

# Zagrożenie nagłą śmiercią sercową u kobiet z chorobą niedokrwienną serca

## Risk of sudden cardiac death in women with ischaemic heart disease

Agnieszka Okraska-Bylica i Wiesława Piwowarska

Klinika Choroby Wieńcowej Instytutu Kardiologii Collegium Medicum  
Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie

### Abstract

*Sudden cardiac death (SCD) makes an important problem in women with coronary heart disease. SCD comprises about 30% of deaths in women with coronary heart disease. SCD is responsible for 17% of all cardiac events in women above 75 years of age. Mechanism of SCD in women has not been completely explained. There are papers indicating different mechanism of SCD in women and men. The aim of this paper was to systematically review available literature concerning SCD in women with ischaemic heart disease.*

*Pathogenesis of SCD in women, results of autopsy studies of female victims of SCD, reasons for less frequent SCD in women compared to men, interaction between presence of triggers of ventricular tachyarrhythmia and female sex hormones level and relationship between atherosclerosis risk factors and the risk of SCD were analyzed. The present guidelines on SCD of the European Society of Cardiology were also discussed. (Folia Cardiol. 2005; 12: 655–661)*

**sudden cardiac death, women**

### Wstęp

Choroby układu sercowo-naczyniowego są główną przyczyną zgonów i istotną przyczyną chorobowości u kobiet w Polsce. Według danych statystycznych 57,1% zgonów kobiet powyżej 25 rż. jest spowodowane chorobami serca i naczyń [1, 2]. Istotny problem kliniczny u kobiet z chorobą wieńcową (CAD, *coronary artery disease*) stanowi nagła śmierć sercowa (SCD, *sudden cardiac death*) [3]. Przyczyną 30% zgonów w grupie kobiet z CAD jest nagła śmierć sercowa [3]. U kobiet powyżej 75 rż. SCD stanowi 17% wszystkich incydentów sercowych [3].

### Patogeneza nagłej śmierci sercowej u kobiet

Patogeneza SCD u kobiet jest bardziej złożona niż u mężczyzn — 63% nagłych zgonów u kobiet wystąpiło bez wcześniejszej jawnej klinicznie CAD w porównaniu z 44% SCD u mężczyzn [3]. W grupie pacjentów skutecznie zreanimowanych po zatrzymaniu krążenia na podstawie badania koronarograficznego CAD stwierdzono u 78% mężczyzn i u 45% kobiet [4]. Ponadto u 10% kobiet (w porównaniu z 3% mężczyzn) nie wykryto żadnych strukturalnych zaburzeń serca [4]. Zmiany miażdżycowe w tętnicach wieńcowych były równocześnie najczęstszym schorzeniem stwierdzanym w badaniu anatomopatologicznym u kobiet zmarłych w mechanizmie SCD, a także u kobiet zreanimowanych po incydencie nagłego zatrzymania krążenia [4–6].

Obecność jawnej klinicznie choroby wieńcowej była niezależnym czynnikiem ryzyka SCD u kobiet

Adres do korespondencji: Dr med. Agnieszka Okraska-Bylica  
Klinika Choroby Wieńcowej IK CMUJ  
ul. Prądnicka 80, 31–202 Kraków  
tel./faks (0 12) 633 67 44, e-mail: agnieszkaokraska@interia.pl  
Nadesłano: 28.12.2004 r. Przyjęto do druku: 19.05.2005 r.

w badaniu *Framingham* [3], a współistnienie choroby wieńcowej i uszkodzonej lewej komory serca (tętniak lewej komory) było jedynym niezależnym czynnikiem ryzyka SCD u kobiet zreanimowanych po incydencie nagłego zatrzymania krążenia [4]. Przebyty zawał serca był ważnym czynnikiem ryzyka SCD u kobiet w badaniu *Nurses' Health Study*, zwiększającym ryzyko względne nagłego zgonu ponad 4-krotnie [7].

### **Podłoże anatomiczne nagłej śmierci sercowej u kobiet**

U osób z CAD i SCD w badaniu anatomopatologicznym stwierdzano stabilną blaszkę miażdżycową, niestabilną blaszkę miażdżycową z przyściennym zakrzepem (w tym u ok. 20% chorych zakrzepy powodujące całkowite zamknięcie naczynia i ostry zawał serca), bliznę po przebyłym zawale serca i przerost lewej komory [8]. Burke i wsp. [9] na podstawie badania autopsyjnego przeanalizowali zmiany histologiczne u kobiet zmarłych w mechanizmie nagłej śmierci sercowej. Autorzy stwierdzili u połowy badanych kobiet niestabilną blaszkę miażdżycową i przyścienny zakrzep, u 35% pacjentek stabilne blaszki miażdżycowe i przebyty zawał serca, a u 15% kobiet stabilne blaszki miażdżycowe bez przebytego zawału serca [9]. Histologiczne cechy ostrego zawału serca zanotowano u 23,5% badanych kobiet [9]. Wyniki uzyskane u kobiet nie różniły się istotnie od wyników badań autopsyjnych przeprowadzonych przez tych samych autorów u mężczyzn zmarłych w mechanizmie SCD, z wyjątkiem rzadszego występowania cech histologicznych ostrego zawału serca u mężczyzn (10,6%) [10]. Burke i wsp. [11] przeanalizowali wpływ menopauzy na morfologię blaszek miażdżycowych w tętnicach wieńcowych u kobiet. U pacjentek przed menopauzą stwierdzono mniejszą liczbę niestabilnych blaszek miażdżycowych, blaszek miażdżycowych z dużym rdzeniem lipidowym, grubszą warstwę zewnętrzną tkanki łącznej i mniejszą liczbę pękniętych blaszek miażdżycowych w porównaniu z kobietami po menopauzie [11]. Autorzy uznali, że różnice w obrazie morfologicznym blaszek miażdżycowych u kobiet przed menopauzą i po niej wynikały z przeciwzapalnego i stabilizującego blaszki miażdżycowe wpływu estradiolu [11].

### **Mechanizm nagłej śmierci sercowej u kobiet**

Dotychczas nie wyjaśniono w pełni mechanizmu SCD u kobiet. Niektóre doniesienia wskazują

na odmienny mechanizm SCD u kobiet niż u mężczyzn. Na podstawie analizy pozaszpitalnych epizodów zatrzymania krążenia stwierdzono istotnie rzadsze występowanie migotania komór u kobiet we wszystkich grupach wiekowych (25% kobiet *vs.* 45% mężczyzn) i mniejszą skuteczność reanimacji po zatrzymaniu krążenia (11% kobiet *vs.* 15% mężczyzn) [12]. W dużym badaniu prospektywnym (*Nurses' Health Study*) odsetek nagłych zgonów w mechanizmie tachyarytmii komorowej u kobiet wynosił 88% [7].

### **Zagrożenie nagłą śmiercią sercową u kobiet w porównaniu z mężczyznami**

Występowanie SCD u kobiet jest kilkakrotnie rzadsze niż u mężczyzn. W badaniach *Framingham* stwierdzono 4-krotnie rzadsze występowanie SCD u kobiet w porównaniu z mężczyznami we wszystkich grupach wiekowych [3]. Wyniki badań przeprowadzonych w Polsce wskazują, że SCD występowała 3-krotnie częściej u mężczyzn niż u kobiet [13]. Udokumentowano mniejszy odsetek nagłych zgonów spośród wszystkich zgonów z powodu CAD u kobiet w porównaniu z mężczyznami (odpowiednio: 32% i 45%), jak również mniejsze ryzyko SCD u kobiet z czynnikami ryzyka SCD niż u mężczyzn [3]. Jednocześnie nie stwierdzono różnic w śmiertelności (w tym SCD) i w częstości nawrotów tachyarytmii komorowej u kobiet i mężczyzn zreanimowanych po zatrzymaniu krążenia [4, 12]. Powyższe parametry nie różniły się również znamienne w 2-letniej obserwacji między kobietami i mężczyznami, u których implantowano kardiowerter-defibrylator z powodu zagrażających życiu komorowych zaburzeń rytmu [14].

### **Czynniki ochronne zależne od płci**

Vaitkus i wsp. [15] oceniali różnice w wynikach programowanej stymulacji komór u kobiet i mężczyzn z CAD skutecznie zreanimowanych po zatrzymaniu krążenia, dobranych pod względem cech klinicznych (przebytego zawału serca, frakcji wyrzutowej lewej komory i zaawansowania miażdżycy w tętnicach wieńcowych). U kobiet podczas programowanej stymulacji istotnie rzadziej stwierdzano częstoskurcz komorowy i/lub migotanie komór w porównaniu z mężczyznami [15]. Trwają badania nad zależnymi od płci tzw. czynnikami ochronnymi, które mogą się wiązać z czynnością układu autonomicznego serca. Wyniki badań nad zmiennością rytmu zatokowego (HRV, *heart rate variability*) wskazują na mniejszą moc sygnału w zakresie

niskich częstotliwości u kobiet niż u mężczyzn, co odzwierciedla mniejszą aktywność sympatycznego układu nerwowego [16–18]. Airaksinen i wsp. [19] na podstawie analizy HRV stwierdzili u kobiet względną przewagę układu przywspółczulnego oraz tendencję do rzadszego występowania pobudzeń komorowych w niedokrwieniu i reperfuzji podczas okluzji tętnicy wieńcowej w czasie plastyki tętnic wieńcowych. Jednocześnie nadmierna aktywność układu parasympatycznego może prowadzić do bradyarytmii lub asystolii i niestabilności hemodynamicznej [20, 21], co może tłumaczyć częstsze występowanie zatrzymania krążenia w tym mechanizmie u kobiet niż u mężczyzn [12, 21]. Innym wytłumaczeniem różnic w występowaniu SCD u kobiet i mężczyzn może być odmienna szybkość i jednorodność repolaryzacji. Kobiety charakteryzują się dłuższym odstępem QTc oraz mniejszą jego dyspersją [22–24].

### Wpływ estradiolu na autonomiczny układ nerwowy kobiet

W ostatnich latach opublikowano doniesienia oceniające aktywność układu autonomicznego w zależności od stężenia żeńskich hormonów płciowych. W badaniach eksperymentalnych potwierdzono obecność receptorów estrogenowych w ośrodkowym układzie nerwowym w jądrach autonomicznego układu nerwowego oraz w obwodowych zakończeniach nerwowych [20]. Estrogeny zwiększają syntezę i uwalnianie acetylocholinę na wszystkich poziomach autonomicznego układu nerwowego, przyczyniając się do względnej przewagi układu parasympatycznego u kobiet [20]. Stwierdzono ponadto, że aktywność układu współczulnego serca oceniana na podstawie analizy zmienności rytmu serca zależy od stężenia estrogenów i zwiększa się w fazie lutealnej cyklu [25, 26]. Obserwowano także wpływ fazy cyklu menstruacyjnego na wynik elektrokardiograficznej próby wysiłkowej u zdrowych kobiet. Falszywie dodatni wynik próby wysiłkowej stwierdzano częściej w fazie menstruacyjnej i przedowulacyjnej cyklu [27]. Związek między stężeniem żeńskich hormonów płciowych a aktywnością autonomicznego układu nerwowego potwierdzili Davidson i wsp. [28], którzy wykazali wyższe stężenie noradrenaliny w surowicy krwi w fazie lutealnej cyklu menstruacyjnego u kobiet. Badania eksperymentalne przeprowadzone u zwierząt potwierdziły udział estrogenów w hamowaniu wydzielania noradrenaliny w układzie współczulnym [29–31]. Stwierdzono także zależność między aktywnością układu współczulnego a wiekiem [32]. U osób po-

nizej 50 rż. aktywność sympatycznego układu nerwowego badana w zakończeniach nerwowych mięśni była istotnie większa u mężczyzn niż u kobiet, natomiast u osób starszych nie obserwowano różnic pomiędzy płciami [32]. Podobne wnioski sformułowano na podstawie analizy zmienności rytmu zatokowego. U młodych kobiet obserwowano większą moc sygnału o wysokiej częstotliwości (HF, *high frequency*), natomiast u młodych mężczyzn występowała wyższa moc sygnału o niskiej częstotliwości (LF, *low frequency*) [33]. U osób powyżej 55 rż. nie stwierdzano różnic w zakresie parametrów analizy częstotliwościowej HRV między kobietami i mężczyznami [33].

### Wpływ estradiolu na układ sercowo-naczyniowy kobiet

Większość epizodów SCD u kobiet przypada na okres pomenopauzalny [3]. Fakt ten może się wiązać z brakiem ochronnego wpływu estrogenów endogennych na układ sercowo-naczyniowy kobiet. Estrogeny, wiążąc się z receptorem błonowym (efekt niegenomowy), stymulują natychmiastowe uwalnianie tlenu azotu z komórek śródbłonna naczyń, powodując rozszerzanie naczyń krwionośnych [34]. Ponadto estrogeny zamykają kanały wapniowe typu L [35] i otwierają kanały potasowe w komórkach mięśni gładkich naczyń [17], co również powoduje wazodylatację. Wiążąc się z receptorem jądrowym (efekt genomowy), estrogeny powodują zwiększenie syntezy tlenu azotu i prostacykliny oraz zwiększają ekspresję genu dla przedsionkowego czynnika natriuretycznego (ANP, *atrial natriuretic peptide*) [36]. Ponadto zwiększają ilość receptorów dla lipoprotein o niskiej gęstości (LDL, *low density lipoprotein*), powodują wzrost stężenia lipoprotein o dużej gęstości (HDL, *high density lipoprotein*) i obniżenie stężenia lipoproteiny(a) [37]. Estrogeny zmniejszają stężenie fibrynogenu i stymulują proces fibrylizacji (m.in. obniżając stężenie inhibitora aktywatora plazminogenu — PAI-1) [38]. Wykazują także działanie antyoksydacyjne, poprawiają czynność śródbłonna naczyń (m.in. zwiększając rozkurcz naczyń w odpowiedzi na zwiększony przepływ krwi) i przyspieszają regenerację komórek śródbłonna po mechanicznym uszkodzeniu [38]. Ponadto estrogeny hamują proliferację mięśni gładkich naczyń krwionośnych i apoptozę komórek śródbłonna [39].

Na podstawie badań autopsyjnych wykazano odmienne podłoże anatomiczne SCD u kobiet z chorobą wieńcową przed menopauzą i po niej [11]. U kobiet przed menopauzą zakrzep rzadziej wiązał

się z pęknięciem blaszki miażdżycowej, a całkowita liczba blaszek ocenionych jako podatne na pęknięcie (niestabilnych) była istotnie mniejsza [11]. Według autorów różnice morfologiczne między blaszkami miażdżycowymi zmarłych nagle kobiet w okresie przed- i pomenopauzalnym mogą się wiązać z przeciwnym i stabilizującym wpływem endogennych estrogenów na blaszki miażdżycowe u młodych kobiet [11]. Hipotezę tę potwierdzili Losordo i wsp., którzy udokumentowali zależność między obecnością blaszek miażdżycowych a ekspresją receptorów estrogenowych w tętnicach wieńcowych kobiet miesiączkujących [40]. W zmienionych miażdżycowo tętnicach wieńcowych kobiet zmarłych z powodu CAD istotnie rzadziej wykazywano obecność receptorów estrogenowych w porównaniu z ekspresją receptorów estrogenowych w prawidłowych tętnicach wieńcowych kobiet zmarłych z przyczyn pozasercowych [40]. Ponadto wykazano, że kobiety przed menopauzą z CAD charakteryzują się niższym stężeniem estradiolu w porównaniu ze zdrowymi kobietami [41, 42].

### Czynniki ryzyka nagłej śmierci sercowej u kobiet

Czynniki ryzyka SCD są takie same u mężczyzn i u kobiet z chorobą niedokrwienną serca (tab. 1). Zgodnie z aktualnymi wytycznymi Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego za czynniki istotnie zwiększające ryzyko SCD (poziom rekomendacji I i IIa) uznaje się upośledzenie kurczliwości lewej komory (frakcja wyrzutowa lewej komory < 40%), powiększenie lewej komory (zwiększona objętość końcoworozkurczowa lewej komory), obecność nasilonych komorowych zaburzeń rytmu, tj. występowanie powyżej 10 przedwczesnych pobudzeń komorowych na godzinę i/lub pary tych pobudzeń powy-

żej 10 na dobę oraz/lub występowanie nieutralnych częstoskurczów komorowych [43]. Ponadto do czynników tych zalicza się obniżoną zmienność rytmu zatokowego [odchylenie standardowe od średniej ze wszystkich odstępów RR rytmu zatokowego w czasie 24-godzinnej rejestracji elektrokardiogramu (SDNN) < 70 ms] i szybką spoczynkową częstość rytmu zatokowego [43].

Frację wyrzutową lewej komory uznaje się za najważniejszy czynnik ryzyka zgonu, a w szczególności SCD u pacjentów z chorobą wieńcową [43]. W metaanalizie wyników badań oceniających ryzyko zgonu u chorych po przebytym zawale serca stwierdzono, że frakcja wyrzutowa była niezależnym czynnikiem ryzyka nagłej śmierci sercowej [44]. Wzrost frakcji wyrzutowej o 10% wiązał się ze zmniejszeniem ryzyka SCD o ok. 40% [44]. W innych badaniach prospektywnych stwierdzono związek między frakcją wyrzutową lewej komory a SCD u chorych ze stabilną dławicą piersiową i w populacji ogólnej [45].

W ocenie zagrożenia SCD istotnym czynnikiem jest zwiększona objętość końcoworozkurczowa lewej komory [43, 46–48]. Wykazano, że powiększenie lewej komory wiąże się z niestabilnością elektryczną mięśnia sercowego [46]. Gaudron i wsp. [46] stwierdzili istotną korelację między wskaźnikiem masy lewej komory a nasileniem komorowych zaburzeń rytmu według Lowna i czasem trwania odstępu QTc.

Wyniki wielu badań wskazują, że nasilone komorowe zaburzenia rytmu są istotnym niezależnym czynnikiem ryzyka SCD, zwłaszcza u chorych po przebytym zawale serca [49–51]. Jednocześnie powszechne stosowanie leków  $\beta$ -adrenolitycznych u osób po przebytym zawale serca powoduje zmniejszenie częstości występowania złożonych komorowych zaburzeń rytmu, a przez to obniżenie ich wartości prognostycznej [43, 52–54]. Zgodnie z obowiązującymi wytycznymi Europejskiego Towarzystwa

**Tabela 1.** Ocena ryzyka nagłej śmierci sercowej u chorych po zawale serca [53]

**Table 1.** Risk stratification for sudden cardiac death in patients with myocardial infarction in the history [53]

Klasa I	Klasa IIa	Klasa IIb
Dane demograficzne	Ektopia komorowa	Późne potencjały komorowe
Fracja wyrzutowa lewej komory	Nieutralony częstoskurcz komorowy	Programowana stymulacja komór
Zmienność rytmu serca lub wrażliwość baroreceptorów	Spoczynkowa częstość rytmu serca	Naprzemiennosc załamka T
Objętość lewej komory		Turbulencja rytmu serca
		Drożność tętnicy odpowiedzialnej za zawał

Klasa I — stany, dla których istnieją dowody, że dana procedura jest użyteczna; klasa II — dowody wskazujące na użyteczność i skuteczność procedury są sprzeczne; klasa IIa — większość danych wskazuje na skuteczność procedury; klasa IIb — użyteczność lub skuteczność procedury nie jest dobrze udowodniona

Kardiologicznego nasilone, komorowe zaburzenia rytmu pozostają ważnym, niezależnym czynnikiem ryzyka SCD, ale dla zwiększenia ich wartości rokowniczej jest wskazana łączna analiza obecności komorowych zaburzeń rytmu i innych uznanych czynników ryzyka nagłej śmierci sercowej [43].

Obniżona zmienność rytmu serca, oceniana na podstawie wartości odchylenia standardowego czasów trwania wszystkich odstępów NN w badanym okresie, zazwyczaj w ciągu doby (SDNN, *standard deviation of NN*), jest czynnikiem prognostycznym nagłych zgonów z powodu zaburzeń rytmu serca [55, 56]. W dużym badaniu prospektywnym ATRAMI (*Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction*) wykazano, że obniżona HRV u chorych po przebytych zawale serca jest niezależnym czynnikiem ryzyka nagłego zgonu (ryzyko względne: 3,2) [57].

Szybka spoczynkowa częstość rytmu serca jest niezależnym czynnikiem ryzyka SCD [43, 58, 59]. Patomechanizmu tej zależności jak dotąd nie wyjaśniono [43]. Uwzględnia się zwiększoną aktywność współczulnego układu nerwowego [59, 60] lub obniżoną aktywność układu przywspółczulnego [43], a także mniej aktywny tryb życia i mniejszą sprawność fizyczną [23]. Wykazano, że szybka spoczyn-

kowa częstość rytmu serca towarzyszy występowaniu licznych czynników ryzyka miażdżycy (insulinooporność, zaburzenia gospodarki lipidowej, otyłość, nadciśnienie tętnicze) [58]. Ponadto w badaniach eksperymentalnych przeprowadzonych u zwierząt wykazano, że tachykardia bezpośrednio aterogennie wpływa na ścianę tętnic poprzez zwiększenie napięcia ścian naczyń [59]. Tachykardia powoduje wzrost pojemności minutowej serca, a długotrwałe zwiększenie obciążenia serca może prowadzić do zaburzeń strukturalnych miokardium i sprzyjać występowaniu zaburzeń rytmu [58].

## Podsumowanie

Zwraca uwagę złożony i zróżnicowany patomechanizm SCD u kobiet. W stratyfikacji ryzyka SCD u kobiet należy uwzględnić — poza typowymi czynnikami ryzyka — również zależne od płci czynniki ochronne związane ze stanem hormonalnym i równowagą autonomicznego układu nerwowego. Wyodrębnienie grupy zwiększonego ryzyka SCD w celu ścisłej kontroli i leczenia może przyczynić się do zmniejszenia narastającego problemu SCD u kobiet, związanego z wydłużaniem życia społeczeństwa.

## Streszczenie

*Nagła śmierć sercowa (SCD) stanowi istotny problem kliniczny u kobiet z chorobą wieńcową (CAD). Przyczyną ok. 30% zgonów w grupie kobiet z CAD jest nagła śmierć sercowa. U kobiet powyżej 75 rż. SCD stanowi 17% wszystkich incydentów sercowych. Dotychczas w pełni nie wyjaśniono mechanizmu SCD u kobiet. Niektóre doniesienia wskazują na odmienny mechanizm SCD u kobiet w porównaniu z mężczyznami. Celem pracy był systematyczny przegląd dostępnego piśmiennictwa dotyczącego nagłej śmierci sercowej u kobiet z chorobą niedokrwinną serca.*

*Analizowano patogenezę SCD u kobiet, wyniki badań anatomopatologicznych kobiet zmarłych w mechanizmie SCD, przyczyny rzadszego występowania SCD u kobiet w porównaniu z mężczyznami, związek czynników wyzwalających tachyarytmię komorową ze stężeniem żeńskich hormonów płciowych i korelację SCD z występowaniem czynników ryzyka miażdżycy u kobiet. Omówiono także aktualne zalecenia Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego dotyczące czynników ryzyka nagłej śmierci sercowej. (Folia Cardiol. 2005; 12: 655–661)*

**nagła śmierć sercowa, kobiety**

## Piśmiennictwo

1. Broda G. Epidemiologia chorób układu krążenia u kobiet. *Kardiolog. Pol.* 2000; 52 (supl. III): III-6–III-9.
2. Świątecka G., Kubica J., Reczuch K. Choroba niedokrwienności serca. W: Świątecka G. red. *Choroby serca u kobiet*. Via Medica, Gdańsk 2000.

3. Kannel W.B., Wilson P.W., D'Agostino R.B., Cobb J. Sudden coronary death in women. *Am. Heart J.* 1998; 136: 205–212.
4. Albert C.M., McGovern B.A., Newell J.B., Ruskin J.N. Sex differences in cardiac arrest survivors. *Circulation* 1996; 93: 1170–1176.
5. Davies M.J. Anatomic features in victims of sudden coronary death. *Coronary artery pathology. Circulation* 1992; 85 (supl. I): I-19–I-24.
6. Mosca L., Manson J.E., Sutherland S.E., Langer R.D., Manolio T., Barrett-Connor E. Cardiovascular disease in women. A statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation* 1997; 96: 2468–2482.
7. Albert C.M., Chae C.U., Grodstein F. i wsp. Prospective study of sudden cardiac death among women in the United States. *Circulation* 2003; 107: 2096–2101.
8. Myerburg R.J., Kessler K.M., Castellanos A. Sudden cardiac death. Structure, function, and time-dependence of risk. *Circulation* 1992; 85 (supl. I): I-2–I-10.
9. Burke A.P., Farb A., Malcom G.T., Liang Y., Smialek J., Virmani R. Effect of risk factors on the mechanism of acute thrombosis and sudden coronary death in women. *Circulation* 1998; 97: 2110–2116.
10. Burke A.P., Farb A., Malcom G.T., Liang Y., Smialek J., Virmani R. Coronary risk factors and plaque morphology in men with coronary disease who died suddenly. *N. Engl. J. Med.* 1997; 336: 1276–1282.
11. Burke A.P., Farb A., Malcom G., Virmani R. Effect of menopause on plaque morphologic characteristics in coronary atherosclerosis. *Am. Heart J.* 2001; 141 (supl. 2): S-58–S-62.
12. Kim C., Fahrenbruch C.E., Cobb L.A., Eisenberg M.S. Out-of-hospital cardiac arrest in men and women. *Circulation* 2001; 104: 2699–2703.
13. Rywik S., Broda G., Jasiński B. Nagły zgon. Polski problem? *Kardiolog. Pol.* 1996; 45: 224–234.
14. Kudenchuk P.J., Bardy G.H., Poole J.E. i wsp. Malignant sustained ventricular tachyarrhythmias in women: characteristics and outcome of treatment with an implantable cardioverter defibrillator. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 1997; 8: 2–10.
15. Vaitkus P.T., Kindwall E., Miller J.M., Marchlinski F.E., Buxton E., Josephson M.E. Influence of gender on inducibility of ventricular arrhythmias in survivors of cardiac arrest with coronary artery disease. *Am. J. Cardiol.* 1991; 67: 537–539.
16. Huikuri H.V., Pikkujamsa S.M., Airaksinen K.E. i wsp. Sex-related differences in autonomic modulation of heart rate in middle-aged subjects. *Circulation* 1996; 94: 122–125.
17. Liao D., Barnes R.W., Chambless L.E., Simpson R.J., Sorlie P., Heiss G. Age, race, and sex differences in autonomic cardiac function measured by spectral analysis of heart rate variability — the ARIC study. *Am. J. Cardiol.* 1995; 76: 906–912.
18. Ramaekers D., Ector H., Aubert A.E., Rubens A., Van de Werf F. Heart rate variability and heart rate in healthy volunteers. *Eur. Heart J.* 1998; 19: 1334–1341.
19. Airaksinen K.E., Ikaheimo M.J., Linnaluoto M., Tahvanainen K.U.O., Huikuri H.V. Gender difference in autonomic and hemodynamic reactions to abrupt coronary occlusion. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1998; 31: 301–306.
20. Dart A., Du X.J., Kingwell B.A. Gender, sex hormones and autonomic nervous control of the cardiovascular system. *Cardiovasc. Res.* 2002; 53: 678–687.
21. Ellis S.G., Roubin G.S., King III S.B. i wsp. In-hospital cardiac mortality after acute closure after coronary angioplasty: analysis of risk factors from 8.207 procedures. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1988; 11: 211–216.
22. Higham P.D., Furniss S.S., Campbell R.W.F. QT dispersion and components of the QT interval in ischaemia and infarction. *Br. Heart J.* 1995; 73: 32–36.
23. Larsen J.A., Kadish A.H. Effects of gender on cardiac arrhythmias. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 1998; 9: 655–664.
24. Wolbrette D., Patel H. Arrhythmias and women. *Curr. Opin. Cardiol.* 1999; 14: 36–43.
25. Rosano G.M., Leonardo F., Sarrel P.M., Beale C.M., Deluca F., Collins P. Cyclical variation in paroxysmal supraventricular tachycardia in women. *Lancet* 1996; 347: 786–788.
26. Sato N., Miyake S., Akatsu J., Kumashiro M. Power spectral analysis of heart rate variability in healthy young women during the normal menstrual cycle. *Psychosom. Med.* 1995; 57: 331–335.
27. Clark P.I., Glasser S.P., Lyman G.H., Krug-Fite J., Root A. Relation of results of exercise stress tests in young women to phases of the menstrual cycle. *Am. J. Cardiol.* 1988; 61: 197–199.
28. Davidson L., Rouse I.L., Vandongen R. i wsp. Plasma noradrenaline and its relationship to plasma oestradiol in normal women during the menstrual cycle. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 1985; 12: 489–493.
29. Du X.J., Dart A.M., Riemersma R.A. Sex difference in the parasympathetic nerve control of rat heart. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 1994; 21: 485–493.
30. Du X.J., Dart A.M., Riemersma R.A., Oliver M.F. Sex difference in presynaptic adrenergic inhibition of norepinephrine release during normoxia and ischaemia in the rat heart. *Circ. Res.* 1991; 68: 827–835.
31. Hamlet M.A., Rorie D.K., Tyce G.M. i wsp. Effects of estradiol on release and disposition of norepinephrine from nerve endings. *Am. J. Physiol.* 1980; 239: H450–H456.
32. Matsukawa T., Sugiyama Y., Watanabe T., Kobayashi F., Mano T. Gender difference in age-related changes in muscle sympathetic nerve activity in healthy subjects. *Am. J. Physiol.* 1998; 275: R-1600–R-1604.
33. Kuo T.B., Lin T., Yang C.C., Li C.L., Chen C.F., Chou P. Effect of aging on gender differences in neural control of heart rate. *Am. J. Physiol.* 1999; 277: H-2233–H-2239.
34. Skafar D.F., Xu R., Morales J., Ram J., Sowers J.R. Female sex hormones and cardiovascular disease in women. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1997; 82: 3913–3918.

35. Collins P., Rosano G.M., Jiang C., Lindsay D., Sarrel P.M., Poole-Wilson P.A. Hypothesis: cardiovascular protection by oestrogen — a calcium antagonist effect? *Lancet* 1993; 341: 1264–1265.
36. Babiker F.A., De Windt L.J., van Eickels M., Grohe C., Meyer R., Doevendans P.A. Estrogenic hormone action in the heart: regulatory network and function. *Cardiovasc. Res.* 2002; 53: 709–719.
37. Roeters van Lennep J.E., Westerveld H.T., Erkelens D.W., van der Wall E.E. Risk factors for coronary heart disease: implications of gender. *Cardiovasc. Res.* 2002; 53: 538–549.
38. Rossouw J.E. Hormones, genetic factors, and gender differences in cardiovascular disease. *Cardiovasc. Res.* 2002; 53: 550–557.
39. Spiridopoulos I., Sullivan A.B., Kearney M., Isner J.M., Losordo D.W. Estrogen-receptor-mediated inhibition of human endothelial cell apoptosis. Estradiol as a survival factor. *Circulation* 1997; 95: 1505–1514.
40. Losordo D.W., Kearney M., Kim E.A., Jekanowski J., Isner J.M. Variable expression of the estrogen receptor in normal and atherosclerotic coronary arteries of premenopausal women. *Circulation* 1994; 89: 1501–1510.
41. Kłóś J., Ceremużyński L., Herbaczyńska-Cedro K. Obniżony poziom hormonów płciowych u kobiet z chorobą niedokrwienną serca przed menopauzą. Wpływ palenia papierosów. *Kardiol. Pol.* 2001; 55: 305–307.
42. Merz C.N.B., Johnson B.D., Sharaf B.L. i wsp. Hypoestrogenemia of hypothalamic origin and coronary artery disease in premenopausal women: a report from the NHLBI — sponsored WISE study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2003; 41: 413–419.
43. Priori S.G., Aliot E., Blomstrom-Lundqvist C. i wsp. Task Force on Sudden Cardiac Death, European Society of Cardiology. *Europace* 2002; 4: 3–18.
44. Yap Y., Duong T., Bland M. i wsp. Left ventricular ejection fraction in the thrombolytic era remains a powerful predictor of long-term but not short-term all-cause, cardiac, and arrhythmic mortality after myocardial infarction — a secondary meta-analysis of 2828 patients. *Heart* 2000; 83: 55–64.
45. Devereux R.B., Roman M.J., Palmieri V. i wsp. Prognostic implication of ejection fraction from linear echocardiographic dimensions: the Strong Heart Study. *Am. Heart. J.* 2003; 146: 527–534.
46. Gaudron P., Kugler I., Hu K., Bauer W., Eilles C., Ertl G. Time course of cardiac structural, functional and electrical changes in asymptomatic patients after myocardial infarction: their inter-relation and prognostic impact. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2001; 38: 33–40.
47. Nicolosi G.L., Latini R., Marino P. i wsp. The prognostic value of pre-discharge quantitative two-dimensional echocardiography measurements and the effects of early lisinopril treatment on left ventricular structure and function after acute myocardial infarction in the GISSI-3 Trial. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico. *Eur. Heart J.* 1996; 17: 1646–1656.
48. White H.D., Norris R.M., Brown M.A. i wsp. Left ventricular end-systolic volume as the major determinant of survival after recovery from myocardial infarction. *Circulation* 1987; 76: 44–51.
49. Farrel T.G., Bashir Y., Cripps T. i wsp. Risk stratification for arrhythmic events in postinfarction patients based on heart rate variability, ambulatory electrocardiographic variables and the signal averaged electrocardiogram. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1991; 18: 687–697.
50. McClements B.M., Adgey A.A. Value of signal-averaged electrocardiography, radionuclide ventriculography, Holter monitoring and clinical variables for prediction of arrhythmic events in survivors of acute myocardial infarction in the thrombolytic era. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1993; 21: 1419–1427.
51. Statters D., J., Malik M., Redwood S. i wsp. Use of ventricular premature complexes for risk stratification after acute myocardial infarction in the thrombolytic era. *Am. J. Cardiol.* 1996; 77: 133–138.
52. Hohnloser S.H., Klingenheben T., Zabel M., Schopperl M., Mauss O. Prevalence, characteristics and prognostic value during long-term follow-up of nonsustained ventricular tachycardia after myocardial infarction in the thrombolytic era. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1999; 33: 1895–1902.
53. Huikuri H.V., Fapanainen J.M., Lingren K. i wsp. Prediction of sudden cardiac death after myocardial infarction in the beta-blocking era. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2003; 42: 652–658.
54. Teerlink J.R., Jallaluddin M., Anderson S. i wsp. Ambulatory ventricular arrhythmias in patients with heart failure do not specifically predict an increased risk of sudden death. *Circulation* 2000; 101: 40–46.
55. Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology, the North American Society of Pacing Electrophysiology. *Circulation* 1996; 93: 1043–1065.
56. Huikuri H.V., Makikallio T., Airaksinen J., Mitrani R., Castellanos A., Myerburg R.J. Measurement of heart rate variability: a clinical tool or a research toy? *J. Am. Coll. Cardiol.* 1999; 34: 1878–1883.
57. La Rovere M.T., Bigger J.T., Marcus F.I. Baroreflex sensitivity and heart-rate variability in prediction of total cardiac mortality after myocardial infarction. ATRAMI (Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction) Investigators. *Lancet* 1998; 351: 478–484.
58. Julius S., Palatini P., Nesbitt S.D. Tachycardia: an important determinant of coronary risk in hypertension. *J. Hypertens.* 1998; 16 (supl.): S-9–S-15.
59. Palatini P. Heart rate as a risk factor for atherosclerosis and cardiovascular mortality: the effect of anti-hypertensive drugs. *Drugs* 1999; 57: 713–724.
60. Julius S. Effect of sympathetic overactivity on cardiovascular prognosis in hypertension. *Eur. Heart J.* 1998; 19 (supl. F): F-14–F-18.