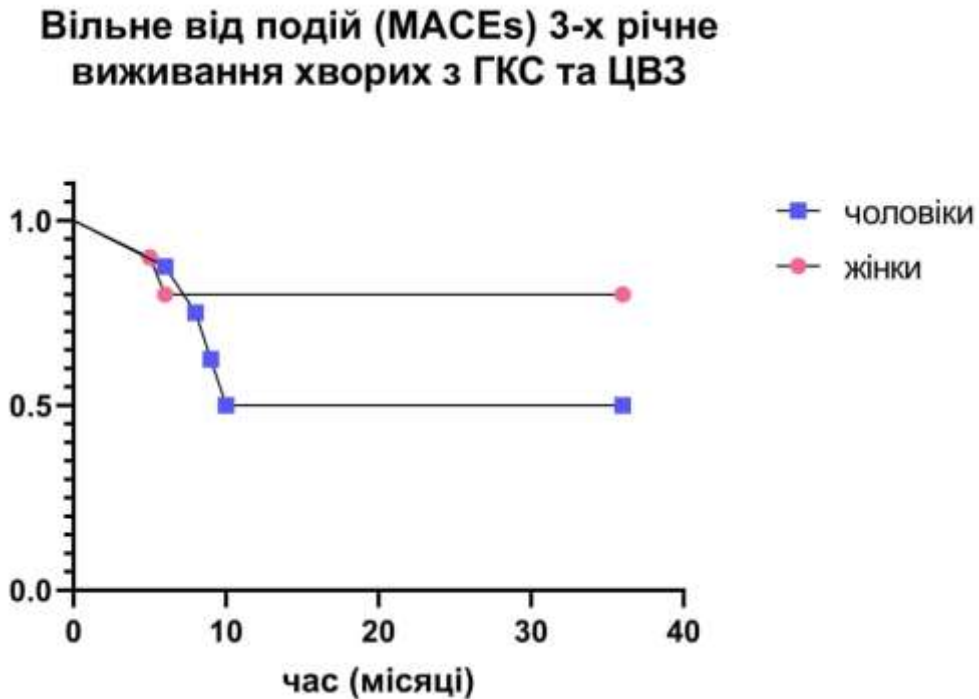


Рисунок 4.6 – Log-rank (Mantel-Cox) тест: $\chi^2=1.23$, $p=0.26$. Різниця між кривими виживання недостовірна. Тест Gehan-Breslow-Wilcoxon: $\chi^2=0.8$, $p=0.37$. Різниця між кривими виживання недостовірна

Схожі результати ми отримали при аналізі віддаленого прогнозу чоловіків з ГКС та супутньою ХХН, в порівнянні з жінками у цій групі. Як було згадано раніше, чоловіки з ХХН чітко продемонстрували гірше виживання, вільне від повторних несприятливих подій, ніж чоловіки без даної коморбідної патології. Що стосується жінок, то наявність ХХН була менш цінним предиктором поганого прогнозу при мультиваріабельному аналізі, у порівнянні з іншими факторами. Проте, при порівнянні

прогностичних кривих у жінок та чоловіків з ХХН, ми не спостерігали значних відмінностей у виживанні (рис. 4.7).

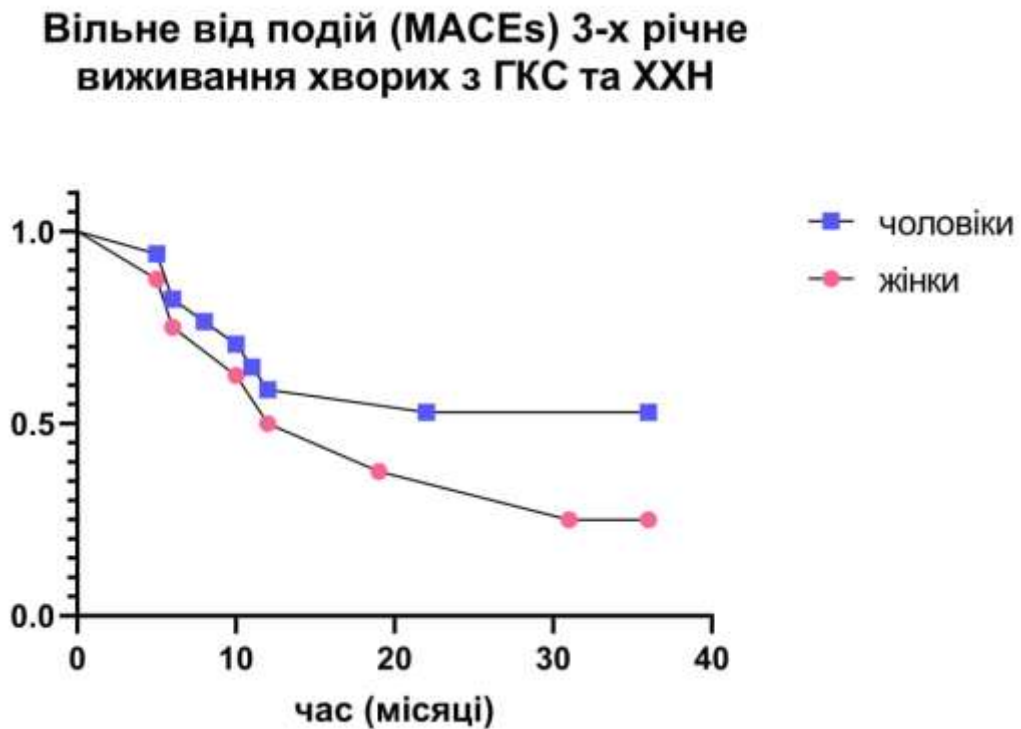


Рисунок 4.7 – Log-rank (Mantel-Cox) тест: $\chi^2=1.2$, $p=0.27$. Різниця між кривими виживання недостовірна. Тест Gehan-Breslow-Wilcoxon: $\chi^2=0.79$, $p=0.37$. Різниця між кривими виживання недостовірна

На жаль, нам не вдалося провести порівняльний аналіз виживання хворих із супутньою виразковою хворобою та онкологічними захворюваннями, оскільки дані коморбідні патології недостатньо часто зустрічались у пацієнтів жіночої статі з ГКС в цій когорті. Саме тому ми б не змогли об'єктивно оцінити та порівняти вільне від подій виживання пацієнтів у цій групі.

4.2.3 Гендерні відмінності у віддаленому прогнозі пацієнтів з гострим коронарним синдромом та дисліпідемією

Багатофакторний аналіз продемонстрував чітку кореляцію між дисліпідемією та вищою вірогідністю несприятливих кардіоваскулярних

подій протягом 3-х років після ГКС у жінок. У чоловіків такий зв'язок був менш помітним. Для остаточної оцінки впливу дисліпідемії на прогноз жінок, у порівнянні з чоловіками, ми побудували криві кумулятивного виживання Каплана-Мейєра у пацієнтів з ГКС та дисліпідемією, а також провели статистичний аналіз розходження даних кривих.

На рисунку 4.8 відображена вірогідність повторних несприятливих кардіоваскулярних подій протягом 3-х років після ГКС у чоловіків та жінок з підвищеним рівнем загального холестеролу.

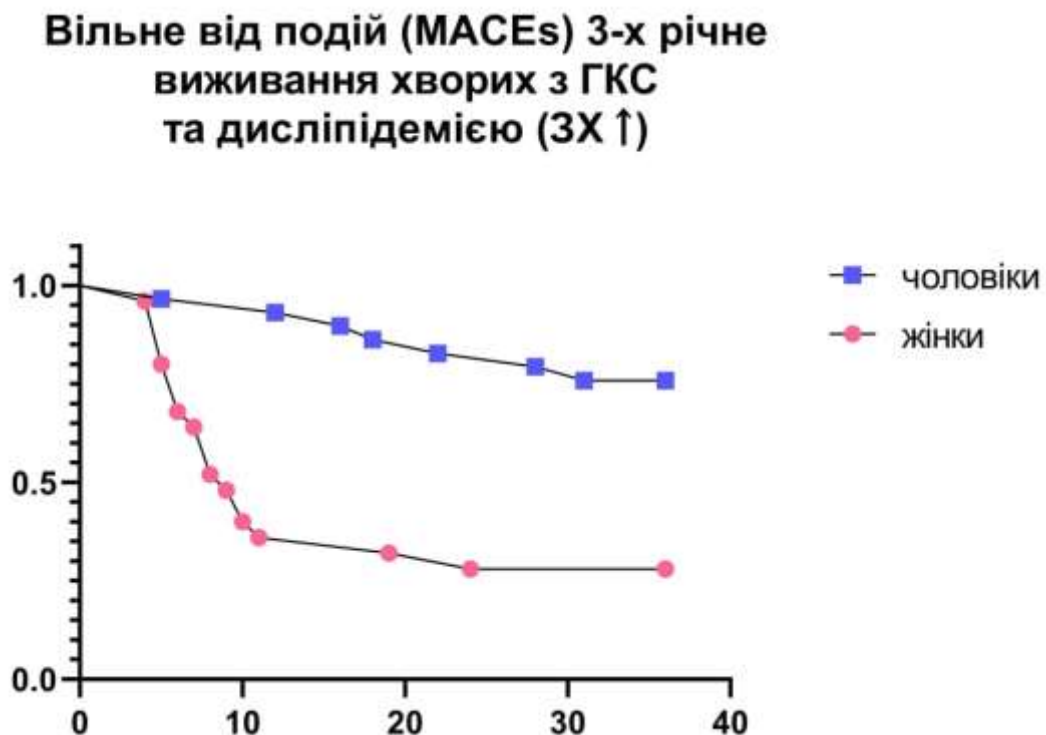
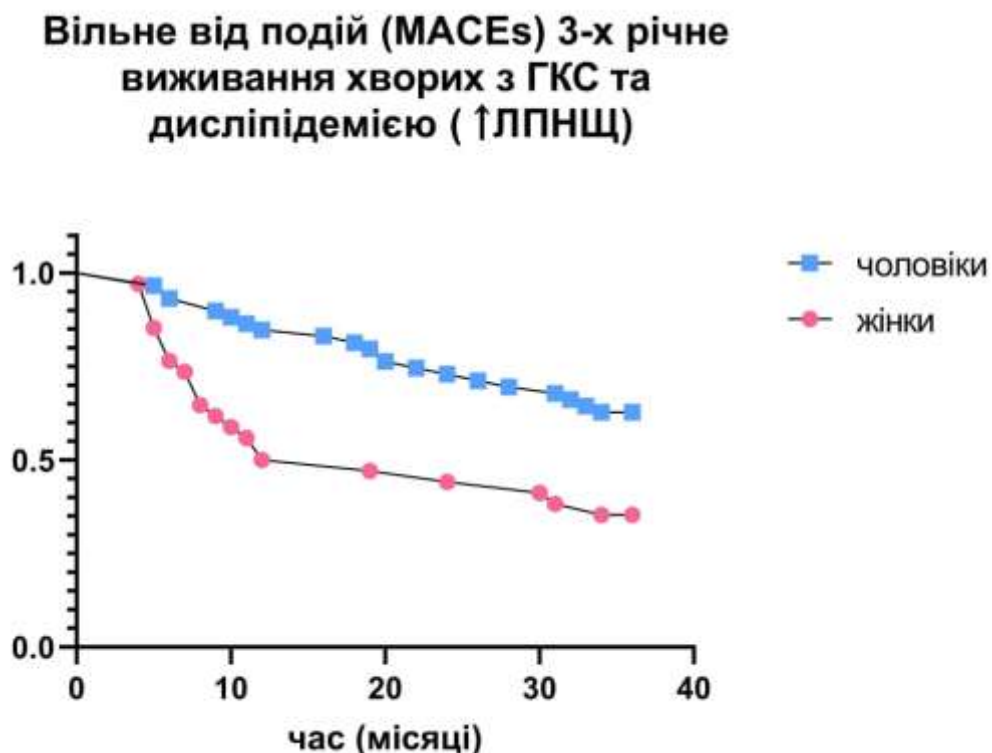


Рисунок 4.8 – Log-rank (Mantel-Cox) тест: $\chi^2=16.73$, $p<0.0001$. Різниця між кривими виживання достовірна. Тест Gehan-Breslow-Wilcoxon: $\chi^2=17.91$, $p<0.0001$. Різниця між кривими виживання достовірна

Лише поглянувши на графік можна з впевненістю сказати, що жінки з ГКС та рівнем загального холестеролу >5.2 mmol/l мали достовірно гірше вільне від подій виживання за період спостереження ніж чоловіки.

Статистичний аналіз також підтвердив достовірність розходження кумулятивних кривих.

На рисунку 4.9 зображені криві виживання, вільного від повторних несприятливих серцево-судинних подій окремо у осіб чоловічої та жіночої статі з ГКС та підвищеним рівнем ЛПНЩ.



Рисунку 4.9 – Log-rank (Mantel-Cox) тест: $\chi^2=9.38$, $p=0.0022$. Різниця між кривими виживання достовірна. Тест Gehan-Breslow-Wilcoxon: $\chi^2=11.03$, $p=0.0009$. Різниця між кривими виживання достовірна

Як бачимо, у цій когорті спостерігались достовірні гендерні відмінності у виживанні пацієнтів з ГКС та рівнем ЛПНЩ вище норми (>2.6 mmol/l). Жінки з підвищеним рівнем ЛПНЩ за результатами ліпідограми мали достовірно вищі шанси повторно пережити MACEs протягом 36-ти місяців спостереження. Причому, така кореляція була значною не лише у порівнянні з жінками з ГКС, що мали нормальний рівень ЛПНЩ, але й у порівнянні з

чоловіками з ГКС та дисліпідемією (в даному випадку- ЛПНЩ). Тому можна вважати, що даний фактор був достовірним маркером несприятливого прогноз специфічно для жіночої статі у даному дослідженні не лише за результатами одно- та багатофакторного аналізу, але й за результатами тесту Каплана-Мейєра.

Не зважаючи на те, що рівень ЛПВЩ нижче оптимального (<1.45 mmol/l для чоловіків та <1.68 для жінок) мав меншу предикторну цінність щодо несприятливого прогнозу у пацієнтів з ГКС, у порівнянні іншими коваріатами, тест Каплана-Мейєра продемонстрував достовірне розходження кривих кумулятивного виживання у чоловіків та жінок (рис. 4.10).

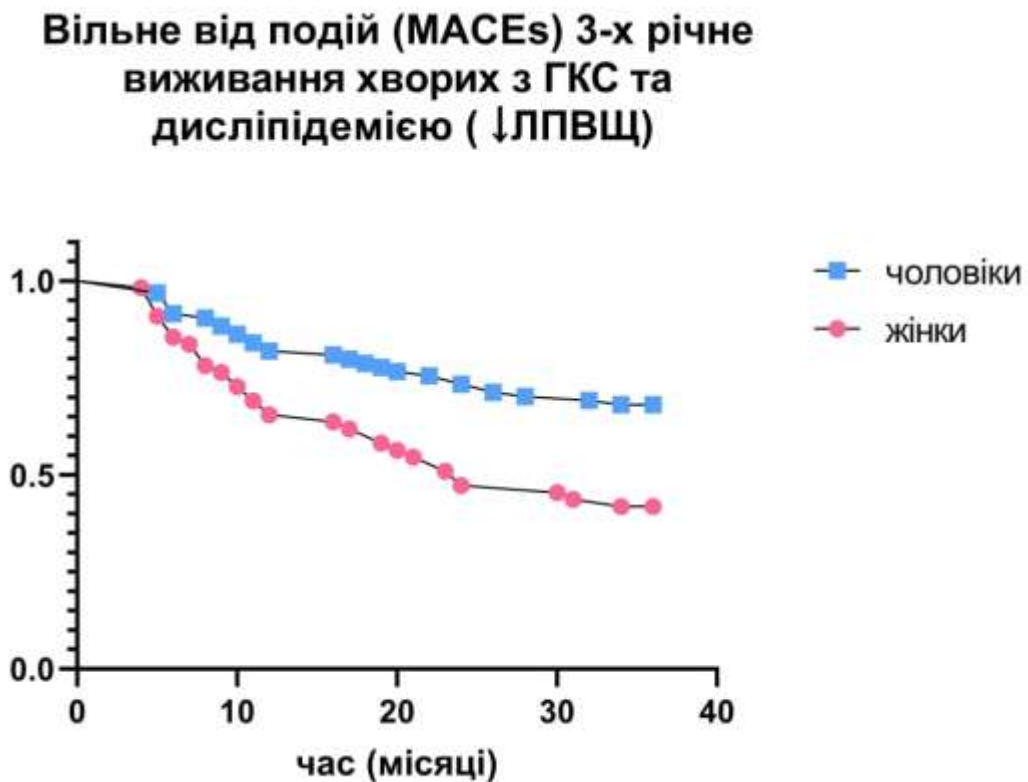


Рисунок 4.10 – Log-rank (Mantel-Cox) тест: $\chi^2=10.67$, $p=0.0011$. Різниця між кривими виживання достовірна. Тест Gehan-Breslow-Wilcoxon: $\chi^2=10.20$, $p=0.0014$. Різниця між кривими виживання достовірна

Згідно з отриманими результатами, жінки з ГКС та субоптимальним рівнем ЛПВЩ мали достовірно гірше вільне від подій виживання протягом 3-х років, у порівнянні з чоловіками у цій групі. Отримані результати цілком відповідають загальній тенденції гендер-залежного взаємозв'язку дисліпідемії та віддаленого прогнозу у пацієнтів з ГКС у досліджуваній вибірці пацієнтів.

4.2.4 Гендерні відмінності у вільному від повторних МАСЕс виживанні пацієнтів з остаточною діагнозом «гострий інфаркт міокарда»

У дане наукове дослідження ми залучили пацієнтів з попереднім діагнозом «гострий коронарний синдром». Оскільки даний діагноз є досить обширний, адже він включає в себе і гострий інфаркт міокарда, і нестабільну стенокардію, що є окремими поняттями і дещо різняться між собою в плані лікування та прогнозу. Саме тому ми вирішили проаналізувати, як відрізнявся віддалений прогноз пацієнтів в залежності від остаточною діагнозу.

Варто зазначити, що підвищення маркерів некрозу міокарда за результатами кількісного Т-тропонінового тесту було враховане при мультіваріабельному аналізі, що, на наш погляд, забезпечило достовірніше обрахування прогностичної цінності інших факторів. Згідно з результатами, Ця коваріата меншою мірою проявила себе щодо прогнозування повторних несприятливих серцево-судинних подій у представників обох статей.

Разом з тим, ми вважали доцільним простежити вільне від подій виживання чоловіків, у порівнянні з жінками з гострим інфарктом міокарда (з та без елевації сегмента ST). Криву кумулятивного виживання пацієнтів зображені на рис. 4.11.

Згідно з отриманими результатами, жінки, у яких розвинувся гострий інфаркт міокарда, мали достовірно вищі шанси повторно пережити

несприятливі кардіо-васкулярні події протягом 3-х років ніж чоловіки з цим діагнозом.

**Вільне від подій (MACEs) 3-х річне
виживання хворих з остаточною діагнозом
"гострий інфаркт міокарда"**

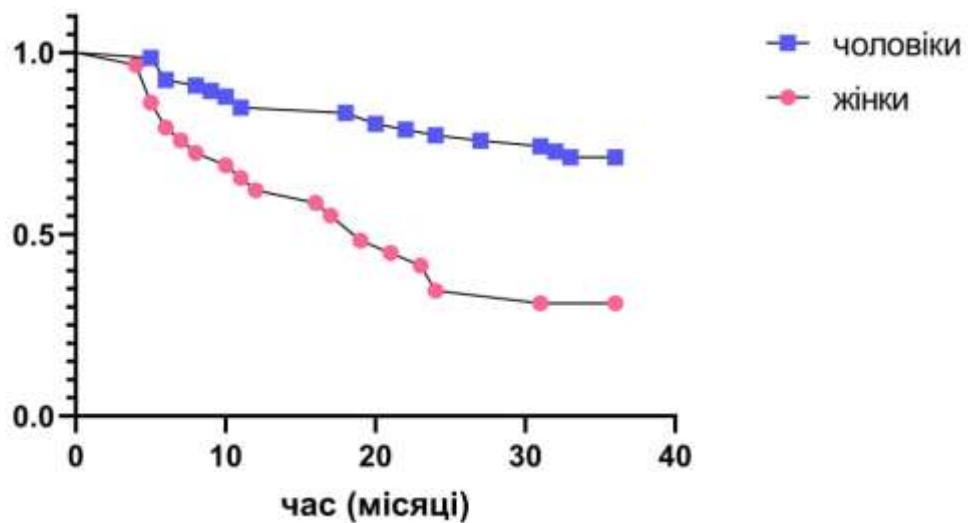


Рисунок 4.11 – Log-rank (Mantel-Cox) тест: $\chi^2=16.66$, $p<0.0001$. Різниця між кривими виживання достовірна. Тест Gehan-Breslow-Wilcoxon: $\chi^2=16.11$, $p<0.0001$. Різниця між кривими виживання достовірна

4.2.5 Гендерні відмінності у вільному від повторних MACEs виживанні пацієнтів з остаточною діагнозом «прогресуюча стенокардія»

На відміну від пацієнтів з гострим інфарктом міокарда, хворі з остаточною діагнозом «прогресуюча стенокардія» не продемонстрували гендерних відмінностей у віддаленому прогнозі. Розходження кумулятивних кривих Каплана-Мейєра у жінок та чоловіків з прогресуючою стенокардією не було достовірним (рис. 4.12).

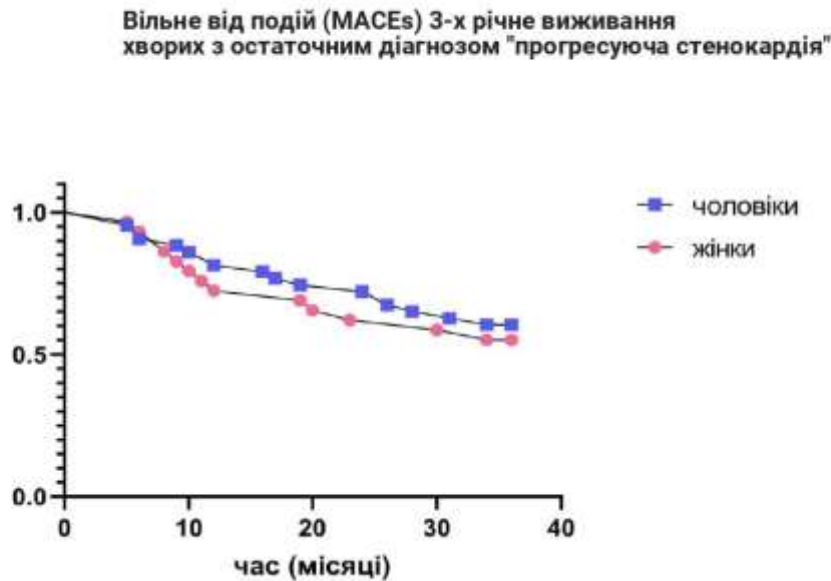


Рисунок 4.12 – Log-rank (Mantel-Cox) тест: $\chi^2=0.27$, $p=0.59$. Різниця між кривими виживання недостовірна. Тест Gehan-Breslow-Wilcoxon: $\chi^2=0.3$, $p=0.56$. Різниця між кривими виживання недостовірна

За результатами, наведеними у цьому розділі, були зроблені такі проміжні висновки:

1. У даному розділі було проведено підсумковий багатofакторний аналіз та визначення незалежних предикторів повторних несприятливих серцево-судинних подій протягом 3-х років у пацієнтів з ГКС. У представленій когорті, такими предикторами для жіночої статі стали: консервативне ведення ГКС (майже в 3 рази вищий рівень MACEs), час «симптоми-балон» >12 год (в 2.5 рази вищий рівень MACEs), захворювання периферичних артерій (в 2.5 рази вищий рівень MACEs), гінекологічні захворювання (в 2 рази вищий рівень MACEs), підвищений рівень загального холестерину в крові (майже в 2 рази вищий рівень MACEs), підвищений рівень ЛПНЩ в крові (в 1.5 рази вищий рівень MACEs) та гострий інфаркт міокарда в анамнезі (майже в 1.5 рази вищий рівень MACEs).

2. Підсумковий багатофакторний аналіз показав, що найбільш вагомою передумовою повторних несприятливих серцево-судинних подій протягом 3-х років для чоловіків з ГКС у даній когорті було: консервативне ведення ГКС (майже в 4 рази вищий рівень MACeS), онкологічні захворювання (в 3.5 рази вищий рівень MACeS), деменція (в 3 рази вищий рівень MACeS), виразкова хвороба (майже в 3 рази вищий рівень MACeS), хронічна хвороба нирок (майже в 2 рази вищий рівень MACeS)

3. Жіноча стать **не була достовірним** фактором несприятливого даній когорті пацієнтів. Тому можна припустити, що вища смертність у жінок після ГКС зумовлена вищеперечисленими факторами.

4. Підсумковий аналіз кумулятивних кривих виживання за методом Каплана-Мейєра показав, що такі фактори як гострий інфаркт міокардна в анамнезі, захворювання периферичних артерій, дисліпідемія мали достовірно більш виражений негативний вплив на прогноз у жінок, аніж у чоловіків.

5. У групі пацієнтів з остаточною діагнозом «гострий інфаркт міокарда», жінки мали достовірно гірше вільне від подій виживання ніж чоловіки. Проте, не спостерігалось значних відмінностей у прогнозі пацієнтів з прогресуючою стенокардією.

6. Інвазивна стратегія лікування ГКС мала однаково позитивний вплив на прогноз і в чоловіків, і в жінок, а консервативна стратегія- однаково негативний. Розходження кривих кумулятивного виживання було незначущим в обох випадках.

Результати, що висвітлені у розділі, опубліковано у наукових працях автора [118, 120, 121, 123].

РОЗДІЛ 5

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Ця наукова робота є ретроспективним дослідженням гендерних особливостей клінічної презентації та лікування гострого коронарного синдрому (ГКС), а також віддаленого прогнозу пацієнтів з детальним аналізом факторів, що на нього впливали. Метою нашого дослідження було сформулювати комплексний погляд на проблему гендерних відмінностей серед пацієнтів з ГКС у реальній клінічній практиці для того, щоб у подальшому персоналізувати лікувальний підхід до кожного пацієнта з урахуванням даних відмінностей.

Ще донедавна гендерних питань у кардіології не торкались, а коронарну хворобу серця вважали притаманною переважно для осіб чоловічої статі. У свою чергу, жінки з атеросклеротичним ураженням коронарних артерій були і досі залишаються недостатньо представленими у клінічних дослідженнях. Лише кілька десятиліть тому світова кардіологічна спільнота почала активно обговорювати проблему цього захворювання у жінок, оскільки виявилось, що пацієнтки жіночої статі з гострим коронарним синдромом мали вдвічі вищий рівень госпітальної смертності, а також значно більшу частоту повторних несприятливих серцево-судинних подій після виписки з лікарні. Більше того, стало зрозумілим, що гострий інфаркт міокарда у жінок часто залишається недодіагностованим, і, як наслідок, вони часто не отримують доказового лікування ГКС, що передбачено та схвалено Європейською Асоціацією Кардіологів.

Протягом останніх років ведуться активні дослідження патофізіологічних та патогенетичних аспектів розвитку ГКС у жінок. Стало зрозумілим, що гендерні особливості анатомії та гормонального фону жіночого організму, імунної та прозапальної реакції на тригер, патофізіології згортальної системи і тд. мають безпосередній вплив на передумови

виникнення, перебіг та лікування ГІМ чи НС у жінок, а також на прогноз пацієнток.

Зокрема, було досліджено, що жінки мають менший діаметр коронарних судин та менший індекс маси міокарда, що не залежить від площі поверхні тіла. Тригером виникнення ГКС у жінок частіше є емоційний стрес, а у чоловіків- фізичне навантаження. Скоротливість міокарда є кращою у жінок, а такі процеси як гіпертрофія, фіброз та апоптоз у міокарді більш виражені в чоловіків.

Існує чимало важливих гендер-специфічних аспектів серцево-судинних захворювань у жінок, які безпосередньо залежать від анатомії та фізіології жіночого організму. Природні жіночі цикли, такі як менструація, вагітність та менопауза суттєво впливають на рівень ліпідів у крові, ендотеліальну функцію, гемостаз і тд.

Відомо, що у жінок, рівень ліпідів у крові змінюється в залежності від фази менструального циклу. У фолікулярну фазу рівень загального холестеролу та ЛПНЩ у крові є найвищим, а рівень естрадіолу знижується. Під час овуляції рівень естрадіолу росте, а рівень загального холестеролу та ЛПНЩ падає і в лютеальну фазу є найнижчим. Протягом вагітності рівень ліпідів у крові також зростає. Цікаво, що у жінок з вихідною дисліпідемією чи сімейною гіперліпідемією, ця прогресія є більш різкою (від 6.7 mmol/l до 8.6 mmol/l) ніж у жінок з нормальним початковим рівнем ліпідів (від 3.0 mmol/l до 3.9 mmol/l) [45].

З настанням менопаузи рівень загального холестеролу та ЛПНЩ у крові драматично зростає, а рівень ЛПВЩ знижується. Саме тому жінки з уже існуючою дисліпідемією потребують коригування гіполіпідемічної терапії, а багато раніше здорових жінок- призначення статинотерапії *de novo*. Проблема в тому, що не всі жінки проходять скринінг ліпідів після настання менопаузи, а отже серцево-судинним захворюванням важче запобігти.

Особливу увагу в даний час приділяють вивченню гендер-специфічних факторів ризику виникнення ССЗ у жінок. Відомо, що молоді жінки з супутнім синдромом полікістозних яєчників, ранньою менопаузою та ті, що вживають комбіновані оральні контрацептиви мають значно вищі шанси ССЗ навіть у відносно молодому віці.

Патологічні стани, що виникають під час виношування дитини, такі як: пре еклампсія/HELLP-синдром, гестаційний діабет, гестаційна АГ, передчасні пологи також достовірно асоційовані з виникненням ССЗ та ЦД у майбутньому. Гіпертензивні стани під час вагітності збільшують ризик ССЗ у 2-8 разів, а у 50 % жінок, що мали гестаційний діабет, у майбутньому розвивається ЦД 2-го типу. Крім цього, у жінок, що мали в анамнезі прееклампсію, старіння судин відбувається значно швидше. Судинний вік у таких жінок протягом трьох років після вагітності збільшується на 17.5 років (за результатами УЗ-визначення товщини комплексу інтима-медіа), а також суттєво зростає індекс коронарного кальцію [46].

Разом з тим ще досі невідомо, що є першопричиною віддалених наслідків ускладненої вагітності. Можливо, певні вже існуючі субклінічні стани, такі як порушення толерантності до глюкози, схильність до ожиріння, прихована артеріальна гіпертензія та дисліпідемія маніфестують під час вагітності, адже виношування дитини є природним «стрес-тестом» для жіночого організму. Або ж, патологічні стани, що виникають під час вагітності, такі як плацентарна дисфункція і прееклампсія ініціюють виникнення ендотеліальної дисфункції та негативно впливають на гемостаз, що у подальшому призводить до виникнення ССЗ та діабету.

І хоча було досягнуто певних успіхів у вивченні особливостей виникнення та перебігу хронічних та гострих коронарних синдромів у жінок та застосуванні цих знань у лікувальній практиці, актуальних досліджень у цій галузі медицини все ще критично мало у всьому світі, а особливо в Україні. Саме тому ми вважали доцільним провести дослідження гендерних

відмінностей у клінічній презентації ГКС, довготривалому прогнозі пацієнтів та лікуванні ГКС з проекцією на українську клінічну практику.

Наше дослідження базувалось на ретроспективному аналізі медичних карт стаціонарного хворого, що знаходились на лікуванні у спеціалізованому кардіологічному відділенні ТМКЛ №2 з діагнозом «гострий коронарний синдром». У попередньо розроблених нами картах хворого були зафіксовані такі дані: вік, стать пацієнта, симптоми, час від початку симптомів, окремі дані ЕКГ та Ехо-КГ, супутні захворювання (за шкалою Чарлсона), лікування, яке було проведене в стаціонарі (медикаментозне та інвазивне), ПКВ чи АКШ в анамнезі, результати лабораторних обстежень (ліпідограма, загальний аналіз крові, біохімічний аналіз крові), коагулограма, а також наявні фактори кардіоваскулярного ризику (куріння, сімейний анамнез серцево-судинних захворювань, адинамія, ожиріння). Відстежування повторних госпіталізацій протягом наступних 36-ти місяців з приводу повторних серцево-судинних захворювань, таких як гострий інфаркт міокарда та прогресуюча стенокардія, а також летальних випадків (MACEs) здійснювали за допомогою системи E-Health. За потреби, контроль було здійснено по телефону.

Статистичний аналіз у цій науковій роботі було здійснено за допомогою програмного забезпечення IBM SPSS Statistics 22.0, GraphPad Prism та MedCalc. Предиктори несприятливого прогнозу були ідентифіковані при уні- та мультіваріабельному логістичному регресійному аналізі окремо для кожної статі та представлені як нескориговане та скориговане відношення шансів (ВШ) з відповідним довірчим інтервалом (ДІ) 95%. Порівняльну оцінку вільного від подій кумулятивного виживання пацієнтів жіночої та чоловічої статі після ГКС здійснювали за допомогою методу Каплана-Мейера.

Загалом у дослідження було залучено 167 пацієнтів. Хворі були розподілені на дві групи, в залежності від статі: (109 чоловіків та 58 жінок). Пацієнти без чітко встановленого попереднього діагнозу, вагітні жінки, а

також хворі з іншими тяжкими серцево-судинними захворюваннями, що могли суттєво впливати на прогноз, були виключені.

Згідно з отриманими результатами, у чоловіків частіше діагностували гострий інфаркт міокарда з елевацією сегмента ST (STEMI): 55 % vs. 36 % ($p=.02$), а у жінок – гострий інфаркт міокарда без елевації сегмента ST (NSTEMI) та нестабільну стенокардію (64 % vs. 45 %, $p=.02$).

Клінічна презентація також відрізнялась у представників обох статей. Жінки, на відміну від чоловіків, частіше були госпіталізовані більше ніж 12 годин від початку симптомів: (64 % vs. 41 %, $p=0.006$), а також частіше демонстрували «атипову» симптоматичну картину ГКС ніж чоловіки: (40 % vs. 6.5 %, $P<.0001$). Пацієнти жіночої статі з ГКС частіше скаржились на нудоту та блювання, раптову задишку, виражену втому та пітливість, відчуття страху та рідше висловлювали скарги на типовий пекучий біль за грудиною з чи без іррадіації у ліву руку чи щелепу.

Загалом, чимало науковців повідомляють про дані відмінності у своїх дослідженнях. Жінки, на відміну від чоловіків, демонструють суттєві затримки у наданні адекватної медичної допомоги не лише на догоспітальному, але й на госпітальному рівні. Пацієнти жіночої статі частіше зволікають, щоб зателефонувати до швидкої. Ми вважаємо, що на це є кілька причин. По-перше, загальна необізнаність щодо частоти та важкості цього захворювання у жінок відіграє величезну роль у їхньому невчасному звертанні до медиків. Поширений міф про те, що на гострий інфаркт міокарда хворіють лише чоловіки зменшує настороженість про можливість ішемічних подій у жінок. Щоденна завантаженість буденними справами поруч з необізнаністю на тему серцево-судинних захворювань у жінок у більшості випадків є передумовою затримок на догоспітальному рівні.

Ще одним важливим моментом є нездатність жінок розпізнати у себе симптоми ГКС. Як було зазначено, пацієнтки часто не відчують пекучого

коронарного болю, а їхня необізнаність щодо інших можливих симптомів гострого інфаркту міокарда є підґрунтям серйозних затримок у госпіталізації.

Варто зазначити, що у досліджуваній нами когорті пацієнтів, час від початку симптомів до надання доказового лікування >12-ти годин достовірно корелював з гіршим прогнозом у жінок. Результати, які ми отримали є співставними з висновками іншим науковців, таких як Bugiardini R et al. та Toyota T. et al. [27, 28] та інші. Переважна більшість досліджень виявили зв'язок тривалої ішемії з несприятливим наближеним чи віддаленим прогнозом пацієнток. Не кажучи вже про те, що перевищення рекомендованих часових коридорів для реперфузії робить пацієнток непідходящими кандидатами для інвазивного лікування.

Саме тому підняття обізнаності у суспільстві на тему особливостей ГКС у жінок надзвичайно важливе. Адекватне і доступне інформування населення щодо можливих ризиків та симптомів гострого інфаркту міокарда та нестабільної стенокардії у жінок, є завданням органів громадського здоров'я та медичних працівників. Необхідним є проведення освітніх кампаній, навчань та тренінгів, запуск соціальної реклами та заохочення наукових досліджень у цій сфері. У Сполучених Штатах Америки з цією метою була створена асоціація «Go Red for Women», діяльність якої посприяла суттєвому зниженню смертності жінок з інфарктом міокарда.

Що стосується затримок у наданні допомоги жінкам з ГКС на госпітальному рівні, необхідним є активне обговорення та пошук оптимальних стратегій діагностики та лікування ГКС у медичній спільноті. На жаль, гострий інфаркт міокарда у жінок часто залишається недіагностованим, а отже хворі не отримують адекватного лікування у повному обсязі і коли цього потребують. «Стерта» симптоматична картина ГКС у жінок є однією з причин неправильної діагностики. Важливу роль відіграє також менша настороженість серед медичних працівників щодо вірогідності коронарної хвороби у жінок, особливо молодого віку, так як вони

загалом вважаються захищеними кардіо- та вазопротекторними ефектами естрогену.

Молоді жінки, що не досягли менопаузи, справді мають значно менший ризик серцево-судинних захворювань, у порівнянні з чоловіками такого ж віку, а також жінками в менопаузі. Усім відомий кардіопротекторний ефект естрогену у жінок фертильного віку дійсно має значення. Даний гормон не лише позитивно впливає на рівень та співвідношення ліпідів у крові, а й чинить безпосередній вплив на судинну стінку. Було підтверджено, що естроген підвищує продукцію оксиду азоту (NO) в ендотелії і, в свою чергу, зменшує вазоспазм. Більше того, він сприяє зменшенню кальцифікації та секреції прозапальних цитокінів у інтимі та медії судин [43]. Тому жінки, які ще не досягли менопаузи дійсно мають значно менші шанси гострий коронарних подій ніж жінки у менопаузі.

Проте, у пацієток з гормональним дисбалансом згадані захисні ефекти естрогену не діють. Це означає, що ми не можемо безпечно виключити вірогідність ГКС у жінки навіть молодого віку, допоки не матимемо вичерпної інформації про гінекологічний анамнез. Не кажучи вже про цілий ряд інших гендер-специфічних факторів ризику, які потрібно враховувати при оцінці вірогідності ішемічної хвороби серця у жінок. Саме тому дуже важливо обговорювати дані питання у рамках медичних конференцій та симпозіумів, щоб оптимізувати діагностику та лікування ГКС у пацієнтів жіночої статі в реальній клінічній практиці та уникнути професійного «недогляду» на госпітальному рівні.

За результатами численних досліджень, пацієнти жіночої статі з ГКС часто мають більш несприятливий профіль ризику ніж пацієнти чоловічої статі. Загально відомим є те, що жінки з ГКС є переважно старшими ніж чоловіки та частіше мають в анамнезі цукровий діабет і артеріальну гіпертензію, що узгоджується з результатами, які ми отримали у нашій науковій роботі. Проте, варто зазначити, що окрім вищезгаданих коморбідних

патологій ми аналізували також частоту інших коморбідних патологій у чоловіків та жінок з ГКС, тих що значно рідше згадуються у наукових статтях.

Згідно з нашими результатами, жінки частіше страждали на супутні цереброваскулярні захворювання (17 % vs. 7 %, $p=0.05$), деменцію (15.5 % vs. 5.5 %, $p=0.03$) та захворювання щитоподібної залози (12 % vs. 3 %, $p=0.02$). Достовірна різниця спостерігалась також у частоті захворювань сполучної тканини (17 % жінок vs. 6 % чоловіків, $p=0.03$). Натомість, пацієнти чоловічої статі частіше хворіли на виразкову хворобу (14 % vs. 3 %, $p=0.05$). У цій когорті пацієнтів з ГКС ми не спостерігали суттєвих гендерних відмінностей у частоті перенесеного ГІМ, захворювань периферичних артерій, хвороб печінки, хронічної хвороби нирок, ХОЗЛ та артеріальної гіпертензії.

Частота цереброваскулярних захворювань, деменції та пухлинних процесів різної етіології значно зростала з віком у представників обох статей. Те саме стосувалось хронічної хвороби нирок, застійної серцевої недостатності та хвороб щитоподібної залози. Натомість, депресія та цукровий діабет превалювали у молодшій групі пацієнтів і в жінок, і в чоловіків. Серед жіночої статі, пептична виразка частіше проявлялась у молодших пацієнтів, а захворювання сполучної тканини- у старшій. Серед чоловіків- навпаки. Частота захворювань периферичних артерій та ХОЗЛ була співставною у обох вікових групах у чоловіків та жінок. Варто зазначити, що у жодного хворого з ГКС ми не зафіксували СНІДу та геміплегії. Лейкемія була зареєстрована лише в одного пацієнта чоловічої статі, віком до 65 років.

Більше чоловіків ніж жінок було курцями: (27 % vs. 2 %, $p=0.003$), причому ця шкідлива звичка була більше притаманна чоловікам, віком до 65-ти років. Однаковий відсоток чоловіків та жінок з ГКС вели малорухливий спосіб життя: (6 % vs. 9 %, $p=0.6$). Переважно це були пацієнти із захворюваннями опорно-рухового апарату та ревматологічними

захворюваннями та хворі, віком від 65-ти років. Кількість пацієнтів з надлишковою масою тіла (ІМТ >25.0) також достовірно не відрізнялась серед чоловіків та жінок у цій когорті: (33 % vs. 40 %, $p=0.3$). Обтяжений сімейний анамнез частіше було зафіксовано у жінок ніж у чоловіків (15.5 % vs. 8 %), проте статистична різниця не досягла значущої ($p=0.1$).

Як відомо, є багато загальноновизнаних факторів ризику виникнення серцево-судинних захворювань, що мають значення і для чоловіків, і для жінок: куріння, дисліпідемія, стрес, неправильне харчування, адинамія, тощо. Проте, є чимало таких, які характерні лише для жіночої статі. Цими факторами є: гестаційний діабет і/або прееклампсія в анамнезі, вживання комбінованих оральних контрацептивів, менопауза, синдром полікістозних яєчників та багато інших. На думку багатьох науковців, стандартні шкали ризику можуть недооцінювати вірогідність виникнення серцево-судинних подій у жінок, адже у них зазначаються лише загальні фактори ризику, такі як вік, рівень ЛПНЩ у крові, ІМТ, систолічний АТ, тощо.

У свою чергу, багато чинників, що можуть впливати на ризик виникнення ІХС у жінок або ж на прогноз пацієток з уже існуючим захворюванням, можуть залишатись поза увагою. Більше того, було досліджено, що навіть стандартні фактори ризику по-різному впливають на прогноз у чоловіків та жінок. Як відомо, куріння має значно більш негативний вплив щодо виникнення атеросклерозу у жінок ніж у чоловіків. Неправильне харчування частіше призводить до ССЗ саме у чоловіків, а гіпо-чи адинамія- у жінок. Емоційний стрес також є частішим тригером виникнення серцево-судинних подій у жінок ніж в чоловіків. У цій когорті пацієнтів ми не спостерігали значущого впливу куріння, адинамії чи обтяженого сімейного анамнезу на прогноз пацієнтів з ГКС, ймовірно, через відносно невелику вибірку пацієнтів.

У жінок частіше ніж у чоловіків був виявлений лейкоцитоз – $(10 \pm 6.8) \times 10^9$ vs. $(12.65 \pm 8.75) \times 10^9$, $p=0.04$), а у чоловіків- підвищений

рівень креатиніну в крові – (176.95 ± 130.95) мкмоль/л vs. (102.6 ± 52.6) мкмоль/л, $p < 0.001$). Жінки частіше демонстрували субоптимальні рівні ЛПВЩ: (95.5 % vs. 89 %) та підвищені показники загального холестеролу: (43 % vs. 27 %) та ЛПНЩ: (59 % vs. 52 %) у ліпідогамі.

Ектопічний ритм на ЕКГ з однаковою частотою реєстрували у чоловіків та жінок (21 % та 22 %), широкі комплекси QRS (>120 msec) були зафіксовані у 14 % чоловіків та 21 % жінок. За результатами ЕхоКГ, жінки частіше ніж чоловіки мали збережену фракцію викиду: (55.0 % vs. 38.0 %, $p = 0.04$). Проте, разом з тим, у жінок частіше ніж в чоловіків розвивався кардіогенний шок (12.0 % vs. 3.7 %, $p = 0.04$).

Після ретроспективного аналізу медичних карт досліджуваних пацієнтів ми виявили суттєві гендерні відмінності у лікуванні ГКС. Жінкам, на відміну від чоловіків, значно рідше проводили інвазивну діагностику: (34 % vs. 53 %, $p = 0.02$) та лікування ГКС: (53 % vs. 33 %, $p = 0.01$). Натомість, пацієнти жіночої статі частіше отримували лише консервативне лікування. Ми не спостерігали суттєвих відмінностей у медикаментозній терапії ГКС. Під час лікування у стаціонарі, однакова кількість чоловіків та жінок отримувала статини, антикоагулянту та антиагрегантну терапію, іАПФ чи БРА та бета-блокатори. Нітрогліцерин дещо частіше призначали чоловікам, а інотропи- жінкам. На нашу думку, необхідність інотропної підтримки у жінок була зумовлена більш частим розвитком у них кардіогенного шоку.

Проблема гендерних відмінностей у лікуванні ГКС була і є надзвичайно актуальною. Не зважаючи на те, що у рекомендаціях Європейської Асоціації Кардіологів чітко прописано, що пацієнти з ГКС повинні отримувати доказове лікування незалежно від статі (I B) [4], численні дослідження повідомляють про різницю у менеджменті ГКС дотепер [13-19]. Деякі науковці припускають, що на вибір лікувальної стратегії часто впливає час від початку симптомів до госпіталізації. Так як жінки часто зволікають і

невчасно звертаються за медичною допомогою, це може поставити під сумнів доцільність реваскуляризації. Як відомо, ПКВ, що проведено в межах 12-ти годин після початку симптомів асоційоване з найкращими результатами, тому зазначено в рекомендаціях з рівнем I (A). Після 12-ти годин до 48-ми годин від початку симптомів ПКВ рекомендоване з рівнем доказовості I (C), якщо симптоми далі зберігаються, пацієнт гемодинамічно нестабільний або є ризик фатальних аритмій. У стабільних пацієнтів сила рекомендацій щодо користі інвазивного втручання є дещо нижчою: IIa (B). Після 48-ми годин від початку симптомів рутинне ПКВ не рекомендоване у стабільних пацієнтів, а є показаним лише для пацієнтів з триваючими симптомами ішемії, аритміями та нестабільною гемодинамікою [44].

У нашому дослідженні ми спостерігали суттєві затримки у звертанні за медичною допомогою серед жінок, що цілком могли стати причиною вибору для них консервативного лікування ГКС замість інвазивного.

Іншою причиною гендерних відмінностей у інвазивному лікуванні ГКС, найбільш ймовірно, є загалом більш несприятливий клінічний профіль жінок, у порівнянні з чоловіками. Старший вік та важка коморбідна патологія змушують лікаря ретельно зважувати користь/ризик від ПКВ та АКШ. Разом з тим, численні дослідження повідомляють про користь від інвазивного лікування навіть у пацієнтів високого ризику та рекомендують застосовувати інвазивну стратегію лікування для пацієнтів обох статей у випадках, передбачених протоколами [13, 23-26].

Неотримання жінками доказового лікування часто є наслідком неправильної діагностики. Окрім раніше згаданих упереджень щодо ймовірності розвитку ГКС у жінок, що не досягли менопаузи, ішемію чи пошкодження міокарда у пацієнтів жіночої статі значно важче діагностувати на ЕКГ. За результатами Gupta A. et al., елевація сегмента ST на ЕКГ значно менше виражена у жінок, в порівнянні з чоловіками, та проявляється у меншій кількості відведень [12]. Натомість, у жінок частіше можна

діагностувати інверсію зубця Т та депресію сегмента ST на ЕКГ. Дані відмінності в ЕКГ-картині цілком можна пояснити різним механізмом розвитку ГКС у чоловіків та жінок. Як відомо, причиною ГІМ у чоловіків найчастіше є розрив атеросклеротичної бляшки, що зазвичай проявляється вираженими ЕКГ-змінами (елевація сегмента ST, патологічний зубець Q). У жінок, у свою чергу, причиною гострих ішемічних подій частіше є ерозія бляшки (“men explode, female erode”).

Більше того, було досліджено, що жінки з ГКС мають значно нижчий титр серцевий тропонінів ніж чоловіки. Британські науковці у масштабному дослідженні High-STEACS виявили, що використання високочутливого тропоніну I із гендер-специфічними пороговими значеннями дозволяє збільшити кількість діагностованого ГІМ у жінок на 42 % [19]. Це означає, що багато стандартних тестів з визначенням тропоніну в крові можуть не діагностувати ГІМ у жінок, що, вірогідно, призводить до постановки помилкового діагноза та неправильного лікування.

І, врешті-решт, навіть якщо пацієток з ГКС все ж скеровують на коронарографію, обструктивного ураження коронарних артерій може не виявитись. Для пацієнтів жіночої статі характерним є поняття INOCA (ішемія без обструктивного ураження коронарних артерій) та MINOCA (інфаркт міокарда без обструктивного ураження коронарних артерій). Стало відомо, що причиною ішемії міокарда у жінок дуже часто є мікрovasкулярна дисфункція і вазоспазм, а типового атеросклеротичного ураження коронарів може не бути.

Як результат, жінки часто не отримують доказового лікування ішемічної хвороби серця (ІХС) у повному обсязі. Саме тому необхідно використовувати альтернативні методи діагностики мікрovasкулярної дисфункції, такі як: магнітно-резонансна терапія, позитронно-емісійна томографія, визначення коронарної реактивності шляхом внутрішньокоронарного введення ацетилхоліну, тощо. Застосування даних

діагностичних методів особливо доцільно у жінок, оскільки сприятиме кращому визначенню причини болю в грудній клітці, дифдіагностиці ураження епікардіальних коронарних артерій та коронарної мікроvasкулярної дисфункції та вчасному діагностуванню коронарного синдрому X.

Згідно з отриманими результатами, жінки мали достовірно вищий ризик повторних несприятливих кардіоваскулярних подій протягом наступних 3-х років після ГКС ніж чоловіки (ВШ 2.67, 95 % ДІ: 1.39-5.15). За період спостереження, 55 % жінок повторно пережили гострий інфаркт міокарда, прогресуючу стенокардію або померли раптово, в порівнянні з 33 % чоловіків ($p=0.003$). Жінки також продемонстрували вищі рівні загальної смертності (10 % vs. 6 %) у цій когорті пацієнтів.

Ймовірність майбутніх несприятливих подій у пацієнтів різко зростала з віком. У групі пацієнтів жіночої статі, старших ніж 65 років, частота MACES становила 66%, тоді як у групі, віком до 65-ти років, 30 % пацієнок мали повторний ГІМ або прогресуючу стенокардію. Летальних епізодів у жінок, молодших ніж 65 років не було зафіксовано. Серед чоловічої статі спостерігалась аналогічна тенденція. У групі чоловіків, віком до 65-ти років, лише у 27 % було зафіксовано повторні небажані серцево-судинні епізоди. Частота MACES суттєво зростала у пацієнтів після 65-ти років та становила 44 %.

Важливо зазначити, що пацієнти жіночої статі з ГКС, віком від 65 років мали достовірно вище відношення шансів повторних віддалених кардіоваскулярних подій, у порівнянні з чоловіками того ж віку (ВШ 2.8, 95 % ДІ: 1.19-6.7). У свою чергу, виражених гендерних відмінностей щодо вірогідності MACES серед пацієнтів, молодших ніж 65 років, не спостерігалось (ВШ 1.2, 95 % ДІ: 0.37-4.06).

Різде зростання частоти повторних MACES з віком у пацієнтів жіночої статі в цій когорті не є дивним. Рівень естрогену в крові падає протягом 5-ти років після настання менопаузи, а отже його кардіопротективний ефект в

організмі драматично зменшується. Як відомо, естроген зменшує оксидацію та захоплення ЛПНЩ, сприяє вазодилатації, покращує проліферацію ендотеліальних клітин та зменшує їх апоптоз, знижує артеріальний тиск та симпатoadреналову активність в організмі, а також запобігає процесам фіброзування у міокарді. З настанням менопаузи та зниженням рівня естрогену в крові, усі ці захисні позитивні ефекти зникають. З настанням клімаксу ми спостерігаємо підвищення рівнів ЛПНЩ та загального холестеролу у жінок, зниження рівнів ЛПВЩ, підвищення АТ, прояви ендотеліальної дисфункції, підвищення маси тіла, порушення толерантності до глюкози, тощо. Усі ці фактори суттєво збільшують ризик виникнення коронарної хвороби *de novo* у жінок, а також несприятливо впливають на прогноз пацієток з уже існуючою ІХС.

Значна кількість обсерваційних та рандомізованих досліджень повідомляє про суттєві гендерні відмінності у наближеному та віддаленому прогнозі хворих з ГКС. Жінки загалом демонструють в півтора-два рази вищу смертність та частоту повторних кардіоваскулярних подій під час перебування у лікарні та після виписки зі стаціонару ніж чоловіки. Проте, після врахування інших факторів, які могли б вплинути на прогноз, скориговане відношення шансів смертності чи важких повторних серцево-судинних подій у більшості досліджень було співставним між чоловіками та жінками.

За думкою більшості, основними причинами гендерних відмінностей у прогнозі пацієнтів з ГКС є невчасне надання допомоги жінкам через суттєві затримки на догоспітальному та госпітальному рівні, відмінності у лікуванні ГКС у чоловіків та жінок, старший вік, більш несприятливий коморбідний профіль пацієнтів жіночої статі з ГКС і тд.

Разом з тим, дуже мало досліджень вивчали, які саме фактори найбільше впливали на прогноз пацієнтів і чи був цей вплив гендер-залежним. Саме тому основна частина нашої наукової роботи була

присвячена вивченню прогностичної цінності різних факторів щодо ризику повторних серцево-судинних подій жінок, в порівнянні з чоловіками, протягом 3-х років після ГКС.

За результатами однофакторного аналізу, час від початку симптомів до госпіталізації >12 годин був асоційований з вищим ризиком несприятливого віддаленого прогнозу у жінок з ГКС: (ВШ 1.8, 95 % ДІ: 0.6-5.3). У чоловіків даний фактор не мав впливу на прогноз: (ВШ 0,8, 95 % ДІ: 0.3-1.6).

Важка ГСН (Killip III, IV) при госпіталізації або та, що розвинулась у стаціонарі, суттєво погіршувала віддалений прогноз пацієнтів з ГКС обох статей. Проте, негативний вплив ГСН на вільне від подій виживання був більш вираженим у пацієнтів жіночої статі: (ВШ 5.3, 95 % ДІ: 0.59-47.5, $p=0.1$) vs. (ВШ 2.0, 95 % ДІ: 0.28-15.4, $p=0.4$).

За результатами одноваріабельного аналізу, чоловіки з ГКС та ектопічним ритмом мали вдвічі вище не скориговане відношення шансів повторних MACEs протягом 3-х років, у порівнянні з чоловіками, що мали синусів ритм: (ВШ 2.23, 95 % ДІ: 0.8-5.7, $p=0.09$). У жінок отримані результати не були статистично значущими: (ВШ 1.96, 95 % ДІ: 0.5-7.3, $p=0.3$).

Щодо коморбідних патологій, то в одноваріабельній моделі найбільш негативний вплив на віддалений прогноз пацієнтів чоловічої статі з ГКС мали деменція: (ВШ 4.4, 95 % ДІ: 0.7-25.4, $p=0.04$), цереброваскулярні захворювання і захворювання периферичних артерій: (ВШ 2.1, 95 % ДІ: 0.5-9.1, $p=0.07$) та (ВШ 1.9, 95 % ДІ: 0.5-6.3, $p=0.096$) відповідно, хронічна хвороба нирок: (ВШ 2.03, 95 % ДІ: 0.7-5.8, $p=0.093$) та онкозахворювання: (ВШ 5.7, 95 % ДІ: 1.05-31.1, $p=0.02$).

За результатами однофакторного аналізу, на віддалений прогноз пацієнтів жіночої статі найбільше спливали попередній ГІМ в анамнезі: (ВШ 1.8, 95 % ДІ: 0.56-5.7, $p=0.09$), супутні захворювання периферичних артерій: (ВШ 3.3, 95 % ДІ: 0.3-31.6, $p=0.08$), хвороби печінки: (ВШ 6.5, 95 %

ДІ: 1.3-32.8, $p=0.01$). Захворювання щитовидної залози та артеріальна гіпертензія теж мали негативний вплив на вільне від подій кумулятивне виживання пацієнок: (ВШ 2.9, 95 % ДІ: 1.07-8.3, $p=0.05$) та (ВШ 1.45, 95 % ДІ: 0.5-3.9, $p=0.09$) відповідно.

Також варто зазначити, що при одноваріабельному аналізі, обтяжений гінекологічний анамнез був асоційований з майже вдвічі вищим ризиком повторних несприятливих серцево-судинних подій протягом 3-х років після ГКС (ВШ: 1.93, 95 % ДІ: 0.19-18.9, $p=0.08$).

За результатами одноваріабельного аналізу, консервативна стратегія лікування ГКС була достовірно асоційована з гіршим вільним від подій кумулятивним виживанням хворих протягом наступних 3-х років в усіх пацієнтів, незалежно від статі: (ВШ 4.9, 95 % ДІ: 2.08-11.9) для чоловіків та (ВШ 4.02, 95 % ДІ: 1.27-12.6) для жінок.

У цій когорті пацієнтів спостерігався певний гендер-залежний вплив дисліпідемії на прогноз пацієнтів з ГКС. При одноваріабельному аналізі, субоптимальний рівень ЛПВЩ більш суттєво впливав на прогноз у жінок: (ВШ 2.78, 95 % ДІ: 0.23-32.5, $p=0.04$), аніж у чоловіків: (ВШ 1.4, 95 % ДІ: 0.78-4.7, $p=0.098$).

Пацієнти жіночої статі з ГКС та рівнем загального холестеролу >5.2 ммоль/л мали втричі вище не скориговане відношення шансів повторних MACEs протягом 3-х років після виписки зі стаціонару, у порівнянні з жінками, у яких рівень холестеролу був в межах норми: (ВШ 3.08, 95 % ДІ: 1.01-9.36, $p=0.04$). У пацієнтів чоловічої статі з ГКС ця кореляція не була настільки сильною: (ВШ 1.6, 95 % ДІ: 0.82-4.46, $p=0.08$).

Підвищений рівень ЛПНЩ також більшою мірою впливав на прогноз у пацієнтів жіночої статі: (ВШ 2.2, 95 % ДІ: 0.75-6.3, $p=0.09$) vs. (ВШ 1.35, 95 % ДІ: 0.6-3.02, $p=0.1$) у чоловіків.

У свою чергу, підвищений рівень креатиніну достовірніше корелював з вірогідністю повторних MACEs у чоловіків: (ВШ 2.0, 95 % ДІ: 0.8-5.14,

$p=0.09$). У жінок така кореляція не досягла статистичної значущості: (ВШ 1.7, 95 % ДІ: 0.5-5.94, $p=0.38$).

Ми не спостерігали суттєвого зв'язку між підвищеним рівнем лейкоцитів, глюкози та фібриногену та несприятливим прогнозом у пацієнтів в цій когорті.

Наступним етапом нашої роботи став багатофакторний аналіз. Ми оцінили прогностичну цінність коморбідних патологій з поправкою на ті коваріати, які показали найбільший вплив на прогноз за результатами однофакторного аналізу (вік, ектопічний ритм, позитивний тропоніновий тест для чоловіків та вік, час від початку симптомів >12 год. і важка ГСН для жінок).

Отже, певні коморбідні патології продемонстрували більшу предикторну цінність, у порівнянні з іншими, а деякі інші коморбідні стани втратили свою значущість, яку вони мали в одноваріабельній моделі. Усі інші фактори, що були достовірно асоційовані з більшою вірогідністю повторних несприятливих серцево-судинних подій також були включені до мультिवаріабельного аналізу, який ми проводили окремо для кожної статі з подальшим порівнянням кривих кумулятивного виживання у чоловіків та жінок за методом Каплана-Мейєра.

Отже, після поправки на коваріати найбільшу предикторну цінність щодо вірогідності повторних несприятливих кардіоваскулярних подій у чоловіків з ГКС мали онкологічні захворювання. Вони збільшували скориговане відношення шансів смерті, повторного ГІМ та прогресуючої стенокардії у пацієнтів з ГКС протягом 3-х років після виписки зі стаціонару в 6 разів (ВШ 6.34, 95 % ДІ: 2,132-18,868, $p=0.001$).

Вірогідність повторних МАСЕс зростала більш ніж удвічі в пацієнтів з ГКС та супутніми цереброваскулярними захворюваннями: (ВШ 2.5, 95 % ДІ: 0,39-16,47, $p=0.09$), виразковою хворобою: (ВШ 2.49, 95 % ДІ: 0,94-6,58, $p=0.06$), деменцією: (ВШ 2.59, 95 % ДІ: 0.4-16.6, $p=0.09$) та хронічною

хворобою нирок: (ВШ 2.08, 95 % ДІ: 0.73-5.93, $p=0.08$). Дещо меншу, та все ж статистично значущу, предикторну цінність продемонстрували супутні захворювання периферичних артерій: (ВШ 1.9, 95 % ДІ: 0.61-5.92, $p=0.08$) та ГІМ в анамнезі: (ВШ 1.4, 95 % ДІ: 0.61-3.21, $p=0.09$).

За результатами багатофакторного аналізу, інвазивна стратегія лікування ГКС (ПКВ або АКШ) була асоційована з кращим вільним від подій виживанням пацієнтів чоловічої статі: (ВШ 0.29, 95 % ДІ: 0.14-0.62). У свою чергу, пацієнти, які вже мали ПКВ чи АКШ в анамнезі продемонстрували дещо гірше кумулятивне виживання: (ВШ 1.99, 95 % ДІ: 0.85-4.69), у порівнянні з пацієнтами без інвазивних втручань у минулому. Проте, отриманий результат ми вважали сумнівним, оскільки статистична похибка перевищувала допустиму границю значущості, встановлену для цього дослідження ($p=0.11$).

Після поправки на коваріати, лабораторні показники, що продемонстрували певний вплив на прогноз при одноваріабельному аналізі, більше не мали статистично значущої цінності щодо прогнозування повторних несприятливих кардіоваскулярних подій у чоловіків з ГКС: креатинін (ВШ 1,004, 95 % ДІ: 0.99-1.01, $p=0.3$), ЛПВЩ (ВШ 0.63, 95 % ДІ: 0.19-2.02, $p=0.4$), загальний холестерол

ВШ 0.98, 95 % ДІ: 0.67-1.44, $p=0.9$), ЛПНЩ (ВШ 1.18, 95 % ДІ: 0.81-1.72, $p=0.37$).

Підсумковий багатофакторний аналіз ідентифікував п'ять факторів, що найбільше впливали на прогноз пацієнтів чоловічої статі з ГКС протягом 3-х років. Остаточні предиктори повторних несприятливих серцево-судинних подій протягом 3-х років у чоловіків з ГКС представлені на рисунку 5.1.

Аналізуючи графік, стає зрозуміло, що найбільш вагомою передумовою повторних несприятливих серцево-судинних подій протягом 3-х років для чоловіків з ГКС у цій когорті було консервативне ведення ГКС: (ВШ 3.85, 95 % ДІ: 3.75-8.48). Пацієнти чоловічої статі, які отримували лише

медикаментозне лікування ГКС мали значно вищі шанси повторного ГІМ, прогресуючої стенокардії та раптової смерті протягом наступних 36-ти місяців після виписки зі стаціонару порівняно з пацієнтами, яким було проведено ПКВ. Цікаво, що відсутність адекватного інвазивного лікування ГКС у цій багатофакторній моделі продемонструвала навіть більший вплив на вільне від подій виживання пацієнтів ніж онкологічні захворювання: (ВШ 3.5, 95 % ДІ: 1.13-10.92).

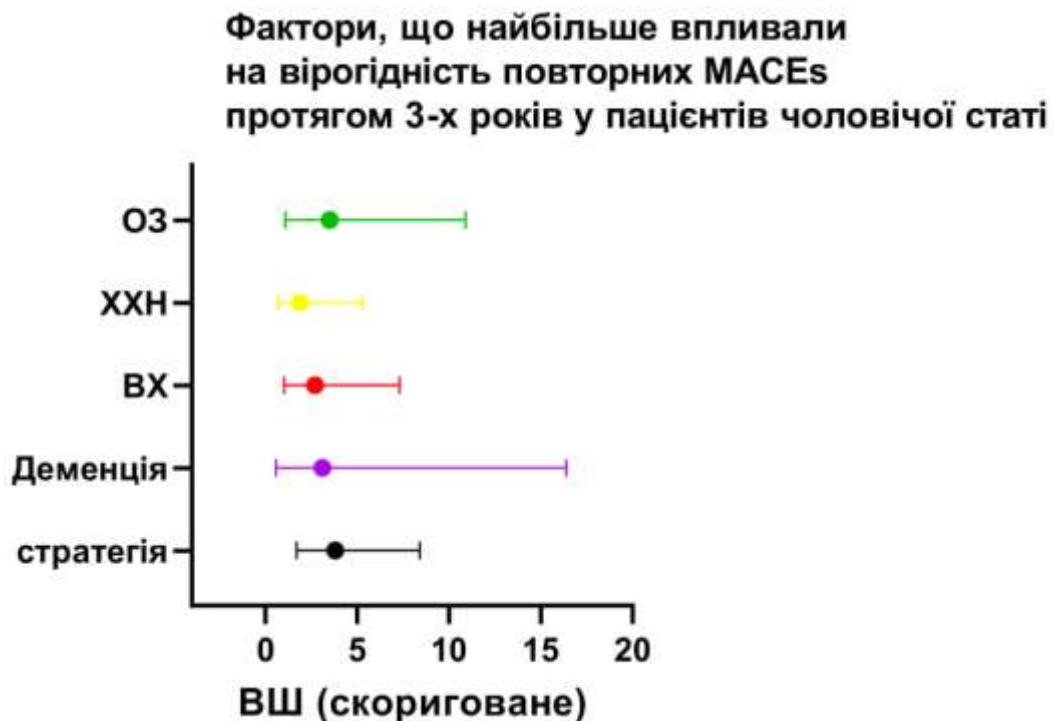


Рисунок 5.1 – Фактори, що найбільше впливали на вірогідність повторних MACEs протягом 3-х років у пацієнтів чоловічої статі

Примітка. ОЗ – онкологічні захворювання, ХХН – хронічна хвороба нирок, ВХ – виразкова хвороба, стратегія – лише медикаментозне лікування.

Ще однією групою пацієнтів високого ризику повторних серцево-судинних подій стали чоловіки з ГКС та деменцією. Такі хворі мали втричі більші шанси смертності, повторного ГІМ чи прогресуючої стенокардії

протягом майбутніх 3-х років після лікування у стаціонарі: (ВШ 3.19, 95 % ДІ: 0.62-16.41).

Серед усіх коморбідних патологій, значну кореляцію з високою вірогідністю повторних МАСЕс у чоловіків продемонструвала виразкова хвороба шлунка чи дванадцятипалої кишки та хронічна хвороба нирок. Пацієнти з ГКС та виразковою хворобою мали майже втричі: (ВШ 2.76, 95 % ДІ: 1.03-7.37), а з ХХН, майже вдвічі вище скориговане відношення шансів повторних несприятливих кардіоваскулярних подій у майбутньому (ВШ 1.9, 95 % ДІ: 0.7-5.3).

Результати багатофакторного аналізу у пацієнтів жіночої статі з ГКС дещо відрізнялись. Найвагомий вплив на прогноз у жінок з ГКС серед супутніх захворювань продемонстрували захворювання периферичних артерій та щитоподібної залози: (ВШ 9.49, 95 % ДІ: 1.72-52.3) та (ВШ 7,18, 95 % ДІ: 1.19- 43.2) відповідно.

У багатофакторній моделі, гінекологічні захворювання залишились вагомим предиктором повторних несприятливих серцево-судинних подій протягом 3-х років у жінок з ГКС (ВШ 5.4, 95 % ДІ: 0,9-10,3).

Застійна серцева недостатність не мала значного впливу на вільне від подій 3-х річне виживання жінок з ГКС за результатами однофакторного аналізу: (ВШ 1.16, 95 % ДІ: 0.29-4.67). Тим не менше, у багатофакторній моделі ця коморбідна патологія продемонструвала статистично значущий вплив на прогноз: (ВШ 2,92, 95 % ДІ: 0.6-14.2).

За попередніми результатами мультіваріабельного аналізу, жінки з ГКС та ГІМ в анамнезі мали вдвічі вище скориговане відношення шансів несприятливого прогнозу протягом 3-х років ніж жінки без такого анамнезу: (ВШ 1.86, 95 % ДІ: 0.6-5.7). ГКС та супутньою артеріальною гіпертензією мали вдвічі вище скориговане відношення шансів повторних МАСЕс: (ВШ: 2,3, 95 % ДІ:0.44-12,01)

Інвазивна стратегія лікування ГКС у жінок, так само як і у чоловіків, була асоційована з меншою кількістю повторних серцево-судинних подій протягом 36-ти місяців після виписки зі стаціонару: (ВШ 0.48, 95 % ДІ: 0.09-2.63). ПКВ чи АКШ в анамнезі не мало впливу на віддалений прогноз у цій когорті пацієнтів жіночої статі: (ВШ 1.08, 95 % ДІ: 0.09-2.63).

Важливим предиктором несприятливого прогнозу у жінок з ГКС був час від початку симптомів до госпіталізації >12 годин. Фактично, предикторна значимість даної коваріати при мультіваріабельному аналізі значно зростає: (ВШ 3.0, 95 % ДІ: 1.09-8.29, $p=0.03$), у порівнянні з (ВШ 1.8, 95 % ДІ: 0.6-5.3, $p<0.1$) при одноваріабельному аналізі.

На відміну від чоловіків, аномальний ліпідний профіль у жінок достовірно корелював з несприятливим довготривалим прогнозом. Жінки з ГКС та високими рівнями загального холестеролу в крові мали вдвічі вищі шанси смертності, повторного ГІМ чи прогресуючої стенокардії протягом наступних 3-х років після виписки: (ВШ 2.27, 95 % ДІ: 1.09-4.71). Підвищений рівень ЛПНЩ також достовірно корелював з ймовірністю повторних МАСЕс протягом наступних 3-х років у жінок з ГКС: (ВШ 1.62, 95 % ДІ: 0.28-2.35), а оптимальний рівень ЛПВЩ у жінок був асоційований з меншою вірогідністю повторних несприятливих кардіоваскулярних подій: (ВШ 0.6, 95 % ДІ: 0.27-1.43).

Підсумковий багатофакторний аналіз ідентифікував сім факторів, що найбільше впливали на прогноз пацієнтів жіночої статі з ГКС протягом 3-х років: консервативна стратегія лікування ГКС, час від початку симптомів до госпіталізації >12 год., ГІМ в анамнезі, супутнє захворювання периферичних артерій, супутні гінекологічні захворювання, а також підвищений рівень загального холестеролу та ЛПНЩ (дисліпідемія). Остаточні предиктори повторних несприятливих серцево-судинних подій протягом 3-х років у жінок з ГКС представлені на рисунку 5.2.

Фактори, що найбільше впливали на вірогідність повторних МАСЕс у жінок з ГКС протягом 3-х років

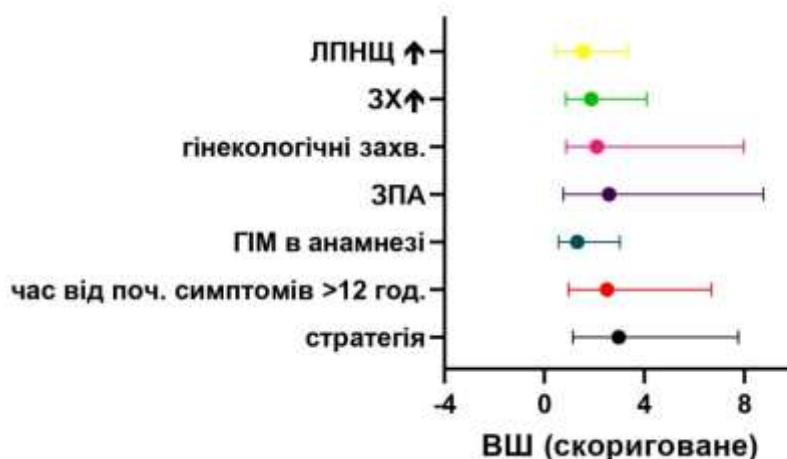


Рисунок 5.2 – Фактори, що найбільше впливали на вірогідність повторних МАСЕс протягом 3-х років у пацієнтів жіночої статі

Примітка. ЛПНЩ – ліпопротеїни низької щільності, ЗХ – загальний холестерол, ЗПА – захворювання периферичних артерій, ГІМ в анамнезі – гострий інфаркт міокарда в анамнезі, стратегія – лише консервативне лікування ГКС.

Аналогічно як і у чоловіків, стратегія менеджменту ГКС у жінок мала найвагомійший вплив на прогноз. Пацієнтки, які отримали лише медикаментозне лікування ГКС мали майже втричі вище скориговане відношення шансів повторних МАСЕс: (ВШ 2.97, 95 % ДІ: 1.14-7.75).

Час від початку симптомів до моменту госпіталізації >12 годин також достовірно корелював з гіршим вільним від подій виживанням у жінок з ГКС: (ВШ 2.5, 95 % ДІ: 0.97-6.68).

Важливим предиктором несприятливого прогнозу протягом 3-х років жінок стали супутні захворювання периферичних артерій. Жінки з ГКС та ураженими периферичними артеріями становили групу підвищеного ризику щодо повторного ГІМ, прогресуючої стенокардії та смертності протягом 36-ти місяців: (ВШ 2.58, 95 % ДІ: 0.76- 8.77).

Гінекологічні захворювання продемонстрували значний несприятливий вплив на прогноз пацієток з ГКС у цій когорті. У кінцевій мультиваріабельній моделі, навіть після мультиетапного врахування інших факторів, жінки з ГКС та обтяженим гінекологічним анамнезом мали в два рази вищі шанси повторних серцево-судинних подій протягом наступних 3-х років: (ВШ 2.1, 95 % ДІ: 0.87-7.98).

У цій мультиваріабельній моделі, рівень загального холестеролу продемонстрував найбільшу серед лабораторних показників предикторну цінність щодо несприятливого віддаленого прогнозу у жінок з ГКС. Пацієнтки з високим рівнем загального холестеролу мали майже вдвічі вище скориговане відношення шансів повторних небажаних кардіоваскулярних подій протягом 3-х років після госпіталізації, у порівнянні з пацієнтами жіночої статі з нормальним рівнем загального холестеролу в крові: (ВШ 1.87, 95 % ДІ: 0.86-4.09).

Рівень ЛПНЩ також мав певну предикторну вагу в мультиваріабельному аналізі. Жінки з рівнем ЛПНЩ у крові вище допустимого мали у півтора рази вищий ризик повторно пережити ГІМ чи НС або померти раптово протягом 3-х років після лікування з приводу ГКС: (ВШ 1.56, 95 % ДІ: 0.45-3.32). Отже, загалом можна вважати, що дисліпідемія у жінок з ГКС була достовірно асоційована з несприятливим віддаленим прогнозом.

Як було згадано раніше, жінки у досліджуваній нами когорті мали значно більшу частоту повторних несприятливих серцево-судинних подій протягом 3-х років після ГКС. Проте, після поправки на коваріати, жіноча стать не була безпосереднім предиктором несприятливого прогнозу протягом 3-х років після ГКС: (ВШ 1.4, 95 % ДІ: 0.86-2.38, $p=0.2$), а отже, доцільно припустити, що більша вірогідність МАСЕс у жінок, в порівнянні з чоловіками, зумовлена більш несприятливим клінічним профілем та, зокрема, тими факторами, що були ідентифіковані у ході багатофакторного аналізу.

Аналіз 3-х річного виживання, вільного від повторних серцево-судинних подій, у чоловіків, в порівнянні з жінками, був здійснений за методом Каплана-Мейєра. У ході аналізу були побудовані криві вільного від подій кумулятивного виживання хворих з ГКС протягом 36-ти місяців після виписки зі стаціонару, а достовірність розходження даних кривих було оцінено за допомогою Логранкового критерію (Mantel-Cox) та тесту Gehan-Breslow-Wilcoxon.

Згідно з отриманими результатами, жінки з ГКС, що були госпіталізовані із затримкою >12 годин, мали достовірно вищі шанси раптової смерті, повторного ГІМ чи НС протягом 3-х років після виписки зі стаціонару ніж чоловіки (Log-rank тест: $\chi^2=6.28$, $p=0.01$).

Інвазивна стратегія лікування ГКС була однаково позитивно впливала на віддалений прогноз пацієнтів чоловічої та жіночої статі. Ми не спостерігали достовірно значущого розходження між кривими кумулятивного виживання у пацієнтів з проведеним ПКВ чи АКШ (Log-rank тест: $\chi^2=3.69$, $p=0.054$). У свою чергу, лише консервативна стратегія ведення ГКС була однаково асоційована з гіршим виживанням у чоловіків та жінок (Log-rank тест: $\chi^2=2.6$, $p=0.1$. Різниця між кривими виживання недостовірна).

Отже, можна стверджувати, що інвазивне лікування ГКС є пріоритетним в усіх пацієнтів, не залежно від статі, так як суттєво покращує довготривалий прогноз. Не зважаючи на відносно старший вік та більш обтяжений клінічний профіль пацієнтів жіночої статі з ГКС, інвазивне лікування має перевагу над консервативним і повинно надаватись у повному обсязі тоді, коли це передбачено встановленими рекомендаціями.

Жінки з попереднім ГІМ в анамнезі мають достовірно гірше вільне від подій кумулятивне виживання, у порівнянні з чоловіками (Log-rank тест: $\chi^2=4.7$, $p=0.02$). Достовірне розходження кумулятивних кривих з негативною тенденцією для жіночої статі було виявлено і серед пацієнтів з ГКС та супутнім ЗПА (Log-rank тест: $\chi^2=2.16$, $p=0.07$).

Тим часом, ми не спостерігали достовірної різниці у вільному від повторних МАСЕс виживанні у пацієнтів чоловічої та жіночої статі з ГКС та ЦВЗ, ХХН та деменцією.

У цій когорті пацієнтів вплив дисліпідемії на довготривалий прогноз хворих з ГКС був гендер-залежним. Жінки з ГКС та підвищеним рівнем ЗХ мали достовірно гірше вільне від подій кумулятивне виживання протягом наступних 3-х років ніж чоловіки (Log-rank тест: $\chi^2=16.73$, $p<0.0001$. Різниця між кривими виживання достовірна). Подібні результати були отримані для пацієнтів з підвищеним рівнем ЛПНЩ (Log-rank тест: $\chi^2=9.38$, $p=0.0022$. Різниця між кривими виживання достовірна) та субоптимальним рівнем ЛПВЩ (Log-rank тест: $\chi^2=10.67$, $p=0.0011$. Різниця між кривими виживання достовірна).

Загалом, у досліджуваній когорті пацієнтів спостерігався певний взаємозв'язок між дисліпідемією (за результатами ліпидограми) та ураженнями різних судинних басейнів у пацієнтів жіночої статі з ГКС. Як вже було зазначено, аномальний ліпідний профіль тісно корелював з несприятливим довготривалим прогнозом у жінок з ГКС. Супутні захворювання периферичних артерій та ГІМ в анамнезі також були асоційовані з більшою вірогідністю повторних серцево-судинних подій у пацієнтів жіночої статі. Причому, ми не спостерігали подібного зв'язку у чоловіків з ГКС.

Це дає змогу припустити, що неконтрольована дисліпідемія значно більше впливає на ймовірність повторних МАСЕс у жінок з ГКС ніж у чоловіків, а отже, жінки потребують особливо суворого контролю ліпідів у крові.

Варто зазначити, що, за результатами численних досліджень, жінки недостатньою мірою отримують медикаментозне лікування статинами після ГКС. Вони не лише демонструють гірше прихильність до лікування статинами, але й рідше отримують рекомендації приймати статини від

лікарів, і, як наслідок, рідше ніж чоловіки досягають цільових рівнів ЛПВЩ та ТГ у крові [47, 48]. Науковці повідомляють про відмінності між рекомендаціями щодо призначення статинів при ІХС та реальною клінічною практикою у жінок та наголошують на необхідності персоналізованого підходу до статинолікування з урахуванням гендерних відмінностей [48].

Для нашого дослідження ми відібрали пацієнтів з гострим коронарним синдромом. Як відомо, діагноз ГКС є попереднім і передбачає подальший остаточний діагноз «гострий інфаркт міокарда» або «прогресуюча стенокардія». Зрозуміло, що менеджмент та прогноз пацієнтів з ГІМ та НС може відрізнятись. Саме тому ми вважали доцільним простежити вільне від подій 3-х річне виживання жінок та чоловіків з ГКС залежно від остаточного діагнозу.

Згідно з отриманими результатами, жінки з ГІМ (з та без елевації сегмента ST) мали значно гірший прогноз протягом 3-х років після виписки з лікарні ніж чоловіки з таким діагнозом. Log-rank тест виявив достовірне розходження кривих кумулятивного виживання Каплана-Мейера у жінок та чоловіків ($\chi^2=16.66$, $p<0.0001$). У свою чергу, не було різниці у вільному від повторних MACEs серед хворих з остаточним діагнозом «прогресуюча стенокардія» ($\chi^2=0.27$, $p=0.59$).

Отримані нами результати дають змогу припустити, що жінки з ГІМ потребують особливо ретельної вторинної профілактики повторних серцево-судинних подій, оптимального амбулаторного спостереження, адекватного підбору медикаментозного лікування та моніторингу.

ВИСНОВКИ

У дисертації сформовано та висвітлено комплексний погляд на проблему гендерних відмінностей у клінічній презентації, лікуванні та прогнозі пацієнтів з гострим коронарним синдромом. Після проведеного нами систематичного літературного огляду з мета-аналізом, а також ретроспективного дослідження медичних карт пацієнтів ми зробили такі висновки:

1. Клінічна презентація ГКС у чоловіків та жінок суттєво відрізняється. Жінки з ГКС частіше ніж чоловіки не відчувають болю за грудиною, натомість, скаржаться на нудоту, блювання, виражену слабкість, страх смерті та посилене серцебиття (40 % vs. 6.5 %, $p < .0001$). У пацієнтів жіночої статі спостерігається негативна тенденція щодо запізнених звернень за медичною допомогою, а також більша тривалість часу від початку симптомів до госпіталізації. У досліджуваній когорті пацієнтів 64 % жінок vs. 41 % чоловіків було госпіталізовано пізніше ніж через 12 годин від появи перших симптомів ГКС ($p = 0.006$).

2. Клінічний профіль пацієнтів жіночої статі з ГКС є більш обтяженим, порівняно з пацієнтами чоловічої статі. Середній вік жінок у досліджуваній когорті на 10 років ($59,5 \pm 19,5$ vs. $69,5 \pm 13,9$, $p < 0.001$) перевищує вік чоловіків, жінки також мали більше супутніх захворювань. Коморбідний профіль пацієнтів з ГКС у цій когорті був різним, в залежності від статі. Жінки частіше ніж чоловіки хворіли на цереброваскулярні захворювання, деменцію, захворювання сполучної тканини та захворювання щитоподібної залози. Чоловіки частіше страждали на пептичну виразку.

3. Жінки, госпіталізовані з попереднім діагнозом «гострий коронарний синдром», мають загалом гірший ліпідний профіль ніж чоловіки. У пацієнтів

жіночої статі частіше фіксували збережену фракцію викиду ЛШ, разом з тим, у них частіше ніж у чоловіків розвивався кардіогенний шок.

4. Пацієнти жіночої статі рідше отримують інвазивну діагностику (коронароангіографію) та лікування ГКС (ПКВ, АКШ). Натомість, їх частіше лікують консервативно. Лише 34 % жінок були скеровані на коронарографію, порівняно з 53 % чоловіків ($p=0.02$). ПКВ або АКШ отримали 53 % чоловіків та 33 % жінок ($p=0.01$).

5. Жінки мали достовірно вищий ризик повторних несприятливих кардіоваскулярних подій (MACEs) протягом наступних 3-ох років після ГКС ніж чоловіки (ВШ 2.67, 95% ДІ: 1.39-5.15, $p=0.003$). Ймовірність MACEs та рівень смертності з усіх причин у жінок різко зростали з віком.

6. Встановлено різні предиктори повторних несприятливих серцево-судинних подій у майбутньому в чоловіків та жінок: незалежними предикторами несприятливого довготривалого прогнозу (протягом 36-ти місяців) у пацієнтів чоловічої статі є онкологічні захворювання (ВШ 3.8, 95 % ДІ 1.7-8.4), виразкова хвороба дванадцятипалої кишки (ВШ 2.7, 95 % ДІ 1.0-7.3), хронічна хвороба нирок (ВШ 3.1, 95 % ДІ 0.6-16.4), деменція (ВШ 1.9, 95 % ДІ 0.7-5.3), а також консервативна стратегія лікування ГКС (ВШ 3.5, 95 % ДІ 1.1-10.9); предикторами несприятливого віддаленого прогнозу для жінок з ГКС були гінекологічні захворювання (ВШ 2.1, 95 % ДІ 0.87-7.9.), ГІМ в анамнезі (ВШ 1.3, 95% ДІ 0.57-3.0), захворювання периферичних артерій (ВШ 2.58, 95 % ДІ 0.76-8.7), підвищений рівень ЛПНЩ (ВШ 1.5, 95% ДІ 0.4-1.3) та ЗХ (ВШ 1.8, 95 % ДІ 0.8-4.0), а також консервативна стратегія лікування ГКС (ВШ 2.97, 95 % ДІ 1.14-7.75) та час від початку симптомів до лікування >12 годин (ВШ 2.54, 95 % ДІ 0.97-6.68).

7. Інвазивне лікування ГКС однаково позитивно впливає на прогноз у чоловіків (ВШ 0.29, 95 % ДІ: 0.14-0.62) і у жінок (ВШ 0.53, 95 % ДІ: 0.22-

1.26). Консервативна стратегія лікування ГКС, у свою чергу, однаково асоційована з гіршим прогнозом у чоловіків та жінок. Жінки з ГКС більш вразливі до затримок у лікуванні ніж чоловіки. За результатами багатofакторного аналізу, госпіталізація пізніше ніж за 12 годин після початку симптомів у жінок корелювала з більш ніж у 2,5 раза вищим відношенням шансів несприятливого прогнозу ($p < 0.001$). У чоловіків цей фактор не був достовірно асоційований з вірогідністю повторних MACeS ($p = 0.4$). Порівняльний аналіз вільного від несприятливих подій виживання за методом Каплана-Мейєра ідентифікував достовірне розходження прогностичних кривих у чоловіків та жінок з ГКС, що були госпіталізовані пізніше ніж 12 годин з моменту появи симптомів, з негативною тенденцією для жіночої статі.

8. Погано контрольована дисліпідемія достовірно гірше впливає на довготривалий прогноз у жінок з ГКС, порівняно з чоловіками. Супутнє захворювання периферичних артерій у жінок з ГКС збільшує вірогідність повторних серцево-судинних катастроф у 2,5 рази (ВШ 2.58, 95 % ДІ: 0.76-8.77), тоді як у чоловіків кореляція ЗПА та повторних MACeS не досягла статистичної значущості (ВШ 1.5, 95 % ДІ: 0.52- 4.7, $p = 0.42$). Аналіз кумулятивних кривих виживання Каплана-Мейєра продемонстрував достовірно гірший прогноз протягом 3-ох років після ГКС у жінок, порівняно з чоловіками (Log-rank (Mantel-Cox) тест: $\chi^2 = 2.16$, $p = 0.07$).

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. З огляду на значний брак обізнаності про ішемічну хворобу серця серед жіночої статі, існує величезна необхідність у ефективному навчанні та інформуванні пацієнтів на цю тему. Створення та впровадження освітніх кампаній є важливим завданням органів громадського здоров'я. Загальна настороженість та вміння вчасно розпізнати симптоми сприятиме більш вчасним зверненням жінок за медичною допомогою та дозволить значно скоротити затримки у лікуванні ГКС, а обізнаність жінок про традиційні та гендер-специфічні фактори ризику сприятиме кращому запобіганню ССЗ у популяції.

2. Затримка у госпіталізації та лікуванні суттєво погіршує прогноз у пацієнтів жіночої статі з ГКС. Оптимізація діагностичних алгоритмів на догоспітальному та госпітальному рівнях є необхідною з метою скорочення тривалості ішемії міокарда у пацієнтів жіночої статі. Медичні працівники повинні пам'ятати про можливу атипичну клінічну симптоматику ГКС у жінок, гендерні особливості у ЕКГ- картині та гендер-специфічні порогові значення маркерів некрозу міокарда.

3. Стандартні шкали можуть недооцінювати вірогідність ІХС у жінок, адже не враховують гендер-специфічні фактори ризику, характерні лише для жіночої статі, такі як рання менопауза, вживання КОК-ів, СПКЯ, анамнез прееклампсії чи еклампсії, гестаційний ЦД, тощо. У визначенні вірогідності ІХС у жінок необхідним є індивідуальний підхід до кожного пацієнта, що базується, перш за все, на ретельному зборі анамнезу.

4. Не зважаючи на відносно старший вік та більш обтяжений коморбідний профіль пацієнтів жіночої статі, інвазивна стратегія лікування ГКС однаково позитивно впливає на довготривалий прогноз у чоловіків та жінок. Саме тому вона є пріоритетною і повинна рівнозначно застосовуватись і в чоловіків, і в жінок у випадках, передбачених рекомендаціями.

5. Супутні онкологічні захворювання, виразкова хвороба шлунка чи дванадцятипалою кишки, деменція та хронічна хвороба нирок суттєво погіршують віддалений прогноз пацієнтів чоловічої статі. Чоловіки з ГКС та одним із цих супутніх захворювань є групою підвищеного ризику смертності або повторного ГІМ чи НС протягом 3-х років після виписки зі стаціонару. Такі пацієнти вимагають посиленого амбулаторного моніторингу та, за можливості, корекції коморбідних патологій

6. Дисліпідемія більш негативно впливає на довготривалий прогноз у жінок ніж у чоловіків. Саме тому, пацієнти жіночої статі із ГКС потребують більш суворого контролю ліпідів, чіткого дотримання лікарських призначень щодо статинотерапії та регулярного скринінгу концентрації ліпідів у венозній крові. Покращення прихильності до лікування статинами у пацієнтів жіночої статі є важливим завданням кардіологів та сімейних лікарів.

7. Жінки з погано контрольованою дисліпідемією, що призвела до атеросклеротичного ураження периферичних артерій, або з попереднім ГІМ в анамнезі є групою дуже високого ризику щодо повторних серцево-судинних катастроф та смерті з усіх причин. Такі пацієнти потребують інтенсивної ліпідознижуючої терапії з досягненням цільових рівнів ЛПНЩ у крові.

8. Обтяжений гінекологічний анамнез є не лише важливим фактором ризику ССЗ, а й предиктором несприятливого прогнозу пацієток протягом 3-х років після ГКС. Жінки з супутніми гінекологічними захворюваннями потребують ретельного амбулаторного контролю з регулярним моніторингом глікемії, ліпідограми та коагулограми.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Polewczyk A, Janion M, Polewczyk M. Acute Coronary Syndromes in Women – Gender Specific Changes in Coronarography. In: Baškot B, editor. Coronary Angiography – The Need for Improvement in Medical and Interventional Therapy. IntechOpen; 2011. DOI: 10.5772/20935. Available from: <https://www.intechopen.com/chapters/19481>.
2. Mosca L, Mochari-Greenberger H, Dolor RJ, Newby LK, Robb KJ. Twelve-year follow-up of American women's awareness of cardiovascular disease risk and barriers to heart health. *Circulation. Cardiovascular quality and outcomes.* 2010;3(2):120-7. DOI: 10.1161/CIRCOUTCOMES.109.915538
3. European Society of Cardiology. Women call ambulance for husbands with heart attacks but not for themselves. *ScienceDaily.* 2019. Available from: www.sciencedaily.com/releases/2019/03/190303123652.htm
4. Chieffo A, Buchanan GL, Mauri F, Mehilli J, Vaquerizo B, Moynagh A, et al. ACS and STEMI treatment: gender-related issues. *EuroIntervention.* 2012;8 Suppl P:P27-P35. DOI: 10.4244/EIJV8SPA6
5. Feature. Cardiovascular Care of Women: Understanding the Disparities. 2020. Available from: <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2020/08/01/12/42/feature-cardiovascular-care-of-women-understanding-the-disparities>
6. Guerchicoff A, Brener SJ, Maehara A, Witzenbichler B, Fahy M, Xu K, et al. Impact of delay to reperfusion on reperfusion success, infarct size, and clinical outcomes in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: the INFUSE-AMI Trial (INFUSE-Anterior Myocardial Infarction). *JACC Cardiovasc Interv.* 2014;7(7):733-40. DOI: 10.1016/j.jcin.2014.01.166
7. Gibler WB, Armstrong PW, Ohman EM, Weaver WD, Stebbins AL, Gore JM, et al. Persistence of delays in presentation and treatment for patients with acute myocardial infarction: The GUSTO-I and GUSTO-III experience. *Ann*

Emerg Med. 2002;39(2):123-30. DOI: 10.1067/mem.2002.121402

8. Newby LK, Rutsch WR, Califf RM, Simoons ML, Aylward PE, Armstrong PW, et al. Time from symptom onset to treatment and outcomes after thrombolytic therapy. GUSTO-1 Investigators. *J Am Coll Cardiol.* 1996;27(7):1646-55. DOI: 10.1016/0735-1097(96)00053-8

9. Hudson MP, Armstrong PW, O'Neil WW, Stebbins AL, Weaver WD, Widimsky P, et al. Mortality implications of primary percutaneous coronary intervention treatment delays: insights from the Assessment of Pexelizumab in Acute Myocardial Infarction trial. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2011;4(2):183-92. DOI: 10.1161/CIRCOUTCOMES.110.945311

10. Sullivan AL, Beshansky JR, Ruthazer R, Murman DH, Mader TJ, Selker HP. Factors associated with longer time to treatment for patients with suspected acute coronary syndromes: a cohort study. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2014;7(1):86-94. DOI: 10.1161/CIRCOUTCOMES.113.000396

11. van Oosterhout R, de Boer AR, Maas A, Rutten FH, Bots ML, Peters S. Sex Differences in Symptom Presentation in Acute Coronary Syndromes: A Systematic Review and Meta-analysis. *Journal of the American Heart Association.* 2020;9(9):e014733. DOI: 10.1161/JAHA.119.014733

12. Gupta A, Barrabes JA, Strait K, Bueno H, Porta-Sánchez A, Acosta-Vélez JG, et al. Sex Differences in Timeliness of Reperfusion in Young Patients With ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction by Initial Electrocardiographic Characteristics. *J Am Heart Assoc.* 2018;7(6):e007021. DOI: 10.1161/JAHA.117.007021

13. De Carlo M, Morici N, Savonitto S, Grassia V, Sbarzaglia P, Tamburrini P, et al. Sex-Related Outcomes in Elderly Patients Presenting With Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndrome: Insights From the Italian Elderly ACS Study. *JACC Cardiovasc Interv.* 2015;8(6):791-6. DOI: 10.1016/j.jcin.2014.12.240

14. Hao K, Takahashi J, Ito K, Miyata S, Nihei T, Nishimiya K, et al.

Clinical Characteristics of Patients With Acute Myocardial Infarction Who Did Not Undergo Primary Percutaneous Coronary Intervention- Report From the MIYAGI-AMI Registry Study. *Circ J.* 2015;79(9):2009-16. DOI: 10.1253/circj.CJ-15-0440

15. Shehab A, Al-Dabbagh B, AlHabib KF, Alsheikh-Ali AA, Almahmeed W, Sulaiman K, et al. Gender disparities in the presentation, management and outcomes of acute coronary syndrome patients: data from the 2nd Gulf Registry of Acute Coronary Events (Gulf RACE-2). *PLoS One.* 2013;8(2):e55508. DOI: 10.1371/journal.pone.0055508

16. Yu J, Mehran R, Grinfeld L, Xu K, Nikolsky E, Brodie BR, et al. Sex-based differences in bleeding and long term adverse events after percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction: three year results from the HORIZONS-AMI trial. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2015;85(3):359-68. DOI: 10.1002/ccd.25630

17. Khan E, Brieger D, Amerena J, Atherton JJ, Chew DP, Farshid A, et al. Differences in management and outcomes for men and women with ST-elevation myocardial infarction. *Med J Aust.* 2018;209(3):118-23.

18. Anand SS, Xie CC, Mehta S, Franzosi MG, Joyner C, Chrolavicius S, et al. Differences in the management and prognosis of women and men who suffer from acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol.* 2005;46(10):1845-51. DOI: 10.1016/j.jacc.2005.05.091

19. Lee KK, Ferry AV, Anand A, Strachan FE, Chapman AR, Kimenai DM, et al. Sex-Specific Thresholds of High-Sensitivity Troponin in Patients With Suspected Acute Coronary Syndrome. *J Am Coll Cardiol.* 2019;74(16):2032-43. DOI: 10.1016/j.jacc.2019.07.082

20. Kim C, Schaaf CH, Maynard C, Every NR. Unstable angina in the Myocardial Infarction Triage and Intervention registry (MITI): short and long term outcomes in men and women. *Am Heart J.* 2001;141:73-7.

21. Heidenreich PA, Shlipak MG, Geppert J, McClellan M. Racial and sex differences in refusal of coronary angiography. *Am J Med.* 2002;113:200-7.

22. Saha S, Stettin GD, Redberg RF. Gender and willingness to undergo invasive cardiac procedures. *J Gen Intern Med.* 1999;14:122-5.
23. Rathore SS, Wang Y, Radford MJ, Ordin DL, Krumholz HM. Sex differences in cardiac catheterization after acute myocardial infarction: the role of procedure appropriateness. *Ann Intern Med.* 2002;137:487-93.
24. Ayanian JZ, Epstein AM. Differences in the use of procedures between women and men hospitalized for coronary heart disease. *N Engl J Med.* 1991;325:221-5.
25. Vasiljevic-Pokrajcic Z, Mickovski N, Davidovic G, Asanin M, Stefanovic B, Krljanac G, et al. Sex and age differences and outcomes in acute coronary syndromes. *Int J Cardiol.* 2016;217 Suppl:S27-S31. DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.06.217
26. Hao Y, Liu J, Liu J, Yang N, Smith Jr SC, Huo Y, et al. Sex Differences in In-Hospital Management and Outcomes of Patients With Acute Coronary Syndrome. *Circulation.* 2019;139(15):1776-85. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.037655
27. Toyota T, Furukawa Y, Ehara N, Funakoshi S, Morimoto T, Kaji S, et al. Sex-based differences in clinical practice and outcomes for Japanese patients with acute myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. *Circ J.* 2013;77:1508-17.
28. Bugiardini R, Ricci B, Cenko E, Vasiljevic Z, Kedev S, Davidovic G, et al. Delayed Care and Mortality Among Women and Men With Myocardial Infarction. *J Am Heart Assoc.* 2017;6(8):e005968. DOI: 10.1161/JAHA.117.005968
29. Zhang Q, Qiu JP, Zhang RY, Li YG, He B, Jin HG, et al. Absence of gender disparity in short-term clinical outcomes in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction undergoing iriolimus-eluting stent based primary coronary intervention: a report from Shanghai Acute Coronary Event (SACE) Registry. *Chin Med J.* 2010;123:782-8.

30. Cheng CI, Yeh KH, Chang HW, Yu TH, Chen YH, Chai HT, et al. Comparison of baseline characteristics, clinical features, angiographic results, and early outcomes in male vs female with acute myocardial infarction undergoing primary coronary intervention. *Chest*. 2004;126:47-53.
31. Lam CS, McEntegart M, Claggett B, Liu J, Skali H, Lewis E, et al. Sex differences in clinical characteristics and outcomes after myocardial infarction: insights from the Valsartan in Acute Myocardial Infarction Trial (VALIANT). *Eur J Heart Fail*. 2015;17(3):301-12. DOI: 10.1002/ejhf.238
32. Venetsanos D, Sederholm Lawesson S, Alfredsson J, Janzon M, Cequier A, Chettibi M, et al. Association between gender and short-term outcome in patients with ST elevation myocardial infarction participating in the international, prospective, randomised Administration of Ticagrelor in the catheterisation Laboratory or in the Ambulance for New ST elevation myocardial Infarction to open the Coronary artery (ATLANTIC) trial: a prespecified analysis. *BMJ Open*. 2017;7(9):e015241. DOI: 10.1136/bmjopen-2016-015241
33. Reynolds HR, Forman SA, Tamis-Holland JE, Steg PG, Mark DB, Pearte CA, et al. Relationship of female sex to outcomes after myocardial infarction with persistent total occlusion of the infarct artery: analysis of the Occluded Artery Trial (OAT). *American heart journal*. 2012;163(3):462-9. DOI: 10.1016/j.ahj.2012.01.005
34. de Boer SP, Roos-Hesselink JW, van Leeuwen MA, Lenzen MJ, van Geuns RJ, Regar E, et al. Excess mortality in female compared to male after PCI in STEMI: an analysis of 11, 931 patients during 2000-2009. *Int J Cardiol*. 2014;176:456-63. DOI: 10.1016/j.ijcard.2014.07.091
35. Bufe A, Wolfertz J, Dinh W, Bansemir L, Koehler T, Haltern G, et al. Gender-based differences in long-term outcome after ST-elevation myocardial infarction in patients treated with percutaneous coronary intervention. *J Females Health*. 2010;19:471-5. DOI: 10.1089/jwh.2009.1371.

36. Pain TE, Jones DA, Rathod KS, Gallagher SM, Knight CJ, Mathur A, et al. Influence of female sex on long-term mortality after acute coronary syndromes treated by percutaneous coronary intervention: a cohort study of 7304 patients. *Coron Artery Dis.* 2013;24:183-90. DOI: 10.1097/MCA.0b013e32835d75f0
37. Мурашко ВВ, Струтинский АВ. Электрокардиография: учеб. пособие. 9-е изд. М.: МЕДпрофинформ; 2008. 320 с.
38. Hiteshi AK, Li D, Gao Y, Chen A., Flores F, Mao SS, Budoff MJ. Gender differences in coronary artery diameter are not related to body habitus or left ventricular mass. *Clinical cardiology.* 2014;37(10):605-9.
39. Tian J, Wang X, Tian J, Yu B. Gender differences in plaque characteristics of nonculprit lesions in patients with coronary artery disease. *BMC cardiovascular disorders.* 2019;19(1):45. DOI: 10.1186/s12872-019-1023-5
40. Hellings WE, Pasterkamp G, Verhoeven BA, De Kleijn DP, De Vries JP, Seldenrijk KA, et al. Gender-associated differences in plaque phenotype of patients undergoing carotid endarterectomy. *Journal of vascular surgery.* 2007;45(2):289-97. DOI: 10.1016/j.jvs.2006.09.051.
41. Wanha W, Kawecki D, Roleder T, Pluta A, Marcinkiewicz K, Morawiec B, et al. Gender differences and bleeding complications after PCI on first and second generation DES. *Scandinavian Cardiovascular Journal.* 2017;51(1):53-60. DOI: 10.1080/14017431.2016.1219044.
42. Medina RA, Aranda E, Verdugo C, Kato S, Owen GI. The action of ovarian hormones in cardiovascular disease. *Biological research.* 2003;36(3-4):325-41. DOI: 10.4067/s0716-97602003000300005.
43. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, et al., ESC Scientific Document Group. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of

Cardiology (ESC). *European Heart Journal*. 2018;39(2):119-77. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx393

44. Amundsen AL, Khoury J, Iversen PO, Bergei C, Ose L, Tonstad S, et al. Marked changes in plasma lipids and lipoproteins during pregnancy in women with familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis*. 2006;189(2):451-7. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2006.01.002.

45. Benschop L, Duvekot JJ, Roeters van Lennep JE. Future risk of cardiovascular disease risk factors and events in women after a hypertensive disorder of pregnancy. *Heart (British Cardiac Society)*. 2019;105(16):1273-8. DOI: 10.1136/heartjnl-2018-313453

46. Lee MT, Mahtta D, Ramsey DJ, Liu J, Misra A, Nasir K, et al. Sex-Related Disparities in Cardiovascular Health Care Among Patients With Premature Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *JAMA cardiology*. 2021;6(7):782-90. DOI: 10.1001/jamacardio.2021.0683.

47. Chen CY, Chuang SY, Fang CC, Huang LC, Hsieh IC, Pan WH, et al. Gender disparities in optimal lipid control among patients with coronary artery disease. *Journal of atherosclerosis and thrombosis*. 2014;21(Suppl 1):S20-S28. DOI: 10.5551/jat.21_sup.1-s20.

48. Mathur P, Ostadal B, Romeo F, Mehta JL. Gender-Related Differences in Atherosclerosis. *Cardiovascular drugs and therapy*. 2015;29(4):319-27. DOI: 10.1007/s10557-015-6596-3.

49. Fairweather D. Sex differences in inflammation during atherosclerosis. *Clinical Medicine Insights. Cardiology*. 2015;8(Suppl 3):49-59. DOI: 10.4137/CMC.S17068.

50. Yang XP, Reckelhoff JF. Estrogen, hormonal replacement therapy and cardiovascular disease. *Current opinion in nephrology and hypertension*. 2011;20(2):133-8. DOI: 10.1097/MNH.0b013e3283431921.

51. Peters S, Colantonio LD, Zhao H, Bittner V, Dai Y, Farkouh ME, et al. Sex Differences in High-Intensity Statin Use Following Myocardial Infarction in

the United States. *Journal of the American College of Cardiology*. 2018;71(16):1729-37. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.02.032.

52. Ngo-Metzger Q, Zuvekas S, Shafer P, Tracer H, Borsky AE, Bierman AS. Statin Use in the U.S. for Secondary Prevention of Cardiovascular Disease Remains Suboptimal. *J Am Board Fam Med*. 2019;32(6):807-17. DOI: 10.3122/jabfm.2019.06.180313.

53. Chandrasekhar J, Gill A, Mehran R. Acute myocardial infarction in young women: current perspectives. *Int J Womens Health*. 2018;10:267-84. DOI: 10.2147/IJWH.S107371.

54. Lauffenburger JC, Robinson JG, Oramasionwu C, Fang G. Racial/Ethnic and gender gaps in the use of and adherence to evidence-based preventive therapies among elderly Medicare Part D beneficiaries after acute myocardial infarction. *Circulation*. 2014;129(7):754-63. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.002658.

55. Нетяженко НВ. Відмінності ішемічної хвороби серця у жінок та чоловіків. *Український науково-медичний молодіжний журнал*. 2014;4:95-100.

56. Pérez-López FR, Larrad-Mur L, Kallen A, Chedraui P, Taylor HS. Gender differences in cardiovascular disease: hormonal and biochemical influences. *Reproductive sciences (Thousand Oaks, Calif.)*. 2010;17(6):511-31. DOI: 10.1177/1933719110367829.

57. Bucciarelli V, Caterino AL, Bianco F, Caputi CG, Salerni S, Sciomer S, et al. Depression and cardiovascular disease: The deep blue sea of women's heart. *Trends in cardiovascular medicine*. 2020;30(3):170-6. DOI: 10.1016/j.tcm.2019.05.001.

58. Linton MRF, Yancey PG, Davies SS, Jerome WG, Linton EF, Song WL, Doran AC, et al. The Role of Lipids and Lipoproteins in Atherosclerosis. [Updated 2019 Jan 3]. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, et al., editors.

Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK343489/>

59. Gordon T, Castelli WP, Hjortland MC, Kannel WB, Dawber TR. High density lipoprotein as a protective factor against coronary heart disease. The Framingham Study. *The American journal of medicine*. 1977;62(5):707-14.

60. Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, Ray KK, Packard CJ, Bruckert E, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J*. 2017;38(32):2459-72. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx144.

61. Stary HC, Chandler AB, Glagov S, Guyton JR, Insull WJr, Rosenfeld ME, et al. A definition of initial, fatty streak, and intermediate lesions of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation*. 1994;89(5):2462-78. DOI: 10.1161/01.cir.89.5.2462

62. Rosendorff C. Effects of LDL cholesterol on vascular function. *Journal of human hypertension*. 2002;16(Suppl 1):S26-S28. DOI: 10.1038/sj.jhh.1001337.

63. Piątek Ł, Wilczek K, Kurzawski J, Gierlotka M, Gąsior M, Poloński L, et al. Gender-related disparities in the treatment and outcomes in patients with non-ST-segment elevation myocardial infarction: results from the Polish Registry of Acute Coronary Syndromes (PL-ACS) in the years 2012-2014. *Arch Med Sci*. 2020;16(4):781-8. DOI: 10.5114/aoms.2018.76112.

64. Lagerqvist B, Säfström K, Ståhle E, Wallentin L, Swahn E; FRISC II Study Group Investigators. Is early invasive treatment of unstable coronary artery disease equally effective for both women and men? FRISC II Study Group Investigators. *J Am Coll Cardiol*. 2001;38(1):41-8. DOI: 10.1016/s0735-1097(01)01308-0

65. Kudenchuk PJ, Maynard C, Martin JS, Wirkus M, Weaver WD. Comparison of presentation, treatment, and outcome of acute myocardial infarction in men versus women (the Myocardial Infarction Triage and Intervention Registry). *Am J Cardiol.* 1996;78(1):9-14. DOI: 10.1016/s0002-9149(96)00218-4
66. Mega JL, Morrow DA, Ostör E, Dorobantu M, Qin J, Antman EM, et al. Outcomes and optimal antithrombotic therapy in women undergoing fibrinolysis for ST-elevation myocardial infarction. *Circulation.* 2007;115(22):2822-8. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.679548.
67. Kalla K, Christ G, Karnik R, Malzer R, Norman G, Prachar H, et al. Implementation of guidelines improves the standard of care: the Viennese registry on reperfusion strategies in ST-elevation myocardial infarction (Vienna STEMI registry). *Circulation.* 2006;113(20):2398-405. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.586198
68. Zimmermann S, Ruthrof S, Nowak K, Alff A, Klinghammer L, Schneider R, et al. Short-term prognosis of contemporary interventional therapy of ST-elevation myocardial infarction: does gender matter? *Clin Res Cardiol* 2009;98:709-15. DOI: 10.1007/s00392-009-0055-8.
69. Otten AM, Maas AH, Ottervanger JP, Kloosterman A, van 't Hof AWJ, Dambrink JHE, et al. Is the difference in outcome between male and female treated by primary percutaneous coronary intervention age dependent? Gender difference in STEMI stratified on age. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2013;2:334-41. DOI: 10.1177/2048872612475270.
70. Thorneycroft IH. Oral contraceptives and myocardial infarction. *Am J Obstet Gynecol.* 1990;163(4 Pt 2):1393-1397. DOI:10.1016/0002-9378(90)91354-f.
71. Bavishi C, Bangalore S, Patel D, Chatterjee S, Trivedi V, Tamis-Holland JE. Short and long-term mortality in women and men undergoing primary angioplasty: A comprehensive meta-analysis. *Int J Cardiol.* 2015;198:123-30. DOI: 10.1016/j.ijcard.2015.07.001.

72. Liakos M, Parikh PB. Gender Disparities in Presentation, Management, and Outcomes of Acute Myocardial Infarction. *Curr Cardiol Rep.* 2018;20(8):64. DOI: 10.1007/s11886-018-1006-7

73. Velders MA, Boden H, van Boven AJ, van der Hoeven BL, Heestermans AACM, Cannegieter SC, et al. Influence of gender on ischemic times and outcomes after ST-elevation myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 2013;111(3):312-8. DOI: 10.1016/j.amjcard.2012.10.007.

74. Vaccarino V, Parsons L, Every NR, Barron HV, Krumholz HM. Sex-based differences in early mortality after myocardial infarction. National Registry of Myocardial Infarction 2 Participants. *N Engl J Med.* 1999;341(4):217-25. DOI: 10.1056/NEJM199907223410401.

75. Serruys PW, Cavalcante R, Collet C, Kappetein AP, Sabik 3rd JF, Banning AP, et al. Outcomes After Coronary Stenting or Bypass Surgery for Men and Women With Unprotected Left Main Disease: The EXCEL Trial. *JACC Cardiovasc Interv.* 2018;11(13):1234-43. DOI: 10.1016/j.jcin.2018.03.051.

76. Regueiro A, Fernández-Rodríguez D, Brugaletta S, Martín-Yuste V, Masotti M, Freixa X, et al. Sex-related Impact on Clinical Outcome of Everolimus-eluting Versus Bare-metal Stents in ST-segment Myocardial Infarction. Insights From the EXAMINATION Trial. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed).* 2015;68(5):382-9. DOI: 10.1016/j.rec.2014.09.001.

77. Steingart RM, Packer M, Hamm P, Coglianese ME, Gersh B, Geltman EM, et al. Sex differences in the management of coronary artery disease. Survival and Ventricular Enlargement Investigators. *N Engl J Med.* 1991;325(4):226-30. DOI: 10.1056/NEJM199107253250402.

78. Hvelplund A, Galatius S, Madsen M, Rasmussen JN, Rasmussen S, Madsen JK, et al. Women with acute coronary syndrome are less invasively examined and subsequently less treated than men. *Eur Heart J.* 2010;31(6):684-90. DOI: 10.1093/eurheartj/ehp493

79. Song Y, Bian Y. Gender differences in the use of health care in China: cross-sectional analysis. *Int J Equity Health*. 2014;13:8. DOI: 10.1186/1475-9276-13-8.
80. Levy M, Chen Y, Clarke R, Bennett D, Tan Y, Guo Y, et al. Socioeconomic differences in health-care use and outcomes for stroke and ischaemic heart disease in China during 2009-16: a prospective cohort study of 0·5 million adults. *Lancet Glob Health*. 2020;8(4):e591-e602. DOI: 10.1016/S2214-109X(20)30078-4.
81. Poon S, Goodman SG, Yan RT, Bugiardini R, Bierman AS, Eagle KA, et al. Bridging the gender gap: Insights from a contemporary analysis of sex-related differences in the treatment and outcomes of patients with acute coronary syndromes. *Am Heart J*. 2012;163(1):66-73. DOI: 10.1016/j.ahj.2011.09.025.
82. Jortveit J, Govatsmark RE, Langørgen J, Hole T, Mannsverk J, Olsen S, et al. Gender differences in the assessment and treatment of myocardial infarction. *Kjønnforskjeller i utredning og behandling av hjerteinfarkt. Tidsskr Nor Laegeforen*. 2016;136(14-15):1215-22. DOI: 10.4045/tidsskr.16.0224.
83. Malkin CJ, Prakash R, Chew DP. The impact of increased age on outcome from a strategy of early invasive management and revascularisation in patients with acute coronary syndromes: retrospective analysis study from the ACACIA registry. *BMJ Open*. 2012;2(1):e000540. DOI: 10.1136/bmjopen-2011-000540.
84. Sielski J, Janion-Sadowska A, Sadowski M, Nowalany-Kozielska E, Gierlotka M, Poloński L, et al. Differences in presentation, treatment, and prognosis in elderly patients with non-ST-segment elevation myocardial infarction. *Pol Arch Med Wewn*. 2012;122(6):253-61. DOI: 10.20452/pamw.1285.
85. Schmidt M, Jacobsen JB, Lash TL, Bøtker HE, Sørensen HT. 25 year trends in first time hospitalisation for acute myocardial infarction, subsequent short and long term mortality, and the prognostic impact of sex and comorbidity: a Danish nationwide cohort study. *BMJ*. 2012;344:e356. DOI: 10.1136/bmj.e356.

86. Blomkalns AL, Chen AY, Hochman JS, Peterson ED, Trynosky K, Diercks DB, et al. Gender disparities in the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: large-scale observations from the CRUSADE (Can Rapid Risk Stratification of Unstable Angina Patients Suppress Adverse Outcomes With Early Implementation of the American College of Cardiology/American Heart Association Guidelines) National Quality Improvement Initiative. *J Am Coll Cardiol.* 2005;45(6):832-7. DOI: 10.1016/j.jacc.2004.11.055.

87. Isorni MA, Blanchard D, Teixeira N, le Breton H, Renault N, Gilard M, et al. Impact of gender on use of revascularization in acute coronary syndromes: the national observational study of diagnostic and interventional cardiac catheterization (ONACI). *Catheter Cardiovasc Interv.* 2015;86(2):E58-E65. DOI: 10.1002/ccd.25921.

88. Simon T, Puymirat E, Lucke V, Bouabdallaoui N, Lognoné T, Aissaoui N, et al. L'infarctus du myocarde chez la femme. Caractéristiques spécifiques, prise en charge et pronostic. Données de FAST-MI 2010 [Acute myocardial infarction in women. Initial characteristics, management and early outcome. The FAST-MI registry]. *Ann Cardiol Angeiol (Paris).* 2013;62(4):221-6. DOI: 10.1016/j.ancard.2013.06.003.

89. Poloński L, Gąsior M, Gierlotka M, Kalarus Z, Cieśliński A, Dubiel JS, et al. Polish Registry of Acute Coronary Syndromes (PL-ACS). Characteristics, treatments and outcomes of patients with acute coronary syndromes in Poland. *Kardiol Pol.* 2007;65(8):861-74.

90. Gierlotka M, Gąsior M, Wilczek K, Wasilewski J, Hawranek M, Tajstra M, et al. Temporal trends in the treatment and outcomes of patients With non-ST-segment elevation myocardial infarction in Poland from 2004-2010 (from the Polish Registry of Acute Coronary Syndromes). *Am J Cardiol.* 2012;109(6):779-86. DOI: 10.1016/j.amjcard.2011.10.041.

91. Hamm CW, Bassand JP, Agewall S, Bax J, Boersma E, Bueno H, et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2011;32(23):2999-3054. DOI: 10.1093/eurheartj/ehr236.

92. Redfors B, Angerås O, Råmunddal T, Petursson P, Haraldsson I, Dworeck C, et al. Trends in Gender Differences in Cardiac Care and Outcome After Acute Myocardial Infarction in Western Sweden: A Report From the Swedish Web System for Enhancement of Evidence-Based Care in Heart Disease Evaluated According to Recommended Therapies (SWEDEHEART). *J Am Heart Assoc*. 2015;4(7):e001995. DOI: 10.1161/JAHA.115.001995.

93. Alfredsson J, Lindbäck J, Wallentin L, Swahn E. Similar outcome with an invasive strategy in men and women with non-ST-elevation acute coronary syndromes: from the Swedish Web-System for Enhancement and Development of Evidence-Based Care in Heart Disease Evaluated According to Recommended Therapies (SWEDEHEART). *Eur Heart J*. 2011;32(24):3128-36. DOI: 10.1093/eurheartj/ehr349

94. Darling CE, Fisher KA, McManus DD, Coles AH, Spencer FA, Gore JM, et al. Survival after hospital discharge for ST-segment elevation and non-ST-segment elevation acute myocardial infarction: a population-based study. *Clin Epidemiol*. 2013;5:229-36. DOI: 10.2147/CLEP.S45646.

95. Bradshaw PJ, Thompson PL. Sex in the CCU: women with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome may do no worse despite less intervention. *Heart*. 2007;93(11):1327-8. DOI: 10.1136/hrt.2006.106047.

96. Truong QA, Murphy SA, McCabe CH, Armani A, Cannon CP; TIMI Study Group. Benefit of intensive statin therapy in women: results from PROVE IT-TIMI 22. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2011;4(3):328-36. DOI: 10.1161/CIRCOUTCOMES.110.957720.

97. Clayton TC, Pocock SJ, Henderson RA, Poole-Wilson PA, Shaw TRD, Knight R, et al. Do men benefit more than women from an interventional strategy in patients with unstable angina or non-ST-elevation myocardial infarction? The impact of gender in the RITA 3 trial. *Eur Heart J*. 2004;25(18):1641-50. DOI: 10.1016/j.ehj.2004.07.032.

98. O'Donoghue M, Boden WE, Braunwald E, Cannon CP, Clayton TC, de Winter RJ, et al. Early invasive vs conservative treatment strategies in women and men with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction: a meta-analysis. *JAMA*. 2008;300(1):71-80. DOI: 10.1001/jama.300.1.71.

99. Amsterdam EA, Wenger NK, Brindis RG, Casey Jr DE, Ganiats TG, Holmes Jr DR, et al. 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients with Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndromes: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines [published correction appears in *J Am Coll Cardiol*. 2014 Dec 23;64(24):2713-4. Dosage error in article text]. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(24):e139-e228. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.09.017.

100. Lichtman JH, Wang Y, Jones SB, Leifheit-Limson EC, Shaw LJ, Vaccarino V, et al. Age and sex differences in inhospital complication rates and mortality after percutaneous coronary intervention procedures: evidence from the NCDR(®). *Am Heart J*. 2014;167(3):376-83. DOI: 10.1016/j.ahj.2013.11.001.

101. Gevaert SA, De BD, Evrard P, Convens C, Dubois P, Boland J, et al. Gender, TIMI risk score and in-hospital mortality in STEMI patients undergoing primary PCI: results from the Belgian STEMI registry. *Eurointervention*. 2014;9:1095-101. DOI: 10.4244/EIJV9I9A184.

102. Benamer H, Tafflet M, Bataille S, Escolano S, Livarek B, Fourchard V, et al. Female gender is an independent predictor of in-hospital mortality after STEMI in the era of primary PCI: insights from the greater Paris area PCI Registry. *Eurointervention*. 2011;6:1073-9. DOI: 10.4244/EIJV6I9A187.

103. Du X, Patel A, Li X, Wu Y, Turnbull F, Gao R. Treatment and outcomes of acute coronary syndromes in women: An analysis of a multicenter quality improvement Chinese study. *Int J Cardiol.* 2017;241:19-24. DOI: 10.1016/j.ijcard.2017.03.090
104. Donataccio MP, Puymirat E, Parapid B, Steg PG, Eltchaninoff H, Weber S, et al. In-hospital outcomes and long-term mortality according to sex and management strategy in acute myocardial infarction. Insights from the French ST-elevation and non-ST-elevation Myocardial Infarction (FAST-MI) 2005 Registry. *Int J Cardiol.* 2015;201:265-70. DOI: 10.1016/j.ijcard.2015.08.065
105. Stone PH, Thompson B, Anderson HV, Kronenberg MW, Gibson RS, Rogers WJ, et al. Influence of race, sex, and age on management of unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction: The TIMI III registry. *JAMA.* 1996;275(14):1104-12.
106. Radovanovic D, Erne P, Urban P, Bertel O, Rickli H, Gaspoz JM, AMIS Plus Investigators. Gender differences in management and outcomes in patients with acute coronary syndromes: results on 20,290 patients from the AMIS Plus Registry. *Heart.* 2007;93(11):1369-75. DOI: 10.1136/hrt.2006.106781
107. Birkemeyer R, Schneider H, Rillig A, Ebeling J, Akin I, Kische S, et al. Do gender differences in primary PCI mortality represent a different adherence to guideline recommended therapy? a multicenter observation. *BMC Cardiovasc Disord.* 2014;14:71. DOI: 10.1186/1471-2261-14-71
108. Jackson EA, Moscucci M, Smith DE, Share D, Dixon S, Greenbaum A, et al. The association of sex with outcomes among patients undergoing primary percutaneous coronary intervention for ST elevation myocardial infarction in the contemporary era: Insights from the Blue Cross Blue Shield of Michigan Cardiovascular Consortium (BMC2). *Am Heart J.* 2011;161:106-12. DOI: 10.1016/j.ahj.2010.09.030
109. El-Menyar A, Zubaid M, Rashed W, Almahmeed W, Al-Lawati J, Sulaiman K, et al. Comparison of men and women with acute coronary syndrome

in six Middle Eastern countries. *Am J Cardiol.* 2009;104(8):1018-22. DOI: 10.1016/j.amjcard.2009.06.003

110. Boucher JM, Racine N, Thanh TH, Rahme E, Brophy J, LeLorier J, et al. Age-related differences in in-hospital mortality and the use of thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *CMAJ.* 2001;164(9):1285-90.

111. Kunadian V, Qiu W, Lagerqvist B, Johnston N, Sinclair H, Tan Y, et al. Gender differences in outcomes and predictors of all-cause mortality after percutaneous coronary intervention (data from United Kingdom and Sweden). *Am J Cardiol.* 2017;119:210-6. DOI: 10.1016/j.amjcard.2016.09.052.

112. Kanic V, Vollrath M, Naji FH, Sinkovic A. Gender related survival differences in ST-elevation myocardial infarction patients treated with primary PCI. *Int J Med Sci.* 2016;13:440-4. DOI: 10.7150/ijms.15214.

113. Wijnbergen I, Tijssen J, van't Veer M, Michels R, Pijls NHJ. Gender differences in long-term outcome after primary percutaneous intervention for ST-segment elevation myocardial infarction. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2013;82:379-84. DOI: 10.1002/ccd.24800.

114. Ricci B, Cenko E, Vasiljevic Z, Stankovic G, Kedev S, Kalpak O, et al. Acute Coronary Syndrome: The Risk to Young Women. *J Am Heart Assoc.* 2017 Dec 22;6(12):e007519. DOI: 10.1161/JAHA.117.007519

115. Dziewierz A, Siudak Z, Rakowski T, Kleczyński P, Dubiel JS, Dudek D. Early administration of abciximab reduces mortality in female patients with ST-elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention (from the EUROTRANSFER Registry). *J Thromb Thrombolysis.* 2013;36:240-6. DOI: 10.1007/s11239-012-0826-3.

116. Meller SM, Lansky AJ, Costa RA, Soffler M, Costantini CO, Brodie BR, et al. Implications of myocardial reperfusion on survival in female versus male with acute myocardial infarction undergoing primary coronary intervention. *Am J Cardiol.* 2013;112:1087-92. DOI: 10.1016/j.amjcard.2013.05.052.

117. Mehta LS, Beckie TM, DeVon HA, Grines CL, Krumholz HM, Johnson MN, et al. Acute Myocardial Infarction in Women: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2016;133(9):916-47. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000351
118. Lunova T, Levytska L, Kucher S, Shatskyi V, Habor H, Klishch I. Observation of serious adverse cardiovascular events over 3 years in patients with advanced atherosclerosis: is there a gender difference? *Pol Merkur Lekarski*. 2021;49(291):171-175.
119. Lunova T, Komorovsky R, Klishch I. Gender Differences in Treatment Delays, Management and Mortality among Patients with Acute Coronary Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Current Cardiology Reviews*. 2022;18(7). DOI: 10.2174/1573403X18666220630120259.
120. Луньова ТВ, Кліщ ІМ. Віддалені результати інвазивної та неінвазивної стратегії менеджменту гострого коронарного синдрому в пацієнтів чоловічої vs жіночої статі. Здобутки клінічної і експериментальної медицини. 2022;2:100-5. DOI: 10.11603/1811-2471.2022.v.i2.13139
121. Lunova TV, Klishch IM. Gender differences in the influence of comorbid conditions on the long-term outcomes of patients with acute coronary syndrome. *International Journal of Medicine and Medical Research*. 2022;8(1)11-7. DOI: 10.11603/ijmmr.2413-6077.2022.1.13156
122. Lunova T. Gender differences in clinical presentation and long-term outcomes following acute coronary syndrome. In: Abstracts of XII International Scientific and Practical Conference Advancing in research and education; December 07-10, 2020; La Rochelle. La Rochelle, 2020. p. 257.
123. Lunova T, Komorovsky R. Impact of dyslipidemia on the long-term outcomes of patients with acute coronary syndrome: Is there a gender difference? *Atherosclerosis*. 2021;331:e192.

124. Lunova T, Komorovsky R. Additional insight into gender-related differences in comorbid conditions among patients with acute coronary syndrome. *Atherosclerosis*. 2021;331:e192.

125. Луньова ТВ, Коморовський РР. Гендерні відмінності у клінічній презентації та коморбідній патології у хворих з гострим коронарним синдромом. В: Матеріали наук.-практ. конф. з міжнародною участю Щорічні терапевтичні читання. Неінфекційні захворювання: профілактика та зміцнення здоров'я в Україні; 2021 Квітень 22; Харків. Харків 2021. с. 82.

ДОДАТОК А

Список опублікованих праць за темою дисертації:

1. Lunova T, Levytska L, Kucher S, Shatskyi V, Habor H, Klishch I. Observation of serious adverse cardiovascular events over 3 years in patients with advanced atherosclerosis: is there a gender difference? *Pol Merkur Lekarski*. 2021 Jun 16;49(291):171-175. **SCOPUS**
2. Луньова ТВ, Кліщ ІМ. Віддалені результати інвазивної та неінвазивної стратегії менеджменту гострого коронарного синдрому в пацієнтів чоловічої vs жіночої статі. Здобутки клінічної і експериментальної медицини. 2022;2:100-5. DOI: 10.11603/1811-2471.2022.v.i2.13139
3. Lunova TV, Klishch IM. Gender differences in the influence of comorbid conditions on the long-term outcomes of patients with acute coronary syndrome. *International Journal of Medicine and Medical Research*. 2022;8(1)11-7. DOI: 10.11603/ijmmr.2413-6077.2022.1.13156
4. Lunova T, Komorovsky R, Klishch I. Gender Differences in Treatment Delays, Management and Mortality among Patients with Acute Coronary Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Current Cardiology Reviews*. 2022;18(7). DOI: 10.2174/1573403X18666220630120259. **SCOPUS (Q2)**
5. Lunova T. Gender differences in clinical presentation and long-term outcomes following acute coronary syndrome. In: Abstracts of XII International Scientific and Practical Conference Advancing in research and education; December 07-10, 2020; La Rochelle. La Rochelle, 2020. p. 257.
6. Lunova T, Komorovsky R. Impact of dyslipidemia on the long-term outcomes of patients with acute coronary syndrome: Is there a gender difference? *Atherosclerosis*. 2021;331:e192. P426.
7. Lunova T, Komorovsky R. Additional insight into gender-related differences in comorbid conditions among patients with acute coronary syndrome. *Atherosclerosis*. 2021;331:e192. P425.

8. Луньова ТВ, Коморовський РР. Гендерні відмінності у клінічній презентації та коморбідній патології у хворих з гострим коронарним синдромом. В: Матеріали наук.-практ. конф. з міжнародною участю Щорічні терапевтичні читання. Неінфекційні захворювання: профілактика та зміцнення здоров'я в Україні; 2021 Квітень 22; Харків. Харків 2021. с. 82.

ДОДАТОК Б

Відомості про апробацію результатів дисертації:

- XII Міжнародна науково-практична конференція «Advancing in research and education» (м. Ля-Рошель, 07-10 грудня 2020 р.) – *публікація*;
- 89-ий Міжнародний конгрес Європейської Асоціації Атеросклерозу «Europrevention» (м. Гельсінкі, серпень 2021 р.) – *публікація*;
- науково-практичній конференції з міжнародною участю «Щорічні терапевтичні читання. Неінфекційні захворювання: Профілактика та зміцнення охорони здоров'я в Україні» (м. Харків, 22 квітня 2021 р.) – *публікація*.

ДОДАТОК В.1

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор закладу вищої освіти з науково-педагогічної роботи
Тернопільського національного медичного
університету імені І.Я.Горбачевського МОЗ України
д-р мед. наук, проф. А.Г. Шульгай
« 22 » _____ 2022 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

матеріалів наукових досліджень аспірантки кафедри функціональної і лабораторної діагностики
ТНМУ імені І.Я.Горбачевського Луцької Т.В. в науково-педагогічний процес

1. **Назва пропозиції для впровадження:** результати дисертаційної роботи на здобуття наукового ступеню доктора філософії «Вплив гендерних відмінностей та коморбідних станів на клінічні прояви, лікування і прогноз при гострому коронарному синдромі».

2. **Ким запропоновано:** Луцькова Т.В., аспірант кафедри і лабораторної діагностики ТНМУ ім. І.Я. Горбачевського, м. Тернопіль, Майдан Волі, 1.

3. **Джерела інформації:**

1. Lunova T, Levytska L, Kucher S, Shatskyi V, Habor H, Klishch I. Observation of serious adverse cardiovascular events over 3 years in patients with advanced atherosclerosis: is there a gender difference? Polski Mercuriusz Lekarski: Organ Polskiego Towarzystwa Lekarskiego. 2021 Jun 1;49(291):171-5.

2. Луцькова ТВ, Кліщ ІМ. Віддалені результати інвазивної та неінвазивної стратегії менеджменту гострого коронарного синдрому в пацієнтів чоловічої та жіночої статі. Здобутки клінічної і експериментальної медицини. 2022;(2):100-5.

3. Lunova TV, Klishch IM. Gender differences in the influence of comorbid conditions on the long-term outcomes of patients with acute coronary syndrome. International Journal of Medicine and Medical Research. 2022;8(1):11-7.

4. Lunova T, Komorovsky R, Klishch I. Gender Differences in Treatment Delays, Management and Mortality among Patients with Acute Coronary Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. Current Cardiology Reviews. 2022 Jun 30.

4. **Де впроваджено:** кафедра фармакології з клінічною фармакологією Тернопільського національного медичного університету імені І.Я.Горбачевського МОЗ України.

5. **Форма впровадження:** науково-педагогічний процес.

6. **Результат впровадження:** застосування результатів наукових досліджень Луцькової Т.В. дозволить розширити наукові знання й методичні підходи до призначення фармакотерапії при гострому коронарному синдромі.

7. **Зауваження та пропозиції:** немає.

Обговорено та затверджено на засіданні кафедри фармакології з клінічною фармакологією, протокол № 8 від 22 вересня 2022 р.

Відповідальний за впровадження: проф. О.О. Шевчук

Завідувачка кафедри фармакології
з клінічною фармакологією Тернопільського
національного медичного університету
імені І.Я. Горбачевського МОЗ України
д. мед. н., професорка

О. М. Олещук

ДОДАТОК В.2

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор закладу вищої освіти з науково-педагогічної роботи
Тернопільського національного медичного
університету імені І.Я.Горбачевського МОЗ України
д-р мед. наук, проф. А.М. Шульгай

« 30 » 2022 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

матеріалів наукових досліджень аспіранта кафедри функціональної і лабораторної діагностики
ТНМУ імені І.Я.Горбачевського Луцьової Т.В. в науково-педагогічний процес

1. **Назва пропозиції для впровадження:** результати дисертаційної роботи на здобуття наукового ступеню доктора філософії «Вплив гендерних відмінностей та коморбідних станів на клінічні прояви, лікування і прогноз при гострому коронарному синдромі».

2. **Ким запропоновано:** Луцьова Т.В., аспірант кафедри і лабораторної діагностики ТНМУ ім. І.Я. Горбачевського, м. Тернопіль, Майдан Волі, 1.

3. **Джерела інформації:**

1. Lunova T, Levytska L, Kucher S, Shatskyi V, Habor H, Klishch I. Observation of serious adverse cardiovascular events over 3 years in patients with advanced atherosclerosis: is there a gender difference? Polski Merkuriusz Lekarski: Organ Polskiego Towarzystwa Lekarskiego. 2021 Jun 1;49(291):171-5.

2. Луцьова ТВ, Кліш ІМ. Віддалені результати інвазивної та неінвазивної стратегії менеджменту гострого коронарного синдрому в пацієнтів чоловічої vs жіночої статі. Здобутки клінічної і експериментальної медицини. 2022;(2):100-5.

3. Lunova TV, Klishch IM. Gender differences in the influence of comorbid conditions on the long-term outcomes of patients with acute coronary syndrome. International Journal of Medicine and Medical Research. 2022;8(1):11-7.

4. Lunova T, Komorovsky R, Klishch I. Gender Differences in Treatment Delays, Management and Mortality among Patients with Acute Coronary Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. Current Cardiology Reviews. 2022 Jun 30.

4. **Де впроваджено:** кафедра невідкладної медичної допомоги Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України.

5. **Форма впровадження:** науково-педагогічний процес.

6. **Результат впровадження:** застосування результатів наукових досліджень Луцьової Т.В. дозволить розширити наукові знання й методичні підходи до лікування та прогнозування наслідків при гострому коронарному синдромі та супутній коморбідній патології.

7. **Зауваження та пропозицій:** немає.

Обговорено та затверджено на засіданні кафедри невідкладної медичної допомоги, протокол № 9 від « 5 » вересня 2022 р.

Відповідальний за впровадження:

доц. Сидоренко О.Л.

Завідувач кафедри невідкладної медичної допомоги
Тернопільського національного медичного університету
імені І.Я. Горбачевського МОЗ України
Заслужений діяч науки і техніки України,
д. мед. н., професор

М.І. Швед

М.І. Швед

ДОДАТОК В.3

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор закладу вищої освіти з науково-педагогічної роботи
Тернопільського національного медичного
університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України
д-р мед. наук, проф. А. Г. Шульгай

« 30 » 2022 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

матеріалів наукових досліджень аспірантки Луньової Т.В. кафедри функціональної лабораторної діагностики ТНМУ імені І.Я. Горбачевського в науково-педагогічний процес

1. **Назва пропозиції для впровадження:** результати дисертаційної роботи на здобуття наукового ступеню доктора філософії «Вплив гендерних відмінностей та коморбідних станів на клінічні прояви, лікування і прогноз при гострому коронарному синдромі».

2. **Ким запропоновано:** Луньова Т.В., аспірант кафедри і лабораторної діагностики ТНМУ ім. І.Я. Горбачевського, м. Тернопіль, Майдан Волі, 1.

3. **Джерела інформації:**

1. Lunova T, Levytska L, Kucher S, Shatskyi V, Habor H, Klishch I. Observation of serious adverse cardiovascular events over 3 years in patients with advanced atherosclerosis: is there a gender difference? Polski Merkurusz Lekarski: Organ Polskiego Towarzystwa Lekarskiego. 2021 Jun 1;49(291):171-5.

2. Луньова ТВ, Кліш ІМ. Віддалені результати інвазивної та неінвазивної стратегії менеджменту гострого коронарного синдрому в пацієнтів чоловічої vs жіночої статі. Здобутки клінічної і експериментальної медицини. 2022;(2):100-5.

3. Lunova TV, Klishch IM. Gender differences in the influence of comorbid conditions on the long-term outcomes of patients with acute coronary syndrome. International Journal of Medicine and Medical Research. 2022;8(1):11-7.

4. **Де впроваджено:** кафедра внутрішньої медицини №1 Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України.

5. **Форма впровадження:** науково-педагогічний процес.

6. **Результат впровадження:** застосування результатів наукових досліджень Луньової Т.В. дозволить розширити наукові знання й методичні підходи до призначення фармакотерапії при гострому коронарному синдромі та супутній ендокринологічній коморбідності.

7. **Зауваження та пропозиції:** немає.

Обговорено та затверджено на засіданні кафедри внутрішньої медицини №1, протокол № 10 від « 15 » вересня 2022 р. проф. Іреша Н. С.

Відповідальний за впровадження:

Завідувачка кафедри внутрішньої медицини №1
Тернопільського національного медичного університету
імені І.Я. Горбачевського МОЗ України
д. мед. н., професорка

Н.В. Пасечко

ДОДАТОК В.4

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор закладу вищої освіти з науково-педагогічної роботи
Тернопільського національного медичного
університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України
д-р мед. наук, проф. Шульгай
« 30 » 2022 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

матеріалів наукових досліджень аспірантки кафедри функціональної лабораторної діагностики
ТНМУ імені І.Я. Горбачевського Луцької Т.В. в науково-педагогічний процес

1. **Назва пропозиції для впровадження:** результати дисертаційної роботи на здобуття наукового ступеню доктора філософії «Вплив гендерних відмінностей та коморбідних станів на клінічні прояви, лікування і прогноз при гострому коронарному синдромі».

2. **Ким запропоновано:** Луцькова Т.В., аспірант кафедри і лабораторної діагностики ТНМУ ім. І.Я. Горбачевського, м. Тернопіль, Майдан Волі, 1.

3. **Джерела інформації:**

1. Lunova T, Levytska L, Kucher S, Shatskyi V, Habor H, Klishch I. Observation of serious adverse cardiovascular events over 3 years in patients with advanced atherosclerosis: is there a gender difference? Polski Merkuriusz Lekarski: Organ Polskiego Towarzystwa Lekarskiego. 2021 Jun 1;49(291):171-5.

2. Луцькова Т.В., Кліщ І.М. Віддалені результати інвазивної та неінвазивної стратегії менеджменту гострого коронарного синдрому в пацієнтів чоловічої vs жіночої статі. Здобутки клінічної і експериментальної медицини. 2022;(2):100-5.

3. Lunova TV, Klishch IM. Gender differences in the influence of comorbid conditions on the long-term outcomes of patients with acute coronary syndrome. International Journal of Medicine and Medical Research. 2022;8(1):11-7.

4. Lunova T, Komorovsky R, Klishch I. Gender Differences in Treatment Delays, Management and Mortality among Patients with Acute Coronary Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. Current Cardiology Reviews. 2022 Jun 30.

4. **Де впроваджено:** кафедра терапії та сімейної медицини ФПО Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України.

5. **Форма впровадження:** науково-педагогічний процес.

6. **Результат впровадження:** застосування результатів наукових досліджень Луцькової Т.В. дозволить розширити наукові знання й методичні підходи до лікування та прогнозування наслідків при гострому коронарному синдромі та супутній коморбідній патології.

7. **Зауваження та пропозиції:** немає.

Обговорено та затверджено на засіданні кафедри терапії та сімейної медицини ФПО, протокол № 9 від « 14 » вересня 2022 р.

Відповідальний за впровадження: *доц. Зенченко Н.У.*

Завідувач кафедри терапії та сімейної медицини
Тернопільського національного медичного університету
імені І.Я. Горбачевського МОЗ України
д. мед. н., професор

М.В. Гребеник

ДОДАТОК В.5

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор закладу вищої освіти з науково-педагогічної роботи
Тернопільського національного медичного
університету імені І.Я.Горбачевського МОЗ України
д-р мед. наук, проф. А.І. Шульгай
« 30 » _____ 2022 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

матеріалів наукових досліджень аспірантки кафедри функціональної і лабораторної діагностики
ТНМУ імені І.Я.Горбачевського Луцької Т.В. в науково-педагогічний процес

1. **Назва пропозиції для впровадження:** результати дисертаційної роботи на здобуття наукового ступеню доктора філософії «Вплив гендерних відмінностей та коморбідних станів на клінічні прояви, лікування і прогноз при гострому коронарному синдромі».
2. **Ким запропоновано:** Луцькова Т.В., аспірант кафедри і лабораторної діагностики ТНМУ ім. І.Я. Горбачевського, м. Тернопіль, Майдан Волі, 1.
3. **Джерела інформації:**
 1. Lunova T, Levytska L, Kucher S, Shatskyi V, Habor H, Klishch I. Observation of serious adverse cardiovascular events over 3 years in patients with advanced atherosclerosis: is there a gender difference? *Polski Merkuriusz Lekarski: Organ Polskiego Towarzystwa Lekarskiego*. 2021 Jun 1;49(291):171-5.
 2. Луцькова Т.В., Кліщ І.М. Віддалені результати інвазивної та неінвазивної стратегії менеджменту гострого коронарного синдрому в пацієнтів чоловічої vs жіночої статі. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*. 2022;(2):100-5.
 3. Lunova TV, Klishch IM. Gender differences in the influence of comorbid conditions on the long-term outcomes of patients with acute coronary syndrome. *International Journal of Medicine and Medical Research*. 2022;8(1):11-7.
 4. Lunova T, Komorovsky R, Klishch I. Gender Differences in Treatment Delays, Management and Mortality among Patients with Acute Coronary Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Current Cardiology Reviews*. 2022 Jun 30.
4. **Де впроваджено:** кафедра функціональної і лабораторної діагностики Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України.
5. **Форма впровадження:** науково-педагогічний процес.
6. **Результат впровадження:** застосування результатів наукових досліджень Луцькової Т.В. дозволить розширити наукові знання й методичні підходи до методик функціональної і лабораторної діагностики при гострому коронарному синдромі та супутній коморбідній патології.
7. **Зауваження та пропозиції:** немає.

Обговорено та затверджено на засіданні кафедри функціональної і лабораторної діагностики, протокол № 10 від «12» вересня 2022 р.

Відповідальний за впровадження:

доц. Луцькова Т.В.

Завідувач кафедри функціональної і лабораторної діагностики
Тернопільського національного медичного університету
імені І.Я. Горбачевського МОЗ України
д. мед. н., професор

М.І. Марушак

М.І. Марушак

ДОДАТОК В.6

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор закладу вищої освіти з науково-педагогічної роботи
Тернопільського національного медичного
університету імені І.Я.Горбачевського МОЗ України
д-р мед. наук, проф. А.І. Шульгай
« 30 » 2022 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

матеріалів наукових досліджень аспірантки кафедри функціональної і лабораторної діагностики
ТНМУ імені І.Я.Горбачевського Луцьової Т.В. в науково-педагогічний процес

1. **Назва пропозиції для впровадження:** результати дисертаційної роботи на здобуття наукового ступеню доктора філософії «Вплив гендерних відмінностей та коморбідних станів на клінічні прояви, лікування і прогноз при гострому коронарному синдромі».

2. **Ким запропоновано:** Луцьова Т.В., аспірант кафедри і лабораторної діагностики ТНМУ ім. І.Я. Горбачевського, м. Тернопіль, Майдан Волі, 1.

3. **Джерела інформації:**

1. Lunova T, Levytska L, Kucher S, Shatskyi V, Habor H, Klishch I. Observation of serious adverse cardiovascular events over 3 years in patients with advanced atherosclerosis: is there a gender difference? Polski Merkuriusz Lekarski: Organ Polskiego Towarzystwa Lekarskiego. 2021 Jun 1;49(291):171-5.

2. Луцьова ТВ, Кліщ ІМ. Віддалені результати інвазивної та неінвазивної стратегії менеджменту гострого коронарного синдрому в пацієнтів чоловічої та жіночої статі. Здобутки клінічної і експериментальної медицини. 2022;(2):100-5.

3. Lunova TV, Klishch IM. Gender differences in the influence of comorbid conditions on the long-term outcomes of patients with acute coronary syndrome. International Journal of Medicine and Medical Research. 2022;8(1):11-7.

4. Lunova T, Komorovsky R, Klishch I. Gender Differences in Treatment Delays, Management and Mortality among Patients with Acute Coronary Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. Current Cardiology Reviews. 2022 Jun 30.

4. **Де впроваджено:** кафедра внутрішньої медицини №3 Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України.

5. **Форма впровадження:** науково-педагогічний процес.

6. **Результат впровадження:** застосування результатів наукових досліджень Луцьової Т.В. дозволить розширити наукові знання й методичні підходи до лікування та прогнозування наслідків при гострому коронарному синдромі та супутній коморбідній патології.

7. **Зауваження та пропозиції:** немає.

Обговорено та затверджено на засіданні кафедри внутрішньої медицини №3, протокол № 9
від « 15 » вересня 2022 р.

Відповідальний за впровадження: доц. Галашер І.О.

Завідувачка кафедри внутрішньої медицини №3
Тернопільського національного медичного університету
імені І.Я. Горбачевського МОЗ України
д. мед. н., професорка

Л.П. Мартинюк