

# ISKEMISK HJERTESYKDOM HOS KVINNER. ER DET NOE NYTT?

*Mai Tone Lønnebakken. Hjerteravdelingen,  
Haukeland universitetssykehus og Institutt for indremedisin, Universitetet i Bergen*

Hjerte-karsykdom er den vanligste dødsårsaken hos kvinner. De senere årene har det vært et økende fokus på hjertesykdom hos kvinner både nasjonalt og internasjonalt, og vi har fått mer kunnskap om kjønns-spesifikke forskjeller ved hjertesykdom (1). Kvinner får vanligvis symptomer på hjertesykdom 10 år senere enn menn, de har flere kardiovaskulære risikofaktorer, mer komorbiditet og oftere hjertesvikt ved diagnosetidspunktet (2;3). Symptomene på hjertesykdom er mer varierende hos kvinner, og eldre kvinner har ofte mer diffuse symptomer. Brystsmerter er imidlertid et av de vanligste symptomene på hjertesykdom både hos kvinner og menn. Det er patofysiologiske forskjeller i utvikling av iskemisk hjertesykdom hos kvinner og menn (4). Hos kvinner skyldes myokardiskemi i større grad mikrovaskulær sykdom, endotel-dysfunksjon, karspasmer, hypertensiv hjertesykdom og generell arteriosklerotisk sykdom med stive arterier og dermed nedsatt myokard-perfusjon (5). Dette byr på diagnostiske og terapeutiske utfordringer. Vårt utrednings og behandlingstilbud er per i dag best til å påvise og behandle stenoser og okklusjoner i de epikardiale koronararteriene som er den vanligste årsaken til iskemisk hjertesykdom hos menn. Nye diagnostiske metoder gir imidlertid håp om bedre diagnostikk av hjertesykdom også hos kvinner, noe som vil danne grunnlag for bedre og mer målrettet behandling. I denne artikkelen skal vi fokusere på hva vi vet om hjertesykdom hos kvinner, og hvilken betydning dette har for behandling og forebygging.

## Forekomst

Dødeligheten ved hjertesykdom har blitt dramatisk redusert den senere tid. Imidlertid har reduksjonen ikke vært like stor hos kvinner som hos menn. Til tross for at det er færre kvinner enn menn med hjertesykdom

i aldersgruppen 35-79 år, viste Tromsøundersøkelsen at forekomsten av første-gangs hjerteinfarkt hos kvinner i denne aldersgruppen er økende mens den faller hos menn (6). Dette samsvarer også med resultater fra *FAST-MI*, en registerstudie av pasienter med ST-elevasjonsmyokardinfarkt (STEMI). I denne studien er det økt forekomst av STEMI hos unge kvinner (< 50 år), mens den er redusert hos eldre kvinner og hos menn (ESC 2012). Dette må få betydning for hvordan vi utreder og behandler kvinner med symptomer på hjertesykdom og/eller opphopning av kardiovaskulær risikofaktorer.

## Diagnostikk

Kunnskap om patofysiologiske mekanismer som gir myokardiskemi, er sentralt når man skal utrede pasienter med mistenkt eller kjent iskemisk hjertesykdom. Tradisjonelt forbinder vi iskemisk hjertesykdom med stenoser eller okklusjoner i epikardiale koronarkar. Dagens gullstandard for å påvise iskemisk hjertesykdom er koronar angiografi. Metoden påviser anatomiske stenoser eller okklusjoner i epikardiale koronarkar, vanligvis som prosentvis lumendiameter-reduksjon. Stenoser  $\geq 50\%$  defineres som hemodynamisk betydningsfulle stenoser som kan gi myokardiskemi. Imidlertid kan både eksentrisitet, lengden av stenosen og om det foreligger flere stenoser på karet ha betydning for blodstrømmen. I dag gjøres det derfor i økende grad intravaskulær ultralyd (7) og bestemmelse av funksjonell flow-reserve (FFR) for å vurdere betydningen av stenosen (8).

Imidlertid bestemmes 90 % av myokardperfusjonen av blodstrømmen i arterioler og kapillærer, og myokardperfusjonen kan ikke undersøkes med koronar angiografi (9). Årsaken til myokardiskemi kan i tillegg til epikardial stenoser og okklusjoner

skyldes mikrovaskulær sykdom, endotel-dysfunksjon, mikroembolisering, karspaser, hypertensiv hjertesykdom, venstre ventrikkelhypertrofi, forhøyet fyllingstrykk i venstre ventrikkel, stive arterier på grunn av perifer karsykdom med fall i diastolisk myokardperfusjonstrykk og strukturell hjertesykdom med perivaskulær fibrose eller infiltrasjon (9). Årsaken til myokardiskemi er ofte multifaktoriell. Non-invasive diagnostiske tester for å påvise myokardiskemi, slik som arbeids-EKG og SPECT, har hatt lav sensitivitet og spesifisitet. Noe av dette kan selvfølgelig forklares av at man har brukt koronar angiografi som gullstandard.

Nye non-invasive bildemodaliteter som kan fremstille myokardperfusjonen direkte, har utviklet seg til nyttige verktøy både i diagnostikk og for å vurdere den funksjonelle betydningen av angiografisk påvist koronarsykdom. PET regnes som gullstandard når det gjelder å fremstille myokardiskemi, men både MR og kontrast-ekkokardiografi kan fremstille myokardperfusjonen (10;11). Ekkokardiografi med doppler av epikardiale koronararterier kan også brukes til å bestemme koronar flow-reserve (CFR) som reflekterer mikrovaskulær funksjon (kan også bestemmes invasivt). CT kan gi bedre fremstilling av de epikardiale koronarkarene og påvise non-obstruktiv koronarsykdom som ikke kan påvises ved invasiv angiografi, og det er håp om at videreutvikling av denne metoden skal kunne gjøre det mulig å kombinere anatomisk fremstilling av koronarkarene med fremstilling av myokardperfusjonen (12). Nye og bedre non-invasive bildemodaliteter vil i betydelig grad optimalisere diagnostikk av iskemisk hjertesykdom hos kvinner som oftere har mikrovaskulær dysfunksjon.

## Iskemisk hjertesykdom hos kvinner: non-obstruktiv koronarsykdom og mikrovaskulær dysfunksjon

Hos kvinner med angina pectoris og hjerteinfarkt er det ikke uvanlig at man ved koronar angiografi finner normale koronararterier eller kun non-obstruktiv sykdom. I CASS-studien hadde 30 % av kvinnene med typiske anginasymptomer og 64 % av dem

med atypiske symptomer non-obstruktiv koronarsykdom ved koronarangiografi (13). Også ved ustabile koronarsyndrom er andelen av kvinner med non-obstruktiv koronarsykdom signifikant høyere enn hos menn (14). Vi undersøkte 110 pasienter (31 % kvinner) med non-ST-elevasjonsmyokardinfarkt (NSTEMI) med kontrast-ekkokardiografi før planlagt koronar angiografi. Det var signifikant flere kvinner med non-obstruktiv koronarsykdom. Likevel var utbredelsen av myokardiskemi bestemt med kontrast-ekkokardiografi den samme hos kvinner og menn (15).

Studier har vist at utbredelse av iskemi har betydning for prognosen ved iskemisk hjertesykdom. Dette kan forklare at til tross for at kvinnene har mindre alvorlig angiografisk koronarsykdom er aldersjustert langtidsprognose ved akutt koronarsyndrom den samme for kvinner og menn (16). Det er dokumentert at kvinner med brystmerter og non-obstruktiv koronarsykdom har signifikant økt risiko for kardiovaskulære hendelser og høyere mortalitet enn kvinner som ikke har brystmerter (17;18). Nylig publiserte data fra *Womens's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE)*-studien bekrefter at non-obstruktiv koronarsykdom har prognostisk betydning hos kvinner (19). Kvinner med mikrovaskulær dysfunksjon har en 2,5 % økt årlig risiko for kardiovaskulære hendelser som inkluderer hjerteinfarkt, slag, hjertesvikt og død (18).

Syndrom X eller mikrovaskulær angina er betegnelsen på et syndrom som preges av brystmerter med normal koronarangiografi. Den underliggende mekanismen er varierende og kan være primær på bakgrunn av spasmer, endotel-dysfunksjon og mikrovaskulær sykdom. Mikrovaskulær dysfunksjon kan imidlertid også være sekundært til strukturell hjertesykdom som kardiomyopati, oppstå som ledd i obstruktiv koronarsykdom eller oppstå etter koronare intervensjoner og hjertetransplantasjon (20). Mikrovaskulær dysfunksjon er også en sterk prediktor for utvikling av kronisk hjertesvikt spesielt dersom det foreligger strukturell hjertesykdom, etiologiske faktorer og triggerere er imidlertid mindre kartlagt. Prinzmetal's variantangina representerer en undergruppe der det oppstår spasmer i de epikardiale koronarkarene som gir forbigå-

ende brystmerter og ST-elevasjoner i EKG, mens det også kan oppstå mikrovaskulære spasmer som ikke gir disse karakteristiske EKG-forandringene. Takotsubo-kardiomyopati er et annet klinisk syndrom som i hovedsak rammer kvinner og utløses oftest av betydelige psykiske eller fysiske påkjenninger. Symptomene er identiske med et akutt hjerteinfarkt med brystmerter og EKG-forandringer, men mindre troponin-T-stigning enn ved akutt koronararterieokklusjon. Også her er den underliggende mekanismen lite kartlagt, men non-invasiv bildediagnostikk bekrefter at i tillegg til myokarddysfunksjon også foreligger mikrovaskulær dysfunksjon hos opptil 70 % av pasientene. Tilstanden er alvorlig og kan gi kardiogent sjokk, hjertesvikt eller fatale arytmier. Prognosen er god dersom man overlever den akutte fasen med normalisering av venstre ventrikkelfunksjon, men det er en viss risiko for residiv (21).

## Behandling

Behandlingseffekten ved iskemisk hjertesykdom hos kvinner er lite dokumentert og ofte vanskelig å predikere hos den enkelte pasient. Dette skyldes nok flere forhold. Det er fremdeles lav kvinneandel i behandlingsstudier. Mest sannsynlig skyldes dette seleksjonsbias på basis av eksklusjonskriterier som alder eller komorbiditet (22). Et hovedproblem for den varierende og uforutsigbare behandlingseffekten er imidlertid at den patofysiologiske mekanismen for myokardiskemi hos kvinner er multifaktorell og foreløpig vanskelig å kartlegge. Det betyr at behandlingen ikke er målrettet, og det som hjelper for en pasient, hjelper nødvendigvis ikke for en annen.

CLARIFY-studien, en stor europeisk studie som inkluderer > 30 000 pasienter (23 % kvinner og 77 % menn) med stabil angina pectoris viser paradoksalt nok at til tross for at kvinnene hadde mer anginasymptomer og flere kardiovaskulær risikofaktorer var det mindre sannsynlig at de hadde vært undersøkt med non-invasive tester eller koronar angiografi (23). Kvinnene fikk også i mindre grad optimal behandling inkludert revaskularisering. Likevel var prognosen ved stabil angina pectoris den samme for kvinner som for menn (23).

Mikrovaskulær dysfunksjon blir i økende grad anerkjent som årsak til myokardiskemi og angina hos kvinner. Hovedsiktemålet med utredning og behandling av mikrovaskulær dysfunksjon er å redusere risikoen for kardiovaskulære hendelser, bedre symptomer og samtidig forbedre livskvalitet. I tillegg ønsker man å unngå risikoen ved unødvendige og repeterte koronare angiografier hos pasienter med normale koronararterier.

Effekten av medikamentell behandling på symptomer og prognose ved mikrovaskulær dysfunksjon er ikke undersøkt i større randomiserte studier, og behandlingseffekten hos den enkelte pasient er også vanskelig å forutsi. Dagens farmakologiske behandlingstilbud inkluderer tiltak for å bedre endotelfunksjon og redusere utvikling av arteriosklerose med statiner og ACE-hemmere (ikke til gravide) (24-26). Acetylsalisylsyre må også vurderes der det er påvist arteriosklerose. Bedring av insulinresistens med metformin har også vist å ha potensiale til å forbedre endotelfunksjon. I tillegg anbefales anti-iskemisk behandling med betablokkere, kalsiumblokkere og nitrater når det foreligger myokardiskemi (24). Studier har vist at kalsiumblokkere som reduserer perifer vaskulærmotstand er spesielt effektive ved Prizmetal's angina og at betablokkere kan forverre symptomene (24). På den andre siden har mindre studier vist at betablokkere effektivt reduserer symptomer hos pasienter med mikrovaskulær dysfunksjon (1;24). Nitrater kan forbedre symptomer hos en del pasienter med mikrovaskulær dysfunksjon ved å virke vasodilaterende, mens hos andre vil fall i blodtrykk føre til reduksjon i perfusjonstrykket i myokard og gi en forverring av symptomene. Dette betyr at behandlingen må skreddersys til hver enkelt pasient.

Sist, men ikke minst bør alle pasienter med iskemisk hjertesykdom, også de med normale eller non-obstruktive forandringer i koronararteriene, anbefales aggressiv intervensjon mot kardiovaskulære risikofaktorer inkludert livsstilsforandringer som røykestopp, kostholdsendringer og fysisk aktivitet, fordi dette kan motvirke progresjon av arteriosklerose og obstruktiv koronar sykdom samt endoteldysfunksjon.

## Forebygging

Tiltak for å redusere kardiovaskulær risiko er viktig både for symptomatiske og asymptomatiske kvinner. Av dem som dør før 75-årsalder, er kardiovaskulær sykdom dødsårsaken hos 42 % av kvinnene og 38 % av mennene (27). Effekten av forebyggende behandling mot hjertekarsykdom er udiskutabel, og 50 % av reduksjonen i kardiovaskulær mortalitet skyldes bedre forebyggende tiltak. En revidert utgave av «ESC guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice» ble publisert i *European Heart Journal* i 2012 (27). I tillegg ble *American Heart Association* sine retningslinjer for forebygging av hjerte- og karsykdom hos kvinner, «Effectiveness-Base Guidelines for the Prevention of Cardiovascular Disease in Women – 2011 Update: A Guideline From the American Heart Association», oppdatert i 2011 (28).

Begge retningslinjene slår fast at de kardiovaskulære risikofaktorene i hovedsak er de samme for kvinner og menn: 1) arv 2) røyking 3) diabetes 4) hypertensjon og 5) lipidforstyrrelser. I tillegg nevnes overvekt, lite fysisk aktivitet, stress, sosioøkonomisk status, depresjon og dårlig kosthold som viktige faktorer når man skal vurdere den totale risikoen og anbefales implementert i kardiovaskulær risikostatifikering. Dersom det ikke foreligger spesielt høy risiko for kardiovaskulær sykdom eller symptomer som gir mistanke om etablert sykdom, bør risikostatifikering som hovedregel tilbyes postmenopausale kvinner. Det anbefales at man i tillegg til å beregne absolutt risiko for kardiovaskulær død i løpet av 10 år også beregner kardiovaskulær risikoalder, noe som er spesielt nyttig hos unge med lav absolutt, men høy relativ risiko. Kardiovaskulær risikoalder illustrerer reduksjon i forventet levetid på grunn av risiko for hjertekarsykdom. Risikostatifikering utelukkende basert på 10 års risiko for kardiovaskulær død vil bidra til å underestimere risikoen hos kvinner. Vi vet at kvinnene vanligvis er eldre og har mer langtkommet arteriosklerotisk sykdom ved diagnostetidspunktet (29). Screening for preklinisk arteriosklerotisk sykdom med ultralyd av halskar for å bestemme intima-media-tykkelse og påvise plakk og eventuelt koronar kalsiumscore i

t tillegg til å se på langtidsrisiko for kardiovaskulær sykdom vil kunne bidra til en mer korrekt risikostatifikering hos kvinner (28).

Det er velkjent at kvinner oftere har en opphopning av kardiovaskulære risikofaktorer, spesielt kombinasjonen overvekt, hypertensjon og diabetes. I de amerikanske retningslinjene trekker man også frem risikofaktorer som er spesielle for kvinner. Tidligere preeklampsi, svangerskapsdiabetes og svangerskaps-indusert hypertensjon vil øke den kardiovaskulære risiko. Også autoimmune sykdommer som reumatoid artritt og systemisk lupus erythematosus (SLE) inkluderes i risikoklassifisering da disse er vist å gi økt risiko for kardiovaskulær sykdom, spesielt mikrovaskulær dysfunksjon (28). Thyreoidea-funksjonsforstyrrelser og polycystisk ovarialsyndrom (PCO) som er assosiert med metabolske forstyrrelse og overvekt, er også identifisert som prediktorer for kardiovaskulær sykdom, men er foreløpig ikke inkludert i screeningprogram. Noen hevder også at bruk av p-piller, som kan gi hypertensjon hos enkelte kvinner, også kan bidra til å øke risikoen for senere utvikling av kardiovaskulær sykdom.

Når det gjelder de tradisjonelle kardiovaskulære risikofaktorene, er røyking spesielt farlig for kvinner og øker risikoen for kardiovaskulær sykdom 2-4 ganger. Også passiv røyking øker risikoen for kardiovaskulær sykdom med 30 %. De fleste unge kvinner (< 50 år) som får hjerteinfarkt er røykere. Hos eldre kvinner (> 65 år) er hypertensjon den viktigste risikofaktoren for kardiovaskulær sykdom, og i denne aldersgruppen er hypertensjon mer vanlig hos kvinner enn hos menn. Hypertensjon er også den vanligste årsaken til hjertesvikt hos kvinner (27;28).

Anbefalte tiltak for å redusere risiko er i hovedsak de samme for kvinner og menn. Studier viser også at effekten av tiltakene er vel så god hos kvinnene. De anbefalte tiltakene er å unngå bruk av tobakk, være i fysisk aktivitet i minimum 30 minutter 5 ganger i uken, sunt kosthold, unngå overvekt, holde blodtrykket under 140/90 mmHg og total-kolesterol under 5 mmol/L, tilstrebe normale blodsukkerverdier og unngå stress (27;28).

## Oppsummering

Hjerte- og karsykdom er vanlig hos kvinner og faktisk den vanligste dødsårsaken. Kvinnene har ofte en opphopning av kardiovaskulære risikofaktorer, og effekten av forebyggende tiltak er god. Kvinner med hjertesykdom er ofte svært symptomatiske, og omkring 50 % av kvinner med hjertesykdom har non-obstruktiv koronarsykdom. Dersom det ikke foreligger koronarsykdom ved angiografi, bør man derfor undersøke om det er tegn til myokardiskemi eller mikrovaskulær dysfunksjon. Utredning og ikke minst behandling av kvinner med non-obstruktiv koronarsykdom er utfordrende og må oftest tilpasses individuelt. Fremdeles er det imidlertid mye vi ikke vet, og fortsatt fokus på forskning er viktig. Kvinner har vært og er fremdeles underrepresentert i studier på hjerte- og karsykdom. For at diagnostikk og behandling skal bli bedre må flere kvinner inkluderes i hjerte-kar-studier slik at vi kan utvikle gode utrednings- og behandlingsalgoritmer som har forutsigbar effekt på symptomer og prognose.

## Referanseliste

- 1 Shaw LJ, Bugiardini R, Merz CN. Women and ischemic heart disease: evolving knowledge. *J Am Coll Cardiol* 2009 Oct 20;54(17):1561-75.
- 2 Halvorsen S. Koronarsykdom hos kvinner - hva vet vi? *Hjerteforum* 2006.
- 3 Halvorsen S, Risoe C. [Symptoms and diagnosis of coronary heart disease in women]. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2009 Sep 24;129(18):1853-7.
- 4 Bairey Merz CN, Shaw LJ, Reis SE, Bittner V, Kelsey SF, Olson M, et al. 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 Feb 7;47(3 Suppl):S21-S29.
- 5 Wenger NK. Women and coronary heart disease: a century after Herrick: understudied, underdiagnosed, and undertreated. *Circulation* 2012 Jul 31;126(5):604-11.
- 6 Mannsverk J, Wilsgaard T, Njolstad I, Hopstock LA, Lochen ML, Mathiesen EB, et al. Age and gender differences in incidence and case fatality trends for myocardial infarction: a 30-year follow-up. *The Tromso Study. Eur J Prev Cardiol* 2012 Oct;19(5):927-34.
- 7 Khuddus MA, Pepine CJ, Handberg EM, Bairey Merz CN, Sopko G, Bavry AA, et al. An intravascular ultrasound analysis in women experiencing chest pain in the absence of obstructive coronary artery disease: a substudy from the National Heart, Lung and Blood Institute-Sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE). *J Interv Cardiol* 2010 Dec;23(6):511-9.
- 8 Campisi R. Noninvasive assessment of coronary microvascular function in women at risk for ischaemic heart disease. *Int J Clin Pract* 2008 Feb;62(2):300-7.
- 9 Herrmann J, Kaski JC, Lerman A. Coronary microvascular dysfunction in the clinical setting: from mystery to reality. *Eur Heart J* 2012 Nov;33(22):2771-83.
- 10 Lonnebakken MT, Rieck AE, Gerdtts E. Contrast stress echocardiography in hypertensive heart disease. *Cardiovasc Ultrasound* 2011;9:33.
- 11 Doyle M, Weinberg N, Pohost GM, Bairey Merz CN, Shaw LJ, Sopko G, et al. Prognostic value of global MR myocardial perfusion imaging in women with suspected myocardial ischemia and no obstructive coronary disease: results from the NHLBI-sponsored WISE (Women's Ischemia Syndrome Evaluation) study. *JACC Cardiovasc Imaging* 2010 Oct;3(10):1030-6.
- 12 Simprini LA, Taylor AJ. Cardiac CT in women: clinical application and considerations. *J Cardiovasc Comput Tomogr* 2012 Mar;6(2):71-7.
- 13 Chaitman BR, Bourassa MG, Davis K, Rogers WJ, Tyras DH, Berger R, et al. Angiographic prevalence of high-risk coronary artery disease in patient subsets (CASS). *Circulation* 1981 Aug;64(2):360-7.
- 14 Berger JS, Elliott L, Gallup D, Roe M, Granger CB, Armstrong PW, et al. Sex differences in mortality following acute coronary syndromes. *JAMA* 2009 Aug 26;302(8):874-82.
- 15 Lonnebakken MT, Nordrehaug JE, Gerdtts E. No gender difference in the extent of myocardial ischemia in non-ST elevation myocardial infarction. *Eur J Prev Cardiol* 2012 Jul 2.
- 16 Dey S, Flather MD, Devlin G, Brieger D, Gurfinkel EP, Steg PG, et al. Sex-related differences in the presentation, treatment and outcomes among patients with acute coronary syndromes: the Global Registry of Acute Coronary Events. *Heart* 2009 Jan;95(1):20-6.
- 17 Bugiardini R. Women, 'non-specific' chest pain, and normal or near-normal coronary angiograms are not synonymous with favourable outcome. *Eur Heart J* 2006 Jun;27(12):1387-9.

- 18 Johnson BD, Shaw LJ, Buchthal SD, Bairey Merz CN, Kim HW, Scott KN, et al. Prognosis in women with myocardial ischemia in the absence of obstructive coronary disease: results from the National Institutes of Health-National Heart, Lung, and Blood Institute-Sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE). *Circulation* 2004 Jun 22;109(24):2993-9.
- 19 Gulati M, Cooper-DeHoff RM, McClure C, Johnson BD, Shaw LJ, Handberg EM, et al. Adverse cardiovascular outcomes in women with nonobstructive coronary artery disease: a report from the Women's Ischemia Syndrome Evaluation Study and the St James Women Take Heart Project. *Arch Intern Med* 2009 May 11;169(9):843-50.
- 20 Lanza GA, Crea F. Primary coronary microvascular dysfunction: clinical presentation, pathophysiology, and management. *Circulation* 2010 Jun 1;121(21):2317-25.
- 21 Prasad A, Lerman A, Rihal CS. Apical ballooning syndrome (Tako-Tsubo or stress cardiomyopathy): a mimic of acute myocardial infarction. *Am Heart J* 2008 Mar;155(3):408-17.
- 22 Maas AH, van der Schouw YT, Regitz-Zagrosek V, Swahn E, Appelman YE, Pasterkamp G, et al. Red alert for women's heart: the urgent need for more research and knowledge on cardiovascular disease in women: proceedings of the workshop held in Brussels on gender differences in cardiovascular disease, 29 September 2010. *Eur Heart J* 2011 Jun;32(11):1362-8.
- 23 Steg PG, Greenlaw N, Tardif JC, Tendera M, Ford I, Kaab S, et al. Women and men with stable coronary artery disease have similar clinical outcomes: insights from the international prospective CLARIFY registry. *Eur Heart J* 2012 Nov;33(22):2831-40.
- 24 Samim A, Nugent L, Mehta PK, Shufelt C, Bairey Merz CN. Treatment of angina and microvascular coronary dysfunction. *Curr Treat Options Cardiovasc Med* 2010 Aug;12(4):355-64.
- 25 Kothawade K, Bairey Merz CN. Microvascular coronary dysfunction in women: pathophysiology, diagnosis, and management. *Curr Probl Cardiol* 2011 Aug;36(8):291-318.
- 26 Pauly DF, Johnson BD, Anderson RD, Handberg EM, Smith KM, Cooper-DeHoff RM, et al. In women with symptoms of cardiac ischemia, nonobstructive coronary arteries, and microvascular dysfunction, angiotensin-converting enzyme inhibition is associated with improved microvascular function: A double-blind randomized study from the National Heart, Lung and Blood Institute Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE). *Am Heart J* 2011 Oct;162(4):678-84.
- 27 Perk J, De BG, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren M, et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J* 2012 Jul;33(13):1635-701.
- 28 Mosca L, Benjamin EJ, Berra K, Bezanson JL, Dolor RJ, Lloyd-Jones DM, et al. Effectiveness-based guidelines for the prevention of cardiovascular disease in women--2011 update: a guideline from the american heart association. *Circulation* 2011 Mar 22;123(11):1243-62.
- 29 Shaw LJ, Bairey Merz CN, Pepine CJ, Reis SE, Bittner V, Kelsey SF, et al. Insights from the NHLBI-Sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) Study: Part I: gender differences in traditional and novel risk factors, symptom evaluation, and gender-optimized diagnostic strategies. *J Am Coll Cardiol* 2006 Feb 7;47(3 Suppl):S4-S20.