

Prim. dr Dušan Miljković

Dom zdravlja Varvarin

## Karakteristike i udaljena smrtnost žena sa prebolelim infarktom miokarda

### Sažetak

Koronarna bolest i dalje predstavlja vodeći uzrok morbiditeta i mortaliteta i glavni uzrok smrti od kardiovaskularnih oboljenja u žena. **Cilj rada** je bio da se ispituju osnovne karakteristike i udaljena smrtnost žena sa prebolelim infarktom miokarda. Ispitivanje je obuhvatilo 224 bolesnika sa prebolelim infarktom - 72 žene ( $X=63,8+9,4$  godine) i 152 muškarca ( $X=58,9+10,0$ ) kao kontrolnu grupu. Primijenjeno je prospektivno epidemiološko ispitivanje. Prosečna dužina praćenja žena je bila  $X=78,6+54,5$  meseci, a muškaraca  $X=73,1+50,5$  meseci ( $t=0,72$ ;  $p>0,05$ ). Žene su bile, u trenutku nastanka infarkta, statistički značajno starije ( $t=3,5$ ;  $p<0,01$ ). Najveća učestalost infarkta i kod žena i kod muškaraca bila je u dobi 60-69 godina, kod žena u 50% a kod muškaraca u 36,2% ( $\chi^2=3,8$ ;  $p<0,05$ ). Subendokardni infarkt miokarda dijagnostikovao je kod 5,5% žena i 7,8% muškaraca ( $\chi^2=0,45$ ;  $p>0,05$ ), a reinfarkt kod 13,9% žena i 15,8% muškaraca ( $\chi^2=0,14$ ;  $p>0,05$ ). Revaskularizacija miokarda urađena je kod 12,5% žena i 26,3% muškaraca ( $\chi^2=3,8$ ;  $p<0,05$ ). Hipertenzija je nađena kod 58,3% žena i 38,8% muškaraca ( $\chi^2=7,7$ ;  $p<0,01$ ) a dijabetes kod 40,2% žena i 26,3% muškaraca ( $\chi^2=4,2$ ;  $p<0,05$ ). Ukupno je umrlo 36/72 (50,0%) žena sa godišnjom smrtnošću od 7,95% i 72/152 (47,4%) muškarca sa godišnjom smrtnošću od 7,77% ( $\chi^2=0,14$ ;  $p>0,05$ ). Žene sa infarktom miokarda su značajno starije u momentu nastanka infarkta, imaju značajno veću učestalost arterijske hipertenzije i dijabetes melitusa, značajno manje puše i značajno su manje podvrgnute revaskularizaciji miokarda. Žene kraće žive posle infarkta miokarda ( $X=56,3+42,9$  meseca) od muškaraca ( $X=68,3+45,2$  meseci), ali to nije statistički značajna razlika ( $\chi^2=1,3$ ;  $p>0,05$ ).

### Ključne reči

akutni infarkt miokarda  
žene  
faktori rizika  
mortalitet

Koronarna bolest i dalje predstavlja vodeći uzrok morbiditeta i mortaliteta i glavni uzrok smrti od kardiovaskularnih oboljenja u žena. Sve dosadašnje studije su pokazale da žene imaju odložen početak kliničkih manifestacija koronarne bolesti za približno 10-20 godina u odnosu na muškarce<sup>1,2</sup>. Žene sa akutnim koronarnim događajem su starije u odnosu na muškarce i češće imaju povišen krvni pritisak, dijabetes melitus, povišen nivo ukupnog holesterola i pušenje kao faktor rizika<sup>3,4</sup>. Smatra se da su žene zaštićene od koronarne bolesti sve do menopauze i da ovarijalni steroidni hormoni, posebno estrogen, imaju

protektivnu ulogu<sup>5</sup>. U menopauzi promene u metabolizmu lipida pogoršavaju profil lipoproteina i povećavaju rizik za nastanak ishemijskog oboljenja srca, a menopauza pokazuje tendenciju da se smatra faktorom rizika za razvoj koronarne bolesti<sup>6</sup>. Gubitak estrogena povećava kardiovaskularni rizik za 2-3% ako je menopauza nastala prirodnim putem i 7% ako je nastala pre 55. godine života, prirodnim putem ili bilateralnom histerektomijom, a infarkt miokarda je 7,2 puta češći kod žena koje su ovarijektomisane pre 35. godine<sup>7</sup>.

Estrogen ima direktan efekat na krvne sudove, dovodi do njihove brze dilatacije preko endotelnih ćelija i regulacije

sinteze nitričnog oksida i ostalih vazodilatatora, a dolazi i do interakcije estrogena sa kalcijumom aktiviranih kalcijumovih kanala<sup>5</sup>. Pad produkcije estrogena u menopauzi menja lipidni metabolizam u žena, tako da postoji sklonost ka aterogenezi time što pada nivo HDL holesterola, raste nivo LDL i ukupnog holesterola, triglicerida, lipoproteina A. Smatra se da je u žena, u premenopauzi, estrogen odgovoran za ometanje akumulacije penastih ćelija u koronarni plak<sup>3</sup>.

U žena mlađih od 55 godina incidencija koronarne bolesti je 1/3 incidencije u muškaraca, sa porastom tokom godina. Oko 2/3 žena koje umru iznenada nisu imale ranije prepoznate simptome koronarne bolesti, dok 44% žena koje dožive srčani udar ne žive duže od jedne godine<sup>1,3</sup>. Prognoza infarkta miokarda u akutnoj fazi, lošija je u žena i smatra se da je smrtnost dvostruko veća u žena u odnosu na muškarce<sup>1</sup>.

## Cilj rada

Cilj rada je bio da se ispituju kliničke karakteristike, faktori rizika i udaljena smrtnost žena sa prebolelim infarktom miokarda.

## Metod

Ispitivanje je obuhvatilo 224 bolesnika sa prebolelim akutnim infarktom miokarda, 72 žene, prosečne starosti u momentu nastanka infarkta  $X=63,8+9,4$  godine i 152 muškarca, prosečne starosti u trenutku nastanka infarkta  $X=58,9+10,0$  godina, kao kontrolne grupe. Primenjeno je prospektivno epidemiološko ispitivanje, klinički pregled, stalna elektrokardiografska kontrola, laboratorijska, rendgenska i ehokardiografska dijagnostika. Sve bolesnice su praćene najmanje mesec dana posle nastanka akutnog infarkta miokarda do najduže 180 meseci, prosečno  $X=78,6+54,5$  meseci. Svi bolesnici muškog pola praćeni su posle prvog meseca od nastanka akutnog infarkta do najduže 220 meseci, prosečno  $X=73,1+50,5$  meseci. Nema značajne razlike u dužini praćenja posle infarkta miokarda između žena i muškaraca ( $t=0,72$ ;  $p>0,05$ ). Posebno je praćena i analizirana učestalost faktora rizika za nastanak koronarne bolesti: arterijska hipertenzija, dijabetes melitus, nivo serumskih lipida (ukupni holesterol, HDL holesterol, LDL holesterol i trigliceridi) i pušenje.

U statističkoj analizi korišćeni su deskriptivni metodi, srednje vrednosti, mere varijabiliteta, tabelarni i grafički prikaz. Zapažene razlike u frekvencijama parametrijskih obeležja merene su Studentovim t-testom, a neparametrijskih  $\chi^2$  testom.

## Rezultati

Prosečna starost žena u momentu nastanka infarkta miokarda bila je  $X=63,8+9,4$  godine, a muškaraca  $X=58,9+10,0$  godina. Žene su bile statistički značajno starije od muškaraca u trenutku nastanka infarkta ( $t=3,5$   $p<0,01$ ).

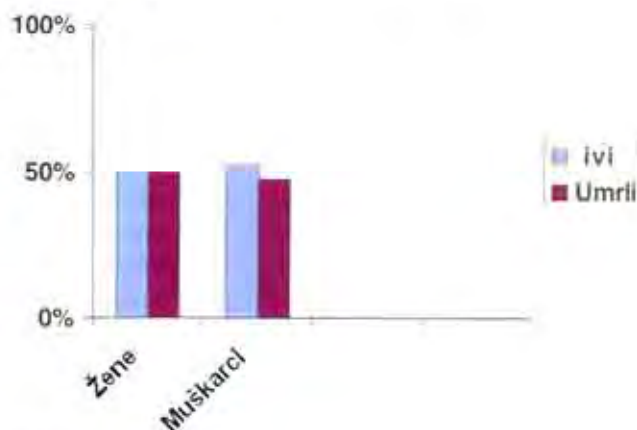
Posmatrana je učestalost žena i muškaraca sa infarktom do 55 godina starosti i nađeno je da je do 55. godine života bilo 8/72 (11,1%) žena i 55/152 (36,2%) muškaraca. Statistički je značajno veći broj muškaraca sa infarktom miokarda bio mlađi od 55 godina u odnosu na žene istog doba ( $\chi^2=25,3$   $p<0,01$ ). Ukupno je umrlo 36/72 (50,0%) žena i 72/152 (47,4%) muškarca. Ne postoji statistički značajna razlika u udaljenoj smrtnosti između žena i muškaraca ( $\chi^2=0,14$   $p>0,05$ ). Prosečna godišnja smrtnost žena iznosila je 7,95% a muškaraca 7,77%.

Tabela 1.

Mortalitet žena i muškaraca sa prebolelim infarktom miokarda

	Bolesnici sa prebolelim infarktom					
	Umrli		Živi		Ukupno	
	Broj	%	Broj	%	Broj	%
Žene	36	50,0	36	50,0	72	100,0
Muškarci	72	47,4	80	52,6	152	100,0
Ukupno	108	48,2	116	51,8	224	100,0

$\chi^2=0,14$   $p>0,05$



Grafikon 1.

Mortalitet žena i muškaraca sa prebolelim infarktom miokarda

Prosečna dužina praćenja od nastanka infarkta miokarda do smrti žena bila je  $X=56,3+42,9$  meseca, a muškaraca  $X=68,3+45,2$  meseci. Nema značajne razlike u dužini praćenja od nastanka infarkta do smrti između žena i muškaraca, mada su žene posle infarkta kraće živele ( $t=1,1$ ;  $p>0,05$ ).

Prosečna starost žena koje su kasnije u toku praćenja umrle, bila je, u momentu nastanka infarkta,  $X=66,7+5,0$  godina, a onih koje su žive  $X=60,9+11,5$  godina. Bolesnice koje su kasnije umrle bile su značajno starije u trenutku nastanka infarkta ( $t=2,8$ ;  $p<0,05$ ).



Prosečna starost muškaraca koji su u toku praćenja umrli bila je  $X=61,5+7,9$  godina, a onih koji su živi  $X=56,7+11,1$  godina. Bolesnici koji su kasnije, u toku praćenja umrli, bili su značajno stariji od onih u životu ( $t=3,1$ ;  $p < 0,01$ ).

Analiziran je odnos prosečne starosti žena koje su umrle ( $X=66,7+5,0$ ) i muškaraca ( $X=61,5+7,9$ ) i nađeno je da su žene koje su umrle bile značajno starije od umrlih muškaraca ( $t=4,1$ ;  $p < 0,01$ ). Takođe je upoređivan i odnos prosečne starosti žena u životu ( $X=60,9+11,5$ ) sa prosečnom starošću muškaraca u životu ( $X=56,7+11,1$ ) i nađeno je da žene nisu bile značajno starije od muškaraca ( $t=1,8$ ;  $p > 0,05$ ).

Do 59 godina starosti umrla je 1/17 (5,9%) žena i 17/72 (23,6%) muškaraca ( $\chi^2 = 6,0$ ;  $p < 0,05$ ). U bolesnika starijih od 60 god. umrlo je 35/55 (63,6%) žena i 55/80 (68,7%) muškaraca ( $\chi^2 = 0,35$ ;  $p > 0,05$ ).

Analizirana je i učestalost infarkta miokarda po dobnim grupama i nađeno je da je od 60 do 69 godina kod žena 36/72 (50,0%), a kod muškaraca 55/152 (36,2%) ( $\chi^2 = 3,8$   $p < 0,05$ ), od 70 do 79 godina kod žena 19/72 (26,4%), i kod muškaraca 24/152 (15,8%) ( $\chi^2 = 3,2$ ;  $p > 0,05$ ), od 50 do 59 godina kod žena 10/72 (13,9%), i kod muškaraca 44/152 (28,9%) ( $\chi^2 = 7,9$   $p < 0,01$ ).

Najveća zastupljenost infarkta miokarda kod žena bila je u sedmoj i osmoj deceniji života, a kod muškaraca u šestoj i sedmoj. Kod žena je akutni infarkt miokarda nastao u više od 50 % starijih od 50 godina, a kod muškaraca, u više od 80% starijih od 50 godina.

Najčešća lokalizacija infarkta miokarda, i kod žena i kod muškaraca, bila je anteroseptalna i dijafragmalna. Kod žena je anteroseptalna lokalizacija nađena kod 36/72 (50,0%) a dijafragmalna kod 22/72 (30,5%), a u muškaraca anteroseptalna kod 68/152 (44,7%) a dijafragmalna u 64/152 (42,1%) bolesnika. Nije nađena statistički značajna razlika u učestalosti anteroseptalne ( $\chi^2 = 0,56$ ;  $p > 0,05$ ) i dijafragmalne ( $\chi^2 = 2,88$ ;  $p > 0,05$ ) lokalizacije između žena i muškaraca. Treća po učestalosti, i kod žena i kod muškaraca, bila je anterolateralna lokalizacija infarkta, kod žena u 8/72 (11,1%) a kod muškaraca u 14/152 (9,2%) bolesnika ( $\chi^2 = 0,21$ ;  $p > 0,05$ ).

Subendokardni infarkt miokarda je dijagnostikovano kod 4/72 (5,5%) žene i kod 12/152 (7,8%) muškaraca što ne predstavlja statistički značajnu razliku ( $\chi^2 = 0,45$   $p > 0,05$ ).

Reinfarkt miokarda je registrovan kod 10/72 (13,9%) žena i 24/152 (15,8%) muškaraca. Ne postoji značajna razlika u učestalosti reinfarkta miokarda između žena i muškaraca ( $\chi^2 = 0,14$ ;  $p > 0,05$ ).

Intraventrikularne poremećaje sprovođenja imalo je 18/72 (25,0%) žena i 39/152 (26,3%) muškaraca ( $\chi^2 = 0,006$ ;  $p > 0,05$ ).

Koronarografija i revaskularizacija miokarda, hirurška ili perkutana transluminalna angioplastika (PTCA), primenjena je kod 9/72 (12,5%) žena i 40/152 (26,3%) muškaraca. Kod muškaraca je statistički značajno više primenjena invazivna dijagnostika i revaskularizacija miokarda u odnosu na žene ( $\chi^2 = 7,3$ ;  $p < 0,01$ ).

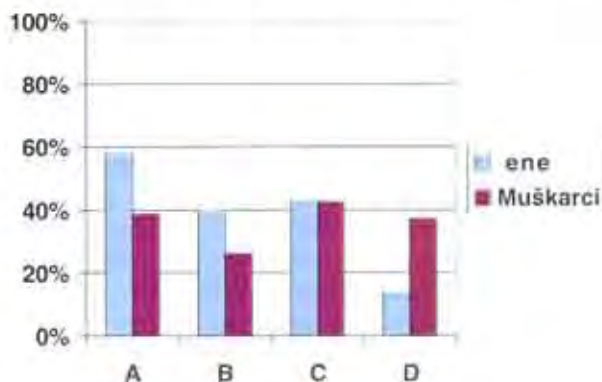
Značajno suženje (>50%) prednje descendentne i desne koronarne arterije najčešći su koronarografski nalazi i kod žena i kod muškaraca. Suženje prednje descendentne arterije nađeno je kod 100% žena i 80% muškaraca, a desne koronarne arterije kod 33,3% žena i 47,5% muškaraca. Trosudovna koronarna bolest dijagnostikovana je kod 2/9 (22,2%) bolesnice i 8/40 (20,0%) bolesnika ( $p > 0,05$ ). Stenoza glavnog stabla leve koronarne arterije u žena nije nađena, a u muškaraca je nađena kod 1/40 (2,2%) slučaja.

Arterijska hipertenzija je dijagnostikovana kod 42/72 (58,3%) žene i 59/152 (38,8%) muškaraca. Statistički je značajno više žena sa infarktom miokarda imalo povišen krvni pritisak u odnosu na muškarce ( $\chi^2 = 7,7$ ;  $p < 0,01$ ).

Tabela 2.

Učestalost faktora rizika u žena i muškaraca sa prebolelim infarktom miokarda

	Žene n=72		Muškarci n=152		$\chi^2$	p
	Broj	%	Broj	%		
Arterijska hipertenzija	42	58,3	59	38,8	7,7	< 0,01
Dijabetes melitus	29	40,2	40	26,6	4,3	< 0,01
Povećan nivo lipida	31	43,0	65	42,7	0,001	> 0,05
Pušenje	10	13,9	57	37,5	19,0	> 0,001



- A - arterijska hipertenzija ( $\chi^2 = 7,7$ ;  $p < 0,01$ )
- B - dijabetes melitus ( $\chi^2 = 4,3$ ;  $p < 0,05$ )
- C - povišen nivo serumskih lipida ( $\chi^2 = 0,001$ ;  $p > 0,05$ )
- D - pušaci ( $\chi^2 = 19,04$ ;  $p < 0,01$ )

Grafikon 2.

Učestalost faktora rizika u žena i muškaraca sa prebolelim infarktom miokarda

Dijabetes melitus je imalo 29/72 (40,2%) žena i 40/152 (26,3%) muškaraca. Postoji statistički značajno veća učestalost šećerne bolesti u žena sa infarktom u odnosu na muškarce ( $\chi^2 = 4,27$ ;  $p < 0,05$ ).

Povišene serumske lipide imala je 31/72 (43,0%) bolesnica i 65/152 (42,8%) bolesnika. Nije bilo značajne razlike u nivou serumskih lipida između žena i muškaraca ( $\chi^2=0,001$ ;  $p>0,05$ ).

Ukupan broj žena koje puše cigarete je 10/72 (13,9%) i značajno je manji od broja muškaraca pušača 57/152 (37,5%) ( $\chi^2=19,0$ ;  $p<0,01$ ).

Među ženama koje su umrle sa dijabetes melitusom je bilo 20/36 (55,6%) a među onima u životu 9/36 (25,0%). Značajno je veća učestalost dijabetesa u bolesnica koje su umrle u odnosu na bolesnice u životu, što je u saglasnosti sa ranijim nalazima da je šećerna bolest značajan faktor rizika lošije prognoze u žena ( $\chi^2=19,0$ ;  $p<0,01$ ).

## Diskusija

Prema Framinghamskoj studiji, akutni infarkt miokarda se javlja 20 godina kasnije kod žena, a i kasnije studije su pokazale da žene imaju odloženi početak kliničkih manifestacija koronarne bolesti za oko 10-20 godina u odnosu na muškarce<sup>1,2</sup>. Naši rezultati su pokazali da je ta vremenska razlika znatno kraća i da iznosi oko 5 godina, ali da su žene i dalje značajno starije od muškaraca u trenutku nastanka infarkta, što je u saglasnosti i sa nalazima drugih istraživanja<sup>1,8,9,10</sup>. Ispitivanje je pokazalo da je infarkt miokarda u žena najčešći u sedmoj i osmoj deceniji života, a kod muškaraca u šestoj. Žene su iznad 60 godina života imale značajno veću učestalost infarkta u odnosu na muškarce, a muškarci ispod 55 godina, što potvrđuju i nalazi drugih autora<sup>1,8</sup>. Naši rezultati su pokazali da postoji značajno veća učestalost akutnog infarkta miokarda kod žena u odnosu na muškarce u dobu iznad 60 godina i u odnosu na fertilni period. Sa menopauzom naglo raste rizik za razvoj koronarne bolesti. Procenjuje se da je koronarna bolest, u žena, posle menopauze 2-3 puta češća u odnosu na žene pre menopauze. I *Procram studija* je pokazala da je incidencija koronarne bolesti bila niža u premenopauznom periodu u odnosu na muškarce<sup>11</sup>.

Mehanizmi kojima menopauza utiče na koronarnu bolest nisu još uvek utvrđeni. Postoji neobjašnjivo povećanje kardiovaskularnih bolesti u menopauzi, naročito u osoba u kojih je menopauza izazvana hirurškim putem<sup>12</sup>. U tom životnom periodu se kod žena češće javljaju neki klasični faktori rizika, kao što su gojaznost ili hipertenzija, ali se menja i metabolizam lipida. Tako se barem delom može objasniti niži rizik za kardiovaskularne bolesti u reproduktivnom periodu u odnosu na menopauzu<sup>11</sup>. Mada žene, čini se, imaju iste faktore rizika za koronarnu bolest kao i muškarci, neke činjenice ukazuju da HDL holesterol, nivo triglicerida, kao i dijabetes melitus imaju značajniju ulogu u povećanom riziku za razvoj koronarne bolesti u žena, a i HDL holesterol sa menopauzom takođe raste i može nadmašiti koncentracije u muškaraca<sup>13</sup>. Većina izučavanja u pogledu unutrašnjeg estrogena i bolesti srca u vezi je sa vrednostima lipida u plazmi, jer unutrašnji estrogen omogućuje povećanje

vrednosti HDL holesterola<sup>14</sup>.

Između 25 i 50% povoljnog dejstva estrogena na rizik za nastanak koronarne bolesti postiže se promenama u HDL i LDL holesterolu. Ipak, ovo dalje ukazuje da 50-75% povoljnog dejstva estrogena na koronarnu bolest mogu da budu i estrogenom izazvane promene u vrednostima prostaciklina, drugih steroida, kao što su kortizol, dihidroepiandrosteron i pregnenolon. Mogućno je i specifično dejstvo estrogena na miokard ili koronarne arterije, pošto ova tkiva imaju receptore za estrogen. U eksperimentu na životinjama, pokazano je da estrogen podešava konstriktornu reakciju aterosklerotičnih koronarnih arterija<sup>14</sup>. Pokazan odnos između postojanja receptora i odsustva ateroskleroze u premenopauzних žena, ukazuje da estrogenski receptori igraju funkcionalnu ulogu u zaštiti koronarnih arterija, i pokazano je da krvni sudovi zahvaćeni aterosklerozom imaju manji broj estrogen receptora nego normalne arterije<sup>3</sup>.

Još su ranija ispitivanja ukazivala da 50-60% protektivnog efekta estrogen ima sniženjem vrednosti lipida u plazmi. Današnja ispitivanja pokazuju da je ovaj način delovanja estrogena manje značajan i da iznosi oko 25%. Estrogen smanjuje vrednost LDL holesterola, apo B i Lp(a), a dovodi do povećanja HDL, posebno HDL<sub>2</sub> holesterola i apo A<sub>1</sub>, uz istovremeno smanjenje depozita u arterijskom krvnom sudu uz redukovane veličine plaka i uz snažan antioksidativni efekat<sup>5</sup>.

Izgleda da reproduktivni nivoi estrogena povećavaju broj i aktivnost LDL receptora u jetri i na drugim mestima i zbog toga je više LDL eliminisano iz plazme. Estrogeni takođe potiskuju aktivnost hepatičke lipaze, smanjujući brzinu HDL metabolizma i povećavajući nivo plazma HDL holesterola<sup>6</sup>.

Kasnije javljanje akutnog infarkta miokarda u žena, u odnosu na muškarce, posledica je i zaštitnog vazodilatatornog delovanja estrogena pre menopauze. Estrogen u dovoljnim koncentracijama inhibiše influks ekstracelularnog kalcijuma u glatke mišićne ćelije krvnog suda. U fiziološkim koncentracijama estrogen stimuliše otvaranje kalcijumom aktivirane kalcijumske kanale preko NO, tako da relaksira glatke mišićne ćelije i obezbeđuje vazodilataciju<sup>3,15</sup>. Vazodilata-torno dejstvo estrogenih hormona ostvaruje se stimulacijom azotnog oksida i prostaciklina a inhibicijom lučenja endotelina i tromboksana<sup>7</sup>.

*Vaccarano i Hochman*<sup>16</sup> su pokazali da postoje razlike između žena i muškaraca u prirodnom toku koronarne bolesti, koje nisu u vezi s godinama starosti. Pokazano je da je repolarizacija miokarda kraća i brža u muškaraca u odnosu na žene, tako da je EKG slika akutnog koronarnog sindroma, kod muškaraca, ubedljivija. Smatra se da testosteron ima značajnu ulogu u modulaciji repolarizacije miokarda<sup>3</sup>.

Kod žena je nađena najčešća anteroseptalna lokalizacija infarkta i ne nalazimo značajnu razliku između žena i muškaraca, mada Krotin<sup>1</sup> ukazuje na češći zadnjedonji infarkt i kod žena i kod muškaraca sa značajnom signifikantnošću u



žena. Vučković<sup>17</sup> ne nalazi značajnu razliku u lokalizaciji infarkta miokarda između žena i muškaraca, dok Popović<sup>18</sup> zapaža znatno češći dijafragmalni infarkt. Momčilov<sup>19</sup> slično našim rezultatima nalazi da je u žena češća anteroseptalna i lateralna lokalizacija (53,8%) u odnosu na donji i zadnji zid (30,7%), a da je u muškaraca značajno češća lokalizacija na donjem i zadnjem zidu (69,5%) u odnosu na prednji i lateralni zid (26,0%).

Nadeno je da je netrasmuralni infarkt manje čest u žena u odnosu na muškarce, mada neka istraživanja pokazuju da je netrasmuralni infarkt češći u žena<sup>19</sup>. Nismo mogli da potvrdimo nalaze drugih ispitivanja da se reinfarkt miokarda češće javlja kod žena, jer se kod naših bolesnika zapaža veća učestalost reinfarkta kod muškaraca. Tako Jončić<sup>20</sup> nalazi da su žene u prvih 6 godina češće doživljavale ponovni infarkt miokarda u 35% u odnosu na muškarce, kod kojih je novi infarkt zapažen u 18%.

Iako su neka ispitivanja pokazala da su žene ređe imale trosudovnu koronarnu bolest, to nismo mogli da potvrdimo jer su u većini slučajeva žene imale isti stepen aterosklerotičnih promena kao i muškarci u pogledu distribucije lezija, uključujući učestalost stenoza prednje descendente arterije i trosudovnu koronarnu bolest<sup>8</sup>.

Dijabetes melitus je bio češći kod žena, što je potvrđeno i u drugim studijama, u kojima se taj faktor rizika ističe kao značajniji za nastanak ishemijske bolesti srca kod žena i prema kojima rizik za koronarnu bolest izrazito raste u žena sa dijabetesom, a u menopauzi postaje i veći nego u muškaraca dijabetičara<sup>11</sup>. Poznato je da se zaštitna uloga ženskog pola za nastanak koronarne bolesti, kod dijabetičara, gubi i da učestalost ove bolesti kod žena dijabetičara postaje slična onoj kod muškaraca<sup>21,22</sup>. Skoro 29% bolesnica koje u dobu između 45 i 64 godina umiru od kardiovaskularnih komplikacija, ima dijabetes<sup>23</sup>. Dijabetes melitus je jedan od metaboličkih faktora koji eliminiše prednost žena nad muškarcima iako žene u fertilnom periodu sa dijabetesom imaju normalan estrogen<sup>21</sup>. Nalaz da je smrtnost žena sa infarktom miokarda i dijabetes melitusom značajno veća od smrtnosti bolesnika sa infarktom bez dijabetesa, potvrđuje lošiju prognozu bolesnika sa šećernom bolešću i njen značaj kao faktora rizika koronarne bolesti, što su potvrdili i nalazi drugih ispitivanja<sup>9</sup>.

Nadena je visoka učestalost arterijske hipertenzije u naših bolesnica sa infarktom miokarda. Istraživanja su pokazala da se hipertenzija u akutnom koronarnom sindromu javlja u 50% slučajeva i pri tom je njena učestalost bila veća kod žena<sup>1</sup>. Momčilov<sup>19</sup> arterijsku hipertenziju nalazi u 48,6% žena sa infarktom miokarda, Vučković<sup>17</sup> u 52,7% žena i 45,4% muškaraca a Jončić<sup>24</sup> i Popović<sup>18</sup> povišen krvni pritisak takođe češće nalaze kod žena sa infarktom miokarda u odnosu na muškarce. Estrogen smanjuje koncentraciju renin-angiotenzin konvertirajućeg enzima i endotelina-1 u plazmi. U menopauzi dolazi do izmenjene reaktivnosti endotela i tonusa krvnih sudova sa pojavom hipertenzije. Učestalost arterijske hipertenzije se povećava s godinama života žena, tako da oko 80 %

žena starijih od 70 godina ima hipertenziju<sup>1,20,24</sup>.

Dislipidemija predstavlja vodeći faktor rizika, pored hipertenzije i pušenja, za nastanak koronarne bolesti kod žena u postmenopauzi<sup>25</sup>. Pad produkcije estrogena u menopauzi menja lipidni metabolizam u žena, tako da postoji sklonost ka aterogenezi time što pada nivo HDL holesterola, raste nivo LDL i ukupnog holesterola, triglicerida i lipoproteina A. U menopauzi se povećavaju ukupni holesterol za 14%, trigliceridi za 12%, LDL holesterol za 27%, a snižava HDL za 7%<sup>20</sup>. Naši rezultati su pokazali značajnu učestalost povišenih nivoa serumskih lipida u žena, što je u korelaciji s nalazima drugih istraživanja<sup>24</sup>.

Pušenje signifikantno korelira sa rizikom za nastanak infarkta miokarda i iznenadne smrti i Framinghamska studija nalazi da je infarkt miokarda 2,5 puta češći u pušača nego u nepušača, a u žena pušača je 10 puta češći nego u onih koje ne puše<sup>11</sup>. Utvrđeno je da pušači imaju veće koncentracije ukupnog holesterola, HDL holesterola i triglicerida nego nepušači. Pušenje smanjuje koncentracije protektivne HDL frakcije i Apo A<sub>1</sub> nezavisnih faktora rizika koronarne bolesti<sup>26</sup>. Rezultati su pokazali da nikotin nije bio dominantan faktor rizika za nastanak infarkta miokarda u posmatranoj populaciji žena zbog niske učestalosti pušenja, mnogo su to više bili arterijska hipertenzija, dijabetes melitus i hiperlipidemija.

Rezultati nisu pokazali značajnu razliku u udaljenom mortalitetu između žena i muškaraca. Iako su bile značajno starije u trenutku nastanka infarkta, žene nisu imale i značajno veći mortalitet u odnosu na muškarce, mada je zapažena nešto veća učestalost smrtnosti, što je u saglasnosti sa nalazima *Pulettia* i sar.<sup>27</sup> Oni su pratili udaljeno preživljavanje 670 bolesnika sa prebolelim infarktom miokarda, 580 muškaraca (X=58,4+10,2 godine) i 90 žena (X=67,3+10,9 godina) u vremenu od 1 do 120 meseci i našli nesigificantne razlike u mortalitetu između žena (51,2%) i muškaraca (44,8%) iako su bolesnice pokazivale povećani mortalitet od 3. do 6. godine praćenja. Smrtnost u dobu do 60 godina bila je ista i u žena i u muškaraca, po 29%, što je značajno veći mortalitet od mortaliteta naših bolesnika i žena i muškaraca.

Naši rezultati nisu pokazali da infarkt miokarda ima nepovoljniju udaljenu prognozu u žena u odnosu na muškarce. Iako ispitivane grupe nisu bile homogene po godinama starosti, može se zapaziti da dužina preživljavanja u dobu iznad 60 godina ne zavisi od pola, a da je smrtnost do 59 godina značajno veća i prognoza ozbiljnija u muškaraca. Žene su pokazale statistički značajno manju smrtnost od muškaraca u dobu do 59 godina. I smrtnost žena starijih od 60 godina bila je manja od muškaraca, ali to ne predstavlja značajnu razliku. Naši rezultati su potvrdili nalaze nekih ispitivanja da se smrtnost žena u dobu iznad 60 godina približava smrtnosti muškaraca. Tako *Puletti*<sup>27</sup>, u populaciji starijih od 60 godina, sa prebolelim infarktom miokarda, ne nalazi značajnu razliku u smrtnosti između žena i muškaraca, mada su muškarci imali veću smrtnost od 72,2% u odnosu na žene, sa smrtnošću od 62,0%.

## Zaključak

Ukupna smrtnost žena sa prebolelim infarktom miokarda, praćenih prosečno 6 godina i 6 meseci, iznosila je 50%, sa prosečnom godišnjom smrtnošću od 7,9%. Ukupna smrtnost muškaraca sa prebolelim infarktom miokarda, praćenih prosečno 6 godina i 1 mesec, iznosila je 47,4%, sa godišnjom smrtnošću od 7,7%. Ne postoji značajna razlika u udaljenom mortalitetu između žena i muškaraca.

Udaljeni mortalitet bolesnika sa prebolelim infarktom miokarda ne zavisi od pola bolesnika.

Žene sa infarktom miokarda su statistički značajno starije u momentu nastanka infarkta, imaju značajno veću učestalost arterijske hipertenzije i dijabetes melitusa, značajno manje puše i značajno manje su podvrgnute invazivnoj dijagnostici i revaskularizaciji miokarda od muškaraca.

Žene kraće žive posle akutnog infarkta miokarda, što nije statistički značajno.

Dušan Miljković

Health Centre Varvarin

## Characteristic and long term mortality women with recovered from acute myocardial infarction

### Key words

acute myocardial infarction  
women  
risk factors  
mortality

### Abstract

The appearance of coronary artery disease is about 10-20 years later among women. It is well recognized interaction of female hormones and cardiovascular system. Estrogen protects women from cardiovascular disease during fertile period.

**The aim** of this study was to investigate clinical characteristic, risk factors and long term mortality women with recovered from acute myocardial infarction.

The investigation study involved 224 patients with recovered from acute myocardial infarction, 72 women ( $X=63,8+9,4$  years) and 152 men ( $X=58,9+10,0$  years) ( $t=3,5$ ;  $p<0,01$ ). The prospective epidemiological research has been applied, clinical check up, steady control of ECG, laboratory and echocardiographic diagnostic procedures and control has been performed. The examined patients were followed with the average time of following women  $X=78,6+54,5$  months and men  $X=73,1+50,5$  months ( $t=0,72$ ;  $p>0,05$ ).

The biggest frequency myocardial infarction in women and men is in age from 60-69 years to women 50,0% at men 36,2% ( $\chi^2=3,8$ ;  $p<0,05$ ). Hypertension was registered in 58,3% women and 38,8% men ( $\chi^2=7,7$ ;  $p<0,01$ ), diabetes mellitus in 40,2% women and 26,3% men ( $\chi^2=4,2$ ;  $p<0,01$ ), increase serum lipids in 43,0% women and 26,3% men ( $\chi^2=0,001$ ;  $p>0,05$ ), cigarette smoking in 13,9% women and 37,5% men ( $\chi^2=19,0$ ;  $p<0,01$ ). Women with recovered from acute myocardial infarction in regard to men are older, have more frequently arterial hypertension and diabetes mellitus, are less smokers and are significantly less exposed to revascularization myocardi. In the period died 36/72 (50,0%) women and 72/152 (47,4%) men. Statistical analysis showed there is no significant difference in mortality between women and men ( $\chi^2=0,14$ ;  $p>0,05$ ).

In the investigated group patients women and men with the acute myocardial infarction statistically significant was not proved.

## Literatura

1. Krotin M, Vasiljević Z, Mickovski Katalina N et al. *Akutni koronarni sindrom u populaciji žena u Srbiji - analiza podataka kliničkog registra za 2003. godinu*. Kardiološki kontinuum, Balneoclimatologia, Niška Banja, 2005;29(1):155-166.
2. Janković R, Đorđević-Radojković D, Apostolović S, et al. *Primena trombolitičke terapije u žena - naša iskustva*. Lečenje kardiovaskularnih bolesti. Balneoclimatologia, Niška Banja, 2001;25(1):43-47.
3. Apostolović S, Janković R, Pavlović M et al. *Prezentacija akutnog koronarnog sindroma u žena*. Kardiološki kontinuum, Balneoclimatologia, Niška Banja, 2005;29(2):93-100.
4. Glasser R, Herrmann HC, Murphy SA, et al. *Benefit of an early invasive management strategy in women with acute coronary syndromes*. JAMA, 2002;288:31-61.
5. Momčilov Popin T, Stojšić Đ, Cikoš J et al. *Terapija hiperholesterolemije statinima u mladih žena sa koronarnom bolešću*. Lečenje kardiovaskularnih bolesti. Balneoclimatologia, Niška Banja, 2005;29(1):97-101.
6. Lović B, Stanković A. *Uticaj estrogena na markere kardiovaskularnog rizika*. Prevencija kardiovaskularnih bolesti, Balneoclimatologia, Niška Banja, 1999;23(1):119-127.
7. Beljić T. *Prednosti i rizici supstitucije hormona u postmenopauzi*. Srp arh, celok lek, 1996;124(5-6):143-146.
8. Janković R, Đorđević-Radojković D, Apostolović S et al. *Učestalost invazivnih dijagnostičkih i terapijskih procedura u pacijentima sa preležanim infarktom miokarda u zavisnosti od pola*. Akutni koronarni sindromi, Balneoclimatologia, Niška Banja, 2003;27(2):83-88.
9. Jončić B, Mitić V, Đorđević D, et al. *Razlike u akutnom infarktu miokarda među polovima*. Kardiologija, XIII kongres kardiologa Jugoslavije, Zbornik sažetaka, 2001;p99.
10. Perišić Z, Karanović N, Šalinger S, et al. *Parametri mortaliteta u akutnom infarktu miokarda*. Kardiologija, XIII kongres kardiologa Jugoslavije, Zbornik sažetaka, 2001;p100.
11. Medić-Zamlakar M, Lalić K. *Priručnik za dijagnostiku i lečenje lipidskih poremećaja*. Reprograf, Beograd, 2004.
12. Sokolow M, McIlroy. *Klinička kardiologija*. Savremena administracija, Beograd, 1989.
13. ILIB international lipid information bureau, New York, USA, 2003.
14. Barrett-Connor E, Bush T et al. *Estrogen and Coronary Heart Disease in Women*. JAMA, 1991, 265(14):1861:1867.
15. Heyden S. *The Influence of Hormones on Lipoproteins*. In: Preventive Cardiology. Boehringer Mannheim GmbH, Mannheim, 1992;38-43.
16. Vaccarino V, Parsons L, Every NR, et al. *Sex-based differences in early mortality after myocardial infarction*. N Engl J Med, 1999;341:226-232.
17. Vučković M, Ilić-Čupić V, Đurđević P, et al. *Karakteristike ženske populacije lečene od akutnog infarkta miokarda*. Kardiologija, XIII kongres kardiologa Jugoslavije, Zbornik sažetaka, 2001;p99.
18. Popović A, Perović Lj, Rabrenović M, et al. *Akutni infarkt miokarda kod žena - starosna dob, faktori rizika i lokalizacija*. Kardiologija, XIII kongres kardiologa Jugoslavije, Zbornik sažetaka, 2001;p 99.
19. Momčilov-Popin T, Stojšić Đ, Benc D et al. *Akutni koronarni sindrom kod mladih žena*. Akutni koronarni sindromi, Balneoclimatologia, 2003;27(2):43-49.
20. Jončić B, Nešić D. *Akutni koronarni sindrom kod žena*. Akutni koronarni sindromi, Balneoclimatologia, 2003;27(1):173-184.
21. Heyden S. *Lipid and Lipoprotein Abnormalities in Diabetic Patients*. In: Preventive Cardiology, Boehringer Mannheim GmbH, Mannheim, 1992;p54-68.
22. Ilić M, Vlajinac H, Marinković J, et al. *Makrovasculna bolest kod dijabetičara - diskriminaciona analiza faktora rizika*. Srp arh cel lek, 119(7-8):205-207.
23. Abbot BD, Donahue Bp, Kannel WB, et al. *The impact of diabetes on survival following myocardial infarction in men vs women*. JAMA, 1988, 260, 3456:217-215.
24. Beljić T, Tatović-Babić D, Babić D, et al. *Uporedni efekat supstitucije estrogenim hormonima na nivo lipida i funkciju leve komore srca postmenopauzalnih žena pušača i nepušača*. Praxis medica, 2003;31(1-2):37-41.
25. Dauglas P. *Coronary Artery Disease in women*. In: Braunwald Heart disease, 6th edition, Philadelphia, London, Toronto, 2001;2038-2051.
26. Spasić-Pajić. *Pušenje, kardiovaskularna oboljenja i mogućnosti prevencije*. Prevencija kardiovaskularnih bolesti, Balneoclimatologia, 1999; 23(1):105-111.
27. Puletti M, Testa MG, Cusmano E, et al. *La prognosi a distanza dell' infarto miocardico nel sesso femminile*. Il Cuore, 1987;4:535-541.