

# AHA Scientific Statment 2016

## INFARTO ACUTO del MIOCARDIO nella DONNA

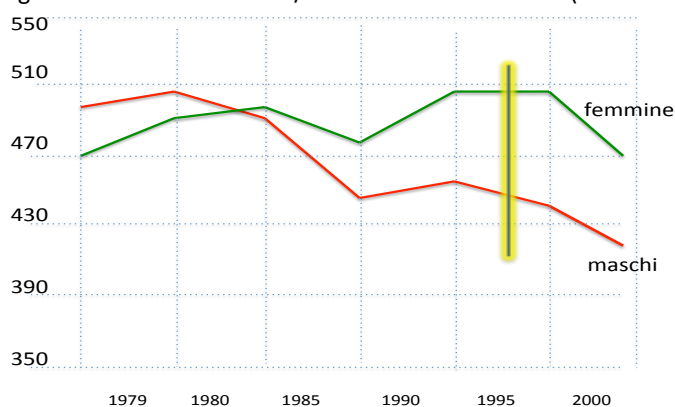
Revisione e commento di Cecilia Politi \*

\*Direttore UOC Medicina Interna Ospedale “ F. Veneziale” – Isernia  
Responsabile Area Medicina di Genere F.A.D.O.I  
Section Editor of the Italian Journal of Medicine (Section Gender Medicine)  
Past President Regione Molise F.A.D.O.I.

### INTRODUZIONE

La malattia cardiovascolare (CVD) è la principale causa di morte nella donna nel mondo <sup>1</sup>. La malattia coronarica (CHD), considerata tradizionalmente malattia maschile, rimane a tutt’oggi sotto studiata, sotto diagnosticata e sotto trattata nella donna. Grazie ai progressi realizzati nella valutazione del rischio, nella diagnosi e alla maggiore applicazione di trattamenti evidence-based nella malattia coronarica acuta, negli ultimi 20 abbiamo osservato un miglioramento impressionante della mortalità CV generale. A partire dal 1984, però, i tassi di mortalità rimangono significativamente più elevati nella popolazione femminile rispetto a quella maschile (**fig.1**)

Fig.1- Mortalità CVD uomo/donna dal 1979 al 2011 (da AHA modificato)



Esistono differenze significative sesso-specifiche nella fisiopatologia, presentazione clinica e outcome nella donna con infarto acuto del miocardio (IMA), documentate da due fondamentali articoli dell’Istituto di Medicina americano: *Exploring the biological Contributions to Human Health: Does Sex Matters?* e *Women’s health research: progress, Pitfalls and Promises* <sup>2</sup>. Questi report hanno evidenziato che se l’ostruzione coronarica è la causa principale di IMA in entrambi i sessi, le caratteristiche della placca e la malattia microvascolare hanno un ruolo molto più significativo nella donna <sup>3</sup>. Malgrado siano più anziane, con multipli fattori di rischio ed una sintomatologia anginosa più variabile, le donne presentano meno frequentemente una malattia ostruttiva alla coronarografia. Numerosi studi hanno dimostrato che le donne con sindrome coronarica acuta (ACS), rispetto alle linee-guida, ricevono meno terapie mediche, cateterismi cardiaci e rivascolarizzazioni <sup>4,5,6,7,8,9,10</sup>. Questo statement dell’AHA fornisce, al di là delle differenze di genere evidenziate nelle singole sezioni, una sintesi dello *stato dell’arte* nell’IMA nella donna.

## **PREVALENZA DELL' IMA**

La CHD colpisce 6.6 milioni di donne americane (2.7 ML con storia di IMA, 263.000 ricoveri per ACS e > 53.000 decessi)<sup>11</sup>.

Le donne rispetto agli uomini presentano prevalentemente un IMA non-ST elevation (NSTEMI)<sup>12-23</sup> e meccanismi fisiopatologici inusuali: dissezione coronarica spontanea (SCAD), spasmo coronarico (CAS)<sup>18-19</sup>. Le donne presentano maggiore mortalità a 1 anno (26% vs 19% uomini) e a 5 anni dal primo IMA (47% vs 37%), scompenso cardiaco (HF) o stroke<sup>11</sup>. La maggiore età delle donne non spiega queste differenze. Dopo la rivascolarizzazione le donne presentano ospedalizzazioni più lunghe, più complicanze emorragiche, maggiore mortalità intraospedaliera e tassi di re-ricovero maggiori del 30%<sup>20-24</sup>.

### **Età**

Le donne presentano il loro primo IMA a 71.8 anni (vs 65 anni nel maschio). Rispetto alla riduzione sostanziale di incidenza o di mortalità per IMA negli USA, dati recenti evidenziano un incremento dei tassi di incidenza della CHD e di mortalità nelle donne più giovani, in particolare tra i 45 e 55 anni<sup>25</sup>. La mancata riduzione della mortalità per IMA nelle donne giovani rispetto alle più anziane suggerisce un'interazione età-sesso multifattoriale, peggiori profili di rischio e stressors psicosociali non ancora chiariti<sup>25-40</sup>. Malgrado l'effetto cardioprotettivo degli estrogeni, la terapia ormonale sostitutiva non è raccomandata per la prevenzione primaria o secondaria della CVD<sup>41</sup>, in quanto non previene la progressione aterosclerotica e precipita eventi acuti CHD nelle donne più anziane<sup>42</sup>, mentre l'utilità nelle donne più giovani non è conclusiva, necessitando di ulteriori ricerche.

### **Razza e etnia**

La prevalenza di IM è maggiore nelle donne di razza nera rispetto a tutte le altre etnie<sup>11, 43-46</sup>. Le donne nere presentano anche tassi maggiori di morte cardiaca improvvisa (Sudden Cardiac Death -SCD) come prima manifestazione di IM. L'alta prevalenza di comorbidità (≥3 fattori di rischio nel 60% delle donne di razza nera più anziane e nel 54% delle più giovani) potrebbe giustificare i tassi più elevati di mortalità e gli esiti a lungo termine peggiori<sup>44,46,47</sup>. Le donne nere, ispaniche e indiane-americane con sintomi di IM ricorrono con ritardo alle strutture sanitarie<sup>48</sup>, e hanno più bassi tassi di aderenza ai farmaci (ACE inibitori e beta-bloccanti)<sup>48</sup>. Le donne nere sono meno sottoposte a PCI o CABG rispetto ai maschi neri<sup>43</sup>.

## **FISOPATOLOGIA**

Evidenze scientifiche supportano differenze fisiopatologiche della malattia coronarica tra i due sessi. Queste differenze tra l'IMA nell'uomo e nella donna sono correlabili a cause multifattoriali legate al sesso, con differenze nelle caratteristiche della placca (rottura vs erosione) e nella prevalenza di CAS e SCAD.

### **Rottura ed erosione**

La rottura di placca è la causa più comune dell' IMA fatale (76% uomo, 55% donna), ed è rara nelle donne in premenopausa, suggerendo un effetto protettivo degli estrogeni<sup>49</sup>. Studi autoptici hanno evidenziato che l' erosione della placca è prevalente nelle donne, specie nelle più giovani<sup>50</sup>. L'IMA in assenza di coronaropatia ostruttiva è più frequente nelle età più giovani e nelle donne<sup>51,52</sup>; tra il 7 ed il 32% delle donne con IMA non presenta alla coronarografia una stenosi >50%<sup>10,51,52,53</sup>. La caratterizzazione precoce della placca (OCT) potrebbe suggerire approcci terapeutici diversi (doppia antiaggregazione senza PCI e angioplastica standard e stenting<sup>54</sup>).

### **Spasmo coronarico (CAS)**

Lo spasmo coronarico è un meccanismo ben noto che si accompagna ad episodi di dolore toracico con elevazioni del segmento-ST<sup>55</sup>, ma che è raramente responsabile di IM<sup>56,57</sup>. I meccanismi patogenetici coinvolti sono numerosi (sindromi vaso vagali, iperattività della muscolatura liscia, disfunzione

endoteliale, squilibrio del sistema nervoso autonomo<sup>58,59</sup>; il fumo di sigarette è un importante fattore di rischio<sup>60</sup> e l'uso di cocaina, efedrina ed altre droghe, sono potenti trigger<sup>61-63</sup>. I dati sulle differenze legate al sesso nello CAS nelle donne, sono limitati, ma evidenziano più bassi tassi di sopravvivenza nella coorte più giovane (maggiore presenza di fumatrici)<sup>64</sup> ed una minore incidenza di tabagismo nelle donne più anziane.

#### ***Dissezione spontanea arteria coronarica (SCAD)***

La SCAD è una causa molto rara di IMA (0.2-4%), ma più frequente nella donna; deve essere sospettata nelle donne giovani senza fattori di rischio (10.8% < 50 anni) che presentano una ACS<sup>65</sup>. La gestione è controversa, la rivascolarizzazione non è priva di rischi e va riservata a condizioni estreme come l'ischemia da occlusione totale. La terapia conservativa nella maggior parte dei casi ha un esito favorevole.

#### **FATTORI DI RISCHIO CARDIOVASCOLARI**

Seppure uomini e donne condividano gli stessi fattori di rischio, alcuni, come il tabagismo, DM2, depressione ed altri fattori psicosociali rivestono maggiore importanza nella donna. Questi fattori, insieme a ipertensione, rapporto vita-fianchi, attività fisica, abitudini alimentari, apolipoproteine plasmatiche, rappresentano il 96% del rischio attribuibile alle donne<sup>66</sup>. Lo stato di salute delle giovani donne pre-IMA è peggiore di quello degli uomini della stessa età e, mancando nelle donne (anche in presenza di familiarità) la percezione del rischio di malattia coronarica, vi è un ridotto accesso alle cure preventive pre-IMA<sup>67</sup>.

#### ***Fumo di sigaretta***

Aumenta nella donna di 7 volte il rischio di IMA<sup>67</sup>. Il declino nel consumo di tabacco è stato negli ultimi decenni meno pronunciato nelle donne rispetto all'uomo<sup>68</sup>.

#### ***Iipertensione***

È un fattore di rischio maggiore nella donna (36%), correlato più strettamente all'IMA rispetto all'uomo<sup>66</sup>. Il rischio nella donna con PA sistolica > 185mmHg vs il maschio è 3 volte maggiore<sup>69</sup>. Nella popolazione femminile, malgrado il trend di malattia sia in aumento, minore è la consapevolezza del rischio ed i tassi di trattamento<sup>70,71</sup>.

#### ***Dislipidemia***

Elevati livelli di colesterolo HDL e LDL predicono morte cardiaca nella donna sia <65 a. che >65 a. Si osserva una riduzione della relazione nelle età più avanzate<sup>72</sup> con un *paradosso lipidico*: aumento della durata della degenza e della mortalità a 30 gg nei pazienti con livelli più bassi di trigliceridi e LDL-C, probabilmente dovuta ad un bias di selezione (età più avanzata e tassi maggiori di diabete mellito (DM)<sup>73,74</sup>.

#### ***Obesità e DM 2***

L'obesità nella donna comporta un rischio di IMA 3 volte aumentato<sup>75</sup>. La presenza di S. Metabolica specie nelle donne più giovani aumenta il rischio IMA di almeno 5 volte<sup>76</sup>. Il DM è un potente fattore di rischio nelle donne giovani con una mortalità STEMI /NSTEMI significativamente aumentata (4-5 volte rispetto alle non diabetiche)<sup>77</sup>.

#### ***Depressione***

Fattori di rischio psicosociali come stress domestico o lavorativo, eventi come lutto, separazione perdita del lavoro, incrementano il rischio di IMA nella donna di 3,5 volte<sup>66</sup>. La depressione incrementa il rischio IMA o morte cardiaca del 50% nella donna<sup>78,79</sup> e dopo un IMA le giovani donne presentano sintomi depressivi con frequenza maggiore del 60%<sup>80</sup>.

## PRESENTAZIONE CLINICA

Le donne con IMA spesso presentano dolore toracico atipico e sintomi angina-equivalente (dispnea, astenia, fatica, sintomi tipo indigestione) (**Tab.1.**). Ciò comporta un ritardo nel riconoscimento dei sintomi ischemici, nel triage, nell'appropriatezza dei test diagnostici e nella gestione con: misdiagnosi, ritardi nella rivascolarizzazione ed alti tassi di mortalità. Il ritardo stimato è da 2 a 5 h, ben oltre quanto raccomandato dall'AHA<sup>81</sup>.

### **Fattori associati al ritardo**

Inconsapevolezza del rischio, passività, inaccurata attribuzione dei sintomi, barriere al self-care si accompagnano ad un ritardo al trattamento che è maggiore nelle donne più anziane, nelle nere e nelle ispaniche e con bassi livelli di istruzione e socio economici<sup>82</sup>. L'anamnesi di angina, DM, ipertensione arteriosa, il vivere da sola, il rivolgersi ad un familiare o al medico curante, imbarazzo, paura, ritardano la richiesta di soccorso e di trattamento<sup>82</sup>.

## TRATTAMENTO

Malgrado la documentata efficacia sulla mortalità, le donne ricevono meno un trattamento appropriato ed hanno esiti peggiori rispetto agli uomini. Inoltre, in caso di STEMI hanno esiti più favorevoli se trattate con PCI rispetto alla trombolisi, in caso di NSTEMI beneficiano maggiormente di una strategia invasiva<sup>83,84</sup>. (**Tab.2**)

### **STEMI- Rivascolarizzazione**

#### **Terapia trombolitica**

Le donne trattate con terapia trombolitica, hanno tassi di mortalità e morbilità maggiore rispetto agli uomini, parzialmente giustificati da un peggiore stato di salute legato a maggiore età, maggiore presenza di diabete, ipertensione e scompenso cardiaco (HF)<sup>12,30,86,86</sup>. Presentano inoltre rispetto agli uomini maggiori complicanze non fatali (shock, HF, reinfarto, sanguinamento, stroke...)<sup>9</sup>.

Il successo della trombolisi a 90 minuti non differisce tra i due sessi, ma il tasso di reocclusione è maggiore nella donna (8.7% vs 5.1%; P= 0.14). Il rischio emorragico, nel GUSTO-1 trial, è 1.43 volte<sup>9</sup> nella donna, senza incremento del rischio di sanguinamento, se mestruate<sup>87</sup>. Il sesso femminile è predittore indipendente di emorragia intracranica dopo trombolisi<sup>234</sup>

#### **PCI primaria**

Le donne trattate con PCI versus trombolisi presentano una più bassa mortalità a 30 gg, sia se trattate entro le 2 ore dall'esordio dei sintomi (7.7% vs 9.6%) che oltre le 2 ore (8.5% vs 14.4%)<sup>88</sup>. Estremamente più alta è la mortalità se trattate in ritardo con la trombolisi. L'angioplastica primaria è un elemento predittivo indipendente di sopravvivenza nella donna (56 donne vs 42 uomini/1000 trattati)<sup>89</sup>, eliminando il rischio di emorragia intracranica<sup>90</sup>. Comunque la mortalità intraospedaliera è più alta (RR 1.48; *intervallo di confidenza* 95%)<sup>91</sup> ed il rischio di sanguinamento extracranico è maggiore<sup>92</sup> nella donna rispetto all'uomo. Rispetto all'alta mortalità nella donna associata agli stent di prima generazione, gli stent di nuova generazione (DES) si accompagnerebbero a riduzione della mortalità e di complicanze (dati non riferiti esclusivamente a pazienti STEMI)<sup>93</sup>.

Non sono disponibili studi sesso-specifici sulle pazienti sottoposte a CABG, ma una revisione sistematica di 40.000 pazienti in California<sup>94</sup> ha evidenziato che le donne sottoposte alla procedura erano più anziane e compromesse, con maggiori complicanze renali, neurologiche e IM postoperatorio<sup>95</sup>.

### **NSTEMI- rivascolarizzazione**

Le donne con NSTEMI hanno più complicanze rispetto agli uomini, e traggono maggiore beneficio da un trattamento aggressivo<sup>96-98</sup>, con riduzione della mortalità del 33%, IMA o riospedalizzazione per ACS. La rivascolarizzazione è *ragionevole* (classe IIa, Liv. C) in donne gravide, in condizioni critiche,

con fallimento della terapia medica<sup>84</sup>. La CABG è gravata nelle donne da un numero maggiore di complicanze post operatorie (necessità di agenti vaso pressori, balloon intraaortico, supporto ventilatorio, emodialisi, trasfusioni<sup>94,99-102</sup>), ma mortalità a lungo termine, rischio di stroke, e di IMA non differiscono rispetto all'uomo<sup>345</sup>, suggerendo una prognosi migliore nelle donne che richiedono CABG<sup>103</sup>.

### TERAPIE FARMACOLOGICHE

Antiaggreganti,  $\beta$ -bloccanti, ACE inibitori, ARBs e statine sono i cardini della terapia medica in entrambi i sessi (Classe I, Liv.B), sia nella fase acuta che nella prevenzione secondaria dell'IMA<sup>84</sup>. A causa dell'arruolamento di poche donne nei trial, non sono disponibili dati su differenze sesso-specifiche su efficacia e sicurezza dei trattamenti. Ma abbiamo dati della letteratura su una sottoprescrizione di farmaci nella donna con malattia non ostruttiva<sup>104</sup>. Terapie non necessarie o inefficaci non vanno usate; la terapia ormonale sostitutiva non va prescritta o va sospesa in donne in post menopausa dopo IMA<sup>83,84</sup>.

#### Terapia antiaggregante ed anticoagulante

Lo studio ISIS-2 documentava una riduzione della mortalità con ASA vs placebo del 22% nell'uomo e del 16% nella donna<sup>105</sup>. Studi recenti dimostrano un'analogia riduzione del rischio di eventi coronarici maggiori con l'uso di aspirina e di altri antiaggreganti (19% M vs 25% F) e di stroke (17% M vs 22% F)<sup>106</sup>. Anche il clopidogrel risulta efficace in entrambi i sessi sulla riduzione del rischio vascolare; ma la riduzione del rischio è significativa nelle donne solo per IMA, non per stroke o per mortalità per tutte le cause (la numerosità del campione femminile arruolato oscilla dal 29 al 39%)<sup>107</sup>. Per quanto riguarda gli inibitori della glicoproteina IIb/IIIa, le donne hanno esiti peggiori dopo trattamento<sup>108,109</sup>. La terapia antiaggregante è efficace dopo IMA ed è sicura, ma le donne rispetto agli uomini sanguinano di più e la terapia antiaggregante può incrementare l'emorragia mestruale<sup>84</sup>. Non sono disponibili raccomandazioni sesso-specifiche per l'indicazione alla terapia antiaggregante o anticoagulante<sup>83</sup>. Donne ed uomini con SCA devono essere trattati con la stessa farmacoterapia (LG ACC/AHA 2014) ma, per ridurre il rischio emorragico nella donna, grande attenzione va al peso corporeo e alla funzionalità renale.

#### $\beta$ -Bloccanti

La terapia con  $\beta$ -Bloccanti comporta una riduzione della mortalità (21%), morte improvvisa (30%), tasso di reinfarto (25%) in entrambi i sessi, ma è spesso sottoutilizzata nella donna<sup>110</sup>.

#### ACE inibitori/ARBs

Il trattamento con questi farmaci migliora la sopravvivenza, l'ospedalizzazione e riduce la dilatazione ventricolare sx dopo IMA<sup>111-123</sup>. Nelle donne che assumono il farmaco, migliora sia la sopravvivenza e (13.14 vs 20.1%) che l'endpoint composito di mortalità ed ospedalizzazione (20.2 % vs 29.5%). Rispetto allo scompenso cardiaco, nello scompenso sintomatico i benefici sono sovrapponibili nei due sessi, ma il beneficio nello scompenso asintomatico sono documentati solo nel maschio<sup>124</sup>. ACE e ARBs sono teratogenici (in gravidanza (cat. C per il 1° trimestre - effetti avversi sul feto in animali e cat.D -rischio sul feto umano durante il 2 e 3° trimestre)<sup>125</sup>.

#### Statine

L'efficacia della terapia con statine in prevenzione secondaria nella donna è simile a quella osservata nell'uomo ma, alcune metanalisi non hanno rilevato beneficio nello stroke o per tutte le cause di mortalità<sup>126</sup>. Non vi sono tra i sessi differenze rispetto alla sicurezza<sup>127-129</sup> ma nella donna, il tasso di sospensione del farmaco è maggiore per gli effetti collaterali. Tutte le statine in gravidanza sono in cat. X ( non devono essere usate, documentate anomalie fetali).

## TERAPIE NON FARMACOLOGICHE

### **Riabilitazione cardiaca (CR)**

La CR post IMA, nella donna, ha innegabili benefici su mortalità e morbilità<sup>130-134</sup>, ed è parte integrale delle cure post IMA<sup>41, 135-138</sup> (Racc. CL-1- EB-guidelines). Ma meno donne ricevono CR. Sono escluse dalla CR particolarmente le donne con problemi economici, bassa scolarità, sole o senza supporto familiare, più anziane, non bianche, depresse, con compiti di care giver in famiglia<sup>139-146</sup>. La depressione è inoltre causa di sospensione della CR<sup>147-149</sup>.

### **Consulenza sessuale**

La salute sessuale post IMA ha ricevuto meno attenzioni nella donna giovane rispetto all'uomo, con restrizioni non supportate da linee guida, e nessuna informazione su diminuzione della libido, problemi di orgasmo, secchezza vaginale o effetti avversi dei farmaci. Sono disponibili linee guida per un ritorno ad una attività sessuale soddisfacente per la paziente ed il partner<sup>150,151</sup>.

### **Complicanze post IMA**

Il tasso di complicanze nella donna è maggiore, malgrado il tasso successo nel trattamento dell'IMA sia analogo. Fattori psico-sociali legati al sesso-genere potrebbero essere responsabili di eventi sfavorevoli nel post IMA.

### **Complicanze emorragiche**

Le donne presentano un rischio emorragico durante la ospedalizzazione che è maggiore del 43%<sup>152</sup>, il rischio è doppio dopo PCI<sup>153,154</sup>, maggiore nel setting NSTEMI (odds ratio, 1.71) ed in parte dipenderebbe da un dosaggio inappropriato della terapia antitrombotica<sup>155</sup>. La maggior parte dei sanguinamenti è correlato alle procedure con aumento di morbilità e mortalità<sup>156-158</sup>. Il sesso femminile è uno dei fattori di rischio riconosciuto per sanguinamento dal sito di accesso femorale<sup>159</sup> e per emorragia intracranica dopo terapia fibrinolitica<sup>148,160</sup>. L'efficacia delle strategie antiemorragiche (accesso radiale, device di chiusura, bivalirudina e strategie combinate) varia tra i due sessi, con tassi di emorragie, qualora non siano state applicate queste misure, del 12.5% delle donne vs 6.2% degli uomini (P= 0.01). Grande attenzione deve essere posta al peso, alla funzionalità renale e alle dosi dei farmaci secondo linee guida, nella donna<sup>161,162</sup>.

### **Shock cardiogeno (CS)**

Il rischio di CS è maggiore nella donna, malgrado CAD meno estesa e sito di infarto più piccolo, ed è attribuito a fattori come maggiore età e prevalenza di diabete, ipertensione e HF.<sup>4,16, 164-172</sup> La rivascolarizzazione precoce (PCI o CABG) è raccomandata in tutte le pazienti senza controindicazioni, che sviluppano insufficienza di pompa in corso di AMI<sup>164,172,173</sup>.

### **Scompenso cardiaco (HF)**

Lo sviluppo di HF è maggiore nelle donne con IMA<sup>9,16,171</sup>, che presentano classi Killip più alte (per prevalenza di diabete, ipertensione e HF o per ritardo nell'arrivo in ospedale)<sup>6,8,9,160,165-169</sup> e ricevono meno terapie appropriate sia all'ingresso che alla dimissione. Le pazienti STEMI con HF e FE ridotta a <40%, in assenza di controindicazioni devono ricevere ACE/ARBs entro 24 dalla presentazione<sup>83,84</sup> e, dopo stabilizzazione dello scompenso,  $\beta$ -bloccanti e antialdosteronemici<sup>83,84</sup>.

### **Complicanze meccaniche (MC)**

Complicanze meccaniche si verificano nel 12% circa dei casi di CS associato ad IMA, si associano ad elevata mortalità (40-100%)<sup>174,175</sup> richiedono un intervento chirurgico d'urgenza<sup>176-179</sup>, ma non sono disponibili dati sesso-specifici.

Le donne dopo un IMA presentano un rischio aumentato di rigurgito mitralico severo da rottura di muscolo papillare<sup>176</sup>, di rottura di setto (le più anziane e non fumatrici)<sup>179, 180</sup>, di rottura della parete ventricolare con tamponamento cardiaco (età avanzata, IMA anteriore, trombolisi ritardata)<sup>181-183</sup>.

### **Aritmie**

Il rischio di comparsa di aritmie dopo IMA è simile tra i due sessi (tra il 6 ed il 10%) e si accompagna ad un aumento della mortalità che è peggiore per le aritmie ventricolari tardive (>2gg)<sup>184,185</sup>.

Nella donne con IMA, in assenza di controindicazioni, la terapia con  $\beta$ -bloccanti (associata ad una riduzione delle aritmie ventricolari) deve essere iniziata entro 24 dall'IMA.

In caso di comparsa di aritmia ventricolare sostenuta >48 ore deve essere impiantato un ICD per la prevenzione secondaria della SCD<sup>186-189</sup>. La comparsa di FA (6-9%) si associa a HF, stroke e aumento della mortalità a 90 gg<sup>190,191</sup>. Le donne ed i pazienti più anziani con IMA presentano un rischio maggiore di FA; la terapia anticoagulante alla dimissione, tenendo presente il rischio emorragico elevato<sup>192</sup>, riduce mortalità e rischio di stroke<sup>191</sup>. Il 7% dei pazienti sviluppa bradiaritmia, le donne hanno un rischio aumentato di sviluppare un blocco A-V elevato in corso di IMA<sup>193</sup>, le indicazioni terapeutiche non differiscono tra i due sessi.

### **Fattori prognostici predittivi di esiti avversi dopo IMA**

Indicatori di severità clinica come il GRACE ed il TIMI, sono usati usualmente nei pazienti con ACS, ma sono stati sviluppati in una popolazione in cui le donne rappresentavano meno di un terzo, con una attendibilità nella donna non ben stabilita. Se il TIMI score è attendibile nei due sessi, altri indicatori lo sono meno (es: l'assenza di ritmo sinusale è associato ad un HR di 7.6 nella donna e 3.3 nell'uomo)<sup>194</sup>.

### **Caratteristiche della presentazione**

Assenza di dolore toracico e STEMI sono i più importanti elementi predittivi di mortalità nella donna, specie se giovane<sup>41,43</sup>. La presenza di DM raddoppia la mortalità a lungo termine specie nella donna<sup>195,196</sup>.

### **Età**

La relazione età-mortalità è meno pronunciata nella donna rispetto all'uomo (per la più alta mortalità per IMA nella donna <60 anni), ed è meno evidente nel lungo termine<sup>9,1</sup>.

### **Fattori tradizionali di rischio coronarico.**

Fumo, ipertensione, dislipidemia, obesità sono maggiormente presenti nella donna ospedalizzata con IMA. Le donne ed uomini di razza nera presentano più fattori di rischio<sup>198</sup> e ricevono meno farmaci ipolipemizzanti, antipertensivi e counseling antifumo della controparte bianca.

### **Fattori psicosociali**

Le donne con IMA, in particolare le più giovani, presentano un numero significativo di fattori psicosociali di rischio, riconosciuti come responsabili di esiti negativi, tra questi, la depressione che si accompagna ad una mortalità tre volte maggiore. Misure di supporto sociale sono la risposta a questi bisogni.

#### **Direzioni future: eliminare il gap nelle disparità correlate al sesso**

Malgrado le donne siano colpite in maniera significativa dalla CVD, sono sottorappresentate nei trial clinici (~20%), e se incluse, i dati spesso non sono disaggregati per sesso, limitando le informazioni ottenibili<sup>199</sup>. Il primo passo per una medicina personalizzata è l'attenzione alle caratteristiche sesso-specifiche e alle disparità sesso-correlate nella donna con CHD. La FDA Usa ha reso obbligatorio la diffusione dei dati sulle differenze di genere sui farmaci, ma non sui devices CV (in cui le donne sono solo un terzo degli arruolati nei 78 studi dal 2002 al 2007). È necessario un arruolamento statisticamente significativo delle donne nei trial clinici per migliorare le conoscenze e gli esiti.

La **tab.3** elenca le priorità individuate per migliorare gli esiti nelle donne colpite da IMA.

## Conclusioni

Malgrado il declino drammatico, osserviamo un eccesso di mortalità CVD nella donna a partire dall'anno 2000, che è multifattoriale. Questo documento esamina i fattori che sono plausibilmente coinvolti nelle differenze sesso-specifiche nel setting dell'IMA (fisiopatologia, presentazione clinica, ritardo nel trattamento, sottotrattamento), chiarendo la necessità di informazione e di interventi specifici su popolazioni mirate e di team di ricerca multidisciplinare per individuare modelli cure età-appropriate, culturalmente sensibili e personalizzate alle caratteristiche psicosociali e fisiologiche della donna.

**Tab. 1 - Sintomi Tipici versus Sintomi Atipici nelle donne con IMA**

Sintomi Tipici	Sintomi Atipici
Dolore/ fastidio (pressione, tensione, costrizione)	Dolore Toracico: acuto, simil pleurítico, indolenzimento, dolore urente, riproducibile
Sintomi Addizionali con irradiazione del dolore alla mascella, collo, spalla, braccio, dorso, epigastrio Sintomi Associati: dispnea, nausea, vomito, giramenti di testa, diaforesi	Altri sintomi ad esclusione del dolore toracico: stanchezza inusuale, inusuale respiro corto, dolore toracico della parte superiore della schiena, collo, mascella, braccia, dorso, dolore epigastrico vertigini sintomi simil influenzali terrore, ansia debolezza generalizzata sintomi tipo indigestione palpitazioni

**Tab.2 – Trattamento dell'IMA nella donna: risultati e raccomandazioni**

STEMI Strategie di riperfusione	
Trombolisi	Rischio maggiore di mortalità e sanguinamento rispetto a PCI Consentita in un ospedale non-PCI, se la procedura non è eseguibile entro 120 min dal primo contatto con l'ospedale Non sono disponibili raccomandazioni sesso specifiche sul farmaco usato
PCI	Ridotta mortalità a 30 gg rispetto alla trombolisi Riduce il rischio di sanguinamento intracranico vs trombolisi ma con un rischio elevato di complicanze vascolari Riduzione degli eventi cardiovascolari maggiori (MACE) e della rivascolarizzazione con stenting rispetto all'angioplastica E' la strategia preferita rispetto alla trombolisi ma non disponibili raccomandazioni sesso-specifiche
CABG	Le donne presentano una mortalità intraospedaliera maggiore rispetto agli uomini Non raccomandazioni sesso-specifiche o dati sui devices
NSTEMI Strategie di rivascolarizzazione	



PCI	La strategia invasiva precoce riduce mortalità e reinfarto nelle donne ad alto rischio Le donne ad alto rischi devono essere indirizzate ad una strategia invasiva precoce
Gestione medica	Riduzione degli eventi ischemici con l'aspirina Ridotto rischio di complicanze trombotiche con gli antitrombotici Aumento del rischio emorragico con la terapia antitrombotica e antiplastrinica nelle donne, attenzione al peso e alla funzionalità renale (per il calcolo delle dosi) Le donne con NSTEMI devono essere trattate con la stessa terapia farmacologica degli uomini( b-bloccanti, statine...)sia in fase acuta che in prevenzione primaria Non raccomandazioni sesso-specifiche per le pazienti STEMI
Interventi Comportamentali	Cessazione del fumo Programma di Riabilitazione cardio-vascolare (stili di vita, gestione dello stress, controllo del peso,dietà, attività fisica)

**TAB.3 - Priorità individuate per migliorare gli esiti nelle donne colpite da IMA.**

Incrementare la consapevolezza delle donne, della popolazione generale, dei Sistemi sanitari e degli operatori sanitari del rischio, dei sintomi e della presentazione sesso specifico dell' IMA.

Esaminare le interazioni genetico-ambientali quali predittori di insorgenza precoce di coronaropatia nella donna

Valutare i meccanismi attraverso cui i fattori di rischio psicosociali (depressione, stress, conflitti coniugali, ansia,scarso supporto sociale..) influenzino lo sviluppo e la progressione della malattia coronarica

Migliorare la diagnosi e la terapia dello spasmo coronarico, della dissezione spontanea di arteria coronarica e della malattia microvascolare cardiaca

Offrire una *Consulenza sessuale* a tutte le donne e ai loro partner alla dimissione dopo un IMA

Incrementare i tassi di trattamento farmacologico per la prevenzione secondaria con enfasi particolare sulla aderenza alle linee guida, attraverso entrambi medici e pazienti

Incrementare i trattamenti psicologici per ridurre le barriere, migliorare la aderenza alle linee-guida e la qualità di vita

Sviluppare e valutare nuove strategie di prevenzione secondaria costruite sulla donna infartuata in alternativa alla classica riabilitazione cardiovascolare, con programmi basati sulla tecnologia informatica, gruppi di sostegno, telemedicina, riabilitazione domiciliare.

Sviluppare e testare interventi comportamentali di prevenzione primaria e secondaria culturalmente appropriati alla aspettativa di vita della donna e alla varietà dei contesti clinici e culturali

Sviluppare strategie per aumentare l'arruolamento di donne di tutte le età nella ricerca clinica cardiovascolare (con tassi di inclusione e report dei dati stratificati, *obbligatori* per sesso)

**Bibliografia**

1. Gholizadeh L, Davidson P. More similarities than differences: an international comparison of CVD mortality and risk factors in women. *Health Care Women Int.* 2008;29:3–22. doi: 10.1080/07399330701723756

- 
2. National Research Council, Institute of Medicine Committee on Understanding the Biology of Sex and Gender Differences. Exploring the Biological Contributions to Human Health: Does Sex Matter? Wizemann TM, Pardue M eds. Washington, DC: The National Academies Press; 2001.
  3. Bairey Merz CN, Shaw LJ, Reis SE, Bittner V, Kelsey SF, Olson M, Johnson BD, Pepine CJ, Mankad S, Sharaf BL, Rogers WJ, Pohost GM, Lerman A, Quyyumi AA, Sopko G; WISE Investigators. Insights from the NHLBI-sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) Study, part II: gender differences in presentation, diagnosis, and outcome with regard to gender-based pathophysiology of atherosclerosis and macrovascular and microvascular coronary disease. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47(suppl):S21–S29. doi: 10.1016/j.jacc.2004.12.084
  4. Radovanovic D, Erne P, Urban P, Bertel O, Rickli H, Gaspoz JM; AMIS Plus Investigators. Gender differences in management and outcomes in patients with acute coronary syndromes: results on 20,290 patients from the AMIS Plus Registry. *Heart*. 2007;93:1369–1375. doi: 10.1136/hrt.2006.106781
  5. Jneid H, Fonarow GC, Cannon CP, Hernandez AF, Palacios IF, Maree AO, Wells Q, Bozkurt B, Labresh KA, Liang L, Hong Y, Newby LK, Fletcher G, Peterson E, Wexler L; on behalf of the Get With the Guidelines Steering Committee and Investigators. Sex differences in medical care and early death after acute myocardial infarction. *Circulation*. 2008;118:2803–2810. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.789800
  6. Otten AM, Maas AH, Ottervanger JP, Kloosterman A, van 't Hof AW, Dambrink JH, Gosselink AT, Hoorntje JC, Suryapranata H, de Boer MJ; Zwolle Myocardial Infarction study Group. Is the difference in outcome between men and women treated by primary percutaneous coronary intervention age dependent? Gender difference in STEMI stratified on age. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2013;2:334–341. doi: 10.1177/2048872612475270.
  7. Mehilli J, Ndrepepa G, Kastrati A, Nekolla SG, Markwardt C, Bollwein H, Pache J, Martinoff S, Dirschinger J, Schwaiger M, Sch.mig A. Gender and myocardial salvage after reperfusion treatment in acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45:828–831. doi: 10.1016/j.jacc.2004.11.054.
  8. Wijnbergen I, Tijssen J, van 't Veer M, Michels R, Pijls NH. Gender differences in long-term outcome after primary percutaneous intervention for ST-segment elevation myocardial infarction. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2013;82:379–384. doi: 10.1002/ccd.24800.
  9. Weaver WD, White HD, Wilcox RG, Aylward PE, Morris D, Guerci A, Ohman EM, Barbash GI, Betriu A, Sadowski Z, Topol EJ, Califf RM. Comparisons of characteristics and outcomes among women and men with acute myocardial infarction treated with thrombolytic therapy: GUSTO-I investigators. *JAMA*. 1996;275:777–782.
  10. D'Onofrio G, Safdar B, Lichtman JH, Strait KM, Dreyer RP, Geda M, Spertus JA, Krumholz HM. Sex differences in reperfusion in young patients with ST-segment-elevation myocardial infarction: results from the VIRGO study. *Circulation*. 2015;131:1324–1332. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.012293.
  11. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, Cushman M, de Ferranti S, Despr.s JP, Fullerton HJ, Howard VJ, Huffman MD, Judd SE, Kissela BM, Lackland DT, Lichtman JH, Lisabeth LD, Liu S, Mackey RH, Matchar DB, McGuire DK, Mohler ER 3rd, Moy CS, Muntner P, Mussolino ME, Nasir K, Neumar RW, Nichol G, Palaniappan L, Pandey DK, Reeves MJ, Rodriguez CJ, Sorlie PD, Stein J, Towfighi

- 
- A, Turan TN, Virani SS, Willey JZ, Woo D, Yeh RW, Turner MB; on behalf of the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics—2015 update: a report from the American Heart Association [published correction appears in *Circulation*. 2015;131:e535]. *Circulation*. 2015;131:e29–e322. doi: 10.1161/CIR.000000000000152.
12. Hochman JS, Tamis JE, Thompson TD, Weaver WD, White HD, Van de Werf F, Aylward P, Topol EJ, Califf RM. Sex, clinical presentation, and outcome in patients with acute coronary syndromes: Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries in Acute Coronary Syndromes IIb Investigators. *N Engl J Med*. 1999;341:226–232. doi: 10.1056/NEJM199907223410402.
13. Hochman JS, McCabe CH, Stone PH, Becker RC, Cannon CP, DeFeo-Fraulini T, Thompson B, Steingart R, Knatterud G, Braunwald E. Outcome and profile of women and men presenting with acute coronary syndromes: a report from TIMI IIIb: TIMI Investigators: Thrombolysis in Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol*. 1997;30:141–148.
14. Hasdai D, Porter A, Rosengren A, Behar S, Boyko V, Battler A. Effect of gender on outcomes of acute coronary syndromes. *Am J Cardiol*. 2003;91:1466–1469, A6.
15. Bellasi A, Raggi P, Merz CN, Shaw LJ. New insights into ischemic heart disease in women. *Cleve Clin J Med*. 2007;74:585–594.
16. Merz CN, Kelsey SF, Pepine CJ, Reichel N, Reis SE, Rogers WJ, Sharaf BL, Sopko G. The Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) study: protocol design, methodology and feasibility report. *J Am Coll Cardiol*. 1999;33:1453–1461.
17. Basso C, Morgagni GL, Thiene G. Spontaneous coronary artery dissection: a neglected cause of acute myocardial ischaemia and sudden death. *Heart*. 1996;75:451–454.
18. Thompson EA, Ferraris S, Gress T, Ferraris V. Gender differences and predictors of mortality in spontaneous coronary artery dissection: a review of reported cases. *J Invasive Cardiol*. 2005;17:59–61.
19. Selzer A, Langston M, Ruggeroli C, Cohn K. Clinical syndrome of variant angina with normal coronary arteriogram. *N Engl J Med*. 1976;295:1343–1347. doi: 10.1056/NEJM197612092952403.
20. Dolor RJ, Melloni C, Chatterjee R, Allen Lapointe NM, Williams JB, Coeytaux RR, McBroom AJ, Musty MD, Wing L, Samsa GP, Patel MR. Treatment strategies for women with coronary artery disease: Comparative Effectiveness Review No. 66. *Effective Health Care Program: Comparative Effectiveness Review Number 66*. 2012:1–76.
21. Anderson ML, Peterson ED, Brennan JM, Rao SV, Dai D, Anstrom KJ, Piana R, Popescu A, Sedrakyan A, Messenger JC, Douglas PS. Short- and long-term outcomes of coronary stenting in women versus men: results from the National Cardiovascular Data Registry Centers for Medicare & Medicaid Services cohort. *Circulation*. 2012;126:2190–2199. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.111369.
22. Ahmed B, Dauerman HL. Women, bleeding, and coronary intervention. *Circulation*. 2013;127:641–649. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.108290.
23. Poon S, Goodman SG, Yan RT, Bugiardini R, Bierman AS, Eagle KA, Johnston N, Huynh T, Grondin

---

FR, Schenck-Gustafsson K, Yan AT. Bridging the gender gap: insights from a contemporary analysis of sex-related differences in the treatment and outcomes of patients with acute coronary syndromes. *Am Heart J*. 2012;163:66–73. doi: 10.1016/j.ahj.2011.09.025

24. Wasfy JH, Rosenfield K, Zelevinsky K, Sakhuja R, Lovett A, Spertus JA, Wimmer NJ, Mauri L, Normand SL, Yeh RW. A prediction model to identify patients at high risk for 30-day readmission after percutaneous coronary intervention. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2013;6:429–435. doi: 10.1161/CIRCOUTCOMES.111.000093.

25. National Center for Health Statistics. Health, United States, 2011: With Special Feature on Socioeconomic Status and Health. 2012. <http://www.cdc.gov/nchs/data/hus/hus11.pdf>. Accessed November 4, 2015.

26. Levit RD, Reynolds HR, Hochman JS. Cardiovascular disease in young women: a population at risk. *Cardiol Rev*. 2011;19:60–65. doi: 10.1097/CRD.0b013e31820987b5. Downloaded from <http://circ.ahajournals.org/> by guest on January 26, 2016 20 *Circulation* February 23, 2016

27. Towfighi A, Markovic D, Ovbiagele B. National gender-specific trends in myocardial infarction hospitalization rates among patients aged 35 to 64 years. *Am J Cardiol*. 2011;108:1102–1107. doi: 10.1016/j.amjcard.2011.05.046.

28. Gupta A, Wang Y, Spertus JA, Geda M, Lorenze N, Nkonde-Price C, D’Onofrio G, Lichtman JH, Krumholz HM. Trends in acute myocardial infarction in young patients and differences by sex and race, 2001 to 2010. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64:337–345. doi: 10.1016/j.jacc.2014.04.054.

29. Dreyer RP, Ranasinghe I, Wang Y, Dharmarajan K, Murugiah K, Nuti SV, Hsieh AF, Spertus JA, Krumholz HM. Sex differences in the rate, timing, and principal diagnoses of 30-day readmissions in younger patients with acute myocardial infarction. *Circulation*. 2015;132:158–166. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.014776.

30. 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;341:217–225. doi: 10.1056/NEJM199907223410401.

31. Vaccarino V, Horwitz RI, Meehan TP, Petrillo MK, Radford MJ, Krumholz HM. Sex differences in mortality after myocardial infarction: evidence for a sex-age interaction. *Arch Intern Med*. 1998;158:2054–2062.

32. Vaccarino V, Krumholz HM, Yarzebski J, Gore JM, Goldberg RJ. Sex differences in 2-year mortality after hospital discharge for myocardial infarction. *Ann Intern Med*. 2001;134:173–181.

33. Zhang Z, Fang J, Gillespie C, Wang G, Hong Y, Yoon PW. Age-specific gender differences in in-hospital mortality by type of acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 2012;109:1097–1103. doi: 10.1016/j.amjcard.2011.12.001.

34. Canto JG, Rogers WJ, Goldberg RJ, Peterson ED, Wenger NK, Vaccarino V, Kiefe CI, Frederick PD, Sopko G, Zheng ZJ; NRM Investigators. Association of age and sex with myocardial infarction symptom presentation and in-hospital mortality. *JAMA*. 2012;307:813–822. doi: 10.1001/jama.2012.199.

- 
35. Egiziano G, Akhtari S, Pilote L, Daskalopoulou SS; GENESIS (GENdEr and Sex Determinants of Cardiovascular Disease) Investigators. Sex differences in young patients with acute myocardial infarction. *Diabet Med*. 2013;30:e108–e114. doi: 10.1111/dme.12084.
36. Champney KP, Frederick PD, Bueno H, Parashar S, Foody J, Merz CN, Canto JG, Lichtman JH, Vaccarino V; NRMI Investigators. The joint contribution of sex, age and type of myocardial infarction on hospital mortality following acute myocardial infarction. *Heart*. 2009;95:895–899. doi: 10.1136/hrt.2008.155804.
37. Claassen M, Sybrandy KC, Appelman YE, Asselbergs FW. Gender gap in acute coronary heart disease: myth or reality? *World J Cardiol*. 2012;4:36–47. doi: 10.4330/wjc.v4.i2.36.
38. Nohria A, Vaccarino V, Krumholz HM. Gender differences in mortality after myocardial infarction: why women fare worse than men. *Cardiol Clin*. 1998;16:45–57.
39. Vaccarino V, Krumholz HM, Berkman LF, Horwitz RJ. Sex differences in mortality after myocardial infarction: is there evidence for an increased risk for women? *Circulation*. 1995;91:1861–1871.
40. Beckie TM. Biopsychosocial determinants of health and quality of life among young women with coronary heart disease. *Curr Cardiovasc Risk Reps*. 2013;8:1–10.
41. Mosca L, Benjamin EJ, Berra K, Bezanson JL, Dolor RJ, Lloyd-Jones DM, Newby LK, Pina IL, Roger VL, Shaw LJ, Zhao D, Beckie TM, Bushnell C, D'Armiento J, Kris-Etherton PM, Fang J, Ganiats TG, Gomes AS, Gracia CR, Haan CK, Jackson EA, Judelson DR, Kelepouris E, Lavie CJ, Moore A, Nussmeier NA, Ofili E, Oparil S, Ouyang P, Pinn VW, Sherif K, Smith SC Jr, Sopko G, Chandra-Strobos N, Urbina EM, Vaccarino V, Wenger NK. Effectiveness-based guidelines for the prevention of cardiovascular disease in women—2011 update: a guideline from the American Heart Association [published correction appears in *Circulation*. 2011;123:e624 and *Circulation*. 2011;124:e427]. *Circulation*. 2011;123:1243–1262. doi: 10.1161/CIR.0b013e31820faaf8.
42. Rossouw JE, Manson JE, Kaunitz AM, Anderson GL. Lessons learned from the Women's Health Initiative trials of menopausal hormone therapy. *Obstet Gynecol*.
43. Shaw LJ, Shaw RE, Merz CN, Brindis RG, Klein LW, Nallamothu B, Douglas PS, Krone RJ, McKay CR, Block PC, Hewitt K, Weintraub WS, Peterson ED; American College of Cardiology-National Cardiovascular Data Registry Investigators. Impact of ethnicity and gender differences on angiographic coronary artery disease prevalence and in-hospital mortality in the American College of Cardiology-National Cardiovascular Data Registry. *Circulation*. 2008;
44. Hozawa A, Folsom AR, Sharrett AR, Chambless LE. Absolute and attributable risks of cardiovascular disease incidence in relation to optimal and borderline risk factors: comparison of African American with white subjects: Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Arch Intern Med*. 2007;167:573–579. doi: 10.1001/archinte.167.6.573.
45. Clark LT, Ferdinand KC, Flack JM, Gavin JR 3rd, Hall WD, Kumanyika SK, Reed JW, Saunders E, Valentine HA, Watson K, Wenger NK, Wright JT. Coronary heart disease in African Americans. *Heart Dis*. 2001;3:97–108.

- 
46. Safford MM, Brown TM, Muntner PM, Durant RW, Glasser S, Halanych JH, Shikany JM, Prineas RJ, Samdarshi T, Bittner VA, Lewis CE, Gamboa C, Cushman M, Howard V, Howard G; REGARDS Investigators. Association of race and sex with risk of incident acute coronary heart disease events. *JAMA*. 2012;308:1768–1774. doi: 10.1001/jama.2012.14306.
47. Jha AK, Varosy PD, Kanaya AM, Hunninghake DB, Hlatky MA, Waters DD, Furberg CD, Shlipak MG. Differences in medical care and disease outcomes among black and white women with heart disease. *Circulation*. 2003;108:1089–1094. doi: 10.1161/01.CIR.0000085994.38132.E5
48. Canto JG, Taylor HA Jr, Rogers WJ, Sanderson B, Hilbe J, Barron HV. Presenting characteristics, treatment patterns, and clinical outcomes of non-black minorities in the National Registry of Myocardial Infarction 2. *Am J Cardiol*. 1998;82:1013–1018.
49. Davies MJ. The pathophysiology of acute coronary syndromes. *Heart*. 2000;83:361–366
50. Farb A, Burke AP, Tang AL, Liang TY, Mannan P, Smialek J, Virmani R. Coronary plaque erosion without rupture into a lipid core: a frequent cause of coronary thrombosis in sudden coronary death. *Circulation*. 1996;93:1354–1363.
51. Chokshi NP, Iqbal SN, Berger RL, Hochman JS, Feit F, Slater JN, Pena- Sing I, Yatskar L, Keller NM, Babaev A, Attubato MJ, Reynolds HR. Sex and race are associated with the absence of epicardial coronary artery obstructive disease at angiography in patients with acute coronary syndromes. *Clin Cardiol*. 2010;33:495–501. doi: 10.1002/clc.20794.
52. Berger JS, Elliott L, Gallup D, Roe M, Granger CB, Armstrong PW, Simes RJ, White HD, Van de Werf F, Topol EJ, Hochman JS, Newby LK, Harrington RA, Califf RM, Becker RC, Douglas PS. Sex differences in mortality following acute coronary syndromes. *JAMA*. 2009;302:874–882. doi: 10.1001/jama.2009.1227.
53. Reynolds HR, Srichai MB, Iqbal SN, Slater JN, Mancini GB, Feit F, Pena-Sing I, Axel L, Attubato MJ, Yatskar L, Kahlhorn RT, Wood DA, Lobach IV, Hochman JS. Mechanisms of myocardial infarction in women without angiographically obstructive coronary artery disease. *Circulation*. 2011;124:1414–1425. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.026542.
54. Prati F, Uemura S, Souteyrand G, Virmani R, Motreff P, Di Vito L, Biondi-Zoccai G, Halperin J, Fuster V, Ozaki Y, Narula J. OCT-based diagnosis and management of STEMI associated with intact fibrous cap. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2013;6:283–287. doi: 10.1016/j.jcmg.2012.12.007.
55. Prinzmetal M, Kennamer R, Merliss R, Wada T, Bor N. Angina pectoris, I: a variant form of angina pectoris; preliminary report. *Am J Med*. 1959;27:375–388.
56. Nakayama N, Kaikita K, Fukunaga T, Matsuzawa Y, Sato K, Horio E, Yoshimura H, Mizobe M, Takashio S, Tsujita K, Kojima S, Tayama S, Hokimoto S, Sakamoto T, Nakao K, Sugiyama S, Kimura K, Ogawa H. Clinical features and prognosis of patients with coronary spasm-induced non-ST-segment elevation acute coronary syndrome. *J Am Heart Assoc*. 2014;3:e000795. doi: 10.1161/JAHA.114.000795.
57. Ong P, Athanasiadis A, Hill S, Vogelsberg H, Voehringer M, Sechtem U. Coronary artery spasm as a frequent cause of acute coronary syndrome: the CASPAR (Coronary Artery Spasm in Patients With Acute Coronary Syndrome) Study. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52:523–527. doi: 10.1016/j.

---

jacc.2008.04.050.

58. Stern S, Bayes de Luna A. Coronary artery spasm: a 2009 update. *Circulation*. 2009;119:2531–2534. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.843474.

59. Lanza GA, Careri G, Crea F. Mechanisms of coronary artery spasm. *Circulation*. 2011;124:1774–1782. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.037283.

60. Sugiishi M, Takatsu F. Cigarette smoking is a major risk factor for coronary spasm. *Circulation*. 1993;87:76–79.

61. Lange RA, Cigarroa RG, Yancy CW Jr, Willard JE, Popma JJ, Sills MN, McBride W, Kim AS, Hillis LD. Cocaine-induced coronary-artery vasoconstriction. *N Engl J Med*. 1989;321:1557–1562. doi: 10.1056/NEJM198912073212301.

62. Enders JM, Dobesh PP, Ellison JN. Acute myocardial infarction induced by ephedrine alkaloids. *Pharmacotherapy*. 2003;23:1645–1651.

63. Shimizu M, Hata K, Takaoka H, Kanazawa K, et al. Sumatriptan provokes coronary artery spasm in patients with variant angina: possible involvement of serotonin 1B receptor. *Int J Cardiol*. 2007;114:188–194. doi: 10.1016/j.ijcard.2006.01.026.

64. Kawana A, Takahashi J, Takagi Y, Yasuda S, et al. ; Japanese Coronary Spasm Association. Gender differences in the clinical characteristics and outcomes of patients with vasospastic angina: a report from the Japanese Coronary Spasm Association. *Circ J*. 2013;77:1267–1274.

65. Vrints CJ. Spontaneous coronary artery dissection. *Heart*. 2010;96:801–808. doi: 10.1136/hrt.2008.162073.

66. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, McQueen M, Budaj A, Pais P, Varigos J, Lisheng L; INTERHEART Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*. 2004;364:937–952. doi: 10.1016/S0140-6736(04)17018-9.

67. Nj. Istad I, Arnesen E, Lund-Larsen PG. Smoking, serum lipids, blood pressure, and sex differences in myocardial infarction: a 12-year followup of the Finnmark Study. *Circulation*. 1996;93:450–456.

68. US Department of Health and Human Services. The health consequences of smoking: 50 years of progress: a report of the Surgeon General. 2014. <http://www.surgeongeneral.gov/library/reports/50-years-of-progress/full-report.pdf>. Accessed November 4, 2015.

69. van der Giezen AM, Schopman-Geurts van Kessel JG, Schouten EG, Slotboom BJ, Kok FJ, Collette HJ. Systolic blood pressure and cardiovascular mortality among 13,740 Dutch women. *Prev Med*. 1990;19:456–465.

70. Ong KL, Cheung BM, Man YB, Lau CP, Lam KS. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension among United States adults 1999–2004. *Hypertension*. 2007;49:69–75. doi: 10.1161/01.HYP.0000252676.46043.18.

71. Ostchega Y, Yoon SS, Hughes J, Louis T. Hypertension awareness, treatment, and control:

---

continued disparities in adults: United States, 2005–2006. NCHS Data Brief. 2008:1–8.

72. Manolio TA, Pearson TA, Wenger NK, Barrett-Connor E, Payne GH, Harlan WR. Cholesterol and heart disease in older persons and women: review of an NHLBI workshop. *Ann Epidemiol*. 1992;2:161–176.

73. Reddy VS, Bui QT, Jacobs JR, Begelman SM, Miller DP, French WJ; Investigators of National Registry of Myocardial Infarction (NRFMI) 4b-5. Relationship between serum low-density lipoprotein cholesterol and in-hospital mortality following acute myocardial infarction (the lipid paradox). *Am J Cardiol*. 2015;115:557–562. doi: 10.1016/j.amjcard.2014.12.006.

74. Flanders WD, Eldridge RC, McClellan W. A nearly unavoidable mechanism for collider bias with index-event studies. *Epidemiology*. 2014;25:762–764. doi: 10.1097/EDE.0000000000000131.

75. Kanaya AM, Grady D, Barrett-Connor E. Explaining the sex difference in coronary heart disease mortality among patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis. *Arch Intern Med*. 2002;162:1737–1745.

76. Mente A, Yusuf S, Islam S, McQueen MJ, Tanomsup S, Onen CL, Rangarajan S, Gerstein HC, Anand SS; INTERHEART Investigators. Metabolic syndrome and risk of acute myocardial infarction a casecontrol study of 26,903 subjects from 52 countries. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55:2390–2398. doi: 10.1016/j.jacc.2009.12.053.

77. Donahoe SM, Stewart GC, McCabe CH, Mohanavelu S, Murphy SA, Cannon CP, Antman EM. Diabetes and mortality following acute coronary syndromes. *JAMA*. 2007;298:765–775. doi: 10.1001/jama.298.7.765.

78. Wassertheil-Smoller S, Shumaker S, Ockene J, Talavera GA, Greenland P, Cochrane B, Robbins J, Aragaki A, Dunbar-Jacob J. Depression and cardiovascular sequelae in postmenopausal women: the Women's Health Initiative (WHI). *Arch Intern Med*. 2004;164:289–298. doi: 10.1001/archinte.164.3.289.

79. Whang W, Kubzansky LD, Kawachi I, Rexrode KM, Kroenke CH, Glynn RJ, Garan H, Albert CM. Depression and risk of sudden cardiac death and coronary heart disease in women: results from the Nurses' Health Study. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53:950–958. doi: 10.1016/j.jacc.2008.10.060.

80. Smolderen KG, Strait KM, Dreyer RP, D'Onofrio G, Zhou S, Lichtman JH, Geda M, Bueno H, Beltrame J, Safdar B, Krumholz HM, Spertus JA. Depressive symptoms in younger women and men with acute myocardial infarction: insights from the VIRGO study. *J Am Heart Assoc*. 2015;4:e001424. doi:10.1161/JAHA.114.001424

81. Newman JD, Davidson KW, Ye S, Shaffer JA, Shimbo D, Muntner P. Gender differences in calls to 9-1-1 during an acute coronary syndrome. *Am J Cardiol*. 2013;111:58–62. doi: 10.1016/j.amjcard.2012.08.048.

82. Moser DK, Kimble LP, Alberts MJ, Alonzo A, Croft JB, Dracup K, Evenson KR, Go AS, Hand MM, Kothari RU, Mensah GA, Morris DL, Pancioli AM, Riegel B, Zerwic JJ. Reducing delay in seeking treatment by patients with acute coronary syndrome and stroke: a scientific statement from the American Heart Association Council on Cardiovascular Nursing and Stroke Council. *Circulation*. 2006;114:168–182. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.176040.



---

83. O’Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, Casey DE Jr, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines [published correction appears in *Circulation*. 2013;128:e481]. *Circulation*. 2013;127:e362–e425. doi: 10.1161/CIR.0b013e3182742cf6.

84. Amsterdam EA, Wenger NK, Brindis RG, Casey DE Jr, Ganiats TG, Holmes DR Jr, Jaffe AS, Jneid H, Kelly RF, Kontos MC, Levine GN, Liebson PR, Mukherjee D, Peterson ED, Sabatine MS, Smalling RW, Zieman SJ. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines [published correction appears in *Circulation*. 2014;130:e433-434]. *Circulation*. 2014;130:e344–e426. doi: 10.1161/CIR.0000000000000134.

85. White HD, Barbash GI, Modan M, Simes J, Diaz R, Hampton JR, Heikkil. J, Kristinsson A, Mouloupoulos S, Paolasso EA, Van der Werf T, Pehrsson K, Sand.e E, Wilcox RG, Verstraete M, von der Lippe G, Van de Werf F; Investigators of the International Tissue Plasminogen Activator/Streptokinase Mortality Study. After correcting for worse baseline characteristics, women treated with thrombolytic therapy for acute myocardial infarction have the same mortality and morbidity as men except for a higher incidence of hemorrhagic stroke: the Investigators of the International Tissue Plasminogen Activator/Streptokinase Mortality Study. *Circulation*. 1993;88(pt 1):2097–2103.

86. Woodfield SL, Lundergan CF, Reiner JS, Thompson MA, Rohrbeck SC, Deychak Y, Smith JO, Burton JR, McCarthy WF, Califf RM, White HD, Weaver WD, Topol EJ, Ross AM. Gender and acute myocardial infarction: is there a different response to thrombolysis? *J Am Coll Cardiol*. 1997;29:35–42.

87

234. Kim C, Redberg RF, Pavlic T, Eagle KA. A systematic review of gender differences in mortality after coronary artery bypass graft surgery and percutaneous coronary interventions. *Clin Cardiol*. 2007;30:491–495. doi: 10.1002/clc.20000.

88. Boersma E; Primary Coronary Angioplasty vs. Thrombolysis Group. Does time matter? A pooled analysis of randomized clinical trials comparing primary percutaneous coronary intervention and in-hospital fibrinolysis in acute myocardial infarction patients. *Eur Heart J*. 2006;27:779–788. doi: 10.1093/eurheartj/ehi810.

89. Tamis-Holland JE, Palazzo A, Stebbins AL, Slater JN, Boland J, Ellis SG, Hochman JS; GUSTO II-B Angioplasty Substudy Investigators. Benefits of direct angioplasty for women and men with acute myocardial infarction: results of the Global Use of Strategies to Open Occluded Arteries in Acute Coronary Syndromes Angioplasty (GUSTO II-B) Angioplasty Substudy. *Am Heart J*. 2004;147:133–139.

90. Antithrombotic Trialists’ (ATT) Collaboration; Baigent C, Blackwell L, Collins R, Emberson J, Godwin J, Peto R, Buring J, Hennekens C, Kearney P, Meade T, Patrono C, Roncaglioni MC, Zanchetti A. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet*. 2009;373:1849–1860.

- 
91. Panchoy SB, Shantha GP, Patel T, Cheskin LJ. Sex differences in short-term and long-term all-cause mortality among patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated by primary percutaneous intervention: a meta-analysis. *JAMA Intern Med.* 2014;174:1822–1830. doi: 10.1001/jamainternmed.2014.4762.
92. Lansky AJ, Pietras C, Costa RA, Tsuchiya Y, Brodie BR, Cox DA, Aymong ED, Stuckey TD, Garcia E, Tchong JE, Mehran R, Negoita M, Fahy M, Cristea E, Turco M, Leon MB, Grines CL, Stone GW. Gender differences in outcomes after primary angioplasty versus primary stenting with and without abciximab for acute myocardial infarction: results of the Controlled Abciximab and Device Investigation to Lower Late Angioplasty Complications (CADILLAC) trial. *Circulation.* 2005;111:1611–1618. doi: 10.1161/01.CIR.0000160362.55803.40
93. Stefanini GG, Baber U, Windecker S, Morice MC, Sartori S, Leon MB, Stone GW, Serruys PW, Wijns W, Weisz G, Camenzind E, Steg PG, Smits PC, Kandzari D, Von Birgelen C, Galatius S, Jeger RV, Kimura T, Mikhail GW, Itchhaporia D, Mehta L, Ortega R, Kim HS, Valgimigli M, Kastrati A, Chieffo A, Mehran R. Safety and efficacy of drug-eluting stents in women: a patient-level pooled analysis of randomised trials [published correction appears in *Lancet.* 2013;382:1878]. *Lancet.* 2013;382:1879–1888. doi: 10.1016/S0140-6736(13)61782-1.
94. Bukkapatnam RN, Yeo KK, Li Z, Amsterdam EA. Operative mortality in women and men undergoing coronary artery bypass grafting (from the California Coronary Artery Bypass Grafting Outcomes Reporting Program). *Am J Cardiol.* 2010;105:339–342. doi: 10.1016/j.amjcard.2009.09.035.
95. Vaccarino V, Abramson JL, Veledar E, Weintraub WS. Sex differences in hospital mortality after coronary artery bypass surgery: evidence for a higher mortality in younger women. *Circulation.* 2002;105:1176–1181.
96. Bhatt DL, Roe MT, Peterson ED, Li Y, Chen AY, Harrington RA, Greenbaum AB, Berger PB, Cannon CP, Cohen DJ, Gibson CM, Saucedo JF, Kleiman NS, Hochman JS, Boden WE, Brindis RG, Peacock WF, Smith SC Jr, Pollack CV Jr, Gibler WB, Ohman EM; CRUSADE Investigators. Utilization of early invasive management strategies for high-risk patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: results from the CRUSADE Quality Improvement Initiative. *JAMA.* 2004;292:2096–2104. doi: 10.1001/jama.292.17.2096.
97. O'Donoghue M, Boden WE, Braunwald E, Cannon CP, Clayton TC, de Winter RJ, Fox KA, Lagerqvist B, McCullough PA, Murphy SA, Spacek R, Swahn E, Wallentin L, Windhausen F, Sabatine MS. Early invasive vs conservative treatment strategies in women and men with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction: a meta-analysis. *JAMA.* 2008;300:71–80. doi: 10.1001/jama.300.1.71.
98. Glaser R, Herrmann HC, Murphy SA, Demopoulos LA, DiBattiste PM, Cannon CP, Braunwald E. Benefit of an early invasive management strategy in women with acute coronary syndromes. *JAMA.* 2002;288:3124–3129.
99. Kim C, Redberg RF, Pavlic T, Eagle KA. A systematic review of gender differences in mortality after coronary artery bypass graft surgery and percutaneous coronary interventions. *Clin Cardiol.* 2007;30:491–495. doi: 10.1002/clc.20000.
100. Ahmed B, Piper WD, Malenka D, VerLee P, Robb J, Ryan T, Herne M, Phillips W, Dauerman HL. Significantly improved vascular complications among women undergoing percutaneous coronary

---

intervention: a report from the Northern New England Percutaneous Coronary Intervention Registry. *Circ Cardiovasc Interv.* 2009;2:423–429. doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.109.860494.

101. Ndrepepa G, Berger PB, Mehilli J, Seyfarth M, Neumann FJ, Sch.mig A, Kastrati A. Periprocedural bleeding and 1-year outcome after percutaneous coronary interventions: appropriateness of including bleeding as a component of a quadruple end point. *J Am Coll Cardiol.* 2008;51:690–697. doi: 10.1016/j.jacc.2007.10.040.

102. Lindsey JB, Marso SP, Pencina M, Stolker JM, Kennedy KF, Rihal C, Barsness G, Piana RN, Goldberg SL, Cutlip DE, Kleiman NS, Cohen DJ; EVENT Registry Investigators. Prognostic impact of periprocedural bleeding and myocardial infarction after percutaneous coronary intervention in unselected patients: results from the EVENT (Evaluation of Drug-Eluting Stents and Ischemic Events) registry. *JACC Cardiovasc Interv.* 2009;2:1074–1082. doi: 10.1016/j.jcin.2009.09.002.

103. Nikolsky E, Mehran R, Dangas G, Fahy M, Na Y, Pocock SJ, Lincoff AM, Stone GW. Development and validation of a prognostic risk score for major bleeding in patients undergoing percutaneous coronary intervention via the femoral approach. *Eur Heart J.* 2007;28:1936–1945. doi: 10.1093/eurheartj/ehm194.

104. Maddox TM, Ho PM, Roe M, Dai D, Tsai TT, Rumsfeld JS. Utilization of secondary prevention therapies in patients with nonobstructive coronary artery disease identified during cardiac catheterization: insights from the National Cardiovascular Data Registry Cath-PCI Registry. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2010;3:632–641. doi: 10.1161/CIRCOUTCOMES.109.906214.

105. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2: ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. *Lancet.* 1988;2:349–360.

106. Hennekens CH, Hollar D, Baigent C. Sex-related differences in response to aspirin in cardiovascular disease: an untested hypothesis. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med.* 2006;3:4–5. doi: 10.1038/ncpcardio0420.

107. Berger JS, Bhatt DL, Cannon CP, Chen Z, Jiang L, Jones JB, Mehta SR, Sabatine MS, Steinhubl SR, Topol EJ, Berger PB. The relative efficacy and safety of clopidogrel in women and men a sex-specific collaborative meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54:1935–1945. doi: 10.1016/j.jacc.2009.05.074.

108. Boersma E, Harrington RA, Moliterno DJ, White H, Th.roux P, Van de Werf F, de Torbal A, Armstrong PW, Wallentin LC, Wilcox RG, Simes J, Califf RM, Topol EJ, Simoons ML. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in acute coronary syndromes: a meta-analysis of all major randomised clinical trials [published correction appears in *Lancet.* 2002;359:2120]. *Lancet.* 2002;359:189–198. doi: 10.1016/S0140-6736(02)07442-1.

109. Giugliano RP, White JA, Bode C, Armstrong PW, Montalescot G, Lewis BS, van 't Hof A, Berdan LG, Lee KL, Strony JT, Hildemann S, Veltri E, Van de Werf F, Braunwald E, Harrington RA, Califf RM, Newby LK; EARLY ACS Investigators. Early versus delayed, provisional eptifibatide in acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2009;360:2176–2190. doi: 10.1056/NEJMoa0901316.

110. Blomkalns AL, Chen AY, Hochman JS, Peterson ED, Trynosky K, Diercks DB, Brogan GX Jr, Boden WE, Roe MT, Ohman EM, Gibler WB, Newby LK; CRUSADE Investigators. Gender disparities in the

---

diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: largescale observations from the CRUSADE (Can Rapid Risk Stratification of Unstable Angina Patients Suppress Adverse Outcomes With Early Implementation of the American College of Cardiology/American Heart Association Guidelines) National Quality Improvement Initiative. *J Am Coll Cardiol.* 2005;45:832–837. doi: 10.1016/j.jacc.2004.11.055.

111. Assessment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic Regimen (ASSENT)-3 Investigators. Efficacy and safety of tenecteplase in combination with enoxaparin, abciximab, or unfractionated heparin: the ASSENT-3 randomised trial in acute myocardial infarction. *Lancet.* 2001;358:605–613.

112. Stone GW, McLaurin BT, Cox DA, Bertrand ME, Lincoff AM, Moses JW, White HD, Pocock SJ, Ware JH, Feit F, Colombo A, Aylward PE, Cequier AR, Darius H, Desmet W, Ebrahimi R, Hamon M, Rasmussen LH, Rupprecht HJ, Hoekstra J, Mehran R, Ohman EM; ACUITY Investigators. Bivalirudin for patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2006;355:2203–2216. doi: 10.1056/NEJMoa062437.

113. Stone GW, Witzenbichler B, Guagliumi G, Peruga JZ, Brodie BR, Dudek D, Kornowski R, Hartmann F, Gersh BJ, Pocock SJ, Dangas G, Wong SC, Kirtane AJ, Parise H, Mehran R; HORIZONS-AMI Trial Investigators. Bivalirudin during primary PCI in acute myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2008;358:2218–2230. doi: 10.1056/NEJMoa0708191.

114. Yusuf S, Mehta SR, Chrolavicius S, Afzal R, Pogue J, Granger CB, Budaj A, Peters RJ, Bassand JP, Wallentin L, Joyner C, Fox KA; OASIS-6 Trial Group. Effects of fondaparinux on mortality and reinfarction in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction: the OASIS-6 randomized trial. *JAMA.* 2006;295:1519–1530. doi: 10.1001/jama.295.13.joc60038.

115. Fifth Organization to Assess Strategies in Acute Ischemic Syndromes Investigators; Yusuf S, Mehta SR, Chrolavicius S, Afzal R, Pogue J, Granger CB, Budaj A, Peters RJ, Bassand JP, Wallentin L, Joyner C, Fox KA. Comparison of fondaparinux and enoxaparin in acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2006;354:1464–1476.

116. A randomized trial of propranolol in patients with acute myocardial infarction, II: morbidity results. *JAMA.* 1983;250:2814–2819.

117. Timolol-induced reduction in mortality and reinfarction in patients surviving acute myocardial infarction. *N Engl J Med.* 1981;304:801–807.

118. Yusuf S, Peto R, Lewis J, Collins R, Sleight P. Beta blockade during and after myocardial infarction: an overview of the randomized trials. *Prog Cardiovasc Dis.* 1985;27:335–371.

119

278. The Beta-Blocker Pooling Project (BBPP): subgroup findings from randomized trials in post infarction patients: The Beta-Blocker Pooling Project Research Group. *Eur Heart J.* 1988;9:8–16.

120. Pfeffer MA, Braunwald E, Moy LA, Basta L, Brown EJ Jr, Cuddy TE, Davis BR, Geltman EM, Goldman S, Flaker GC, Klein M, Lamas GA, Packer M, Rouleau J, Rouleau JL, Rutherford J, Wertheimer JH, Hawkins CM. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction: results of the survival and ventricular enlargement trial: the SAVE Investigators. *N Engl J Med.* 1992;327:669–677. doi: 10.1056/NEJM199209033271001.

---

121. Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure: the Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study Investigators. *Lancet*. 1993;342:821–828.

122. The TRAndolapril Cardiac Evaluation (TRACE) study: rationale, design, and baseline characteristics of the screened population: the Trace Study Group. *Am J Cardiol*. 1994;73:44C–50C.

123. Swedberg K, Held P, Kjeksus J, Rasmussen K, Ryd.n L, Wedel H. Effects of the early administration of enalapril on mortality in patients with acute myocardial infarction: results of the Cooperative New Scandinavian Enalapril Survival Study II (CONSENSUS II). *N Engl J Med*. 1992;327:678–684. doi: 10.1056/NEJM199209033271002.

124. Shekelle PG, Rich MW, Morton SC, Atkinson CS, Tu W, Maglione M, Rhodes S, Barrett M, Fonarow GC, Greenberg B, Heidenreich PA, Knabel T, Konstam MA, Steimle A, Warner Stevenson L. Efficacy of angiotensin-converting enzyme inhibitors and beta-blockers in the management of left ventricular systolic dysfunction according to race, gender, and diabetic status: a meta-analysis of major clinical trials. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41:1529–1538.

125. Bullo M, Tschumi S, Bucher BS, Bianchetti MG, Simonetti GD. Pregnancy outcome following exposure to angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor antagonists: a systematic review. *Hypertension*. 2012;60:444–450. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.112.196352.

126. Gutierrez J, Ramirez G, Rundek T, Sacco RL. Statin therapy in the prevention of recurrent cardiovascular events: a sex-based meta-analysis. *Arch Intern Med*. 2012;172:909–919. doi: 10.1001/archinternmed.2012.2145

127. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, Rouleau JL, Rutherford JD, Cole TG, Brown L, Warnica JW, Arnold JM, Wun CC, Davis BR, Braunwald E. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels: Cholesterol and Recurrent Events Trial Investigators. *N Engl J Med*. 1996;335:1001–1009. doi: 10.1056/NEJM199610033351401.

128. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels: the Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. *N Engl J Med*. 1998;339:1349–1357.

129. Truong QA, Murphy SA, McCabe CH, Armani A, Cannon CP; TIMI Study Group. Benefit of intensive statin therapy in women: results from PROVE IT-TIMI 22. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2011;4:328–336. doi: 10.1161/CIRCOUTCOMES.110.957720.

130. Smith SC Jr, Benjamin EJ, Bonow RO, Braun LT, Creager MA, Franklin BA, Gibbons RJ, Grundy SM, Hiratzka LF, Jones DW, Lloyd-Jones DM, Minissian M, Mosca L, Peterson ED, Sacco RL, Spertus J, Stein JH, Taubert KA. AHA/ACCF secondary prevention and risk reduction therapy for patients with coronary and other atherosclerotic vascular disease: 2011 update: a guideline from the American Heart Association and American College of Cardiology Foundation [published correction appears in *Circulation*. 2015;131:e408]. *Circulation*. 2011;124:2458–2473. doi: 10.1161/CIR.0b013e318235eb4d.

131. EACPR Committee for Science Guidelines; Corra U, Piepoli MF, Carre F, Heuschmann P, Hoffmann U, Verschuren M, Halcox J, Giannuzzi P, Saner H, Wood D, Piepoli MF, Corra U, Benzer W, Bjarnason-

---

Wehrens B, Dendale P, Gaita D, McGee H, Mendes M, Niebauer J, Zwisler AD, Schmid JP. Secondary prevention through cardiac rehabilitation: physical activity counselling and exercise training: key components of the position paper from the Cardiac Rehabilitation Section of the European Association of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation. *Eur Heart J*. 2010;31:1967–1974.

132. Piepoli MF, Corr. U, Benzer W, Bjarnason-Wehrens B, Dendale P, Gaita D, McGee H, Mendes M, Niebauer J, Zwisler AD, Schmid JP; Cardiac Rehabilitation Section of the European Association of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation. Secondary prevention through cardiac rehabilitation: from knowledge to implementation: a position paper from the Cardiac Rehabilitation Section of the European Association of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2010;17:1–17. doi: 10.1097/HJR.0b013e3283313592.

133. Balady GJ, Williams MA, Ades PA, Bittner V, Comoss P, Foody JM, Franklin B, Sanderson B, Southard D. Core components of cardiac rehabilitation/secondary prevention programs: 2007 update: a scientific statement from the American Heart Association Exercise, Cardiac Rehabilitation, and Prevention Committee, the Council on Clinical Cardiology; the Councils on Cardiovascular Nursing, Epidemiology and Prevention, and Nutrition, Physical Activity, and Metabolism; and the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation. *Circulation*. 2007;115:2675–2682. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.180945.

134. Balady GJ, Ades PA, Bittner VA, Franklin BA, Gordon NF, Thomas RJ, Tomaselli GF, Yancy CW. Referral, enrollment, and delivery of cardiac rehabilitation/secondary prevention programs at clinical centers and beyond: a presidential advisory from the American Heart Association. *Circulation*. 2011;124:2951–2960. doi: 10.1161/CIR.0b013e31823b21e2

135. Suaya JA, Stason WB, Ades PA, Normand SL, Shepard DS. Cardiac rehabilitation and survival in older coronary patients. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54:25–33. doi: 10.1016/j.jacc.2009.01.078.

136. Goel K, Lennon RJ, Tilbury RT, Squires RW, Thomas RJ. Impact of cardiac rehabilitation on mortality and cardiovascular events after percutaneous coronary intervention in the community. *Circulation*. 2011;123:2344–2352. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.983536.

137. Heran BS, Chen JM, Ebrahim S, Moxham T, Oldridge N, Rees K, Thompson DR, Taylor RS. Exercise-based cardiac rehabilitation for coronary heart disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011:CD001800.

138. Hammill BG, Curtis LH, Schulman KA, Whellan DJ. Relationship between cardiac rehabilitation and long-term risks of death and myocardial infarction among elderly Medicare beneficiaries. *Circulation*. 2010;121:63–70. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.876383

139. Beckie TM, Beckstead JW. Predicting cardiac rehabilitation attendance in a gender-tailored randomized clinical trial. *J Cardiopulm Rehabil Prev*. 2010;30:147–156. doi: 10.1097/HCR.0b013e3181d0c2ce.

140. Daniels KM, Arena R, Lavie CJ, Forman DE. Cardiac rehabilitation for women across the lifespan. *Am J Med*. 2012;125:937.e1–937.e7. doi: 10.1016/j.amjmed.2011.10.028.

141. Turk-Adawi KI, Oldridge NB, Tarima SS, Stason WB, Shepard DS. Cardiac rehabilitation patient and organizational factors: what keeps patients in programs? *J Am Heart Assoc*. 2013;2:e000418. doi: 10.1161/JAHA.113.000418.

- 
142. Parashar S, Spertus JA, Tang F, Bishop KL, Vaccarino V, Jackson CF, Boyden TF, Sperling L. Predictors of early and late enrollment in cardiac rehabilitation, among those referred, after acute myocardial infarction. *Circulation*. 2012;126:1587–1595. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.088799.
143. Clark AM, King-Shier KM, Spaling MA, Duncan AS, Stone JA, Jaglal SB, Thompson DR, Angus JE. Factors influencing participation in cardiac rehabilitation programmes after referral and initial attendance: qualitative systematic review and meta-synthesis. *Clin Rehabil*. 2013;27:948–959. doi: 10.1177/0269215513481046.
144. Beckie TM, Mendonca MA, Fletcher GF, Schocken DD, Evans ME, Banks SM. Examining the challenges of recruiting women into a cardiac rehabilitation clinical trial. *J Cardiopulm Rehabil Prev*. 2009;29:13–21; quiz 22–23. doi: 10.1097/HCR.0b013e31819276cb.
145. Sanderson BK, Shewchuk RM, Bittner V. Cardiac rehabilitation and women: what keeps them away? *J Cardiopulm Rehabil Prev*. 2010;30:12–21. doi: 10.1097/HCR.0b013e3181c85859.
146. Beatty AL, Li S, Thomas L, Amsterdam EA, Alexander KP, Whooley MA. Trends in referral to cardiac rehabilitation after myocardial infarction: data from the National Cardiovascular Data Registry 2007 to 2012. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:2582–2583. doi: 10.1016/j.jacc.2014.03.030
147. Casey E, Hughes JW, Waechter D, Josephson R, Rosneck J. Depression predicts failure to complete phase-II cardiac rehabilitation. *J Behav Med*. 2008;31:421–431. doi: 10.1007/s10865-008-9168-1.
148. Wenger NK. Current status of cardiac rehabilitation. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51:1619–1631. doi: 10.1016/j.jacc.2008.01.030.
149. Beckie TM, Beckstead JW, Schocken DD, Evans ME, Fletcher GF. The effects of a tailored cardiac rehabilitation program on depressive symptomsn women: a randomized clinical trial. *Int J Nurs Stud*. 2011;48:3–12. doi: 10.1016/j.ijnurstu.2010.06.005
150. Levine GN, Steinke EE, Bakaeen FG, Bozkurt B, Cheitlin MD, Conti JB, Foster E, Jaarsma T, Kloner RA, Lange RA, Lindau ST, Maron BJ, Moser DK, Ohman EM, Seftel AD, Stewart WJ; on behalf of the American Heart Association Council on Clinical Cardiology; Council on Cardiovascular Nursing; Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; Council on Quality of Care and Outcomes Research. Sexual activity and cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2012;125:1058–1072. doi: 10.1161/CIR.0b013e3182447787.
151. Steinke EE, Jaarsma T, Barnason SA, Byrne M, Doherty S, Dougherty CM, Fridlund B, Kautz DD, M.rtensson J, Mosack V, Moser DK; on behalf of the Council on Cardiovascular and Stroke Nursing of the American Heart Association and the ESC Council on Cardiovascular Nursing and Allied professions (CCNAP). Sexual counseling for individuals with cardiovascular disease and their partners: a consensus document from the American Heart Association and the ESC Council on Cardiovascular Nursing and Allied Professions (CCNAP). *Circulation*. 2013;128:2075–2096. doi: 10.1161/CIR.0b013e31829c2e53.
152. Moscucci M, Fox KA, Cannon CP, Klein W, Lopez-Sendon J, Montalescot G, White K, Goldberg RJ. Predictors of major bleeding in acute coronary syndromes: the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Eur Heart J*. 2003;24:1815–1823.

- 
153. Alexander KP, Chen AY, Newby LK, Schwartz JB, Redberg RF, Hochman JS, Roe MT, Gibler WB, Ohman EM, Peterson ED; CRUSADE (Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress Adverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA guidelines) Investigators. Sex differences in major bleeding with glycoprotein IIb/IIIa inhibitors: results from the CRUSADE (Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress ADverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA guidelines) initiative. *Circulation*. 2006;114:1380–1387. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.620815. 250. Ko
154. Hess CN, McCoy LA, Duggirala HJ, Tavriss DR, O’Callaghan K, Douglas PS, Peterson ED, Wang TY. Sex-based differences in outcomes after percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction: a report from TRANSLATE-ACS. *J Am Heart Assoc*. 2014;3:e000523. doi: 10.1161/JAHA.113.000523.
155. Ahmed B, Piper WD, Malenka D, VerLee P, Robb J, Ryan T, Herne M, Phillips W, Dauerman HL. Significantly improved vascular complications among women undergoing percutaneous coronary intervention: a report from the Northern New England Percutaneous Coronary Intervention Registry. *Circ Cardiovasc Interv*. 2009;2:423–429. doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.109.860494.
156. Ndrepepa G, Berger PB, Mehilli J, Seyfarth M, Neumann FJ, Schömig A, Kastrati A. Periprocedural bleeding and 1-year outcome after percutaneous coronary interventions: appropriateness of including bleeding as a component of a quadruple end point. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51:690–697. doi: 10.1016/j.jacc.2007.10.040.
157. Lindsey JB, Marso SP, Pencina M, Stolker JM, Kennedy KF, Rihal C, Barsness G, Piana RN, Goldberg SL, Cutlip DE, Kleiman NS, Cohen DJ; EVENT Registry Investigators. Prognostic impact of periprocedural bleeding and myocardial infarction after percutaneous coronary intervention in unselected patients: results from the EVENT (Evaluation of Drug-Eluting Stents and Ischemic Events) registry. *JACC Cardiovasc Interv*. 2009;2:1074–1082. doi: 10.1016/j.jcin.2009.09.002.
158. Eikelboom JW, Mehta SR, Anand SS, Xie C, Fox KA, Yusuf S. Adverse impact of bleeding on prognosis in patients with acute coronary syndromes. *Circulation*. 2006;114:774–782. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.612812
159. Nikolsky E, Mehran R, Dangas G, Fahy M, Na Y, Pocock SJ, Lincoff AM, Stone GW. Development and validation of a prognostic risk score for major bleeding in patients undergoing percutaneous coronary intervention via the femoral approach. *Eur Heart J*. 2007;28:1936–1945. doi: 10.1093/eurheartj/ehm194.
160. Wall TC, Califf RM, Ellis SG, Sigmon K, Kereiakes D, George BS, Samaha J, Sane D, Stump DC, Stack RS, Topol EJ. Lack of impact of early catheterization and fibrin specificity on bleeding complications after thrombolytic therapy: the TAMI Study Group. *J Am Coll Cardiol*. 1993;21:597–603.
161. Smith SC Jr, Allen J, Blair SN, Bonow RO, Brass LM, Fonarow GC, Grundy SM, Hiratzka L, Jones D, Krumholz HM, Mosca L, Pasternak RC, Pearson T, Pfeiffer MA, Taubert KA. AHA/ACC guidelines for secondary prevention for patients with coronary and other atherosclerotic vascular disease: 2006 update: endorsed by the National Heart, Lung, and Blood Institute [published correction appears in *Circulation*. 2006;113:e847]. *Circulation*. 2006;113:2363–2372. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.174516.
162. Anderson JL, Adams CD, Antman EM, Bridges CR, Califf RM, Casey DE Jr, Chavey WE 2nd, Fesmire



---

FM, Hochman JS, Levin TN, Lincoff AM, Peterson ED, Theroux P, Wenger NK, Wright RS, Smith SC Jr. 2011 ACCF/AHA focused update incorporated into the ACC/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines [published correction appears in *Circulation*. 2011;123:e627]. *Circulation*. 2011;123:e426–e579. doi: 10.1161/CIR.0b013e318212bb8b.

163. Akhter N, Milford-Beland S, Roe MT, Piana RN, Kao J, Shroff A. Gender differences among patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention in the American College of Cardiology-National Cardiovascular Data Registry (ACC-NCDR). *Am Heart J*. 2009;157:141–148. doi: 10.1016/j.ahj.2008.08.012

164. Hochman JS, Sleeper LA, Webb JG, Dzavik V, Buller CE, Aylward P, Col J, White HD; SHOCK Investigators. Early revascularization and longterm survival in cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction. *JAMA*. 2006;295:2511–2515. doi: 10.1001/jama.295.21.2511.

165. Lansky AJ, Ng VG, Maehara A, Weisz G, Lerman A, Mintz GS, De Bruyne B, Farhat N, Niess G, Jankovic I, Lazar D, Xu K, Fahy M, Serruys PW, Stone GW. Gender and the extent of coronary atherosclerosis, plaque composition, and clinical outcomes in acute coronary syndromes. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2012;5(suppl):S62–S72. doi: 10.1016/j.jcmg.2012.02.003.

166. Dey S, Flather MD, Devlin G, Brieger D, Gurfinkel EP, Steg PG, Fitzgerald G, Jackson EA, Eagle KA; Global Registry of Acute Coronary Events Investigators. Sex-related differences in the presentation, treatment and outcomes among patients with acute coronary syndromes: the Global Registry of Acute Coronary Events. *Heart*. 2009;95:20–26. doi: 10.1136/hrt.2007.138537.

167. Kosuge M, Kimura K, Kojima S, Sakamoto T, Ishihara M, Asada Y, Tei C, Miyazaki S, Sonoda M, Tsuchihashi K, Yamagishi M, Ikeda Y, Shirai M, Hiraoka H, Inoue T, Saito F, Ogawa H; Japanese Acute Coronary Syndrome Study (JACSS) Investigators. Sex differences in early mortality of patients undergoing primary stenting for acute myocardial infarction. *Circ J*. 2006;70:217–221.

168. Al-Fiadh AH, Andrianopoulos N, Farouque O, Yan BP, Duffy SJ, Charter K, Tongyoo S, New G, Yip T, Brennan A, Proimos G, Reid CM, Ajani AE, Clark DJ; Melbourne Interventional Group. Contemporary outcomes in women undergoing percutaneous coronary intervention for acute coronary syndromes. *Int J Cardiol*. 2011;151:195–199. doi: 10.1016/j.ijcard.2010.05.018.

367. Mega JL, Hochman JS, Scirica BM, Murphy SA, Sloan S, McCabe

169. CH, Merlini P, Morrow DA. Clinical features and outcomes of women with unstable ischemic heart disease: observations from Metabolic Efficiency With Ranolazine for less Ischemia in Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndromes-Thrombolysis in Myocardial Infarction 36 (MERLIN-TIMI 36). *Circulation*. 2010;121:1809–1817. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.897231.

170. Kaul P, Chang WC, Westerhout CM, Graham MM, Armstrong PW. Differences in admission rates and outcomes between men and women presenting to emergency departments with coronary syndromes. *CMAJ*. 2007;177:1193–1199. doi: 10.1503/cmaj.060711.

171. Oqueli E, Baker L, Carroll A, Hiscock M, Dick R. Percutaneous coronary intervention in women: in-hospital clinical outcome: experience from a single private institution in Melbourne. *Heart Lung Circ*. 2008;17(suppl 4):S55–S62. doi: 10.1016/j.hlc.2008.08.002.

- 
172. Jeger RV, Urban P, Harkness SM, Tseng CH, Stauffer JC, Lejemtel TH, Sleeper LA, Pfisterer ME, Hochman JS. Early revascularization is beneficial across all ages and a wide spectrum of cardiogenic shock severity: a pooled analysis of trials. *Acute Card Care*. 2011;13:14–20. doi: 10.3109/17482941.2010.538696.
173. Hochman JS, Sleeper LA, Webb JG, Sanborn TA, White HD, Talley JD, Buller CE, Jacobs AK, Slater JN, Col J, McKinlay SM, LeJemtel TH. Early revascularization in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock: SHOCK Investigators: Should We Emergently Revascularize Occluded Coronaries for Cardiogenic Shock. *N Engl J Med*. 1999;341:625–634. doi: 10.1056/NEJM199908263410901
174. Nishimura RA, Gersh BJ, Schaff HV. The case for an aggressive surgical approach to papillary muscle rupture following myocardial infarction: “from paradise lost to paradise regained”. *Heart*. 2000;83:611–613.
175. Crenshaw BS, Granger CB, Birnbaum Y, Pieper KS, Morris DC, Kleiman NS, Vahanian A, Califf RM, Topol EJ. Risk factors, angiographic patterns, and outcomes in patients with ventricular septal defect complicating acute myocardial infarction: GUSTO-I (Global Utilization of Streptokinase and TPA for Occluded Coronary Arteries) Trial Investigators. *Circulation*. 2000;101:27–32.
176. Hochman JS, Buller CE, Sleeper LA, Boland J, Dzavik V, Sanborn TA, Godfrey E, White HD, Lim J, LeJemtel T. 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;36(suppl A):1063–1070.
177. Thompson CR, Buller CE, Sleeper LA, Antonelli TA, Webb JG, Jaber WA, Abel JG, Hochman JS. Cardiogenic shock due to acute severe mitral regurgitation complicating acute myocardial infarction: a report from the SHOCK Trial Registry: SHould we use emergently revascularize Occluded Coronaries in cardiogenic shock? *J Am Coll Cardiol*. 2000;36(suppl A):1104–1109.
178. Slater J, Brown RJ, Antonelli TA, Menon V, Boland J, Col J, Dzavik V, Greenberg M, Menegus M, Connery C, Hochman JS. Cardiogenic shock due to cardiac free-wall rupture or tamponade after acute myocardial infarction: a report from the SHOCK Trial Registry: Should We Emergently Revascularize Occluded Coronaries for Cardiogenic Shock? *J Am Coll Cardiol*. 2000;36(suppl A):1117–1122.
179. Menon V, Webb JG, Hillis LD, Sleeper LA, Abboud R, Dzavik V, Slater JN, Forman R, Monrad ES, Talley JD, Hochman JS. Outcome and profile of ventricular septal rupture with cardiogenic shock after myocardial infarction: a report from the SHOCK Trial Registry: SHould we emergently revascularize Occluded Coronaries in cardiogenic shock? *J Am Coll Cardiol*. 2000;36(suppl A):1110–1116.
180. Crenshaw BS, Granger CB, Birnbaum Y, Pieper KS, Morris DC, Kleiman NS, Vahanian A, Califf RM, Topol EJ. Risk factors, angiographic patterns, and outcomes in patients with ventricular septal defect complicating acute myocardial infarction: GUSTO-I (Global Utilization of Streptokinase and TPA for Occluded Coronary Arteries) Trial Investigators. *Circulation*. 2000;101:27–32.
181. Patel MR, Meine TJ, Lindblad L, Griffin J, Granger CB, Becker RC, Van de Werf F, White H, Califf RM, Harrington RA. Cardiac tamponade in the fibrinolytic era: analysis of >100,000 patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Am Heart J*. 2006;151:316–322. doi: 10.1016/j.ahj.2005.04.014.

---

182. Becker RC, Gore JM, Lambrew C, Weaver WD, Rubison RM, French WJ, Tiefenbrunn AJ, Bowlby LJ, Rogers WJ. A composite view of cardiac rupture in the United States National Registry of Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol*. 1996;27:1321–1326.

183. Birnbaum Y, Chamoun AJ, Anzuini A, Lick SD, Ahmad M, Uretsky BF. Ventricular free wall rupture following acute myocardial infarction. *Coron Artery Dis*. 2003;14:463–470. doi: 10.1097/01.mca.0000085885.61165.f9.

184. 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;98:2567–2573.

185. Mehta RH, Starr AZ, Lopes RD, Hochman JS, Widimsky P, Pieper KS, Armstrong PW, Granger CB; APEX AMI Investigators. Incidence of and outcomes associated with ventricular tachycardia or fibrillation in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention. *JAMA*. 2009;301:1779–1789. doi: 10.1001/jama.2009.600

186

391. Connolly SJ, Hallstrom AP, Cappato R, Schron EB, Kuck KH, Zipes DP, Greene HL, Boczor S, Domanski M, Follmann D, Gent M, Roberts RS. Meta-analysis of the implantable cardioverter defibrillator secondary prevention trials: AVID, CASH and CIDS studies: Antiarrhythmics vs Implantable Defibrillator study, Cardiac Arrest Study Hamburg, Canadian Implantable Defibrillator Study. *Eur Heart J*. 2000;21:2071–2078. doi: 10.1053/euhj.2000.2476.

187. Siebels J, Kuck KH. Implantable cardioverter defibrillator compared with antiarrhythmic drug treatment in cardiac arrest survivors (the Cardiac Arrest Study Hamburg). *Am Heart J*. 1994;127(pt 2):1139–1144.

188. Wever EF, Hauer RN, van Capelle FL, Tijssen JG, Crijns HJ, Algra A, Wiesfeld AC, Bakker PF, Robles de Medina EO. Randomized study of implantable defibrillator as first-choice therapy versus conventional strategy in postinfarct sudden death survivors. *Circulation*. 1995;91:2195–2203.

189. Kusumoto FM, Calkins H, Boehmer J, Buxton AE, Chung MK, Gold MR, Hohnloser SH, Indik J, Lee R, Mehra MR, Menon V, Page RL, Shen WK, Slotwiner DJ, Stevenson LW, Varosy PD, Welikovitich L. HRS/ACC/AHA expert consensus statement on the use of implantable cardioverter-defibrillator therapy in patients who are not included or not well represented in clinical trials. *Circulation*. 2014;130:94–125. doi: 10.1161/CIR.0000000000000056.

190. Califf RM, White HD, Van de Werf F, Sadowski Z, Armstrong PW, Vahanian A, Simoons ML, Simes RJ, Lee KL, Topol EJ. One-year results from the Global Utilization of Streptokinase and TPA for Occluded Coronary Arteries (GUSTO-I) trial: GUSTO-I Investigators. *Circulation*. 1996;94:1233–1238.

191. Lopes RD, Elliott LE, White HD, Hochman JS, Van de Werf F, Ardissino D, Nielsen TT, Weaver WD, Widimsky P, Armstrong PW, Granger CB. Antithrombotic therapy and outcomes of patients with atrial fibrillation following primary percutaneous coronary intervention: results from the APEX-AMI trial. *Eur Heart J*. 2009;30:2019–2028. doi: 10.1093/eurheartj/ehp213.

192. January CT, Wann LS, Alpert JS, Calkins H, Cigarroa JE, Cleveland JC Jr, Conti JB, Ellinor PT, Ezekowitz MD, Field ME, Murray KT, Sacco RL, Stevenson WG, Tchou PJ, Tracy CM, Yancy CW. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the

---

American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society [published correction appears in *Circulation*. 2014;130:e272–e274]. *Circulation*. 2014;130:e199–e267. doi: 10.1161/ CIR.0000000000000041.

193. Meine TJ, Al-Khatib SM, Alexander JH, Granger CB, White HD, Kilaru R, Williams K, Ohman EM, Topol E, Califf RM. Incidence, predictors, and outcomes of high-degree atrioventricular block complicating acute myocardial infarction treated with thrombolytic therapy. *Am Heart J*. 2005;149:670–674. doi: 10.1016/j.ahj.2004.07.035.

194

413. Sinnecker D, Huster KM, Müller A, Dommasch M, Hapfelmeier A, Gebhardt J, Hnatkova K, Laugwitz KL, Malik M, Barthel P, Schmidt G. Sex differences in the non-invasive risk stratification and prognosis after myocardial infarction. *J Electrocardiol*. 2014;47:874–880. doi: 10.1016/j.jelectrocard.2014.08.010.

195. Malmberg K, Yusuf S, Gerstein HC, Brown J, Zhao F, Hunt D, Piegas L, Calvin J, Keltai M, Budaj A. Impact of diabetes on long-term prognosis in patients with unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction: results of the OASIS (Organization to Assess Strategies for Ischemic Syndromes) Registry. *Circulation*. 2000;102:1014–1019.

196. Abbott RD, Donahue RP, Kannel WB, Wilson PW. The impact of diabetes on survival following myocardial infarction in men vs women: the Framingham study [published correction appears in *JAMA*. 1989;261:1884]. *JAMA*. 1988;260:3456–3460

197. 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;130:757–767. doi: 10.1161

198. Leifheit-Limson EC, Spertus JA, Reid KJ, Jones SB, Vaccarino V, Krumholz HM, Lichtman JH. Prevalence of traditional cardiac risk factors and secondary prevention among patients hospitalized for acute myocardial infarction (AMI): variation by age, sex, and race. *J Womens Health (Larchmt)*. 2013;22:659–666. doi: 10.1089/jwh.2012.3962.

199. Wenger NK. Are we there yet? Closing the gender gap in coronary heart disease recognition, management and outcomes. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2013;11:1447–1450. doi: 10.1586/14779072.2013.845526.