

Kadınlarda klinik çalışmaların değerlendirilmesi

Evaluation of clinical trials

Dr. Dilek Ural

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Kocaeli

Kardiyovasküler hastalıklarda kanıta dayalı tedavi yaklaşımının temelini oluşturan büyük klinik çalışmalarda kadınlar yeterli oranda yer alamamaktadır. Bazı alanlarda erkek ve kadın hastalar arasında tedaviden yararlanma miktarı ve yan etkiler bakımından farklılıklar ortaya çıkmıştır. Özellikle dislipidemi, iskemik kalp hastalıkları ve kalp yetersizliği alanında kadınların daha yoğun olarak temsil edildiği çalışmalara ve kılavuzlarda kadınlarla ilgili bulguların daha ayrıntılı değerlendirilmesine gereksinim vardır. Bu makalede tanı ve tedavi kılavuzlarına kaynaklık eden bazı büyük çalışmalarda kadın ve erkek hastalar arasındaki farklılıklar incelenmiştir.

Women are under-represented in landmark clinical trials that form the basis of evidence based management of cardiovascular diseases. Differences among male and female patients emerged in effectiveness and safety of therapeutics in some diseases. Especially in dyslipidemia, ischemic heart diseases and heart failure, trials in which women are better represented and guidelines that evaluate findings in women more detailed are needed. This article evaluates differences among men and women in some landmark trials that are used among main references in management guidelines.

Anahtar sözcükler: Kadınlar; Kardiyovasküler klinik çalışmalar

Key words: Women; Cardiovascular trials

Kardiyovasküler hastalıklara neden olan risk faktörleri kadın ve erkeklerde benzer olmakla birlikte, hastalıkların ortaya çıkış şekilleri açısından bazı farklılıklar görülmektedir. Ayrıca bütün tedavi yaklaşımları kadınlarda erkekler kadar etkili ve güvenli olmayabilir, çünkü bazı kardiyovasküler ilaçların farmakokinetik ve farmakodinamik özellikleri kadınlarda erkeklerden farklıdır.^[1] Ancak günümüzde kanıta dayalı yaklaşımının temelini oluşturan büyük klinik çalışmalarda kadınlara yeterince yer verildiğini söylemek mümkün değildir. Bu durum son yıllarda giderek daha fazla dikkat çekmeye başlamış, 2007 yılında kadınlarda kardiyovasküler hastalıklardan korunmada kanıta dayalı yaklaşımlar hakkında bir kılavuz güncellemesi yayınlanmıştır.^[2]

Bu makalede kardiyovasküler hastalıklarda, özellikle tanı ve tedavi kılavuzlarına kaynaklık eden, temel klinik çalışmaların sonuçları kadın-erkek farklılıklarına göre incelenecektir.

Hipertansiyon

Kan basıncı yüksekliği kardiyovasküler olayları her iki cinsiyette benzer şekilde artırmaktaysa da, antihipertansif tedaviden kadınların erkekler kadar yararlanıp yararlanmadığı konusunda tartışmalar olmuştur.^[3,4] Genel olarak, bulgularını kadın-erkek alt grubuna göre veren çalışmalarda tedaviden yararlanma oranında anlamlı bir fark görülmemektedir. Turnbull ve arkadaşları^[5] 31 randomize çalışmada 103 268 erkek ve 87 349 kadın hastaya ait verileri incelemişler, bütün antihipertansiflerin her iki cinsiyette aynı derecede etkili olduğunu ortaya koymuşlardır. Bu bulgular Avrupa Hipertansiyon Derneğinin 2009 yılında yeniden gözden geçirdikleri tedavi kılavuzunda da yer almıştır.^[6]

Hipertansiyon tedavi çalışmalarında kadın oranı genellikle erkeklere yakındır. Çalışmaların çoğunda kadın ve erkeklerdeki sonuçlar birbirine benzemekle birlikte,

Tablo 1. Başlıca hipertansiyon tedavi çalışmalarında kadın ve erkek hastalar arasındaki farklar

ÇALIŞMA	KADIN ORANI	CİNSİYETE GÖRE SONUÇ
LIFE ^[8]	%54	Sol ventrikül hipertrofisi olan hipertansif kadınlarda daha az sayıda kardiyovasküler olay gelişmiş, losartan grubuna randomize olan hastalar atenolol grubuna göre tedaviden daha fazla yararlanmış. Total mortalite, inme ve yeni diyabet gelişimi anlamlı olarak azalmıştır. Ancak sol ventrikül hipertrofisinin gerilemesi kadınlarda erkeklerden daha az miktarda olmuştur.
ALLHAT ^[9]	%47	Yüksek riskli hipertansif hastalarda kalp yetersizliği gelişimi klortalidon grubunda hem kadın hem de erkeklerde amlodipin ve lizinopril grubundan az olmuş, diğer olaylarda ilaç grupları arasında bir fark bulunmamıştır. Kadınlarda klortalidon inme gelişimini lizinopriden daha fazla azaltmıştır.
HOT ^[10]	%47	Miyokart enfarktüsü gelişimi hedef kan basıncı <85 mmHg ve <80 mmHg olan kadın hastalarda daha az olmuş, benzer eğilim erkeklerde de görülmekle beraber istatistiksel anlamlılığa erişmemiştir. Tedaviye 75 mg aspirin eklenmesi erkeklerde miyokart enfarktüsünü anlamlı olarak azaltmışsa da, kadınlarda etki yapmamıştır.
ACCOMPLISH ^[11]	%40	Yüksek riskli hipertansif hastalarda kardiyovasküler olay oranı benazepril/amlodipin grubundaki erkek hastalarda benazepril/hidroklorotiazid grubuna göre daha düşük seyretmiş, kadınlarda benzer eğilim görülmekle beraber fark istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır.

bazı farklılıklar mevcuttur. Örneğin diyet tedavisinin etkisini inceleyen çalışmalarda tuz kısıtlamasının kan basıncını kadınlarda erkeklerden daha fazla düşürdüğü gözlenmektedir.^[7] Bazı olgu sayısı yüksek ilaç çalışmalarının sonuçları Tablo 1’de özetlenmiştir.

Diyabet

Diyabet ile ilişkili ölümcül koroner kalp hastalığı göreceli riski kadınlarda erkeklerden %50 daha fazladır (3.69’a karşı 2.16).^[12] Ölümcül olmayan miyokart enfarktüsü sonrasında da prognoz kadınlarda erkeklerden daha olumsuz seyretmektedir. Diyabet tedavisi ile ilgili çalışmalara kadın hastaların katılma oranı genellikle yeterli olup %40–50 civarındadır (Tablo 2). Büyük çalışmaların bir kısmında cinsiyete göre alt grup analizi yapılmamıştır, alt grup sonucu bildirenlerde yoğun kan şekeri ve kan basıncı kontrolünün etkisi her iki cinsiyette benzerdir. Buna karşılık, roziglitazon örneğinde olduğu gibi, bazı oral antidiyabetiklerin kullanımı kadınlarda daha sık yan etkilere yol açabilmektedir. Diyabette kadınlara has özellikler söz konusu olduğu için, ilgili tanı ve tedavi kılavuzlarında cinsiyetler arasındaki farklılıklara ve gestasyonel diyabete yaklaşım önerilerine yer verilmiştir.

Diyabetik hastalarda ikincil korumada aspirinin yararına ait fazla tartışma olmamakla birlikte, birincil

koruma amaçlı aspirin kullanımı kadın ve erkeklerde farklı sonuçlar vermiş, meta-analizlerde miyokart enfarktüsü gelişimi erkeklerde önenebilirken (RR 0.57; %95 CI 0.34–0.94), kadınlarda anlamlı etki görülmemiştir (RR 1.08; %95 CI 0.71–1.65).^[13] Amerikan Diyabet Birliği 2010 yılı kılavuzunda diyabetik hastalarda birincil koruma amaçlı aspirin tedavisi (75–162 mg/gün) en az ek 1 risk faktörü olan >50 yaş erkek ve >60 yaş kadınlarda önerilmektedir.

Hiperlipidemi

Kolesterol düzeyi hem kadın hem de erkeklerde majör kardiyovasküler risk faktörüdür. Lipit düşürücü tedavide birincil ve ikincil koruma çalışmalarına alınan kadın oranı %0–50 arasında değişmektedir. Birçok büyük çalışmanın sonucu kadın ve erkek cinsiyete göre ayrılarak verilmiştir (Tablo 3). Özellikle birincil koruma çalışmalarda cinsiyetler arasında farklı sonuçlar görülmekteyse de, bu farklar istatistiksel anlamlılığa (*interaction*) ulaşmamaktadır. Statin tedavisi ile ilgili çalışmalar bir meta-analizle değerlendirildiğinde hem birincil hem de ikincil korumada tedaviden kadın ve erkeklerin benzer şekilde yararlandığı görülmektedir.

Tablo 2. Başlıca diyabet tedavi çalışmalarında kadın ve erkek hastalar arasındaki farklar

ÇALIŞMA	KADIN ORANI	CİNSİYETE GÖRE SONUÇ
ACCORD ^[14]	%38	Tip 2 diyabetik hastalarda yoğun glikoz düşürülmesi her iki cinsiyette standart tedaviden üstün bulunmamıştır.
ACCORD-KB ^[15]	%48	Tip 2 diyabetik hastalarda yoğun kan basıncı düşürülmesi her iki cinsiyette standart tedaviden üstün bulunmamıştır.
ACCORD-LİPİT ^[16]	%31	Simvastatin kullanmakta olan diyabetik hastalarda tedaviye fenofibrat eklenmesi erkeklerde kardiyovasküler ölüm, miyokart enfarktüsü ve inmeden oluşan birincil son-noktaları azaltırken (%11.2'ye karşı %13.3) kadınlarda artırmıştır (%9.1'e karşı %6.6). İki cinsiyet arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p=0.01).
ADVANCE ^[17]	%42	Her iki cinsiyette yoğun glikoz düşürülmesi standart tedaviden üstün bulunmamıştır.
RECORD ^[18]	%48	Metformin veya sülfonilüre kullanmakta olan tip 2 diyabetik hastalarda, her iki cinsiyette roziglitazon tedavisi kardiyovasküler ölüm veya kardiyovasküler nedenli hastaneye yatış olarak tanımlanan birincil son noktayı değiştirmemiştir. Üst ve distal ekstremitte kırıkları roziglitazon kullanan kadınlarda daha sık görülmüştür (göreceli risk kadınlarda 1.82, erkeklerde 1.23).

Koroner kalp hastalığı ve kalp yetersizliği

Genç yaşlarda koroner kalp hastalığı ve kalp yetersizliği erkeklerde daha fazla iken, ileri yaşlarda kadın hastaların oranı artmaktadır. Koroner kalp hastalığı ve kalp yetersizliği çalışmalarında kadın hasta oranı %30 civarındadır. Temsil oranının düşüklüğü erkekler için kanıtlanmış tedavi yaklaşımlarının bir kısmının kadınlarda yeterli kanıt düzeyine ulaşmamasına neden olmuştur (Tablo 4).

Koroner kalp hastalığının kadınlarda ortaya çıkış şekli erkeklere göre daha atipik olduğu için sessiz iskemi ve tanı konamamış miyokart enfarktüsü sıklığı erkeklerden yüksektir. Birçok çalışma kadınlara standart tanı ve tedavi yöntemlerinin daha az uygulandığını, buna karşılık girişimsel işlemler ve antitrombotik tedavi sonrasında kanama ve diğer komplikasyonların kadınlarda daha sık görüldüğünü bildirmiştir.

Yaşam beklentisinin kadınlarda daha uzun olması nedeni ile gelecekte kalp yetersizlikli yaşlı kadın hasta sayısında artış beklenmektedir. Kadınlarda özellikle ejeksiyon fraksiyonu korunmuş kalp yetersizliği daha sık görülmektedir.^[27] Bugüne kadar korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği hastalarında denenmiş hiçbir

tedavi yöntemi olumlu sonuç vermemiştir. Sonuç kadın ve erkek hastalar arasında farklı değildir.

2009 yılında yayınlanan ACC/AHA Kalp Yetersizliği kılavuzunda kadınlarla ilgili bazı bulgulara özel yer verilmiş ve klinik çalışmalara alınan kadın hasta oranının azlığı vurgulanmıştır.

Atriyal fibrilasyon

Atriyal fibrilasyon toplumda en sık karşılaşılan aritmi tipi olup, insidansı yaşla birlikte artmaktadır. Uzun dönemde inme, kalp yetersizliği ve tüm nedenlere bağlı ölüm olaylarını artıran bir durumdur. Atriyal fibrilasyona bağlı komplikasyonlar özellikle kadın hastalarda daha sık ortaya çıkmaktadır.^[35] Yine kadınlarda paroksizmal atriyal fibrilasyon atakları daha sık tekrarlamakta ve antiaritmiklere bağlı aritmiler daha sık oluşmaktadır. Atriyal fibrilasyon tedavi çalışmalarına alınan kadın hasta oranı %40 civarındadır (Tablo 5). ACC/AHA/ESC 2006 Atriyal Fibrilasyon Kılavuzunda 75 yaşın üzerindeki olguların %60'ının kadın olduğu ve uzun dönemdeki risklerin kadınlardaki fazlalığı ve amiodarona bağlı bradikardinin daha sık görüldüğü belirtilmiştir.

Tablo 3. Lipit düşürücü tedavi ile ilgili birincil ve ikincil koruma çalışmalarında kadın ve erkek hastalar arasındaki farklar

ÇALIŞMA	KADIN ORANI	CİNSİYETE GÖRE SONUÇ
PRİMER KORUNMA ÇALIŞMALARI		
JUPITER ^[19]	%38	LDL-K < 130 mg/dl ve CRP > 2 mg/l olan görünüşte sağlıklı erkek ve kadınlarda 20 mg rosuvastatin kardiyovasküler olayları benzer şekilde azaltmıştır.
ASCOT-LLA ^[20]	%19	En az 3 risk faktörünün eşlik ettiği hipertansif hastalarda 10 mg atorvastatin ölümcül koroner kalp hastalığı ve miyokart enfarktüsünü erkeklerde anlamlı derecede azaltmış (HR 0.59; %95 CI 0.44–0.77), kadınlarda ise etkilememiştir (HR 1.10, %95 CI 0.57–2.12).
ALLHAT-LLT ^[21]	%49	En az 1 risk faktörünün eşlik ettiği, LDL-K 120-189 mg/dl olan evre 1-2 hipertansif hastalarda 10-40 mg pravastatin ortalama 5 yıllık izlemde koroner kalp hastalığından ölüm ve ölümcül olmayan miyokart enfarktüsünü erkeklerde kısmen azaltmış (HR 0.84; %95 CI 0.71-1.00), kadınlarda etkilememiştir (HR 1.02; %95 CI 0.81-1.28).
FIELDS ^[22]	%37	Tip 2 diyabetik hastalarda 200 mg fenofibrat plaseboyla karşılaştırıldığında 5 yıllık izlemde koroner olayları kadınlarda azaltmış (%7.7'ye karşı %9.5, p=0.04), erkeklerde etkilememiştir (%16.6'ya %15.4, p=0.4). İki cinsiyet arasındaki fark anlamlı bulunmamıştır.
SEKONDER KORUNMA ÇALIŞMALARI		
4s ^[23]	%19	Koroner arter hastalığı ve total kolesterol düzeyi 213-309 mg/dl olan hastalarda 20-40 mg simvastatin 5.4 yıllık izlemde erkeklerde tüm nedenlere bağlı ve koroner kalp hastalığına bağlı ölümleri azaltmış, kadınlarda ise değiştirmemiştir. Diğer koroner olaylar her iki cinsiyette benzer şekilde azalmıştır. Olay oranı genel olarak kadınlarda daha düşük seyretmiştir.
HPS ^[24]	%25	Koroner arter hastalığı, oklüzif arteryel hastalık veya diyabeti olan erişkinlerde 5 yıllık izlemde kardiyovasküler olay oranı kadınlarda erkeklere göre oldukça düşük seyretmiş, 40 mg simvastatin olayları her iki cinsiyette de azaltmıştır.
CARE ^[25]	%14	Akut miyokart enfarktüsü geçirmiş, LDL-K düzeyi 115–174 mg/dl olan erişkinlerde pravastatin 40 mg 5 yıllık izlemde koroner olaylar kadınlarda erkeklerden daha fazla oranda azalmıştır.
TNT ^[26]	%19	Kararlı koroner kalp hastalarına agresif lipit düşürücü tedavi kadın ve erkeklerde majör kardiyovasküler olayları aynı oranda azaltmıştır.

Gerek koruyucu gerekse tedaviye yönelik girişimsel çalışmalarda kadınların yeteri derecede temsil edilmesi önem verilmesi gereken bir konudur. FDA'nın 1993 yılında, EMEA'nın ise 2005 yılında yayınladıkları raporlar sonrasında kardiyovasküler klinik çalışmalara alınan kadın sayısı ve oranında giderek bir artış olmaksızın da, halen gerek faz I-II, gerekse faz III-IV çalışmalarda kadınların yeterince temsil edildiğini söylemek olası değildir.^[38-40] Avrupa Kalp Ağının Kadın Kalbinde Kırmızı Alarm raporunda 2006 yılından 2009 yılının ortasına kadar yayınlanan 62 randomize klinik çalışmada 380.891 katılımcıdan sadece 127.716'sının (%33.5) kadın olduğu

belirtilmektedir. Özellikle kolesterol düşürücü tedavi, iskemik kalp hastalığı ve kalp yetersizliği çalışmalarında kadın katılımcı oranının düşüklüğü dikkat çekmekte, bu çalışmalarda sadece alt grup analizleri ile bir sonuca varılmaya çalışılmaktadır.

Kanıtı dayalı tıbbın temelini oluşturan büyük çalışmalarda kadın oranının artırılması, kadın olgu sayısının sağlıklı istatistiksel değerlendirme yapılabilecek miktarda planlanması, kadınlarda olay gelişiminin azlığı dikkate alınarak gerekirse izlem süresinin uzatılması gibi önlemler kadın hastalarda tanı ve tedavinin daha doğru gerçekleştirilmesini sağlayabilir.

Tablo 4. Koroner kalp hastalığı ve kalp yetersizliği çalışmalarında kadın ve erkek hastalar arasındaki farklar

ÇALIŞMA	KADIN ORANI	CİNSİYETE GÖRE SONUÇ
EUROPA ^[28]	%15	Kararlı koroner arter hastalığı olan erkek ve kadınlarda 8 mg perindopril 4.2 yıllık izlemde kardiyovasküler olayları plasebo grubuna göre %20 oranında azaltmış, bu fark erkeklerde istatistiksel anlamlılığa ulaşırken kadınlarda olasılıkla olgu sayısının azlığı nedeni ile istatistiksel anlamlılık sağlanamamıştır.
ONTARGET ^[29]	%27	Vasküler olaylar için yüksek risk taşıyan kadın ve erkeklerde 56 aylık izlemde ramipril, telmisartan ve kombinasyon tedavisi gruplarında kardiyovasküler olay gelişimde fark bulunmamıştır.
TRANSCEND ^[30]	%43	Vasküler olaylar için yüksek risk taşıyan kadın ve erkeklerde 56 aylık izlemde telmisartan kardiyovasküler olayları erkeklerde anlamlı olarak azaltırken kadınlarda etkilememiş, ancak erkek ve kadınlar arasındaki fark istatistiksel anlamlılık sınırına ulaşmamıştır (p=0.08).
COMET ^[31]	%20	Kronik kalp yetersizliği olgularında 58 aylık izlemde karvedilol tüm nedenlere bağlı ölümü metoprolol göre erkeklerde anlamlı derecede azaltmış (HR 0.80, %95 CI 0.70-0.91), kadınlarda hem olay oranı daha az olmuş, hem de iki tedavi arasındaki fark istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır (HR 0.97, %95 CI 0.73-1.27).
VAL-HEFT ^[32]	%20	Kronik kalp yetersizliği olgularında standart tedaviye eklenen valsartan 23 aylık izlemde mortalite ve morbiditeyi erkeklerde anlamlı derecede azaltmış, kadınlarda benzer risk azalması görülmesine rağmen -olasılıkla olgu ve olay sayısının azlığı nedeni ile- fark istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır.
MADIT ^[33]	%16	Miyokart enfarktüsü sonrası sol ventrikül sistolik işlev bozukluğu gelişen kadınlarda ICD erkekler benzer etkinlik göstermiş (HR 0.57; %95 CI 0.28-1.18; p = 0.132) ama etki istatistiksel anlamlılık sınırına ulaşmamıştır.
MADIT-CRT ^[34]	%25	Kardiyak resenkronizasyon tedavisi uygulanan kadınlarda KRT erkeklerden daha iyi etkinlik göstermiştir.

Tablo 5. Başlıca atriyal fibrilasyon çalışmalarında kadın ve erkek hastalara ait bulgular

ÇALIŞMA	KADIN ORANI	CİNSİYETE GÖRE SONUÇ
AF META-ANALİZ* ^[36]	%39	Nonvalvüler atriyal fibrilasyonlu kadın hastalarda warfarin iskemik inmeyi aspirinden daha etkili şekilde azaltmıştır.
AFFIRM ^[37]	%39	Atriyal fibrilasyonlu kadın ve erkek hastalarda hız kontrolü ile ritim kontrolü arasında ölüm ve diğer kardiyovasküler olaylar açısından bir fark görülmemiştir.

*Meta-analize katılan çalışmalar. Atrial Fibrillation, Aspirin, Anticoagulation (AFASAK) Çalışmaları 1 ve 2, Primary Prevention of Arterial Thromboembolism in patients with Nonrheumatic Atrial Fibrillation in Primary Care (PATAF), the European Atrial Fibrillation Trial (EAFT), ve the Stroke Prevention in Atrial Fibrillation (SPAF) çalışmaları 1, 2 ve 3.

Kaynaklar

1. Franconi F, Brunelleschi S, Steardo L, Cuomo V. Gender differences in drug responses. *Pharmacol Res* 2007;55:81-95.
2. Mosca L, Banka CL, Benjamin EJ, Berra K, Bushnell C, Dolor RJ, et al. Evidence-based guidelines for cardiovascular disease prevention in women: 2007 Update. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49:1230–1250.
3. Quan A, Kerlikowske K, Gueffiyer F, Boissel J-P, the INDANA Investigators. Efficacy of treating hypertension in women. *J Gen Intern Med* 1999;14:718–729.
4. Okin PM, Gerdtts E, Kjeldsen SE, Julius S, Edelman JM, Dahlöf B, Devereux RB; Losartan Intervention for Endpoint Reduction in Hypertension Study Investigators. Gender differences in regression of electrocardiographic left ventricular hypertrophy during antihypertensive therapy. *Hypertension* 2008;52:100-6.
5. Turnbull F, Woodward M, Neal B, Barzi F, Ninomiya T, Chalmers J, et al.; Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Do men and women respond differently to blood pressure-lowering treatment? Results of prospectively designed overviews of randomized trials. *Eur Heart J* 2008;29:2669-80.
6. Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E, Ambrosioni E, Burnier M, Caulfield MJ, et al. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. *J Hypertens* 2009;27:2121-2158.
7. He J, Gu D, Chen J, Jaquish CE, Rao DC, Hixson JE, et al.; GenSalt Collaborative Research Group. Gender difference in blood pressure responses to dietary sodium intervention in the GenSalt study. *J Hypertens* 2009;27:48-54.
8. Os I, Franco V, Kjeldsen SE, Manhem K, Devereux RB, Gerdtts E, et al. Effects of losartan in women with hypertension and left ventricular hypertrophy: results from the Losartan Intervention for Endpoint Reduction in Hypertension Study. *Hypertension* 2008;51:1103-8.
9. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. The Antihypertensive and Lipit-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipit-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002;288:2981-97.
10. Kjeldsen SE, Kolloch RE, Leonetti G, Mallion JM, Zanchetti A, Elmfeldt D, et al. Influence of gender and age on preventing cardiovascular disease by antihypertensive treatment and acetylsalicylic acid. The HOT study. *Hypertension Optimal Treatment. J Hypertens* 2000;18:629-42.
11. Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, Dahlöf B, Pitt B, Shi V, et al.; ACCOMPLISH Trial Investigators. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med* 2008;359:2417-28.
12. Huxley R, Barzi F, Woodward M. Excess risk of fatal coronary heart disease associated with diabetes in men and women: meta-analysis of 37 prospective cohort studies. *BMJ* 2006;332:73-8.
13. De Berardis G, Sacco M, Strippoli GF, Pellegrini F, Graziano G, Tognoni G, Nicolucci A. Aspirin for primary prevention of cardiovascular events in people with diabetes: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2009;339:b4531.
14. The ACCORD Study Group. Effects of Intensive Blood-Pressure Control in Type 2 Diabetes Mellitus. *N Engl J Med* 2008;358:2545-59.
15. The ACCORD Study Group. Effects of Intensive Blood-Pressure Control in Type 2 Diabetes Mellitus. *N Engl J Med*. 2010 Mar 14.
16. The ACCORD Study Group. Effects of Combination Lipit Therapy in Type 2 Diabetes Mellitus. *N Engl J Med*. 2010 Mar 18.
17. ADVANCE Collaborative Group, Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Woodward M, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2560-72.
18. Home PD, Pocock SJ, Beck-Nielsen H, Curtis PS, Gomis R, Hanefeld M, et al; RECORD Study Team. Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes in oral agent combination therapy for type 2 diabetes (RECORD): a multicentre, randomised, open-label trial. *Lancet* 2009;373:2125-35.
19. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, Genest J, Gotto AM Jr, Kastelein JJ, et al; JUPITER Study Group. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med* 2008;359:2195-207.

20. Sever PS, Dahlöf B, Poulter NR, Wedel H, Beevers G, Caulfield M, et al; ASCOT investigators. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2003;361:1149-58.
21. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. Major outcomes in moderately hypercholesterolemic, hypertensive patients randomized to pravastatin vs usual care: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT-LLT). *JAMA* 2002;288:2998-3007.
22. Keech A, Simes RJ, Barter P, Best J, Scott R, Taskinen MR, et al; FIELD study investigators. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366:1849-61.
23. Miettinen TA, Pyörälä K, Olsson AG, Musliner TA, Cook TJ, Faergeman O, et al. Cholesterol-lowering therapy in women and elderly patients with myocardial infarction or angina pectoris: findings from the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Circulation* 1997;96:4211-8.
24. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002;360:7-22.
25. Lewis SJ, Sacks FM, Mitchell JS, East C, Glasser S, Kell S, et al. Effect of pravastatin on cardiovascular events in women after myocardial infarction: the cholesterol and recurrent events (CARE) trial. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:140-6.
26. Wenger NK, Lewis SJ, Welty FK, Herrington DM, Bittner V; TNT Steering Committee and Investigators. Beneficial effects of aggressive low-density lipoprotein cholesterol lowering in women with stable coronary heart disease in the Treating to New Targets (TNT) study. *Heart* 2008;94:434-9.
27. Owan TE, Hodge DO, Herges RM, Jacobsen SJ, Roger VL, Redfield MM. Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2006;355:251-9.
28. Fox KM; EUROpean trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease Investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet* 2003;362:782-8.
29. ONTARGET Investigators, Yusuf S, Teo KK, Pogue J, Dyal L, Copland I, Schumacher H, et al. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 2008;358:1547-59.
30. Telmisartan Randomised AssessmeNt Study in ACE iNtolerant subjects with cardiovascular Disease (TRANSCEND) Investigators, Yusuf S, Teo K, Anderson C, Pogue J, Dyal L, Copland I, et al. Effects of the angiotensin-receptor blocker telmisartan on cardiovascular events in high-risk patients intolerant to angiotensin-converting enzyme inhibitors: a randomised controlled trial. *Lancet* 2008;372:1174-83.
31. Poole-Wilson PA, Swedberg K, Cleland JG, Di Lenarda A, Hanrath P, Komajda M, et al; Carvedilol Or Metoprolol European Trial Investigators. Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET): randomised controlled trial. *Lancet* 2003;362:7-13.
32. Cohn JN, Tognoni G; Valsartan Heart Failure Trial Investigators. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001;345:1667-75.
33. Zareba W, Moss AJ, Jackson Hall W, Wilber DJ, Ruskin JN, McNitt S, et al; MADIT II Investigators. Clinical course and implantable cardioverter defibrillator therapy in postinfarction women with severe left ventricular dysfunction. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2005;16:1265-70.
34. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, Klein H, Brown MW, Daubert JP, et al; MADIT-CRT Trial Investigators. Cardiac-resynchronization therapy for the prevention of heart-failure events. *N Engl J Med* 2009;361:1329-38.

35. Fuster V, Rydén LE, Cannom DS, Crijns HJ, Curtis AB, Ellenbogen KA, et al; ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines 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 European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation): developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *Circulation* 2006;114:e257-354.
36. van Walraven C, Hart RG, Singer DE, Laupacis A, Connolly S, Petersen P, et al. Oral anticoagulants vs aspirin in nonvalvular atrial fibrillation: an individual patient meta-analysis. *JAMA* 2002;288:2441-8.
37. Wyse DG, Waldo AL, DiMarco JP, Domanski MJ, Rosenberg Y, Schron EB, et al; Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Investigators. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002;347:1825-33.
38. Merkatz RB, Temple R, Subel S, Feiden K, Kessler DA. Women in clinical trials of new drugs. A change in Food and Drug Administration policy. The Working Group on Women in Clinical Trials. *N Engl J Med* 1993;329:292-6.
39. European Medicines Agency. Gender considerations in the conduct of clinical trials (EMEA/CHMP/3916/2005). <http://www.emea.eu.int/pdfs/human/ich/391605en.pdf>
40. Pinnow E, Sharma P, Parekh A, Gevorkian N, Uhl K. Increasing participation of women in early phase clinical trials approved by the FDA. *Womens Health Issues* 2009;19:89-93.