

Žensko srce – simptomi kardiovaskularnih bolesti kod žena

The Female Heart – Symptoms of Cardiovascular Diseases in Women

NINA JAKUŠ¹, MAJA ČIKEŠ^{1,2}

¹Klinika za bolesti srca i krvnih žila, Klinički bolnički centar Zagreb; ²Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

SAŽETAK _____ Preispitivanje specifičnosti simptoma kardiovaskularnih bolesti (KVB) u žena može doprinijeti ranijem prepoznavanju i boljem liječenju srčanih bolesti u bolesnica. Poimanje kardiovaskularnih bolesti isključivo kao „muških“ bolesti je neopravdano, osobito kad se uzmu u obzir najnoviji epidemiološki podatci koji ukazuju na značajan doprinos KVB-a morbiditetu i mortalitetu žena, te činjenicu da su kod žena, osim uobičajenih rizičnih čimbenika za razvoj KVB-a, poznati i neki specifični za ženski spol. Najnovije smjernice relevantnih kardioloških društava ističu sličnost prezentacije akutne i kronične ishemijske bolesti srca u oba spola te se fokus preusmjerava na ravnopravnu primjenu terapijskih opcija kod svih zahvaćenih bolesnika. Karakter simptoma zatajivanja srca, prema dostupnoj literaturi, ne razlikuje se značajno između muškaraca i žena, ali je bitno naglasiti kako je intenzitet tegoba značajno jači kod žena, naglašavajući kako bolesnice opisuju značajno viši stupanj funkcijskog ograničenja i lošiju kvalitetu života. Sličan odnos opisuje se i u slučaju fibrilacije atrijske. Nagla srčana smrt nekad je prvi i jedini simptom srčane bolesti, a kao i kod muškaraca, u žena je u podlozi najčešće ishemijska srčana bolest, često neprepoznata, što još jednom stavlja naglasak na pravovremeno prepoznavanje i liječenje srčanih bolesti kod žena. Zaključno, u većini kardiovaskularnih bolesti nema značajne razlike u simptomatologiji među spolovima, ali kod nekih stanja intenzitet simptoma značajno je veći kod žena.

KLJUČNE RIJEČI: procjena simptoma, žene, koronarna arterijska bolest, zatajivanje srca, fibrilacija atrijske, nagla srčana smrt

SUMMARY _____ Studying the specific symptoms of cardiovascular diseases (CVD) in women can contribute to quicker detection and better treatment. The perception of cardiovascular disease predominantly affecting men is unjustified, especially when considering the latest epidemiological data, which indicate a significant contribution of CVD to the morbidity and mortality of women, and the fact that in addition to the usual risk factors for the development of CVD, some are also exclusive to the female gender. The latest guidelines of leading cardiology societies emphasize the similarity of the appearance of acute and chronic ischemic heart disease in both sexes, thus the focus shifts to the equal application of therapeutic options in all affected patients. According to available literature, heart failure symptoms do not differ significantly between men and women, but it is important to note that women tend to report more severe symptoms, with a much higher degree of functional limitation and diminished quality of life. This is akin to the case of atrial fibrillation. Sudden cardiac death is sometimes the first and only symptom of heart disease, and as with men, for women the underlying cause is usually ischemic heart disease, often unrecognized, which once again emphasizes the urgency of timely recognition and treatment in women. In conclusion, in most cardiovascular diseases, there is no significant difference in symptomatology between the sexes, but in some cases, the intensity of symptoms is significantly greater in women.

KEY WORDS: symptom assessment, women, coronary artery disease, heart failure, atrial fibrillation, sudden cardiac death



Uvod

Simptomom definiramo patološku tjelesnu ili duševnu promjenu, tj. obilježje neke bolesti ili poremećaja, koji je bolesnik sam opazio i zbog kojeg se obraća liječniku (1). Važnost simptoma kardioloških bolesti značajna je jer se, u kontekstu nekih oboljenja, sama dijagnoza temelji na simptomima te je dobro uzeta anamneza ključ detekcije većine kardioloških bolesti.

Kardiovaskularne bolesti, kao jedan od vodećih uzroka pobolijevanja u svijetu, jednako su relevantan uzrok mortaliteta u žena i muškaraca. Prema podacima Atlasa statistike kardiovaskularnih bolesti Europskoga kardiološkog druš-

tva (engl. *European Society of Cardiology*, ESC) za 2023., kardiovaskularne bolesti vodeći su uzrok smrti u zemljama članicama ESC-a, s više od 3 milijuna smrti u 2022., od čega su čak 1,6 milijuna činile žene, a 1,5 milijuna muškarci (2). Kardiovaskularne bolesti činile su 40 % ukupnog broja smrti u žena, a vodeći uzrok kardiovaskularnih smrti bila je ishemijska bolest srca (2). Udio zatajivanja srca u ukupnom mortalitetu iznosio je 5,8 % kod žena i 4,4 % kod muškaraca u zemljama uključenim u analizu (2).

Osim klasičnih rizičnih čimbenika za razvoj aterosklerotske bolesti i njezinih kardiovaskularnih komplikacija (šećerna bolest, pušenje, dislipidemija, pretilost itd.), razni čimbeni-

ci i stanja specifični za ženski spol predisponiraju žene za razvoj kardiovaskularnih bolesti: autoimune bolesti i njihova terapija, depresija, menopauza i hormonska terapija, komplikacije u trudnoći, sindrom policističnih jajnika (3, 4). Prepoznaje se važnost rizičnih čimbenika nastalih tijekom trudnoće, poput preeklampsije i gestacijskog dijabetesa (4). Endometrioza, kao učestala ginekološka bolest, povezana je sa sistemskom kroničnom upalom, povišenim oksidativnim stresom i aterogenim lipidnim profilom, što žene koje boluju od ove bolesti može predisponirati za razvoj koronarne bolesti (5). Istraživanje u koje je 1989. uključeno 116 430 žena, a čiji su rezultati publicirani 2016., verificiralo je 63 % viši relativni rizik od infarkta miokarda te 49 % veći rizik od potrebe za liječenjem koronarne bolesti (kardiokirurški ili perkutano) kod žena s endometriozom, čak i poslije prilagodbe na relevantne čimbenike (5). Žene su također predisponirane za razvoj nekih oblika zatajavanja srca, poput kardiomiopatije inducirane kemoterapijom pri liječenju karcinoma dojke, gdje uslijed uspješnijeg liječenja maligne bolesti kasni kardiovaskularni mortalitet čak nadmašuje onkološki mortalitet (6). Neki uzroci zatajavanja srca, poput peripartalne kardiomiopatije, specifični su za žene, dok drugi, poput Takotsubo sindroma, disproporcionalno više pogađaju žene, čak u omjeru 9 : 1 (7).

Tradicionalno se smatralo kako se simptomi nekih kardioloških bolesti, poput bolova u prsima kod nestabilne *angine pectoris*, značajno razlikuju kod žena od onih koji se smatraju uobičajenima za ovu dijagnozu i koje navodno češće doživljavaju muškarci (8). Međutim, novije spoznaje opovrgavaju ova raširena uvjerenja (9). Iako su kardiovaskularne bolesti značajan uzrok morbiditeta i mortaliteta u žena, prevladava dojam da su kardiovaskularne bolesti „muške bolesti“ te zbog kasnog prepoznavanja simptoma u nekim slučajevima postoji štetni vremenski odmak u primjeni terapijskih intervencija. Cilj ovog članka jest analizirati simptome nekih od najučestalijih kardiovaskularnih bolesti te pružiti osvrt na eventualne razlike u simptomima bolesti među spolovima.

Ishemijska bolest srca

Unatoč tome što u velikom broju zahvaća žene, još i danas postoji uvriježeno mišljenje kako je koronarna arterijska bolest „muška“ bolest (3, 10 – 14). Smatra se kako je ovo posljedica izvjesnih povijesnih netočnosti u poimanju *angine pectoris*, rjeđeg uključivanja žena u klinička istraživanja te razlika u incidenciji ovisnoj o dobi među spolovima (3, 15). Iz tog razloga dugo se smatralo kako muškarci doživljavaju takozvane „tipične“, a žene „atipične“ simptome, što je u nekoj mjeri dovelo do pogrešnog shvaćanja koronarne bolesti u žena (16), a ova su uvjerenja dalje vodila nejednakom korištenju zdravstvenog sustava među spolovima u slučaju koronarne bolesti (17 – 19).

Još 2013. studija sa Sveučilišta Harvard uključila je bolesnike oba spola sa, kako je tada bila poznata, stabilnom koronarnom bolešću i planiranom koronarografijom te su istraživali kako su bolesnici opisivali svoje tegobe. Studija zaključuje kako su sličnosti u opisanim simptomima koronarne bolesti ipak značajno veće od razlika – prisutno je gotovo potpuno preklapanje u većini opisivanih simptoma među spolovima, a muškarci su jednako često opisivali i takozvane „atipične“ tegobe, iz čega zaključujemo kako je poimanje „atipične“ angine kod žena neispravno (16). Pretpostavka istraživanja jest kako je mogući razlog za ranije opisivane razlike u simptomima način na koji žene opisuju svoje tegobe, tj. jezik koji pri tome rabe (16).

Iako postoji konsenzus kako nema temeljnih razlika u pojavnosti najčešćih simptoma koronarne bolesti, ranija istraživanja notirala su neke manje razlike u simptomima koji se rjeđe pojavljuju (3). Navodilo se kako se u žena znaju javiti i prodromalni simptomi (poput umora, poremećaja sna i zaduhe) iako, prema nekim istraživanjima, većina žena doživi samo akutne smetnje bez prodroma. Također, opisana je i razlika u prisutnosti angine u naporu između žena i muškaraca, kao jedne od komponenti tzv. „tipičnih“ anginoznih tegoba, koju su žene značajno rjeđe opisivale (3).

S obzirom na to da žene u nekim slučajevima trpe teže posljedice ishemijske bolesti srca kao što je, prema subanalizi Framinghamske studije, češći razvoj simptomatskog zatajavanja srca poslije akutnoga koronarnog sindroma (20), jasno je kako je adekvatno prepoznavanje ovih simptoma i pravovremeno liječenje bolesti od najveće važnosti. U nastavku se navode specifičnosti simptomatologije akutnoga i kroničnoga koronarnog sindroma u žena, kao dvije manifestacije ishemijske bolesti srca.

Akutni koronarni sindrom

Uz čimbenike poput novonastalih ishemijskih promjena u elektrokardiogramu (EKG), segmentalnih ispada kontraktiliteta miokarda metodama oslikavanja i verificiranoga intrakoronarnog tromba, simptomi ishemije miokarda važan su kriterij za definiciju infarkta miokarda (IM) (21). Klinička prezentacija IM-a uključuje akutnu nelagodu u prsima koju bolesnici mogu opisivati kao bol, pritisak, stezanje, težinu ili pečenje (21), a mogu biti povremeni (trajanja nekoliko minuta) ili trajno prisutni (22). Simptomi kao ekvivalent bolova u prsima uključuju dispneju, bol u epigastriju i bol u lijevoj ili desnoj ruci te vratu i čeljusti (21). Dodatni kriteriji koji povećavaju vjerojatnost da su tegobe posljedica akutnoga koronarnog sindroma (AKS) uključuju produljenu nelagodu u prsima u mirovanju (> 20 minuta), novonastalu anginu (unutar 3 mjeseca, minimalno klase II ili III prema klasifikaciji Kanadskoga kardiovaskularnog društva, engl. *Canadian Cardiovascular Society*, CCS), pogoršanje ranije stabilne angine (jačine barem III prema CCS klasifikaciji, tzv. *crescendo*

angina) i anginu nastalu poslije IM-a (22). Ne preporučuje se primjena nitrata radi diferencijacije anginozne boli od drugih uzroka s obzirom na to da se regresija tegoba opisuje i u nekardiogenim uzrocima bolova u prsima (22 – 24).

AKS je jedna od kardioloških dijagnoza kojoj se pripisivala specifična simptomatologija za žene, tj. smatralo se kako se AKS kod žena manifestira razmjerno heterogenim, takozvanim „atipičnim“ tegobama, poput boli ili nelagode u rukama, donjoj čeljusti, abdomenu ili leđima, te dispneje, mučnine, umora, omaglice ili preznojava (8).

Smjernice ESC-a o akutnome koronarnom sindromu iz 2023. naglašavaju kako su sličnosti u prezentaciji AKS-a kod žena i muškaraca ipak značajnije nego razlike, kako se ranije smatralo (21). Navode kako se AKS kod 80 % žena i muškaraca prezentira simptomom boli ili pritiska u prsima, dok su drugi simptomi poput pojačanog znojenja, boli u epigastriju te rukama ili ramenima jednako zastupljeni u oba spola (21). Napominje se kako eventualne razlike koje su se ranije bilježile mogu biti posljedica razlike u doživljaju tegoba i mogućnosti bolesnika/ce da ih opiše, više nego razlike u karakteru samih tegoba. Kao osobito važna spoznaja ističe se kako su ove razlike, ako i postoje, minorne, stoga nema dokaza kako bismo kod žena sa sumnjom na AKS trebali tražiti zasebne simptome (25).

Više od same specifičnosti tegoba AKS-a u žena možda je važnije naglasiti daljnji tijek postupanja bolesnica s bolovima u prsima jednom kad se tegobe pojave. Naime, ustanovljeno je kako žene u nekim slučajevima ne traže pomoć pravovremeno (26 – 28), i to iz nekoliko razloga (29). Ovime nastaje vremenski odmak između početka simptoma i traženja pomoći, te u konačnici dobivanja terapije, što može uvelike utjecati na ishod liječenja i dugoročnu prognozu bolesnica. Istraživanje provedeno 2010. u Danskoj, temeljeno na strukturiranim intervjuima s bolesnicama liječenim zbog infarkta miokarda sa ST elevacijom (STEMI), ukazalo je na nekoliko razloga zbog kojih su bolesnice oklijevale pozvati pomoć kad su osjetile bolove u prsima. Najčešća zapreka bilo je zakašnjelo prepoznavanje tegoba kao kardiogenih (pogrešna percepcija simptoma IM-a, uvjerenje kako je riječ o nekom bezopasnom uzroku smetnji /prehlada, bolovi u kralježnici.../, ideja kako su žene „pošteđene“ od IM-a), zatim bojazan od potencijalne neugodnosti ako se ispostavi da nije bila riječ o IM-u, te u konačnici želja da ne budu smetnja svojim najbližima (29). Veliku ulogu u odluci da pozovu pomoć imala je prisutnost ukućana koji su u trenutku pojave tegoba poticali bolesnice da potraže pomoć. Tako se opisuju slučajevi triju bolesnica koje su živjele same, koje su čekale čak 36 sati prije nego što su kontaktirale hitnu medicinsku službu, te slučaj četvrtne bolesnice koja je pak odmah nakon prepoznavanja simptoma bolova u prsima pozvala pomoć, na što je utjecala činjenica da je ranije s kćeri razradila plan postupanja u takvim hitnim si-

tuacijama (29). Ovi slučajevi zorno ilustriraju važnost podizanja svijesti javnosti o simptomatologiji AKS-a kod žena, uklanjanju stigme koronarne bolesti kao „muške“ bolesti, pa čak i savjetovanja bolesnica koje žive same o postupanju u slučaju pojave bolova u prsima.

Možda je najvažnije istaknuti činjenicu da i liječnici drugačije tumače tegobe koje navode žene u odnosu na muške bolesnike. U španjolskoj analizi provedenoj na skoro 42 000 bolesnika analizirana je percepcija liječnika u hitnoj službi prilikom obrade bolesnika i bolesnica s bolovima u prsima. Zaključeno je kako su liječnici tegobe, kojima su se prezentirale žene, češće pripisivali nekardiogenim uzrocima, čak i u prisutnosti tzv. „tipičnih“ tegoba i rizičnih čimbenika u anamnezi (30). Druga skupina autora notirala je kako je radna dijagnoza u žena koje su se prezentirale u hitnoj službi s bolovima u prsima u većem postotku uključivala psihičke smetnje, osobito u žena srednje životne dobi i višega socio-ekonomskog statusa (31). Navedene tvrdnje ilustriraju kako postoji prostor za nužan napredak u prepoznavanju simptoma AKS-a kod žena, osobito uzevši u obzir potencijalno ozbiljne posljedice ove bolesti.

Kronični koronarni sindrom

Smjernice ESC-a iz 2019. uvele su u upotrebu pojam kronični koronarni sindrom, čime se označava klinička prezentacija koronarne bolesti u stabilnim periodima, osobito prije ili poslije akutnoga koronarnog sindroma (32), stanje ranije poznato kao stabilna *angina pectoris*. Bolesti srčane mikrocirkulacije, koje su osobito učestale u žena, bile su u fokusu novih Smjernica ESC-a o kroničnome koronarnom sindromu prezentiranih u Londonu 2024. godine (33). I ove smjernice negiraju ranija uvjerenja kako su u žena češće atipične prezentacije simptoma bolova u prsima, a noviji podatci pokazuju kako je anginozna bol u prsima jednako učestala u muškaraca i žena, međutim, s nešto drugačijim karakteristikama (8, 34). Dapače, nove smjernice o kroničnome koronarnom sindromu u potpunosti se odmiču od klasifikacije angine kao „tipične“ i „atipične“ s obzirom na to da je studija PRECISE pokazala slične 1-godišnje ishode bolesnika klasificiranih u ove dvije skupine (35), te se sada preporučuje detaljno opisivanje karakteristika simptoma (karakter, lokalizacija, trajanje boli itd.).

Također, naglašava se kako anginozne tegobe i ishemijska srca mogu postojati i u odsustvu značajne koronarne bolesti epikardijalnih arterija te se fokus sada stavlja na anginu/ishemiju s neopstruktivnim koronarnim arterijama (engl. *angina/ischaemia with non-obstructive coronary arteries*, ANOCA/INOCA), osobito jer je to jedan od oblika kardiovaskularne bolesti koja se češće javlja kod žena (50 – 70 %) (36, 37), a standardne metode dijagnostike ne detektiraju ovu bolest. U srži bolesti nalazi se nesrazmjer između opskrbe i potrebe za kisikom koji može biti posljedica koronarne mi-

krovaskularne disfunkcije ili spazma epikardijalnih arterija, a dovodi do angine i ishemijske (38). Karakteristično je da se uz anginozne tegobe neinvazivnim oslikavanjem nalaze normalne ili koronarne arterije s neopstruktivnim lezijama, ili se invazivnom koronarografijom nalaze intermedijarno značajne lezije s normalnim nalazom FFR/iFR (33). Ako simptomi opstaju unatoč optimalnom medikamentnom liječenju, preporučuje se funkcijsko testiranje tijekom invazivne koronarografije kako bi se otkrili potencijalno lječivi endotipovi (38 – 41). Smjernice osobito naglašavaju kako bolesnice s ANOCA/INOCA imaju povećan morbiditet i mortalitet te narušenu kvalitetu života (33), a bolesnice se zbog anginoznih tegoba učestalo javljaju liječniku, stoga je prepoznavanje i aktivno traženje ove bolesti od velike važnosti. Pravovremeno prepoznavanje bolesti omogućuje primjenu nekih od terapijskih opcija koje su u fazi ispitivanja. U tijeku je uključivanje bolesnica u studiju WARRIOR (*The Women's Ischemia Trial to Reduce Events in Non-Obstructive Coronary Artery Disease*, NCT03417388), prospektivnu, randomiziranu, zaslijepjenu studiju kojom se ispituje učinkovitost intenzivirane terapije statinima te inhibitorima angiotenzin-konvertirajućeg enzima (ACE inhibitorima) ili blokatorima angiotenzinskih receptora (ARB, također poznati kao antagonisti receptora angiotenzina II ili sartani) na velike neželjene kardiovaskularne događaje. Studije fokusirane na ispitivanje učinkovitosti terapijskih opcija u žena od velike su važnosti s obzirom na to da su bolesnice nerijetko slabije zastupljene u velikim randomiziranim kliničkim istraživanjima (42), a drugi podatci ukazuju i na to da će bolesnicama rjeđe biti preporučene osnovne terapije za sekundarnu prevenciju (43).

Zatajivanje srca

Ovisno o e젝cijskoj frakciji lijeve klijetke, zatajivanje srca dijelimo na tri podskupine – srčano zatajivanje s reduciranom frakcijom (engl. *heart failure with reduced ejection fraction*, HFrEF), blago reduciranom frakcijom (engl. *heart failure with mildly reduced ejection fraction*, HFmrEF) i očuvanom e젝cijskom frakcijom (engl. *heart failure with preserved ejection fraction*, HFpEF) (44). Ova podjela nosi značajne razlike u epidemiologiji i liječenju zatajivanja srca, dok je simptomatologija donekle slična. Intenzitet simptoma može varirati od osobe do osobe i u različitim periodima bolesti, stoga se rabi *New York Heart Association* (NYHA) klasifikacija, s ciljem objektivizacije težine simptoma.

Procjenjuje se kako od zatajivanja srca boluje 1 – 2 % svjetske populacije, od čega više od 50 % čine žene (44). Procijenjeni rizik od razvoja zatajivanja srca tijekom života sličan je kod oba spola do 40. godine života i iznosi 1 od 5 osoba (20, 45), no tijekom života pojavnost zatajivanja srca raste te je u starijoj dobi rizik viši u žena nego muškaraca (46). Važno je napomenuti kako je udio žena u podskupinama zatajivanja

srca različit, tako je udio žena osobito veći u skupini bolesnika s HFpEF oblikom (47).

Simptomatologija zatajivanja srca slična je kod žena i muškaraca (48) – obje skupine bolesnika mogu navoditi simptome koji se smatraju više ili manje tipičnima za zatajivanje srca. Tipičnim simptomima zatajivanja srca smatraju se zaduha, ortopneja, paroksizmalna noćna dispneja, smanjeno podnošenje fizičkog napora, umor, produljeno vrijeme oporavka poslije napora, oticanje gležnjeva, dok u manje tipične ubrajamo noćni kašalj, gubitak apetita, nadutost, depresiju, osjećaj zbunjenosti (osobito u starijoj populaciji), palpitacije, vrtoglavice, sinkopu i bendopneju (44). Makar se u literaturi ne opisuje razlika u karakteru samih tegoba, navodi se kako žene opisuju veći intenzitet simptoma zatajivanja srca u odnosu na muškarce – u recentnim kliničkim istraživanjima u ovoj skupini bolesnika alatima za procjenu kvalitete života u žena verificirana je značajno lošija kvaliteta života u odnosu na muškarce, čak i nakon prilagodbe na dob i klinički relevantne čimbenike (49). Tako žene, u odnosu na muškarce, navode značajno ograničenje u umjereno zahtjevnim aktivnostima svakodnevnog života, kao i u obavljanju društvenih aktivnosti (50). Kao vrlo važnu tegobu koja prati njihovo zatajivanje srca, žene često navode anksioznost (49), a kako je već prepoznat učinak psihičkog statusa na srce, točnije, mikrocirkulaciju (51), ovo ukazuje na jednu od mogućih uzročno-posljedičnih sprega zatajivanja srca i potencijalni terapijski cilj, koji zahtijevaju skorije zanimanje znanstvene zajednice.

Srčane aritmije

Elektrofiziološke razlike među spolovima poznate su više od 100 godina, osobito utjecaj spolnih hormona na ionske kanale srca. Ovim se utjecajem objašnjava razlika u duljini QT intervala među spolovima (QT interval u žena 6 % je dulji od intervala kod muškaraca) (52), kao i promjene u trajanju QT intervala zabilježene tijekom života muškaraca, ovisno o hormonskom statusu – naime, prati se skraćivanje intervala kod dječaka u pubertetu, dok poslije 50. godine u muškaraca dolazi na duljinu sličnu onoj u žena. S druge strane, žene sa sindromom policističnih ovarija imaju oko 66 ms kraći QT interval od žena koje ne boluju od ovog sindroma. Poznato je kako estrogen produljuje QT interval (53), dok ga progesteron vjerojatno skraćuje, a s fluktuacijom ovih hormona tijekom normalnoga menstrualnog ciklusa prati se i dinamika pojavnosti, težine simptoma i trajanja supraventrikulskih tahikardija (SVT) (54). Dijagnoze poput *sick sinus* sindroma, SVT-a, sindroma posturalne ortostatske tahikardije i atrioventrikulskih nodalnih kružnih tahikardija (engl. *atrioventricular nodal re-entry tachycardia*, AVNRT) značajno su češće kod žena (55) – dapače, AVNRT su 2 puta češće u žena i javljaju se u ranijoj dobi. Opisane razlike čak čine žene podložnijima razvoju proaritmijских učinaka antiaritmijских

lijekova (56). U nastavku je izložena simptomatologija fibrilacije atriya (FA), kao najučestalije srčane aritmije, ali i eventualne razlike u simptomima među spolovima.

Fibrilacija atriya

Prema Smjernicama ESC-a o fibrilaciji atriya (FA) iz 2024., FA je najučestalija postojana srčana aritmija u svijetu s procjenom globalne prevalencije u svijetu od gotovo 60 milijuna osoba u 2019., te očekivanoga daljnjeg rasta godišnje incidencije (57). Ovaj rast prevalencije pripisuje se generalnom rastu svjetske populacije, starenju, boljem liječenju drugih kardioloških bolesti, kao i boljem prepoznavanju FA-a (58). Incidencija, prevalencija i rizik od razvoja FA-a tijekom života viši su u muškaraca u odnosu na žene (59, 60). Simptomi FA-a su raznoliki te uključuju palpitacije, zaduhu, umor, bolove u prsima, omaglice, loš funkcijski kapacitet, sinkopu, anksioznost i poremećaje sna. Težina simptoma može varirati od asimptomatske bolesti do simptoma koji onemogućavaju normalno svakodnevno funkcioniranje bolesnika/ce, što iskazujemo s pomoću modificirane klasifikacije Europskog udruženja za srčani ritam (engl. *European Heart Rhythm Association*, EHRA) (57). S obzirom na to da se uglavnom radi o populaciji opterećenoj komorbiditetima, jedan je dio tegoba moguće posljedica upravo tih komorbiditeta. Važno je istaknuti kako težina i prisutnost simptoma ne korelira s pojavom neželjenih događaja u fibrilaciji atriya poput moždanog udara, sistemske embolije ili smrtnosti (61), no može utjecati na kvalitetu života bolesnika (62). Ženama se FA dijagnosticira u pravilu u starijoj životnoj dobi, uglavnom uz komorbiditete poput arterijske hipertenzije i HFpEF (63). Registri opisuju viši morbiditet i mortalitet kod žena, što je donekle posljedica prisutnosti komorbiditeta i starije životne dobi (64). Unatoč činjenici da žene imaju izraženiju simptomatologiju FA-a, te da je medikamentno liječenje antiaritmicima u žena povezano s više proaritmijskih nuspojava, one su rjeđe upućene na ablacijsko liječenje FA-a (63).

Što se tiče posebnosti simptoma FA-a kod žena, literatura navodi kako bolesnice imaju više simptoma i lošiju kvalitetu života u odnosu na bolesnike (65), a prevalencija anksioznosti i depresije, koje su učestalije kod ljudi koji boluju od FA-a u odnosu na opću populaciju, osobito je povišena kod žena (66). Smjernice ESC-a o fibrilaciji atriya iz 2024. preporučuju procjenu težine simptoma bolesnika s fibrilacijom atriya s pomoću modificirane EHRA klasifikacije na početku praćenja, te ponovno poslije terapijske intervencije (57). Ako se u bolesnika/ce učestalo prati veliko opterećenje simptomima unatoč poduzetim terapijskim mjerama, razumno je razmotriti upućivanje u ustanovu specijaliziranu za liječenje srčanih aritmija.

Nagla srčana smrt

Ponekad je prvi i jedini simptom kardiovaskularnih bolesti nagla srčana smrt (NSS), pri kojoj se također bilježe neke ra-

zlike među spolovima. Više izvora navodi kako se NSS rjeđe javlja kod žena (godišnja stopa NSS-a kod žena čak je 50 % niža) (67, 68), te se javlja u starijoj životnoj dobi u usporedbi s muškarcima. Retrospektivno istraživanje provedeno u Finskoj, temeljeno na analizi podataka 5 869 osoba koje su imale NSS u razdoblju između 1998. do 2017., zaključilo je kako je najčešći uzrok smrti u oba spola bio ishemijska bolest srca (72 % kod žena i 76 % kod muškaraca) (69). Subanaliza Framinghamske studije navodi kako u 69 % žena prije NSS-a nije zabilježen koronarni događaj te je samo 10 % navodilo simptome koronarne bolesti u tjednima koji su prethodili smrti (68). Vrlo je važna spoznaja da je NSS nerijetko prva manifestacija koronarne bolesti u žena (70), a u dijelu ovih bolesnica radilo se o neprepoznatom ranijem IM-u (71). Ova spoznaja još jednom ističe važnost pravovremenog prepoznavanja simptoma akutnih koronarnih događaja u žena, kao i njihova adekvatnog liječenja.

Zaključak

Ovaj kratki pregled stavlja naglasak na ženski doživljaj nekih od učestalijih srčanih oboljenja u populaciji. U nastojanju da se razumiju razlike i specifičnosti simptoma u bolesnica, u nekim slučajevima nastaje neželjena dijagnostička kompleksnost, što u konačnici dovodi do težeg prepoznavanja bolesti i kasnijega ili rjeđega terapijskog djelovanja na štetu bolesnica. Dodatni naponi uloženi u istraživanje posebnosti patofizioloških mehanizama, simptoma i djelovanja terapijskih intervencija srčanožilnih bolesti u žena u nekim slučajevima bi čak mogli dovesti do simplifikacije, čime bi se postigao konačan cilj ravnopravnog i učinkovitog liječenja svih bolesnika.

LITERATURA

1. Simptom. Hrvatska enciklopedija, mrežno izdanje. Leksikografski zavod Miroslav Krleža, 2013. – 2024. Dostupno na: <https://enciklopedija.hr/clanak/simptom>. Datum pristupa: 13. 12. 2024.
2. Timmis A, Aboyans V, Vardas P, Townsend N, Torbica A, Kavousi M i sur; ESC National Cardiac Societies. European Society of Cardiology: the 2023 Atlas of Cardiovascular Disease Statistics. *Eur Heart J*. 2024 Oct 7;45(38):4019-4062. doi: 10.1093/eurheartj/ehae466.
3. Shaw LJ, Bairey Merz CN, Pepine CJ, Reis SE, Bittner V, Kelsey SF i sur; WISE Investigators. Insights from the NHLBI-Sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) Study: Part I: gender differences in traditional and novel risk factors, symptom evaluation, and gender-optimized diagnostic strategies. *J Am Coll Cardiol*. 2006 Feb 7;47(3 Suppl):S4-S20. doi: 10.1016/j.jacc.2005.01.072.
4. Parikh NI, Gonzalez JM, Anderson CAM, Judd SE, Rexrode KM, Hlatky MA i sur; Council on Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; and the Stroke Council. Adverse Pregnancy Outcomes and Cardiovascular Disease Risk: Unique Opportunities for Cardiovascular Disease Prevention in Women: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2021 May 4;143(18):e902-e916. doi: 10.1161/CIR.0000000000000961.
5. Mu F, Rich-Edwards J, Rimm EB, Spiegelman D, Missmer SA. Endometriosis and Risk of Coronary Heart Disease. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2016 May;9(3):257-64. doi: 10.1161/CIRCOUTCOMES.115.002224.
6. Abdel-Qadir H, Austin PC, Lee DS, Amir E, Tu JV, Thavendiranathan P i sur. A Population-Based Study of Cardiovascular Mortality Following Early-Stage Breast Cancer. *JAMA Cardiol*. 2017 Jan 1;2(1):88-93. doi: 10.1001/jamacardio.2016.3841. Erratum in: *JAMA Cardiol*. 2017 Jul 1;2(7):821. doi: 10.1001/jamacardio.2017.1575.
7. Templin C, Ghadri JR, Napp LC. Takotsubo (Stress) Cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2015 Dec 31;373(27):2689-91. doi: 10.1056/NEJMc1512595.
8. Douglas PS, Ginsburg GS. The evaluation of chest pain in women. *N Engl J Med*. 1996 May 16;334(20):1311-5. doi: 10.1056/NEJM199605163342007.
9. Hemal K, Pagidipati NJ, Coles A, Dolor RJ, Mark DB, Pellikka PA i sur. Sex Differences in Demographics, Risk Factors, Presentation, and Noninvasive Testing in Stable Outpatients With Suspected Coronary Artery Disease: Insights From the PROMISE Trial. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2016 Apr;9(4):337-46. doi: 10.1016/j.jcmg.2016.02.001.
10. Grundy SM, D'Agostino RB Sr, Mosca L, Burke GL, Wilson PW, Rader DJ i sur. Cardiovascular risk assessment based on US cohort studies: findings from a National Heart, Lung, and Blood institute workshop. *Circulation*. 2001 Jul 24;104(4):491-6. doi: 10.1161/01.cir.104.4.491.
11. Mosca L, Mochari-Greenberger H, Dolor RJ, Newby LK, Robb KJ. Twelve-year follow-up of American women's awareness of cardiovascular disease risk and barriers to heart health. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2010 Mar;3(2):120-7. doi: 10.1161/CIRCOUTCOMES.109.915538.
12. Bairey Merz N, Bonow RO, Sopko G, Balaban RS, Cannon RO 3rd, Gordon D i sur; National Heart, Lung and Blood Institute; American College of Cardiology Foundation. Women's Ischemic Syndrome Evaluation: current status and future research directions: report of the National Heart, Lung and Blood Institute workshop: October 2-4, 2002: executive summary. *Circulation*. 2004 Feb 17;109(6):805-7. doi: 10.1161/01.CIR.0000116205.96440.FE.
13. Mosca L, Appel LJ, Benjamin EJ, Berra K, Chandra-Strobos N, Fabunmi RP i sur; American Heart Association. Evidence-based guidelines for cardiovascular disease prevention in women. *Circulation*. 2004 Feb 10;109(5):672-93. doi: 10.1161/01.CIR.0000114834.85476.81.
14. Lerner DJ, Kannel WB. Patterns of coronary heart disease morbidity and mortality in the sexes: a 26-year follow-up of the Framingham population. *Am Heart J*. 1986 Feb;111(2):383-90. doi: 10.1016/0002-8703(86)90155-9.
15. Kannel WB, Castelli WP. The Framingham study of coronary disease in women. *Med Times*. 1972 May;100(5):173-5 passim.
16. Kreamsoulas C, Shannon HS, Giacomini M, Velianou JL, Anand SS. Reconstructing angina: cardiac symptoms are the same in women and men. *JAMA Intern Med*. 2013 May 13;173(9):829-31. doi: 10.1001/jamainternmed.2013.229.
17. Epstein AM, Weissman JS, Schneider EC, Gatsonis C, Leape LL, Piana RN. Race and gender disparities in rates of cardiac revascularization: do they reflect appropriate use of procedures or problems in quality of care? *Med Care*. 2003 Nov;41(11):1240-55. doi: 10.1097/01.MLR.0000093423.38746.8C.
18. Vaccarino V, Parsons L, Every NR, Barron HV, Krumholz HM. Sex-based differences in early mortality after myocardial infarction. National Registry of Myocardial Infarction 2 Participants. *N Engl J Med*. 1999 Jul 22;341(4):217-25. doi: 10.1056/NEJM199907223410401.
19. Nohria A, Vaccarino V, Krumholz HM. Gender differences in mortality after myocardial infarction. Why women fare worse than men. *Cardiol Clin*. 1998 Feb;16(1):45-57. doi: 10.1016/s0733-8651(05)70383-0.
20. Lloyd-Jones DM, Larson MG, Leip EP, Beiser A, D'Agostino RB, Kannel WB i sur; Framingham Heart Study. Lifetime risk for developing congestive heart failure: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2002 Dec 10;106(24):3068-72. doi: 10.1161/01.cir.0000039105.49749.6f.
21. Byrne RA, Rossello X, Coughlan JJ, Barbato E, Berry C, Chieffo A i sur; ESC Scientific Document Group. 2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2023 Oct 12;44(38):3720-3826. doi: 10.1093/eurheartj/ehad191. Erratum in: *Eur Heart J*. 2024 Apr 1;45(13):1145. doi: 10.1093/eurheartj/ehad870.

22. Collet JP, Thiele H, Barbato E, Barthélémy O, Bauersachs J, Bhatt DL i sur; ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2021 Apr 7;42(14):1289-1367. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa575. Erratum in: *Eur Heart J*. 2021 May 14;42(19):1908. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa895. Erratum in: *Eur Heart J*. 2021 May 14;42(19):1925. doi: 10.1093/eurheartj/ehab088. Erratum in: *Eur Heart J*. 2021 Jun 14;42(23):2298. doi: 10.1093/eurheartj/ehab285. Erratum in: *Eur Heart J*. 2024 Feb 1;45(5):404-405. doi: 10.1093/eurheartj/ehad879.
23. Henrikson CA, Howell EE, Bush DE, Miles JS, Meininger GR, Friedlander T i sur. Chest pain relief by nitroglycerin does not predict active coronary artery disease. *Ann Intern Med*. 2003 Dec 16;139(12):979-86. doi: 10.7326/0003-4819-139-12-200312160-00007.
24. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H i sur; ESC Scientific Document Group. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2018 Jan 7;39(2):119-177. doi: 10.1093/eurheartj/ehx393.
25. van Oosterhout REM, de Boer AR, Maas AHEM, Rutten FH, Bots ML, Peters SAE. Sex Differences in Symptom Presentation in Acute Coronary Syndromes: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Am Heart Assoc*. 2020 May 5;9(9):e014733. doi: 10.1161/JAHA.119.014733.
26. Goldberg RJ, Gurwitz JH, Gore JM. Duration of, and temporal trends (1994-1997) in, prehospital delay in patients with acute myocardial infarction: the second National Registry of Myocardial Infarction. *Arch Intern Med*. 1999 Oct 11;159(18):2141-7. doi: 10.1001/archinte.159.18.2141.
27. Heer T, Schiele R, Schneider S, Gitt AK, Wienbergen H, Gottwik M i sur. Gender differences in acute myocardial infarction in the era of reperfusion (the MITRA registry). *Am J Cardiol*. 2002 Mar 1;89(5):511-7. doi: 10.1016/s0002-9149(01)02289-5.
28. Meischke H, Larsen MP, Eisenberg MS. Gender differences in reported symptoms for acute myocardial infarction: impact on prehospital delay time interval. *Am J Emerg Med*. 1998 Jul;16(4):363-6. doi: 10.1016/s0735-6757(98)90128-0.
29. Herning M, Hansen PR, Bygbjerg B, Lindhardt T. Women's experiences and behaviour at onset of symptoms of ST segment elevation acute myocardial infarction. *Eur J Cardiovasc Nurs*. 2011 Dec;10(4):241-7. doi: 10.1016/j.ejcnurse.2010.10.002.
30. Martinez-Nadal G, Miro O, Matas A, Cepas P, Aldea A, Izquierdo M i sur. An analysis based on sex&gender in the chest pain unit of an emergency department during the last 12 years. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2021 Apr 26;10(Suppl 1):zuab020.122. doi: 10.1093/ehjacc/zuab020.122.
31. Maserejian NN, Link CL, Lutfey KL, Marceau LD, McKinlay JB. Disparities in physicians' interpretations of heart disease symptoms by patient gender: results of a video vignette factorial experiment. *J Womens Health (Larchmt)*. 2009 Oct;18(10):1661-7. doi: 10.1089/jwh.2008.1007.
32. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck-Brentano C i sur; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2020 Jan 14;41(3):407-477. doi: 10.1093/eurheartj/ehz425. Erratum in: *Eur Heart J*. 2020 Nov 21;41(44):4242. doi: 10.1093/eurheartj/ehz825.
33. Vrints C, Andreotti F, Koskinas KC, Rossello X, Adamo M, Ainslie J i sur; ESC Scientific Document Group. 2024 ESC Guidelines for the management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2024 Sep 29;45(36):3415-3537. doi: 10.1093/eurheartj/ehae177.
34. Hemal K, Pagidipati NJ, Coles A, Dolor RJ, Mark DB, Pellikka PA i sur. Sex Differences in Demographics, Risk Factors, Presentation, and Noninvasive Testing in Stable Outpatients With Suspected Coronary Artery Disease: Insights From the PROMISE Trial. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2016 Apr;9(4):337-46. doi: 10.1016/j.jcmg.2016.02.001.
35. Douglas PS, Nanna MG, Kelsey MD, Yow E, Mark DB, Patel MR i sur; PRECISE Investigators. Comparison of an Initial Risk-Based Testing Strategy vs Usual Testing in Stable Symptomatic Patients With Suspected Coronary Artery Disease: The PRECISE Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol*. 2023 Oct 1;8(10):904-914. doi: 10.1001/jamacardio.2023.2595.
36. Mileva N, Nagumo S, Mizukami T, Sonck J, Berry C, Gallinoro E, Monizzi G i sur. Prevalence of Coronary Microvascular Disease and Coronary Vasospasm in Patients With Nonobstructive Coronary Artery Disease: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Heart Assoc*. 2022 Apr 5;11(7):e023207. doi: 10.1161/JAHA.121.023207.
37. Jespersen L, Hvelplund A, Abildstrøm SZ, Pedersen F, Galatius S, Madsen JK i sur. Stable angina pectoris with no obstructive coronary artery disease is associated with increased risks of major adverse cardiovascular events. *Eur Heart J*. 2012 Mar;33(6):734-44. doi: 10.1093/eurheartj/ehr331.
38. Kunadian V, Chieffo A, Camici PG, Berry C, Escaned J, Maas AHEM i sur. An EAPCI Expert Consensus Document on Ischaemia with Non-Obstructive Coronary Arteries in Collaboration with European Society of Cardiology Working Group on Coronary Pathophysiology & Microcirculation Endorsed by Coronary Vasomotor Disorders International Study Group. *Eur Heart J*. 2020 Oct 1;41(37):3504-3520. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa503.
39. Ong P, Athanasiadis A, Borgulya G, Vokshi I, Bastiaenen R, Kubik S i sur. Clinical usefulness, angiographic characteristics, and safety evaluation of intracoronary acetylcholine provocation testing among 921 consecutive white patients with unobstructed coronary arteries. *Circulation*. 2014 Apr 29;129(17):1723-30. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.004096.
40. Aziz A, Hansen HS, Sechtem U, Prescott E, Ong P. Sex-Related Differences in Vasomotor Function in Patients With Angina and Unobstructed Coronary Arteries. *J Am Coll Cardiol*. 2017 Nov 7;70(19):2349-2358. doi: 10.1016/j.jacc.2017.09.016.

41. Ford TJ, Stanley B, Good R, Rocchiccioli P, McEntegart M, Watkins S i sur. Stratified Medical Therapy Using Invasive Coronary Function Testing in Angina: The CorMicA Trial. *J Am Coll Cardiol.* 2018 Dec 11;72(23 Pt A):2841-2855. doi: 10.1016/j.jacc.2018.09.006.
42. Gaudino M, Di Franco A, Cao D, Giustino G, Bairey Merz CN, Fremes SE, Kirtane AJ i sur. Sex-Related Outcomes of Medical, Percutaneous, and Surgical Interventions for Coronary Artery Disease: JACC Focus Seminar 3/7. *J Am Coll Cardiol.* 2022 Apr 12;79(14):1407-1425. doi: 10.1016/j.jacc.2021.07.066.
43. Wilkinson C, Bebb O, Dondo TB, Munyombwe T, Casadei B, Clarke S i sur. Sex differences in quality indicator attainment for myocardial infarction: a nationwide cohort study. *Heart.* 2019 Apr;105(7):516-523. doi: 10.1136/heartjnl-2018-313959.
44. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M i sur; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2021 Sep 21;42(36):3599-3726. doi: 10.1093/eurheartj/ehab368. Erratum in: *Eur Heart J.* 2021 Dec 21;42(48):4901. doi: 10.1093/eurheartj/ehab670.
45. Writing Group Members; Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, Cushman M i sur; American Heart Association Statistics Committee; Stroke Statistics Subcommittee. Heart Disease and Stroke Statistics-2016 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation.* 2016 Jan 26;133(4):e38-360. doi: 10.1161/CIR.0000000000000350. Epub 2015 Dec 16. Erratum in: *Circulation.* 2016 Apr 12;133(15):e599. doi: 10.1161/CIR.0000000000000409.
46. Goldberg RJ, Spencer FA, Farmer C, Meyer TE, Pezzella S. Incidence and hospital death rates associated with heart failure: a community-wide perspective. *Am J Med.* 2005 Jul;118(7):728-34. doi: 10.1016/j.amjmed.2005.04.013.
47. Hogg K, Swedberg K, McMurray J. Heart failure with preserved left ventricular systolic function; epidemiology, clinical characteristics, and prognosis. *J Am Coll Cardiol.* 2004 Feb 4;43(3):317-27. doi: 10.1016/j.jacc.2003.07.046.
48. Lund LH, Mancini D. Heart failure in women. *Med Clin North Am.* 2004 Sep;88(5):1321-45, xii. doi: 10.1016/j.mcna.2004.03.003.
49. Dewan P, Rørth R, Jhund PS, Shen L, Raparelli V, Petrie MC i sur. Differential Impact of Heart Failure With Reduced Ejection Fraction on Men and Women. *J Am Coll Cardiol.* 2019 Jan 8;73(1):29-40. doi: 10.1016/j.jacc.2018.09.081.
50. Riedinger MS, Dracup KA, Brecht ML, Padilla G, Sarna L, Ganz PA. Quality of life in patients with heart failure: do gender differences exist? *Heart Lung.* 2001 Mar-Apr;30(2):105-16. doi: 10.1067/mhl.2001.114140.
51. Pelliccia F, Kaski JC, Crea F, Camici PG. Pathophysiology of Takotsubo Syndrome. *Circulation.* 2017 Jun 13;135(24):2426-2441. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.027121.
52. Bazett HC. An Analysis of the Time Relationships of Electrocardiograms. *Annals of Noninvasive Electrocardiology.* 2006;2(2):177-194. doi:10.1111/j.1542-474X.1997.tb00325.x.
53. Nakagawa M, Ooie T, Takahashi N, Taniguchi Y, Anan F, Yonemochi H i sur. Influence of menstrual cycle on QT interval dynamics. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2006 Jun;29(6):607-13. doi: 10.1111/j.1540-8159.2006.00407.x.
54. Rosano GM, Leonardo F, Sarrel PM, Beale CM, De Luca F, Collins P. Cyclical variation in paroxysmal supraventricular tachycardia in women. *Lancet.* 1996 Mar 23;347(9004):786-8. doi: 10.1016/s0140-6736(96)90867-3.
55. Porter MJ, Morton JB, Denman R, Lin AC, Tierney S, Santucci PA i sur. Influence of age and gender on the mechanism of supraventricular tachycardia. *Heart Rhythm.* 2004 Oct;1(4):393-6. doi: 10.1016/j.hrthm.2004.05.007.
56. Volgman AS, Manankil MF, Mookherjee D, Trohman RG. Women with atrial fibrillation: Greater risk, less attention. *Gend Med.* 2009 Sep;6(3):419-32. doi: 10.1016/j.genm.2009.09.008.
57. Van Gelder IC, Rienstra M, Bunting KV, Casado-Arroyo R, Caso V, Crijns HJGM i sur; ESC Scientific Document Group. 2024 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J.* 2024 Sep 29;45(36):3314-3414. doi: 10.1093/eurheartj/ehae176.
58. Williams BA, Chamberlain AM, Blankenship JC, Hylek EM, Voyce S. Trends in Atrial Fibrillation Incidence Rates Within an Integrated Health Care Delivery System, 2006 to 2018. *JAMA Netw Open.* 2020 Aug 3;3(8):e2014874. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.14874.
59. Staerk L, Sherer JA, Ko D, Benjamin EJ, Helm RH. Atrial Fibrillation: Epidemiology, Pathophysiology, and Clinical Outcomes. *Circ Res.* 2017 Apr 28;120(9):1501-1517. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.117.309732.
60. Ko D, Rahman F, Schnabel RB, Yin X, Benjamin EJ, Christophersen IE. Atrial fibrillation in women: epidemiology, pathophysiology, presentation, and prognosis. *Nat Rev Cardiol.* 2016 Jun;13(6):321-32. doi: 10.1038/nrcardio.2016.45.
61. Sgreccia D, Manicardi M, Malavasi VL, Vitolo M, Valenti AC, Proietti M i sur. Comparing Outcomes in Asymptomatic and Symptomatic Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-Analysis of 81,462 Patients. *J Clin Med.* 2021 Sep 2;10(17):3979. doi: 10.3390/jcm10173979.
62. Jones J, Stanbury M, Haynes S, Bunting KV, Lobban T, Camm AJ i sur; on behalf of the RATE control Therapy Evaluation in permanent Atrial Fibrillation (RATE-AF) trial group. Importance and Assessment of Quality of Life in Symptomatic Permanent Atrial Fibrillation: Patient Focus Groups from the RATE-AF Trial. *Cardiology.* 2020;145(10):666-675. doi: 10.1159/000511048.
63. Linde C, Bongiorni MG, Birgersdotter-Green U, Curtis AB, Deisenhofer I, Furokawa T i sur; ESC Scientific Document Group. Sex differences in cardiac arrhythmia: a consensus document of the European Heart Rhythm Association, endorsed by the Heart Rhythm Society and Asia Pacific Heart Rhythm Society. *Europace.* 2018 Oct 1;20(10):1565-1565ao. doi: 10.1093/europace/euy067.

64. Emdin CA, Wong CX, Hsiao AJ, Altman DG, Peters SA, Woodward M i sur. Atrial fibrillation as risk factor for cardiovascular disease and death in women compared with men: systematic review and meta-analysis of cohort studies. *BMJ*. 2016 Jan 19;532:h7013. doi: 10.1136/bmj.h7013.
65. Kloosterman M, Crijns HJGM, Mulder BA, Groenveld HF, Van Veldhuisen DJ, Rienstra M i sur. Sex-related differences in risk factors, outcome, and quality of life in patients with permanent atrial fibrillation: results from the RACE II study. *Europace*. 2020 Nov 1;22(11):1619-1627. doi: 10.1093/europace/euz300.
66. Gleason KT, Dennison Himmelfarb CR, Ford DE, Lehmann H, Samuel L, Han HR i sur. Association of sex, age and education level with patient reported outcomes in atrial fibrillation. *BMC Cardiovasc Disord*. 2019 Apr 5;19(1):85. doi: 10.1186/s12872-019-1059-6.
67. Albert CM, Chae CU, Grodstein F, Rose LM, Rexrode KM, Ruskin JN i sur. Prospective study of sudden cardiac death among women in the United States. *Circulation*. 2003 Apr 29;107(16):2096-101. doi: 10.1161/01.CIR.0000065223.21530.11.
68. Schatzkin A, Cupples LA, Heeren T, Morelock S, Kannel WB. Sudden death in the Framingham Heart Study. Differences in incidence and risk factors by sex and coronary disease status. *Am J Epidemiol*. 1984 Dec;120(6):888-99. doi: 10.1093/oxfordjournals.aje.a113960.
69. Haukilahti MAE, Holmström L, Vähätalo J, Kenttä T, Tikkanen J, Pakanen L i sur. Sudden Cardiac Death in Women. *Circulation*. 2019 Feb 19;139(8):1012-1021. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.037702.
70. Chiuve SE, Sun Q, Sandhu RK, Tedrow U, Cook NR, Manson JE i sur. Adiposity throughout adulthood and risk of sudden cardiac death in women. *JACC Clin Electrophysiol*. 2015 Dec 1;1(6):520-528. doi: 10.1016/j.jacep.2015.07.011.
71. Winkel BG, Risgaard B, Bjune T, Jabbari R, Lynge TH, Glinge C i sur. Gender differences in sudden cardiac death in the young-a nationwide study. *BMC Cardiovasc Disord*. 2017 Jan 7;17(1):19. doi: 10.1186/s12872-016-0446-5.

**ADRESA ZA DOPISIVANJE:**

prof. dr. sc. Maja Čikeš, dr. med.
Klinika za bolesti srca i krvnih žila
Klinički bolnički centar Zagreb
Kišpatićeva 12, 10 000 Zagreb
e-mail: mcikes@mef.hr

PRIMLJENO/RECEIVED:

25. studenoga 2024./November 25, 2024

PRIHVAĆENO/ACCEPTED:

17. prosinca 2024./December 17, 2024

