

# Razlika u smrtnosti između muškaraca i žena u akutnom infarktu miokarda

---

**Marinović, Lovro**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2021**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:223376>

*Rights / Prava:* [In copyright](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2022-11-27**



*Repository / Repozitorij:*

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Lovro Marinović**

**Razlika u smrtnosti između muškaraca i žena u  
akutnom infarktu miokarda**

**DIPLOMSKI RAD**



**Zagreb, 2021.**

Ovaj diplomski rad izrađen je na Klinici za bolesti srca i krvnih žila Kliničkog bolničkog centra Sestre milosrdnice pod vodstvom prof. dr. sc. Diane Delić-Brkljačić i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2020./2021.

## POPIS I OBJAŠNENJE KRATICA KORIŠTENIH U RADU:

ACEi	inhibitori angiotenzin konvertirajućeg enzima
AIM	akutni infarkt miokarda
AKS	akutni koronarni sindrom
ARB	antagonisti angiotenzinskih receptora
CK-MB	MB izoenzim kreatin kinaze (engl. <i>creatine kinase myocardial band</i> )
cTnI	kardioselektivni troponin I
cTnT	kardioselektivni troponin T
EKG	elektrokardiogram
GRACE	globalni registar akutnih koronarnih događaja (engl. <i>Global Registry of Acute Coronary Events</i> )
HR	omjer hazarda (engl. <i>hazard ratio</i> )
KBC	klinički bolnički centar
LDL	lipoprotein niskegustoće(engl. <i>low density lipoprotein</i> )
NSTE-AKS	akutni koronarni sindrom bez ST-elevacije (engl. <i>non-ST-elevation acute coronary syndrome</i> )
NSTEMI	infarkt miokarda bez ST-elevacije (engl. <i>non-ST-elevation myocardial infarction</i> )
PCI	perkutana koronarna intervencija (engl. <i>percutaneous coronary intervention</i> )
RH	Republika Hrvatska
SpO <sub>2</sub>	zasićenost periferne krvi kisikom (engl. <i>saturation of peripheral oxygen</i> )
STEMI	infarkt miokarda sa ST-elevacijom (engl. <i>ST-elevation myocardial infarction</i> )

TIMI

sustav stupnjevanja koronarnog protoka (engl. *Thrombolysis In Myocardial Infarction*)

## SADRŽAJ

### SAŽETAK

### SUMMARY

1. UVOD .....	1
1.1. Definicija i podjela .....	1
1.2. Epidemiologija .....	1
1.3. Patofiziologija .....	2
1.4. Dijagnoza .....	4
1.5. Simptomi i klinička slika .....	5
1.6. Komplikacije i stratifikacija rizika .....	5
1.7. Liječenje .....	6
1.7.1. Liječenje STEMI .....	7
1.7.2. Liječenje NSTEMI-AKS .....	7
1.7.3. Farmakoterapija akutnog infarkta miokarda .....	8
2. HIPOTEZA .....	9
3. CILJEVI RADA .....	10
4. ISPITANICI I METODE .....	11
5. REZULTATI .....	12
6. RASPRAVA .....	16
7. ZAKLJUČCI .....	20
8. ZAHVALE .....	21
9. LITERATURA .....	22
10. ŽIVOTOPIS .....	26

## SAŽETAK

### Razlika u smrtnosti između muškaraca i žena u akutnom infarktu miokarda

Lovro Marinović

**Uvod:** Akutni infarkt miokarda jedan je od glavnih uzroka smrti u razvijenim državama. Ranija istraživanja pokazala su da žene imaju veću smrtnost nakon preboljelog infarkta miokarda. Još uvijek nije jasno može li se ta razlika objasniti samo razlikom u prosječnoj dobi.

**Cilj:** Odrediti povezanost ženskog spola sa smrtnošću nakon akutnog infarkta miokarda tijekom razdoblja praćenja od 36 do 48 mjeseci.

**Ispitanici i metode:** Korišten je MIRCO (engl. *Myocardial Infarction Registry of Comorbidities and Outcomes*) registar pacijenata liječenih od akutnog infarkta miokarda u KBC Sestre milosrdnice. Za ovo istraživanje korišteni su podaci pacijenata iz 2015. godine.

**Rezultati:** Među 451 pacijentom liječenim od akutnog infarkta miokarda bilo je 320 (71%) muškaraca i 131 (29%) žena. Prosječna dob muških pacijenata bila je 63, a ženskih pacijenata 73 godine. Muški pacijenti imali su višu učestalost hiperlipidemije i pušenja te viši prosječni indeks tjelesne mase. Ženski pacijenti su imali višu prosječnu koncentraciju glukoze u krvi (sve  $p < 0.05$ ). Preživljenje tijekom praćenja bilo je 85.0% za muške pacijente i 77.1% za ženske pacijente. Prema Kaplan-Meierovim krivuljama ženski pacijenti imali su značajno veću smrtnost od muških. Kad je metodom multivarijatne Coxove regresije uzeta u obzir viša prosječna dob ženskih pacijenata, razlika u smrtnosti više nije bila statistički značajna (HR=1.50 [0.92-2.45],  $p=0.104$ ).

**Zaključak:** Žene rjeđe oboljevaju od akutnog infarkta miokarda od muškaraca, ali nakon preboljelog infarkta miokarda, one imaju višu smrtnost. Ta razlika može se objasniti višom prosječnom dobi u kojoj žene dobivaju infarkt. Kako bi se bolje razumjela ta razlika, potrebno je napraviti veće i multicentrične studije.

Ključne riječi: akutni infarkt miokarda, mortalitet, spolne razlike

## SUMMARY

### MORTALITY DIFFERENCES BETWEEN MEN AND WOMEN AFTER ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION

Lovro Marinović

**Background:** Acute myocardial infarction is one of the most common causes of death in developed countries. Previous studies have shown that women experience higher mortality in the period following acute myocardial infarction. It is still not clear whether this is due to higher average age of female patients or due to other causes.

**Objective:** To determine the association of female sex to mortality after acute myocardial infarction during 36-48 months of follow-up.

**Patients and methods:** This study used patient data from the MIRCO registry (*Myocardial Infarction Registry of Comorbidities and Outcomes*) of patients who were treated for acute myocardial infarction in University Hospital Centre Sestre milosrdnice. For this study we used patient data from the year 2015.

**Results:** Among 451 patients with acute myocardial infarction, 320 (71%) were male and 131 (29%) were female. The average age of male and female patients was 63 and 73, respectively. Male patients were more likely to smoke, be overweight and have hyperlipidemia. Female patients had higher average glucose blood levels on admission (all  $p < 0.05$ ). The survival rate during follow-up was 85.0% for male patients and 77.1% for female patients. Kaplan-Meier curves showed that female patients had significantly higher mortality than male patients. However, after using multivariate Cox regression to account for the higher average age of women, the difference became statistically insignificant (HR=1.50 [0.92-2.45],  $p=0.104$ ).

**Conclusion:** Women have a lower incidence of acute myocardial infarction than men. However, in the following years they have a significantly higher mortality rate. This difference can be explained by the higher average age of female patients. To further study this difference, larger and multicentric studies should be done.

Keywords: acute myocardial infarction, sex differences, mortality





## 1. UVOD

### 1.1. Definicija i podjela

Kardiovaskularne bolesti glavni su uzrok smrtnosti muškaraca i žena u Hrvatskoj i svijetu. Najčešća kardiovaskularna bolest je koronarna bolest srca, u čijoj se podlozi gotovo uvijek nalaze aterosklerotski promijenjene koronarne arterije. Koronarna bolest srca dijeli se na dva entiteta koji se razlikuju po patogenezi, simptomima i mortalitetu: stabilnu anginu pektorisa i akutni koronarni sindrom (AKS). Dodatno se akutni koronarni sindrom dijeli na tri entiteta: nestabilnu anginu pektorisa, akutni infarkt miokarda bez ST-elevacije (NSTEMI) i akutni infarkt miokarda sa ST-elevacijom (STEMI).

### 1.2. Epidemiologija

Čimbenici rizika za razvoj kardiovaskularnih bolesti mogu se podijeliti na one koji se ne mogu modificirati i one koji se mogu modificirati. Glavni čimbenici koji se ne mogu modificirati su visoka dob, muški spol i genetska podloga, a glavni čimbenici koji se mogu modificirati su dislipidemija, hipertenzija, pušenje, šećerna bolest, abdominalna pretilost, psihosocijalni čimbenici, nedovoljna konzumacija voća i povrća te nedovoljna tjelesna aktivnost (1). Rezultati međunarodne INTERHEART studije slučajeva i parova pokazuju da neki čimbenici rizika (hipertenzija, šećerna bolest, sedentarni način života) nose veći rizik za pojavu AIM za žene nego za muškarce, te da je ta razlika je najizraženija u mlađih žena, a postaje manja u starijoj populaciji (2,3). Prosječna dob prvog infarkta miokarda u žena je 10 godina viša nego u muškaraca, što se pripisuje protektivnom učinku cirkulirajućih estrogena na vaskularni endotel u premenopauzalnih žena (4).

Općenito, čimbenici rizika za razvoj kardiovaskularnih bolesti (socioekonomski, prehrambeni, genetski i okolišni) značajno se razlikuju od države do države, kao i među regijama unutar pojedinih država. (1,5). Iako su razlike između država u

incidenciji i mortalitetu od akutnog infarkta miokarda još uvijek značajne, tijekom proteklih 25 godina je u gotovo svakoj europskoj državi, pa tako i Hrvatskoj, zabilježen pad pojavnosti i smrtnosti od akutnog infarkta miokarda. (6–8). Pad u smrtnosti objašnjava se pridržavanjem novim smjericama koje naglasak stavljaju na pravovremenoj reperfuzijskoj terapiji (perkutana koronarna intervencija) i na dokazima temeljenoj farmakoterapiji (9,10). Unatoč napretku u terapiji i prevenciji, infarkt miokarda je još uvijek vrlo značajan javnozdravstveni problem i predstavlja velik financijski trošak za zdravstveni sustav.

Od AIM su 2016. u RH umrle 3493 osobe, 2089 muškaraca i 1404 žena. Udio žena u mortalitetu od AIM u Republici Hrvatskoj relativno je nepromijenjen kroz godine, a iznosi oko 40% od ukupnog broja umrlih (7). Hrvatska ima dobro razvijenu mrežu primarnog PCI te je prema broju izvedenih PCI i srčanih prenosnica na samom vrhu europske statistike (11).

### **1.3. Patofiziologija**

Ateroskleroza je upalna bolest koja zahvaća velike i srednje velike krvne žile. Stvaranjem aterosklerotskog plaka postupno se smanjuje lumen krvne žile kao i njezin maksimalni protok. Velika suženja koja okludiraju više od 70% lumena epikardijalne koronarne arterije dovoljna su da u tjelesnom naporu stvore nesrazmjer između krvne opskrbe i potražnje te uzrokuje stabilnu anginu pectoris (12). S druge strane, najvažniji čimbenik u nastanku akutnog koronarnog sindroma je koronarna tromboza koja nastaje na podlozi erodiranog ili rupturiranog vulnerabilnog aterosklerotskog plaka tanke fibrozne kape. Ruptura nastaje na plakovima bogatim lipidima, nekrotičnim sadržajem i upalnim stanicama i češća je kod muškaraca. Erozija nastaje na plakovima bogatim proteoglikanima i glatkim mišićnim stanicama te je češća kod žena. Razlika između spolova u mehanizmu oštećenja plaka najizraženija je kod premenopausalnih žena, kod kojih je ruptura plaka rijetka, moguće zbog protektivnog učinka estrogena na endotel (13).

Oštećenjem njegove fibrozne kape, aterosklerotski plak u krvotok otpušta svoj sadržaj koji uzrokuje aktivaciju i agregaciju trombocita, aktiviranje koagulacijske kaskade,

spazam krvne žile te formiranje lokalnog ili emboliziranog tromba koji djelomično ili potpuno okludira lumen koronarne arterije te uzrokuje ishemiju nizvodno (14). Potpuna okluzija lumena krvne žile prouzročit će AIM s elevacijom ST - segmenta (STEMI), a nepotpuna okluzija, ili okluzija u prisutnosti kolateralnog protoka prouzročit će AIM bez elevacije ST - segmenta (NSTEMI) ili nestabilnu anginu pektoris (15). Ako je ishemija snažna ili traje dulje vremena, može uzrokovati nekrozu mišićnih stanica srca (kardiomiocita) te se takvo stanje definira kao akutni infarkt miokarda (16). Ako je infarktom zahvaćeno preko 25% miokarda, javit će se kliničko zatajivanje srca, a ako je zahvaćeno 40% ili više, nastat će kardiogeni šok (17).

Opisani patofiziološki slijed najčešći je uzrok AIM (18), te je takav IM definiran kao tip 1 infarkta miokarda. Osim zbog naglog prekida dotoka krvi zbog tromboze, ishemija kardiomiocita može nastati i kao posljedica povećane potražnje srca za krvlju u uvjetima fizičkog napora, psihološkog ili fiziološkog stresa (dehidracija, hipotenzija, tireotoksikoza, infekcija ili operacijski zahvat) što se definira kao IM tip 2. Naravno, u aterosklerotski suženim žilama će do nesrazmjera potrošnje kisika i dotoka krvi doći ranije nego u zdravim koronarnim arterijama. Tip 3 IM nastaje kod pacijenata s kliničkom slikom akutne ishemije koji su umrli prije nego što su izmjereni srčani biomarkeri ili prije nego što su razine srčanih biomarkera narasle u krvi. Tip 4 IM nastaje tijekom perkutane koronarne intervencije (PCI) (tip 4a), nakon tromboze stenta nakon PCI (tip 4b) ili nakon restenoze stenta nakon PCI (tip 4c). Tip 5 IM nastaje poslije operacije koronarnog premoštenja (16).

Tijekom zadnja dva desetljeća sve se veća pozornost pridaje alternativnim mehanizmima nastanka akutnog koronarnog sindroma: koronarni vazospazam, spontana disekcija koronarne arterije i Takotsubo kardiomiopatija. Poznato je da su ova stanja češći uzrok AIM u žena nego u muškaraca, ali je za određivanje točne prevalencije i mortaliteta potrebno napraviti više istraživanja (19).

## 1.4. Dijagnoza

Budući da se protein troponin (točnije njegove podvrste troponin T (cTnT) i troponin I (cTnI)) nalazi samo u mišićnim stanicama srca, njegova prisutnost u serumu je specifičan indikator odumiranja stanica (ozljede) miokarda i osnova dijagnoze akutnog infarkta miokarda. Kao biomarker miokardne ozljede mogu se koristiti i srčani izoenzim kreatin kinaze (CK-MB) i mioglobin, ali su ti markeri manje specifični i osjetljivi od srčanog troponina (20). Valja napomenuti kako se povišeni indikatori ozljede kardiomiocita mogu izmjeriti i u stanjima poput tahiaritmija, miokarditisa, srčanog zatajivanja, bolesti zalistaka ili Takotsubo kardiomiopatije. (nSTEMI smjernice) Prema posljednjim smjernicama Europskog i Američkog društva kardiologa, za dijagnozu AIM je potrebno zabilježiti porast i/ili pad razina srčanih biomarkera (po mogućnosti troponina) - s barem jednom izmjerenom vrijednošću iznad 99-te percentile gornjih referentnih vrijednosti i barem jedno od sljedećeg: (16)

- 1) klinički simptomi akutne ishemije miokarda
- 2) elektrokardiografske promjene novonastale ishemije (novonastale ST-T promjene ili novonastali blok lijeve grane)
- 3) razvoj patoloških Q zubaca u EKG-u
- 4) slikovnim metodama dokazan novonastali gubitak vijabilnog miokarda ili novonastali regionalni poremećaj kontraktiliteta u obrascu koji odgovara ishemičnoj etiologiji
- 5) pronalazak intrakoronarnog tromba angiografijom ili obdukcijom

Pri dijagnozi infarkta miokarda potrebno je, zbog različitog liječenja i prognoze, odrediti radi li se o AIM bez elevacije ST-spojnice (NSTEMI) ili o AIM s elevacijom ST-spojnice (STEMI) što se određuje prema promjenama na EKG-u. (collet, thiele)(ibanez, james). Zbog sličnosti u patogenezi i liječenju, nestabilna angina pektoris i NSTEMI često se nazivaju zajedničkim imenom akutnog koronarnog sindroma bez ST-elevacije (NSTEMI-AKS) (10).

## 1.5. Simptomi i klinička slika

Tipična prezentacija AIM uključuje bol karaktera pritiska ili stezanja u prsima ili epigastriju koja se može širiti u ruke, abdomen, leđa, donju vilicu i vrat. Takva bol traje dulje od 20 minuta, nastaje u mirovanju kao novonastala angina ili kao naglo pogoršanje dotad stabilne angine. Često je praćena dispnejom, strahom, hladnim prenojavanjem i mučninom. U oko 33% pacijenata s AIM pri prijemu nije zabilježena bol, nego samo manje tipični simptomi poput mučnine i povraćanja, sinkope, znojenja ili dispneje.

Atipična prezentacija češća je kod žena, starijih pacijenata, pacijenata s više komorbiditeta i dijabetičara (21). Za pacijente s atipičnim simptomima treba dulje vremena do dijagnoze i terapije, imaju višu stopu komplikacija, te višu kratkoročnu i dugoročnu smrtnost od pacijenata s bolovima u prsima (22).

## 1.6. Komplikacije i stratifikacija rizika

Kardiogeni šok važan je uzrok smrtnosti koji nastaje u 7-10% akutnih infarkta miokarda (23). Najčešće je uzrokovan akutnom disfunkcijom lijevog ventrikula uslijed masivnog anteriornog infarkta, a može nastati i zbog akutne mitralne regurgitacije, rupture interventrikulskog septuma, disfunkcije desnog ventrikula ili ruptуре srčane stijenke. Najčešće nastaje unutar 24h od pojave simptoma, a smrtnost u pacijenata koji su razvili kardiogeni šok je visoka, iznosi 48-70% (24,25). Studije su pokazale da je najbolji način sprječavanja smrtnosti od šoka pravovremena revaskularizacija, po mogućnosti putem primarnog PCI (26).

Druge komplikacije koje nastaju nakon AIM mogu se podijeliti u aritmičke (blokovi provođenja, atrijske i ventrikulske aritmije), ishemičke (proširenje postojećeg infarkta, ponovna infarkcija), mehaničke (ruptura stijenke ventrikula, ruptura papilarnog mišića, aneurizma, tamponada), upalne (perikarditis, Dresslerov sindrom) i embolijske (moždani udar, akutna ishemija ekstremiteta). Mehaničke komplikacije češće su u žena, a ventrikulske aritmije su podjednako česte u oba spola (27,28).

Za procjenu težine bolesti i predviđanja rizika smrti nakon AIM razvijene su TIMI (engl. *Thrombolysis in Myocardial Infarction*) i GRACE (engl. *Global Registry of Acute Coronary Events*) bodovne ljestvice. TIMI ljestvica jednostavnija je za korištenje, ali je GRACE ljestvica točnija u predviđanju velikih kardiovaskularnih komplikacija (29). Kao brza metoda procjene prognoze koristi se i Killip klasifikacija procjene unutarbolničkog rizika:

**Tablica 1** Klasifikacija po Killipu: (17)

<b>Killip klasa</b>	<b>Bolnički mortalitet</b>
I. bez kongestivnog zatajivanja srca	<6%
II. blago kongestivno zatajivanje srca, krepitacije na plućima	<17%
III. plućni edem	38%
IV. kardiogeni šok	81%

Komplikacije u vidu krvarenja mogu nastati kao posljedica terapije AIM. Oko 13% pacijenata s AIM unutar prvih godinu dana ima krvarenje koje po težini može varirati od ekhimoza do po život opasnih intrakranijalnih krvarenja. Incidencija krvarenja češća je u pacijenata s ranijom anamnezom krvarenja, starijih od 80 g. i pacijenata na antikoagulantnoj terapiji. Ženski spol također je neovisni čimbenik rizika za krvarenje, ali samo za ekhimoze i krvarenja na mjestu PCI kateterizacije (30,31). Rizik od za život opasnih krvarenja je, ovisno o istraživanju, jednak među spolovima ili veći kod muškaraca (32).

### **1.7. Liječenje**

Od trenutka početka simptoma područje ireverzibilno ishemičnog miokarda postaje sve veće. Zato je osnova terapije svakog infarkta miokarda pravovremena ponovna uspostava cirkulacije u koronarnom krvotoku. S terapijom bi trebalo početi kod svih pacijenata s tipičnim simptomima i promjenama u EKG-u i prije definitivne potvrde markerima srčane ozljede.

Inicijalno je svakom pacijentu sa suspektnim akutnim koronarnim sindromom potrebno napraviti 12-kanalni EKG te dati 300 mg acetilsalicilne kiseline, nitroglicerina sublingvalno, kisik na masku (ako je  $SpO_2 < 90\%$ ) i primjerenu analgeziju morfijem. Prije hospitalizacije treba pacijentu dati i "dozu punjenja" inhibitora agregacije trombocita (prasugrel ili tikagrelor). Pacijentu je potrebno monitorirati srčanu akciju kako bi se uočio nastanak mogućih aritmija ili novih ishemijskih promjena (9,10).

### **1.7.1 Liječenje STEMI**

Ključ uspješne terapije STEMI je što ranija reperfuzijska terapija. Reperfuzija se može postići primjenom fibrinolitičkih lijekova, primarnom perkutanom koronarnom intervencijom (PCI) ili aortokoronarnim premoštenjem (CABG). Terapija izbora je hitni PCI - procedura u kojoj se instrumentima ulazi u krvnu žilu (femoralnu ili radijalnu arteriju), otvara začepljena epikardijalna koronarna arterija i ugrađuje stent. Prema najnovijim smjernicama, arterijski pristup trebao bi biti radijalni, a za širenje žile trebao bi se koristiti stent koji otpušta lijek koji inhibira restenozu arterije. Optimalno bi se PCI trebao napraviti unutar 120 minuta od postavljanja dijagnoze. Ako se pacijenta unutar 2 sata ne može dovesti u bolnicu u kojoj je moguće izvesti PCI, treba primijeniti fibrinolitičku terapiju (bolus tenekteplaze, alteplaze ili reteplaze). U slučaju neuspjele fibrinolize, pacijenta treba hitno uputiti na tzv "rescue" PCI, a u slučaju uspjele fibrinolize, unutar 24h treba napraviti kontrolnu koronarografiju (9).

### **1.7.2 Liječenje NSTEMI-AKS**

Pri liječenju NSTEMI-AKS potrebno je procijeniti rizik kako bi se odredila strategija liječenja. U slučaju NSTEMI s kardiogenim šokom ili hemodinamskom nestabilnošću, refraktornom ili rekurentnom boli u prsima, životno opasnim aritmijama ili mehaničkim komplikacijama infarkta miokarda potrebno je pacijenta hitno (unutar 2h) revaskularizirati (primarni PCI ili CABG). Kod pacijenata srednjeg rizika (GRACE zbroj  $> 140$ ) potrebno je invazivnu angiografsku obradu napraviti unutar 24h, a pacijenti



niskog rizika mogu se liječiti bez invazivne obrade. U stratifikaciji rizika koriste se vitalni znakovi, GRACE i TIMI bodovne ljestvice, razine i dinamika srčanih troponina te promjene u EKG-u (10).

### **1.7.3 Farmakoterapija akutnog infarkta miokarda**

Ciljevi farmakoterapije AIM su smanjenje morbiditeta i mortaliteta, prevencija komplikacija i poboljšanje kvalitete života. Glavne skupine lijekova u terapiji AIM su antiagregacijski lijekovi,  $\beta$ -blokatori, ACE inhibitori ili blokatori angiotenzin II receptora (ARB) i statini (9,10).

Svi pacijenti intrahospitalno trebaju primati antikoagulantnu terapiju (nefrakcionirani heparin, enoksaparin ili bilivarudin), dvojnju antiagregacijsku terapiju (aspirin + inhibitor receptora P2Y<sub>12</sub> (tikagrelor, klopidogrel ili prasugrel)) prvih 12 mjeseci te aspirin doživotno. Kod visokorizičnih pacijenata tijekom PCI moguće je primijeniti i treći antiagregacijski lijek: inhibitor glikoproteinskih IIb/IIIa receptora (abciximab, eptifibatid ili tirofiban). Budući da se zgrušavanje i krvarenje nalaze u osjetljivoj ravnoteži, doza i vrsta antiagregacijske terapije trebala bi se određivati individualno, uzimajući u obzir dob, spol, komorbiditete, raniju anamnezu krvarenja i druge lijekove koje pacijent uzima.

Svi pacijenti bez kontraindikacija trebali bi započeti terapiju oralnim  $\beta$ -blokatorima. Svakom pacijentu trebalo bi napraviti lipidni profil te uvesti intenzivnu terapiju statinima s ciljnom vrijednošću LDL manjom od 1.8 mmol/L (STEMI) ili 1.4 mmol/L (NSTEMI). Svi pacijenti trebali bi unutar 24h početi i s terapijom ACEi ili ARB. U pacijenata s ejekcijskom frakcijom lijeve klijetke  $\leq 40\%$  i zatajivanjem srca ili šećernom bolesti trebalo bi u terapiju uvesti i antagonist mineralokortikoidnih receptora.

Osim farmakoterapije, svi pacijenti s AIM bi trebali rano početi s kardiološkom rehabilitacijom i promjenama životnih navika (prestanak pušenja, promjena prehrambenih navika, povećanje tjelesne aktivnosti).

## **2. HIPOTEZA**

Ženski spol je neovisni čimbenik rizika smrtnosti nakon preboljelog akutnog infarkta miokarda.

### 3. CILJEVI RADA

Ciljevi ovog istraživanja su:

- Odrediti dobnu i spolnu strukturu te izloženost rizičnim čimbenicima pacijenata hospitaliziranih zbog akutnog infarkta miokarda u KBC Sestre milosrdnice u 2015. godini.
- Utvrditi postoji li povezanost ženskoga spola s većom smrtnošću nakon preboljelog akutnog infarkta miokarda.
- Utvrditi može li se razlika između muškaraca i žena u smrtnosti objasniti razlikama u dobnoj strukturi.

#### 4. ISPITANICI I METODE

Ovo retrospektivno istraživanje provedeno je na temelju podataka iz MIRCO (engl. *Myocardial Infarction Registry of Comorbidities and Outcomes*) registra pacijenata Klinike za bolesti srca i krvnih žila Kliničkog bolničkog centra Sestre Milosrdnice u Zagrebu. Registar je napravljen u suradnji s Hrvatskim zavodom za javno zdravstvo iz čijih je baza podataka dobiveno vrijeme smrti pacijenata. Pacijenti su u registar regrutirani od 2012., a zadnji dan praćenja bio je 1. siječnja 2019. godine. Medijan praćenja u cijelom registru bio je 4,7 godina. Kriteriji dijagnoze AIM bili su u skladu s Četvrtom univerzalnom definicijom infarkta miokarda (16).

Istraživanje je obuhvatilo 474 pacijenta kod kojih je u Klinici dijagnosticiran akutni infarkt miokarda u razdoblju od 1. siječnja 2015. godine do 31. prosinca 2015. godine. Trajanje praćenja pacijenata bilo je od 36 do 48 mjeseci.

Nakon što su zbog nepotpunih podataka isključena 23 pacijenata, u istraživanju je ostalo 320 muškaraca i 121 žena.

Pacijenti su podijeljeni prema spolu u dvije skupine koje su zatim bile uspoređivane prema sljedećim varijablama: dob, indeks tjelesne mase (ITM), prisutnost ST-elevacije u EKG-u, prisutnost fibrilacije atrijske (FA), dislipidemije, šećerne bolesti, pušački status, raniji infarkt miokarda ili raniji cerebrovaskularni inzult (CVI) u anamnezi, periferna arterijska bolest (PAD), razina LDL kolesterola i glukoze u krvi prilikom prijema.

##### **Statistička analiza**

Kategorijske varijable prikazane su u obliku apsolutnog broja i postotka te uspoređene koristeći  $\chi$ -kvadrat test. Kontinuirane varijable prikazane su u obliku medijana i interkvartilnog raspona i uspoređene koristeći Mann-Whitney test. Razlika u preživljenju prikazana je Kaplan-Meier krivuljama i testirana log-rank testom. Utjecaj dobi i spola na preživljenje izračunat je Coxovim regresijskim modelom. Kao statistički značajna uzeta je vrijednost  $p < 0.05$ .

Statistička analiza provedena je uz pomoć programa SPSS (IBM Corp. Released 2017. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 21.0. Armonk, NY: IBM Corp.).

## 5. REZULTATI

U ovo istraživanje uključen je 451 pacijent, a pacijenti su prema spolu podijeljeni na 320 muškaraca (70.95%) i 121 ženu (29.05%). Podaci o karakteristikama pacijenata pri prijemu sažeto su prikazani u tablici 2.

Medijan dobi muških pacijenata bio je 10 godina niži od medijana dobi ženskih pacijenata (63 [55-72] naspram 73 [62-81],  $p < 0.001$ ). Infarkt miokarda sa ST-elevacijom imalo je 59.4% muških pacijenata i 55.0% ženskih pacijenata. Muški pacijenti imali su veću učestalost hiperlipidemije od ženskih (60.0% naspram 48.9%,  $p = 0.03$ ), među muškim pacijentima je bilo više pušača (47.2% naspram 31.3%,  $p = 0.002$ ) te su muški pacijenti imali viši indeks tjelesne mase (28.7 [25.65 - 31.02]  $\text{kg/m}^2$  naspram 27.34 [24.61 - 30.19]  $\text{kg/m}^2$ ,  $p = 0.043$ ).

Između muških i ženskih pacijenata nije nađena statistički značajna razlika u prisustvu fibrilacije atrijske (5.3% naspram 8.4%), hipertenziji (80.6% naspram 84.7%) i šećernoj bolesti (26.9% naspram 26.7%). Također, nije nađena statistički značajna razlika u učestalosti ranijeg infarkta miokarda (9.1% naspram 8.4%), ranijeg moždanog udara (5.3% naspram 6.9%) i periferne arterijske bolesti (5.3% naspram 6.9%). Prilikom prijema u bolnicu pacijentima su izmjerene i koncentracije LDL - kolesterola u krvi, koje su između muških i ženskih pacijenata bile podjednake (3,2 [2.5 - 3.9]  $\text{mmol/L}$  naspram 3,1 [2.5 - 4.0]  $\text{mmol/L}$ ) te koncentracije glukoze u krvi, koje su kod ženskih pacijenata bile statistički značajno više (7,5 [6.1 - 10.3]  $\text{mmol/L}$  naspram 8,6 [6.7 - 11.5]  $\text{mmol/L}$ ,  $p = 0.015$ ).

**Tablica 2** Glavne karakteristike pacijenata prema spolu

Karakteristika pacijenta	Pacijenti s akutnim infarktom miokarda (n = 451)		p - vrijednost
	muškarci	žene	
broj pacijenata	320 (71)	131 (29)	
dob (godine)	63 [55 – 72]	73 [62 – 81]	< 0.001
STEMI	190 (59.4)	72 (55.0)	0,388
fibrilacija atrija	17 (5.3)	11 (8.4)	0,218
hipertenzija	258 (80.6)	111 (84.7)	0,305
hiperlipidemija	192 (60.0)	64 (48.9)	0,03
šećerna bolest	86 (26.9)	35 (26.7)	0,975
pušenje	151 (47.2)	41 (31.3)	0,002
indeks tjelesne mase (kg/m <sup>2</sup> )	28.7 [25.65 - 31.02]	27.34 [24.61 - 30.19]	0,043
raniji infarkt miokarda	29 (9.1)	11 (8.4)	0,821
raniji moždani udar	17 (5.3)	9 (6.9)	0,519
periferna arterijska bolest	17 (5.3)	9 (6.9)	0,519
LDL (mmol/L)	3.2 [2.5 - 3.9]	3.1 [2.5 - 4.0]	0,928
glukoza u krvi (mmol/L)	7.5 [6.1 - 10.3]	8.6 [6.7 - 11.5]	0,015

Kategoričke varijable su prikazane kao apsolutnan broj s relativnom frekvencijom (%) u zagradama. Kontinuirane varijable prikazane su kao medijan i interkvartilni raspon u uglatim zagradama.

STEMI - infarkt miokarda sa ST-elevacijom, LDL - koncentracija lipoproteina niske gustoće u krvi

Do kraja perioda praćenja umrlo je ukupno 78 pacijenata, 17.3% od svih pacijenata s početka istraživanja. Među umrlim pacijentima bilo je 48 muškaraca (15.0% od ukupnog broja muških pacijenata) i 30 žena (22.9% od ukupnog broja ženskih pacijenata). Medijan preživljenja svih pacijenata bio 41.40 mjeseci. Medijan preživljenja muških pacijenata bio je 43.35 mjeseci, a ženskih pacijenata 36.42 mjeseca. Ti podaci prikazani su u tablici 3.

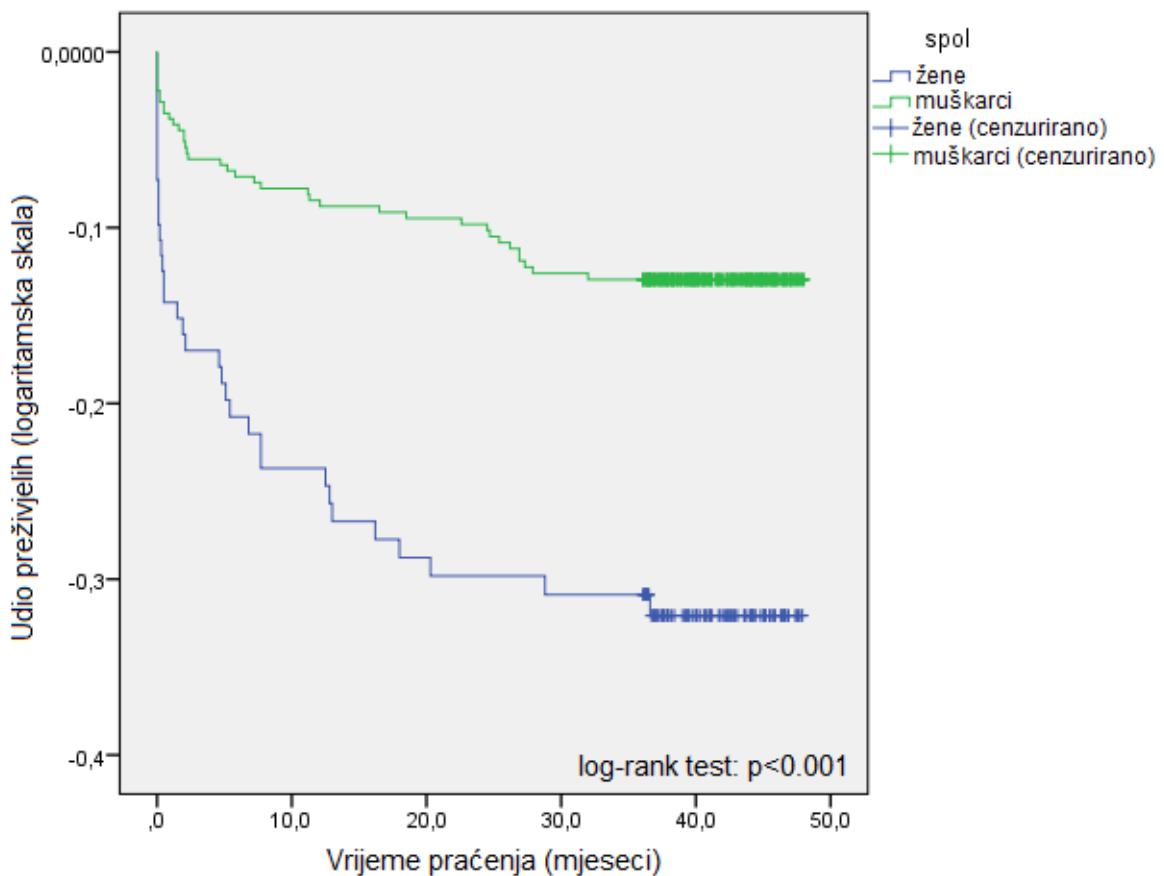
**Tablica 3** Preživljenje pacijenata nakon praćenja

	ukupno	muškarci	žene
broj na početku studije	451	320	131
umrli	78 (17.3)	48 (15.0)	30 (22.9)
preživjeli	373 (82.7)	272 (85.0)	101 (77.1)

Kategoričke varijable prikazane su kao apsolutan broj s relativnom frekvencijom (%) u zagradama.

Razlika u distribuciji preživljenja između spolova bila je statistički značajna (log-rank test,  $p < 0.001$ ). Kaplan-Meierove krivulje preživljenja prikazane su na grafu 1.

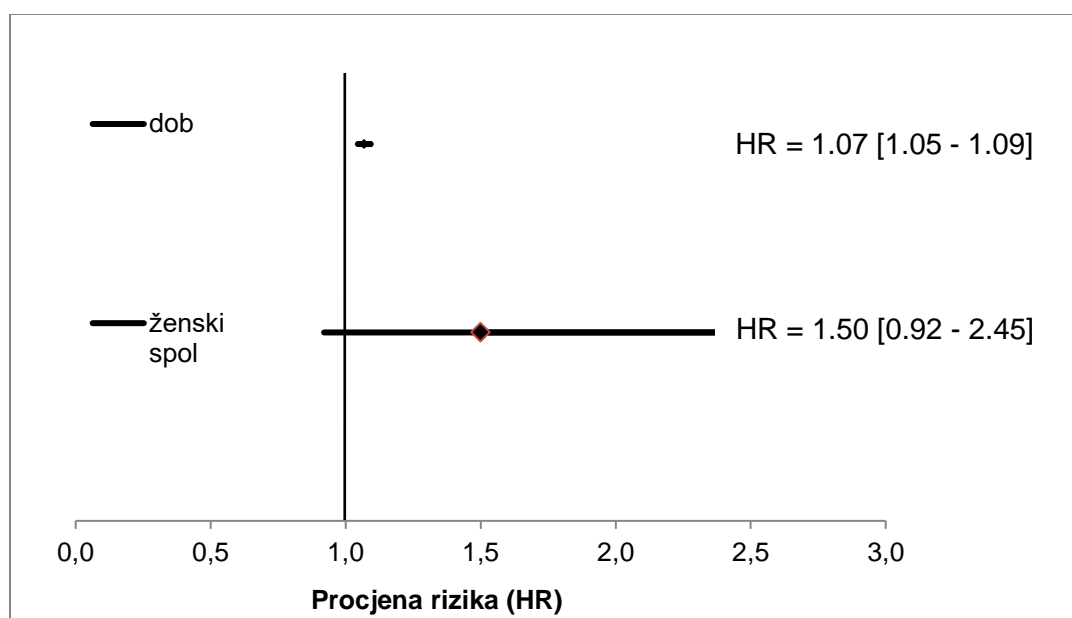
**Graf 1.** Funkcije preživljenja muškaraca i žena dobivene Kaplan-Meier metodom



Kontinuiranom crtom označeni su pacijenti u istraživanju. Svaka iscrtkana linija označava cenzuriranje jednog sudionika (izlazak iz istraživanja na kraju praćenja).

Regresijskim modelom po Coxu istražen je neovisni utjecaj varijabli dob i spol na hazard od smrtnog ishoda. Pokazano je da je dob neovisni je čimbenik rizika za mortalitet s omjerom hazarda (engl. hazard ratio)  $HR=1.068$ ,  $p<0.001$ . Varijabla spol nije bila neovisni čimbenik rizika s  $HR= 1.50$   $[0.92-2.45]$ ,  $p=0.104$ . Rezultati regresije prema Coxu prikazani su na grafu 2.

**Graf 2.** Intervali pouzdanosti za omjere rizika dobivene multivarijatnom analizom





## **6.RASPRAVA**

### **Glavni rezultat**

Ovo retrospektivno monocentrično istraživanje analiziralo je podatke 451 pacijenta liječenog zbog akutnog infarkta miokarda. Tijekom perioda praćenja od 36 do 48 mjeseci, ženski pacijenti koji su preboljeli infarkt miokarda imali su veću smrtnost od muških pacijenata. Kad se skupine uspoređuju prema rizičnim čimbenicima, kod muškaraca je zapažena veća učestalost pušenja, hiperlipidemije te viši prosječni indeks tjelesne mase. U žena je izmjerena viša prosječna glukoza pri prijemu te su u prosjeku bile 10 godina starije. Nije bilo statistički značajne razlike između spolova u ostalim promatranim komorbiditetima i rizičnim čimbenicima.

Provedena je multivarijatna regresija prema Coxu koja je, osim spola, u obzir uzela i dob. Dob se pokazala kao značajan čimbenik rizika za smrtnost, a ženski spol nije bio statistički značajan kao izolirani čimbenik rizika.

### **Interpretacija rezultata**

Najvažniji faktori kojima bi se mogao objasniti zapaženi raskorak u smrtnosti između muškaraca i žena su razlike u rizičnim čimbenicima i dobi.

U promatranj populaciji, većina glavnih kardiovaskularnih rizičnih čimbenika bila je ili jednaka između spolova, ili izraženija u muškaraca, s jednim izuzetkom: ženski pacijenti su imali višu prosječnu vrijednost glukoze u krvi pri prijemu, što bi mogao biti znak slabije regulirane šećerne bolesti u toj skupini.

Rezultati multivarijatne analize pokazuju velik značaj starije dobi za smrtnost: svaka dodatna godina života nosila je 7% veći rizik od smrti u periodu praćenja. Kad je u obzir uzeta viša dob pacijentica, ženski spol više nije bio neovisan čimbenik rizika za smrtnost.

## Usporedba s dosadašnjim istraživanjima

U ovom istraživanju 29% pacijenata bile su žene koje su u prosjeku bile 10 godina starije od muškaraca. Sličan dobno-spolni profil može se naći i u većini prijašnjih istraživanja (33–35).

Značajna razlika ovog u odnosu na ostala istraživanja je u spolnoj raspodjeli kardiovaskularnih čimbenika rizika. U gotovo svim europskim i američkim istraživanjima ove vrste, žene su imale više stope šećerne bolesti, hipertenzije i hiperlipidemije od muškaraca, dok su u ovom istraživanju svi glavni rizični čimbenici bili jednaki među spolovima ili prevalentniji kod muškaraca (33–36). Prema Europskoj zdravstvenoj anketi u Hrvatskoj iz 2015. takva raspodjela kardiovaskularnih čimbenika rizika prisutna je na razini cijele Hrvatske s izuzetkom hipertenzija koja je za nekoliko postotaka viša u žena (37).

Rezultati INTERHEART studije pokazuju da, iako muškarci i žene imaju iste rizične čimbenike za razvoj AIM, hipertenzija, šećerna bolest i manjak tjelesne aktivnosti nose veći rizik za razvoj AIM za žene nego za muškarce. Ispitanice u toj studiji sa šećernom bolesti imale su 4.3 puta veću šansu da dobiju AIM od zdravih ispitanica, za razliku od muškaraca sa šećernom bolesti koji su imali 2.7 puta veću šansu da dobiju AIM od zdravih muškaraca (2).

Lošija prognoza ženskih pacijenata nakon AIM već je dugo predmet rasprave i istraživanja u medicinskoj zajednici (38,39).

Rezultati velikih studija koje su uspoređivale dugoročnu smrtnost između spolova značajno se razlikuju. U nekim studijama zabilježena je povećana smrtnost žena (35,36), dok u drugima nije nađena značajna razlika između spolova (34). U velikoj nizozemskoj studiji ženski spol je čak bio protektivni čimbenik u petogodišnjoj smrtnosti nakon AIM (40).

U sistemskom pregledu iz 2014. kojim je obuhvaćeno 59 radova koji su proučavali razlike u dugoročnoj smrtnosti, Bucholz i suradnici zaključili su da razlika između spolova postoji, ali da se većinom može objasniti razlikama u dobi, kliničkoj slici i terapiji (3).

Dob kao čimbenik rizika za smrtnost nakon AIM dobro je dokumentirana. (timoteo, ramos) U istraživanjima gdje su pacijenti bili stratificirani prema dobi, između starijih muških i ženskih pacijenata nije nađena razlika u smrtnosti, ali su mlađe (<55g.) pacijentice imale značajno lošiju kratkoročnu i dugoročnu prognozu od mlađih muških pacijenata (39,41). Ta razlika zapažena je i u STEMI i NSTEMI pacijenata. Također, mlađe pacijentice imale su značajno višu stopu komorbiditeta i rizičnih čimbenika od svojih muških vršnjaka (42,43).

Zašto mlađe žene imaju lošiju prognozu od starijih nakon AIM? Jedno objašnjenje moglo bi biti u protektivnoj ulozi estrogena na kardiovaskularni sustav. Žene koje su razvile AIM dok su još uvijek bile pod protekcijom estrogena možda su bile biološki predisponirane za težu bolest ili su imale više komorbiditeta koji bi „nadjicali“ učinke estrogena (39). Dio objašnjenja mogao bi biti i u razlikama u terapiji. Rezultati VIRGO studije pokazali su kako mlađe žene rjeđe dobivaju reperfuzijsku terapiju i da u njih prolazi više vremena do reperfuzije nego u mladim muškaraca (44).

U ovom istraživanju pokazano je da, kad se uspoređuju svi pacijenti bez provedene dobne stratifikacije, ženski spol nije neovisni čimbenik rizika za smrt nakon AIM. Izostanak statistički značajne razlike u omjeru rizika između spolova u provedenom istraživanju može se pripisati visokoj prosječnoj dobi pacijenata. Bucholz i sur. opisali su veće spolne razlike u smrtnosti kod mlađih pacijenata, a kod starijih pacijenata ta razlika više nije statistički značajna (3). U skladu s time, Valero i sur. u svom istraživanju predlažu da se saznanja o lošijoj prognozi mlađih žena ne bi smjela ekstrapolirati na liječenje opće kliničke populacije s AIM u kojoj stariji pacijenti čine većinu (45).

## **Prednosti i nedostaci istraživanja**

Svi pacijenti u registru bili su liječeni u Kliničkom bolničkom centru Sestre milosrdnice tako da su populacijske karakteristike i postupci liječenja bili uniformni i prema istim smjernicama.

Važan nedostatak većine sličnih istraživanja, pa tako i ovog je uključivanje samo pacijenata koji su hospitalizirani zbog AIM, dok nisu uključeni pacijenti koji su umrli kod kuće ili na putu do bolnice. Trećina pacijenata s AIM premine još u prijevozu (46), a prema rezultatima GUSTO-1 studije mlađi muškarci umiru značajno ranije od ostalih skupina. Ako se pretpostavi da u transportu umiru vrlo rizični muški pacijenti, ovaj bi nedostatak mogao umjetno preuveličati relativnu smrtnost žena, pogotovo kratkoročnu (47).

## 7. ZAKLJUČCI

Žene rjeđe oboljevaju od infarkta miokarda od muškaraca, ali tijekom dugoročnog praćenja imaju značajno veću smrtnost. Nakon uzimanja u obzir više prosječne dobi ženskih pacijenata, razlika u smrtnosti između spolova više nije statistički značajna. Kako bi se bolje objasnila ova razlika, potrebno je provesti veća i multicentrična istraživanja.

## **8. ZAHVALE**

Zahvaljujem svojoj mentorici prof. dr. sc. Diani Delić-Brkljačić na potpori pri pisanju ovog rada. Na izdvojenom vremenu i pomoći s obradom podataka zahvaljujem i dr. sc. Karlu Golubiću.

Hvala mojoj obitelji na podršci i bezuvjetnoj ljubavi.

Hvala mojim prijateljima i kolegama s fakulteta na lijepim trenutcima u ovih šest godina.

Hvala ti M, sretan sam što si moja.

## 9. LITERATURA

1. Yusuf S, Hawken S, Ôunpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *The Lancet*. 2004 Sep 11;364(9438):937–52.
2. Anand SS, Islam S, Rosengren A, Franzosi MG, Steyn K, Yusufali AH, et al. Risk factors for myocardial infarction in women and men: insights from the INTERHEART study. *Eur Heart J*. 2008 Apr;29(7):932–40.
3. Bucholz EM, Butala NM, Rathore SS, Dreyer RP, Lansky AJ, Krumholz HM. Sex differences in long-term mortality after myocardial infarction: a systematic review. *Circulation*. 2014 Aug 26;130(9):757–67.
4. Chakrabarti S, Morton JS, Davidge ST. Mechanisms of estrogen effects on the endothelium: an overview. *Can J Cardiol*. 2014 Jul;30(7):705–12.
5. Timmis A, Townsend N, Gale C, Grobbee R, Maniadakis N, Flather M, et al. European Society of Cardiology: Cardiovascular Disease Statistics 2017. *Eur Heart J*. 2018 Feb 14;39(7):508–79.
6. Dégano IR, Salomaa V, Veronesi G, Ferrières J, Kirchberger I, Laks T, et al. Twenty-five-year trends in myocardial infarction attack and mortality rates, and case-fatality, in six European populations. *Heart Br Card Soc*. 2015 Sep;101(17):1413–21.
7. Ivanuša M, Kralj V, Olivari M. Smrtnost od ishemijske bolesti srca i akutnog infarkta miokarda u Gradu Zagrebu i Republici Hrvatskoj od 2001. do 2016. godine. *Cardiol Croat*. 2019;14(7–8):184–90.
8. Ivanuša M. Smrtnost od ishemijske bolesti srca i akutnog infarkta miokarda u Gradu Zagrebu i Republici Hrvatskoj od 2001. do 2016. godine. *Cardiol Croat*. 2019 Sep 17;14(7–8):184–90.
9. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, et al. 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). *Eur Heart J*. 2018 Jan 7;39(2):119–77.
10. Collet J-P, Thiele H, Barbato E, Barthélémy O, Bauersachs J, Bhatt DL, et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2021 Apr 7;42(14):1289–367.
11. Cardiovascular diseases statistics [Internet]. [cited 2021 Jun 13]. Available from: [https://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php?title=Cardiovascular\\_diseases\\_statistics](https://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php?title=Cardiovascular_diseases_statistics)
12. Ford TJ, Corcoran D, Berry C. Stable coronary syndromes: pathophysiology, diagnostic advances and therapeutic need. *Heart Br Card Soc*. 2018 Feb;104(4):284–92.
13. Davies MJ. The pathophysiology of acute coronary syndromes. *Heart Br Card Soc*. 2000 Mar;83(3):361–6.
14. Reed GW, Rossi JE, Cannon CP. Acute myocardial infarction. *Lancet Lond Engl*. 2017 Jan 14;389(10065):197–210.

15. Anderson JL, Morrow DA. Acute Myocardial Infarction. *N Engl J Med*. 2017 May 25;376(21):2053–64.
16. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, Morrow DA, et al. Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (2018). *Glob Heart*. 2018 Dec;13(4):305–38.
17. Alonso DR, Scheidt S, Post M, Killip T. Pathophysiology of cardiogenic shock. Quantification of myocardial necrosis, clinical, pathologic and electrocardiographic correlations. *Circulation*. 1973 Sep;48(3):588–96.
18. Gupta S, Vaidya SR, Arora S, Bahekar A, Devarapally SR. Type 2 versus type 1 myocardial infarction: a comparison of clinical characteristics and outcomes with a meta-analysis of observational studies. *Cardiovasc Diagn Ther*. 2017 Aug;7(4):348–58.
19. Pagidipati NJ, Peterson ED. Acute coronary syndromes in women and men. *Nat Rev Cardiol*. 2016 Aug;13(8):471–80.
20. Newby LK, Roe MT, Chen AY, Ohman EM, Christenson RH, Pollack CV, et al. Frequency and clinical implications of discordant creatine kinase-MB and troponin measurements in acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol*. 2006 Jan 17;47(2):312–8.
21. Canto JG, Shlipak MG, Rogers WJ, Malmgren JA, Frederick PD, Lambrew CT, et al. Prevalence, clinical characteristics, and mortality among patients with myocardial infarction presenting without chest pain. *JAMA*. 2000 Jun 28;283(24):3223–9.
22. Björck L, Nielsen S, Jernberg T, Zverkova-Sandström T, Giang KW, Rosengren A. Absence of chest pain and long-term mortality in patients with acute myocardial infarction. *Open Heart*. 2018 Nov 1;5(2):e000909.
23. van Diepen S, Katz JN, Albert NM, Henry TD, Jacobs AK, Kapur NK, et al. Contemporary Management of Cardiogenic Shock: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2017 Oct 17;136(16):e232–68.
24. Pepe M, Bortone AS, Giordano A, Cecere A, Burattini O, Nestola PL, et al. Cardiogenic Shock Following Acute Myocardial Infarction: What's New? *Shock* Augusta Ga. 2020 Apr;53(4):391–9.
25. Hochman JS, Buller CE, Sleeper LA, Boland J, Dzavik V, Sanborn TA, et al. Cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction--etiologies, management and outcome: a report from the SHOCK Trial Registry. Should we emergently revascularize Occluded Coronaries for cardiogenic shock? *J Am Coll Cardiol*. 2000 Sep;36(3 Suppl A):1063–70.
26. Desch S. Revascularization strategies in cardiogenic shock after acute myocardial infarction. *Curr Opin Crit Care*. 2019 Aug;25(4):379–83.
27. 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 Mar 1;133(9):916–47.
28. Newby KH, Thompson T, Stebbins A, Topol EJ, Califf RM, Natale A. Sustained ventricular arrhythmias in patients receiving thrombolytic therapy: incidence and outcomes. The GUSTO Investigators. *Circulation*. 1998 Dec 8;98(23):2567–73.



29. Ramsay G, Podogrodzka M, McClure C, Fox K a. A. Risk prediction in patients presenting with suspected cardiac pain: the GRACE and TIMI risk scores versus clinical evaluation. *QJM Mon J Assoc Physicians*. 2007 Jan;100(1):11–8.
30. 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 Off J Soc Card Angiogr Interv*. 2015 Feb 15;85(3):359–68.
31. Ismail N, Jordan KP, Kadam UT, Edwards JJ, Kinnaird T, Mamas MA. Bleeding After Hospital Discharge Following Acute Coronary Syndrome: Incidence, Types, Timing, and Predictors. *J Am Heart Assoc Cardiovasc Cerebrovasc Dis [Internet]*. 2019 Oct 28 [cited 2021 Jun 13];8(21). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6898798/>
32. Mehran R, Pocock S, Nikolsky E, Dangas GD, Clayton T, Claessen BE, et al. Impact of bleeding on mortality after percutaneous coronary intervention results from a patient-level pooled analysis of the REPLACE-2 (randomized evaluation of PCI linking angiomax to reduced clinical events), ACUITY (acute catheterization and urgent intervention triage strategy), and HORIZONS-AMI (harmonizing outcomes with revascularization and stents in acute myocardial infarction) trials. *JACC Cardiovasc Interv*. 2011 Jun;4(6):654–64.
33. Stehli J, Martin C, Brennan A, Dinh DT, Lefkovits J, Zaman S. Sex Differences Persist in Time to Presentation, Revascularization, and Mortality in Myocardial Infarction Treated With Percutaneous Coronary Intervention. *J Am Heart Assoc*. 2019 May 21;8(10):e012161.
34. Berg J, Björck L, Nielsen S, Lappas G, Rosengren A. Sex differences in survival after myocardial infarction in Sweden, 1987-2010. *Heart Br Card Soc*. 2017 Oct;103(20):1625–30.
35. Alabas OA, Gale CP, Hall M, Rutherford MJ, Szummer K, Lawesson SS, et al. Sex Differences in Treatments, Relative Survival, and Excess Mortality Following Acute Myocardial Infarction: National Cohort Study Using the SWEDEHEART Registry. *J Am Heart Assoc*. 2017 Dec 14;6(12).
36. Ubrich R, Barthel P, Haller B, Hnatkova K, Huster KM, Steger A, et al. Sex differences in long-term mortality among acute myocardial infarction patients: Results from the ISAR-RISK and ART studies. *PLoS One*. 2017;12(10):e0186783.
37. Antoljak N, Benjak T, Brkić Biloš I, Dečković Vukres V, Erceg M, Ivičević Uhernik A, et al. Europska zdravstvena anketa u Hrvatskoj 2014-2015. 2016 [cited 2021 Jun 13]; Available from: <https://www.bib.irb.hr/850946>
38. Kannel WB, Sorlie P, Mcnamara PM. Prognosis after initial myocardial infarction: The Framingham study. *Am J Cardiol*. 1979 Jul 1;44(1):53–9.
39. Vaccarino V, Parsons L, Every NR, Barron HV, Krumholz HM. Sex-Based Differences in Early Mortality after Myocardial Infarction. *N Engl J Med*. 1999 Jul 22;341(4):217–25.
40. Koek HL, de Bruin A, Gast F, Gevers E, Kardaun JWPF, Reitsma JB, et al. Short- and long-term prognosis after acute myocardial infarction in men versus women. *Am J Cardiol*. 2006 Oct 15;98(8):993–9.

41. Ten Haaf ME, Bax M, Ten Berg JM, Brouwer J, Van't Hof AW, van der Schaaf RJ, et al. Sex differences in characteristics and outcome in acute coronary syndrome patients in the Netherlands. *Neth Heart J Mon J Neth Soc Cardiol Neth Heart Found*. 2019 May;27(5):263–71.
42. Canto JG, Rogers WJ, Goldberg RJ, Peterson ED, Wenger NK, Vaccarino V, et al. Association of age and sex with myocardial infarction symptom presentation and in-hospital mortality. *JAMA*. 2012 Feb 22;307(8):813–22.
43. Dreyer RP, Sciria C, Spatz ES, Safdar B, D'Onofrio G, Krumholz HM. Young Women With Acute Myocardial Infarction: Current Perspectives. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2017 Feb;10(2).
44. D'Onofrio G, Safdar B, Lichtman JH, Strait KM, Dreyer RP, Geda M, et al. Sex differences in reperfusion in young patients with ST-segment-elevation myocardial infarction: results from the VIRGO study. *Circulation*. 2015 Apr 14;131(15):1324–32.
45. Valero-Masa MJ, Velásquez-Rodríguez J, Diez-Delhoyo F, Devesa C, Juárez M, Sousa-Casasnovas I, et al. Sex differences in acute myocardial infarction: Is it only the age? *Int J Cardiol*. 2017 Mar 15;231:36–41.
46. Karam N, Bataille S, Marijon E, Tafflet M, Benamer H, Caussin C, et al. Incidence, Mortality, and Outcome-Predictors of Sudden Cardiac Arrest Complicating Myocardial Infarction Prior to Hospital Admission. *Circ Cardiovasc Interv*. 2019 Jan 1;12(1):e007081.
47. Rieves D, Wright G, Gupta G, Shacter E. Clinical trial (GUSTO-1 and INJECT) evidence of earlier death for men than women after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 2000 Jan 15;85(2):147–53.

## 10. ŽIVOTOPIS

### OSOBNI PODACI

Ime i prezime: Lovro Marinović  
Datum rođenja: 11.12.1996.  
Mjesto rođenja: Zagreb, Hrvatska

### ŠKOLOVANJE

2015.-2021. Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu  
2011.-2015. XV. gimnazija u Zagrebu, informatički smjer  
2003.-2011. OŠ Vrbani, Zagreb

### IZVANNASTAVNE AKTIVNOSTI PRI MEDICINSKOM FAKULTETU

2016.-2017. izvođenje demonstratura na Katedri za fiziku i biofiziku  
Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu  
2019.-2020. izvođenje demonstratura na Katedri za kliničku propedeutiku  
Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu

### POSEBNA ZNANJA I VJEŠTINE

Strani jezici: aktivno služenje engleskim jezikom u govoru i pismu  
Vozačka dozvola: B kategorija  
Sportska aktivnost: biciklizam, dvoransko penjanje (engl. *bouldering*)  
Sastavljanje i vođenje pojedinačnih i pub kvizova