

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI NAPOLI FEDERICO II



**DOTTORATO DI RICERCA IN**

**MEDICINA CLINICA E SPERIMENTALE**

*CURRICULUM IN SCIENZE CARDIOVASCOLARI E GERONTOLOGICHE*

**XXXIII Ciclo**

*(Anni 2018-2021)*

*Coordinatore: Prof. Francesco Beguinot*

**Tesi di Dottorato**

**TITOLO**

***Differenze legate al sesso nel “thrombus burden”  
nei pazienti con infarto del miocardio con  
sopraslivellamento del segmento ST sottoposti a  
rivascolarizzazione coronarica percutanea***

TUTOR/RELATORE

**Chiar.mo Prof. Bruno Trimarco**

CANDIDATA

**Dott. ssa Maria Virginia Manzi**

## INDICE

<b>INTRODUZIONE.....</b>	<b>pag.4</b>
<b>METODI.....</b>	<b>pag.7</b>
<b>ANALISI STATISTICA.....</b>	<b>pag.14</b>
<b>RISULTATI.....</b>	<b>pag.15</b>
<b>DISCUSSIONE.....</b>	<b>pag.18</b>
<b>LIMITI DELLO STUDIO.....</b>	<b>pag.22</b>
<b>CONCLUSIONI.....</b>	<b>pag.23</b>
<b>BIBLIOGRAFIA.....</b>	<b>pag. 34</b>

## **INDICE DELLE TABELLE**

<b>Tabella 1.....</b>	<b>pag 24</b>
<b>Tabella 2.....</b>	<b>pag 26</b>
<b>Tabella 3.....</b>	<b>pag 28</b>
<b>Tabella 4.....</b>	<b>pag 29</b>
<b>Tabella 5.....</b>	<b>pag 30</b>

## **INDICE DELLE FIGURE**

<b>Figura 1.....</b>	<b>pag 31</b>
<b>Figura 2.....</b>	<b>pag 32</b>
<b>Figura 3.....</b>	<b>pag 33</b>

## INTRODUZIONE

Le sindromi coronariche acute rappresentano la principale causa di mortalità e morbilità nel mondo occidentale<sup>1</sup>. La prevalenza della malattia coronarica è notoriamente più alta negli uomini rispetto alle donne. Tuttavia, negli ultimi 30 anni si è registrato un declino nell'incidenza della malattia coronarica nel sesso maschile, mentre l'incidenza nel sesso femminile è rimasta sostanzialmente stabile<sup>2</sup>. Inoltre, nonostante nel sesso femminile, la malattia coronarica si presenti mediamente da 7 a 10 anni più tardi rispetto al sesso maschile; le donne presentano generalmente tassi più elevati di mortalità ed eventi avversi, che portano la malattia coronarica ad essere la principale causa di morte nelle donne di età superiore ai 75 anni<sup>3</sup>.

Nello specifico, le sindromi coronariche acute comprendono un ampio spettro di manifestazioni cliniche di natura ischemica, classificabili a seconda dell'aspetto elettrocardiografico in: infarto miocardico acuto con sopraslivellamento del tratto ST (ST-segment elevation myocardial infarction, STEMI) e sindromi coronariche acute senza sopraslivellamento del tratto ST. Quest'ultima categoria comprende, a sua volta, l'angina instabile caratterizzata da un quadro di ischemia miocardica senza necrosi miocardica e l'infarto miocardico acuto senza sopraslivellamento del tratto ST (non ST-segment elevation myocardial infarction, NSTEMI) caratterizzato, invece, da ischemia miocardica acuta e necrosi subendocardica<sup>4</sup>.

L'infarto miocardico acuto STEMI è causato dalla rottura, erosione o fissurazione di una placca aterosclerotica preesistente, con conseguente formazione di trombo intracoronarico, occlusione completa ed improvvisa del vaso interessato, ischemia massiva e necrosi transmurale. Obiettivo principale della terapia dell'infarto miocardico acuto STEMI è, quindi, quello di ripristinare la perfusione coronarica in maniera rapida ed efficace, per minimizzare l'area necrotica e il danno miocardico e ridurre la probabilità di sviluppare grave disfunzione ventricolare sinistra<sup>5</sup>. L'angioplastica primaria (P-PCI) è

la terapia d'elezione per il trattamento dell'infarto miocardico acuto STEMI, in quanto, numerosi studi e meta-analisi hanno dimostrato che è efficace nel ripristinare il flusso coronarico e vantaggiosa in termini di riduzione degli eventi avversi cardiaci maggiori<sup>5,6</sup>. Tuttavia, è stato evidenziato come in una percentuale non trascurabile di pazienti affetti da infarto miocardico sottoposti a PCI, nonostante la completa riapertura del vaso epicardico, persiste una ri-perfusione sub ottimale del miocardio a valle della stenosi, molto probabilmente dovuta all'ostruzione del microcircolo secondaria all'embolizzazione distale del materiale aterotrombotico (fenomeno del no-reflow)<sup>7</sup>.

Il carico trombotico dell'arteria infartuale (thrombus burden) è il principale determinante dell'embolizzazione distale ed è un predittore indipendente di no-reflow. Inoltre, numerosi studi hanno dimostrato che un elevato thrombus burden si associa ad una maggiore incidenza di eventi avversi cardiaci maggiori e predice la mortalità sia nel breve che nel lungo termine<sup>8,9</sup>.

Nell'ambito della cardiopatia ischemica, anche il sesso femminile sembra essere associato ad un rischio maggiore di outcomes sfavorevoli rispetto al sesso maschile. Numerosi studi hanno suggerito l'esistenza di differenze correlate al sesso sulla mortalità nei pazienti affetti da infarto miocardico acuto STEMI<sup>10,11</sup>. In particolare, è stato dimostrato che il sesso femminile si associa a tassi più alti di mortalità ed eventi avversi, rispetto al sesso maschile, specialmente durante i primi trenta giorni dopo l'infarto<sup>11</sup>. Anche se l'esatto meccanismo alla base dell'eccesso di mortalità riscontrato nelle donne, non è ancora chiaro, studi recenti hanno dimostrato l'esistenza di differenze sesso specifiche nella formazione e stabilizzazione del trombo, con una maggiore attivazione piastrinica nelle donne rispetto agli uomini<sup>12,13</sup>. Queste differenze potrebbero modulare negativamente l'ambiente trombotico nelle donne con sindrome coronarica acuta e potenzialmente portare ad una maggiore trombogenicità nelle fasi acute del infarto del miocardio STEMI. Rimane ancora sconosciuto se differenze nel burden di trombosi

possono spiegare, almeno in parte, le differenze sesso specifiche riportate nella prognosi dopo infarto del miocardio.

Ad oggi, ci sono pochi studi che analizzano specificamente la relazione tra sesso e thrombus burden nello STEMI. Inoltre, le implicazioni prognostiche del thrombus burden in relazione al sesso non sono state investigate in dettaglio. Pertanto, abbiamo cercato di valutare le differenze legate al sesso nel thrombus burden e le sue implicazioni cliniche in una larga corte di pazienti con STEMI sottoposti a P-PCI.

## **METODI**

### **POPOLAZIONE IN STUDIO**

La popolazione in studio include 19,047 soggetti, sottoposti a P-PCI per STEMI e precedentemente arruolati in uno dei seguenti studi randomizzati: the Thrombus Aspiration during Percutaneous coronary intervention in Acute myocardial infarction Study (TAPAS), the Thrombus Aspiration in ST-Elevation myocardial infarction in Scandinavia (TASTE) e the routine aspiration thrombectomy with PCI versus PCI alone in patients with STEMI undergoing primary PCI (TOTAL) trials<sup>14-22</sup>.

Lo studio TAPAS è uno studio monocentrico, prospettico, randomizzato, condotto su 1,071 pazienti, arruolati tra gennaio 2005 e dicembre 2006 e specificamente disegnato per valutare l'efficacia sulla perfusione miocardica della P-PCI preceduta da tromboaspirazione manuale rispetto alla PCI convenzionale con sola pre-dilatazione ed impianto dello stent, in una popolazione di pazienti con infarto miocardico STEMI. L'endpoint primario dello studio era la frequenza post- procedurale di un basso myocardial blush grade (0 o 1). Gli endpoints secondari erano: la presenza di un flusso Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 3 a fine procedura, la risoluzione all'elettrocardiogramma (ECG) del sopraslivellamento del tratto ST, il re- infarto, la mortalità e la rivascolarizzazione del vaso target (TVR) a 30 giorni dalla randomizzazione. In sintesi, dallo studio è emerso che: 1) la tromboaspirazione era fattibile nel 89.9% dei pazienti con STEMI ed era in grado di rimuovere frammenti di trombo nel 73% dei casi; 2) il materiale rimosso tramite tromboaspirazione era costituito da trombi piastrinici nel 68% dei casi, eritrociti nel 15% dei casi e frammenti di placca ateromasica nel 17% dei casi; 3) la tromboaspirazione migliorava la ripercussione miocardica valutata mediante myocardial blush grade e si associava ad una maggiore risoluzione del sopraslivellamento del tratto ST all'ECG, rispetto alla P-PCI convenzionale; 4) l'effetto favorevole della tromboaspirazione sui parametri di

riperfusion miocardica era presente in tutti i pazienti, indipendente dalle caratteristiche cliniche e angiografiche, come età, sesso, vaso responsabile dell'infarto, flusso TIMI pre-procedurale e dalla presenza di trombo angiograficamente visibile; 5) nonostante l'effetto favorevole sulla perfusione miocardica, la tromboaspirazione non era in grado di ridurre la mortalità, il tasso di re-infarti e di TVR a 30 giorni<sup>14-15</sup>. I risultati ad un anno dello studio dimostravano, invece, un netto beneficio della tromboaspirazione in termini di mortalità cardiovascolare (3.6% vs 6.7%, HR 1.93; 95% CI 1.11-3.37; p=0.020) e dell'outcome composito di mortalità cardiovascolare ed IMA (5.6% vs 9.9%, p=0.009). Tuttavia, bisogna ricordare che la mortalità cardiovascolare ad un anno non era un outcome primario dello studio che risultava, quindi, sottodimensionato per valutare un endpoint clinico così importante<sup>16</sup>.

Il TASTE è uno studio multicentrico, prospettico, randomizzato, controllato, basato sul national comprehensive Swedish Coronary Angiography and Angioplasty Registry (SCAAR), facente parte dell'Internet-based Swedish Web System for Enhancement and Development of Evidence-based Care in Heart Disease Evaluated According to Recommended Therapies (SWEDEHEART), utilizzato come piattaforma per l'arruolamento e la raccolta dei dati. Tra giugno 2010 e marzo 2013, 7,244 pazienti con STEMI sono stati arruolati in Svezia, Islanda e Danimarca e randomizzati, con rapporto 1:1, a sottoporsi a P-PCI con tromboaspirazione o alla sola P-PCI. L'obiettivo dello studio era di valutare l'effetto dell'uso routinario della tromboaspirazione durante PCI sulla mortalità per tutte le cause a 30 giorni. Gli endpoint secondari erano: re-infarto, trombosi dello stent (ST), rivascularizzazione della lesione target (TLR), TVR, stroke o TIA, insufficienza cardiaca (HF) e l'outcome composito di mortalità per tutte le cause e re-infarto a 30 giorni<sup>17,18</sup>.

I risultati dello studio mostravano che l'uso della tromboaspirazione durante PCI non si associava né a riduzione della mortalità né degli outcomes secondari. In particolare,

il tasso di mortalità per tutte le cause a trenta giorni era del 2.8% nel gruppo di pazienti trattati con tromboaspirazione e del 3% nel gruppo trattato con PCI convenzionale (HR 0.94; 95% CI, 0.72 - 1.22; P=0.63)<sup>18</sup>. I risultati ad un anno di follow-up confermavano l'effetto neutro della tromboaspirazione sulla mortalità (5.3 vs 5.6%, HR 0.94; 95% CI, 0.78 to 1.15; P=0.57), sul tasso di ospedalizzazione per re-infarto (2.7% vs 2.7%, HR 0.97; 95% CI, 0.73 to 1.28; P=0.81) e sulla ST (0.7% VS 0.9%, HR 0.84; 95% CI, 0.50 to 1.40; P=0.51)<sup>19</sup>. Tra i limiti dello studio vanno menzionati: 1) il disegno del trial che utilizzava per l'arruolamento e la raccolta dei dati dei pazienti un registro preesistente, potenziale fonte di bias per l'assenza sia di un monitoraggio dei dati che di un unico centro di aggiudicazione degli eventi; 2) La percentuale di pazienti con elevato carico di trombo (timi thrombus grade >3), ovvero dei pazienti ad elevato rischio di embolizzazione distale, arruolati nello studio era bassa<sup>17-19</sup>.

Il TOTAL è uno studio multicentrico, prospettico, randomizzato, controllato, disegnato per determinare l'efficacia e la sicurezza della tromboaspirazione. Tra l'agosto 2010 e luglio 2014, 10,372 pazienti con STEMI sono stati arruolati e assegnati in maniera randomizzata a sottoporsi a PCI con o senza trombectomia manuale. L'endpoint primario era un composito di mortalità cardiovascolare, re- infarto, shock cardiogeno e scompenso cardiaco di classe IV a 180 giorni. Gli endpoints secondari erano: un composito di mortalità cardiovascolare, re- infarto, shock cardiogeno, scompenso cardiaco di classe IV, ST e TVR a 180 giorni ed 1 anno, la mortalità cardiovascolare a 180 giorni e stroke\TIA a 30 giorni. Lo studio TOTAL ha evidenziato un miglioramento della perfusione miocardica (MBG) e una maggiore risoluzione del tratto ST all'ECG nei pazienti sottoposti a tromboaspirazione che tuttavia non si traduceva in beneficio clinico. Infatti, non furono trovate differenze statisticamente significative tra i due gruppi di pazienti in termini di outcome primario (6.9% nel gruppo sottoposto a tromboaspirazione vs 7.0% nel gruppo trattato con la sola PCI; HR: 0.99; 95% CI: 0.85-1.15; p = 0.86). La mancanza

di differenze statisticamente significative fu confermata per ogni singolo componente dell'endpoint composito e per il sottogruppo di pazienti con elevato TIMI thrombus grade (>3), ovvero per quei pazienti in cui era atteso un maggiore beneficio dal trattamento con tromboaspirazione. Nessuna differenza fu rilevata neppure a carico dell'endpoint secondario. Per contro, lo studio evidenziava un aumento statisticamente significativo di ictus ischemico nel gruppo sottoposto a trombectomia. Questo dato richiede, tuttavia, ulteriori approfondimenti in quanto lo studio non era stato disegnato per valutare lo stroke, il numero di eventi era basso e il rischio di stroke non era connesso con il periodo periprocedurale<sup>20-22</sup>.

Dopo l'approvazione del comitato direttivo di ogni singolo studio e l'approvazione del comitato etico, i dati dei pazienti sono stati uniti in un unico database<sup>23</sup>.

La popolazione dello studio è stata suddivisa in quattro gruppi in base al sesso e al basso o alto carico di trombo. In accordo con i dati della letteratura, un TIMI thrombus grade  $\leq 3$  è stato considerato come basso carico di trombo (LTB), mentre un TIMI thrombus grade  $> 3$  è stato definito alto carico di trombo (HTB)<sup>22,24</sup>.

### **Definizioni ed outcomes di interesse**

L'infarto miocardico acuto STEMI è stato considerato come la presenza di dolore toracico di tipo ischemico di durata  $>30$  minuti associato a sopraslivellamento del tratto ST ( $>0.1$  mV in almeno due derivate contigue,  $>0.2$  mV in V2- V3) o a blocco di branca di sinistra di nuova insorgenza. I pazienti sono stati arruolati entro un massimo di 12 ore dall'esordio dei sintomi, nello studio TAPAS e nel TOTAL, mentre, nello studio TASTE i pazienti sono stati arruolati entro 24 ore dall'inizio dei sintomi<sup>14-21</sup>.

L'infarto miocardico ricorrente è stato definito, nello studio TAPAS, come un nuovo episodio di dolore toracico di tipo ischemico associato a sopraslivellamento del tratto ST ed incremento degli enzimi cardiaci ( $>$  due volte i limiti superiori della

norma)<sup>14,15</sup>. Nello studio TASTE è stata considerata come recidiva di infarto miocardico qualsiasi accesso in terapia intensiva cardiologica riportato nel Swedish Register of Information and Knowledge about Swedish Heart Intensive Care Admissions (RIKS-HIA) con una diagnosi di dimissione di malattia coronarica (codice I21 o I22 secondo la classificazione internazionale delle malattie<sup>17,18</sup>. Nel TOTAL, l'infarto ricorrente è stato definito come uno dei seguenti: 1) sintomi ischemici di durata superiore ai 20 minuti con sopraslivellamento del tratto ST >0.1 mV in almeno due derivate, nel caso di recidiva verificatasi entro 24 ore dalla randomizzazione; 2) sintomi ischemici di durata superiore ai 20 minuti associati a: - incremento dei marker cardiaci maggiore di due volte i limiti superiori della norma (3 volte nel caso in cui l'angioplastica percutanea fosse stata effettuata 24 ore dopo la randomizzazione); - nuovo sopraslivellamento del tratto ST o comparsa di onde Q in almeno due derivate, per gli infarti miocardici registrati dopo 24 ore dalla randomizzazione; 3) incremento dei marker cardiaci maggiore di cinque volte i limiti superiori della norma se associato a comparsa di onde Q o superiore a 10 volte i limiti se non associata a onde Q patologiche per infarti miocardici sopraggiunti entro 24 ore dall'intervento cardiocirurgico di bypass coronarico<sup>20,21</sup>.

Il thrombus burden ovvero il carico di trombo intra-coronarico è stato valutato angiograficamente nell'intera popolazione e classificato usando il thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) thrombus grades in 5 gradi: - Grado 0: non è presente nessuna caratteristica angiografica del trombo; - Grado 1: possibile presenza di trombo con caratteristiche angiografiche quali ridotta densità di contrasto, segmenti con ridotta opacizzazione (haziness), contorni irregolari; - Grado 2: piccolo trombo con dimensioni inferiori alla metà del diametro vasale; - Grado 3: presenza moderata di trombo, con dimensioni maggiori alla metà del diametro vasale ma minori al doppio del diametro vasale; - Grado 4: ampia presenza di trombo, con dimensioni superiori al doppio del diametro vasale; - Grado 5: corrisponde all'occlusione totale del vaso. In questo caso, si

procede alla riclassificazione della lesione in uno dei precedenti 4 gradi dopo aver ottenuto un minimo di flusso attraverso il passaggio della guida intracoronarica o la predilatazione con palloncino da 1.5 mm<sup>8,9</sup>. Nel TAPAS e TOTAL trials il TIMI thrombus grade è stato valutato prima del passaggio del filo guida, nel TASTE, invece, dopo il passaggio del filo guida<sup>23</sup>. In accordo con i dati in letteratura, un TIMI thrombus grade  $\leq$  3 identifica lesioni con un basso carico di trombo, mentre un TIMI thrombus grade  $>3$  corrisponde a lesioni ad alto carico trombotico<sup>8,9</sup>.

Tutte le morti con una chiara causa cardiovascolare o da causa non nota sono state considerate come morti cardiovascolari<sup>14-21</sup>.

L'insufficienza cardiaca è stata descritta, nello studio TASTE, come qualsiasi ospedalizzazione riportata nel registro RIKS-HIA con il codice ICD I50<sup>17,18</sup>. Nel TOTAL, l'insufficienza cardiaca è stata definita come la comparsa o il peggioramento di segni e sintomi di scompenso, richiedenti trattamento endovenoso con diuretici, vasodilatatori od inotropici associata ad uno dei seguenti: -edema polmonare o evidenza radiologica di congestione polmonare cardiaca; - rantoli estesi ad almeno un terzo dei campi polmonari; pressione di incuneamento capillare  $> 18$  mmHg. La severità dell'insufficienza cardiaca è stata valutata tramite la classificazione Killip<sup>20,21</sup>.

L'ictus è stato definito come la presenza di segni e sintomi di deficit neurologico, di durata superiore alle 24 ore, probabilmente correlati a cause vascolari. L'attacco ischemico transitorio (TIA), invece, è stato definito come un breve episodio di disfunzione neurologica ( $<24$  ore)<sup>17-21</sup>. I dati sullo stroke/TIA e sull'insufficienza cardiaca non erano disponibili per lo studio TAPAS<sup>14,15</sup>.

La trombosi dello stent (ST) è stata definita secondo i criteri dell'Academic Research Consortium (ARC)<sup>25</sup>. La rivascolarizzazione del vaso target (TVR) è stata definita come la necessità di una nuova procedura di rivascolarizzazione a carico dello stesso vaso trattato durante la PCI indice<sup>25</sup>.

L'outcome primario del nostro studio era la morte cardiovascolare ad un anno. L'outcome secondario includeva l'infarto miocardico recidivante, l'insufficienza cardiaca, tutte le cause di morte, stroke\TIA, la trombosi dello stent e la rivascolarizzazione del vaso target ad un anno. Tutti gli outcome clinici sono stati valutati a 30, 180 e 365 giorni dalla procedura indice.

## **Analisi statistica**

La popolazione dello studio è stata suddivisa in quattro gruppi in base al sesso e al carico di trombo (basso ed alto carico di trombo). Le variabili categoriche sono espresse come numeri (percentuali), mentre, le variabili continue come media  $\pm$  deviazione standard. Le differenze nelle caratteristiche basali sono state investigate usando la differenza media standardizzata (SMD). I valori di SMD superiori a 0.2 sono stati considerati indice di differenze clinicamente rilevanti tra i gruppi. L'incidenza cumulative di eventi durante il follow-up è stato calcolato con il metodo Kaplan-Meier.

L'hazard ratio (HR) per ogni outcome di interesse è stato calcolato usando il modello dei rischi proporzionali di Cox. L'analisi di Cox è stata aggiustata per età, diabete, ipertensione, pregresso IMA, pregresso PCI, fumo, tempo trascorso tra l'insorgenza dei sintomi e l'inizio della PCI, uso degli inibitori della glicoproteina IIb/IIIa durante PCI, localizzazione prossimale della lesione, lesione culprit su arteria coronarica discendente anteriore e shock cardiogeno (Killip IV).

In fine, abbiamo valutato la p di interazione tra sesso e il braccio del trattamento randomizzato rispetto agli outcomes clinici. I valori di  $p < 0.05$  sono stati considerati statisticamente significativi. L'analisi statistica è stata effettuata usando SPSS Statistics 26 (IBM Corp) e R statistical software.

## **Risultati**

La popolazione iniziale, ottenuta dall'unione dei database dello studio TAPAS, TASTE e TOTAL, era costituita da 19,047 pazienti; dopo l'esclusione di 791 pazienti (4.2%) per la mancanza di dati sul sesso e sul TIMI thrombus grade, abbiamo analizzato una popolazione finale di 18,256 pazienti composta da 13,885 (76.1%) uomini e 4,371 (23.9%) donne. La flowchart della popolazione dello studio è mostrata nella **Figure 1**.

La maggior parte dei pazienti (n=13,601, 74.5%) presentavano all'esame coronografico elevati valori di TIMI thrombus grade. Le donne, invece, avevano in media valori di thrombus burden più bassi rispetto agli uomini (n=3,119, 71.4% versus n=10,482, 75.5%, p<0.0001). Una panoramica dettagliata della prevalenza dei vari gradi di thrombus burden in base al sesso è mostrata nella **Figura 2**. Le caratteristiche cliniche della popolazione suddivisa in base al sesso sono presentate nella **Tabella 1**, in base sia al sesso e al grado di thrombus burden nella **Tabella 2**.

In generale, le donne, indipendentemente dal grado di thrombus burden, erano più anziane, erano più spesso affette da ipertensione arteriosa ed avevano meno frequentemente storia di pregresso infarto miocardico e pregresse angioplastiche coronariche rispetto agli uomini (SMD compreso tra 0.1 e 0.2). Inoltre, le donne avevano un tempo mediano di ischemia più lungo, in media di circa 20 minuti, degli uomini. Non c'erano differenze significative tra i gruppi per quanto riguarda la terapia medica prima, durante e dopo PCI, ad eccezione di un uso numericamente più frequente degli inibitori di GPIIB/IIIA durante la PCI nei pazienti di sesso maschile.

Le donne, sia con basso che con alto thrombus burden, erano trattate con stent di dimensioni minori, rispetto agli uomini, inoltre, l'accesso radiale veniva utilizzato meno frequentemente nei pazienti di sesso femminile.

## **Clinical outcomes**

L'analisi di Cox non aggiustata per i fattori di confondimento, condotta sulla popolazione suddivisa solo in base al sesso, mostrava che le donne avevano un rischio significativamente più alto di morte cardiovascolare, morte da tutte le cause, stroke/TIA e insufficienza cardiaca, sia nel breve che nel lungo periodo dopo PCI, rispetto agli uomini (**Tabella 3**). Dopo aggiustamento per i fattori di confondimento, il sesso femminile rimaneva associato con un rischio aumentato di morte cardiovascolare e da tutte le cause.

L'analisi di Cox è stata ripetuta dopo aver suddiviso la popolazione sia in base al sesso che al thrombus burden. Dall'analisi non aggiustata è emerso che le donne, indipendentemente dal thrombus burden, avevano un tasso di mortalità più elevato degli uomini, particolarmente evidente nel breve termine (**Tabella 4**), infatti, come mostrato nella **Figura 3** le curve di sopravvivenza iniziavano a divergere subito dopo la procedura indice.

Dopo aggiustamento per i fattori di confondimento, il sesso femminile non risultava associato ad un aumentato rischio di morte cardiovascolare nel basso thrombus burden, mentre, il rischio di morte cardiovascolare si confermava più alto nelle donne con alto thrombus burden, rispetto agli uomini con lo stesso carico trombotico (**Tabella 5**). Questa differenza era molto pronunciata durante i primi 30 giorni dopo la PCI indice (adjusted HR 0-30 giorni 1.36, 95% intervallo di confidenza 1.25-1.47; p-value <0.001), e si attenua nei mesi successivi (adjusted HR 31-365 giorni 0.97, 95% intervallo di confidenza 0.79-1.19, p-value 0.761).

Le donne con alto thrombus burden avevano un rischio significativamente più alto di morte per tutte le cause e ST rispetto agli uomini. Inoltre, le donne con elevato thrombus burden avevano un elevato rischio di insufficienza cardiaca a 30 e 180 giorni ma non ad un anno. Il rischio di stroke/TIA era più elevato nelle donne con basso thrombus burden a 30 giorni. Non erano disponibili dati sulla natura ischemica o

emorragica degli eventi. Le donne con basso thrombus burden avevano, inoltre, un rischio elevato di infarto miocardico ricorrente ad un anno. Nessuna differenza è stata rilevata tra i gruppi per la TVR.

Non c'erano interazioni significative tra il braccio del trattamento randomizzato, il sesso e gli outcome clinici (dati mostrati nella **Tabella 5**).

## Discussione

I principali risultati dello studio possono essere riassunti come segue: a) Un elevato thrombus burden si associa ad un aumentato rischio di eventi cardiovascolari sia negli uomini che nelle donne; b) Le donne hanno generalmente valori più bassi di TIMI thrombus grade rilevati all'esame angiografico; c) Un elevato thrombus burden ha un peso prognostico maggiore nel sesso femminile rispetto al sesso maschile, infatti, a parità di carico trombotico, il rischio di morte, sia cardiovascolare che da tutte le cause, e di ST è più elevato nelle donne che negli uomini.

I nostri dati sono coerenti con quelli riportati in letteratura. In particolare, da un'analisi retrospettiva di 812 pazienti con infarto miocardico acuto STEMI sottoposti ad angioplastica primaria, è emerso che un elevato thrombus burden è un predittore indipendente di mortalità, sia a 30 giorni che a due anni, e di eventi avversi cardiaci maggiori quali infarto miocardico ricorrente e ST<sup>8,9</sup>. Numerosi studi hanno, inoltre, dimostrato che un alto grado di thrombus burden si associa ad un alto tasso di embolizzazione distale e di no-reflow che, a sua volta, è un noto predittore di HF e mortalità<sup>26,27</sup>. Uno studio prospettico, condotto su 327 pazienti affetti da STEMI, ha evidenziato che un alto grado di thrombus burden è un predittore di necrosi transmurale, si associa ad infarti miocardici più estesi e a maggiore danno miocardico, valutato mediante risonanza magnetica cardiaca<sup>27</sup>.

Nell'ambito della malattia coronarica, numerosi studi hanno rilevato che il sesso femminile si associa a una prognosi peggiore rispetto al sesso maschile, sia nel breve che nel lungo termine<sup>28</sup>. In particolare, uno studio internazionale osservazionale di 458,261 pazienti sottoposti a PCI per angina pectoris stabile o per sindrome coronarica acuta, ha dimostrato che il sesso femminile è un predittore indipendente di mortalità, sia a 30 giorni che ad un anno, e si associa ad un rischio elevato di complicanze procedurali<sup>10</sup>. Uno studio recente, basato sul registro delle coronarografie e PCI della società tedesca di cardiologia,

ha analizzato 185,312 procedure di angioplastica coronarica e ha rilevato che il rischio di mortalità intra ospedaliera era del 20% più alto nelle donne rispetto agli uomini<sup>11</sup>. Tuttavia, non è ancora chiaro se l'aumento della mortalità dopo infarto miocardico acuto osservato nelle donne sia da imputare ad una maggiore comorbidità riconducibile alla coesistenza di altri fattori di rischio cardiovascolare che agirebbero come confondenti oppure sia da attribuire, esclusivamente, a differenze biologiche sesso specifiche del processo trombotico.

A differenza degli studi precedenti, il nostro è il primo e il più ampio studio che esamina le differenze tra i due sessi nella prevalenza del thrombus burden e le sue implicazioni prognostiche nei pazienti con STEMI.

È interessante notare che, mentre i nostri dati non aggiustati mostravano un rischio significativamente più elevato di mortalità cardiovascolare nelle donne indipendentemente dal grado di thrombus burden, nell'analisi aggiustata per i fattori di confondimento clinici e procedurali, l'aumento rischio di mortalità cardiovascolare è risultato essere limitato alle donne con alto thrombus burden. Questi dati, se da un lato confermano l'importanza prognostica del thrombus burden, dall'altro sembrano supportare l'ipotesi di un processo trombotico più aggressivo nelle donne che potrebbe spiegare l'aumento di mortalità rilevato nelle donne dopo infarto miocardico acuto.

Numerosi studi hanno riportato l'esistenza di differenze sesso specifiche nei processi di attivazione delle piastrine e nel loro funzionamento<sup>13</sup>. In particolare, uno studio condotto su 134 pazienti affetti da angina con evidenza angiografica di malattia coronarica non ostruttiva, ha dimostrato mediante tromboelastografia, che le donne avevano un coagulo di fibrina più stabile e resistente alla lisi rispetto agli uomini<sup>12</sup>. Questi risultati supportano l'ipotesi che le donne hanno un ambiente pro- trombotico potenziato rispetto agli uomini che potrebbe primariamente essere correlato all'effetto degli ormoni femminili<sup>13</sup>. Inoltre, in letteratura, alcuni studi hanno suggerito l'esistenza di differenze

legate al sesso nella risposta alla terapia antiaggregante. In particolare, in uno studio di 1,282 soggetti sani trattati con basse dosi di aspirina in prevenzione primaria, le donne avevano livelli più alti di reattività piastrinica degli uomini, sia prima che dopo trattamento con aspirina<sup>29</sup>. Un'analisi prospettica di 533 pazienti stentati ha mostrato che le donne avevano un rischio maggiore di essere iporesponsive alla terapia con clopidogrel<sup>30</sup>. Questo aspetto risulta essere particolarmente rilevante nella nostra analisi in quanto più della metà dei nostri pazienti erano trattati con clopidogrel come parte della doppia terapia antiaggregante.

Un altro dato interessante emerso dalla nostra analisi, è che la differenza nella mortalità cardiovascolare tra i due sessi è massima nei primi 30 giorni dopo l'evento indice e si attenua progressivamente nel corso del follow-up. Questi dati supportano il concetto che il rischio ischemico nel post STEMI non è una variabile costante, ma si modifica e si riduce progressivamente nel tempo, soprattutto nei pazienti con elevato thrombus burden. Quindi, soprattutto in questo gruppo di pazienti, le prime fasi dopo un infarto miocardico acuto STEMI rappresentano una finestra temporale cruciale per adottare le terapie antitrombotiche idonee a ridurre il rischio ischemico. Data l'attenuazione del rischio ischemico nel tempo dopo l'evento indice, la riduzione della terapia antitrombotica può essere particolarmente attraente nelle donne che sono note per essere più inclini al sanguinamento.

Il nostro studio si basa sui database dei tre più grossi trials randomizzati sulla tromboaspirazione che è stata a lungo considerata una tecnica promettente per ridurre gli effetti negativi della trombosi acuta intra-coronarica nei pazienti STEMI<sup>14-22</sup>. Una meta-analisi degli studi TAPAS, TASTE e TOTAL volta ad analizzare la sicurezza e l'efficacia dell'uso routinario della tromboaspirazione nei pazienti STEMI ha prodotto risultati neutri rispetto all'efficacia di tale tecnica e ha sollevato preoccupazione per la sicurezza a causa di un aumentato rischio di ictus<sup>23</sup>. Nella nostra analisi, abbiamo dimostrato che

l'efficacia e la sicurezza della tromboaspirazione era simile nei due sessi, sia per il basso che alto grado di thrombus burden (tutte le p di interazione tra trattamento con tromboaspirazione, sesso e outcomes clinici erano superiore a 0.05). Tuttavia l'alto rischio di eventi avversi nei pazienti con elevato thrombus burden ed in particolare nelle donne, solleva importanti questioni riguardanti la gestione ottimale di questo gruppo di pazienti ad alto rischio. Anche se la tromboaspirazione potrebbe essere presa in considerazione in questo specifico sottogruppo di pazienti ad alto rischio, sono necessarie ulteriori studi per identificare le strategie terapeutiche migliori.

Infine, è importante sottolineare che la percentuale di donne arruolate nel nostro studio era significativamente più bassa rispetto alla percentuale degli uomini; le donne, infatti, rappresentavano meno di un quarto dell'intera popolazione.

Purtroppo, storicamente, le donne sono sottorappresentate, sottotrattate e sotto diagnosticate nei trials clinici; infatti è stato stimato che la percentuale di donne arruolate nei trials sulla malattia coronarica oscilla mediamente tra il 24% e il 28%<sup>31</sup>. Tuttavia, per poter migliorare il management clinico del rischio cardiovascolare nelle donne che rappresentano una categoria a rischio particolarmente alto di eventi avversi dopo sindrome coronarica acuta, è necessario incrementare il numero di donne nei futuri trials.

## **Limiti dello studio**

Il nostro è uno studio retrospettivo, basato sui dati dei tre principali trials randomizzati sulla tromboaspirazione, al di là dei limiti e delle insidie insiti in questa tipologia di studio, la nostra popolazione potrebbe non essere rappresentativa di una popolazione del mondo reale.

Secondo, i dati sull'accesso radiale, HF, stroke/TIA, la terapia somministrata prima della PCI e alla dimissione ospedaliera non erano disponibili nello studio TAPAS<sup>14,15</sup>. Nessuna informazione sull'aderenza alla terapia era disponibile nei tre trials<sup>14-22</sup>.

Terzo, più della metà dei nostri pazienti erano trattati con clopidogrel o ticlopidina come parte della doppia terapia antiaggregante. È noto che il clopidogrel è meno efficace nel ridurre il rischio di eventi trombotici coronarici nei pazienti con sindrome coronarica acuta rispetto ai nuovi farmaci inibitori di P2Y12 (ticagrelor e prasugrel)<sup>32,33</sup>. Inoltre, nel nostro studio non erano disponibili dati sugli eventi emorragici. Anche se, è noto che le donne hanno un tasso di sanguinamenti più alto degli uomini e che il sanguinamento è un predittore indipendente di mortalità dopo infarto miocardico acuto, the Early vs Delayed Provisional Eptifibatide in Acute Coronary Syndromes (EARLY ACS) trial ha mostrato che l'associazione tra sanguinamenti e mortalità a 30 giorni era più forte negli uomini che nelle donne<sup>28,34</sup>.

Infine, nel TAPAS e TOTAL trials il TIMI thrombus grade era stato valutato prima del passaggio del filo guida mentre nel TASTE è stato valutato dopo<sup>23</sup>. Tuttavia, è stato mostrato che il wire crossing ha un impatto minimo sulla quantificazione del thrombus burden<sup>9</sup>.

## **Conclusioni**

Un elevato thrombus burden ha un impatto prognostico negativo nei pazienti con infarto miocardico acuto STEMI.

Tra i pazienti con STEMI ed alto carico trombotico le donne hanno un rischio più elevato di morte cardiovascolare ad un anno rispetto agli uomini.

Il grado di thrombus burden deve essere preso in considerazione nell'iter terapeutico dell'infarto miocardico acuto STEMI per identificare i pazienti che possono beneficiare di un trattamento più aggressivo.

Sono necessarie ulteriori indagini per comprendere meglio i meccanismi fisiopatologici che portano ad un eccesso di mortalità nelle donne con STEMI ed elevato thrombus burden.

**Tabella 1.** Caratteristiche basali della popolazione suddivisa in base al sesso

	<b>Maschi (n=13,885)</b>	<b>Femmine (n=4,371)</b>	<b>SMD</b>
Età, anni, media (SD)	61.73 (11.65)	67.83 (12.24)	0.511
<b>Caratteristiche cliniche</b>			
Fumo, n (%)	5,650 (42.0)	1,606 (38.3)	0.074
Ipertensione arteriosa, n (%)	6,058 (43.9)	2,389 (55.2)	0.227
Diabete, n (%)	2,073 (15.0)	789 (18.1)	0.084
Pregresso MI, n (%)	1,511 (10.9)	330 (7.6)	0.115
Pregressa PCI, n (%)	1,346 (9.7)	257 (5.9)	0.143
Killip IV, n (%)	104 (0.8)	38 (0.9)	0.014
Killip $\geq 2$ , n (%)*	581 (4.4)	229 (5.6)	0.055
Tempo tra insorgenza dei sintomi e inizio PCI (min), mediana (IQR)	183 (123-295)	205 (137-331)	0.128
<b>Terapia prima della PCI</b>			
Clopidogrel/Ticlopidina, n (%)*	8,141 (61.9)	2,521 (62)	0.001
Ticagrelor, n (%)*	2,301 (17.5)	720 (17.7)	0.005
Prasugrel, n (%)*	1,324 (10.1)	314 (7.7)	0.083
<b>Terapia durante PCI</b>			
Eparina non frazionata, n (%)	11,659 (84.1)	3,720 (85.4)	0.036
Eparina a basso peso molecolare, n (%)	897 (6.5)	245 (5.6)	0.035
Bivalirudina, n (%)	5,650 (40.8)	1,863 (42.8)	0.041
Inibitori GPIIB/IIIA, n (%)	4,858 (35.1)	1,285 (29.5)	0.119
<b>Terapia alla dimissione</b>			
Clopidogrel, n (%)*	7,645 (59.2)	2,521 (62.6)	0.071
Prasugrel, n (%)*	1,610 (12.5)	315 (7.8)	0.154
Ticagrelor, n (%)*	3,117 (24.1)	955 (23.7)	0.010
Beta bloccanti, n (%)*	10,940 (84.7)	3,374 (83.8)	0.024
ACE-I, n (%)*	9,600 (74.3)	2,798 (69.6)	0.107
Aspirina, n (%)*	12,590 (97.8)	3,820 (95.6)	0.124
Statine, n (%)*	12,389 (95.9)	3,748 (93.2)	0.123
<b>Caratteristiche procedurali</b>			
Tronco comune, n (%)	126 (0.9)	39 (0.9)	0.001
Arteria discendente anteriore, n (%)	6,165 (44.5)	1,778 (40.8)	0.074
Arteria circonflessa, n (%)	2,215 (16.0)	584 (13.4)	0.073

Arteria coronaria destra, n (%)	6,028 (43.5)	2,125 (48.8)	0.107
Graft/bypass, n (%)	65 (0.5)	9 (0.2)	0.045
Lesione a sede prossimale, n (%)	8,292 (59.8)	2,709 (62.2)	0.049
Accesso radiale, n (%)*	9,076 (69.0)	2,530 (62.2)	0.144
Direct stenting, n (%)	4,203 (30.5)	1,290 (29.9)	0.013
Stent medicato, n (%)	6,208 (44.8)	1,846 (42.4)	0.048
Stent metallico, n (%)	7,293 (52.6)	2,263 (52.0)	0.013
TIMI flow grade 0 o 1, n (%)	10,460 (75.9)	3,146 (72.6)	0.076
Numero degli stent (per paziente), media (SD)	1.36 (0.72)	1.35 (0.71)	0.023
Lunghezza dello stent, mm, mean (SD)	28.17 (15.66)	27.57 (14.66)	0.039
Diametro dello stent, mm, mean (SD)	3.19 (0.49)	3.02 (0.45)	0.354
Tempo di fluoroscopia, min, mean (SD)	12.75 (21.71)	12.75 (25.16)	0.001
Volume mezzo di contrasto, mL, mean (SD)	172.46 (104.18)	159.28 (79.73)	0.142

Abbreviazioni: SMD: differenza media standardizzata; SD: Deviazione standard; MI: infarto miocardico; PCI: percutaneous coronary intervention; ACE-I: inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina;TIMI: thrombolysis in myocardial infarction.

\*Dati non disponibili per lo studio TAPAS.

**Tabella 2.** Caratteristiche basali della popolazione suddivisa in base al sesso e al thrombus burden

	BASSO THROMBUS BURDEN			ALTO THROMBUS BURDEN		
	Maschi (n=3,403)	Femmine (n=1,252)	SMD	Maschi (n=10,482)	Femmine (n=3,119)	SMD
Età, anni, media (SD)	63.4 (11.4)	68.9 (12.0)	0.471	61.2 (11.7)	67.4 (12.3)	0.518
<b>Caratteristiche cliniche</b>						
Fumo, n (%)	1,213 (37.4)	444 (37.6)	0.004	4,437 (43.4)	1,162 (38.6)	0.098
Ipertensione arteriosa, n (%)	1,435 (42.5)	617 (50.2)	0.156	4,623 (44.3)	1,772 (57.1)	0.258
Diabete, n (%)	467 (13.8)	202 (16.2)	0.068	1,606 (15.4)	587(18.9)	0.093
Pregresso IMA, n (%)	394 (11.7)	101 (8.2)	0.118	1,117 (10.7)	229 (7.4)	0.116
Pregresso PCI, n (%)	339 (10)	70 (5.6)	0.164	1,007 (9.6)	187 (6)	0.135
Killip IV, n (%)	23 (0.7)	6 (0.5)	0.026	81 (0.8)	32 (1)	0.027
Killip $\geq 2$ , n (%)*	129 (4.1)	49 (4.4)	0.014	452 (4.5)	180 (6.1)	0.071
Tempo tra insorgenza dei sintomi e inizio PCI (min), mediana (IQR)	180 (125-290)	195 (135-328)	0.118	183 (123-295)	210 (139-334)	0.130
<b>Terapia prima della PCI</b>						
Clopidogrel/Ticlopidina, n (%)*	1,865 (58.8)	652 (57.3)	0.029	6,276 (62.9)	1,869 (63.7)	0.017
Ticagrelor, n (%)*	585 (18.4)	199 (17.5)	0.024	1,716 (17.2)	521 (17.8)	0.015
Prasugrel, n (%)*	281 (8.9)	91 (8)	0.030	1,043 (10.5)	223 (7.6)	0.100
<b>Terapia durante PCI</b>						
Eparina non frazionata, n (%)	2,908 (85.8)	1,074 (86.1)	0.090	8,751 (83.6)	2,646 (85.1)	0.043
Eparina a basso peso molecolare, n (%)	178 (5.2)	52 (4.2)	0.051	719 (6.9)	193 (6.2)	0.027
Bivalirudina, n (%)	2,015 (59.5)	727 (58.3)	0.023	3,635 (34.7)	1,136 (36.6)	0.038
Inibitori GPIIb/IIIa, n (%)	816 (24.1)	291 (23.4)	0.017	4,042 (38.6)	994 (32)	0.139
<b>Terapia alla dimissione</b>						
Clopidogrel, n (%)*	1,776 (56.8)	710 (62.5)	0.116	5,869 (60)	1,811 (62.7)	0.056
Prasugrel, n (%)*	320 (10.2)	78 (6.9)	0.121	1,290 (13.2)	237 (8.2)	0.161
Ticagrelor, n (%)*	896 (28.7)	305 (26.8)	0.041	2,221 (22.7)	650 (22.5)	0.004
Beta bloccanti, n (%)*	2,811 (89.9)	1,024 (90.1)	0.007	8,129 (83.1)	2,350 (81.4)	0.044
ACE-I, n (%)*	2,404 (77)	814 (71.7)	0.120	7,196 (73.5)	1,984 (68.7)	0.107
Aspirina, n (%)*	3,026 (97.6)	1,073 (95.8)	0.102	9,564 (97.9)	2,747 (95.6)	0.132
Statine, n (%)*	3,024 (96.7)	1,075 (94.7)	0.100	9,365 (95.7)	2,673 (92.6)	0.134
<b>Caratteristiche procedurali</b>						
Tronco comune, n (%)	28 (0.8)	15 (1.2)	0.038	98 (0.9)	24 (0.8)	0.018
Arteria discendente anteriore, n (%)	1,657 (48.8)	554 (44.4)	0.088	4,508 (43.1)	1,224 (39.4)	0.075

Arteria circonflessa, n (%)	670 (19.7)	178 (14.3)	0.146	1,545 (14.8)	406 (13.1)	0.049
Arteria coronaria destra, n (%)	1,247 (36.8)	548 (43.9)	0.147	4,781 (45.7)	1,577 (50.7)	0.120
Graft/bypass, n (%)	20 (0.6)	4 (0.3)	0.040	45 (0.4)	5 (0.2)	0.050
Lesione a sede prossimale, n (%)	2,288 (67.4)	900 (72.2)	0.103	6,004 (57.3)	1,809 (58.2)	0.017
Accesso radiale, n (%)*	2,333 (73.4)	749 (65.8)	0.165	6,743 (67.6)	1,781 (60.7)	0.144
Direct stenting, n (%)	1,001 (29.7)	378 (30.6)	0.020	3,202 (30.8)	912 (29.6)	0.025
Stent medicato, n (%)	1,441 (42.5)	507 (40.7)	0.037	4,767 (45.5)	1,339 (43.1)	0.049
Stent metallico, n (%)	1,871 (55.1)	680 (54.5)	0.012	5,422 (51.8)	1,583 (50.9)	0.017
TIMI flow grade 0 o 1, n (%)	1,897 (56.3)	660 (53.1)	0.065	8,563 (82.3)	2,486 (80.5)	0.046
Numero degli stent (per paziente), media (SD)	1.35 (0.75)	1.33 (0.76)	0.022	1.37 (0.72)	1.36 (0.69)	0.021
Lunghezza dello stent, mm, mean (SD)	27.14 (15.58)	26.64 (15.33)	0.032	28.50 (15.67)	27.95 (14.37)	0.037
Diametro dello stent, mm, mean (SD)	3.10 (0.48)	2.96 (0.45)	0.293	3.21 (0.49)	3.04 (0.45)	0.365
Tempo di fluoroscopia, min, mean (SD)	12.33 (24.47)	11.92 (18.34)	0.019	12.88 (20.73)	13.09 (27.44)	0.008
Volume mezzo di contrasto, mL, mean (SD)	155.60 (80.33)	145.56 (87.22)	0.120	177.87 (110.21)	164.61 (75.97)	0.140

Abbreviazioni: SMD: differenza media standardizzata; SD: Deviazione standard; MI: infarto miocardico; PCI: percutaneous coronary intervention; ACE-I: inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina;

\*Dati non disponibili per lo studio TAPAS.

**Tabella 3.** Outcomes clinici e procedurali della popolazione suddivisa in base al sesso

	<b>Maschi (n=13,885)</b>	<b>Femmine (n=4,371)</b>	<b>Unadjusted HR (95% CI)</b>	<b>p-value</b>	<b>Adjusted HR (95% CI)</b>	<b>p-value</b>
<b>Outcomes a 30 giorni</b>						
Morte Cardiovascolare, n (%)	299 (2.2)	180 (4.1)	1.93 (1.61- 2.33)	<0.0001	1.29 (1.56-1.43)	<0.001
MI, n (%)	150 (1.1)	51 (1.2)	1.09 (0.80-1.50)	0.577	1.11 (0.87-1.43)	0.400
HF, n (%)*	172 (1.3)	96 (2.3)	1.82 (1.42- 2.34)	<0.0001	1.38 (1.29-1.48)	<0.001
Morte da tutte le cause, n (%)	312 (2.2)	188 (4.3)	1.94 (1.62- 2.32)	<0.0001	1.30 (1.18-1.44)	<0.001
Stroke/TIA, n (%)*	69 (0.5)	44 (1)	2.04 (1.40- 2.98)	<0.0001	1.59 (0.92-2.77)	0.099
Trombosi dello stent, n (%)	101 (0.7)	43 (1)	1.37 (0.96- 1.96)	0.085	1.51 (1.15-1.97)	0.003
TVR, n (%)	345 (2.5)	106 (2.4)	0.99 (0.79-1.23)	0.904	0.96 (0.73-1.26)	0.766
<b>Outcomes a 180 giorni</b>						
Morte Cardiovascolare, n (%)	399 (2.9)	226 (5.2)	1.83 (1.55- 2.15)	<0.0001	1.17 (1.07-1.29)	<0.001
MI, n (%)	262 (1.9)	99 (2.3)	1.22 (0.97- 1.54)	0.088	1.11 (0.94-1.31)	0.233
HF, n (%)*	285 (2.2)	152 (3.7)	1.75 (1.44- 2.13)	<0.0001	1.26 (1.19-1.33)	<0.001
Morte da tutte le cause, n (%)	449 (3.2)	254 (5.8)	1.83 (1.56-2.13)	<0.0001	1.15 (1.03-1.27)	0.011
Stroke/TIA, n (%)*	122 (0.9)	61 (1.4)	1.61 (1.18-2.19)	0.002	1.15 (0.56-2.39)	0.703
Trombosi dello stent, n (%)	138 (1)	51 (1.2)	1.19 (0.86- 1.64)	0.284	1.31 (1.03-1.67)	0.026
TVR, n (%)	639 (4.6)	176 (4)	0.89 (0.75- 1.05)	0.163	0.91 (0.78-1.06)	0.201
<b>Outcomes a 365 giorni</b>						
Morte Cardiovascolare, n (%)	462 (3.3)	257 (5.9)	1.79 (1.54- 2.09)	<0.0001	1.19 (1.08-1.30)	<0.001
MI, n (%)	328 (2.4)	143 (3.3)	1.42 (1.16- 1.72)	0.001	1.31 (1.06-1.62)	0.012
HF, n (%)*	350 (2.7)	171 (4.2)	1.61 (1.34-1.93)	<0.0001	1.18 (0.97-1.44)	0.097
Morte da tutte le cause, n (%)	576 (4.1)	309 (7.1)	1.74 (1.51-1.99)	<0.0001	1.11 (1.01-1.22)	0.034
Stroke/TIA, n (%)*	153 (1.1)	80 (1.8)	1.68 (1.29- 2.21)	<0.0001	1.22 (0.50-3.03)	0.663
Trombosi dello stent, n (%)	156 (1.1)	57 (1.3)	1.18 (0.87- 1.60)	0.284	1.30 (1.07-1.57)	0.009
TVR, n (%)	777 (5.6)	215 (4.9)	0.89 (0.77-1.04)	0.143	0.92 (0.84-1.01)	0.093

Abbreviazioni: HR: hazard ratio; CI: intervalli di confidenza; MI: infarto miocardico; HF: insufficienza cardiaca; TVR: target vessel revascularisation.

\*Dati non disponibili per lo studio TAPAS.

**Tabella 4.** Outcomes clinici e procedurali della popolazione suddivisa in base al sesso e grado di thrombus burden (unadjusted Cox analysis).

	BASSO THROMBUS BURDEN				ALTO THROMBUS BURDEN			
	Maschi (n=3.403)	Femmine (n=1.252)	HR (95% CI)	P	Maschi (n=10.482)	Femmine (n=3.119)	HR (95% CI)	P
<b>Outcomes a 30 giorni</b>								
Morte Cardiovascolare, n (%)	63 (1.9)	39 (3.1)	1.70 (1.14- 2.53)	0.009	236 (2.3)	141 (4.5)	2.03 (1.65- 2.51)	<0.001
MI, n (%)	29 (0.9)	8 (0.6)	0.76 (0.35-1.66)	0.490	121 (1.2)	43 (1.4)	1.21 (0.86- 1.72)	0.280
HF, n (%)*	36 (1.1)	20 (1.7)	1.56 (0.90- 2.69)	0.113	136 (1.4)	76 (2.6)	1.92 (1.45- 2.55)	<0.001
Morte da tutte le cause, n (%)	69 (2.0)	43 (3.4)	1.71 (1.17- 2.51)	0.006	243 (2.3)	145 (4.6)	2.03 (1.65- 2.50)	<0.001
Stroke/TIA, n (%)*	14 (0.4)	10 (0.8)	1.95 (0.87- 4.39)	0.107	55 (0.5)	34 (1.1)	2.10 (1.37- 3.22)	0.001
Trombosi dello stent, n (%)	16 (0.5)	4 (0.3)	0.69 (0.23- 2.05)	0.501	85 (0.8)	39 (1.3)	1.56 (1.07- 2.28)	0.021
TVR, n (%)	81 (2.4)	23 (1.8)	0.78 (0.49- 1.23)	0.286	264 (2.5)	83 (2.7)	1.07 (0.84- 1.37)	0.591
<b>Outcomes a 180 giorni</b>								
Morte Cardiovascolare, n (%)	79 (2.3)	55 (4.4)	1.92 (1.36- 2.70)	<0.001	320 (3.1)	171 (5.5)	1.83 (1.52- 2.20)	<0.001
MI, n (%)	63 (1.9)	29 (2.3)	1.27 (0.82- 1.98)	0.280	199 (1.9)	70 (2.2)	1.21 (0.92- 1.58)	0.179
HF, n (%)*	67 (2.1)	43 (3.8)	1.81 (1.23- 2.65)	0.002	218 (2.2)	109 (3.7)	1.73 (1.38- 2.18)	<0.001
Morte da tutte le cause, n (%)	96 (2.8)	66 (5.3)	1.89 (1.38- 2.59)	<0.001	353 (3.4)	188 (6.0)	1.82 (1.53- 2.17)	<0.001
Stroke/TIA, n (%)*	28 (0.8)	16 (1.3)	1.56 (0.85- 2.89)	0.155	94 (0.9)	45 (1.4)	1.63 (1.14- 2.33)	0.007
Trombosi dello stent, n (%)	26 (0.8)	8 (0.6)	0.85 (0.38- 1.87)	0.683	112 (1.1)	43 (1.4)	1.31 (0.92- 1.86)	0.131
TVR, n (%)	158 (4.6)	47 (3.8)	0.82 (0.59-1.13)	0.224	481 (4.6)	129 (4.1)	0.92 (0.75- 1.11)	0.381
<b>Outcomes a 365 giorni</b>								
Morte Cardiovascolare, n (%)	95 (2.8)	63 (5)	1.82 (1.33- 2.51)	<0.001	367 (3.5)	194 (6.2)	1.81 (1.52- 2.15)	<0.001
MI, n (%)	81 (2.4)	43 (3.4)	1.48 (1.02- 2.14)	0.039	247 (2.4)	100 (3.2)	1.39 (1.10-1.76)	0.005
HF, n (%)*	91 (2.9)	46 (4.0)	1.43 (1.00- 2.03)	0.050	259 (2.6)	125 (4.2)	1.67 (1.35- 2.07)	<0.001
Morte da tutte le cause, n (%)	133 (3.9)	79 (6.3)	1.64 (1.24- 2.17)	<0.001	443 (4.2)	230 (7.4)	1.78 (1.52- 2.09)	<0.001
Stroke/TIA, n (%)*	40 (1.2)	19 (1.5)	1.30 (0.75- 2.24)	0.349	113 (1.1)	61 (2.0)	1.85 (1.35- 2.52)	<0.001
Trombosi dello stent, n (%)	30 (0.9)	10 (0.8)	0.92 (0.45- 1.88)	0.821	126 (1.2)	47 (1.5)	1.28 (0.91- 1.78)	0.154
TVR, n (%)	186 (5.5)	56 (4.5)	0.83 (0.61- 1.12)	0.215	591 (5.6)	159 (5.1)	0.92 (0.77- 1.10)	0.356

Abbreviazioni: HR: hazard ratio; CI: intervalli di confidenza; MI: infarto miocardico; HF: insufficienza cardiaca; TVR: target vessel revascularisation.

\*Dati non disponibili per lo studio TAPAS.

**Tabella 5.** Outcomes clinici e procedurali della popolazione suddivisa in base al sesso e grado di thrombus burden (adjusted Cox

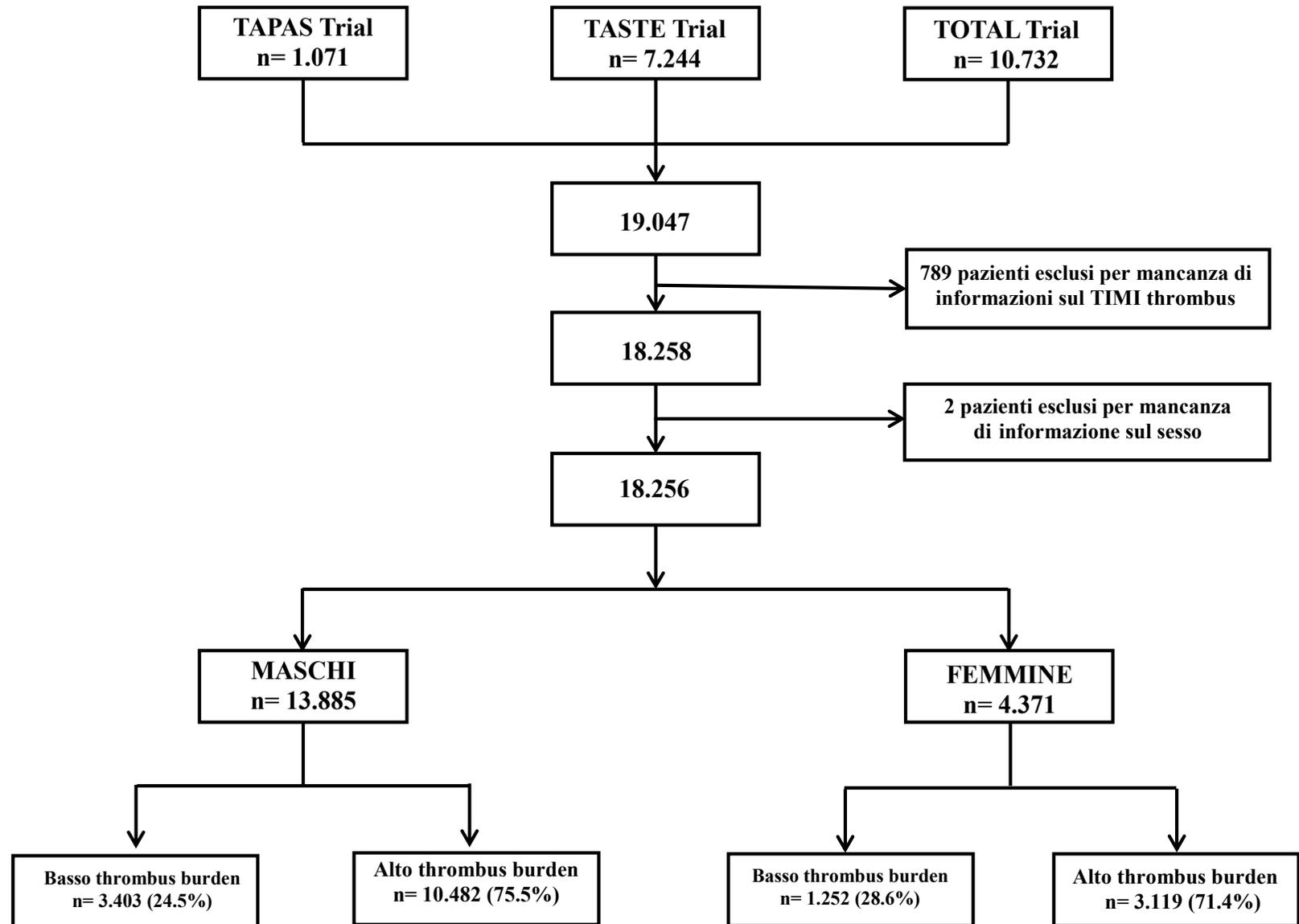
	BASSO THROMBUS BURDEN					ALTO THROMBUS BURDEN				
	Maschi (n=3,403)	Femmine (n=1,252)	Adjusted HR (95% CI)	p- value	Interac tion°	Maschi (n=10,482)	Femmine (n=3,119)	Adjusted HR (95% CI)	p- value	Interac tion°
<b>Outcomes a 30 giorni</b>										
Morte Cardiovascolare, n (%)	63 (1.9)	39 (3.1)	1.05 (0.90- 1.24)	0.52	0.764	236 (2.3)	141 (4.5)	1.36 (1.23-1.50)	<0.001	0.187
MI, n (%)	29 (0.9)	8 (0.6)	0.95 (0.47-1.94)	0.89	0.191	121 (1.2)	43 (1.4)	1.19 (0.90-1.58)	0.22	0.828
HF, n (%)*	36 (1.1)	20 (1.7)	1.28 (0.78-2.10)	0.33	0.882	136 (1.4)	76 (2.6)	1.42 (1.38-1.47)	<0.001	0.510
Morte da tutte le cause, n (%)	69 (2.0)	43 (3.4)	1.07 (0.82-1.40)	0.63	0.775	243 (2.3)	145 (4.6)	1.38 (1.24-1.53)	<0.001	0.176
Stroke/TIA, n (%)*	14 (0.4)	10 (0.8)	2.01 (1.48-2.74)	<0.001	0.052	55 (0.5)	34 (1.1)	1.47 (0.68- 3.17)	0.33	0.857
Trombosi dello stent, n (%)	16 (0.5)	4 (0.3)	0.66 (0.20-2.10)	0.50	0.380	85 (0.8)	39 (1.3)	1.68 (1.37-2.07)	<0.001	0.828
TVR, n (%)	81 (2.4)	23 (1.8)	0.72 (0.48- 1.09)	0.12	0.439	264 (2.5)	83 (2.7)	1.04 (0.80-1.37)	0.75	0.497
<b>Outcomes a 180 giorni</b>										
Morte Cardiovascolare, n (%)	79 (2.3)	55 (4.4)	1.16 (0.78-1.75)	0.46	0.922	320 (3.1)	171 (5.5)	1.19 (1.07-1.32)	0.001	0.122
MI, n (%)	63 (1.9)	29 (2.3)	1.25 (0.94-1.66)	0.13	0.391	199 (1.9)	70 (2.2)	1.08 (0.82-1.43)	0.57	0.621
HF, n (%)*	67 (2.1)	43 (3.8)	1.22 (0.80-1.86)	0.37	0.830	218 (2.2)	109 (3.7)	1.28 (1.04-1.57)	0.02	0.747
Morte da tutte le cause, n (%)	96 (2.8)	66 (5.3)	1.08 (0.73-1.60)	0.70	0.702	353 (3.4)	188 (6.0)	1.17 (1.03-1.31)	0.01	0.119
Stroke/TIA, n (%)*	28 (0.8)	16 (1.3)	1.07 (0.87-1.32)	0.50	0.422	94 (0.9)	45 (1.4)	1.15 (0.48-2.75)	0.76	0.674
Trombosi dello stent, n (%)	26 (0.8)	8 (0.6)	0.85 (0.31- 2.28)	0.74	0.294	112 (1.1)	43 (1.4)	1.43 (1.23-1.65)	<0.001	0.486
TVR, n (%)	158 (4.6)	47 (3.8)	0.82 (0.62-1.09)	0.18	0.887	481 (4.6)	129 (4.1)	0.93 (0.80-1.09)	0.37	0.549
<b>Outcomes a 365 giorni</b>										
Morte Cardiovascolare, n (%)	95 (2.8)	63 (5.0)	1.10 (0.75-1.61)	0.63	0.344	367 (3.5)	194 (6.2)	1.22 (1.15 -1.30)	<0.001	0.122
MI, n (%)	81 (2.4)	43 (3.4)	1.36 (1.02- 1.82)	0.03	0.478	247 (2.4)	100 (3.2)	1.29 (0.97- 1.72)	0.09	0.159
HF, n (%)*	91 (2.9)	46 (4.0)	0.96 (0.69-1.32)	0.78	0.931	259 (2.6)	125 (4.2)	1.27 (0.97-1.66)	0.09	0.943
Morte da tutte le cause, n (%)	133 (3.9)	79 (6.3)	0.91 (0.59-1.40)	0.66	0.474	443 (4.2)	230 (7.4)	1.17 (1.10-1.24)	<0.001	0.081
Stroke/TIA, n (%)*	40 (1.2)	19 (1.5)	0.90 (0.56-1.47)	0.68	0.261	113 (1.1)	61 (2.0)	1.31 (0.53-3.24)	0.56	0.712
Trombosi dello stent, n (%)	30 (0.9)	10 (0.8)	0.98 (0.55-1.75)	0.94	0.197	126 (1.2)	47 (1.5)	1.40 (1.22-1.60)	<0.001	0.428
TVR, n (%)	186 (5.5)	56 (4.5)	0.83 (0.62-1.11)	0.20	0.805	591 (5.6)	159 (5.1)	0.96 (0.88-1.04)	0.28	0.660

analysis).

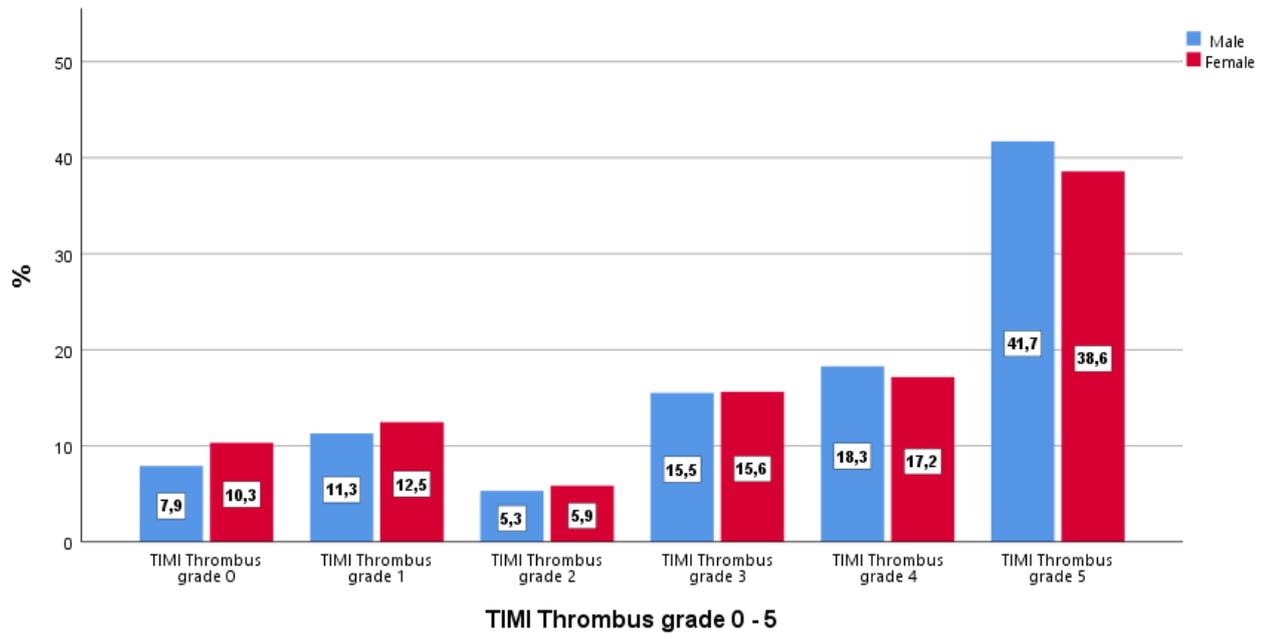
Abbreviazioni: HR: hazard ratio; CI: intervalli di confidenza; MI: infarto miocardico; HF: insufficienza cardiaca; TVR: target vessel revascularisation.

\*Dati non disponibili per lo studio TAPAS. ° Interaction p-value by sex and thrombus aspiration with respect to individual clinical outcome

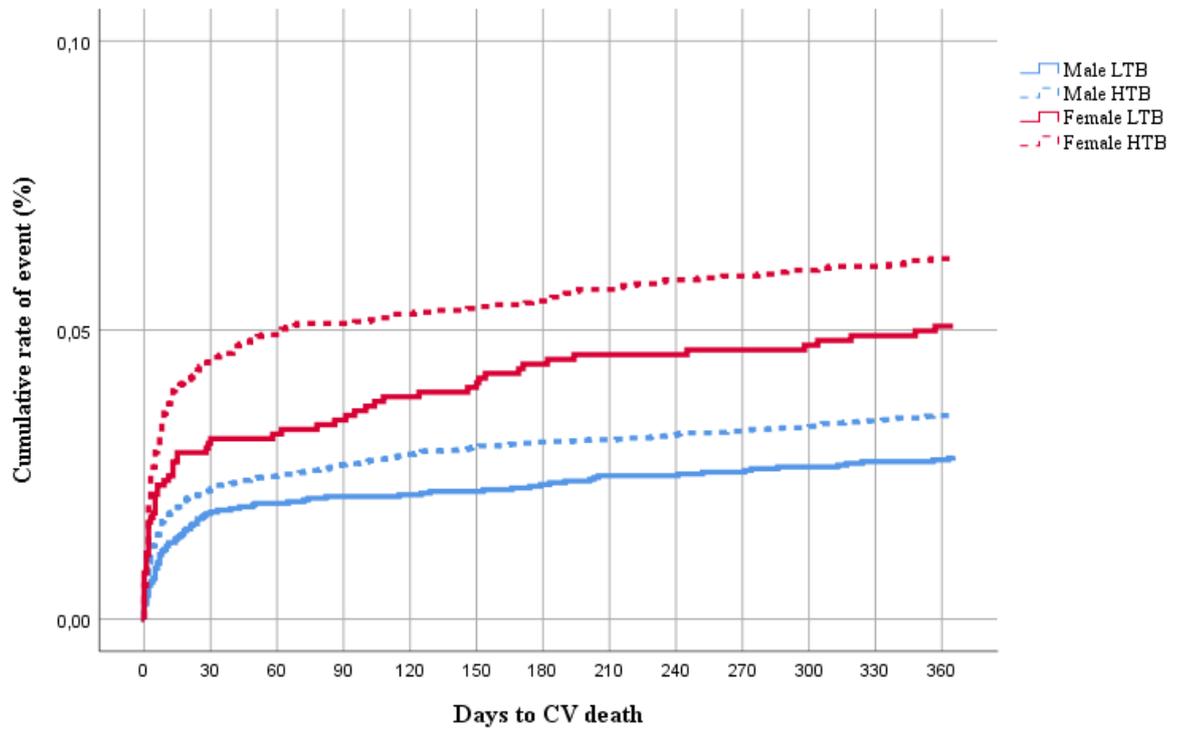
**Figure 1.** Flow-chart della popolazione dello studio



**Figure 2.** TIMI thrombus grade stratificato in base al sesso



**Figure 3.** Curve di Kaplan-Meier: morte cardiovascolare ad 1 anno.



**Number at risk**

Male LTB	3.403	3.328	3.316	3.311	3.309	3.303	3.298	3.194	3.190	3.186	3.178	3.172	3.163
Male HTB	10.482	10.205	10.153	10.124	10.100	10.083	10.066	9.815	9.790	9.775	9.760	9.738	9.713
Female LTB	1.252	1.207	1.203	1.199	1.191	1.188	1.183	1.167	1.165	1.164	1.161	1.159	1.154
Female HTB	3.119	2.961	2.940	2.928	2.921	2.917	2.912	2.842	2.832	2.828	2.821	2.814	2.806

**Cumulative number of events**

Male LTB	9	63	68	72	73	75	79	84	84	86	89	92	93
Male HTB	14	236	259	279	298	310	320	324	333	339	347	357	366
Female LTB	10	39	40	43	48	51	55	57	57	58	59	61	63
Female HTB	18	141	153	159	164	167	171	177	182	184	187	189	193

## Bibliografia

1. Perugini E., Maggioni A.P., Boccanelli A., Di Pasquale G. Epidemiology of acute coronary syndromes in Italy. *Giornale italiano di cardiologia*. 2010;11(10):718-29.
2. Woodward M. Cardiovascular Disease and the Female Disadvantage. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2019; 16(7): 1165.
3. Regitz- Zagrosek V. Therapeutic implications of the gender specific aspects of cardiovascular disease. *Nat Rev Drug Discov*. 2006; 5:425-38.
4. Collet J., Thiele H., Barbato E., Barthélémy O., Bauersachs J., Bhatt D., Dendale P., Dorobantu M., Edvardsen T., Folliguet T., Gale C., Gilard M., Jobs A., Jüni P., Lambrinou E., Lewis B., Mehilli J., Meliga E., Merkely B., Mueller C., Roffi M., Rutten F. H., Sibbing D., Siontis G., ESC Scientific Document Group 2020 ESC guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *European Heart Journal*. 2020.
5. Ibanez B., James S., Agewall S., Antunes M., Bucciarelli-Ducci C., Bueno H., Caforio A., Crea F., Goudevenos J., Halvorsen S., Hindricks G., Kastrati A., Lenzen M., Prescott E., Roffi M., Valgimigli M., Varenhorst C., Vranckx P., Widimský P., ESC Scientific Document Group. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST- segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST –segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*. 2018; 39 (2): 119-177.
6. Neumann F. , Sousa-Uva M., Ahlsson A., Alfonso F., Banning A., Benedetto U., Byrne R., Collet J., Falk V., Head S., Jüni P., Kastrati A., Koller A., Kristensen D., Niebauer J., Richter D., Seferović P., Sibbing D., Stefanini G., Windecker S., Yadav R., Zembala M. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *EuroIntervention*.

- 2019; 14 (14): 1435-1534.
7. Allencherril J., Jneid H., Atar D., Alam M., Levine G., Kloner R., Birnbaum Y. Pathophysiology, diagnosis, and management of the No-reflow phenomenon. *Cardiovascular Drugs Therapy*. 2019; 33(5):589-597.
  8. Sianos G., Papafaklis M.I., Daemen J., Vaina S., Van Mieghem C.A., Van Domburg R.T., Michalis L.K., Serruys P.W. Angiographic stent thrombosis after routine use of drug-eluting stents in ST-segment elevation myocardial infarction: the importance of thrombus burden. *Journal of the American College of Cardiology*. 2007; **50**(7): 573-583.
  9. Sianos G., Papafaklis M.I., Serruys P.W. Angiographic thrombus burden classification in patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated with percutaneous coronary intervention. *The Journal of Invasive Cardiology*. 2010; **22**(10 Suppl B): 6B-14B.
  10. Kunadian V., Qiu W., Lagerqvist B., Johnston N., Sinclair N., Tan Y., Ludman P., James S., Sarno G. on behalf of the National Institute for Cardiovascular Outcomes Research and Swedish Coronary Angiography and Angioplasty Registries. Gender differences in outcomes and predictors of all-cause mortality after percutaneous coronary intervention (data from United Kingdom and Sweden). *The American Journal of Cardiology*. 2017; **119**(2): 210-216.
  11. Heer T., Hochadel M., Schmidt K., Mehilli J., Zahn R., Kuck K.H., Hamm C., Böhm M., Ertl G., Hoffmeister H.M., Sack S., Senges J., Massberg S., Gitt A.K., Zeymer U. Sex differences in percutaneous coronary intervention-insights from the coronary angiography and PCI registry of the German Society of Cardiology. *Journal of the American Heart Association*. 2017; **6**(3).
  12. Chaudhary R., Sukhi A., Jindal M., Vyas A., Rout A., Bliden K., Tantry U., Gurbel P. Gender differences in thrombogenicity among patients with angina and non-obstructive coronary artery disease. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*. 2019; **48**(3): 373-381.

13. Lev E.I., Bliden K.P., Jeong Y.H., Pandya S., Kang K., Franzese C., Tantry U.S., Gurbel P.A. Influence of race and sex on thrombogenicity in a large cohort of coronary artery disease patients. *Journal of the American Heart Association*. 2014; **3**(5): e001167.
14. Svilaas T., Van Der Horst I., Zijlstra F. Thrombus Aspiration during Percutaneous coronary intervention in Acute myocardial infarction Study (TAPAS)--study design. *American Heart Journal*. 2006; **151**(3):597.e1-597.e7.
15. Svilaas T., Vlaar P.J., van der Horst I.C., Diercks G.F., de Smet B.J., van den Heuvel A.F., Anthonio R.L., Jessurun G.A., Tan E.S., Suurmeijer A.J., Zijlstra F. Thrombus aspiration during primary percutaneous coronary intervention. *The New England Journal of Medicine*. 2008;358(6):557-67.
16. Vlaar J., Svilaas T., Van der Horst I., Diercks G., Fokkema M., De Smet B., Van den Heuvel A., Anthonio R., Jessurun G., Tan E., Suurmeijer A., Zijlstra F. Cardiac death and reinfarction after 1 year in the Thrombus Aspiration during Percutaneous coronary intervention in Acute myocardial infarction Study (TAPAS): a 1-year follow-up study. *Lancet*, 2008. 371 (9628):1915-20.
17. Fröbert O., Lagerqvist B., Gudnason T., Thuesen L., Svensson R., Olivecrona G. K., James S.K. Thrombus Aspiration in ST-Elevation myocardial infarction in Scandinavia (TASTE trial). A multicenter, prospective, randomized, controlled clinical registry trial based on the Swedish angiography and angioplasty registry (SCAAR) platform. Study design and rationale. *American Heart Journal*. 2010; **160**(6):1042-8.
18. Fröbert O., Lagerqvist B., Olivecrona G.K., Omerovic E., Gudnason T., Maeng M., Aasa M., Angerås O., Calais F., Danielewicz M., Erlinge D., Hellsten L., Jensen U., Johansson A.C., Kåregren A., Nilsson J., Robertson L., Sandhall L., Sjögren I., Ostlund O., Harnek J., James S.K.; TASTE Trial. Thrombus aspiration during ST-segment elevation myocardial infarction. *The New England Journal of Medicine*. 2013;369(17):1587-97.

19. Lagerqvist B., Fröbert O., Olivecrona G., Gudnason T., Maeng M., Alström P., Andersson J., Calais F., Carlsson J., Collste O., Götberg M., Hårdhammar P., Ioanes D., Kallryd A., Linder R., Lundin A., Odenstedt J., Omerovic E., Puskar V., Tödt T., Zelleroth E., Östlund O., James S. Outcomes 1 year after thrombus aspiration for Myocardial Infarction. *The New England Journal of Medicine*. 2014; 18;371(12):1111-20.
20. Jolly S.S., Cairns J., Yusuf S., Meeks B., Shestakovska O., Thabane L., Niemelä K., Steg P.G., Bertrand O.F., Rao S.V., Avezum A., Cantor W.J., Pancholy S.B., Moreno R., Gershlick A., Bhindi R., Welsh R.C, Cheema A.N, Lavi S., Rokoss M., Džavík V. Design and rationale of the TOTAL trial: a randomized trial of routine aspiration Thrombectomy with percutaneous coronary intervention (PCI) versus PCI ALone in patients with ST-elevation myocardial infarction undergoing primary PCI. *American Heart Journal*. 2014; **167**(3): 315-321.e311.
21. Jolly S.S., Cairns J.A., Yusuf S., Meeks B., Pogue J., Rokoss M.J., Kedev S., Thabane L., Stankovic G., Moreno R., Gershlick A., Chowdhary S., Lavi S., Niemelä K., Steg P.G., Bernat I., Xu Y., Cantor W.J., Overgaard C.B., Naber C.K., Cheema A.N., Welsh R.C., Bertrand O.F., Avezum A., Bhindi R., Pancholy S., Rao S.V., Natarajan M.K., ten Berg J.M., Shestakovska O., Gao P., Widimsky P., Džavík V; TOTAL Investigators. Randomized trial of primary PCI with or without routine manual thrombectomy. *The New England Journal of Medicine*. 2015;372(15):1389-98.
22. Jolly S.S., Cairns J.A., Lavi S., Cantor W.J., Bernat I., Cheema A.N., Moreno R., Kedev S., Stankovic G., Rao S.V., Meeks B., Chowdhary S., Gao P., Sibbald M., Velianou J.L., Mehta S.R., Tsang M., Sheth T., Džavík V., TOTAL Investigators. Thrombus aspiration in patients with high thrombus burden in the TOTAL trial. *Journal of the American College of Cardiology*. 2018; **72**(14): 1589-1596.
23. Jolly S.S., James S., Džavík V., Cairns J.A., Mahmoud K.D., Zijlstra F., Yusuf S.,

- Olivecrona G.K., Renlund H., Gao P., Lagerqvist B., Alazzoni A., Kedev S., Stankovic G., Meeks B., Frøbert O. Thrombus aspiration in ST-segment-elevation myocardial infarction: an individual patient meta-analysis: Thrombectomy Trialists Collaboration. *Circulation*. 2017; **135**(2): 143-152.
24. Wang Z., Liu N., Ren L., Lei L., Ye H., Peng J. Association of monocyte count on admission with the angiographic thrombus burden in patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. *Arq Bras Cardiol*. 2018; **110**(4): 333-338.
25. Cutlip D.E., Windecker S., Mehran R., Boam A., Cohen D.J., Van Es G.A., Steg P.G., Morel M.A., Mauri L., Vranckx, McFadden E., Lansky A., Hamon M., Krucoff M.W., Serruys P.W. Clinical end points in coronary stent trials: a case for standardized definitions. *Circulation*. 2007; **115**(17): 2344-2351.
26. Kurt M., Karakas M.F., Buyukkaya E., Akçay A.B., Sen N. Relation of angiographic thrombus burden with electrocardiographic grade III ischemia in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Clinical Applied Thrombosis Hemostasis*. 2014; **20**(1): 31-36.
27. Napodano M., Dariol G., Al Mamary A.H., Marra M.P., Tarantini G., D'Amico G., Frigo A.C., Buja P., Razzolini R., Illiceto S. Thrombus burden and myocardial damage during primary percutaneous coronary intervention. *The American Journal of Cardiology*. 2014; **113**(9): 1449-1456.
28. Izadnegahdar M., Norris C., Kaul P., Pilote L., Humphries K.H. Basis for sex-dependent outcomes in acute coronary syndrome. *Canadian Journal of Cardiology*. 2014; **30**(7): 713-720.
29. Becker D., Segal M.J., Vaidya D., Yanek L.R., Herrera-Galeano J.E., Bray P.F., Moy T.F., Becker L.C., Faraday N. Sex differences in platelet reactivity and response to low-dose aspirin therapy. *JAMA*. 2006; **295**(12): 1420-1427.

30. Sharma R. K., Erickson S.W., Sharma R., Voelker D.J., Reddy H.K., Dod H., Marsh J.D. Platelet function testing to predict hyporesponsiveness to clopidogrel in patients with chest pain seen in the emergency department. *Vascular Health and Risk Management*. 2013; **9**: 187-193.
31. Scott P.E., Unger E.F., Jenkins M.R., Southworth M.R., McDowell T.Y, Geller R.J., Elahi M., Temple R.J., Woodcock J. Participation of Women in Clinical Trials Supporting FDA Approval of Cardiovascular Drugs. *Journal of the American College of Cardiology*. 2018; **71**(18): 1960-1969.
32. Wallentin L., Becker R.C., Budaj A., Cannon C.P., Emanuelsson H., Held C., Horrow J., Husted S., James S., Katus H., Mahaffey K.W., Scirica B.M., Skene A., Steg P.G., Storey R.F., Harrington R.A., Freij A., Thorsén M., PLATO Investigators. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *The New England Journal of Medicine*. 2009; **361**(11): 1045-1057.
33. Wiviott S. D., Braunwald E., McCabe C.H, Montalescot G., Ruzyllo W., Gottlieb S., Neumann F.J., Ardissino D., De Servi S., Murphy S.A., Riesmeyer J., Weerakkody G., Gibson C.M., Antman E.M., TRITON TIMI 38 Investigators. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *The New England Journal of Medicine*; 2007, **357**(20): 2001-2015.
34. Kaul P., Tanguay J.F., Newby L.K., Hochman J.S., Westerhout C.M., Califf R.M., Tricoci P., Gibson C.M., Giugliano R.P., Harrington R.A., Van de Werf F., Armstrong P.W. Association between bleeding and mortality among women and men with high-risk acute coronary syndromes: insights from the Early versus Delayed, Provisional Eptifibatide in Acute Coronary Syndromes (EARLY ACS) trial. *American Heart Journal*. 2013; **166**(4): 723-728.