

Zaburzenia rytmu serca u kobiet

Cardiac arrhythmias in women

Andrzej J. Sałacki^{1, 2}, Andrzej Wysokiński²

¹Studia Doktoranckie, II Wydział Lekarski z Oddziałem Anglojęzycznym Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

²Katedra i Klinika Kardiologii Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

STRESZCZENIE

Odmienności nadkomorowych i komorowych zaburzeń rytmu serca u kobiet i mężczyzn są od dawna powszechnie znane. Obserwacje kliniczne pozwoliły wyciągnąć wnioski o przewadze występowania niektórych ich rodzajów u kobiet. Wynika to z zależnych od płci różnic w parametrach elektrofizjologicznych, których przyczyny nie są dokładnie poznane. Upatruje się je we właściwościach samego węzła zatokowego, w różnej spoczynkowej czynności serca, ekspresji i w rozmieszczeniu podjednostek kanałów jonowych w sercu, a także we wpływie hormonów płciowych u kobiet. Różnice te powodują odmienności w zależności od płci w częstości występowania arytmii, jej przebiegu klinicznym, odpowiedzi na leczenie oraz rokowaniu. Dotyczy to zarówno nadkomorowych, jak i komorowych zaburzeń rytmu serca. Zaburzenia rytmu i przewodzenia u kobiet częściej występują pod postacią choroby węzła zatokowego w porównaniu z zaburzeniami przewodnictwa przedsionkowo-komorowego, które przeważają u mężczyzn. W pracy zwrócono uwagę na zaburzenia rytmu częściej występujące u kobiet, szukano odpowiedzi, dlaczego tak się dzieje, a także jak to wpływa na rokowanie odległe.

Choroby Serca i Naczyń 2017, 14 (2), 66–74

Słowa kluczowe: *pleć żeńska, arytmie, choroba węzła zatokowego, zaburzenia przewodzenia przedsionkowo-komorowego*

ABSTRACT

Dissimilarities of supraventricular and ventricular cardiac arrhythmias in men and women have been well known for some time now. Clinical observations show that some types tend to occur in women more often. This fact stems from sex-dependant differences in electrophysiological parameters which causes have not been determined yet. They might be related to the properties of the sinus node, different resting heart rate, expression and positioning of ion channel subunits in the heart, as well as the impact of sex hormones in women. These differences result in dissimilarities in the prevalence, clinical course, response to treatment and the arrhythmia prognosis dependant on the sex. It applies to both supraventricular and ventricular cardiac arrhythmias. Rhythm and conduction abnormalities in women occur more often as sinus node diseases, in comparison to atrioventricular conduction abnormalities which are most prevalent in men. The paper focuses on cardiac arrhythmias which occur in women more often, and try to explain why this is the case and how it influences remote prognosis.

Choroby Serca i Naczyń 2017, 14 (2), 66–74

Key words: *female sex, arrhythmias, sick-sinus syndrome, atrio-ventricular conduction block*

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. n. med. Andrzej Wysokiński
Katedra i Klinika Kardiologii
Uniwersytet Medyczny w Lublinie
ul. Jaczewskiego 8, 20–954 Lublin
tel. 81 724 41 51
e-mail: a.wysokinski@umlub.pl

RÓŻNICE ELEKTROFIZJOLOGICZNE W SERCACH KOBIECI I MĘŻCZYŹN

Na podstawie wyników wielu badań dotyczących zaburzeń rytmu serca uważa się, że istnieją istotne różnice w parametrach elektrofizjologicznych u kobiet i mężczyzn. W porównaniu z mężczyznami u kobiet czas trwania zespołów QRS jest krótszy, a ich amplituda mniejsza. Charakteryzuje je także krótszy cykl rytmu zatokowego w spoczynku przez całą dobę oraz czas powrotu rytmu zatokowego, również po zablokowaniu wpływu układu autonomicznego przy użyciu atropiny i propranololu (co wskazuje na ograniczony związek z aktywnością układu autonomicznego). Kobiety mają znamienne krótsze odstępy A-H i H-V oraz czas refrakcji łącza przedsionkowo-komorowego (AVN, *atrio-ventricular nodal*), co przyczynia się do szybszego przewodzenia w łączy. Klinicznie powoduje to większą częstość rytmu komór w migotaniu przedsionków (AF, *atrial fibrillation*) — arytmii znacznie częstszej u mężczyzn, oraz większą częstość rytmu w przypadku wystąpienia nawrotnego częstoskurczu węzłowego (AVNRT, *atrioventricular nodal reentry tachycardia*) — arytmii będącej przyczyną 75% wszystkich częstoskurczów nadkomorowych u kobiet [1–9].

Przyczyn odrębności w zakresie parametrów elektrofizjologicznych upatruje się w dużym stopniu w wydolności wysiłkowej, która jest większa u mężczyzn, czemu towarzyszy niższa spoczynkowa czynność serca, a także we właściwościach samego węzła zatokowego. Na podstawie aktualnych danych opisane odrębności są w niemalym stopniu powodowane wpływem estrogenów i progesteronu, chociaż wraz z wiekiem parametry te się wydłużają, przy czym różnice zależne od płci są nadal obecne. Występują one po zastosowaniu opisanej już blokady układu autonomicznego, choć obserwuje się je także u dziewczynek przed pokwitaniem i kobiet po menopauzie, tak więc nie są powodowane jedynie działaniem hormonów płciowych.

WPŁYW HORMONÓW PŁCIOWYCH NA WŁAŚCIWOŚCI ELEKTROFIZJOLOGICZNE KARDIOMIOCYTÓW

Działanie hormonów płciowych na elektrofizjologiczne właściwości komórek mięśnia sercowego nie budzi wątpliwości. Estrogeny działają to uzyskują przez receptory estrogenowe (ESR), należące do rodziny receptorów jądrowych. Receptory te pełnią funkcję czynników transkrypcyjnych wpływających na ekspresję określonych genów. Istnieją 2 typy ESR: receptor estrogenowy typu 1 (alfa) oraz receptor estrogenowy

typu 2 (beta). Są one obecne w komórkach śródbłonna, fibroblastach i kardiomiocytach. Działanie estrogenów za pomocą tych receptorów jest natychmiastowe (niegenomowe). Największy wpływ na czynność kardiomiocytów ma estradiol. Receptory alfa obecne są w błonie komórkowej, kanalikach T i wstawkach. Receptory beta występują w jądrze komórkowym. Za ich pomocą estrogeny długotrwale działają na materiał genetyczny jądra, a więc wpływają na ekspresję genów (działanie genomowe). Najważniejszym mechanizmem elektrofizjologicznym działania genomowego hormonów płciowych jest ich wpływ na ekspresję kanałów jonowych w błonie komórkowej kardiomiocytu. Estrogeny zmniejszają ekspresję kanałów potasowych. Zmniejszają także gęstość kanałów wapniowych L, będąc ich blokadami, więc analogicznie obniżenie ich stężenia zwiększa gęstość kanałów L w błonie kardiomiocytu, co z kolei nasila pobudliwość komórki i ryzyko zaburzeń rytmu serca. Estrogeny działają inotropowo i chronotropowo ujemnie, wydłużają czas trwania potencjału czynnościowego, co manifestuje się wydłużeniem odstępu QT. Będąc antagonistami kanałów wapniowych, cechują się aktywnością antyarytmiczną. Działanie niegenomowe żeńskich hormonów płciowych jest natychmiastowe. W eksperymencie podanie estrogenów w ostrej fazie zawału lub w czasie reperfuzji powoduje ustąpienie zaburzeń rytmu i zmniejszenie pobudliwości mięśnia sercowego w czasie stymulacji komór [10–16].

DOMINUJĄCE ZABURZENIA RYTMU SERCA U KOBIECI

Serce kobiety cechują: przyspieszona czynność węzła zatokowo-predsionkowego, szybsze przewodzenie przedsionkowo-komorowe i śródkomorowe, krótszy okres refrakcji węzła przedsionkowo-komorowego, dłuższy zaś czas trwania potencjału czynnościowego kardiomiocytów, co wyraża się dłuższym czasem odstępu QT [10]. Dlatego też u kobiet zaobserwowano większą skłonność do występowania tachyarytmii, a mniejszą do bradyarytmii w porównaniu z mężczyznami. Charakterystyczne dla płci żeńskiej są tachykardia zatokowa i zespół ortostatycznej tachykardii, dotykające młode kobiety (20–45 lat), zazwyczaj bez schorzeń układowych lub organicznej choroby serca. Kobiety mają większą skłonność niż mężczyźni do nadkomorowych zaburzeń rytmu serca. Ponadto częstoskurcze nadkomorowe częściej występują w okresie okołomiesiączkowym, więc uważa się, że ich występowanie jest zależne od wpływu hormonów luteinizujących (progesteron). Zależność taką wykazuje

na przykład AVNRT, który jest 2-krotnie częstszy u kobiet, z kolei częstoskurcz przedsionkowo-komorowy (AVRT, *atrioventricular reentrant tachycardia*) występuje u nich 2-krotnie rzadziej niż u mężczyzn. Ponadto u starszych kobiet częściej niż u mężczyzn występuje choroba węzła zatokowego, głównie pod postacią zespołu tachykardia–bradykardia [9, 17]. Istotnie częściej u kobiet — poza wymienionymi — występują: ogniskowy częstoskurcz przedsionkowy, arytmie komorowe związane z wydłużonym QTc oraz idiopatyczny częstoskurcz prawokomorowy. Rzadziej niż u mężczyzn mamy do czynienia z migotaniem komór, częstoskurczem komorowym oraz AF [6, 18]. Migotanie przedsionków, będące epidemią XXI wieku, dotyczące 2% populacji ogólnej, znacznie częściej występuje u mężczyzn niż u kobiet (wskaźnik częstości wynosi w przybliżeniu 1,2:1). Kobiety stanowią natomiast większość chorych z AF z powodu dłuższego czasu przeżycia [19–27]. W wieku powyżej 75 lat jest ich 2-krotnie więcej niż mężczyzn.

NADKOMOROWE ZABURZENIA RYTMU SERCA

Przyspieszony rytm zatokowy

Tachykardia zatokowa jest trwałym przyspieszeniem rytmu powyżej 100/min u osób bez organicznej choroby serca czy choroby układowej. Średnia częstość rytmu zatokowego w 24-godzinny zapisie EKG metodą Holtera w ciągu dnia w spoczynku przekracza 95/min. W 90% przypadków dotyczy kobiet, szczególnie przed 40. rokiem życia. Mechanizm tego zaburzenia rytmu serca wynika najprawdopodobniej z nasilonego automatyzmu węzła zatokowego oraz z nieprawidłowej autonomicznej jego regulacji z nadmiernym napięciem współczulnym i zmniejszonym przywspółczulnym. Leczenie zależy od objawów podmiotowych i w pierwszym rzucie obejmuje stosowanie beta-adrenolityku, następnie zaś niedihydropirydynowego antagonisty wapnia [28, 29].

Zespół ortostatycznej tachykardii

Zespół ortostatycznej tachykardii (POTS, *postural orthostatic tachycardia syndrome*) jest przejawem anomalii układu autonomicznego, dotyczącym także młodych kobiet. Rozpoznaje się go u osób z objawami występującymi w pozycji stojącej i ustępującymi po przyjęciu pozycji horyzontalnej, u których obecne są nasilona tachykardia zatokowa powyżej 120/min lub przyspieszenie rytmu o 30/min w porównaniu z wartością wyjściową w ciągu 10 minut po przyjęciu pozycji pionowej w teście pochyleniowym, bez hipotonii ortostatycznej i objawów neu-

ropatii autonomicznej. Do objawów tej jednostki chorobowej można zaliczyć: osłabienie, bóle głowy, drżenie, mroczenia przed oczyma, kołatanie serca, zmęczenie, upośledzoną tolerancję wysiłku, stany przedomdleniowe, uczucie ciągłego zimna. Większości pacjentek pomaga zwiększenie ilości wypijanych płynów, większa podaż soli w diecie i trening oporowy, u części zaś — leczenie beta-adrenolitykami (bisoprolol) [29].

Migotanie przedsionków

Migotanie przedsionków jest najczęstszą arytmia w praktyce klinicznej, występuje u 30% pacjentów hospitalizowanych z powodu zaburzeń rytmu serca [30, 31]. Obecnie na terenie Unii Europejskiej żyje około 10 milionów pacjentów z AF. Prognozuje się, że w roku 2030 częstość występowania AF w populacji europejskiej będzie wynosić 2,7–3,3%, co daje liczbę 14–17 milionów chorych [32, 33]. Migotanie przedsionków często przebiega z objawami uniemożliwiającymi codzienne funkcjonowanie, nierzadko jest także odporne na leczenie antyarytmiczne i wymaga przezskórnej ablacji. Niesie ze sobą istotne następstwa kliniczne wynikające z powikłań zakrzepowo-zatorowych oraz niewydolności serca. Panuje powszechna tendencja do uznawania AF za arytmia złośliwą ze względu na konieczność stosowania doustnej terapii przeciwzakrzepowej w momencie jej wykrycia.

Do najczęstszych chorób związanych z AF można zaliczyć: nadciśnienie tętnicze (22–36%), chorobę niedokrwienną serca (14–32%), chorobę zastawkową serca (12–26%) oraz kardiomiopatie (6–10%). Najczęstszymi chorobami współistniejącymi z AF są: nadciśnienie tętnicze (67–76%), niewydolność serca (22–42%), cukrzyca (20–24%), otyłość (20–35%), przewlekła choroba płuc (10–18%), zaburzenia czynności tarczycy (8–11%), niewydolność nerek (11–22%), udar mózgu/przebiegowy atak niedokrwienny (9–16%). Samoistne AF jest obecne w niskim odsetku przypadków (2–12%) [34–38]. U mężczyzn AF częściej jest związane z przebyłym zawałem serca, u kobiet zaś — z zastawkową wadą serca oraz towarzyszącą pozawałową niewydolnością serca. Inne czynniki ryzyka tak samo często predysponują do wystąpienia AF u obu płci [39]. Kobiety mimo rzadszego występowania i odmiennej patofizjologii powstawania arytmii cechują: bardziej uciążliwy przebieg, gorsza tolerancja objawów arytmii oraz znacznie podwyższone ryzyko udaru mózgu. U podłoża tego zapewne leży fakt, że w zastawkowym migotaniu, częstszym u kobiet, udar występuje 5-krotnie częściej niż w AF niezwiązanym z wadą zastawkową.

W badaniu ATRIA (*AnTicoagulation and Risk factors In Atrial fibrillation*) wykazano, że u kobiet napady AF są dłuższe oraz mają wyższą częstość rytmu komór, utrzymanie zaś rytmu zatokowego po jego konwersji z AF jest trudniejsze, gorsza jest też jakość życia i wyższa śmiertelność [40].

Omawiając migotanie przedsionków, należy zaznaczyć, że pierwsze rozpoznanie tej arytmii wiąże się z koniecznością oceny, bez względu na płeć, ryzyka udaru mózgu i innych powikłań zakrzepowo-zatorowych, by móc podjąć decyzję dotyczącą potrzeby włączenia leczenia przeciwzakrzepowego. W AF niezwiązanym z wadą zastawkową wytyczne Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC, *European Society of Cardiology*) z 2012 roku [41], dotyczące postępowania u chorych z AF w ocenie ryzyka powikłań zakrzepowo-zatorowych, zalecają stosowanie skali CHA₂DS₂-VASc (*congestive heart failure, hypertension, age > 75 [× 2], diabetes, stroke [× 2], vascular disease, age 65–74, sex category*). W skali tej jeden dodatkowy punkt jest przyznawany za płeć żeńską, która jest uważana za czynnik ryzyka nawrotu arytmii. Uzyskanie nawet jednego punktu w tej skali jest wskazaniem do stosowania doustnej terapii przeciwzakrzepowej. Jedyny wyjątek stanowią kobiety poniżej 65. roku życia, u których — przy braku obecności innych czynników ryzyka — w wytycznych zaleca się powstrzymanie się od farmakoterapii przeciwzakrzepowej. Takie stanowisko [42] jest spowodowane tym, że u kobiet poniżej 65. roku życia z izolowanym AF nie obserwowano istotnie wyższego ryzyka udaru mózgu niż u mężczyzn z izolowanym AF.

Kolejnym bardzo istotnym punktem u pacjenta z AF, bez względu na płeć, jest podjęcie decyzji co do strategii postępowania. Obecnie zalecane są dwie strategie postępowania: utrzymanie rytmu zatokowego lub akceptacja AF i leczenie kontrolujące częstość rytmu komór. Zaleca się, by decyzję tę podejmować na podstawie przede wszystkim tolerancji objawów związanych z arytmią oraz czynników dających możliwość utrzymania rytmu zatokowego. Postępowanie należy dostosować indywidualnie do każdego pacjenta. W badaniu RACE (*Rate Control Versus Electrical Cardioversion*) [43] wykazano, że strategia utrzymywania rytmu zatokowego u kobiet z nawracającym AF jest związana z częstszym występowaniem: powikłań zakrzepowo-zatorowych, niewydolności serca, działań niepożądanych leków antyarytmicznych oraz śmiertelności. Dlatego też u kobiet, zwłaszcza starszych, należy dążyć do strategii utrwalenia AF i kontroli częstości rytmu komór. Całkowita śmiertel-

ność z przyczyn sercowo-naczyniowych u chorych z AF jest także wyższa u kobiet [44].

Częstoskurcze nadkomorowe

Częstoskurcze nadkomorowe (SVT, *supraventricular tachycardia*) występują z podobną częstością u obu płci. U kobiet bez względu na wiek najczęstszą ich przyczyną jest AVNRT. Stanowi około 75% wszystkich SVT i powstaje w wyniku krążącej fali pobudzenia w niejednorodnym czynnościowo węzle przedsionkowo-komorowym. Stwierdza się go najczęściej u osób bez choroby organicznej serca. Najczęściej odczuwany jako napadowe kołatanie serca z nagłym początkiem i zakończeniem, z częstością rytmu poniżej 170–180/min.

Napady SVT są zależne od fazy cyklu menstruacyjnego. Wykazano, że częstość występowania i czas trwania SVT wzrasta w okresie zwiększenia stężenia progesteronu w surowicy krwi, czyli w 28. dniu cyklu [45, 46]. U mężczyzn poniżej 30. roku życia epizody SVT są związane z dodatkowymi szlakami przewodzenia łączącymi przedsionki i komory (w tym zespół *Wolffa-Parkinsona-White'a* [WPW]), co prowadzi do wystąpienia AVRT. W tym okresie występuje on u nich 2-krotnie częściej niż u kobiet, po 30. roku życia zaś u mężczyzn dominuje AVNRT. Pierwsze objawy napadowych arytmii nadkomorowych u kobiet pojawiają się w młodym wieku. Objawy związane z AVNRT około 34. roku życia, a z dodatkową drogą przewodzenia występują u kobiet wcześniej niż u mężczyzn — średnio o 3 lata [47]. Uważa się, że hormony płciowe mają swój istotny udział w powstawaniu SVT. Estrogeny zmniejszają ich częstość występowania, co jest zapewne związane z ochronnym wpływem estradiolu na serce. W fazie lutealnej zaś zwiększa się czas trwania i częstość występowania epizodów SVT. Odpowiadają za to najprawdopodobniej progesteron i jego proarytmiczne działanie [6]. W przypadku uciążliwych nawrotów, bardzo objawowych, nowoczesną, skuteczną opcją terapeutyczną jest ablacja arytmii. W AVNRT ablacja szlaku dodatkowego daje możliwość wyleczenia w 95–98% przypadków, ablacja drogi wolnej zaś w AVRT osiąga 98-procentową skuteczność. Zarówno u kobiet, jak i mężczyzn leczonych ablacją efektywność i powikłania są podobne.

KOMOROWE ZABURZENIA RYTMU SERCA I NAGŁA ŚMIERĆ SERCOWA

Komorowe zaburzenia rytmu serca rzadziej występują u kobiet oraz mają mniejsze znaczenie prognostyczne (z wyjątkiem polekowego częstoskurczu komorowego

„taniec na puentach” oraz towarzyszącego zespołowi wydłużonego QT). U kobiet częściej występują arytmie z drogi odpływu prawej komory (RVOT, *right ventricular outflow tract*) oraz wrodzony i nabyty zespół wydłużonego QT, podczas gdy u mężczyzn — nagła śmierć sercowa (SCD, *sudden cardiac death*) oraz zespół Brugadów [6, 18, 48].

Komorowe arytmie związane z niewydolnością serca częściej dotyczą mężczyzn niż kobiet. Analiza próby klinicznej PRECEDENT (*Effect of nesiritide [B-type natriuretic peptide] and dobutamine on ventricular arrhythmias in the treatment of patients with acutely decompensated congestive heart failure*), służącej ocenie występowania zaburzeń rytmu serca w zależności od płci u chorych z zaawansowaną niewydolnością serca w klasie III i IV według *New York Heart Association* (NYHA), ujawnia, że częstość występowania komorowych arytmii jest znacząco niższa u kobiet w porównaniu z mężczyznami. Dotyczy to zarówno epizodów częstoskurczu komorowego, jak i ektopii komorowej, a także par przedwczesnych pobudeń. Mniejsza podatność na arytmie komorowe tłumaczy dłuższą przeżywalność kobiet w tym samym stadium niewydolności serca w porównaniu z mężczyznami [49, 50]. U mężczyzn częściej mamy do czynienia z występowaniem niewydolności serca na tle niedokrwinnym, co zapewne sprzyja występowaniu arytmii komorowej.

U kobiet częściej występuje częstoskurcz komorowy w niezmiennym strukturalnie sercu — RVOT. Do jego wystąpienia usposabiają ciąża, a także stres i wysiłek fizyczny, zmiany hormonalne związane z cyklem menstruacyjnym, doustna antykoncepcja. Napady tej arytmii pojawiają się najczęściej w pierwszym lub drugim dniu krwawienia miesięcznego, a także w okresie ciąży oraz menopauzy [51]. Poznanie czynników wyzwających ułatwia zapobieganie tej arytmii przez leczenie przyczynowe.

Nagła śmierć sercowa

Jest to zgon z przyczyn sercowych poprzedzony nagłą utratą przytomności, gdy objawy poprzedzające wystąpiły w okresie do godziny. Wśród przyczyn dominuje choroba niedokrwienność serca (80% przypadków).

Nagła śmierć sercowa jako konsekwencja arytmii komorowych jest w każdej grupie wiekowej o połowę rzadsza u kobiet niż u mężczyzn. Płeć męską uważa się za czynnik ryzyka SCD. Nagły zgon sercowy u kobiet występuje o ponad 10 lat później niż u mężczyzn. Przyczyną takiej sytuacji jest fakt, że choroba niedokrwienność serca, która odpowiada w ogromnej mierze za SCD, u kobiet rozwija się średnio o 10 lat później niż u mężczyzn. Dla-

tego też ryzyko wystąpienia groźnych arytmii komorowych jest opóźnione. W badaniu *Framingham Study* [52] w obserwacji 2873 kobiet wykazano, że nawet w wieku powyżej 75 lat jedynie 17% zdarzeń wieńcowych było zakończonych nagłym zgonem. Mechanizm SCD jest także odmienny u obu płci. Wigginton i wsp. [53] stwierdzili, że istnieją zależne od płci różnice w prezentacji pozaszpitalnego zatrzymania krążenia. U mężczyzn częściej występowały częstoskurcz komorowy lub migotanie komór (41% v. 30%), u kobiet zaś częstsze były asystolia (8,8% v. 7%) oraz czynność elektryczna bez tętna (24% v. 18%).

Wśród czynników ryzyka SCD u kobiet wymienia się: niewydolność serca z zachowaną czynnością skurczową lewej komory, dysfunkcję układu współczulnego oraz depresję lub stosowanie leków przeciwdepresyjnych. Bardziej niż u mężczyzn należy zwrócić uwagę na psychospołeczne czynniki ryzyka, takie jak stres, nastawienie lękowe, brak satysfakcji oraz niepowodzenie w życiu rodzinnym i zawodowym, obniżoną aktywność życiową i alkoholizm [54–56].

Obecnie w prewencji SCD u kobiet należy stosować urządzenia wszczepialne, opierając się na kryteriach obowiązujących dla obu płci. We wszystkich istotnych badaniach (AVID [*Antiarrhythmic Versus Implantable Defibrillator*], MADIT I [*Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial I*], MADIT II, MUSTT [*Multicenter Unsustained Tachycardia Trial*], SCD-HeFT [*Sudden Cardiac Death-Heart Failure Trial*], DEFINITE [*Defibrillators in Non-Ischemic Cardiomyopathy Treatment Evaluation*]), oceniających skuteczność kardiowertera-defibrylatora serca (ICD, *implantable cardioverter defibrillator*) w prewencji nagłego zgonu sercowego, kobiety stanowiły zdecydowaną mniejszość (8–29%), ale wnioski sformułowano łącznie dla obu płci [48]. Mimo że powszechnie wiadomo, że frakcja wyrzutowa lewej komory (LVEF, *left ventricular ejection fraction*) nie jest niezawodnym predyktorem oceny ryzyka SCD, to obecnie służy ona do oceny ryzyka SCD i decyzji o implantacji ICD. U kobiet z chorobą niedokrwiennością serca uzyskuje się znacznie lepszą przewidywalność SCD, stosując ocenę LVEF wraz z innymi czynnikami, takimi jak: przesączanie kłębuszkowe (GFR, *glomerular filtration rate*) mniejsze niż 40 ml/min/1,73 m², migotanie przedsiłonek, cukrzyca, brak aktywności fizycznej, przebyte zawał serca, niewydolność serca [57].

Zespół Brugadów

Zespół Brugadów to uwarunkowana genetycznie, arytmogenna choroba, występująca u osób bez nieprawi-

długości strukturalnych serca, 8-krotnie częściej dotyczy mężczyzn, zwłaszcza tych z I typem zmian w EKG oraz dodatnim wynikiem badania elektrofizjologicznego. Niekorzystne zdarzenia u mężczyzn są związane z wcześniejszymi objawami, u kobiet zaś — z wydłużeniem odstępu PQ [48].

Zespół wydłużonego QT

Wrodzony zespół wydłużonego QT (LQTS, *long QT syndrome*) należy do genetycznie uwarunkowanych komorowych zaburzeń rytmu serca. Cechą charakterystyczną jest wydłużenie odstępu QT w spoczynkowym EKG oraz występowanie polimorficznego częstoskurczu komorowego typu *torsade de pointes*, który może być przyczyną omdleń i nagłych zgonów sercowych u zdrowych młodych kobiet. Częstsze występowanie wydłużonego QT u kobiet niż u mężczyzn zostało po raz pierwszy opisane przez Hashibę i wsp. [58]. Różnice płciowe w ryzyku powikłań arytmicznych ujawniają się już poniżej 15. roku życia, kiedy to u chłopców występują częściej arytmie komorowe niż u dziewczynek. Po 15. roku życia zmniejsza się ryzyko u płci męskiej, natomiast u płci żeńskiej występuje podobny jego poziom jak w dzieciństwie. Częstość występowania powikłań arytmicznych u pacjentów z zespołem wydłużonego QT różni się w zależności od płci i wieku dla różnych form genetycznych zespołu [59]. Wydłużenie odstępu QTc u kobiet w porównaniu z mężczyznami usposabia do komorowych arytmii, zwłaszcza po amiodaronie, sotalolu, propafenonie, lecz także chinidynie, oraz antybiotykach, takich jak makrolidy, fluorochinolony, erytromycyna oraz lekach przeciwhistaminowych czy przeciwdepresyjnych. Powikłania arytmiczne (omdlenia, nagłe zatrzymanie krążenia, zgony sercowe) występują istotnie częściej u kobiet, zwłaszcza w LQT1 i LQT2, dlatego też płęć żeńska jest niezależnym czynnikiem ryzyka arytmii we wrodzonym LQTS [60, 61].

Nadkomorowe oraz komorowe arytmie mogą towarzyszyć wszystkim chorobom serca. Ich obecność powoduje określone objawy, zwiększa chorobowość, zwielokrotnia hospitalizacje, pogarsza jakość życia oraz rokowanie. Obecnie obowiązujące wytyczne najważniejszych towarzystw naukowych nie zalecają odmiennego postępowania w leczeniu arytmii nadkomorowych i komorowych u kobiet i mężczyzn. Skuteczność leków antyarytmicznych jest podobna u obu płci. Odmienne postępowanie jest jedynie zalecane w leczeniu kobiet w okresie ciąży i karmienia piersią, kiedy to należy zacho-

wać szczególną ostrożność ze względu na potencjalnie teratogeny wpływ leków na rozwój pre- i postnatalny.

Zaburzenia automatyzmu i przewodzenia

Zaburzenia automatyzmu i przewodzenia w sercu mogą występować na kilku poziomach. Może to być postać choroby węzła zatokowego, bloku przedsionkowo-komorowego lub bloku śródkomorowego. Do wystąpienia tych zaburzeń może prowadzić każda choroba serca z przewagą choroby niedokrwiennej lub idiopatycznego procesu zwyrodnieniowego prowadzącego do redukcji liczby komórek rozrusznikowych w węzle zatokowym. U kobiet częściej występuje choroba węzła zatokowego w porównaniu z zaburzeniami przewodnictwa przedsionkowo-komorowego i zespołem zatoki tętnicy szyjnej, które przeważają u płci męskiej.

Termin „zespół chorego węzła zatokowego” (SSS, *sick sinus syndrome*) po raz pierwszy wprowadził w 1968 roku Ferrer. Zespół ten rozpoznaje się w przypadku utrwalonych bradyarytmii. Może on wystąpić w każdym wieku, ale głównie obserwuje się go u starszych osób. Częściej dotyczy kobiet. Występuje z częstością 1/600 pacjentów kardiologicznych powyżej 65. roku życia. W jego skład wchodzi bradykardia zatokowa, zahamowania zatokowe oraz bloki zatokowo-predsionkowe. Jeżeli chorobie węzła towarzyszą napadowe częstoskurcze nadkomorowe, mówi się o zespole tachykardia-bradykardia [62–65].

Jedną z przyczyn zwiększonej częstości SSS u kobiet stanowią choroby układowe — jako przewlekłe choroby zapalne wywołują zmiany stwierdzone w sercu. Manifestują się one klinicznie nawet w 10–15% pacjentów. Występowanie zaburzeń przewodnictwa tłumaczy się czynnym zapaleniem mięśnia sercowego, jego zwłóknieniem lub zwyrodnieniem, obejmującym układ bodźcowo-przewodzący serca [66, 67]. Tak jak w chorobie węzła, bloki przedsionkowo-komorowe są wynikiem procesów zwyrodnieniowych. Nabyty blok przedsionkowo-komorowy może być powodowany przez leki, niedokrwienie, zawał serca czy zakażenie. Lokalizacja bloku i wynikające z niego zaburzenia przewodnictwa mają znaczenie rokownicze. Rokowanie w utrwalonych blokach przedsionkowo-komorowych II (typ I i II) i III stopnia może być niepomyślne [65].

Na pierwszym etapie oceny bradyarytmii należy się zastanowić nad jej potencjalną odwracalnością oraz przyczyną, która może za to odpowiadać. Dlatego też należy dążyć do optymalizacji leczenia choroby podstawowej (np. reperfuzja w niedokrwieniu) oraz wycofaniu

Tabela 1. Wskazania do stymulacji serca u pacjentów z uporczywą bradykardią (na podstawie [70])

Zalecenia	Klasa zaleceń	Poziom wiarygodności
Choroba węzła zatokowego		
Dwujamowy rozrusznik z zachowaniem spontanicznego przewodzenia przedsionkowo-komorowego jest wskazany w celu zmniejszenia ryzyka AF i udaru mózgu oraz unikania rozwoju zespołu stymulatorowego i w celu poprawy jakości życia	I	A (v. VVI) B (v. AAI)
U pacjentów z chronotropową niewydolnością serca, zwłaszcza u osób młodych i aktywnych fizycznie, należy rozważyć zastosowanie funkcji <i>rate-respone</i>	Ila	C
Nabyty blok AV		
U pacjentów z rytmem zatokowym, w celu zapobiegania rozwojowi zespołu stymulatorowego i poprawy jakości życia, należy w pierwszej kolejności promować dwujamowe rozruszniki, a nie jednojamową stymulację komorową	Ila	A
Utrwalone AF i blok AV		
Zaleca się stosowanie stymulacji komorowej z funkcją <i>rate-response</i>	I	C

AF (atrial fibrillation) — migotanie przedsionków; AV (atrioventricular) — przedsionkowo-komorowy

z terapii leków mogących odpowiadać za bradykardię. Niezwykle istotne jest także rozróżnienie bradykardii fizjologicznej spowodowanej czynnikami autonomicznymi lub wpływem treningu od jej formy nieprawidłowej, wymagającej stałej stymulacji. Po wykluczeniu wszystkich odwracalnych przyczyn bradykardii chorego kwalifikuje się do stałej stymulacji serca, biorąc pod uwagę jej nasilenie oraz towarzyszące objawy kliniczne pacjenta.

Brakuje dowodów, że stała stymulacja serca wydłuża przeżycie pacjentów z SSS, przyczynia się natomiast do zniesienia objawów lub ich redukcji oraz mniejszej liczby napadów AF. Natomiast blok przedsionkowo-komorowy może wymagać implantacji stymulatora w celu poprawy rokowania, a stymulacja może być wskazana także u bezobjawowych pacjentów. Na podstawie wyników randomizowanych badań w leczeniu inwazyjnym SSS stwierdzono przewagę stymulacji dwujamowej nad jednojamową. Wykazano także przewagę dwujamowej sekwencyjnej stymulacji z dwujamowym sterowaniem pod postacią hamowania lub wyzwiania własnymi pobudzeniami (DDD) i jednojamowej stymulacji przedsionkowej (AAI) nad stymulacją komorową VVI. U co najmniej 25 % pacjentów ze stymulacją VVI występuje zespół stymulatorowy [65, 68, 69]. Elektrofizjologiczne różnice między płciami nie mają jednak wpływu na zalecenia do implantacji stymulatora, które nie są zróżnicowane ze względu na płeć. Wskazania do stymulacji serca u pacjentów z utrzymującą się bradykardią przedstawiono w tabeli 1 [70].

PODSUMOWANIE

Odrębności zaburzeń rytmu serca u kobiet w porównaniu z mężczyznami dotyczą różnic w częstości występowania poszczególnych typów arytmii, ich tolerancji klinicznej oraz odmiennego oddziaływania na leki wydłużające odstęp QT. Ryzyko wystąpienia różnych arytmii zmienia się także w zależności od obecnego stanu hormonalnego. Występowaniu zaburzeń przewodzenia sprzyjają częstsze u kobiet choroby układowe odpowiedzialne za rozwijanie się zmian wstecznych w układzie bodźco-przewodzącym serca. „Kobięca arytmia” to częstoskurcz *torsade de pointes*, do którego usposabia wrodzony zespół wydłużonego odstępu QT, a fizjologicznie dłuższy odstęp QTc u płci żeńskiej prowokuje występowanie polekowego częstoskurczu komorowego. Leczenie zaburzeń rytmu i przewodzenia u kobiet nie różni się od ogólnie przyjętego sposobu postępowania. Wyjątek stanowią kobiety w ciąży, dla których powstały odrębne wytyczne postępowania.

PIŚMIENNICTWO

- Burke JH, Goldberger JJ, Ehlert FA, et al. Gender differences in heart rate before and after autonomic blockade: evidence against an intrinsic gender effect. *Am J Med.* 1996; 100(5): 537–543, indexed in Pubmed: [8644766](#).
- Taneja T, Mahnert BW, Passman R, et al. Effects of sex and age on electrocardiographic and cardiac electrophysiological properties in adults. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2001; 24(1): 16–21, indexed in Pubmed: [11227963](#).
- Volkman H, Schnerch B, Kühnert H. Diagnostic value of carotid sinus hypersensitivity. *Pacing Clin Electrophysiol.* 1990; 13(12 Pt 2): 2065–2070, indexed in Pubmed: [1704594](#).

4. Albert CM, Ruskin JN. Arrhythmias and the use of implantable cardioverter-defibrillator. In: Julina DG, Wenger NK, ed. Women and heart disease. Mosby, Martin Dunitz, London 1997: 363–373.
5. Ghani A, Maas AH, Delnoy PP, et al. Sex-based differences in cardiac arrhythmias, ICD utilisation and cardiac resynchronisation therapy. *Neth Heart J*. 2011; 19(1): 35–40, doi: [10.1007/s12471-010-0050-8](https://doi.org/10.1007/s12471-010-0050-8), indexed in Pubmed: [22020857](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22020857/).
6. Insulander P, Vallin H. Arrhythmias. In: Schenck-Gustafsson K, De-Cola PR, Pfaff DW, Pisetsky DS. ed. Handbook of clinical gender medicine. Karger, Basel 2012: 229–236.
7. Deneke T, Müller P, Lawo T, et al. Gender differences in onset of symptoms in AV nodal re-entrant and accessory pathway-mediated re-entrant tachycardia. *Herzschrittmacherther Elektrophysiol*. 2009; 20(1): 33–38, doi: [10.1007/s00399-009-0036-7](https://doi.org/10.1007/s00399-009-0036-7), indexed in Pubmed: [19421838](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19421838/).
8. Janion M, Janion-Sadowska A. Nadkomorowe i komorowe zaburzenia rytmu — skala problemu u kobiet. *Przegl Lek*. 2014; 71(3): 142–146.
9. Świątecka G, Kornacewicz-Jach Z. Zaburzenia rytmu serca. In: Świątecka G. ed. Choroby serca u kobiet. Via Medica, Gdańsk 2007: 503–523.
10. Biernacka EK. Genetycznie uwarunkowane zaburzenia rytmu serca a płeć. *Przegl Lek*. 2014; 71(3): 139–141.
11. Gowd BM, Thompson PD. Effect of female sex on cardiac arrhythmias. *Cardiol Rev*. 2012; 20(6): 297–303, doi: [10.1097/CRD.0b013e318259294b](https://doi.org/10.1097/CRD.0b013e318259294b), indexed in Pubmed: [22531673](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22531673/).
12. Moric-Janiszewska E, Głogowska-Ligus J, Paul-Samojedny M, et al. Age- and sex-dependent mRNA expression of KCNQ1 and HERG in patients with long QT syndrome type 1 and 2. *Arch Med Sci*. 2011; 7(6): 941–947, doi: [10.5114/aoms.2011.26604](https://doi.org/10.5114/aoms.2011.26604), indexed in Pubmed: [22328875](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22328875/).
13. Jiang C, Poole-Wilson PA, Sarrel PM, et al. Effect of 17 beta-oestradiol on contraction, Ca²⁺ current and intracellular free Ca²⁺ in guinea-pig isolated cardiac myocytes. *Br J Pharmacol*. 1992; 106(3): 739–745, indexed in Pubmed: [1504758](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1504758/).
14. Eckstein N, Nadler E, Barnea O, et al. Acute effects of 17 beta-estradiol on the rat heart. *Am J Obstet Gynecol*. 1994; 171(3): 844–848, indexed in Pubmed: [8092238](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8092238/).
15. Raddino R, Manca C, Poli E, et al. Effects of 17 beta-estradiol on the isolated rabbit heart. *Arch Int Pharmacodyn Ther*. 1986; 281(1): 57–65, indexed in Pubmed: [3092754](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3092754/).
16. Marni F, Wang Y, Morishima M, et al. 17 beta-estradiol modulates expression of low-voltage-activated Ca(V)3.2 T-type calcium channel via extracellularly regulated kinase pathway in cardiomyocytes. *Endocrinology*. 2009; 150(2): 879–888, doi: [10.1210/en.2008-0645](https://doi.org/10.1210/en.2008-0645), indexed in Pubmed: [18832095](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18832095/).
17. Rodriguez LM, de Chillou C, Schlöpfer J, et al. Age at onset and gender of patients with different types of supraventricular tachycardias. *Am J Cardiol*. 1992; 70(13): 1213–1215, indexed in Pubmed: [1414950](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1414950/).
18. Di Fusco SA, Palazzo S, Colivicchi F, et al. World Society of Arrhythmias. The influence of gender on heart rhythm disease. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2014; 37(5): 650–657, doi: [10.1111/pace.12369](https://doi.org/10.1111/pace.12369), indexed in Pubmed: [24527768](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24527768/).
19. Friberg L, Bergfeldt L. Atrial fibrillation prevalence revisited. *J Intern Med*. 2013; 274(5): 461–468, doi: [10.1111/joim.12114](https://doi.org/10.1111/joim.12114), indexed in Pubmed: [23879838](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23879838/).
20. Wilke T, Groth A, Mueller S, et al. Incidence and prevalence of atrial fibrillation: an analysis based on 8.3 million patients. *Europace*. 2013; 15(4): 486–493, doi: [10.1093/europace/eus333](https://doi.org/10.1093/europace/eus333), indexed in Pubmed: [23220354](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23220354/).
21. Zoni-Berisso M, Filippi A, Landolina M, et al. Frequency, patient characteristics, treatment strategies, and resource usage of atrial fibrillation (from the Italian Survey of Atrial Fibrillation Management [ISAF] study). *Am J Cardiol*. 2013; 111(5): 705–711, doi: [10.1016/j.amjcard.2012.11.026](https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2012.11.026), indexed in Pubmed: [23273528](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23273528/).
22. Piccini JP, Hammill BG, Sinner MF, et al. Incidence and prevalence of atrial fibrillation and associated mortality among Medicare beneficiaries, 1993–2007. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2012; 5(1): 85–93, doi: [10.1161/CIRCOUTCOMES.111.962688](https://doi.org/10.1161/CIRCOUTCOMES.111.962688), indexed in Pubmed: [22235070](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22235070/).
23. Stefansdottir H, Aspelund T, Gudnason V, et al. Trends in the incidence and prevalence of atrial fibrillation in Iceland and future projections. *Europace*. 2011; 13(8): 1110–1117, doi: [10.1093/europace/eur132](https://doi.org/10.1093/europace/eur132), indexed in Pubmed: [21551478](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21551478/).
24. Cowan C, Healicon R, Robson I, et al. The use of anticoagulants in the management of atrial fibrillation among general practices in England. *Heart*. 2013; 99(16): 1166–1172, doi: [10.1136/heartjnl-2012-303472](https://doi.org/10.1136/heartjnl-2012-303472), indexed in Pubmed: [23393083](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23393083/).
25. Chugh SS, Havmoeller R, Narayanan K, et al. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a Global Burden of Disease 2010 Study. *Circulation*. 2014; 129(8): 837–847, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005119](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005119), indexed in Pubmed: [24345399](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24345399/).
26. Gómez-Doblas JJ, Muñoz J, Martín JJ, et al. OFRECE study collaborators. Prevalence of atrial fibrillation in Spain. OFRECE study results. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2014; 67(4): 259–269, doi: [10.1016/j.rec.2013.07.014](https://doi.org/10.1016/j.rec.2013.07.014), indexed in Pubmed: [24774588](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24774588/).
27. Sałacki AJ, Wysokiński A. Pacjent z migotaniem przedsionków w praktyce lekarza rodzinnego. *Forum Med Rodz*. 2016; 10(3): 111–118.
28. Shen WK. Modification and ablation for inappropriate sinus tachycardia: current status. *Card Electrophysiol Rev*. 2002; 6(4): 349–355, indexed in Pubmed: [12438812](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12438812/).
29. Blomström-Lundqvist C, Scheinman MM, Aliot EM, et al. European Society of Cardiology Committee, NASPE-Heart Rhythm Society. ACC/AHA/ESC guidelines for the management of patients with supraventricular arrhythmias — executive summary. a report of the American college of cardiology/American heart association task force on practice guidelines and the European society of cardiology committee for practice guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients with Supraventricular Arrhythmias) developed in collaboration with NASPE — Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol*. 2003; 42(8): 1493–1531, indexed in Pubmed: [14563598](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14563598/).
30. Gluszek A, Kocoń S, Zuk K, et al. Episodes of atrial fibrillation and meteorological conditions. *Kardiol Pol*. 2008; 66(9): 958–63; discussion 964, indexed in Pubmed: [18924023](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18924023/).
31. Wattigney WA, Mensah GA, Croft JB. Increasing trends in hospitalization for atrial fibrillation in the United States, 1985 through 1999: implications for primary prevention. *Circulation*. 2003; 108(6): 711–716, doi: [10.1161/01.CIR.0000083722.42033.0A](https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000083722.42033.0A), indexed in Pubmed: [12885749](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12885749/).
32. Go AS, Hylek EM, Phillips KA. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implication for rhythm management and stroke prevention. The AnTicoagulation and Risk factors in Atrial fibrillation (ATRIA) study. *JAMA*. 2001; 285: 2370–2375.
33. Eurostat methodologies and working papers. Work session on demographic progressions. Lisbon, Portugal, April 28–30, 2010.
34. Murphy NF, Simpson CR, Jhund PS, et al. A national survey of the prevalence, incidence, primary care burden and treatment of atrial fibrillation in Scotland. *Heart*. 2007; 93(5): 606–612, doi: [10.1136/hrt.2006.107573](https://doi.org/10.1136/hrt.2006.107573), indexed in Pubmed: [17277353](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17277353/).
35. Zoni-Berisso M, Lercari F, Carazza T, et al. Epidemiology of atrial fibrillation: European perspective. *Clin Epidemiol*. 2014; 6: 213–220, doi: [10.2147/CLEPS47385](https://doi.org/10.2147/CLEPS47385), indexed in Pubmed: [24966695](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24966695/).
36. Nabauer M, Gerth A, Limbourg T, et al. The Registry of the German Competence NETWORK on Atrial Fibrillation: patient characteristics and initial management. *Europace*. 2009; 11(4): 423–434, doi: [10.1093/europace/eun369](https://doi.org/10.1093/europace/eun369), indexed in Pubmed: [19153087](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19153087/).
37. Di Pasquale G, Mathieu G, Maggioni AP, et al. ATA-AF Investigators. Current presentation and management of 7148 patients with atrial fibrillation in cardiology and internal medicine hospital centers: the

- ATA AF study. *Int J Cardiol.* 2013; 167(6): 2895–2903, doi: [10.1016/j.ijcard.2012.07.019](https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2012.07.019), indexed in Pubmed: [22884698](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22884698/).
38. Lévy S, Maarek M, Coumel P, et al. Characterization of different subsets of atrial fibrillation in general practice in France: the ALFA study. The College of French Cardiologists. *Circulation.* 1999; 99(23): 3028–3035, indexed in Pubmed: [10368121](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10368121/).
 39. Benjamin EJ, Levy D, Vaziri SM, et al. Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort. The Framingham Heart Study. *JAMA.* 1994; 271(11): 840–844, indexed in Pubmed: [8114238](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8114238/).
 40. Fang MC, Singer DE, Chang Y, et al. Gender differences in the risk of ischemic stroke and peripheral embolism in atrial fibrillation: the Anticoagulation and Risk factors In Atrial fibrillation (ATRIA) study. *Circulation.* 2005; 112(12): 1687–1691, doi: [10.1161/CIRCULATION-AHA.105.553438](https://doi.org/10.1161/CIRCULATION-AHA.105.553438), indexed in Pubmed: [16157766](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16157766/).
 41. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, et al. Guidelines for the management of atrial Fibrillation The Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2010; 31(19): 2369–2429, doi: [10.1093/eurheartj/ehq278](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehq278), indexed in Pubmed: [20802247](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20802247/).
 42. Camm AJ, Lip GYH, De Caterina R, et al. ESC Committee for Practice Guidelines-CPG, Document Reviewers, ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J.* 2012; 33(21): 2719–2747, doi: [10.1093/eurheartj/ehs253](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehs253), indexed in Pubmed: [22922413](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22922413/).
 43. Rienstra M, Van Veldhuisen DJ, Hagens VE, et al. RACE Investigators. Gender-related differences in rhythm control treatment in persistent atrial fibrillation: data of the Rate Control Versus Electrical Cardioversion (RACE) study. *J Am Coll Cardiol.* 2005; 46(7): 1298–1306, doi: [10.1016/j.jacc.2005.05.078](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2005.05.078), indexed in Pubmed: [16198847](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16198847/).
 44. Friberg J, Scharling H, Gadsbøll N, et al. Copenhagen City Heart Study. Comparison of the impact of atrial fibrillation on the risk of stroke and cardiovascular death in women versus men (The Copenhagen City Heart Study). *Am J Cardiol.* 2004; 94(7): 889–894, doi: [10.1016/j.amjcard.2004.06.023](https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2004.06.023), indexed in Pubmed: [15464671](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15464671/).
 45. Rosano GM, Leonardo F, Sarrel PM, et al. Cyclical variation in paroxysmal supraventricular tachycardia in women. *Lancet.* 1996; 347(9004): 786–788, indexed in Pubmed: [8622333](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8622333/).
 46. Myerburg R, Cox M, Interian A, et al. Cycling of inducibility of paroxysmal supraventricular tachycardia in women and its implications for timing of electrophysiologic procedures. *Am J Cardiol.* 1999; 83(7): 1049–1054, doi: [10.1016/s0002-9149\(99\)00013-2](https://doi.org/10.1016/s0002-9149(99)00013-2).
 47. Tada H, Oral H, Greenstein R, et al. Analysis of age of onset of accessory pathway-mediated tachycardia in men and women. *Am J Cardiol.* 2002; 89(4): 470–471, indexed in Pubmed: [11835934](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11835934/).
 48. Narasimha D, Curtis AB, Curtis AB, et al. Arrhythmias in women. *Clin Cardiol.* 2012; 35(3): 166–171, doi: [10.1002/clc.21975](https://doi.org/10.1002/clc.21975), indexed in Pubmed: [22389121](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22389121/).
 49. Burger AJ, Aronson D. Age and sex as determinants of ventricular arrhythmic events in patients with decompensated congestive heart failure. *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 2002; 7(3): 234–241, indexed in Pubmed: [12167185](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12167185/).
 50. Burger AJ, Horton DR, LeJemtel T. Effect of nesiritide (B-type natriuretic peptide) and dobutamine on ventricular arrhythmias in the treatment of patients with acutely decompensated congestive heart failure: the PRECEDENT study. *Am Heart J.* 2002 Dec; 144(6): 1102–8. 2002; 144(6): 1102–1108, doi: [10.1067/mhj.2002.125620](https://doi.org/10.1067/mhj.2002.125620), indexed in Pubmed: [12486437](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12486437/).
 51. Marchlinski FE, Deely MP, Zado ES. Sex-specific triggers for right ventricular outflow tract tachycardia. *Am Heart J.* 2000; 139(6): 1009–1013, doi: [10.1067/mhj.2000.106164](https://doi.org/10.1067/mhj.2000.106164), indexed in Pubmed: [10827381](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10827381/).
 52. Kannel WB, Wilson PW, D'Agostino RB, et al. Sudden coronary death in women. *Am Heart J.* 1998; 136(2): 205–212, doi: [10.1053/hj.1998.v136.90226](https://doi.org/10.1053/hj.1998.v136.90226), indexed in Pubmed: [9704680](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9704680/).
 53. Wigginton JG, Pepe PE, Bedolla JP, et al. Sex-related differences in the presentation and outcome of out-of-hospital cardiopulmonary arrest: a multiyear, prospective, population-based study. *Crit Care Med.* 2002; 30(4 Suppl): S131–S136, indexed in Pubmed: [11940787](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11940787/).
 54. Simmons A, Pimentel R, Lakkireddy D. Sudden cardiac death in women. *Rev Cardiovasc Med.* 2012; 13(1): e37–e42, indexed in Pubmed: [22565537](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22565537/).
 55. Myerburg RJ. Epidemiology of ventricular tachycardia/ventricular fibrillation and sudden cardiac death. *Pacing Clin Electrophysiol.* 1986; 9(6): 1334–1338, doi: [10.1111/j.1540-8159.1986.tb06719.x](https://doi.org/10.1111/j.1540-8159.1986.tb06719.x), indexed in Pubmed: [2432558](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2432558/).
 56. Kulbertus H. [Cardiac arrhythmias in women]. *Rev Med Liege.* 1999; 54(4): 251–254, indexed in Pubmed: [10389466](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10389466/).
 57. Deo R, Vittinghoff E, Lin F, et al. Risk factor and prediction modeling for sudden cardiac death in women with coronary artery disease. *Arch Intern Med.* 2011; 171(19): 1703–1709, doi: [10.1001/archinternmed.2011.328](https://doi.org/10.1001/archinternmed.2011.328), indexed in Pubmed: [21788534](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21788534/).
 58. Hashiba K. Hereditary QT prolongation syndrome in Japan: genetic analysis and pathological findings of the conducting system. *Jpn Circ J.* 1978; 42(10): 1133–1150, indexed in Pubmed: [731828](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/731828/).
 59. Locati EH, Zareba W, Moss AJ, et al. Age- and sex-related differences in clinical manifestations in patients with congenital long-QT syndrome: findings from the International LQTS Registry. *Circulation.* 1998; 97(22): 2237–2244, indexed in Pubmed: [9631873](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9631873/).
 60. Locati EH, Zareba W, Moss AJ, et al. Age- and sex-related differences in clinical manifestations in patients with congenital long-QT syndrome: findings from the International LQTS Registry. *Circulation.* 1998; 97(22): 2237–2244, indexed in Pubmed: [9631873](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9631873/).
 61. Goldenberg I, Zareba W, Moss AJ. Long QT Syndrome. *Curr Probl Cardiol.* 2008; 33(11): 629–694, doi: [10.1016/j.cpcardiol.2008.07.002](https://doi.org/10.1016/j.cpcardiol.2008.07.002), indexed in Pubmed: [18835466](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18835466/).
 62. Ferrer MI. The sick sinus syndrome in atrial disease. *JAMA.* 1968; 206(3): 645–646, indexed in Pubmed: [5695590](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/5695590/).
 63. Adán V, Crown LA. Diagnosis and treatment of sick sinus syndrome. *Am Fam Physician.* 2003; 67(8): 1725–1732, indexed in Pubmed: [12725451](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12725451/).
 64. Mangrum JM, DiMarco JP. The evaluation and management of bradycardia. *N Engl J Med.* 2000; 342(10): 703–709, doi: [10.1056/NEJM200003093421006](https://doi.org/10.1056/NEJM200003093421006), indexed in Pubmed: [10706901](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10706901/).
 65. Peregud-Pogorzelska M, Kornacewicz-Jach Z. Choroba węzła zatokowego, zaburzenia przewodzenia przedsionkowo-komorowego u kobiet- częstość występowania, postępowanie. *Przegl Lek.* 2014; 71(3): 169–171.
 66. Roman JS, Medina CO, Hernandez JG, et al. Complete auriculoventricular blockage in adult patients with systemic lupus erythematosus. Case series and review of the literature. *Reumatol Clin.* 2006; 2: 294–297.
 67. Femenía F, Arce M, Arrieta M. [Systemic sclerosis complicated with syncope and complete AV block]. *Medicina (B Aires).* 2010; 70(5): 442–444, indexed in Pubmed: [20920962](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20920962/).
 68. Alboni P, Menozzi C, Brignole M, et al. Effects of permanent pacemaker and oral theophylline in sick sinus syndrome the THEOPACE study: a randomized controlled trial. *Circulation.* 1997; 96(1): 260–266, indexed in Pubmed: [9236443](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9236443/).
 69. Kristensen L, Nielsen JC, Pedersen AK, et al. AV block and changes in pacing mode during long-term follow-up of 399 consecutive patients with sick sinus syndrome treated with an AAI/AAIR pacemaker. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2001; 24(3): 358–365, indexed in Pubmed: [11310306](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11310306/).
 70. Wytyczne ESC dotyczące stymulacji serca i terapii resynchronizującej w 2013 roku. *Kardiol Pol.* 2013; 71(Suppl V): 133–192, doi: [10.5603/kp.2013.0182](https://doi.org/10.5603/kp.2013.0182).