

Ewa Topolska<sup>1</sup>, Andrzej Oszczygieł<sup>2</sup>, Beata Mańkowska-Załuska<sup>2</sup>, Andrzej Lubiński<sup>1</sup><sup>1</sup> Klinika Kardiologii Interwencyjnej i Zaburzeń Rytmu Serca UM w Łodzi<sup>2</sup> Klinika Elektrokardiologii UM w Łodzi

# RÓŻNICE W WYSTĘPOWANIU POSZCZEGÓLNYCH ZABURZEŃ RYTMU SERCA W ZALEŻNOŚCI OD PŁCI I STĘŻENIA HORMONÓW PŁCIOWYCH

THE DIFFERENCES IN CARDIAC ARRHYTHMIAS DEPENDING ON GENDER AND THE LEVEL OF SEX STEROID HORMONES

## Streszczenie

Istnieje wiele różnic w częstości występowania chorób układu sercowo-naczyniowego w zależności od płci. Różnice te zostały udokumentowane między innymi w występowaniu arytmii nadkomorowych takich jak nawrotny częstoskurcz z węzła przedsionkowo-komorowego. U mężczyzn częściej niż u kobiet występują komorowe zaburzenia rytmu. U kobiet częściej natomiast występuje zespół długiego QT. Celem pracy jest analiza i podsumowanie dostępnej wiedzy na temat wpływu hormonów płciowych na poszczególne zaburzenia rytmu.

**Słowa kluczowe:** nadkomorowe zaburzenia rytmu, komorowe zaburzenia rytmu, hormony płciowe, płeć

## Abstract

There are many important differences in the presentation of different cardiovascular diseases between men and women. Differences have been documented for example in the prevalence of supraventricular arrhythmias such as atrioventricular nodal re-entry tachycardia. Women are less prone to ventricular arrhythmias in general. Men are less prone to long QT syndrome. The aim of this review is to analyse and summary the principal sex steroid related differences in presentation of different cardiac arrhythmias.

**Key words:** supraventricular arrhythmias, ventricular arrhythmias, sex steroid hormones, gender

**H**ormony płciowe wywierają wpływ na wiele tkanek i narządów, również na układ sercowo-naczyniowy. Produkowane są głównie przez gonady, nadnercza, część z nich powstaje w wyniku konwersji obwodowej prekursorów steroidowych. Ta właśnie grupa hormonów ma znaczny wpływ na funkcjonowanie układu krążenia, co częściowo wyjaśnia występowanie istotnych różnic w epidemiologii schorzeń układu sercowo-naczyniowego CSV (*cardio-vascular system*) między mężczyznami a kobietami [1].

## Arytmia nadkomorowa

### Tachykardia nadkomorowa

Wykazano występowanie związku pomiędzy stężeniami estrogenów a częstością występowania napadowych częstoskurczów nadkomorowych [2]. Nadkomorowe zaburzenia rytmu zwykle ujawniają się u kobiet w okresie rozrodczym. Zmiany hormonalne zachodzące w ciąży, w połączeniu ze zmianami napięcia autonomicznego układu nerwowego, zwiększają częstość występowania częstoskurczy nadkomorowych [3]. Bywa, że częstoskurcz nadkomorowy ujawnia się u kobiet dopiero w ciąży. Mechanizm powstania nowych arytmii lub nasilenia już istniejących pozostaje niejasny. Z pewnością w tym przypadku

rolę odgrywa wzrost objętości osocza o 40-50%, zwiększenie rzutu minutowego, przyspieszenie rytmu zatokowego o 20% (szczególnie w III trymestrze) oraz obniżenie ciśnienia tętniczego o 10-20 mmHg. Zwiększa się również bezpośrednie oddziaływanie estrogenów i progesteronu na serce, które przez wzrost liczby receptorów alfa-adrenergicznych uwrażliwiają kardiomiocyty na działanie endogennych katecholamin [4]. Różnice w występowaniu arytmii związane z hormonami płciowymi można wyjaśnić ich wpływem na kanały jonowe w sercu. Gęstość kanałów wapniowych w sercu jest regulowana przez estrogeny [5, 6]. Estrogeny wpływają na transport wapnia podobnie do werapamilu, co może mieć wpływ na zmniejszenie ryzyka wystąpienia tachykardii zatokowej. Występowanie tachykardii nadkomorowej u kobiet jest zmienne i zależy od fazy cyklu miesięcznego – w fazie lutealnej, kiedy poziom progesteronu jest najwyższy, a zarazem poziom estrogeny najniższy, prawdopodobieństwo wystąpienia arytmii jest największe [7]. Nawrotny częstoskurcz w łączy przedsionkowo-komorowym (AVNRT *atrio-ventricular nodal reentry tachycardia*) występuje dwa razy częściej u kobiet, w przeciwieństwie do częstoskurczu nawrotnego przedsionkowo-komorowego AVRT (*atrio-ventricular reentrant tachycardia*), które występuje

dwa razy częściej u mężczyzn [8]. Mimo różnic w występowaniu tachykardii nadkomorowej ablacja energią o częstotliwości radiowej jest jednakowo skuteczna u obu płci [9]. Innym typem tachykardii nadkomorowej kojarzonym z płcią żeńską jest nieadekwatna tachykardia zatokowa, charakteryzująca się nadmierną reakcją organizmu na stres (wzrost częstości rytmu serca) oraz tachykardią zatokową w spoczynku [10]. Istnieje możliwość, że choroba ta jest związana z immunologiczną nieprawidłowością, która dotyczy receptorów beta-adrenergicznych [11].

### Migotanie przedsionków

Migotanie przedsionków jest obecnie najczęściej występującą arytmia. Precyzyjne mechanizmy je wywołujące nie są do końca wyjaśnione. Zawsze należy zadać sobie pytanie: czy migotanie przedsionków jest wynikiem innych składowych, czy „samotną” arytmia? Migotanie przedsionków łączy się bowiem z występowaniem chorób układu sercowo-naczyniowego, takich jak niewydolność serca, choroba wieńcowa, nadciśnienie czy cukrzyca [12]. W badaniu Framingham mężczyzn dotyczyło 1,5 raza większe ryzyko rozwoju migotania przedsionków w porównaniu z kobietami. Ponieważ jednak kobiety żyją dłużej, całkowita liczba kobiet z migotaniem przedsionków jest większa niż mężczyzn [13]. U mężczyzn natomiast częściej rozwija się migotanie przedsionków po operacjach kardiologicznych [14]. U kobiet objawy migotania przedsionków występują częściej. Kobiety z napadowym migotaniem przedsionków mają wyższą średnią częstość akcji serca, dłuższe epizody napadu arytmii i szybszą częstość rytmu komór [15]. Ostatnie wyniki z badania Euro Heart nad migotaniem przedsionków, przeprowadzonego na populacji 5333 pacjentów, wskazują na znaczne różnice w obrębie płci: kobiety z tą arytmia były starsze, miały niższą jakość życia, więcej chorób towarzyszących oraz objawów arytmii w porównaniu z mężczyznami. Co więcej, pacjentki z migotaniem przedsionków rzadziej były poddawane kardiowersji czy ablacji. Podczas leczenia przeciwzakrzepowego u kobiet występowało znacznie wyższe ryzyko udaru (2,2% vs 1,2%,  $p = 0,011$ ) i ryzyko krwawienia (2,2% vs 1,3%,  $p = 0,028$ ). Nie odnotowano natomiast różnic w śmiertelności czy zaostrzeniu niewydolności serca [16]. W badaniu przeprowadzonym przez Forleo i wsp. na grupie 221 pacjentów z migotaniem przedsionków poddanych zabiegowi ablacji sukces przeprowadzonego zabiegu oraz ryzyko powikłań u obu płci były podobne. W dwuletniej obserwacji sukces terapeutyczny u obu płci był zbliżony (83,1% u kobiet vs 82,7% u mężczyzn) [17]. Ostatnio rozważane są inne czynniki ryzyka oraz nowe mechanizmy, które mogą prowadzić do migotania przedsionków. Ze szczególną uwagą badacze śledzą

wpływ hormonów płciowych na ryzyko wystąpienia arytmii.

Magnani i wsp. w badaniu na grupie 1251 mężczyzn w wieku 68 +/- 8,2 lat analizie podał korelację pomiędzy poziomem stężenia hormonów płciowych (testosteron, estradiol i siarczan dehydroepiandrosteronu) a 10-letnim ryzykiem wystąpienia migotania przedsionków. Spośród badanych hormonów testosteron i estradiol były związane z ryzykiem wystąpienia migotania przedsionków w grupie starszych mężczyzn. Niskie stężenie poziomu testosteronu u mężczyzn powyżej 80. roku życia było wyraźnie związane z ryzykiem wystąpienia migotania przedsionków [18]. W badaniu Rotterdam, do którego włączono 1180 pacjentów bez migotania przedsionków, oznaczano poziom siarczanu dehydroepiandrosteronu wyjściowo oraz w trakcie obserwacji trwającej średnio 12,3 roku. Wykazano, iż siarczan dehydroepiandrosteronu może być istotnym predyktorem wystąpienia migotania przedsionków, zarówno u kobiet, jak i u mężczyzn [19]. U mężczyzn częściej pojawia się niedziedziczne „samotne” migotanie przedsionków [20]. Częstość występowania migotania przedsionków wzrasta z wiekiem: od 0,1% przed 55 rokiem życia do 9% u mężczyzn po 80. roku życia [21]. Ponadto częstość migotania przedsionków wzrasta wraz z wiekiem, co koreluje z obserwowanym z wiekiem spadkiem testosteronu i siarczanu dehydroepiandrosteronu [22].

Lai i wsp. w badaniu klinicznym, do którego włączyli 58 mężczyzn z „samotnym” migotaniem przedsionków, wykazali korelację pomiędzy niskim stężeniem poziomu testosteronu a predyspozycją do wystąpienia „samotnego” migotania przedsionków [23]. Tsuneda i wsp. w badaniu eksperymentalnym przeprowadzonym na szczurach wykazali, że deficyt testosteronu prowadzi do zaburzeń gospodarki wapniowej w komórce (receptory RyR2), przez co zwiększa się podatność na wywołanie migotania przedsionków [24].

### Arytmia komorowa, nagły zgon sercowy

#### Zespół długiego QT

Kobiety stanowią 70% pacjentów z wrodzonym zespołem długiego QT, częściej również występuje u nich nabyty zespół długiego QT [25]. Ze światowego rejestru wrodzonego zespołu długiego QT wynika, że chłopcy przed okresem pokwitania mieli większe ryzyko omdleń, zatrzymania akcji serca czy nagłego zgonu sercowego niż w wieku dojrzałym, podczas gdy u kobiet wyżej wymienione zdarzenia występowały dopiero w wieku dojrzałym. Co więcej, pierwszy epizod zdarzeń arytmicznych u płci męskiej częściej kończył się zgonem [26]. Zdarzenia arytmiczne związane z nabytym albo wrodzonym zespołem długiego QT są istotnie rzadsze podczas fazy cyklu miesięczkowego, gdy poziom progesteronu

jest wyższy. Działanie proarytmiczne jest istotnie większe w późnej fazie folikularnej, kiedy stężenie estrogenów osiąga najwyższy poziom. Wykazano korelacje pomiędzy hormonami płciowymi oraz wywołanym lekami zespołem długiego QT. Estrogeny wyraźnie zwiększały prawdopodobieństwo wystąpienia arytmii wywołanej lekami, podczas gdy wysokie stężenie testosteronu oraz progesteronu chroniło przed działaniem proarytmicznym leków [27]. Nabyty zespół długiego QT jest bardziej powszechny niż wrodzony zespół długiego QT i wiąże się z zaburzeniami poziomu stężenia elektrolitów czy stosowaniem leków, które wydłużają komorową repolaryzację. Już w 1983 r. Abinader i Shahar po raz pierwszy opisali zespół długiego QT wywołany fenylalaniną [28]. Podobną obserwację odnotowano w przypadku chinidyny [29]. Kobiety mają wyższe prawdopodobieństwo wydłużenia odstępu QT i następczego wystąpienia *torsades de pointes* (tdP), jak również wystąpienia bradyarytmii wymagającej implantacji stymulatora podczas stosowania leków antyarytmicznych [30]. W badaniu przeprowadzonym przez Makkar i wsp. wykazano, że z 332 udokumentowanych przypadków *torsade de pointes* 70% wystąpiło u płci żeńskiej [31]. W badaniu SWORD (Survival with Oral D-sotalol Trial) wykazano, że kobiety miały większe ryzyko zgonu z przyczyn arytmicznych [32]. U kobiet podczas leczenia antyarytmicznego lekami klasy I A oraz III częściej występuje *torsades de pointes*, natomiast leki antyarytmiczne klasy IC nie wydłużają odstępu QT, a tym samym nie wpływają na ryzyko wystąpienia *torsades de pointes*. W badaniu przeprowadzonym przez Reinoehl i wsp. obserwowano, że większość tachyarytmicznych zdarzeń występujących u kobiet podczas stosowania probukolu jest związana z wydłużeniem odstępu QT [33].

### Zespół Brugadów

Zespół Brugadów występuje częściej we Wschodniej Azji i obserwuje się go ośmiokrotnie częściej u mężczyzn [34]. Jest to polimorficzna tachykardia komorowa, którą charakteryzuje uniesienie odcinka ST w odprowadzeniach przedsercowych V1-V3 i blok prawej odnogi pęczka Hisa. Zespół ten jest związany z licznymi mutacjami w genie SCN5A kodującym kanały sodowe kardiomiocytów [35]. Istnieje związek pomiędzy hormonami płciowymi a występowaniem zespołu Brugadów. Matuso i wsp. opisali przypadek kliniczny, w którym zespół Brugadów „wycofał się” po chirurgicznej kastracji [36]. Shimizu i wsp. wysunęli natomiast tezę, że mężczyźni z zespołem Brugadów mają znacznie wyższy poziom testosteronu oraz niższe wskaźnik masy ciała [37]. Bardzo ciekawy opis przypadku przedstawili Yamaiki M i wsp., bardzo wyraźnie widać w nim korelację pomiędzy stężeniem testosteronu a zmia-

nami charakterystycznymi dla zespołu Brugadów w zapisie EKG. Najwyższe stężenie testosteronu obserwowano tu w momencie najbardziej widocznych zmian odcinka ST widocznych w zapisie EKG [38].

### Nagły zgon sercowy (Sudden Cardiac Death – SCD)

W Stanach Zjednoczonych rocznie liczbę nagłych zgonów sercowych określa się na 300-400 tys. przypadków. Całkowita liczba nagłych zgonów sercowych w Europie wynosi około 700 tys. przypadków rocznie, a w Polsce – 38-76 tys. [39]. Badania epidemiologiczne określające mechanizm nagłego zatrzymania krążenia mający miejsce poza szpitalem wykazały, że kobiety doświadczają częściej zatrzymania krążenia w mechanizmie asystolii i aktywności elektrycznej serca bez tętna, natomiast mężczyźni w mechanizmie częstoskurczu komorowego i migotania komór [40]. Metaanaliza przeprowadzona przez Yap i wsp. wykazała, że kobiety miały jednakowe ryzyko zgonów z przyczyn arytmicznych i niearytmicznych w obserwacji rocznej, u mężczyzn odnotowano większe ryzyko zgonu z przyczyn arytmicznych [41].

U mężczyzn częściej występują nagłe zgony sercowe jako konsekwencja groźnych komorowych zaburzeń rytmu bez względu na wiek [3]. W analizie populacji Framingham kobiety miały w przybliżeniu o połowę niższe ryzyko wystąpienia nagłego zgonu sercowego w każdej grupie wiekowej w porównaniu z mężczyznami [42]. Jedną z przyczyn obserwowanych różnic jest fakt, że głównym powodem SCD była choroba niedokrwienna serca, która rozwija się u kobiet średnio 10 lat później niż u mężczyzn, co powoduje, że ryzyko wystąpienia groźnych arytmii opóźnia się o 10-20 lat. Ponadto 63% SCD dotyczy kobiet bez choroby niedokrwiennej serca, podczas gdy u mężczyzn odsetek ten wynosi 44% [43]. W Stanach Zjednoczonych kobiety stanowią 45% pacjentów z chorobą wieńcową i 41% pacjentów z zawałem serca, a jednocześnie 20% grupy pacjentów z implantowanym kardiowerterem-defibrylatorem (ICD) [25]. W badaniach MUST i MADIT II wykazano, że kobiety i mężczyźni odnoszą podobne korzyści z implantacji ICD, jednakże liczba implantacji ICD u kobiet jest znacznie mniejsza niż u mężczyzn. W badaniu Curtis i wsp. dowiedziono, że mężczyźni mieli 3,2 razy częściej implantowany kardiowerter-defibrylator w ramach profilaktyki pierwotnej SCD i 2,4 razy częściej implantowany ICD w ramach profilaktyki wtórnej SCD [44]. W dziesięcioletniej retrospektywnej analizie pacjentów z chorobą wieńcową i implantowanym ICD wykazano, że kobiety miały mniej epizodów utrwalonego częstoskurczu komorowego (VT), migotania komór (VF), mniej „wyładowań” ICD oraz mniejszą liczbę epizodów burzy elektrycznej w porównaniu z płcią przeciw-

na [45]. Starszy wiek kobiet z chorobą wieńcową, rzadsze występowanie niewydolności serca związanej z obniżoną funkcją skurczową lewej komory, jak i mniejsze prawdopodobieństwo spontanicznego wystąpienia utrwalonego częstoskurczu u kobiet mogą po części tłumaczyć mniejszy odsetek kobiet włączonych do badań klinicznych [46].

Potencjalnej przyczyny różnicy w występowaniu arytmii zagrażających życiu upatruje się w poziomie hormonów płciowych. W badaniu Oregon Sudden Unexpected Death Study porównywano poziom stężenia testosteronu, estrogenu i estradiolu w grupie liczącej 149 pacjentów, którzy doświadczyli SCA (*sudden cardiac arrest*). W porównaniu z grupą kontrolną liczącą 149 pacjentów u mężczyzn poziom stężenia testosteronu był znacznie niższy (4,4 vs 5,4 ng/ml,  $p = 0,01$ ). Średni poziom stężenia estradiolu był wyższy zarówno u mężczyzn, jak i u kobiet w odniesieniu do grupy kontrolnej (54 vs 36 pg/ml,  $p < 0,001$ ). Wyższy poziom stężenia testosteronu był związany z niższym ryzykiem wystąpienia SCA u mężczyzn, natomiast wyższy poziom stężenia estradiolu wiązał się z wyższym ryzykiem SCA u obu płci. Co więcej, wyższy poziom stężenia testosteronu czy estrogenu był związany z niższym ryzykiem wystąpienia SCA jedynie u mężczyzn [47].

## Podsumowanie

W piśmiennictwie istnieją przesłanki wskazujące na zależności pomiędzy hormonami płciowymi a zaburzeniami rytmu serca.

W analizie występowania arytmii u kobiet i u mężczyzn widać jasno istotne różnice w elektrokardiogramie oraz elektrofizjologii u obu płci. U kobiet częściej występuje tachykardia zatokowa i częstoskurcz węzłowy, co jest związane z wyższym poziomem estrogenu. Skuteczność ablacji częstoskurczu nadkomorowego jest podobna u obu płci, kobiety są natomiast później kwalifikowane do zabiegu ablacji. Migotanie przedsionków rzadziej występuje u kobiet, jeśli natomiast wystąpi – wiąże się z gorszym rokowaniem, większą częstością występowania napadów arytmii, gorszymi efektami strategii kontroli rytmu, wyższym ryzykiem powikłań zakrzepowo-zatorowych oraz większą szansą wystąpienia proarytmii komorowej. Testosteron i estradiol są związane z większym ryzykiem wystąpienia migotania przedsionków w grupie starszych mężczyzn. Ponadto częstość migotania przedsionków wzrasta wraz z wiekiem, co koreluje z obserwowanym z wiekiem spadkiem testosteronu i siarczanu dehydroepiandrosteronu. *Torsade de pointes* występuje częściej u kobiet, co wynika z wydłużenia odstępu QT u płci żeńskiej. Kobiety mają niższe ryzyko wystąpienia nagłej śmierci sercowej, natomiast w badaniach klinicznych dotyczących arytmii komorowych reprezentacja płci żeńskiej jest nadal niska. Częstość występowania niewydolności serca i zespołu Brugadów jest większa u mężczyzn.

Obecnie uważa się, że różnice te mogą być związane między innymi z oddziaływaniem hormonów płciowych na układ sercowo-naczyniowy.

## Piśmiennictwo

- [1] Łacka K., Czyżyk A. 2008. „Hormony a układ sercowo-naczyniowy”. *Endokrynologia Polska* 5, vol. 59.
- [2] Bailey MS, Curtis AB. 2002. „The effects of hormones on arrhythmias in women”. *Curr Womens Health Rep* 2: 83-88.
- [3] DI Fusco SA, Palazzo S, Colvicchi F, Santini M. 2014. „The influence of gender on heart rhythm disease”. *Pacing Clin Electrophysiol* 37 (5): 650-657. doi: 10.1111/pace.12369. Epub 2014 Feb 15.
- [4] Koźluk E, Piątkowska A, Abramczyk P, Marciniak M, Opolski G. 2009. „Zaburzenia rytmu u kobiet w ciąży – źródło licznych dylematów. Kardiowersja przezprzełykowa jako doraźne rozwiązanie problem”. *Kardiologia po dyplomie* 8 (2): 57-62.
- [5] Suravicz B, Paikh SR. 2003. „Differences between ventricular depolarization in man and women: description, mechanism and implications”. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 8: 333-340.
- [6] James AF, Choisy SC, Hancox JC. 2006. „Recent advances in understanding sex differences in cardiac repolarization”. *Prog Biophys Mol Biol*.
- [7] Collins P, Rosano GM, Jiang C i wsp. 1993. „Cardiovascular protection by oestrogen – a calcium antagonist effect?”. *Lancet* 341: 1264-1265.
- [8] Rodriguez LM, de Chillou C, Schlapfer J, Metzger J, Baiyan X, van den Dool A, Smeets JLRM, Welens HJJ. 1992. „Age at onset and gender of patients with different types of supraventricular tachycardias”. *Am J Cardiol* 70: 1213-1215.
- [9] Calkins H, Yong P, Miller JM, Olshansky B, Carlson M, Saul JP, Huang SKS, Liem LB, Moster SA, Bloch DA i wsp. 1999. „Catheter ablation of accessory pathways atrioventricular nodal reentrant tachycardia, and the atrioventricular junction: final results of a prospective, multicenter trial”. *Circulation* 99: 262-270.
- [10] Krahn AD, Ee R, Klein GJ, Morillo C. 1995. „Inappropriate sinus tachycardia: evaluation and therapy”. *J Cardiovasc Electrophysiol* 6: 1124-1128.
- [11] Chiale PA, Garro HA, Schmidberg J, Sanchez R, Acunzo R, Lago M, Levy G, Levin M. 2006. „Inappropriate sinus tachycardia may be related to an immunologic disorder involving cardiac beta adrenergic receptors”. *Heart Rhythm* 3: 1182-1186.
- [12] Rosiak M, Dziuba M, Chudzik M, Cygankiewicz I i wsp. 2010. „Risk factors for atrial fibrillation: Not always severe heart disease, not always so lonely”. *Cardiology J* 17 (5): 437-442.
- [13] Benjamin EJ, Levy D, Vaziri SM, D'Agostino RB, Belanger AJ, Wolf PA. 1994. „Independent risk factors for atrial fibrillation in population based cohort”. *The Framingham Heart Study* *Jama* 271: 840-864.
- [14] Cooklin M, Gold MR. 1998. „Implications and treatment of atrial fibrillation after cardiothoracic surgery”. *Curr Opin Cardiol* 13: 20-27.
- [15] Hnatkova K, Walstare JEP, Murgatroyd FD. 1998. „Age and gender influences on rate and duration of paroxysmal atrial fibrillation”. *Pacing Clin Electrophysiol* 21: 2455-2458.
- [16] Degras N, Nieuwlaet R, Vardas P, Andresen D, Levy S, Cobbe S, Kremastinos DT, Breithardt G, Cokkinos DV, Crijns HJGM. 2007. „Gender related differences in presentation, treatment, and outcome of patients with atrial fibrillation in Europe”. *J AM Coll Cardiol* 49: 5722-5777.
- [17] Forleo GB, Tondo C, De Luca L, Russo AD, Casella M, De Sanctis V, Clementi F, Fagundes RL, Leo R, Romeo F, Mantica M. 2007. „Gender related dif-

- ferences in catheter ablation of atrial fibrillation". *Europace* 9: 613-620.
- [18] Mangnani JW, Moser CB, Murabito JM, Sullivan LM, Wang N, Ellinor PT, Vasen RS, Benjamin EJ, Coviello AD. 2014. „Association of sex hormones, aging, and atrial fibrillation in men: the Framingham Heart Study". *Eur J Prev Cardiol* 21 (3): 291-298.
- [19] Krijthe BP, de Jong FH, Hofman A, Franco OH, Wittteman JC, Stricker BH, Heeringa J. 2012. „Dehydroepiandrosterone sulfate levels and risk of atrial fibrillation: the Rotterdam Study". *Cardiol Rev* 6: 297-303.
- [20] Chen LY, Herron KJ, Tai BC, Olson TM. 2008. „Lone atrial fibrillation: influence of familiar disease on gender predilection". *J Cardiovasc Electrophysiol* 19: 802-806.
- [21] Kannel WB, Benjamin EJ. 2008. „Status of epidemiology of atrial fibrillation". *Med Clin North Am* 92: 17-40.
- [22] Liu T, Shehata M, Li G, Wang X. 2010. „Androgens and atrial fibrillation: friends or foes". *Int J of Cardiology* 145: 365-367.
- [23] Lai i wsp. 2009. „Reduced testosterone levels in males with lone AF". *Clin Cardiol* 32 (1): 43.
- [24] Tsuneda T i wsp. 2009. „Testosterone as an atrial fibrillation treatment and stroke preventative in aging man: Case histories and hypothesis". *J Cardiovasc Electrophysiol* 20:1055.
- [25] Riviero A, Curis AB. 2010. „Sex differences in arrhythmias". *Curr Opin Cardiol* 25: 8-15.
- [26] Locati EH, Zareba W, Moss AJ, Schwartz PJ, Vincent GM, Lehmann MH, Towbin JA, Priori SG, Napolitano C, Robinson JL i wsp. 1988. „Age and sex-related differences in clinical manifestations in patients with congenital LQTS: findings from the International LQTS Registry". *Circulation* 97 (22): 2237-2244.
- [27] Pei-Chi Yang Colleen E. 2011. „Clancy Gender – based differences in cardiac diseases". *J Biomed Res* 25 (2): 81-89.
- [28] Essebag V, Reynolds MR, Hadjis T i wsp. 2007. „Sex differences in the relationship between amiodaron use and the need for permanent pacing in patients with atrial fibrillation". *Arch Intern Med* 167: 1648-1653.
- [29] Abinader EG, Shahar J. 1983. „Possible female preponderance in prenylamine induced torsade de pointes tachycardia. Short communication". *Cardiology* 70: 37-40.
- [30] Roden DM. 1998. „Taking the idioout of idiosyncratic predicting torsade de pointes". *Pacing Clin Electrophysiol* 21:1029-1034.
- [31] Makkar RR, Fromm BS, Steinman RT, Meissner MD, Lehmann MH. 1993. „Female gender as a risk factor for torsades de pointes associated with cardiovascular drugs". *JAMA* 270: 2590-2597.
- [32] Waldo AL, Camm AJ, de Ruyter H i wsp. 1996. „Effect of d-sotalol on mortality in patients with left ventricular dysfunction after recent and remote myocardial infraction The SWORD Investigators Survival with oral d-sotalol". *Lancet* 348:7-12.
- [33] Reinoehl J, Frankovich D, Machado C, Kawasaki R, Baga JJ, Pires LA, Steinman RT, Fromm BS, 1996. „Lehmann MH Probuocol-associated tachyarrhythmic events and QT prolongation" *Am Heart J* 131:1184-1191.
- [34] Sarkozy A, Brugada P. 2005. „Sudden cardiac death and inherited arrhythmia syndromes". *J Cardiovasc Electrophysiol* 16 (suppl 1): S8-20.
- [35] Clancy CE, Rudy Y. 2002. „Na (+) channel mutation that causes both Brugada and long-QT syndrome phenotypes: a stimulation study of mechanism". *Circulation* 105: 1208-1213.
- [36] Matuso K, Akahosi M, Seto S, Yano K. 2003. „Disappearance of the Brugada type electrocardiogram after surgical castration: a role for testosterone and an explanation for the male preponderance". *Pacing Clin Electrophysiol* 26: 1551-1553.
- [37] Shimizu W, Matsuo K, Kokubo Y i wsp. 2007. „Sex hormone and gender difference – role of testosterone and male predominance in Brugada syndrome". *J Cardiovasc Electrophysiol* 18: 415-421.
- [38] M. Yamaki M, Sato A. 2009. „Case of Brugada syndrome in which diurnal ECG changes were associated with circadian rhythms of sex hormones". *Int Heart J* 50 (5): 669-676.
- [39] Zipes DP, Camm AJ, Borggrefe M i wsp. 2006. „ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (writing committee to develop guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death) developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society". *Europace* 8 (9): 746-837.
- [40] Wigginton JG, Pepe PE, Bedolla JP, DeTamble LA, Atkins JM. 2002. „Sex-related differences in the presentation and outcome of out-of-hospital cardiopulmonary arrest: a multiyear, prospective, population-base study". *Crit Care Med* 30 (suppl): S131-S136.
- [41] Yap YG, Duong T, Bland M, Malik M, Torp-Pederson C, Kober L, Connolly SJ, Marchant B, Camm J. 2005. „Temporal trends on the risk of arrhythmic vs non-arrhythmic deaths in high-risk patients after myocardial infarction: a combined analysis from multicenter trials". *Eur Heart J* 26:1385-1393.
- [42] Kannel WB, Wilson PWF, D'Agostino RB, Cobb J. 1998. „Sudden coronary death in women". *Am Heart J* 136: 205-212.
- [43] Janion M, Janion-Sadowska A. 2007. „Ventricular and supraventricular arrhythmias in women". *Pharmacol Ther* 115 (1): 106-115. Epub 2007 May 13.
- [44] Curtis AB, Narasimha D. 2012. „Arrhythmias in women". *Clin Cardio* 35:166-171.
- [45] Lampert R, McPherson CA, Clancy JF i wsp. 2004. „Gender differences in ventricular arrhythmia recurrence in patients with coronary artery disease and implantable cardioverter-defibrillators". *J Am Coll Cardiol* 43: 2293-2299.
- [46] Kudenchuc PJ, Bardy GH, Poole JE i wsp. 1997. „Malignant sustained ventricular tachyarrhythmias in women: characteristics and outcome of treatment with an implantable cardioverter defibrillator". *J Cardiovasc Electrophysiol* 8: 2-10.
- [47] Narayanan K, Havmoeller R, Reiner K, Jerger K, Teodorescu C, Uy-Evanado A, Navarro J i wsp. 2014. „Sex hormone levels in patients with sudden cardiac arrest". *Heart Rhythm* 11 (12): 2267-2272.