

Η Στεφανιαία Νόσος στις Γυναίκες

ΤΣΟΥΓΚΟΣ ΗΛΙΑΣ MD PhD

Διευθυντής Β' Καρδιολογικής Κλινικής & Κέντρου Γυναικείων Καρδιαγγειακών Νοσημάτων
Ερρίκος Ντυνάν Hospital Center

Για αρκετές δεκαετίες υπήρξε η πεποίθηση ότι οι γυναίκες δεν εμφάνιζαν παρά σπάνια στεφανιαία νόσο και μόνο κατ' εξαίρεση υπήρχαν γυναίκες που είχαν υποστεί καρδιακή ανακοπή. Σήμερα αναγνωρίζεται ότι αυτή η πεποίθηση δεν είναι αληθής, καθώς οι καρδιακές παθήσεις είναι η πρώτη αιτία θανάτου στις γυναίκες, ανεξάρτητα από τη φυλή και την εθνικότητα· εμφανίζεται επίσης ακόμη και στις νεότερες ηλικίες, σε αντίθεση με αυτό που πιστεύουν οι περισσότεροι, και ο κίνδυνος αυξάνεται στη μέση ηλικία. Ως επί το πλείστον, τα δύο τρίτα των γυναικών που έχουν υποστεί καρδιακή προσβολή δεν αναρρώνουν ποτέ πλήρως.¹ Το 2006, 315.000 Αμερικανίδες πέθαναν από καρδιακή νόσο, σε αντίθεση με τους θανάτους από εγκεφαλικό επεισόδιο που ανέρχονταν στους 82.000 και από καρκίνο του μαστού που ανέρχονταν στους 41.000.¹ Στην Ελλάδα σύμφωνα με πρόσφατη μελέτη (Attica) οι καρδιαγγειακές παθήσεις είναι πλέον η κύρια αιτία θανάτου στις γυναίκες μετά την εμμηνοπαυση και ευθύνονται για το 55% του συνόλου των θανάτων από έμφραγμα ή αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο.² Σε γενικές γραμμές οι γυναίκες βιώνουν τον ίδιο σύγχρονο τρόπο ζωής με τους άνδρες δηλαδή καταναλώνουν περίσσεια λίπους και υδατανθράκων, δεν ασκούνται τακτικά και δεν έχουν αρκετό χρόνο για ξεκούραση. Αυτή η κατάσταση οδηγεί σε αύξηση του βάρους, δυσλιπιδαιμία, αρτηριακή υπέρταση, εξασθενημένη ανοχή στη γλυκόζη και διαβήτη. Το πιο σημαντικό είναι ότι το κάπνισμα αυξάνεται μεταξύ των γυναικών. Είναι γνωστό ότι ο διαβήτης και το κάπνισμα είναι ισχυροί προδιαθεσικοί παράγοντες για την δημιουργία στεφανιαίων επεισοδίων και στα δύο φύλα, αλλά ο κίνδυνος είναι δύο έως τέσσερις φορές μεγαλύτερος στις γυναίκες.³ Ο διαβήτης στις γυναίκες συχνά συνδέεται με το έμφραγμα του μυοκαρδίου, την καρδιακή ανεπάρκεια και το θάνατο.³ Κατά το παρελθόν, οι γυναίκες απουσίαζαν ή υπήρχε μικρή αντιπροσώπευσή τους στις προληπτικές και ερευνητικές μελέτες. Επίσης υπάρχουν αυξανόμενες ενδείξεις ότι οι γυναίκες υπο-αξιολογούνται και υπο-θεραπεύονται για τον πόνο στο στήθος συγκριτικά με τους άνδρες. Τα οξέα στεφανιαία επεισόδια συμβαίνουν σε γυναίκες, που είναι γενικά μεγαλύτερες σε ηλικία, έχουν πολλαπλούς παράγοντες κινδύνου, συνυπάρχουσες ασθένειες και το ποσοστό του ενδονοσοκομειακού θανάτου είναι πάντα σημαντικά μεγαλύτερο από ό, τι στους άνδρες, ακόμη και μετά την επαναιμάτωση.³ Τα συμπτώματα, οι διαγνωστικές διαδικασίες και η πρόγνωση της στεφανιαίας νόσου διαφέρουν στις γυναίκες και στους άνδρες. Αυτές οι διαφορές θα συζητηθούν στην παρούσα ανασκόπηση.

Λέξεις Ευρητηρίου:

Γυναίκες, Στεφανιαία νόσος, Διάγνωση, Πρόγνωση, Ορμονική θεραπεία

Τσούγκος Ηλίας, MD, PhD

Διευθυντής Καρδιολογικής Κλινικής

Διεύθυνση Επικοινωνίας:

Μεσογείων 107, Αθήνα
Τηλ.: 210 6979272,
Κιν.: 6981049098
Email: etsougos@dunant.gr

Πόνος στο στήθος στις γυναίκες

Ο πόνος στο στήθος έχει επανειλημμένα υποτιμηθεί στις γυναίκες λόγω των απογοητευτικών αποτελεσμάτων των αξιολογήσεων αυτού του συμπτώματος στο παρελθόν. Στη μελέτη CASS το 30% των γυναικών με τυπική σπηθάγχη και το 64%

αυτών με άτυπη σπηθάγχη είχαν φυσιολογικές στεφανιαίες αγγειογραφίες, αλλά αυτό παρατηρήθηκε μόνο στο 7% και στο 34% των ανδρών, αντιστοίχως.⁴ Το Σύνδρομο X που ορίζεται ως τα συμπτώματα και τα σημεία μυοκαρδιακής ισχαιμίας με φυσιολογική στεφανιογραφία,⁵ κυριαρχεί στις γυναίκες, αλλά το σύνδρομο αυτό μπορεί να αντιπροσωπεύει μικροαγγειακή νόσο ή δυσλειτουργία του ενδοθηλίου, τα οποία είναι πιο συχνά στις γυναίκες. Πρόσφατα δεδομένα από το WISE (Women's Ischemia Syndrome Evaluation) και το WTH (Women Take Heart) έδειξαν ότι τα ποσοστά καρδιαγγειακών συμβαμάτων ήταν υψηλότερα στις γυναίκες που εμφάνιζαν συμπτώματα μη αποφρακτικής στεφανιαίας νόσου σε σύγκριση με εκείνες που εμφάνιζαν φυσιολογικά στεφανιαία αγγεία. Από την άλλη πλευρά, γυναίκες συμπτωματικές με φυσιολογικά στεφανιαία αγγεία είχαν σχεδόν τρεις φορές υψηλότερα ποσοστά συμβαμάτων σε σύγκριση με τις ασυμπτωματικές.⁶ Αυτά τα στοιχεία δείχνουν ότι στις γυναίκες, όπως και στους άνδρες, ο πόνος στο στήθος συμβατός με σπηθάγχη αξίζει προσεκτική εκτίμηση.

Σιωπηρή ισχαιμία του μυοκαρδίου στις γυναίκες

Η σιωπηρή ισχαιμία είναι η αντικειμενική απόδειξη ισχαιμίας του μυοκαρδίου απουσία σπηθάγχης ή ισοδύναμου σπηθάγχης και θεωρείται πιο διαδεδομένη στους άνδρες παρά στις γυναίκες. Στην μελέτη ACIP (Asymptomatic Cardiac Ischemia Pilot), η διάγνωση της σιωπηρής ισχαιμίας ήταν δύσκολη στις γυναίκες επειδή η δοκιμασία κοπώσεως απέτυχε να αποδείξει ισχαιμία στις καθημερινές δραστηριότητες και οι γυναίκες με θετική δοκιμασία κόπωσης δεν είχαν σημαντικές αποφρακτικές βλάβες. Για το λόγο αυτό, οι γυναίκες αντιπροσώπευαν μόνο το 25% του υπό μελέτη πληθυσμού.⁷ Οι ασθενείς και των δύο φύλων με σιωπηρή ισχαιμία του μυοκαρδίου συνήθως έχουν σοβαρή και εκτεταμένη στεφανιαία νόσο και δυσμενή πρόγνωση.⁹ Ωστόσο, εντελώς ασυμπτωματικές γυναίκες εξακολουθούν να θεωρούνται χαμηλού κινδύνου για στεφανιαία νόσο εκτός εάν έχουν διαβήτη ή περιφερική αρτηριακή νόσο.¹⁰

Μη επεμβατική διάγνωση της ισχαιμίας στις γυναίκες

Η δοκιμασία κοπώσεως είναι η περισσότερο χρησιμοποιούμενη μη επεμβατική εξέταση για την εκτίμηση

της μυοκαρδιακής ισχαιμίας. Ωστόσο, οι ηλεκροκαρδιογραφικές διαταραχές στις γυναίκες κατά τη διάρκεια της κοπώσεως θεωρούνται χαμηλής ακρίβειας (ευαισθησία/ειδικότητα=70%) και οφείλεται εν μέρει στην αύξηση του ποσοστού των ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων.¹⁰ Διάφοροι παράγοντες που μπορούν να επηρεάσουν τα αποτελέσματα κατά την εξέταση των γυναικών είναι: ο χαμηλός επιπολασμός των σημαντικών βλαβών στα στεφανιαία αγγεία, η υψηλή συχνότητα εμφάνισης νόσου ενός αγγείου, η μικροαγγειακή νόσος και ο αγγειακός σπασμός, η περιορισμένη ανοχή στην άσκηση, οι παρεμβολές από τους μαστούς και οι ορμονικές επιδράσεις οι οποίες μιμούνται τη δακτυλίτιδα σαν ψευδώς θετικές αποκρίσεις. Κάποιοι από τους ανατομικούς παράγοντες είναι, το μικρό μέγεθος των στεφανιαίων αρτηριών, το μικρό μέγεθος της αριστερής κοιλίας και μεταβολικές, αιμοδυναμικές επιδράσεις, όπως η μικρή αύξηση του κλάσματος εξώθησης της αριστερής κοιλίας και η απελευθέρωση κατεχολαμινών.¹¹ Πολλοί ερευνητές έχουν προσαθήσει να βελτιώσουν τη διαγνωστική ακρίβεια της δοκιμασίας κοπώσεως στις γυναίκες με τη δημιουργία νέων μεταβλητών όπως του Duke Treadmill Score¹² χωρίς όμως να βρίσκει ευρεία αποδοχή στην κλινική πράξη. Οι δοκιμασίες κοπώσεως υπό φαρμακευτική αγωγή, προτιμούνται σήμερα σαν αρχικές στρατηγικές σε γυναίκες με παράγοντες υψηλού κινδύνου. Ωστόσο, η δοκιμασία κοπώσεως έχει υψηλή αρνητική προγνωστική αξία σε γυναίκες χαμηλού κινδύνου.¹⁰ Σύμφωνα με το American Heart Association, οι γυναίκες θεωρούνται ότι βρίσκονται σε μέτριο ή υψηλό κίνδυνο για στεφανιαία νόσο αν έχουν τυπική ή μη σπηθάγχη και είναι άνω των 50 ετών, ή είναι κάτω των 50 ετών, αλλά έχουν τυπική σπηθάγχη. Οι ασυμπτωματικές γυναίκες σε οποιαδήποτε ηλικία θεωρούνται χαμηλού κινδύνου, εκτός αν έχουν¹⁰ διαβήτη ή περιφερική αρτηριοπάθεια.

Απεικόνιση μυοκαρδιακής αιμάτωσης

Η Καρδιαγγειακή απεικόνιση διενεργείται συνήθως με σπινθηρογράφημα του μυοκαρδίου ή δυναμικό ηχοκαρδιογράφημα. Η απεικόνιση αιμάτωσης με δοκιμασία κοπώσεως ή δοκιμασία υπό φαρμακευτική αγωγή έχουν προσφέρει σημαντικές πληροφορίες σχετικά με τη κατηγοριοποίηση του κινδύνου των ανδρών και των γυναικών. Ωστόσο, αυτή η τεχνική στις γυναίκες έχει κάποιους περιορισμούς οι οποίοι οφείλονται στην εξασθένηση της μυοκαρδιακής δραστηριότητας που προκαλείται λόγω των μαστών και του μικρότερου μεγέθους της γυναικείας καρ-

διάς. Τα προβλήματα αυτά αντιμετωπίζονται ως επί το πλείστον με σπινθηρογράφημα TI-201 αλλά έχει σχεδόν εξαλειφθεί με τη χρήση των 99m-Tc-sestamibi.¹⁰ Οι Taillefer κ.α.¹³ ανέφεραν ότι η ειδικότητα για την ανίχνευση βλαβών των στεφανιαίων αγγείων > 70% ήταν 67,2% για το TI-201, 84,4% για το Tc-99m sestamibi SPECT αιμάτωσης και 92,2% για το Tc-99m sestamibi-gated SPECT. Από την άλλη πλευρά, το TI-201 και το Tc-99m sestamibi είχαν παρόμοια ευαισθησία στην ανίχνευση της ισχαιμίας.¹³ Οι Santana-Boado κ.α.¹⁴ ανέλυσαν 702 διαδοχικούς ασθενείς άνδρες και γυναίκες, (44%) που υποβλήθηκαν σε σπινθηρογράφημα μυοκαρδίου με Tc 99m-sestamibi. Καταγράφηκε ότι η ευαισθησία της μεθόδου στις γυναίκες ήταν σημαντικά χαμηλότερη από ό, τι στους άνδρες (85% έναντι 93%, αντίστοιχα), ενώ η ειδικότητα ήταν παρόμοια (91% έναντι 96% αντίστοιχα) για εκείνους που υποβλήθηκαν σε στεφανιογραφία. Μετά την διόρθωση για τους ασθενείς χωρίς στεφανιογραφία, η ευαισθησία και η ειδικότητα δεν ήταν σημαντικά διαφορετική σε άνδρες και γυναίκες και οι συγγραφείς πρότειναν ότι η διαγνωστική ακρίβεια του Tc 99m-sestamibi ήταν συνολικά ικανοποιητική.¹⁴ Οι Berman κ.α.¹⁵ ανέφεραν σχετικές προγνωστικές πληροφορίες για την αιμάτωση του μυοκαρδίου με SPECT αδενοσίνης. Παρακολουθούσαν 2.656 γυναίκες και 2.677 άνδρες άνω των 27,0 ± 8,8 μήνες και παρατηρήθηκαν ετήσια ποσοστά θανάτου από 5,5% και 7,0%, αντίστοιχα, σε άνδρες και γυναίκες με σοβαρά ασυνήθη ευρήματα. Σε διαβητικές γυναίκες, ο προβλεπόμενος ρυθμός του καρδιακού θανάτου με σοβαρή μη φυσιολογική MRI ήταν 8,5%, το οποίο είναι σημαντικά υψηλότερο από το 6,0% της προβλεπόμενης θνησιμότητας για τους διαβητικούς άνδρες με σοβαρές ανωμαλίες στην απεικόνιση. Μεταξύ των μη-διαβητικών, η προβλεπόμενη επιβίωση ήταν παρόμοια σε άνδρες και γυναίκες.¹⁵ Η απεικόνιση υπό φαρμακευτική αγωγή ενδείκνυται σε ασθενείς με μικρή ανοχή στην άσκηση, όπως οι ηλικιωμένες γυναίκες, οι παχύσαρκοι ασθενείς, ασθενείς με απόφραξη αριστερού σκέλους και καθώς και σε διαβητικές γυναίκες.

Το Stress Echo παρέχει πολύτιμες πληροφορίες σχετικά με την λειτουργικότητα της αριστερής κοιλίας κατά την διάρκεια της φόρτισης με δοβουταμίνη. Το Stress Echo μπορεί να πραγματοποιείται σε κυλιόμενο τάπητα, ποδήλατο ή φαρμακευτικά (διπυριδαμόλη/αδενοσίνη) ή (δοβουταμίνη-ατροπίνη). Οι Marwick κ.α.¹⁶ συνέκριναν τα αποτελέσματα της δοκιμασίας κοπώσεως με η χωρίς θάλιο έναντι του Stress Echo. Στις γυναίκες η ευαισθησία των δύο μεθόδων ήταν παρόμοια, 77% και 81%, αντίστοιχα, αλλά η ειδικότητα και η ακρίβεια του Stress Echo ήταν σημαντικά υψηλότερη.¹⁶⁻¹⁷ Από την άλλη πλευ-

ρά, σύμφωνα με την μελέτη από τους Διονυσόπουλο κ.α.,¹⁸ το Stress Echo με δοβουταμίνη, έχει επιδείξει μεγάλη ευαισθησία και ακρίβεια σε άνδρες και γυναίκες: 96%-88% και 90%-86%, αντίστοιχα. Η δοβουταμίνη είναι πιο συχνά χρησιμοποιούμενη ουσία στις δυναμικές δοκιμασίες.¹⁰ Οι Tsutsui κ.α.¹⁹ ανέφεραν ότι υπάρχουν διαφορές μεταξύ των δυο φύλων, στην χρονότροπη και ινότροπη απάντησή τους κατά τη διάρκεια του Stress Echo με δοβουταμίνη όταν δεν έχουν υποβληθεί σε θεραπεία με βήτα-αναστολείς ή αναστολείς ασβεστίου. Η απάντηση του καρδιακού ρυθμού ήταν υψηλότερη στις γυναίκες από ότι στους άνδρες, η διάρκεια της δοκιμασίας ήταν μικρότερη στις γυναίκες και οι συνολικές δόσεις της δοβουταμίνης που χρησιμοποιήθηκαν κατά τη διάρκεια των δοκιμασιών ήταν χαμηλότερες στις γυναίκες χωρίς να παρατηρηθούν σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες.

Απεικόνιση αιμάτωσης ή ηχωκαρδιογραφία στις γυναίκες;

Οι Shaw κ.α.²⁰ πρόσφατα συνέκριναν την προγνωστική αξία του Stress Echo σε σχέση με την SPECT απεικόνιση. Οι συγγραφείς ανέλυσαν στοιχεία για 7.397 γυναίκες που υποβλήθηκαν σε Stress Echo και 13.039 γυναίκες που υποβλήθηκαν σε SPECT απεικόνιση και κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι και οι δύο μέθοδοι έχουν παρόμοια προγνωστική αξία τόσο στην ανάδειξη της ισχαιμίας όσο και στην εκτίμηση του καρδιακού θανάτου ή του μη θανατηφόρου εμφράγματος του μυοκαρδίου.²⁰ Η στεφανιογραφία ενδείκνυται όταν τα τεστ απεικόνισης ανιχνεύσουν ισχαιμία σε γυναίκες με μέτριο ή υψηλό κίνδυνο.

Έμφραγμα του μυοκαρδίου σε γυναίκες

Το έμφραγμα του μυοκαρδίου στις γυναίκες αξίζει ιδιαίτερης προσοχής διότι οι γυναίκες έχουν χειρότερη ενδονοσοκομειακή και μακροπρόθεσμη πρόγνωση από τους άνδρες. Είναι γενικά αποδεκτό ότι οι γυναίκες έχουν δύο φορές υψηλότερη θνησιμότητα μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου σε σχέση με τους άνδρες.³ Στην προ-θρομβολυτική εποχή, η θνησιμότητα εντός 30 ημερών ήταν 28% μεταξύ των γυναικών και 16% μεταξύ των ανδρών και τα ποσοστά επανεμφάνισης ισχαιμίας ήταν τρεις φορές υψηλότερα στις γυναίκες από ότι στους άνδρες.²¹ Τα υψηλότερα ποσοστά θνησιμότητας σημειώθηκαν σε ηλικιωμένους με πρόσθιο έμφραγμα του μυο-

καρδίου σε αναλογία 2:1 σε γυναίκες και άνδρες.³ Η θρομβολυτική θεραπεία μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου μειώνει δραματικά τα ποσοστά θνησιμότητας αλλά οι γυναίκες εξακολουθούν να πεθαίνουν δύο φορές συχνότερα από τους άνδρες. Η μελέτη Global Utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogen Activator for Occluded Coronary Arteries (GUSTO-I)²² ανέλυσε τη θνησιμότητα και τα κλινικά και αγγειογραφικά χαρακτηριστικά σε 543 γυναίκες και 1887 άνδρες. Το ποσοστό θνησιμότητας εντός 30 ημερών μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου ήταν 13,1% στις γυναίκες, το οποίο είναι σημαντικά υψηλότερο από το 4,8% ποσοστό που είναι για τους άνδρες. Το ποσοστό θνησιμότητας των γυναικών με έμφραγμα ήταν 11,5% έναντι 3,8% στους άνδρες, ενώ το ποσοστό θνησιμότητας των γυναικών με αποφραγμένες στεφανιαίες αρτηρίες ήταν 19% έναντι 5,4% στους άνδρες.²² Οι γυναίκες που μπήκαν στη GUSTO-I ήταν αρκετά μεγαλύτερες από ό,τι οι άνδρες και είχαν υπέρταση, διαβήτη και υπερχοληστερολαιμία. Μετά από προσαρμογή της ηλικίας, των κλινικών και αγγειογραφικών μεταβλητών, το φύλο παρέμεινε ανεξάρτητος προγνωστικός δείκτης θνησιμότητας εντός 30 ημερών.²²

Το 1998, με μια έκθεση της Third International Study of Infarct Survival (ISIS-3)²³ οδήγησε σε διαφορετικά συμπεράσματα. Δεδομένα λήφθηκαν από 9600 γυναίκες και 26480 άνδρες με έμφραγμα του μυοκαρδίου και αναφέρθηκαν ποσοστά θνησιμότητας εντός 35 ημερών 14,8% και 9,1%, αντίστοιχα. Το ποσοστό θνησιμότητας ήταν σημαντικά υψηλότερο στις γυναίκες, ωστόσο, όταν οι γυναίκες και οι άνδρες συγκρίθηκαν εντός τριών παρόμοιου μεγέθους ομάδων (<60, 60-69, και >70 ετών), οι διαφορές του ποσοστού θνησιμότητας μειώθηκαν με τη μείωση της ηλικίας.²³ Αν και η πρόωρη θνησιμότητα ήταν περίπου διπλάσια στις γυναίκες από ότι στους άνδρες, μετά την προσαρμογή στην ηλικία και τους άλλους προγνωστικούς παράγοντες, το φύλο είχε πολύ μικρή ανεξάρτητη επίδραση στην πρόωρη θνησιμότητα μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου.²³ Το επόμενο έτος, οι Vaccarino κ.α.²⁴ ανέλυσαν στοιχεία για 384,878 ασθενείς (155.565 γυναίκες) που εγγράφονται στο Registry of Myocardial Infarction (NRM) μεταξύ Ιουνίου 1984 και Ιανουαρίου 1998. Το συνολικό ποσοστό θνησιμότητας κατά τη διάρκεια της νοσηλείας ήταν 16,7% για τις γυναίκες και 11,1% για τους άνδρες. Οι διαφορές με βάση το φύλο σε ποσοστά ποικίλουν ανάλογα με την ηλικία των ασθενών κάτω των 50 ετών. Το ποσοστό θνησιμότητας των γυναικών ήταν πάνω από το διπλάσιο από ότι για τους άνδρες. Η διαφορά μειώθηκε όσο αυξανόταν η ηλικία και δεν ήταν πλέον σημαντική μετά την ηλικία των 74,24. Το 2001, οι MacIntyre κ.α.²⁵ ανέφεραν στοιχεία σχετικά με όλες τις Εθνι-

κές Υπηρεσίες Υγείας για τις εισαγωγές σε νοσοκομεία της Σκωτίας. Μεταξύ των 201.114 ασθενών (87833 γυναίκες) που εισήχθησαν μεταξύ του 1986 και του 1995, οι διαφορές με βάση το φύλο στην επιβίωση ποικίλει ανάλογα με την ηλικία. Οι νεότερες γυναίκες (κάτω των 55 ετών) έχουν ένα σημαντικά υψηλότερο ποσοστό θνησιμότητας εντός 30 ημερών (6,5%) σε σύγκριση με τους άνδρες ίδιας ηλικίας (4,8%). Με την αύξηση της ηλικίας η θνησιμότητα εντός 30 ημερών έχει αντιστραφεί υπέρ των γυναικών ηλικίας άνω των 75 ετών.²⁵

Οι Conti κ.α.⁶ ανέλυσαν 236 διαδοχικούς νεαρούς ασθενείς (54 γυναίκες) με οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, ηλικίας 27 έως 45 ετών και παρατηρήθηκε ότι το ποσοστό εμφραγμάτων ήταν τρεις φορές υψηλότερο στις γυναίκες από ό,τι στους άνδρες κατά τη διάρκεια της νοσηλείας. Το ποσοστό θνησιμότητας δεν διέφερε σημαντικά, αλλά ήταν υψηλότερο στις γυναίκες (5,5%) από ότι στους άνδρες (3,3%). Πρόσφατα, στην Acute Myocardial Infarction in Switzerland (AMIS) Plus Registry²⁷ εξετάστηκαν 5.633 γυναίκες και 14.657 άνδρες με οξεία στεφανιαία σύνδρομο και το 60% είχαν ανάσπαση του ST. Το ποσοστό θνησιμότητας ήταν 13,0% στις γυναίκες με STEMI-ACS και 7,5% στις γυναίκες με NSTEMI-ACS. Τα ποσοστά αυτά ήταν σημαντικά υψηλότερα από τα αντίστοιχα ποσοστά θνησιμότητας στους άνδρες, 7,2% και 4,9%.²⁷ Οι διαφορές των δύο φύλων στην ενδονοσοκομειακή θνησιμότητα ως επί το πλείστον οφείλεται στη νεαρή ηλικία των ασθενών. Η ενδονοσοκομειακή θνησιμότητα, σύμφωνα με την ηλικιακή ομάδα έδειξε ότι περισσότερες γυναίκες από ότι οι άνδρες έχασαν τη ζωή τους μόνο μεταξύ της ηλικιακής ομάδας κάτω των 50 ετών. Τα ευρήματα αυτά αμφισβητούν τη γενική πεποίθηση ότι η ηλικία, αλλά όχι το φύλο είναι υπεύθυνη για την αυξημένη θνησιμότητα των γυναικών μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου.

Γιατί οι νέες γυναίκες έχουν δυσμενή αποτελέσματα μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου;

Αυτό το ερώτημα μένει να απαντηθεί με μελλοντικές μελέτες. Σήμερα γνωρίζουμε ότι στις νέες γυναίκες με στεφανιαία νόσο παρακάμπτεται η προστατευτική δράση των οιστρογόνων²⁴ και αυτό διότι αυτές οι γυναίκες εμφανίζουν υπερπηκτικότητα στο αίμα, σπασμό των στεφανιαίων αγγείων ή μικροαγγειακή νόσο. Η αθηρωματική πλάκα και οι εξελκωμένες βλάβες κυριαρχούν στις νεαρές γυναίκες που πεθαίνουν αιφνιδώς ενώ γυναίκες μεγαλύτερης ηλικίας παρουσιάζουν ρήξη πλακών. Επίσης, οι νέες

γυναίκες έχουν μικρότερες στενώσεις των στεφανιαίων αγγείων σε σχέση με τις ηλικιωμένες γυναίκες και άνδρες.²⁴ Η πλήρης αιτιολόγηση της δυσμενούς πρόγνωσης των νεαρών γυναικών με έμφραγμα του μυοκαρδίου απέχει από την διαλεύκανση.

Επαναιμάτωση μυοκαρδίου σε γυναίκες

Η θνησιμότητα μετά από αορτοστεφανιαία παράκαμψη (CABG) έχει αναφερθεί ως διπλάσια στις γυναίκες σε σχέση με τους άνδρες.³ Η αύξηση έχει αποδοθεί σε ανατομικές και κλινικές διαφορές. Οι γυναίκες είναι γενικά μεγαλύτερης ηλικίας, μικρόσωμες και με μικρότερα στεφανιαία αγγεία και έχουν υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης των παραγόντων κινδύνου, όπως ο διαβήτης η υπέρταση και η συστηματική υπερχοληστερολαιμία. Το 1993, οι Rahimtoola κ.α.²⁸ δημοσίευσαν τα αποτελέσματα των CABG για 1.979 γυναίκες και 6.927 άνδρες. Η θνησιμότητα βρέθηκε να είναι 2,7% για τις γυναίκες και 1,9% για τους άνδρες. Οι γυναίκες είχαν χαμηλότερη μακροπρόθεσμη επιβίωση σε σύγκριση με τους άνδρες σε παρακολούθησης 15 έως 18 ετών. Όταν όλοι οι παράγοντες κινδύνου και τα χαρακτηριστικά των ασθενών λήφθηκαν υπόψη οι παράγοντες για μικρότερη επιβίωση θεωρήκαν η ηλικία, οι προηγούμενες CABG, προηγούμενα έμφραγμα του μυοκαρδίου και ο διαβήτης, αλλά όχι το φύλο.²⁸

Οι Vaccarino κ.α.²⁹ μελέτησαν 51.187 ασθενείς (15.178 γυναίκες). Σε όλες τις ηλικιακές ομάδες, οι γυναίκες είχαν λιγότερο σοβαρή στεφανιαία νόσο και υψηλότερο κλάσμα εξώθησης σε σύγκριση με τους άνδρες. Σε νεότερη κατηγορία ηλικίας (<50 ετών), το ποσοστό θνησιμότητας εντός του νοσοκομείου ήταν τρεις φορές υψηλότερη στις γυναίκες σε σύγκριση με τους άνδρες (3,4% έναντι 1,1%). Μεταξύ των ασθενών ηλικίας 50-69 ετών, οι γυναίκες είχαν 2,4 φορές περισσότερες πιθανότητες να πεθάνουν σε σύγκριση με τους άνδρες (2,6% έναντι 1,1%). Οι διαφορές με βάση το φύλο μειώθηκαν με την αύξηση της ηλικίας.²⁹ Όταν οι διαφορές μεταξύ των φύλων στη θνησιμότητα αναλύθηκαν τα ευρήματα ήταν παρόμοια με αυτά από έμφραγμα του μυοκαρδίου. Πιο πρόσφατα, οι Humphries κ.α.³⁰ ανέφεραν στοιχεία από την BritishColumbiaCardiacRegistry παρουσιάζοντας σημαντική βελτίωση σε βραχυχρόνια θνησιμότητα σε γυναίκες που υποβάλλονται σε αορτοστεφανιαία παράκαμψη από το 1991 έως το 2004. Οι συγγραφείς ανέλυσαν 20229 άνδρες και 4983 γυναίκες και παρατήρησαν ότι η θνησιμότητα εντός 30 ημερών μειώθηκε σημαντικά στους άνδρες (2,4% έως 1,9%) και στις γυναίκες (5,6% έως 1,9%) κατά την 14 ετή διάρκεια της μελέτης. Η θνη-

σιμότητα εντός 30 ημερών ήταν 2,0% στους άνδρες και 3,6% στις γυναίκες, και η μεγαλύτερη διαφορά παρατηρήθηκε στην ηλικιακή ομάδα <50 χρόνων.³⁰ Δεν υπάρχει οριστική εξήγηση για αυτά τα αποκλίνοντα αποτελέσματα. Εκτός από τους γενετικούς και αγγειακούς μηχανισμούς που έχουν συζητηθεί παραπάνω, η στεφανιαία νόσος δεν είναι πολύ συχνή σε γυναίκες κάτω των 50 χρόνων. Είναι πιθανό ότι μόνο οι πιο σοβαρές περιπτώσεις αναγνωρίζονται και γίνεται αορτοστεφανιαία παράκαμψη.²⁹ Από την άλλη πλευρά, οι Puskas κ.α.³¹ στην επανεξέταση των δεδομένων για 42.477 συνεχόμενους ασθενείς (11.785 γυναίκες) που υποβλήθηκαν σε CABG σε 63 κέντρα της Βόρειας Αμερικής κατά τη διάρκεια μιας περιόδου δύο ετών (2004-2005) συνέκριναν την ONCAB με την OPCAB. Μετά από διερεύνηση για τους προεγχειρητικούς παράγοντες κινδύνου, οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με OPCAB είχαν σημαντικά μειωμένο κίνδυνο θανάτου, εγκεφαλικού επεισοδίου, εμφράγματος του μυοκαρδίου και άλλες δυσμενείς συνέπειες σε σύγκριση με εκείνους που έλαβαν θεραπεία με ONCAB. Τα οφέλη ήταν περισσότερο εμφανή σε γυναίκες.³¹ Οι συγγραφείς κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η OPCAB μειώνει τις διαφορές στις κλινικές εκβάσεις μεταξύ των φύλων μετά από στεφανιαία επαναιμάτωση.³¹

Οι διαδερμικές στεφανιαίες επεμβάσεις στις γυναίκες είναι λιγότερο επιτυχής σε σύγκριση με τους άνδρες. Στο National Heart Lung and Blood Institute (NHLBI)³² ερευνητές ανέλυσαν τα αποτελέσματα των διαδερμικών διαφανοσκοπικών στεφανιαίων αγγειοπλαστικών (PTCA) που εκτελέστηκαν κατά την περίοδο 1985/1986 σε 2.136 ασθενείς (546 γυναίκες). Οι γυναίκες ήταν μεγαλύτερες σε ηλικία από ό,τι οι άνδρες, είχαν περισσότερους παράγοντες κινδύνου στεφανιαίας νόσου και χειρότερα συμπτώματα στηθάγχης. Όταν κρίθηκαν επιτυχείς διαδικασίες δεν υπήρξε καμία διαφορά μεταξύ των φύλων, ωστόσο, η ενδονοσοκομειακή θνησιμότητα ήταν σημαντικά υψηλότερη στις γυναίκες σε σύγκριση με τους άνδρες, 2,6% και 0,3%, αντίστοιχα.³² Το ποσοστό θνησιμότητας μεταξύ των γυναικών ηλικίας άνω των 65 ετών ήταν 5,6%, το οποίο είναι δέκα φορές υψηλότερο από αυτό των ανδρών.³² Τα αποτελέσματα αυτά οδήγησαν κάποιους ιατρούς στο συμπέρασμα ότι η αγγειοπλαστική αντενδείκνυται σε γυναίκες ηλικίας 65 ετών και άνω.³³ Αργότερα, μια άλλη έκθεση της NHLBI μεταξύ 1993/1994 κατέδειξε καλύτερα κλινικά αποτελέσματα συμπεριλαμβανομένης της επιβίωσης των γυναικών που υποβλήθηκαν σε PTCA, αν και οι γυναίκες ήταν μεγαλύτερης ηλικίας από εκείνα που αναλύθηκαν το 1985/1986 και είχαν πολλαπλές συνοδές συννοσηρότητες.³⁴

Μια μεταγενέστερη έκθεση της Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI)

ανέλυσε 489 γυναίκες και 1340 άνδρες και δεν έδειξε διαφορές μεταξύ των φύλων στην πρώιμη ή όψιμη θνησιμότητα μετά από PTCA και CABG.³⁵ Τα αποτελέσματα αυτά δεν έχουν επιβεβαιωθεί από άλλους ερευνητές. Οι Vakili κ.α.³⁶ πραγματοποίησαν μια αναδρομική μελέτη όλων των ασθενών που υποβάλλονται σε πρωτογενή αγγειοπλαστική (PTCA) για οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου. Σε 1.044 ασθενείς εκ των οποίων οι 317 ήταν γυναίκες μεγαλύτερης ηλικίας από αυτή των ανδρών και εντοπίστηκαν περισσότεροι παράγοντες κινδύνου. Οι άνδρες υποβλήθηκαν σε θεραπεία, σε μικρότερο χρόνο μετά την έναρξη των συμπτωμάτων (εντός 6 ωρών), σε σύγκριση με τις γυναίκες.³⁶ Στην ανάλυση αυτή, το ποσοστό θνησιμότητας ενδοσοκομειακά ήταν σημαντικά υψηλότερο στις γυναίκες (7,9%) από ό,τι στους άνδρες (2,3%). Μετά από τη διερεύνηση των κλινικών μεταβλητών και των παραγόντων κινδύνου, οι γυναίκες διατήρησαν κίνδυνο ενδοσοκομειακού θανάτου 2,3 φορές υψηλότερο σε σύγκριση με τους άνδρες.³⁶ Οι Watanabe κ.α.³⁷ αναφέρουν ότι κατά τη διάρκεια της περιόδου της μελέτης, 118,548 υποβλήθηκαν σε αγγειοπλαστική με τοποθέτηση stent. Αναλύσεις πραγματοποιήθηκαν ξεχωριστά για τους ασθενείς με και χωρίς οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου.³⁷ Οι γυναίκες είχαν δύο φορές υψηλότερο ποσοστό θνησιμότητας από τους άνδρες, παρά την παρουσία εμφράγματος του μυοκαρδίου. Σε αυτή τη μελέτη, το γυναικείο φύλο ήταν ανεξάρτητος προγνωστικός δείκτης θανάτου.³⁷ Στην πρόσφατη έκθεση της Acute Myocardial Infarction in Switzerland (AMIS) Plus Registry,²⁷ η ενδο-νοσοκομειακή θνητότητα των γυναικών που υποβλήθηκαν σε διαδερμική στεφανιαία επέμβαση ήταν σημαντικά υψηλότερη από εκείνη των ανδρών (4,2% έναντι 3,0%, αντίστοιχα). Αυξημένη τάση θνησιμότητας παρατηρήθηκε μεταξύ των γυναικών κάτω των 50 ετών. Εν ολίγοις, οι γυναίκες εξακολουθούν να έχουν χειρότερη πρόγνωση από τους άνδρες, όταν υποβάλλονται σε διαδικασίες επαναιμάτωσης.

Γιατί υπάρχουν διαφορές μεταξύ των φύλων στα αποτελέσματα των στεφανιαίων καρδιακών νόσων;

Αυτό το ερώτημα, επίσης, πρέπει να απαντηθεί. Οι γυναίκες μπορούν να διαφέρουν από τους άνδρες σε διάφορες πτυχές: α) στο μοριακό επίπεδο, μπορεί να προκύψουν ασθένειες που σχετίζονται με γονιδιακές διαταραχές β) σε διαφορές φυσιολογίας, μπορεί να υπάρχουν λόγω ορμονών, διαφορετική ανταπόκριση σε παράγοντες κινδύνου που προκα-

λούν διαφορετικές μορφές της ασθένειας γ) μπορεί να προκύψει διαφορετική ανταπόκριση σε φαρμακολογικούς παράγοντες, λόγω φαρμακοκινητικών διαφορών, π.χ. διαφορετικός ρυθμός μεταβολισμού, παρενέργειες και κίνδυνοι δ) το επίπεδο της δουλειοργίας μπορεί να εξαρτηθεί από την έκφραση της νόσου ανάλογα με το φύλο. Η στεφανιαία νόσος στις γυναίκες αξίζει περαιτέρω διερεύνησης και είναι μια πρόκληση που πρέπει να αντιμετωπιστεί στον 21ο αιώνα.

Θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης για τον καρδιαγγειακό κίνδυνο

Προηγούμενες επιδημιολογικές μελέτες έχουν δείξει ότι η θεραπεία αντικατάστασης των ορμονών μπορεί να μειώσει τη νοσηρότητα και τη θνησιμότητα από στεφανιαία καρδιακή νόσο στις γυναίκες μετά την εμμηνόπαυση. Ωστόσο, θα μπορούσε να τα αυξηθεί η συχνότητα εμφάνισης του καρκίνου του ενδομητρίου, του καρκίνου του μαστού, του εγκεφαλικού επεισοδίου και της φλεβικής θρομβοεμβολής.³⁸ Το 1995 στη μελέτη του Postmenopausal Estrogen/ Progestin Interventions (PEPI), συμμετείχαν 875 υγιείς μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες ηλικίας 45-64 ετών, οι οποίες δεν είχαν καμία γνωστή αντένδειξη για ορμονοθεραπεία.³⁹ Οι συμμετέχοντες χωρίστηκαν τυχαία σε ίσο αριθμό με τις ακόλουθες ομάδες: 1) εικονικό φάρμακο 2) συζευγμένο οιστρογόνο των ιπποειδών (CEE).³⁹ Μετά από 3 χρόνια παρακολούθησης, τα οιστρογόνα μόνα τους ή σε συνδυασμό με μία προγεστερόνη βελτίωσαν τα επίπεδα των λιποπρωτεϊνών (αυξημένη HDL-C και μειωμένη LDL-C) μείωσαν τα επίπεδα ινωδογόνου χωρίς σημαντικά αποτελέσματα στα επίπεδα της ινσουλίνης και της αρτηριακής υπέρτασης.³⁹ Σε γυναίκες χωρίς υστερεκτομή, το CEE συν cyclic MP είχε την πιο θετική επίδραση στην HDL-C και συνδέθηκε χωρίς μεγάλο κίνδυνο με την υπερπλασία του ενδομητρίου.³⁹ Μετά τη δημοσίευση των ευεργετικών αποτελεσμάτων της PEPI, η Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS)⁴⁰ μια τυχαίοποιημένη κλινική μελέτη διεξήχθη και 2.763 μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες ηλικίας πάνω από 60 ετών (μέση ηλικία 66,7 χρόνια), με διεγνωσμένη στεφανιαία νόσο οι οποίες δεν είχαν υποβληθεί σε υστερεκτομή. Οι γυναίκες χωρίστηκαν τυχαία σε εικονικό φάρμακο ή CEE + MPA. Μετά από 4 χρόνια παρακολούθησης, η θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης δεν μείωσε τα στεφανιαία επεισόδια, αλλά αύξησε το ποσοστό της θρομβοεμβολής και της νόσου της χοληδόχου κύστης.⁴⁰ Με βάση αυτά τα ευρήματα, η θεραπεία

ορμονικής υποκατάστασης δεν συνιστάται για τη δευτερογενή πρόληψη της στεφανιαίας νόσου. Τα αποτελέσματα ήταν απογοητευτικά. Η HERS επικρίθηκε επειδή οι τυχαίοι γυναικείς ήταν μεγάλες σε ηλικία και είχαν προηγούμενη στεφανιαία νόσο. Μια μεταγενέστερη μελέτη, the Women's Health Initiative (WHI),^{41,42} πραγματοποιήθηκε με τη συμμετοχή 27.347 μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών που έπρεπε να παρακολουθηθούν για οκτώ έως εννέα χρόνια. Γυναίκες ηλικίας 50 έως 79 ετών, με (\pm 10%) ή χωρίς στεφανιαία νόσο, με ή χωρίς υστερεκτομή. Στο πρώτο σκέλος της τυχαιοποιήθηκαν 16.608 μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες χωρίς υστερεκτομή με (μειοψηφία) ή χωρίς στεφανιαία νόσο με μέση ηλικία 63,2 χρόνια. Χωρίστηκαν τυχαία σε εικονικό φάρμακο ή CEE + MPA και η μέση παρακολούθηση ήταν 5.2 χρόνια. Η μελέτη διακόπηκε επειδή η ορμονοθεραπεία σχετίστηκε με αύξηση κατά 29% των στεφανιαίων επεισοδίων, αύξηση κατά 26% του καρκίνου του μαστού, αύξηση κατά 41% των εγκεφαλικών επεισοδίων και διπλάσια αύξηση σε θροεμβολές.⁴¹ Στο δεύτερο σκέλος της WHI συμμετείχαν 10.739 μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με προηγούμενη υστερεκτομή, με (μειοψηφία) ή χωρίς στεφανιαία νόσο και με μέση ηλικία 63,6 χρόνια και χωρίστηκαν τυχαία σε εικονικό φάρμακο ή CEE + MPA.⁴² Μετά από 6,8 χρόνια παρακολούθησης, η μελέτη διακόπηκε επειδή η ορμονοθεραπεία σχετίστηκε με αύξηση κατά 39% των ΑΕΕ. Παρ' όλα αυτά ο κίνδυνος για στεφανιαία επεισόδια δεν επηρεαστήκε.⁴² Τα απογοητευτικά αποτελέσματα του WHI οδήγησαν τους ερευνητές σε μια δευτερεύουσα ανάλυση των δεδομένων τους. Μελετήθηκε η ορμονική θεραπεία και ο κίνδυνος καρδιαγγειακής νόσου σύμφωνα με την ηλικία και τα έτη μετά την εμμηνόπαυση.⁴³ Η ανάλυση αυτής της μελέτης βασίστηκε σε συνδυασμένα δεδομένα από τις δύο δοκιμές: ξεχωριστές εξετάσεις για τις τάσεις διεξήχθησαν για να διευκρινήσουν τις διαφορές στα αποτελέσματα των ορμονών σε τρεις προεπιλεγμένες, κωδικοποιημένες κατηγορίες ηλικίας (50-59, 60-69, 70-79 έτη) ή και χρόνια από την εμμηνόπαυση (<10, 10-19, > 20).⁴³ Οι αριθμοί συμβαμάτων αυξάνεται με την αύξηση της ηλικίας ενώ δεν υπήρχαν σημαντικές αυξήσεις του κινδύνου για στεφανιαία νόσο, που οφείλεται σε ορμονική θεραπεία, και θάνατο στις ηλικίες 50-59 ετών, αν και ο κίνδυνος εγκεφαλικού επεισοδίου ήταν αυξημένος σε όλες τις ηλικίες.⁴³ Ο κίνδυνος στεφανιαίων επεισοδίων και θανάτου δεν αυξάνεται σε γυναίκες που ξεκίνησαν ορμονική θεραπεία σε λιγότερα από 10 χρόνια από την εμμηνόπαυση, αλλά αυξήθηκε σημαντικά στις γυναίκες με 20 ή περισσότερα χρόνια μετά την εμμηνόπαυση.⁴³ Οι ερευνητές της WHI κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η θεραπεία με αυξητική ορμόνη θα

μπορούσε να χρησιμοποιηθεί βραχυπρόθεσμα για την ανακούφιση των μέτριων έως σοβαρών αγγειοκινητικών συμπτωμάτων, αλλά όχι για την πρόληψη καρδιαγγειακών νοσημάτων.⁴³ Προς το παρόν, η Αμερικανική Καρδιολογική Εταιρεία⁴⁴ και η Ευρωπαϊκή Καρδιολογική Εταιρεία⁴⁵ συμφωνούν ότι η θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης, δεν μπορεί να συνιστάται για την πρόληψη της καρδιαγγειακής νόσου σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες.

Συμπέρασμα

Συμπερασματικά, οι γυναίκες που έχουν στεφανιαία νόσο πεθαίνουν δύο φορές πιο συχνά από ότι οι άνδρες μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου και διαδικασίες επαναιμάτωσης. Οι συστάσεις για την πρόληψη της θνησιμότητας αποτελούν σημαντικές παρεμβάσεις των παραδοσιακών παραγόντων κινδύνου αντιμετώπισης των επιπέδων της αρτηριακής πίεσης, της γλυκόζης, των λιπιδίων και παρεμβάσεις στον τρόπο ζωής, συμπεριλαμβανομένης της διακοπής του καπνίσματος, της αύξησης της σωματικής δραστηριότητας και τον έλεγχο του σωματικού βάρους. Η θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης αντενδείκνυται για την πρόληψη της καρδιαγγειακής νόσου σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Οι γυναίκες αξίζουν προσεκτικής αξιολόγησης για στεφανιαία συμπτώματα, ακόμη και αν κάποιες διαγνωστικές μέθοδοι είναι λιγότερο ακριβείς στις γυναίκες παρά στους άνδρες. Οι γυναίκες δέχονται λιγότερο συχνά θεραπεία για στεφανιαία νόσο σε σύγκριση με τους άνδρες. Ελπίζουμε ότι αυτές οι διαφορές μεταξύ των φύλων όσον αφορά τη διαχείριση της στεφανιαίας νόσου θα μειωθούν κατά τον 21ο αιώνα.

Βιβλιογραφία

1. The Heart Truth. A National Awareness Campaign for Women about Heart Disease, National Heart, Lung and Blood Institute.
2. Demosthenes B Panagiotakos, Christos Pitsavos, Christina Chrysohoou, Efi Tsetsekou, Charalampos Papageorgiou, George Christodoulou, Christodoulos Stefanadis Inflammation, coagulation, and depressive symptomatology in cardiovascular disease-free people; the ATTICA study Eur Heart J. 2004; 29;707-17.
3. Hopper I1,2, Kotecha D3,4, Chin KL5,6, Mentz RJ7, von Lueder TG8,9 Comorbidities in Heart Failure: Are There Gender Differences? Curr Heart Fail Rep. 2016 Feb 1.
4. Chaitman BR, Bourassa MG, Davis K, Rogers W, Tyras DH, Berger R, et al. Angiographic prevalence of high-risk coronary artery disease in patients

- subsets (CASS). *Circulation*. 1981;64:360-7
5. Ljungqvist M, Holmström M, Kieler H, Odeberg J, Lärffars G. Cardiovascular disease and mortality after a first episode of venous thromboembolism in young and middle-aged women. *Thromb Res*. 2016 Feb;138:80-5
 6. Gulati M, Cooper-DeHoff RM, McClure C, Johnson BD, Shaw LJ, Handberg EM, et al. Adverse cardiovascular outcomes in women with nonobstructive coronary artery disease. A report from the Women's Ischemia Syndrome Evaluation Study and the St James Women Take Heart Project. *Arch Int Med*. 2009;169:843-50
 7. Frishman WH, Gombert-Mattland M, Hirsch H, Catanese J, Furiá-Palazzo S, Mueller H, et al. Differences between male and female patients with regard to baseline demographics and clinical outcomes in the Asymptomatic Cardiac Ischemia Pilot (ACIP) Trial. *Clin Cardiol*. 1998;21:184-90
 8. Sharaf BL, Williams DO, Miele NJ, McMahon RP, Stone PH, Bjerregaard P, et al. A detailed angiographic analysis of patients with ambulatory electrocardiographic ischemia: results from the Asymptomatic Cardiac Ischemia Pilot (ACIP) Study angiographic core laboratory. *J Am Coll Cardiol*. 1997;29:78-84
 9. Stangl V, Witzel V, Baumann G, Stangl K. Current diagnostic concepts to detect coronary artery disease in women. *Eur Heart J*. 2008; 29:707-17
 10. Mieres JH, Shaw LJ, Arai A, Budoff MJ, Flamm SD, Hundley G, et al. Role of noninvasive testing in the clinical evaluation of women with suspected coronary artery disease. Consensus statement from the Cardiac Imaging Committee, Council on Clinical Cardiology, and the Cardiovascular Imaging and Intervention Committee, Council on Cardiovascular Radiology and Intervention, American Heart Association. *Circulation*. 2005;111:682-96
 11. Stangl V, Witzel V, Baumann G, Stangl K. Current diagnostic concepts to detect coronary artery disease in women. *Eur Heart J*. 2008; 29:707-17
 12. Alexander KP, Shaw LJ, DeLong ER, Mark DB, Peterson ED. Value of exercise treadmill testing in women. *J Am Coll Cardiol*. 1998;32:1657-64
 13. Taillefer R, DePuey EG, Udelson JE, Beller GA, Latour Y, Reeves F. Comparative diagnostic accuracy of Tl-201 and Tc-99m sestamibi SPECT imaging (perfusion and ECG-gated SPECT) in detecting coronary artery disease in women. *J Am Coll Cardiol*. 1997;29:69-77
 14. Santana-Boado C, Candell-Riera J, Castell-Conesa J, Aguadé-Bruix S, García-Burillo A, Canela T, et al. Diagnostic accuracy of technetium-99m-MIBI myocardial SPECT in women and men. *J Nucl Med*. 1998;751-5
 15. Berman DS, Kang X, Hayes SW, Friedman JD, Cohen I, Abidov A, et al. Adenosine myocardial perfusion single-photon emission computed tomography in women compared with men. Impact of diabetes mellitus on incremental prognostic value and effect on patient management. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41;1125-33
 16. Marwick TH, Anderson T, Williams J, Haluska B, Melin JA, Pashkow F, et al. Exercise echocardiography is an accurate and cost-efficient technique for detection of coronary artery disease in women. *J Am Coll Cardiol*. 1995;26:335-41
 17. Masini M, Picano E, Lattanzi F, Distante A, L'Abbate A. High dose dipyridamole-echocardiography test in women: correlation with exercise-electrocardiographic test and coronary arteriography. *J Am Coll Cardiol*. 1988;12:682-5
 18. Dionisopoulos PN, Collins JD, Smart SC, Knickelbine TA, Sagar KB. The value of dobutamine stress echocardiography for the detection of coronary artery disease in women. *J Am Soc Echocardiogr*. 1997;10:811-17
 19. Tsutsui JM, Falcão SNRS, Dourado PMM, Lima MF, Alves AA, Guerra VC, et al. Gender differences in chronotropic and hemodynamic responses during dobutamine-atropine stress echocardiography. *Echocardiography*. 2007;24:843-50
 20. Shaw LJ, Vasey C, Sawada S, Rimmerman C, Marwick TH. Impact of gender on risk stratification by exercise and dobutamine stress echocardiography: long-term mortality in 4234 women and 6898 men. *Eur Heart J*. 2005;26:447-56
 21. Kannel WB, Sorlie P, McNamara PM. Prognosis after initial myocardial infarction: the Framingham study. *Am J Cardiol*. 1979;44:53-9
 22. Woodfield SL, Lundergan CF, Reiner JS, Thompson MA, Rohrbeck SC, Deychak Y, et al. Gender and acute myocardial infarction: is there a different response to thrombolysis? *J Am Coll Cardiol*. 1997;29:35-42
 23. Malacrida R, Genoni M, Maggioni AP, Spataro V, Parish S, Palmer A, et al. A comparison of the early outcome of acute myocardial infarction in women and men. The Third International Study of Infarct Survival Collaborative Group. *N Engl J Med*. 1998;338:8-14
 24. Vaccarino V, Parsons L, Every NR, Barron HV, Krumholz HM. Sex-based differences in early mortality after myocardial infarction. National Registry of Myocardial Infarction 2 Participants. *N Engl J Med*. 1999;341:217-25
 25. McIntire K, Stewart S, Capewell C, Chalmers JWT, Pell JP, Boyd J, et al. Gender and survival: a population-based study of 201,114 men and women following a first acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2001;38:729-35
 26. Gonçalves A, Hung CL, Claggett B, Nochioka K, Cheng S, Kitzman DW, Shah AM, Solomon SD. Left Atrial Structure and Function Across the Spectrum of Cardiovascular Risk in the Elderly: The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2016
 27. Radovanovic D, Erne P, Urban P, Bertel O, Rickli H, Gaspoz JM. Gender differences in management and outcomes in patients with acute coronary syndromes: results on 20290 patients from the AMIS PLUS registry. *Heart* 2007; 93:1369-75
 28. Rahimtoola SH, Bennett AJ, Grunkemeier GL, Block P, Starr A. Survival at 15 to 18 years after coronary bypass surgery for angina in women. *Circulation*. 1993;88 (part 2):71-8

29. Vaccarino V, Abramson J, Veledar E, Weintraub WS. Sex differences in hospital mortality after coronary artery bypass surgery. Evidence for a higher mortality in younger women. *Circulation*. 2002;105:1176-81.
30. Humphries KH, Gao M, Pu A, Lichtenstein S, Thompson CR. Significant improvement in short-term mortality in women undergoing coronary artery bypass surgery (1991 to 2004). *J Am CollCardiol*. 2007;49:1552-8
31. Puskas JD, Edwards FH, Pappas PA, O'Brien S, Peterson ED, Kilgo P, et al. Off-pump techniques benefit men and narrow the disparity in mortality after coronary bypass grafting. *Ann Thorac Surg*. 2007;84:1447-56
32. Kelsey SF, James M, Holubkov AL, Holubkov R, Cowley MJ, Detre KM. Results of percutaneous transluminal coronary angioplasty in women. 1985-1986 National Heart, Lung, and Blood Institute's Coronary Angioplasty Registry. *Circulation*. 1993;87:720-7
33. Greenberg MA, Mueller HS. Why the excess mortality in women after PTCA? *Circulation*. 1993;87:1030-1
34. Jacobs AK, Kelsey SF, Yeh W, Holmes DR Jr, Block PC, Cowley MJ, et al. Documentation of decline in morbidity in women undergoing coronary angioplasty (a report from the 1993-94 NHLBI Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty Registry). National Heart, Lung, and Blood Institute. *Am J Cardiol*. 1997;80:979-84
35. Jacobs AK, Kelsey SF, Brooks MM, Faxon DP, Chaitman BR, Bittner V, et al. Better outcome of women compared with men undergoing coronary revascularization: a report from the bypass angioplasty revascularization investigation (BARI). *Circulation*. 1998;98:1279-85
36. Vakili BA, Kaplan RC, Brown DL. Sex-based differences in early mortality of patients undergoing primary angioplasty for first acute myocardial infarction. *Circulation*. 2001;104:3034-8
37. Watanabe CT, Maynard C, Ritchie JL. Comparison of short-term outcomes following coronary artery stenting in men versus women. *Am J Cardiol*. 2001;88: 848-52
38. Da Luz PL, Solimene MC. Terapêutica de reposição hormonal: fim da controvérsia? *Rev. Bras. Med*. 2003;60:337-40
39. Effects of estrogen or estrogen/progestin regimens on heart disease risk factors in postmenopausal women. The Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Trial. The Writing Group for the PEPI Trial. *JAMA*. 1995;273:199-208
40. Hulley S, Grady D, Bush T, Furberg C, Herrington D, Riggs B, et al. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. *JAMA*. 1998;280:605-13
41. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. Principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*. 2002;288:321-33.
42. The Women's Health Initiative Steering Committee. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy. The Women's Health Initiative Randomized Controlled Trial. *JAMA*. 2004;291:1701-12
43. Rossouw JE, Prentice RL, Manson JE, Wu LL, Barad D, Barnabei VM, et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause. *JAMA*. 2007;297:1465-77
44. Mosca L, Banka CL, Benjamin EJ, Berra K, Bushnell C, Dolor RJ, et al. Evidence-based guidelines for cardiovascular disease prevention in women: 2007 update. *J Am CollCardiol*. 2007;49:1230-50
45. Collins P, Rosano G, Casey C, Daly C, Gambaccian M, Hadji P, et al. Management of cardiovascular risk in the peri-menopausal woman: a consensus statement of European cardiologists and gynaecologists. *Eur Heart J*. 2007;28:2028-40.