

Bolnišnična obravnava in preživetje bolnikov in bolnic s srčnomišičnim infarktom, zdravljenih s perkutano koronarno intervencijo: analiza po spolu

Gender-related analysis of in-hospital treatment and mortality of myocardial infarction patients undergoing percutaneous coronary intervention

Vojko Kanič, Andreja Sinkovič

Univerzitetni klinični center Maribor, Klinika za interno medicino, Oddelek za kardiologijo in angiologijo

Korespondenca/ Correspondence:

prim. dr. Vojko Kanič, dr. med., e: vojko.kanic@guest.arnes.si

Ključne besede:

srčnomišični infarkt; ženske; bolnišnična umrljivost; spol; zdravljenje

Key words:

acute coronary syndrome; women; in-hospital mortality; gender; treatment

Citirajte kot/Cite as:

Zdrav Vestn. 2016; 85: 305–12

Prispelo: 15. dec. 2015,
Sprejeto: 15. jun. 2016

Izvleček

Izhodišča: Pojavnost koronarne bolezni in umrljivost zaradi nje sta med spoloma različna. Malo je podatkov o razlikah med spoloma v umrljivosti ob srčnomišičnem infarktu (MI), zdravljenih s perkutano koronarno intervencijo (PCI). Namen raziskave je bil ugotoviti morebitne razlike v umrljivosti med moškimi in ženskami ob MI, zdravljenimi s PCI v severovzhodni Sloveniji.

Metode: Obdelali smo podatke 3.624 bolnikov z MI, zdravljenih invazivno. Primerjali smo bolnišnično umrljivost med moškimi in ženskami, posebej v različnih starostnih skupinah.

Rezultati: Bolnišnična umrljivost žensk je bila višja kot pri moških (5,3 % pri moških in 9,3 % pri ženskah; $p < 0.0001$). Ženske, stare nad 80 let, so umirale pogosteje kot moški te starosti (11,8 % umrljivost moških in 21,2 % umrljivost žensk; $p = 0.01$). Ženski spol je bil neodvisen napovednik bolnišnične umrljivosti ($p = 0.002$, OR = 1,79, 95 % CI 1,24–2,57).

Zaključek: Ženske ob MI v severovzhodni Sloveniji umirajo pogosteje kot moški. Ženske, starejše od 80 let, umirajo pogosteje kot njihovi moški vrstniki. Na ženske z MI moramo biti posebej pozorni, saj so starejše, imajo več pridruženih bolezni in višje tveganje za smrt.

Abstract

Background: Gender-related differences in the presentation and outcomes of ischemic heart disease are well known. Data about gender-related mortality comparing men and women after acute coronary syndrome (ACS) and percutaneous coronary intervention (PCI) are conflicting and sparse. The aim of the study was to establish the possible association between gender and in-hospital mortality after ACS treated with PCI in our region.

Methods: ACS patients (3624) undergoing PCI were analyzed. In-hospital mortality was observed in women and men in different age groups.

Results: In-hospital mortality was higher in women than in men (5.1 % in men vs. 9.3 % in women; $p < 0.0001$). Women more than 80 years old died more frequently in-hospital than their male counterparts (21.2 % vs. 11.8; $p = 0.01$). Gender predicted in-hospital mortality ($p = 0.002$, OR = 1.79, 95 % CI 1.24–2.57).

Conclusion: Women's in-hospital mortality is higher than in men. Women older than 80 years die more often than their age-matched male counterparts. Special attention should be paid to women with ACS since they are older, with more comorbidities, and therefore at a higher risk.

Uvod

Srčno-žilne bolezni so najpogostejši vzrok smrti pri obeh spolih in tudi pri ženskah povzročijo 40–56 % vseh smrti.¹⁻³ Ženske s koronarno boleznijo in s srčnomišičnim infarkt (MI) umirajo pogosteje, zdravljene pa so bolj konzervativno in manj v skladu s smernicami kot moški.^{1,3-5} Ženske imajo ob MI, tako pri akutnem koronarnem sindromu brez dviga ST-veznice (NSTEMI) kot pri akutnem koronarnem sindromu z dvigom ST-veznice (STEMI), večkrat atipične simptome, zato pogosto kasneje poiščejo pomoč.^{1,3} Pogostnost koronarne bolezni, MI in umrljivost med moškimi se niža, ne pa tudi med ženskami.^{1,3} Mlajše ženske z MI imajo več pridruženih bolezni, daljšo ležalno dobo in višjo bolnišnično umrljivost kot moški vrstniki.^{6,7} Z raziskavo smo hoteli ugotoviti morebitno povezavo med bolnišnično umrljivostjo in spolom pri bolnikih z MI, zdravljenih s perkutano koronarno intervencijo (PCI) v naši regiji.

Metode

Analizirali smo podatke 3.624 bolnikov z MI, zdravljenih invazivno v naši ustanovi od januarja 2009 do konca decembra 2014. Naš center zagotavlja neprekinjeno 24-urno interventno zdravljenje MI za 820.000 ljudi.

Podatke smo zbrali v bolnišnični bazi podatkov in v bazi podatkov za perkutane intervencije.

MI smo definirali kot 5-kratni dvig troponina I nad zgornjo normalno vrednostjo našega laboratorija (0,045 µg/L za troponin I).

Bolnike smo zdravili po veljavnih smernicah za MI.^{8,9}

Za oceno koronarnega pretoka smo uporabili merila Thrombolysis In Myocardial Infarction (TIMI).¹⁰ PCI smo opredelili kot neuspešno, če je bil ob koncu posega TIMI pretok 0 ali 1. Večžilno PCI smo opredelili kot PCI vsaj dveh koronarnih arterij ali PCI debla leve koronarne arterije in vsaj še ene koronarne arterije. Odločitev o PCI, njenem obsegu in uporabljenih zdravilih je bila prepuščena presoji operaterja. Mejo za anemijo smo pri ženskah postavili pri hemoglobinu manj kot 118 g/L, pri moških pa pri manj kot 133 g/L. Glomerulno filtracijo smo izračunali po formuli MDRD.¹¹

Končni dogodki

Zasledovani končni dogodek je bila celokupna bolnišnična umrljivost. Končni dogodki so bili zajeti v 100 %, ostali podatki, uporabljeni za obdelavo, pa so bili dostopni v več kot 94,8 %.

Statistične metode

Prešteli smo končne dogodke v času hospitalizacije in primerjali pogostnost med moškimi in ženskami.

Bolnike smo razdelili v pet starostnih skupin: mlajše od 50 let, stare od 50–59 let, od 60–69 let, od 70–79 let in na bolnike, starejše od 80 let. Primerjali smo tudi število končnih dogodkov med moškimi in ženskami v teh podskupinah.

Z binarno logistično regresijo smo opredelili dejavnike vpliva na bolnišnično umrljivost. Upoštevali smo dejavnike tveganja – sladkorno bolezen, hipertenzijo, hiperlipidemijo, anemijo – in

lastnosti, ki so se v univariantni analizi med skupinama razlikovale za $p \leq 0,08$ – spol, starost, glomerulno filtracijo, kardiogeni šok, STEMI, zožitev debela leve koronarne arterije, uporaba bivalirudina.

Za primerjavo razlik povprečnih vrednosti smo uporabili t-test za neodvisne vzorce. V primeru kategoričnih spremenljivk smo uporabili test χ^2 kvadrat (hi-kvadrat). Pri spremenljivkah, pri katerih ni bila zagotovljena normalna po-

Tabela 1: Osnovne lastnosti bolnikov.

	Moški N = 2514	Ženske N = 1110	Vsi bolniki N = 3624	p
Starost, leta [∞]	62,7 (11,8)	69,3 (11,7)	64,7 (12,2)	< 0,0001
Starost > 75, leta*	462 (18,4)	449 (40,5)	911 (25,1)	< 0,0001
Sladkorna bolezen, N (%)*	295 (11,7)	161 (14,5)	456 (12,6)	0,022
Hipertenzija, N (%)*	999 (39,7)	471 (42,4)	1470 (40,6)	0,18
Hiperlipidemija, N (%)*	839 (33,4)	332 (29,9)	1171 (32,3)	0,041
Anemija, N (%)*	705 (29,4)	294 (27,7)	999 (28,9)	0,31
GF, mL/min/1,73 m ² , (%) [∞]	80,9 (29,4)	74,5 (22,8)	78,9 (27,7)	< 0,0001
STEMI, N (%)*	1472 (58,6)	587 (53,8)	2069 (57,1)	0,008
Kardiogeni šok, N (%)*	101 (4,0)	59 (5,3)	160 (4,4)	0,08
CPR, N (%)*	142 (5,6)	53 (4,8)	195 (5,4)	0,30
Bivalirudin, N (%)*	367 (14,6)	115 (10,4)	482 (13,3)	< 0,0001
GPIIb/IIIa, N, (%)*	1194 (47,5)	541 (48,7)	1735 (47,9)	0,49
PCI LMCA, N (%)*	74 (2,8)	50 (4,5)	124 (3,4)	0,022
PCI LAD, N (%)*	961 (38,2)	446 (40,2)	1407 (38,2)	0,27
PCI LCX, N (%)*	446 (17,7)	201 (18,1)	647 (17,9)	0,81
PCI RCA, N (%)*	785 (31,2)	367 (33,1)	1152 (31,8)	0,28
Večžilna PCI, N (%)*	341 (13,6)	170 (15,3)	511 (14,1)	0,18
Neuspešna PCI, N (%)*	93 (3,7)	49 (4,4)	142 (3,9)	0,31
Radialen pristop, N (%)*	419 (16,7)	175 (15,8)	584 (16,4)	0,53
IABP, N (%)*	48 (1,9)	26 (2,3)	73 (2,0)	0,52
DES, N (%)*	928 (36,9)	404 (36,4)	1332 (36,8)	0,79
TIMI 3 pretok po posegu, N (%)*	1940 (77,3)	865 (77,9)	2805 (77,5)	0,70

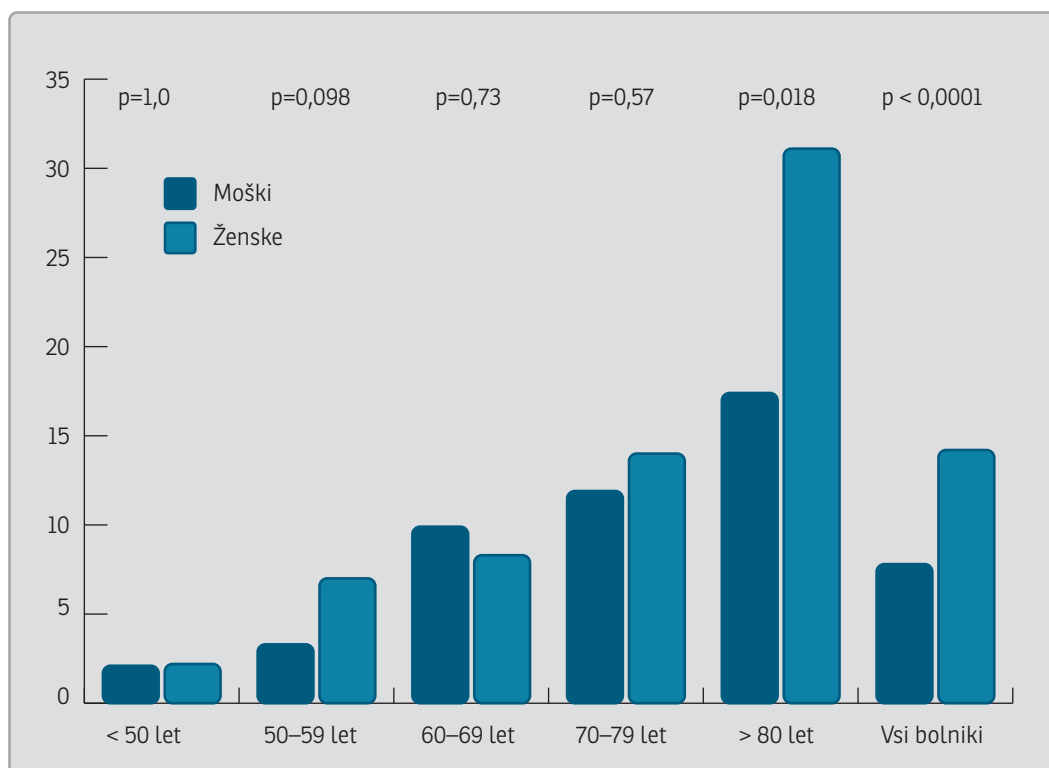
[∞] t-test, povprečna vrednost (standardna deviacija)

* test hi-kvadrat

‡ Mann-Whitney test., mediana (25, 75 percentila)

CPR = kardiopulmonalno oživljanje, DES = žilna opornica z zdravili, GF = glomerulna filtracija, GPI = zaviralci receptorjev GPIIb-IIIa, IABP = intraaortna balonska črpalka, LAD = leva sprednja descendenta arterija, LCX = circumfleksna arterija, LMCA = deblo leve koronarne arterije, N = število, neuspešna PCI = TIMI pretok po posegu je 0/1, NSTEMI = akutni koronarni sindrom brez dviga ST-veznice, PCI = perkutana koronarna intervencija, RCA = desna koronarna arterija, STEMI = AKS z dvigom ST-veznice, TIMI = TIMI pretok po posegu, večžilna PCI = PCI vsaj dveh koronarnih arterij.

Slika 1: Bolnišnična umrljivost v % pri STEMI pri moških in ženskah različnih starosti.



razdelitev populacije, smo za primerjavo med skupinama uporabili Mann-Whitney U test. Mejo statistične pomembnosti smo postavili pri $p < 0,05$. Statistično analizo smo naredili s programskim paketom IBM SPSS Statistics verzija 21.0 (IBM Corp., Armonk, New York).

Rezultati

Opisni podatki bolnikov

Raziskava je zajela 3.624 bolnikov z MI. Ženske so bile skoraj 7 let starejše ($69,3 \pm 11,7$ proti $62,7 \pm 11,8$), pogosteje so imele sladkorno bolezen (14,5 % proti 11,7 %), zožitev debela leve koronarne arterije (4,5 % proti 2,8 %), redkeje pa hiperlipidemijo (29,9 % proti 33,4 %) in STEMI (53,8 % proti 58,6 %). Redkeje so bile zdravljene z bivalirudinom (10,4 % proti 14,6 %). Osnovne lastnosti ob sprejemu so se med moškimi in ženskami pomembno razlikovale (Tabela 1).

Umrljivost

Srčnomišični infarkt

Bolnišnična umrljivost pri MI je bila pomembno višja pri ženskah (5,3 % pri moških in 9,3 % pri ženskah; $p < 0,0001$) (Tabela 2).

Ženske, stare nad 80 let, so umirale pogosteje kot moški te starosti (umrlo je 11,8 % moških in 21,2 % žensk; $p = 0,01$) (Tabela 2).

Ženske, stare od 50-59 let, so nagibale k višji bolnišnični umrljivosti (2,0 % umrljivost moških in 4,6 % umrljivost pri ženskah; $p = 0,06$) (Tabela 2).

STEMI in NSTEMI

Bolnišnična umrljivost je bila višja pri ženskah ne glede na to, ali so utrpeli STEMI (7,8 % umrljivost moških in 14,2 % umrljivost žensk; $p < 0,0001$) (Slika 1), ali NSTEMI (1,3 % umrljivost moških in 3,5 % umrljivost žensk; $p = 0,007$) (Slika 2).

Ženske, starejše od 80 let, s STEMI, so umirale pomembno pogosteje kot njihovi moški vrstniki (umrljivost moških 17,4 %, žensk pa 31,3 %; $p = 0,018$) (Slika 1), ob NSTEMI pa razlika ni bila več pomembna (umrlo je 4,5 % moških in 7,4 % žensk, ns) (Slika 2).

Napovedniki bolnišnične umrljivosti

Neodvisni napovedni dejavniki za bolnišnično umrljivost so bili: starost ($p < 0,0001$, OR = 1,06, 95 % CI 1,04–1,08), kardiogeni šok ($p < 0,0001$, OR = 19,56, 95 % CI 12,55–30,49), STEMI ($p < 0,0001$, OR = 4,18, 95 % CI 2,69–6,48), anemija ($p = 0,017$, OR = 1,67, 95 % CI 1,10–2,53), hipertenzija ($p = 0,005$, OR = 1,75, 95 % CI 1,18–2,59), hiperlipidemija ($p = 0,022$, OR = 1,79, 95 % CI 1,09–2,96) in ženski spol ($p = 0,002$, OR = 1,79, 95 % CI 1,24–2,57).

Pri podskupini bolnikov, starih nad 80 let, so bili neodvisni napovedni dejavniki za bolnišnično umrljivost kardiogeni šok ($p < 0,0001$, OR = 16,67, 95 % CI 6,83–40,68), STEMI ($p < 0,0001$, OR = 4,82, 95 % CI 2,15–10,84) in ženski spol ($p = 0,003$, OR = 2,90, 95 % CI 1,43–5,91).

Razpravljanje

V našo raziskavo so bili vključeni le bolniki z MI, ki so bili zdravljeni s PCI. Po našem vedenju gre za prvo raziskavo takšne vrste pri nas. Ključne najdbe naše raziskave so:

- ženske ob MI umirajo v bolnišnici pomembno pogosteje kot moški;
- ženske z MI, starejše od 80 let, umirajo v bolnišnici pogosteje kot njihovi vrstniki;
- spol je bil neodvisni napovedni dejavnik za bolnišnično umrljivost.

Ženske so bile skoraj 7 let starejše kot moški, kar je skladno s poprejšnjimi raziskavami.^{1,12-14} Koronarna bolezen se pri ženskah klinično pokaže 7–10 let kasneje kot pri moških.^{1,3} Ženske v naši raziskavi so umirale pogosteje tudi, ko smo jih primerjali z enako starimi moškimi vrstniki, česar ne moremo razložiti s starostjo.¹

Med ženskami je bil delež bolnic s STEMI manjši kot pri moških ($p = 0,008$). Ker je umrljivost bolnikov z NSTEMI v primerjavi s STEMI pomembno manjša, je manj razumljivo, da ženske enake starosti umirajo pogosteje.^{15,16}

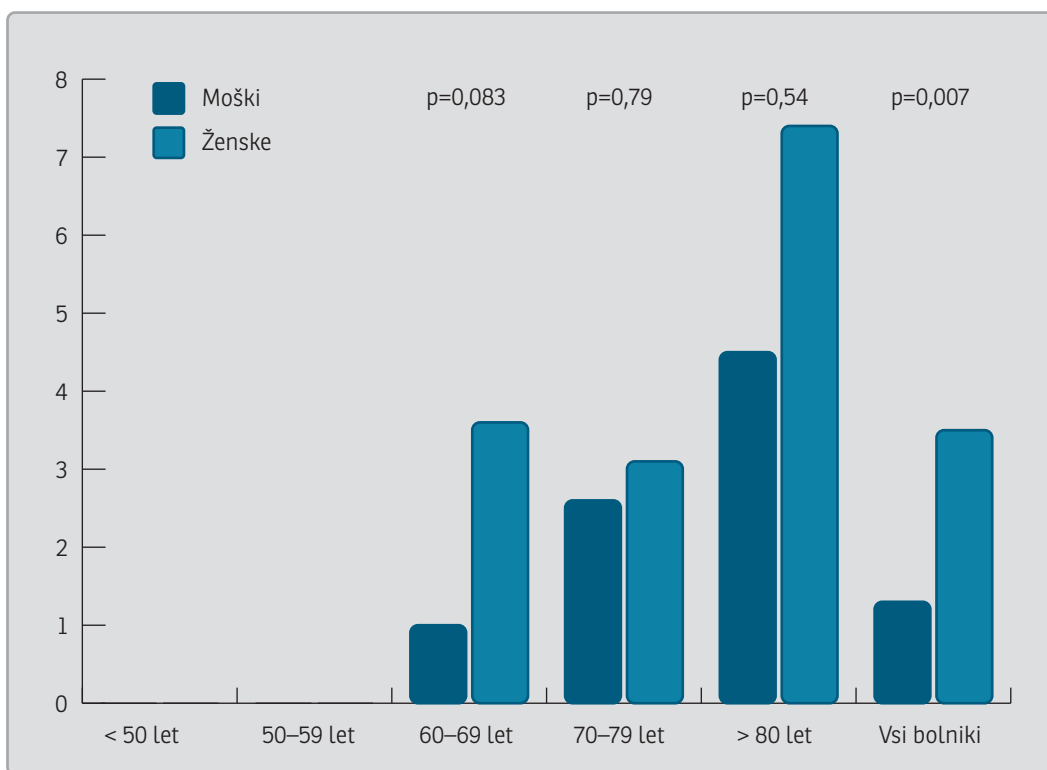
Tabela 2: Bolnišnična umrljivost v % pri srčnomišičnem infarktu med moškimi in ženskami različnih starosti.

	Moški	Ženske	Vsi bolniki	p
< 50 let, N (%) [*]	359 (1,4)	71 (1,4)	430 (1,4)	1,0
50–59 let, N (%) [*]	658 (2,0)	175 (4,6)	833 (2,5)	0,06
60–69 let, N (%) [*]	720 (6,1)	242 (6,2)	962 (6,1)	1,0
70–79 let, N (%) [*]	573 (7,5)	396 (7,8)	969 (7,6)	0,90
≥ 80 let, N (%) [*]	204 (11,8)	226 (21,2)	430 (16,8)	0,01
Vsi bolniki, N (%) [*]	2514 (5,1)	1110 (9,3)	3624 (6,4)	<0,0001

^{*} hi-kvadrat test,

N = število vseh bolnikov v skupini, % = odstotek umrlih bolnikov.

Slika 2: Bolnišnična umrljivost v % pri NSTEMI pri moških in ženskah različnih starosti.



Ženske, stare od 50–59 let, so nagibale k višji umrljivosti (Tabela 2). Višjo umrljivost pri ženskah teh let so že opisovali.^{1,16} Deloma bi jo lahko razložili s pogostejšimi atipičnimi simptomi koronarne bolezni pri mlajših ženskah, ki so v starosti sicer enako pogosti pri obeh spolih.^{13,17} Vzrok za atipične simptome pri ženskah ni znan, a zaradi njih pri ženskah, starih približno 55 let, v urgentnih ambulantah najpogosteje spregledajo MI.^{1,13} Bolnike z atipičnimi znaki pogosteje zdravimo napačno in manj skladno s smernicami, redkeje jih zdravimo invazivno pa tudi umirajo pogosteje.^{13,17} Podatkov o morebitnih atipičnih simptomih pri ženskah, zato kasnejši in manj odločni obravnavi v naši analizi nimamo in lahko o vzroku za tak rezultat razpravljamo zgolj na ravni podme-

ne. Višja umrljivost pri bolnicah, starejših od 80 let, je pravzaprav v nasprotju z rezultati prejšnjih raziskav, v katerih so tako stare ženske umirale redkeje od moški vrstnikov.^{13,14} V obe raziskavi so

bili vključeni drugačni bolniki; pri eni zgolj bolniki z MI brez bolečin v prsih, ki jih niso zdravili invazivno, pri drugi pa zgolj bolniki s STEMI, tako da rezultati niso primerljivi z našimi.^{13,14}

V nasprotju s celotno populacijo v tej podskupini ni bilo pomembnih razlik. Starost je bila podobna ($83,02 \pm 3,1$ pri moških in $83,2 \pm 2,9$ pri ženskah). Pogostnost dejavnikov tveganja, uporaba žilnih opornic z zdravili, 2b/3a antagonistov, bivalirudina, aortne črpalke, umeznega predihavanja, večžilnih PCI, PCI debela leve koronarne arterije, oživljanj, pojavnost kardiogenega šoka in hitrost pretokov po posegu so bili podobni. Ženske te starosti so imele slabšo glomerulno filtracijo ($84,2 \pm 29,6$ ml/min/1,73m² moški in $74,9 \pm 22,5$ ml/min/1,73m² ženske; $p = 0,001$). A-glomerulna filtracija pri ženskah je bila nižja v vseh starostnih skupinah, umrljivost pa je bila le v tej pomembno višja. Starostnice so bile pomembno manj anemične (53,6 % moški in 40,5 % ženske; $p = 0,009$), anemija pa je v celotni skupini bolnikov neodvi-

sno napovedovala smrt (ne pa tudi v tej podskupini).

Neodvisno so smrt v tej podskupini napovedovali kardiogeni šok, STEMI in ženski spol. Pogostnost kardiogenega šoka in STEMI je bila med skupinama primerljiva, prav tako sta to pričakovana dejavnika tveganja za umrljivost in z njima ne moremo razložiti pomembne razlike v smrtnosti.^{8,9} Pogostnost »atipičnih« simptomov je glede na literaturo v tej podskupini primerljiva z moškimi.^{1,18} Ob spolu ne moremo izključiti drugačnega zdravljenja teh bolnic. O morebitnih časovnih zamudah ob PCI in o sekundarni preventivi nismo imeli dovolj podatkov za statistično obdelavo. Pomembno višja pa je bila umrljivost teh bolnic pri STEMI ($p = 0,018$), kjer je čas začetka agresivnega zdravljenja zelo pomemben. Pri NSTEMI, kjer čas ni tako pomemben, smrtnost ni bila več višja, kar govori v prid drugačnemu pristopu do žensk. Glede na nepopoln nabor podatkov v naši analizi gre zgolj za podmeno.

Raziskave o pomenu spola pri umrljivost žensk ob MI so si nasprotujoče. Nekateri trdijo, da je spol neodvisen dejavnik tveganja za smrt,^{1,13} temu pa nasprotujejo druge.^{4-6,19,20} V naši raziskavi so bile ženske starejše, imele so več dejavnikov tveganja za koronarno bolezen, večkrat NSTEMI, težjo obliko koronarne bolezni in sprejete v slabšem kliničnem stanju, kar je v skladu s prejšnjimi raziskavami.^{1,3,14,21} Kljub temu je bil glede na našo analizo ženski spol dodaten, neodvisen dejavnik tveganja za bolnišnično umrljivost ob MI.

Ostali napovedni dejavniki za bolnišnično umrljivost – starost, STEMI, kardiogeni šok, hiperlipidemija, hipertenzija in anemija – so znani in pričakovani dejavniki tveganja za smrt ob koronarni bolezni in MI.^{8,9}

Takšna ranljivost žensk, ki je v nasprotju s kasnim razvojem epikardialne

ateroskleroze, je najverjetneje posledica spolno različnih mehanizmov za bolezen, različne preventive, različnega diagnosticiranja bolezni, pridruženih bolezni, različnega zdravljenja in odgovora na zdravljenje.¹

Rezultati naše raziskave bi lahko vplivali na vsakdanjo klinično prakso. Pri obravnavi žensk z MI moramo biti posebej pazljivi. Ko zbolijo, so starejše, z več dejavniki tveganja, več spremljajočimi boleznimi. Torej gre za bolnice z visokim tveganjem.³ Pozorni moramo biti na mlajše ženske, ki imajo pogosto nespecifične (atipične) težave in zaradi splošnega mnenja o »zaščitenosti žensk s hormoni« tudi zdravniki ne pomislimo na MI.

Omejitve raziskave

Gre za retrospektivno analizo enega samega centra, ki ji manjkajo podatki o sekundarni preventivi, o zapletih po posegih in morebitnih krvavitvah. Vsi bolniki so bili vsi zdravljeni s PCI, nimamo pa podatkov o konzervativnem zdravljenju. Opazovali smo celokupno umrljivost in ne samo srčno-žilne. V raziskavo so zajeti brez izločitvenih meril vsi bolniki z MI, ki so bili zdravljeni s PCI, glede na vsakodnevno prakso. Podmena o drugačnem pristopu do žensk je brez omenjenih podatkov lahko zgolj hipoteza. Farmakološko zdravljenje se je v času opazovanja pomembno spreminjalo. Vse redkeje smo uporabljali zaviralce GPIIb/IIIa receptorjev, vse več pa bivalirudin. Podobno je bilo z zaviralci P2Y₁₂ receptorjev – od klopidozola smo prešli k novejšim. Vse bolj uporabljamo radijalni pristop.

Zaključek

Ženske so ob pojavu MI pomembno starejše in »bolj bolne« od moških.

Njihova bolnišnična umrljivost je višja. Ženske, starejše od 80 let, ob MI umirajo pomembno pogosteje kot njihovi enako stari moški vrstniki. Tega ne moremo razložiti zgolj z leti. Ženski spol je bil v naši raziskavi neodvisni napovednik za

bolnišnično umrljivost. Na ženske z MI moramo biti posebej pozorni, ker imajo v povprečju višje tveganje kot moški vrstniki in jih moramo zdraviti enako odločno kot moške.

Literatura

1. Crea F, Battipaglia I, Andreotti F. Sex differences in mechanisms, presentation and management of ischaemic heart disease. *Atherosclerosis*. 2015; 241: 157-68.
2. Diercks DB, Owen KP, Kontos MC, Blomkalns A, Chen AY, Miller C, et al. Gender differences in time to presentation for myocardial infarction before and after a national women's cardiovascular awareness campaign: a temporal analysis from the Can Rapid Risk Stratification of Unstable Angina Patients Suppress ADverse Outcomes Network-Get with the Guidelines (NCDR ACTION Registry-GWTG). *Am Heart J*. 2010; 160: 80-7.
3. Andreotti F, Marchese N. Women and coronary disease. *Heart*. 2008; 94:108-16.
4. Abdel-Qadir HM, Ivanov J, Austin PC, Tu JV, Džavik V. Sex differences in the management and outcomes of Ontario patients with cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction. *Can J Cardiol*. 2013; 29: 691-6.
5. Jneid H, Fonarow GC, Cannon CP, Hernandez AF, Palacios IF, Maree AO, et al. Sex differences in medical care and early death after acute myocardial infarction. *Circulation*. 2008; 118: 2803-10.
6. Gupta A, Wang Y, Spertus JA, Geda M, Lorenze N, Nkonde-Price C, et al. Trends in acute myocardial infarction in young patients and differences by sex and race, 2001 to 2010. *J Am Coll Cardiol*. 2014; 64: 337-45.
7. Vaccarino V, Rathore SS, Wenger NK, Frederick PD, Abramson JL, Barron HV, et al. Sex and racial differences in the management of acute myocardial infarction, 1994 through 2002. *N Engl J Med*. 2005; 353: 671-82.
8. Roffi M, Patrono C, Collet JP, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F, et al. 2015 ESC guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2016; 37: 1257-315.
9. Steg G, James SK, Atar D, Badano LP, Blomstrom Lundqvist C, et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2012; 33: 2569-619.
10. White CW. Simplicity's virtue scorned. Precision comes to TIMI flow grading and the results are ...surprising. *Circulation*. 1996; 93: 853-6.
11. Bevc S, Penko M, Kanic V, Hojs R. Mortality of patients with renal dysfunction after percutaneous coronary intervention. *Angiology*. 2010; 61: 24-30.
12. Rosamond W1, 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:e69-171.
13. Canto JG, Rogers WJ, Goldberg RJ, Peterson ED, Wenger NK, Vaccarino V, et al. Association of Age and Sex With Myocardial Infarction Symptom Presentation and In-Hospital Mortality. *JAMA*. 2012; 307: 813-22.
14. De Luca G, Parodi G, Sciagrà R, Bellandi B, Verdoia M, Vergara R, et al. Relation of gender to infarct size in patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary angioplasty. *Am J Cardiol*. 2013; 111: 936-40.
15. Fox KA, Dabbous OH, Goldberg RJ, Pieper KS, Eagle KA, Van de Werf F, et al. Prediction of risk of death and myocardial infarction in the six months after presentation with acute coronary syndrome: prospective multinational observational study (GRACE). *BMJ*. 2006; 333: 1091.
16. Zhang Z, Fang J, Gillespie C, Wang, G PhDa, Hong Y, et al. Age-Specific Gender Differences in In-Hospital Mortality by Type of Acute Myocardial Infarction. *Am J Cardiol*. 2012; 109: 1097-103.
17. Brieger D, Eagle KA, Goodman SG, Steg PG, Budaj A, White K, et al. Acute Coronary Syndromes Without Chest Pain, An Underdiagnosed and Undertreated High-Risk Group*. *Chest*. 2004; 126: 461-9.
18. 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: 1230-50.
19. Jackson EA, Moscucci M, Smith DE, Share D. The association of sex with outcomes among patients undergoing primary percutaneous coronary intervention for ST elevation myocardial infarction in the contemporary era: Insights from the Blue Cross Blue Shield of Michigan Cardiovascular Consortium (BMC2). *Am Heart J*. 2011; 161: 106-12.
20. Kang SH, Suh JW, Yoon CH, Cho MC, Kim, JJ, Chae SC, et al. Sex Differences in Management and Mortality of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction (from the Korean Acute Myocardial Infarction National Registry). *Am J Cardiol*. 2012; 109: 787-93.
21. Bugiardini R, Bairey Merz CN. Angina with »normal« coronary arteries: a changing philosophy. *JAMA*. 2005; 293: 477-84.