

## 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-Мейєра (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 ( $(176.95 \pm 130.95)$  мкмоль/л vs.  $(102.6 \pm 52.6)$  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 багатфакторний 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 та 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 ( $176.95 \pm 130.95$  vs.  $102.6 \pm 52.6$ ,  $p<0.001$ ) 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 educating 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](https://doi.org/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](https://doi.org/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.