

Kadınlarda koroner invaziv girişimler

Coronary invasive procedures in women

Dr. Sema Güneri, Dr. Ebru Özpelit

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, İzmir

Kardiyovasküler hastalıklar, tüm dünyada kadınlardaki en sık ölüm nedenidir. Buna rağmen koroner arter hastalığı daha çok bir erkek hastalığı olarak algılanmakta ve kadınlardaki önemi yeterince vurgulanmamaktadır. Bir çok araştırma göstermiştir ki kadın kalp hastalarına erkeklere oranla daha az koroner anjiyografi, perkütan koroner girişim ve koroner baypas yapılmaktadır. Kadın hastaların tanı sırasında daha yaşlı olması, daha yaygın ve ileri evre ateroskleroza sahip olması ve koroner damar çaplarının daha küçük olması gibi nedenlerle kadın hastaların önemli bir kısmı revaskülarizasyon işlemlerine uygun bulunmamaktadır. Yine bu nedenlerle kadınlarda işlem sonrası komplikasyon oranları daha fazla olmaktadır. Son yıllara kadar koroner arter hastalığı tanı ve tedavisindeki cinsiyet özgül farklılıklara ilişkin literatürde yeterince veri bulunmamaktaydı. Büyük invaziv çalışmalarda kadın hastaların çoğu yaşlı olmaları ve koroner çaplarının küçük olmaları nedeniyle çalışma dışı kalmaktaydı. Ancak son yıllarda koroner arter hastalığı tanı ve tedavisindeki cinsiyet özgül farklılıklara ilişkin farkındalığın giderek artmasıyla daha çok kadın hasta çalışmalara alınmakta ve daha çok cinsiyet özgül analizler yapılmaktadır.

Anahtar Kelimeler: kadın, cinsiyet, koroner invaziv girişimler, koroner anjiyografi, perkütan koroner girişim, koroner baypas ameliyatı

Cardiovascular diseases are the most common etiology in women deaths worldwide. Despite this fact, coronary artery disease is usually known as a disease of men, and its importance in women health is not emphasized so much. In many registries, it has been shown that, female patients are opposed to less coronary invasive procedures than men. The reasons of this conservative strategy in women are, the older age, the more advanced coronary atherosclerosis at the time of diagnosis and smaller coronary arteries. Because of these factors, female patients are also prone to more complication rates than men. Until a few years ago, there had been little knowledge about gender related differences in diagnosis and management of coronary artery disease. In many of the large angiographic trials, most of the female patients were excluded from the studies, because of age and small coronary vessels. But now, with growing awareness of gender related differences in management of coronary artery disease, more female patients are included in trials, and more post-hoc analysis about gender factor are made.

Key Words: women, gender, coronary invasive procedures, coronary angiography, percutaneous coronary intervention, coronary bypass surgery

Kardiyovasküler hastalıklar tüm dünyada, kadınlarda en sık ölüm nedenidir. Her yıl 8.6 milyon kadın kardiyovasküler hastalıklara bağlı ölmektedir ki bu tüm kadın ölümlerinin 1/3'ünü oluşturmaktadır. ABD'de her yıl 440.000 erkek kardiyovasküler hastalıklara bağlı ölmekteyken, kadınlardaki sayı 500.000'dir.^[1] Yani kardiyovasküler nedenli ölümler kadınlarda erkeklerden daha fazla görülmektedir. AHA tarafından yapılan bir araştırmada, doktorların sadece 1/5'inden daha azının bu bilgiye sahip olduğu saptanmıştır.^[2] Halen koroner arter hastalığı (KAH) daha çok bir erkek hastalığı olarak görülmekte ve kadınlardaki önemi yeterince vurgulanmamaktadır. Her ne kadar meme kanserine bağlı ölümler, kardiyovasküler nedenli kadın ölümlerinin 1/10'u kadar ise de medya tarafından meme kanseri kadın ölümlerinin en sık nedeni gibi vurgulanmaktadır.^[3]

Kadınlarda kardiyovasküler hastalıklara sadece hastalar ve medya tarafından değil doktorlar tarafından da yeterince ilgi gösterilmemiştir. Kalp hastalıklarının teşhis ve tedavisinde cinsiyete dayalı farklılıklar ilk kez 1991 yılında Ayanian tarafından ortaya konmuştur. Ayanian kadınlara erkeklerle göre daha az diagnostik koroner anjiyografi (KAG) ve koroner revaskülarizasyon uyguladığını saptamıştır. Kadın hastalarda KAH'a doktorlar tarafından daha az agresif yaklaşım gösterilmesi Yentl sendromu olarak adlandırılmıştır.^[4] Bu yaklaşımın başlıca 3 nedeni bulunmaktadır. Birincisi kadınlardaki göğüs ağrısı şikayetinin erkeklerdeki kadar önemsenmemesidir. Bunun nedeni her ne kadar genç bayanlardaki tecrübelerle dayansa da doktorların çoğu tarafından tüm yaştaki kadın hastalara genellenmektedir. İkinci neden ise yine pek çok doktor tarafından KAH'ın kadınlarda daha masum bir seyir izlediğine dair var olan inançtır. Oysa KAH her ne kadar kadınlarda daha az görülse de, kadınlardaki mortalite oranları erkeklerle göre daha fazladır. Üçüncü neden ise kadınların koroner damarlarının çoğunlukla revaskülarizasyona çok uygun olmamasıdır. Yayınlar göstermiştir ki KAG ile KAH'ı tanısı konulan kadınlarda rutinde erkeklerden daha farklı bir algoritma uygulanmaktadır. Dokümente KAH'ı olan kadınlar erkeklerden daha az perkütan koroner girişim (PKG) ya da koroner baypasa (KABG) yönlendirilmektedirler. Bu yaklaşımın temelinde kadınlarda PKG ve KABG sonrası mortalite ve komplikasyon oranlarının daha yüksek olması ve yine damar çaplarının küçük olması nedeniyle revaskülarizasyona uygun olmaması gibi nedenler yatmaktadır. Bu konuda yapılan birkaç çalışmada tipik göğüs ağrısı ile başvuran bayan hastalara daha az KAG yapıldığı, revaskülarizasyon uygulanan kadınların ise erkeklerle göre daha yaşlı ve daha ileri evre KAH'a sahip olduğu ortaya konmuştur.^[5,6]

Son çalışmalar göstermiştir ki son 40 yıl içinde kardiyovasküler hastalıklara bağlı mortalite tüm popülasyonda giderek azalmasına rağmen, kadınlardaki azalma erkeklerle göre daha azdır. Kardiyovasküler hastalık insidansı erkeklerde azalma trendi gösterirken kadınlarda artma trendi göstermektedir.^[7] Bu trendin nedenlerinden biri de ileri yaştaki kadın popülasyonun artması olsa da mevcut veriler kadınlarda KAH'a bakışın değişmesi gerektiğinin en somut göstergeleridir.

Günümüzde KAH tedavisinin dayandığı büyük çalışmaların çoğunda kadın hasta oranları ancak %30'lardadır.^[8] Yani günümüzde uygulanan tedavilere yön veren çalışmalarda kadınlar yeterince temsil edilmemektedirler. Bu nedenle kadınlar erkek çoğunlukta tedavi strateji verilerine dayanarak tedavi edilmektedirler. Bunun başlıca 3 nedeni bulunmaktadır. Birinci neden, kadın ve çocuk sağlığını korumak amacıyla çocuk sahibi olabilecek yaştaki kadınlar çoğu çalışmada çalışma dışı bırakılmaktadır. Diğer bir neden, çalışmalarda yaş kısıtlamalarından dolayı çoğu ileri yaştaki kadın kalp hastaları çalışmalardan dışlanmaktadır. Üçüncü neden ise girişimsel çalışmaların çoğunda kadınların sıklıkla sahip olduğu küçük çaplı koroner arterler çalışma dışı bırakılmaktadır. Bu nedenlerle her ne kadar KAH tanı, tedavi ve prevensiyonunda cinsiyet farklılıkları son çalışmalarla ortaya konulmuş olsa da, bu konudaki kanıtlar yukarıda sayılan nedenlerden dolayı oldukça sınırlıdır. Ancak bu farkındalık giderek daha fazla kadın hastanın çalışmalara dahil edilmesini ve çalışmalarda daha fazla cinsiyet bağımlı analizlerin yapılmasını sağlamaktadır.

Elektif perkütan koroner girişimler

1980-1990 yılları arasında PKG sonrası cinsiyet bağımlı sonuçları karşılaştıran pek çok araştırmada kadınların daha düşük işlem başarısına, daha yüksek hastane içi mortaliteye ve daha yüksek komplikasyon oranlarına sahip olduğu saptanmıştır.^[9] Ancak daha yakın tarihli, stent dönemi çalışmalarda PKG sonuçlarında kadınlarda belirgin bir iyileşme saptanmıştır. Bu iyileşmeye rağmen halen kadınlar erkeklerle oranla daha kötü klinik sonuçlarla karşı karşıyadır. Bu farkın temelinde kadınların işlem sırasında daha yüksek risk profiline sahip olması, daha yaşlı olması, daha ileri evre KAH'a sahip olması ve koroner damar çaplarının daha küçük olması yatmaktadır.

Stentlerin yaygın olarak kullanılmaya başlanmasından sonra stentleme ile balon anjiyoplastiyi karşılaştıran klinik çalışmaların çoğunda her ne kadar cinsiyet analizi yapılmamış olsa da 3.0 mm'den küçük damar çapları da dahil olmak üzere tüm damar çaplarında stentin balona

üstün olması bu sonuçların kadınlara da uyarlanabileceğini düşündürmüştür.^[10] Cinsiyet özgül analiz yapıldığı ve 3.0-4.0 mm stentlerin kullanıldığı bir çalışmada kadınların erkeklerle benzer hastane içi mortalite ve uzun dönem hedef damar revaskülarizasyon oranlarına sahip olduğu saptanmıştır.^[11] Ancak küçük damar çaplarında çıplak stentlerin cinsiyet analizi yapılarak değerlendirildiği klinik bir çalışma henüz bulunmamaktadır.

NHLBI (National Heart, Lung and Blood Institute) tarafından 2002 yılında raporlanan Dynamic PCI registride PKG uygulanan kadınlarda başarının önceki yıllara göre belirgin artış gösterdiği saptanmıştır. Ancak artan başarı oranlarına rağmen halen kadınların birinci yılın sonunda daha fazla ölüm, miyokart enfarktüsü (ME) ve KABG ihtiyacı ile karşı karşıya olduğu saptanmıştır (%18,3 vs %14,4; p=0,03). Bu çalışmada risk faktörleri göz önüne alınarak analiz yapıldığında kadın cinsiyetin tek başına bir risk faktörü olmadığı ortaya konmuştur.^[12] Yine 2001 yılında NCN (National Cardiovascular Network) tarafından 110.000 PKG uygulanan hasta üzerinde yapılan bir çalışmada stent implantasyonu sonrası kadınların erkeklere göre daha yüksek mortalite oranlarına sahip olduğu ortaya konmuştur (%1,8 vs %1,0; p=0,001). Ancak yine bazaldeki risk faktörleri göz önüne alınarak yapılan analiz sonucunda mortalite oranları açısından cinsiyet farklılığının tek başına bir risk oluşturmadığı saptanmıştır.^[13]

Hem balon hem de stent çağında yapılan tüm çalışmalarda kadınlarda PKG sonrası vasküler komplikasyon oranları belirgin olarak daha yüksek saptanmıştır. Her ne kadar daha az agresif antikoagülan rejimler, vücut ağırlığı ayarlı heparin dozlamaları ve daha küçük kılıf (sheath) boyutları vasküler komplikasyonları zaman içerisinde azaltmış olsa da kadınlar halen erkeklere oranla 2 kat daha fazla girişim yeri hematomları, retroperitoneal kanamalar ve transfüzyon gerektiren kanama komplikasyonlarına sahiptir.^[14]

Birkaç yıl öncesine kadar kadınlarda restenoz ve revaskülarizasyon oranları konusunda yeterli veri bulunmamaktaydı. Çünkü anjiyografik takipli prospektif çalışmalarda kadın hasta oranları ve cinsiyet alt grup analizleri oldukça azdı. Ancak son zamanlarda yapılan bazı çalışmalarda, kadınların daha küçük damar çapları ve daha yüksek risk profiline rağmen erkeklerle benzer hatta daha az hedef damar revaskülarizasyon oranlarına sahip olduğu ortaya konmuştur. 31 çalışmanın dahil edildiği bir metaanalizde cinsiyet ile restenoz oranları arasında herhangi bir ilişki saptanmamıştır.^[15] Hatta daha yakın tarihli bir çalışmada kadınların erkeklere oranla daha

az restenoz oranlarına sahip olduğu ortaya konmuştur.^[16] En son olarak 2005 yılında yayınlanan, çıplak stentleme yapılan 6 çalışmanın metaanalizinde 1908 kadın hastada erkeklerle benzer anjiyografik restenoz ve tekrarlayan revaskülarizasyon oranları saptanmıştır.^[17] Mevcut veriler ile kadınlardaki restenoz oranları konusunda kesin bir yargıya varmak zor olsa da, kadınlarda tekrarlayan revaskülarizasyon oranlarının erkeklere oranla belirgin olarak daha az olduğu kesindir. Ancak bu farklılık gerçekten daha az revaskülarizasyon ihtiyacından mı yoksa doktorlardaki cinsiyet biasına bağlı daha az yönlendirmeden mi kaynaklanmaktadır bilinmemektedir.

Paklitaksel salınlı stentler ile yapılan TAXUS 4 çalışmasında çıplak stent kolunda kadınlarda daha yüksek tekrarlayan PKG oranlarına rağmen (%7,6 vs %3,2 ;p=0,03) DES kolunda restenoz ve geç lümen kaybı oranları erkeklerle benzer bulunmuştur. Taxus stent hem kadınlarda hem de erkeklerde %70 oranında restenozu azaltmıştır.^[18] Sıralımsal salınlı stentler ile yapılan SIRIUS çalışmasında da restenoz oranları arasında kadın ve erkekler arasında fark saptanmamıştır.^[19]

Rotablatör, koroner aterektomi, lazer anjiyoplasti gibi PKG sırasında kullanılan ek invaziv yöntemlerin hepsi kadınlarda erkeklere oranla daha yüksek komplikasyon oranlarına sebep olmaktadır.^[20,21] Directional aterektomide başarı şansı kadınlarda %89 iken erkeklerde %95, işleme bağlı ME riski kadınlarda %5 iken erkeklerde %4 saptanmıştır.^[22] Lazer anjiyoplasti registrisinde kadınlarda özellikle de diyabetik olanlarda belirgin olarak daha yüksek koroner perforasyon oranları saptanmıştır. Cutting-balon anjiyoplastiye dair cinsiyet özgül veriler henüz bulunmamaktadır.

Safen ven greft (SVG) girişimleri konusunda çok az cinsiyet özgül veri bulunmaktadır. Ancak mevcut veriler göstermektedir ki SVG PKG'larında kadınlarda kısa dönemde daha yüksek mortalite ve komplikasyon oranları görülmekteyken, uzun dönem sonuçlar açısından erkeklerle fark bulunmamaktadır.^[23]

ST Elevasyonu olmayan akut koroner sendromlarda erken invaziv tedavi

ST elevasyonsuz miyokart enfarktüsü (NSTEMI) kliniği ile başvuru kadınlarda erkeklere oranla daha fazladır (%25 vs %16; p=0,005).^[22] Anstabil anjina pectoris ve NSTEMI ile başvuran ve yüksek risk kriterlerine sahip hastalarda glikoprotein 2b3a kullanımı ve erken invaziv tedavinin yararları pek çok çalışmayla ortaya konmuştur. Çalışmaların hepsinde erken invaziv tedavinin yararı erkeklerde sabit iken, kadınlardaki sonuçlar çelişkilidir.

FRISC2 çalışmasında erkeklerde erken invaziv tedavi konservatif tedaviye göre belirgin olarak daha iyi klinik sonuçlar vermekteyken, kadınlarda anlamlı olmamakla beraber daha kötü mortalite ve birincil son noktalar ile sonuçlanmıştır. Erken invaziv tedavi kolunda kadınlarda erkeklere göre belirgin daha kötü klinik sonuçlar görülmüştür. Bu çalışmada kadınlardaki kötü sonuçlardan invaziv koldaki rölatif geç revaskülarizasyon (ortalama 5. gün) ve KABG sonrası yüksek mortalite oranları sorumlu tutulmuştur.^[24]

RITA 3 çalışmasında kadınlarda erken invaziv tedavi, konservatif tedaviyle benzer hatta daha kötü klinik sonuçlar göstermiştir. Ancak bu çalışmadaki kadın hastalar diğer çalışmalardaki hastalar ile kıyaslandığında daha düşük risk profiline sahiptir.^[25]

TACTICS TIMI18 çalışmasında ise erken invaziv tedavi hem kadınlarda hem de erkeklerde benzer iyi sonuçlar göstermiştir. Özellikle yüksek riskli hastalarda erken invaziv tedavi kolundaki olumlu fark istatistiksel olarak anlamlı seviyede bulunmuştur.^[26] Tüm bu veriler eşliğinde NSTEMI ile başvuran kadınlarda en iyi tedavi stratejisi henüz net değildir, ancak yüksek riskli hastalarda erken invaziv tedavi daha yararlı görünmektedir.^[27] Ancak günümüzde ilaç kaplı stentler ve glikoprotein 2b3a inhibitörlerinin rutin kullanımı ve koroner girişimlerin daha erken yapılması gibi faktörler göz önüne alındığında bu konuda cinsiyet farklılıklarının ortaya konması için yeni çalışmaların gerektiği aşikardır.

Akut miyokard enfarktüsü ve primer perkütan girişim

Kadınlarda primer PKG'nın fibrinolitik tedaviye üstünlüğü pek çok çalışma ile ispatlanmıştır. Kadınlarda ve erkeklerde primer PKG benzer rölatif risk azalması sağlamaktadır ancak kadınların tanı anında daha yüksek risk profiline sahip olması nedeniyle mutlak yarar kadınlarda daha fazladır. Fibrinolitik tedavi ile kıyaslandığında primer PKG ile tedavi edilmesi durumunda her 1000 kadında 56 daha az ölüm görülmekteyken, her 1000 erkek için bu sayı 42'dir.^[28]

PAMI-1 çalışması primer anjiyoplasti ile trombolitik tedavinin karşılaştırıldığı ve beraberinde cinsiyet bağımlı analizlerin yapıldığı ilk çok merkezli çalışmalardan biridir. Bu çalışmada hastane içi mortalite kadınlarda erkeklere oranla 3.3 kat daha fazla saptanmıştır. Ancak bu fark özellikle 65 yaş üstü ve trombolitik tedavi alan kadınlardaki artmış mortaliteden kaynaklanmaktadır. Primer anjiyoplasti yapılan hastalarda cinsiyetler arasında tüm yaşlarda fark saptanmamıştır. Kadınlarda trombolitik

tedavi kolunda mortalite %22 iken, primer PKG kolunda %6 saptanmıştır.^[29]

AME'de primer PKG sonuçlarının cinsiyet analiziyle değerlendirildiği yakın tarihli bir çalışmada ise akut işlem başarı oranları kadın ve erkeklerde benzer iken, 30. gün ve 7. ayda kadınlarda mortalite erkeklerden daha yüksek bulunmuştur. Bu fark kadınların daha yaşlı olmasına, daha fazla kardiyojenik şok oranlarına sahip olmasına ve koroner damar çaplarının daha küçük olmasına bağlanmıştır. Bazal özellikler açısından kontrol edildiğinde primer PKG'da cinsiyetin survi açısından bağımsız bir prediktör olmadığı saptanmıştır.^[30]

Koroner baypas cerrahisi

Kadınlarda KABG sıklığı son 10 yılda belirgin artış göstermiştir. Günümüzde ABD'de yapılan KABG operasyonlarının %28.2'sini kadınlar oluşturmaktadır. Yapılan bir çok çalışma göstermiştir ki KABG uygulanan kadınlarda operatif mortalite erkeklere göre daha fazladır; rölatif risk oranları 1.4-4.4 arasında değişmektedir.^[31-33] Cerrahi revaskülarizasyon sırasında kadınların erkeklere göre daha fazla komorbiditeye sahip olduğu, daha yaşlı olduğu, daha küçük koroner arterlere ve vücut yüzey alanlarına sahip olduğu bilinmektedir. Yine kadınlarda erkeklere oranla acil cerrahi oranlarının daha fazla ve LIMA kullanım oranlarının daha az olduğu çalışmalarla ortaya konmuştur.^[34] İntra ve perioperatif komplikasyonlar açısından bakıldığında kadınlarda KABG sonrası daha fazla inme, kanama, uzamış mekanik ventilasyon ve kalp yetmezliği olduğu saptanmıştır.^[30,33,35] STS (Society of Thoracic Surgeons) veritabanına göre (toplam 344.914 hasta) kadınlarda operatif mortalite %4.52 iken erkeklerde %2.61'dir.^[34] KABG veritabanı projesi çalışma üyeleri, kadın cinsiyeti cerrahi mortaliteyi belirleyen 7 ana değişkenden biri olarak kabul etmektedir.^[36] Kadın cinsiyetin KABG mortalitesi için ods oranı 1,68 olarak kabul edilmektedir.^[37]

Yakın tarihli çalışmalar göstermektedir ki kadınlarda KABG sonrası hastane içi mortalite giderek azalmaktadır. Ancak halen kadınlar erkeklere oranla daha yüksek riske sahiptir.^[38] Voccarino ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada 50 yaş altı kadınlarda KABG sonrası erken dönem mortalite erkeklere göre 3 kat fazla iken, 50-59 yaş arası kadınlarda 2.4 kat fazladır.^[39]

Her ne kadar operatif mortalite kadınlarda erkeklere göre daha fazla ise de uzun dönem survi açısından kadınlar ve erkekler arasında fark bulunmamaktadır. Ancak cerrahi sonrası kadınlarda anjina sıklığı ve revaskülarizasyon gerektirecek greft oklüzyon oranları daha fazladır.^[40]

BARI çalışmasının sekonder bir analizinde ise KABG sonrası kadın ve erkeklerin benzer hastane içi mortalite değerlerine sahip olduğu, uzun dönem survi ve ME'siz sağ kalımda ise kadınların erkeklere üstün olduğu sonucu çıkmıştır.^[41] Ancak uzun dönem survide kadınların üstün çıkması, genel popülasyonda da kadınların daha uzun yaşaması ve KAH'a daha geç yaşta yakalanması ile ilişkili olabilir.

Her ne kadar greft açıklığı açısından off-pump KABG sonuçları tartışılır olsa da, kadınlarda off-pump KABG sonuçları yakın tarihli birkaç çalışmada değerlendirilmiştir. Konvensiyonel KABG ile karşılaştırıldığında off-pump KABG uygulanan kadın hastalarda mortalite ve respiratuar komplikasyon oranları ile hastanede yatış süreleri belirgin olarak daha az saptanmıştır.^[42,43] Son yapılan çalışmalardan biri göstermektedir ki, kadın hastalar erkeklere kıyasla KABG sırasında kardiyopulmoner baypastan kaçınılmasından daha fazla fayda görmektedir. Off-pump KABG ile KABG erken dönem sonuçlarda cinsiyet farklılığı daralmaktadır.^[44]

Sonuç:

Kadın koroner arter hastaları tanı anında daha yaşlı olmaları, daha ileri evre koroner arteroskleroza, daha fazla komorbiditeye ve daha küçük çaplı koroner arterlere sahip olmaları nedeniyle koroner revaskülarizasyon işlemleri yönünden daha yüksek riskli bir grubu oluşturmaktadır. Özellikle işlem sonrası erken dönem komplikasyon ve hastane içi mortalite oranları kadınlarda erkeklere oranla daha fazladır. Mevcut sınırlı veriler ışığında uzun dönem sonuçlar açısından hem PKG'de hem de KABG'da cinsiyetler arasında farklılık saptanmamıştır. Ancak verilerin çoğu taramalardan elde edildiği için bu konuda daha fazla kanıtı ihtiyaç duyulmaktadır. Bu nedenle anjiyografik çalışmalara daha fazla kadın hasta dahil edilmesi ve çalışmalarda cinsiyet analizi yapılması gerekmektedir.

Referanslar

- Rosamond W, Flegal K, Friday G, Furie K, Go A, Greenlund K, et al. Heart disease and stroke statistics-2007 update;a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation* 2007;115:e169-e171
- Mosca L, Linfante AH, Benjamin EJ, Berra K, Hayes SN, Walsh BW, et al. National study of physician awareness and adherence to cardiovascular disease prevention guidelines. *Circulation* 2005 ;111:499-510
- Marco SB, Kim MF, Silvia GP. Cardiovascular diseases in Women:a statement from the policy conference of the European Society of Cardiology *European Heart Journal* 2006; 27:994-1005
- Ayanian J, Epstein A. Differences in the procedures between women and men hospitalized for coronary heart disease *NEJM* 1991;325:221-5
- Steingart RM, Packer M, Hamm P, Coglianese ME, Gersh B, Geltman EM, Sollano J, et al., Sex differences in the management of coronary artery disease. *N Engl J Med* 1991;325:226-30
- Køber L, Torp-Pedersen C, Ottesen M, Burchardt H, Korup E, Lyngborg K et al. Influence of gender on short- and long-term mortality after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1996;77:1052-6.
- Heron M, Hoyert DL, Murphy SL, Xu J, Kochanek KD, Tejada-Vera B et al: Deaths; preliminary data for 2006. *Natl Vital stat Rep* 2008;56:1-52
- G W Mikhail. Coronary revascularization in women *Heart* 2006;92 suppl 3;19-23
- Kelsey SF, James M, Holubkov AL, Holubkov R, Cowley MJ, Detre KM. Results of percutaneous transluminal coronary angioplasty in women: 1985-1986 NHLBI coronary angioplasty registry. *Circulation* 1993;87:720-25
- Savage MP, Fischman DL, Rake R, Leon MB, Schatz RA, Penn I, et al. Efficacy of coronary stenting versus balloon angioplasty in small coronary arteries. Stent restenosis Study investigators. *J Am. Coll. Cardiol* 1998;31:307-311
- Chauhan MS, Ho KK, Baim DS, Kuntz RE, Cutlip DE. Effect of gender on in-hospital and one year outcomes after contemporary coronary artery stenting. *Am J. Cardiol* 2005;95:101-104
- Jacobs AK, Johnston JM, Haviland A, Brooks MM, Kelsey SF, Holmes DR Jr. Improved Outcomes of Women undergoing contemporary percutaneous coronary intervention: a report from the National Heart, Lung, and Blood Institute Dynamic Registry. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:1608-14.
- Peterson ED, Lansky AJ, Kramer J, Anstrom K, Lanzilotta MJ; National. Effect of gender on the outcomes of contemporary percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2001;88:359-64.

14. Lansky AJ, Hochman JS, Ward PA, Mintz GS, Fabunmi R, Berger PB, et al Percutaneous coronary intervention and adjunctive pharmacotherapy in women: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation* 2005;111:940-53.
15. Bobbio M, Detrano R, Colombo A, Lehmann KG, Park JB. Restenosis rate after percutaneous transluminal coronary angioplasty: a literature overview. *J Invas Cardiol* 1991;3:214-24.
16. Mehilli J, Kastrati A, Bollwein H, Dibra A, Schühlen H, Dirschinger J, Schömig A. Gender and restenosis after coronary artery stenting. *Eur Heart J* 2003, 24:1523-30.
17. Chauhan MS, Ho KK, Baim DS, Kuntz RE, Cutlip DE. Effect of gender on in-hospital and one-year outcomes after contemporary coronary artery stenting. *Am J Cardiol* 2005;95:101-104.
18. Lansky AJ, Costa RA, Mooney M, Midei MG, Lui HK, Strickland W, et al. Gender-based outcomes after paclitaxel-eluting stent implantation in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:1180-5.
19. Holmes DR Jr, Leon MB, Moses JW, Popma JJ, Cutlip D, Fitzgerald PJ, et al. Analysis of one year clinical outcomes in SIRIUS trial; a randomized trial of sirolimus eluting stent versus a standat stent in patients at high risk for coronary restenosis. *Circulation* 2004;109:634-640
20. Bell MR, Garratt KN, Bresnahan JF, Holmes DR Jr. Immediate and long-term outcome after directional coronary atherectomy: analysis of gender differences. *Mayo Clinic Proc* 1994;69:723-9
21. Fishman RF, Kuntz RE, Carrozza JP Jr, Friedrich SP, Gordon PC, Senerchia CC, et al. Acute and long term results of new coronary interventions in women and the elderly. *Circulation* 1992;86(suppl 1):I-255.
22. Von der Lohe E. *Coronary heart disease in women*, Springer Publishing Company, 2003.
23. Ahmed JM, Dangas G, Lansky AJ, Mehran R, Hong MK, Mintz GS, et al. Influence of gender on early an done year clinical outcomes after saphenous vein graft stenting. *Am J. Cardiol.* 2001;87:401-405
24. Lagerqvist B, Säfström K, Ståhle E, Wallentin L, Swahn FRISC II Study Group Investigators. Is early invasive treatment of unstable coronary artery disease equally effective for both women and men ? *J Am Coll Cardiol* 2001;38:41-8.
25. Fox KA, Poole-Wilson PA, Henderson RA, Clayton TC, Chamberlain DA, Shaw TR et al for the Randomized Intervention. Trial of Unstable Angina (RITA) Investigators. Interventional versus conservative treatment for patients with unstable angina or non-STelevation myocardial infarction: The British Heart Foundation RITA 3 randomised trial. *Lancet* 2002;360:743-51.
26. Glaser R, Herrmann HC, Murphy SA, Demopoulos LA, DiBattiste PM, Cannon CP et al. Benefit of an early invasive management strategy in women with acute coronary syndromes. *JAMA* 2002;288:3124-9.
27. Hochman JS, Tamis-Holland JE. Acute coronary syndromes: does sex matter? *JAMA* 2002;288:3161-66
28. Tamis-Holland JE, Palazzo A, Stebbins AL, Slater JN, Boland J, Ellis SG, et al; GUSTO 2B Angioplasty Substudy. *Am Heart J.* 2004;147:133-139
29. Grines CL, Browne KF, Marco J, Rothbaum D, Stone GW, O'Keefe J et al. A comparison of immediate angioplasty with thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. The primary angioplasty in myocardial infarction study group. *N Engl J Med* 1993;328:673-9.
30. Azar RR, Waters DD, McKay RG, Giri S, Hirst JA, Mitchell JF et al. Short and medium term outcome differences in women and men after primary percutaneous transluminal mechanical revascularization for acute myocardial infarction. *Am J. Cardiol* 2000;85:675-9
31. Edwards FH, Carey JS, Grover FL. Impact of gender on coronary bypass operative mortality. *Ann Thorac Surgery* 1998;66:125-31.
32. Aldea GS, Gaudiani JM, Shapira OM, Jacobs AK, Weinberg J, Cupples AL. Effect of gender on postoperative outcomes and hospital stays after coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 1999;67:1097-103
33. Weintraub WS, Wenger NK, Jones EL, Craver JM, Guyton RA. Changing clinical characteristics of coronary surgery patients: differences between men and women. *Circulation* 1998;88:79-86
34. Edwards FH, Carey JS, Grover FL. Impact of gender on coronary bypass operative mortality. *Ann Thorac Surg* 1998; 66:125-31.

35. Jacobs AK, Kelsey S, Brooks MM. Better outcome for women compared with men undergoing coronary revascularization: a report from the bypass angioplasty revascularization investigation (BARI). *Circulation* 1998;98:1279–85
36. Jones RH, Hannan EL, Hammermeister KE, DeLong ER, O'Connor GT, Luepker RV et al. Working group panel on the cooperative CABG database project: identification of preoperative variables needed for risk adjustment of short-term mortality after coronary artery bypass graft surgery. *J Am Coll Cardiol* 1996;28:1478– 87.
37. Tu JV, Jaglal SB, Naylor DC, Steering Committee of the Provincial Adult Cardiac Care Network of Ontario. Multicenter validation of a risk index for mortality, intensive care unit stay, and overall hospital length of stay after cardiac surgery. *Circulation* 1995;91:677–84.
38. O'Rourke DJ, Malenka DJ, Olmstead EM, Quinton HB, Sanders JH Jr, Lahey SJ, et al for the Northern New England Cardiovascular Disease Study Group. Improved in-hospital mortality in women undergoing coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 2001;71:507–11.
39. Vaccarino V, Lin ZQ, Kasl SV, Mattera JA, Roumanis SA, Abramson JL et al. Gender differences in recovery after coronary artery bypass surgery. *J Am. Coll. cardiol* 2003;41:307-14
40. Rahimtoola SH, Bennett AJ, Grunkemeier GL, Block P, Starr A. Survival at 15 to 18 years after coronary bypass surgery for angina in women. *Circulation* 1993;88:71–8.
41. Jacobs AK, Kelsey SF, Brooks MM. Better outcome for women compared with men undergoing coronary revascularization: a report from the bypass angioplasty revascularization (BARI). *Circulation* 1998; 29: 98: 1279– 85.
42. Brown PP, Mack MJ, Simon AW. Outcomes experience with off-pump coronary artery bypass surgery in women. *Ann Thorac Surg* 2002;74:2113–20
43. Mack MJ, Brown P, Houser F, Katz M, Kugelmass A, Simon A, et al. On-pump versus off-pump coronary artery bypass surgery in a matched sample of women. A comparison of outcomes. *Circulation* 2004;110(suppl II):II-1–6
44. John DP, Patrick DK, Kutner M. Off-Pump Techniques Disproportionately Benefit Women and Narrow the Gender Disparity in Outcomes after CABG. *Circulation* 2007; 116:192-19