

Lek. med. Witold Babiński

**Częstość rytmu serca jako czynnik ryzyka niepożądanych zdarzeń
w chorobach sercowo-naczyniowych u kobiet i mężczyzn**

Rozprawa na stopień naukowy doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu
w dyscyplinie nauki medyczne

Promotor: dr hab. n. med. Jerzy Sacha
Promotor pomocniczy: dr n. o zdr. Jakub Gąsior



Katedra i Klinika Intensywnej Terapii Kardiologicznej i Chorób Wewnętrznych
Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Kolegium Nauk Medycznych

Poznań, 2022

Składam serdeczne podziękowania Promotorom

Panu Dr hab. n. med. Jerzemu Sacha

oraz

Panu Dr n. o zdr. Jakubowi Gąsiorowi

za poświęcony czas, merytoryczne rady oraz pomoc przy realizacji niniejszej pracy.

Z całego serca dziękuję

Annie, mojej Żonie

za niezmierzone pokłady cierpliwości i wsparcie, na które zawsze mogę liczyć.

Dziękuję ***Rodzicom***, za motywację i przygotowanie do drogi, którą idę przez życie.

SPIS TREŚCI

WYKAZ SKRÓTÓW	5
1. WSTĘP	6
1.1. Fizjologia rytmu serca.....	6
1.2. Regulacja częstości rytmu serca przez autonomiczny układ nerwowy	6
1.2.1. Odruch z baroreceptorów tętniczych	7
1.2.2. Odruch z baroreceptorów obszaru sercowo-płucnego.....	8
1.2.3. Odruch Bainbridge'a.....	8
1.2.4. Odruch Bezolda-Jarisha	9
1.2.5. Odruch z chemoreceptorów	9
1.3. Częstość rytmu serca jako parametr rokowniczy	10
1.4. Związek częstości rytmu serca z chorobami sercowo-naczyniowymi.....	12
1.4.1. Miażdżyca.....	12
1.4.2. Niedotlenienie mięśnia sercowego	13
1.4.3. Arytmia	13
1.4.4. Niewydolność serca	14
1.5. Różnice czynnościowe i anatomiczne serca związane z płcią	15
2. CEL PRACY	17
3. MATERIAŁ I METODY.....	18
3.1. Kryteria wyszukiwania.....	18
3.2. Selekcja publikacji do analizy.....	19
3.3. Wybór danych do analizy.....	20
3.4. Metody statystyczne.....	21
4. WYNIKI	23
4.1. Analiza uwzględniania częstości rytmu serca w publikacjach dotyczących układu sercowo-naczyniowego	23
4.2. Metaanaliza różnic średnich częstości spoczynkowego rytmu serca u kobiet i mężczyzn.....	36
4.2.1. Różnice częstości spoczynkowego rytmu serca związane z płcią w przewlekłej chorobie wieńcowej	37
4.2.2. Różnice częstości spoczynkowego rytmu serca związane z płcią w ostrych zespołach wieńcowych	41

4.2.3. Różnice częstości spoczynkowego rytmu serca związane z płcią w niewydolności serca.....	46
4.2.5. Różnice częstości spoczynkowego rytmu serca związane z płcią w nadciśnieniu tętniczym	52
4.2.6. Różnice częstości spoczynkowego rytmu serca związane z płcią w różnych chorobach sercowo-naczyniowych i stanach związanych z chorobami sercowo-naczyniowymi.....	55
4.3. Znaczenie rokownicze częstości spoczynkowego rytmu serca u kobiet i mężczyzn.....	59
4.3.1. Znaczenie rokownicze częstości spoczynkowego rytmu serca u kobiet i mężczyzn z przewlekłą chorobą wieńcową.....	59
4.3.2. Znaczenie rokownicze częstości spoczynkowego rytmu serca u kobiet i mężczyzn z ostrym zespołem wieńcowym	62
4.3.3. Znaczenie rokownicze częstości spoczynkowego rytmu serca u kobiet i mężczyzn z niewydolnością serca.....	64
4.3.4. Znaczenie rokownicze częstości spoczynkowego rytmu serca u kobiet i mężczyzn w różnych chorobach sercowo-naczyniowych i stanach związanych z chorobami sercowo-naczyniowymi	66
5. DYSKUSJA	74
6. WNIOSKI	82
STRESZCZENIE.....	83
SUMMARY	85
PIŚMIENNICTWO	86
AKTYWNOŚĆ NAUKOWA.....	98
OPINIA KOMISJI BIOETYCZNEJ	100

WYKAZ SKRÓTÓW

ACS	ostry zespół wieńcowy (ang. acute coronary syndrome)
ANS	autonomiczny układ nerwowy (ang. autonomic nervous system)
AVN	węzeł przedsionkowo-komorowy (ang. atrioventricular node)
BJR	odruch Bezolda-Jarisha (ang. Bezold-Jarish reflex)
BMI	wskaźnik masy ciała (ang. body mass index)
BP	ciśnienie tętnicze (ang. blood pressure)
CAD	przewlekła choroba wieńcowa (ang. coronary artery disease)
CI	przedział ufności (ang. confidence interval)
CO	rzut serca (ang. cardiac output)
CVD	choroby sercowo-naczyniowe (ang. cardiovascular disease)
HF	niewydolność serca (ang. heart failure)
HR	częstość rytmu serca (ang. heart rate)
HT	nadciśnienie tętnicze (ang. hypertension)
IF	wskaźnik cytowań (ang. impact factor)
IQR	odstęp międzykwartyłowy (ang. interquartile range)
LV	lewa komora (ang. left ventricle)
LVEF	frakcja wyrzutowa lewej komory (ang. left ventricle ejection fraction)
RHR	częstość spoczynkowego rytmu serca (ang. resting heart rate)
SAN	węzeł zatokowo-przedsionkowy (ang. sinoatrial node)
SD	odchylenie standardowe (ang. standard deviation)
SV	objętość wyrzutowa (ang. stroke volume)

1. WSTĘP

1.1. Fizjologia rytmu serca

Częstość rytmu serca, *ang. heart rate* (HR), to wartość, która określa ilość skurczów komór serca w ciągu jednej minuty. Skurcz serca inicjowany jest przez spontaniczną zmianę potencjału czynnościowego komórek rozrusznikowych węzła zatokowo-przedsionkowego, *ang. sinoatrial node* (SAN). Blokując wpływ autonomicznego układu nerwowego, *ang. autonomic nervous system* (ANS), na SAN za pomocą propranololu i atropiny wykazano, że spontaniczna częstość rozrusznikowa SAN wynosi średnio 105/min u osób w wieku 25 lat i obniża się do 85/min w wieku 60 lat [1, 2]. Dostosowanie częstotliwości depolaryzacji komórek węzła zatokowego do aktualnych potrzeb organizmu jest efektem aktywności ANS, który reaguje na pobudzenie receptorów przez zewnętrzne czynniki zaburzające homeostazę [3]. Częstość spoczynkowego rytmu serca, *ang. resting heart rate* (RHR), u człowieka uznaje się za prawidłową, jeśli mieści się w przedziale od 60 do 100/min i wówczas określana jest jako normokardia [4]. Impulsy zapoczątkowane w SAN inicjują skurcz obu przedsionków i równocześnie docierają do węzła przedsionkowo-komorowego, *ang. atrioventricular node* (AVN), następnie do pęczka Hisa znajdującego się w przypodstawnej części przegrody międzykomorowej. Kolejno pobudzenie dociera do prawej i lewej odnogi pęczka Hisa i dalej przez włókna Purkiniego do mięśniówki komór. W przypadku uszkodzenia SAN lub drogi przewodzenia, funkcję rozrusznicową mogą przejąć drugorzędowe ośrodki o mniejszej częstości depolaryzacji, takie jak AVN z częstością generowania pobudzeń 40-60/min lub włókna Purkiniego i kardiomiocyty generujące pobudzenia o częstości 25-40/min [5].

1.2. Regulacja częstości rytmu serca przez autonomiczny układ nerwowy

Proces regulacji sercowo-naczyniowej, w tym HR, odbywa się przy udziale mechanizmów miejscowej autoregulacji, regulacji hormonalnej, oraz poprzez ANS, który odgrywa fundamentalną rolę w homeostazie organizmu. ANS działa na zasadzie łuków odruchowych, rozpoczynających się od pobudzenia pierwszorzędowych neuronów czuciowych przewodzących sygnały z receptorów obwodowych. Następnie sygnały zostają przekazane, poprzez interneurony łączące pierwszorzędowe włókna czuciowe i wyższe ośrodki mózgowie, do autonomicznych neuronów przedmotorycznych w pniu

mózgu i rdzeniu kręgowym. Te z kolei kontrolują przedzwojowe neurony motoryczne wpływające na funkcję serca, naczyń i rdzenia nadnerczy [6].

Aktywność ANS dostosowuje rzut serca do aktualnych potrzeb energetycznych organizmu poprzez zmiany HR i objętości wyrzutowej, *ang. stroke volume* (SV), zapewniając odpowiedni przepływ tkankowy. W warunkach spoczynkowych dominuje aktywność przywspółczulna powodująca redukcję HR do średnio 75/min [7]. W trakcie wykonywania wysiłku fizycznego zwiększa się zapotrzebowanie na substraty energetyczne i w tym celu organizm uruchamia mechanizmy adaptacyjne polegające na hamowaniu aktywności przywspółczulnej i zwiększeniu aktywności współczulnej. Generuje to dodatnie efekty chronotropowe (wzrost częstości generowania potencjałów czynnościowych w SAN) i dromotropowe (wzrost szybkości przewodzenia w obrębie AVN), i prowadzi do przyspieszenia akcji serca [7, 8].

Współczulne neurony przedzwojowe unerwiające serce znajdują się w kolumnach pośrednio-bocznych istoty szarej rdzenia kręgowego na poziomie Th1-Th5. Aksony tych neuronów opuszczają rdzeń kręgowy przez korzenie brzuszne nerwów rdzeniowych i łączą się synapsami z komórkami zwojów pnia współczulnego: szyjnego górnego, szyjnego środkowego i gwiaździstego [7]. Efektorem dla tych włókien w sercu jest tkanka bodźco-przewodząca oraz kardiomiocyty przedsionków i komór. Pobudzenie układu współczulnego poprzez stymulację receptorów adrenergicznych (głównie β_1) powoduje dodatnie efekty: chronotropowy, dromotropowy, inotropowy (wzrost kurczliwości mięśnia sercowego) oraz batmotropowy (zwiększenie pobudliwości komórek serca) [7, 9]. Przywspółczulne unerwienie serca pochodzi od nerwów błędnych, których włókna pozazwojowe tworzą na sercu dwa sploty powierzchowny i głęboki, zlokalizowane w okolicy SAN, AVN i prawego przedsionka, natomiast unerwienie przywspółczulne komór jest bardzo ubogie [7, 10]. Układ przywspółczulny poprzez aktywację cholinergicznym receptorów M2, wywołuje ujemne efekty: chronotropowy, dromotropowy i inotropowy. U osób zdrowych obie części ANS pozostają we wzajemnej dynamicznej równowadze [8, 9].

1.2.1. Odruch z baroreceptorów tętniczych

W ścianach zatok szyjnych oraz aorty znajdują się mechanoreceptory zwane baroreceptorami będącymi wolnymi zakończeniami włókien czuciowych. Te odchodzące od zatoki szyjnej tworzą nerw zatokowy, będący odgałęzieniem nerwu językowo-

gardłowego, natomiast nerwy czuciowe łuku aorty wchodzi w skład nerwu błędnego. Oba te nerwy spotykają się na poziomie jądra pasma samotnego, które wraz z innymi ośrodkami w rdzeniu przedłużonym odpowiadają za integrację funkcji ANS.

Pobudzenie baroreceptorów tętniczych jest spowodowane odkształceniem i zmianą stopnia rozciągnięcia naczyń krwionośnych i pośrednio zależy od ciśnienia tętniczego, *ang. blood pressure* (BP). Stymulacja baroreceptorów prowadzi do zahamowania aktywności współczulnych nerwów naczyniowych i sercowych oraz pobudzenia włókien przywspółczulnych nerwu błędnego czego efektami są: zmniejszenie napięcia ścian naczyń krwionośnych, zwolnienie akcji serca, zmniejszenie rzutu serca, *ang. cardiac output* (CO), i spadek BP. Odbarczenie baroreceptorów szyjnych i aortalnych, poprzez zwiększenie aktywności współczulnej i hamowanie części przywspółczulnej, powoduje wtórnie skurcz naczyń, wzrost HR i CO, co w konsekwencji prowadzi do wzrostu BP [11, 12].

1.2.2. Odruch z baroreceptorów obszaru sercowo-płucnego

Receptory zlokalizowane w sercu, naczyniach klatki piersiowej i płuc, będące bezmielinowymi zakończeniami włókien nerwu błędnego, nazywane są baroreceptorami obszaru sercowo-płucnego. Ich pobudzenie powodowane jest rozciągnięciem ścian naczyń przez zwiększoną objętość krwi i prowadzi do zwiększenia przywspółczulnej stymulacji nerwu błędnego i zahamowania układu współczulnego, powodując zwolnienie HR oraz spadek BP [11, 12].

1.2.3. Odruch Bainbridge’a

Odruch Bainbridge’a odpowiada za adaptację CO do zwiększonego powrotu żylnego. Jest odruchem adaptującym do wysiłku fizycznego. Inicjowany jest przez pobudzenie dwóch typów baroreceptorów znajdujących się w przedsionkach serca oraz przy ujściu dużych żył, stanowiących zakończenia czuciowe nerwów błędnych. Receptor typu A pobudzany jest podczas skurczu przedsionka, natomiast typu B aktywowany jest pod koniec fazy rozkurczu mięśniówki w czasie maksymalnego wypełnienia przedsionków. Zwiększenie impulsacji receptorów A i B prowadzi do nasilenia stymulacji nerwów współczulnych i hamowania części przywspółczulnej co powoduje przyspieszenie HR [11, 13].

1.2.4. Odruch Bezolda-Jarisha

Odruch Bezolda-Jarisha, *ang. Bezold-Jarish reflex* (BJR), jest gwałtowną, odruchową bradykardią i hipotensją z wazodylatacją (zwłaszcza naczyń wieńcowych i nerkowych), do których dochodzi pod wpływem pobudzenia zlokalizowanych w sercu zakończeń czuciowych włókien nerwów błędnych [14].

Łuk odruchowy ma swój początek w receptorach zaopatrywanych przez niezmielinizowane włókna typu C, stanowiące ok. 75% wszystkich włókien sercowych. Drogi aferentną i eferentną BJR stanowią włókna nerwów błędnych [14]. Receptory odruchu stwierdzono przy ujściu obu żył głównych do prawego przedsionka, w aorcie, żyłę płucnej oraz w obu komorach serca, gdzie w największej liczbie gromadzą się w dolnej i tylnej części lewej komory, *ang. left ventricle* (LV) [15]. Odruch Bezolda-Jarisha jest wyzwalany pod wpływem pobudzenia receptorów przez rozciąganie oraz działanie substancji chemicznych [16]. Fizjologicznie odruch ten jest odpowiedzią na przeciążenie serca. Do jego wystąpienia może też dochodzić w czasie hipowolemii, niedotlenienia, zawału mięśnia sercowego oraz po udanej reperfuzji. Prawdopodobnie bierze on udział w mechanizmie omdlenia wazowagalnego [17].

Wywołanie BJR przez stymulację chemoreceptorów pierwotnie wykazano w badaniach doświadczalnych na zwierzętach, u których indukowano niedokrwienie mięśnia sercowego [18]. Obserwacje doświadczalne zostały potwierdzone danymi klinicznymi. Przede wszystkim stwierdzono, że do wyzwolenia BJR (odruchowa bradykardia i hipotensja) dochodzi zazwyczaj w wyniku niedokrwienia tylna-dolnej i dolnej ściany komór serca, czyli w obszarach, w których występuje największe skupisko zakończeń chemowrażliwych [16, 19]. U pacjentów z dusznicą bolesną, bez przebytego wcześniej zawału serca, dochodziło do nasilenia aktywności nerwu błędnego w czasie indukowanego ćwiczeniami fizycznymi niedokrwienia dolnej, ale nie przedniej, ściany serca [20]. Natomiast u chorych po przebytych zawałach, testy wysiłkowe nie prowadziły do wyzwolenia BJR [21]. Mediatorami pobudzającymi chemoreceptory w tym odruchu są substancje chemiczne uwalniane lokalnie na skutek niedotlenienia mięśnia sercowego takie jak prostaglandyny, wolne rodniki, serotonina czy endokannabinoidy [22, 23].

1.2.5. Odruch z chemoreceptorów

Odruch z chemoreceptorów jest kluczowym mechanizmem w regulowaniu wentylacji i utrzymaniu prawidłowej prężności gazów oddechowych we krwi

oraz równowagi kwasowo-zasadowej. Odbywa się on przy udziale receptorów ośrodkowych i obwodowych [24]. Chemoreceptory ośrodkowe (tzw. obszary chemowrażliwe mózgu) zlokalizowane są obustronnie w brzusznej części rdzenia przedłużonego, w sąsiedztwie ośrodka oddechowego, choć wielu badaczy wskazuje na chemowrażliwe właściwości różnych grup neuronów zlokalizowanych w pniu mózgu [25, 26]. Neurony te reagują na wzrost prężności dwutlenku węgla i spadek pH pobudzeniem ośrodka oddechowego [24]. Chemoreceptory obwodowe są zlokalizowane głównie w kłębkach szyjnych i aortalnych oraz w pobliżu naczyń tętniczych klatki piersiowej i jamy brzusznej. Receptory te u człowieka są pobudzane przez zmianę prężności tlenu we krwi – w mniejszym stopniu wpływ ma dwutlenek węgla i stężenie jonów wodorowych [24, 26].

U zdrowych osób dominujące znaczenia dla regulacji oddychania mają chemoreceptory ośrodkowe. W pewnych sytuacjach, takich jak wysiłek fizyczny czy warunki hipoksji, zwiększa się rola chemoreceptorów obwodowych. Odpowiedzią na pobudzenie obu rodzajów chemoreceptorów jest stymulacja ośrodka oddechowego co powoduje zwiększenie wentylacji minutowej przez wzrost częstości oddechów i objętości oddechowej [27, 28].

W układzie sercowo-naczyniowym, w warunkach hipoksji, pobudzenie chemoreceptorów obwodowych powoduje zwiększenie aktywności układu współczulnego i przywspółczulnego. Układ współczulny wpływa na zwiększenie oporu obwodowego naczyń krwionośnych i utrzymanie perfuzji w strategicznie ważnych narządach: sercu i mózgu. Układ przywspółczulny powoduje zwolnienie częstości rytmu serca obniżając zapotrzebowanie tlenowe tego narządu pomimo wzrostu obciążenia wywołanego zwiększoną aktywnością współczulną [27]. Jednak w warunkach swobodnej wentylacji płuc i dostatecznej podaży tlenu jak podczas wysiłku fizycznego, wzmożone ruchy oddechowe pobudzają mechanoreceptory płuc, które wspólnie ze wzmożoną aktywnością neuronów wdechowych odruchowo hamują przedzwojowe przywspółczulne neurony sercowe w jądrze dwuznacznym i grzbietowym nerwu błędnego. Doprowadza to do zwiększenia CO poprzez przyspieszenie HR i zwiększenie kurczliwości mięśnia sercowego [26, 28].

1.3. Częstość rytmu serca jako parametr rokowniczy

Częstość rytmu serca jest dobrze znanym i łatwym do uzyskania parametrem klinicznym. Wykazano, że u zwierząt częstość spoczynkowego rytmu serca ma silną

ujemną korelację z długością życia. Taka odwrotna zależność jest szczególnie dobrze widoczna u ssaków [29]. Istnieje hipoteza, że całkowita ilość uderzeń serca w ciągu życia jest stała i jest wskaźnikiem tempa metabolizmu [30]. Na podstawie danych epidemiologicznych wielu badaczy uważa, że HR jest istotnym czynnikiem rokowniczym zarówno w populacji osób zdrowych, jak i chorych cierpiących na choroby układu sercowo-naczyniowego, *ang. cardiovascular disease (CVD)* [31-47].

Jednymi z pierwszych epidemiologicznych dowodów na prognostyczne znaczenie HR w kwestii śmiertelności całkowitej były opublikowane w 1980 roku wyniki badań trzech grup pacjentów: Chicago People Gass Company Study (1233 mężczyzn, długość obserwacji 17 lat), Chicago Heart Association Detection Project (5784 mężczyzn, długość obserwacji 5 lat), Chicago Western Electric Company Study (1899 mężczyzn, długość obserwacji 15 lat) [31]. W analizie wieloczynnikowej uwzględniającej wiek, BP, cholesterol, palenie tytoniu, masę ciała, wykazano w dwóch spośród trzech grup badanych, że HR jest niezależnym czynnikiem ryzyka śmierci sercowej oraz zgonu z przyczyn innych niż sercowo-naczyniowe.

W badaniu Framingham, 30-letnia obserwacja wykazała, że wzrost HR o 10/min, zwiększa ryzyko śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych o 14%. Ponadto, stwierdzono związek HR z chorobą niedokrwienną serca i nagłym zgonem sercowym, przy czym szybsza akcja serca wiązała się z gorszym rokowaniem [46].

Podobne wyniki zostały uzyskane w trakcie 20-letniej obserwacji francuskich pracowników umysłowych. W badaniu obejmującym ponad 12 tys. i 7 tys. potencjalnie zdrowych mężczyzn i kobiet w wieku 40-64 lat, wyższa HR w sposób istotny wiązała się ze zwiększoną śmiertelnością z przyczyn nie-sercowo-naczyniowych zarówno u kobiet jak i u mężczyzn. Wartość predykcyjna HR okazała się niezależna od wieku, nadciśnienia tętniczego, *ang. hypertension (HT)*, cholesterolu, wskaźnika masy ciała, *ang. body mass index (BMI)*, palenia tytoniu i aktywności fizycznej. W grupie mężczyzn z wolną HR wykazano mniejszą śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych, czego nie wykazano u kobiet [32]. W badaniu MATISS Project, obejmującym 2,5 tys. mężczyzn w wieku 40-69 lat, szybsza HR była czynnikiem rokowniczym śmiertelności całkowitej, sercowo-naczyniowej oraz niezwiązanej z chorobami sercowo-naczyniowymi [44].

Jouven i wsp. obserwowali przez okres 23 lat, grupę 5713 potencjalnie zdrowych mężczyzn w wieku 42-53 lat i wykazali, że śmiertelność spowodowana nagłym zgonem sercowym u osób z HR powyżej 75/min była 3,5 razy większa niż w grupie z HR poniżej 60/min [47]. W grupie z wyższą HR stwierdzono również istotnie większą śmiertelność

całkowitą, co więcej, stwierdzono zależność pomiędzy zmianą HR w 5 letniej obserwacji a śmiertelnością całkowitą – osoby, u których HR obniżyła się o więcej niż 7/min charakteryzowały się niżą śmiertelnością całkowitą niż te, u których HR pozostała stabilna lub wzrosła o więcej niż 7/min [48].

Z uwagi na fakt, że w badaniach klinicznych dotyczących CVD zwykle dominują mężczyźni, porównanie znaczenia prognostycznego HR u obu płci jest trudne, co skutkuje niejednoznacznymi wynikami i wnioskami szczególnie u kobiet.

1.4. Związek częstości rytmu serca z chorobami sercowo-naczyniowymi

1.4.1. Miażdżycy

Autorzy licznych badań zaobserwowali związek przyspieszonego rytmu serca z rozwojem miażdżycy. W jednym z nich wykazano, że HR była istotnym czynnikiem ryzyka progresji zmian miażdżycowych w tętnicach wieńcowych u chorych zawałem mięśnia sercowego przed 45 rokiem życia [49]. W badaniach na małpach makakach (*cynomongulus*) stwierdzono, że naturalnie występujące różnice częstości rytmu serca wpływają na stopień nasilenia miażdżycy w tętnicach wieńcowych, tzn. jej stopień rośnie wraz ze wzrostem HR [50]. Natomiast obniżenie HR przez ablację węzła zatokowego powodowało zmniejszenie nasilenia rozległości blaszki miażdżycowej i zwężenia tętnicy w porównaniu z osobnikami z szybszą HR [51]. Obserwacje te korespondują z wynikami randomizowanego badania Beta-Blocker Cholesterol-Lowering Asymptomatic Plaque Study (BCAPS), w którym wykazano, że zwolnienie HR przy użyciu β -blokerów powoduje zahamowanie progresji grubości kompleksu intima-media w tętnicach szyjnych [52]. W innym badaniu wykazano, że zwiększona HR wpływa na progresję miażdżycy oraz występowanie ostrych incydentów sercowo-naczyniowych między innymi poprzez wzrost ryzyka uszkodzenia i pęknięcia blaszek miażdżycowych [53].

W badaniu przeprowadzonym na szczurach, zwiększenie HR poprzez elektrostymulację przedsionka wiązało się z postępującym zmniejszeniem podatności i elastyczności tętnic [54]. W badaniach u ludzi wykazano związek pomiędzy podwyższoną HR, a zwiększoną sztywnością tętnic oraz przyspieszeniem fali tętna [55]. Z kolei u zwierząt z zaburzeniami gospodarki lipidowej redukcja HR przez podawanie iwabradyny powodowała obniżenie poziomów markerów stresu oksydacyjnego, poprawę funkcji śródbłonna oraz zmniejszenie progresji blaszki miażdżycowej [56]. Wyniki tych badań wskazują, że HR ma związek ze stanem tętnic wieńcowych i procesami miażdżycowymi przez fizyczne oddziaływanie na ścianę naczyń oraz prawdopodobnie

przez prozapalny, aterogeny efekt naprężeń ścinających, które powodują uszkodzenie śródbłonna i zwiększenie jego przepuszczalności dla lipoprotein o małej gęstości i mediatorów stanu zapalnego [57]. Wobec tego zwolnienie HR powinno pozytywnie wpływać na obciążenia mechaniczne oddziałujące na tętnice wieńcowe oraz wtórnie spowolnić rozwój i progresję miażdżycy, a także zmniejszyć prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych. Interesujące są w tym względzie wyniki badania retrospektywnego, w którym analizowano obecność krążenia obocznego u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca w zależności od częstości spoczynkowego rytmu serca. W badaniu tym wykazano, że u chorych z HR równą lub mniejszą niż 50/min częściej obserwowano neowaskularyzację niż u chorych z HR równą lub większą 60/min, co sugeruje, że wolny rytm serca może sprzyjać rozwojowi krążenia obocznego w tętnicach wieńcowych [58].

1.4.2. Niedotlenienie mięśnia sercowego

Przyspieszona HR powoduje zwiększenie zapotrzebowania kardiomiocytów na substraty energetyczne, jednocześnie zmniejszając przepływ wieńcowy poprzez skrócenie okresu rozkurczu. W pewnych warunkach może to skutkować nasileniem niedotlenienia mięśnia sercowego [59]. Ponadto wykazano, że zwiększenie HR poprzez elektrostymulację przedsionka u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca powoduje skurcz tętnic wieńcowych, który może skutkować niedokrwieniem [60]. W chorobie niedokrwiennej serca większość epizodów dławicy jest poprzedzonych wzrostem HR [61]. Prawdopodobieństwo pojawienia się objawów niedokrwienia mięśnia sercowego jest związane z rytmem wyjściowym oraz stopniem i tempem jego narastania [62]. Wykazano, że u chorych ze średnią HR wynoszącą >80/min, ryzyko wystąpienia epizodów niedokrwienych jest dwukrotnie wyższe niż u chorych ze średnią HR <70/min [63]. W badaniach eksperymentalnych na psach oraz w badaniach na ludziach z niedokrwieniem mięśnia sercowego pokazano, że stosowanie β -blokerów przy utrzymanej zwiększonej HR wywołanej stymulacją przedsionkową nie powoduje zmniejszenia skutków niedokrwienia [64, 65].

1.4.3. Arytmia

Wzrost częstości rytmu serca może być związany z powstawaniem arytmii, między innymi poprzez zwiększoną aktywność nerwów współczulnych, zaburzenia między czasem refrakcji i przewodzenia oraz nasilanie mechanizmów *re-entry* [66].

Przyspieszona HR w trakcie zawału serca nasila niedokrwienie i może prowadzić do powstania groźnych komorowych zaburzeń rytmu. W badaniach na zwierzętach wykazano, że wywołane eksperymentalnie niedokrwienie mięśnia sercowego częściej skutkuje pojawieniem się groźnych komorowych zaburzeń rytmu u osobników z szybszą HR [67, 68]. Włączenie do terapii β -adrenolityku powoduje opóźnienie wystąpienia zaburzeń rytmu serca u zwierząt z niedokrwieniem mięśnia sercowego, a efekt ten jest znoszony przez szybką stymulację przedsionka [69]. Uważa się, że zwolnienie HR jest istotnym mechanizmem wpływającym na redukcję groźnych dla życia arytmii. Potwierdzają to badania epidemiologiczne, w których wyższa HR była silniej skorelowana z ryzykiem nagłych zgonów sercowych niż ze zgonami nienagłymi skojarzonymi z zawałem [47].

1.4.4. Niewydolność serca

Przyspieszony rytm serca powoduje zwiększenie zapotrzebowania organizmu na substraty energetyczne i może prowadzić do niedotlenienia mięśnia sercowego [59]. W przebiegu niedotlenienia może dochodzić do upośledzenia kurczliwości LV i pojawienia się objawów niewydolności serca, *ang. heart failure* (HF). Na skutek wzrostu HR upośledzeniu ulega również relaksacja komór, co powoduje zwiększenie objawów niewydolnościowych [62]. Osiągnięcie odpowiedniej kontroli HR jest kluczowe u chorych z upośledzoną czynnością LV, ponieważ zredukowanie HR wydłuża czas rozkurczu co skutkuje zwiększeniem objętości końcowo-rozkurczowej i prowadzi do poprawy funkcji skurczowej [70].

W badaniach na zwierzętach z niewydolnością serca, która została sprowokowana jatrogenną niedomykalnością zastawki mitralnej, obserwowano zmniejszenie objawów niewydolnościowych po zwolnieniu HR przy użyciu β -blokerów. Pozytywny efekt ulegał znacznej redukcji przy utrzymanej zwiększonej HR za pomocą stymulacji serca pomimo stosowanej farmakoterapii [71]. Na zwierzęcym modelu niewydolności serca, długotrwałe obniżenie HR (przy pomocy leków niewpływających ani na kurczliwość mięśnia sercowego, ani na ANS) prowadziło do poprawy struktury mięśnia oraz jego kurczliwości [72]. W badaniach u chorych z obniżoną funkcją wyrzutową lewej komory serca, *ang. left ventricle ejection fraction* (LVEF), zwolnienie HR przy użyciu β -blokerów obniża zapotrzebowanie tlenowe i poprawia jego wydolność mechaniczną. Ten pozytywny efekt jest znoszony przy stymulacji przedsionkowej powodującej utrzymanie wysokiej HR [73].

W badaniach dotyczących ludzi zdrowych wykazano, że długotrwale podwyższona HR jest niezależnym czynnikiem ryzyka rozwoju niewydolności serca [74, 75]. U zdrowych mężczyzn powyżej 55 roku życia, ryzyko wystąpienia niewydolności serca wzrasta o 16% z każdym zwiększeniem HR o 10/min [74].

1.5. Różnice czynnościowe i anatomiczne serca związane z płcią

Po uwzględnieniu wieku, średnia częstość akcji serca u kobiet jest wyższa o 2-7 uderzeń na minutę w porównaniu do mężczyzn [76, 77]. U dorosłych kobiet średnia HR wynosi 78-82/min, podczas gdy u mężczyzn 70-72/min. Sugeruje się, że jest to związane z mniejszym rozmiarem kobiecego serca i SV oraz wyższą częstością depolaryzacji komórek rozrusznikowych węzła zatokowego. Okazuje się również, że w populacji osób wytrenowanych z wolniejszą spoczynkową i wysiłkową pracą serca, kobiety prezentują adekwatnie szybszą spoczynkową i wysiłkową HR [78].

Rozważając różnice w częstości rytmu serca u obu płci, należy pamiętać o różnicach anatomicznych i fizjologicznych serca kobiet i mężczyzn. W życiu płodowym wielkość serca i ilość kardiomiocytów u obu płci jest w przybliżeniu taka sama [79]. Poporodowy wzrost mięśnia sercowego jest związany przede wszystkim ze wzrostem komórek mięśnia sercowego, ponieważ ich zdolność do proliferacji zanika krótko po porodzie [80]. Po okresie pokwitania, bezwzględna masa mięśnia LV u mężczyzn jest o 25-30% większa niż u kobiet. Jednak symetryczny wzrost wymiarów komór serca oraz grubości jego ścian pokazuje, że nie ma różnicy we względnej grubości ścian serca u obu płci [79]. U kobiet ilość i wielkość kardiomiocytów utrzymuje się praktycznie na stałym poziomie przez całe życie [81], natomiast u mężczyzn z wiekiem dochodzi do utraty około 1 g komórek sercowych w ciągu roku, co kompensowane jest przez przerost pozostałych kardiomiocytów. Przyrost grubości przegrody i ścian serca jest widoczny u obu płci, jednak na skutek utraty kardiomiocytów u mężczyzn dochodzi do zwiększenia średnicy komory. Powoduje to obserwowany z wiekiem, stopniowy spadek funkcji skurczowej u mężczyzn. Z kolei kobiety mają większą LVEF niż mężczyźni w tym samym wieku, nawet po uwzględnieniu takich parametrów jak powierzchnia ciała, BMI czy wskaźnik beztłuszczowej masy ciała [82, 83]. Pogarszanie się funkcji rozkurczowej serca z wiekiem występuje u obu płci, jednak u kobiet jest on proporcjonalnie większy [84]. Poza masą LV, u mężczyzn większa jest także objętość końcowo-skurczowa i końcowo-rozkurczowa oraz SV [82, 83, 85, 86]. Czy różnice tych parametrów wynikają jedynie z większej przeciętnej masy ciała mężczyzn nie jest jasne,

gdyż normalizacja pomiarów anatomicznych i hemodynamicznych w stosunku do powierzchni ciała dla obu płci jest przez niektórych autorów uważana za nieoptymalną [85].

Wśród kobiet ryzyko choroby serca jest opóźnione o około 10 lat, a pierwszy zawał serca występuje średnio w 72 roku życia, podczas gdy u mężczyzn w 65 roku życia [87]. Ponadto, po incydencie niedokrwinnym kobiety mają zwykle lepsze rokowanie długoterminowe, mimo nieco większej śmiertelności związanej bezpośrednio z incydem [88]. Do 64 roku życia mężczyźni częściej umierają z powodu choroby niedokrwiennej serca, natomiast po 65 roku śmiertelność wśród kobiet rośnie i jest większa niż u mężczyzn. Niewydolność serca występuje częściej u mężczyzn w wieku 65-74 lat, natomiast w starszych grupach różnica ta zanika [89]. Należy jednak nadmienić, że istnieją rozbieżności w rezultatach badań wynikające prawdopodobnie z mniejszej liczebności kobiet w tych badaniach [90].

W wieku przedmenopauzalnym, kobiety mają lepsze rokowanie pod względem sercowo-naczyniowym w takich schorzeniach jak HT, stenoza zastawki aortalnej, kardiomiopatia przerostowa, czy zastoinowa niewydolność serca [91]. Rozwój choroby niedokrwiennej serca jest również opóźniony u kobiet, co jest prawdopodobnie związane z ochronnym wpływem estrogenów na śródbłonek naczyń krwionośnych [87]. Ta hipoteza opiera się głównie na obserwacji, że częstość występowania epizodów wieńcowych rośnie znacząco po menopauzie. Lepsze rokowanie u kobiet nie dotyczy wszystkich CVD. Kobiety częściej rozwijają toksyczną, alkoholową niewydolność serca oraz charakteryzują się gorszym rokowaniem w kardiomiopatii rozstrzeniowej [92, 93].

2. CEL PRACY

Nie jest jasne, na ile różnice w częstości rytmu serca u kobiet i mężczyzn przekładają się na rokowanie, gdy pojawiają się choroby sercowo-naczyniowe. Nie wiadomo również czy różnice w średniej częstości rytmu serca u obu płci utrzymują się wraz z rozwojem tych chorób. Dodatkowo rodzi się wątpliwość, czy autorzy prac naukowych dotyczących chorób układu sercowo-naczyniowego mają świadomość różnic częstości rytmu serca związanych z płcią, a co za tym idzie, czy uwzględniają ten parametr w swoich badaniach. W niniejszej pracy podjęto próbę odpowiedzi na powyższe pytania na podstawie systematycznej analizy piśmiennictwa dotyczącego kobiet i mężczyzn z chorobami sercowo-naczyniowymi.

Szczegółowymi celami niniejszej pracy były:

1. Ocena stopnia uwzględniania częstości rytmu serca w pracach dotyczących rokowania w chorobach sercowo-naczyniowych u dorosłych kobiet i mężczyzn.
2. Metaanaliza różnic częstości spoczynkowego rytmu serca związanych z płcią w różnych chorobach sercowo-naczyniowych.
3. Przegląd systematyczny z metaanalizą znaczenia rokowniczego częstości spoczynkowego rytmu serca w chorobach sercowo-naczyniowych u kobiet i mężczyzn.

3. MATERIAŁ I METODY

3.1. Kryteria wyszukiwania

Materiał badawczy pracy stanowiły artykuły naukowe opublikowane w okresie 20 lat, tj. od 01.09.1997 do 31.08.2017, indeksowane w trzech bazach naukowych: PubMed, Cochrane Library oraz Web of Science. Do analizy kwalifikowały się prace w języku angielskim, które dotyczyły rokowania dorosłych z chorobami sercowo-naczyniowymi. Aby zrealizować cele pracy, identyfikowano publikacje dotyczące rokowania u kobiet i mężczyzn na podstawie następujących kryteriów wyszukiwania:

1. (men[Title] AND women[Title]) AND death[Title] AND ("1997/09/01"[PDAT]: "2017/08/31"[PDAT])
2. (men[Title] AND women[Title]) AND mortality[Title] AND ("1997/09/01"[PDAT]: "2017/08/31"[PDAT])
3. (men[Title] AND women[Title]) AND survival[Title] AND ("1997/09/01"[PDAT]: "2017/08/31"[PDAT])
4. (men[Title] AND women[Title]) AND prognosis[Title] AND ("1997/09/01"[PDAT]: "2017/08/31"[PDAT])
5. (men[Title] AND women[Title]) AND prognostic[Title] AND ("1997/09/01"[PDAT]: "2017/08/31"[PDAT])
6. (men[Title] AND women[Title]) AND heart rate[Title] AND ("1997/09/01"[PDAT]: "2017/08/31"[PDAT])
7. sex[Title] AND death[Title] AND ("1997/09/01"[PDAT] : "2017/08/31"[PDAT])
8. sex[Title] AND mortality[Title] AND ("1997/09/01"[PDAT] : "2017/08/31"[PDAT])
9. sex[Title] AND survival[Title] AND ("1997/09/01"[PDAT] : "2017/08/31"[PDAT])
10. sex[Title] AND prognosis[Title] AND ("1997/09/01"[PDAT]: "2017/08/31"[PDAT])
11. sex[Title] AND prognostic[Title] AND ("1997/09/01"[PDAT]: "2017/08/31"[PDAT])
12. sex[Title] AND heart rate[Title] AND ("1997/09/01"[PDAT] : "2017/08/31"[PDAT])
13. gender[Title] AND death[Title] AND ("1997/09/01"[PDAT] : "2017/08/31"[PDAT])
14. gender[Title] AND mortality[Title] AND ("1997/09/01"[PDAT]: "2017/08/31"[PDAT])

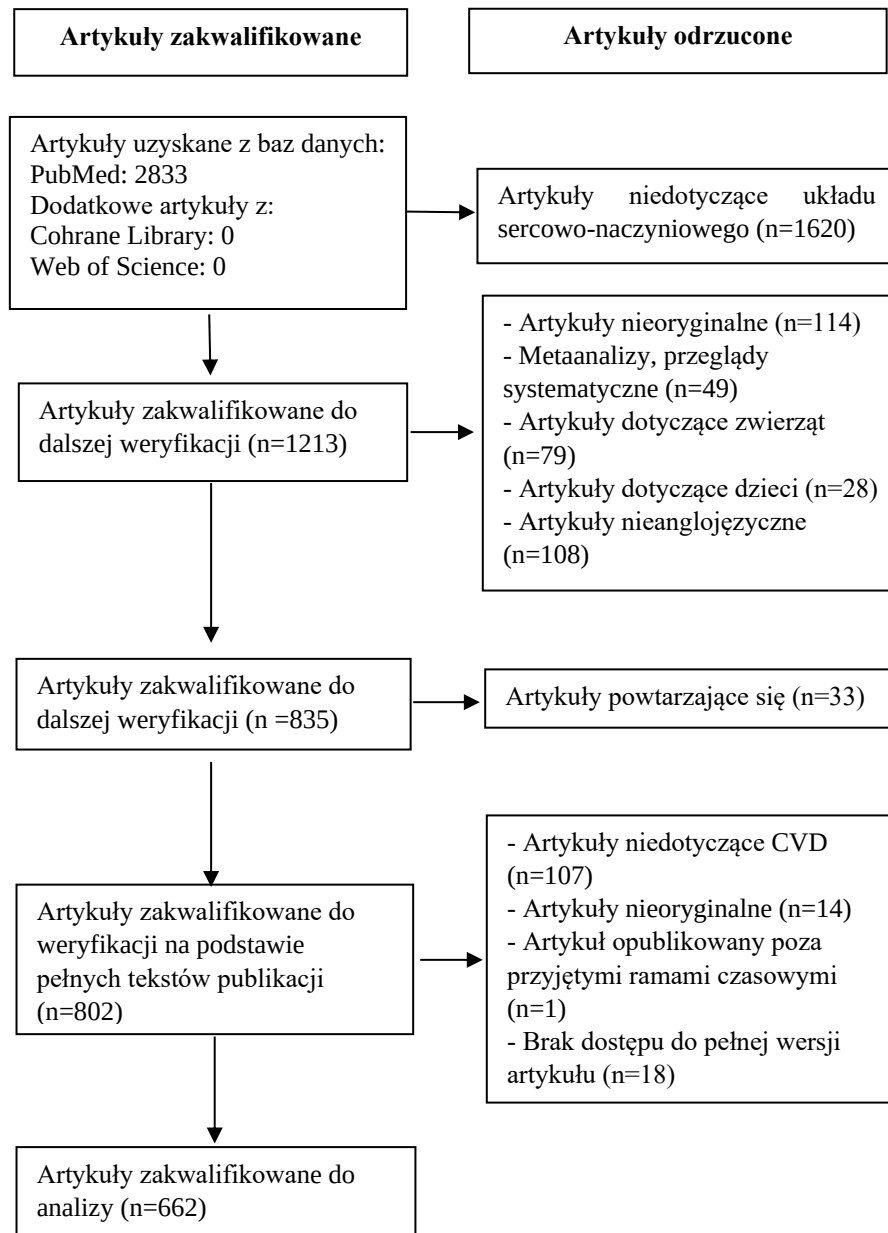
15. gender[Title] AND survival[Title] AND ("1997/09/01"[PDAT]:
"2017/08/31"[PDAT])
16. gender[Title] AND prognosis[Title] AND ("1997/09/01"[PDAT]:
"2017/08/31"[PDAT])
17. gender[Title] AND prognostic[Title] AND ("1997/09/01"[PDAT]:
"2017/08/31"[PDAT])
18. gender[Title] AND heart rate[Title] AND ("1997/09/01"[PDAT]:
"2017/08/31"[PDAT])

3.2. Selekcja publikacji do analizy

Zastosowane kryteria wyszukiwania pozwoliły zidentyfikować 2833 artykuły. Następnie dwóch niezależnych badaczy analizowało tytuły i streszczenia celem identyfikacji prac oryginalnych dotyczących chorób sercowo-naczyniowych u dorosłych. Wykluczane były następujące typy publikacji: metaanalizy i przeglądy systematyczne, opisy przypadków, artykuły pogładowe, doniesienia zjazdowe, artykuły redakcyjne, prace nieanglojęzyczne, prace dotyczące osób nieletnich oraz zwierząt. Wszelkie wątpliwości oraz rozbieżności między badaczami, były rozstrzygane w drodze konsensusu przy udziale trzeciego badacza lub kwalifikowane do dalszej weryfikacji na podstawie pełnego tekstu artykułu.

W pierwszych etapach zostało odrzuconych 1620 nie dotyczących układu sercowo-naczyniowego, 114 publikacji niebędących pracami oryginalnymi, 49 metaanaliz i przeglądów systematycznych, 79 publikacji dotyczących zwierząt, 28 publikacji dotyczących osób niepełnoletnich i 108 artykułów nieanglojęzycznych.

W kolejnym etapie, z pozostałych 835 artykułów zostały odrzucone 33 prace powtarzające się. Na podstawie analizy pełnych tekstów publikacji zostało wyeliminowanych 107 artykułów nie dotyczących chorób układu sercowo-naczyniowego, 14 artykułów innych niż oryginalne, 1 artykuł, którego pierwsza publikacja odbyła się poza przyjętymi ramami czasowymi. Nie udało się uzyskać dostępu do pełnych tekstów 18 publikacji. Do ostatecznych analiz zostało zakwalifikowanych 662 artykuły. Szczegóły dotyczące procesu selekcji zostały zaprezentowane na **Rycinie 1**.



Rycina 1. Schemat selekcji artykułów do analizy.
CVD, choroby sercowo-naczyniowe, ang. cardiovascular disease

3.3. Wybór danych do analizy

Z pełnych tekstów 662 artykułów zostały pozyskane następujące dane: data publikacji, wskaźnik cytowań, ang. *Impact Factor* (IF), czasopisma, kraj pochodzenia pierwszego i ostatniego autora, rodzaj CVD, liczebność i średni wiek badanej populacji, fakt raportowania wysokości BP i HR w publikacji. Artykuły zostały podzielone w zależności od schorzenia jakiego dotyczyły na następujące grupy: (1) ostry zespół wieńcowy, ang. *acute coronary syndrome* (ACS); (2) przewlekła choroba wieńcowa; (3) niewydolność serca; (4) choroba zastawkowa serca; (5) nadciśnienie tętnicze; (6)

zaburzenia rytmu; (7) choroba mózgowo-naczyniowa; (8) choroba naczyń obwodowych; (9) różne. Do kategorii *różne* przydzielono artykuły, które dotyczyły innych niż wcześniej wymienione choroby sercowo-naczyniowe, a mianowicie: kardiomiopatia takotsubo, kardiomiopatia przerostowa, dyssynchronia serca, choroby aorty, nadciśnienie płucne, żylna choroba zakrzepowo-zatorowa, nagłe zgony sercowe, infekcyjne zapalenie wsierdza, omdlenia. Ponadto, do grupy *różne* przydzielono prace badające stany i czynniki związane z występowaniem zdarzeń sercowo-naczyniowych, takie jak: operacje kardiochirurgiczne, zabiegi implantacji urządzeń do elektroterapii, zmiany w zapisie EKG, parametry echokardograficzne, ciśnienie tętna, wysiłek fizyczny, sposób odżywiania.

Dla metaanalizy różnic RHR u kobiet i mężczyzn w chorobach sercowo-naczyniowych, była pozyskiwana średnia RHR wraz z odchyleniem standardowym, *ang. standard deviation* (SD), osobno dla kobiet i mężczyzn oraz liczebność obu grup.

Dla analizy znaczenia rokowniczego RHR u kobiet i mężczyzn w chorobach sercowo-naczyniowych, był wyodrębniony stosunek ryzyka, *ang. hazard ratio* (HR), wraz z 95% przedziałem ufności, *ang. confidence interval* (95% CI), dla zdarzeń ocenianych w danym artykule. Brano pod uwagę jedynie te prace, w których RHR była uwzględniana w analizach wieloczynnikowych.

3.4. Metody statystyczne

Dane numeryczne zostały przedstawione jako średnia i SD lub mediana i odstęp międzykwartylowy, *ang. interquartile range* (IQR), w zależności od rodzaju rozkładu danych. Dane jakościowe były podawane w postaci częstości i procentów. Analiza regresji logistycznej była używana do poszukiwania niezależnych czynników determinujących fakt uwzględniania HR w publikacjach. Wielkość efektu była oceniana za pomocą wartości d Cohena. Test χ^2 był używany do oceny różnic w częstości zmiennych jakościowych. Post-hoc analiza reszt w tabeli kontyngencji, z wartością p dopasowaną do wielokrotnych porównań, była używana do określenia, które z zaobserwowanych częstości różnią się istotnie od spodziewanych częstości.

W metaanalizie różnic częstości rytmu serca u kobiet i mężczyzn, szacunki efektu metaanalizy zostały oparte na średnich, odchyleniach standardowych i wielkościach próby. W przypadku gdy statystyki opisowe w poszczególnych badaniach były inne niż średnia i SD, stosowano transformację danych według Wan i wsp. [94]. Szacunek efektu był obliczany jako dopasowana różnica średniej częstości rytmu serca

kobiet i mężczyzn. Heterogeniczność była oceniana przy użyciu testów Q, Tau^2 i wskaźnika I^2 – istotną heterogeniczność rozpoznawano przy $p < 0,1$. Zakładając znaczącą heterogeniczność badanych grup w poszczególnych publikacjach, metaanalizy zostały przeprowadzone za pomocą modeli efektu losowego, *ang. random effect*. Tendencyjność publikacji, *ang. publication bias*, była badana za pomocą testu asymetryczności Egger’a i wyrażana współczynnikiem Egger’a. Dodatkowo analizowano pod względem asymetrii wykresy lejkowe, *ang. funnel plots*, przedstawiające błąd standardowy w odniesieniu do różnicy średnich. Celem oceny wrażliwości wyników metaanalizy na zmianę doboru badań w odpowiednich chorobach sercowo-naczyniowych, przeprowadzono analizę wrażliwości, *ang. sensitivity analysis*, która oceniała zmianę precyzji (błąd standardowy) przy wyłączeniu poszczególnych badań. W analizie wrażliwości, zmiana precyzji o 25% była traktowana jako znacząca.

Wartość $p < 0,05$ była uznawana za istotną statystycznie z wyjątkiem oceny heterogeniczności, gdzie stosowano kryterium $p < 0,01$. Analizy statystyczne zostały przeprowadzone za pomocą Statistical Package for Social Sciences (SPSS, v. 22.0, IBM SPSS Statistics, IBM Corporation, Chicago, IL, USA), oraz PQStat ver. 1.8.2 (PQStat Software Company, Poznań, Poland).

4. WYNIKI

4.1. Analiza uwzględniania częstości rytmu serca w publikacjach dotyczących układu sercowo-naczyniowego

- *Charakterystyka artykułów zakwalifikowanych do analizy*

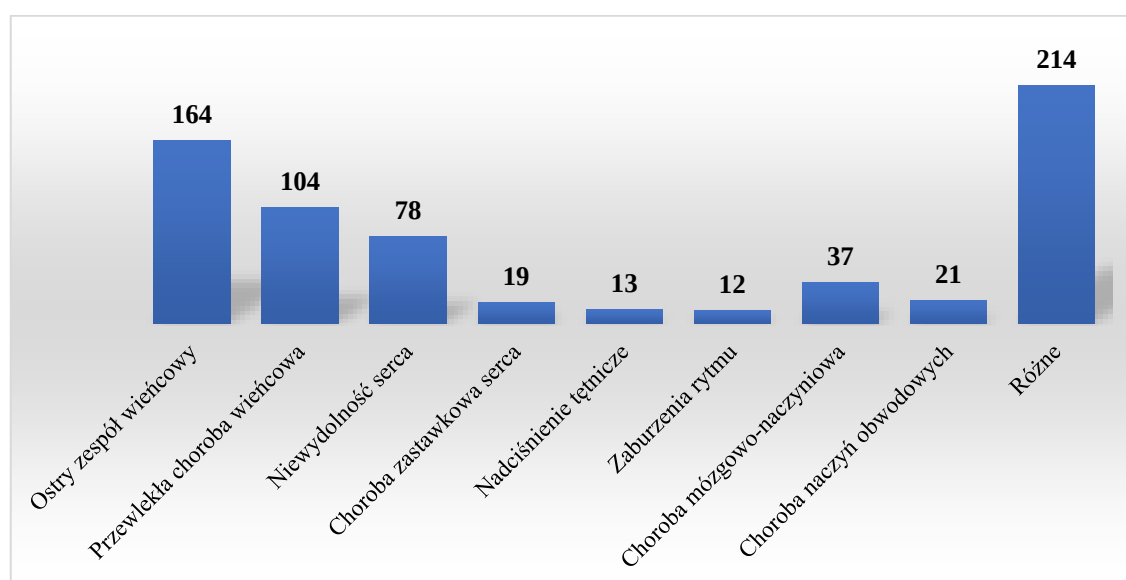
Wszystkie 662 artykuły dotyczące chorób sercowo-naczyniowych zakwalifikowane do eksploracji w niniejszej pracy zostały przeanalizowane pod kątem uwzględniania HR.

Tabela 1 przedstawia zbiorową charakterystykę prac pod względem roku publikacji, IF czasopisma w roku publikacji oraz liczby i wieku badanych.

Tabela 1. Ogólna charakterystyka artykułów włączonych do analizy.

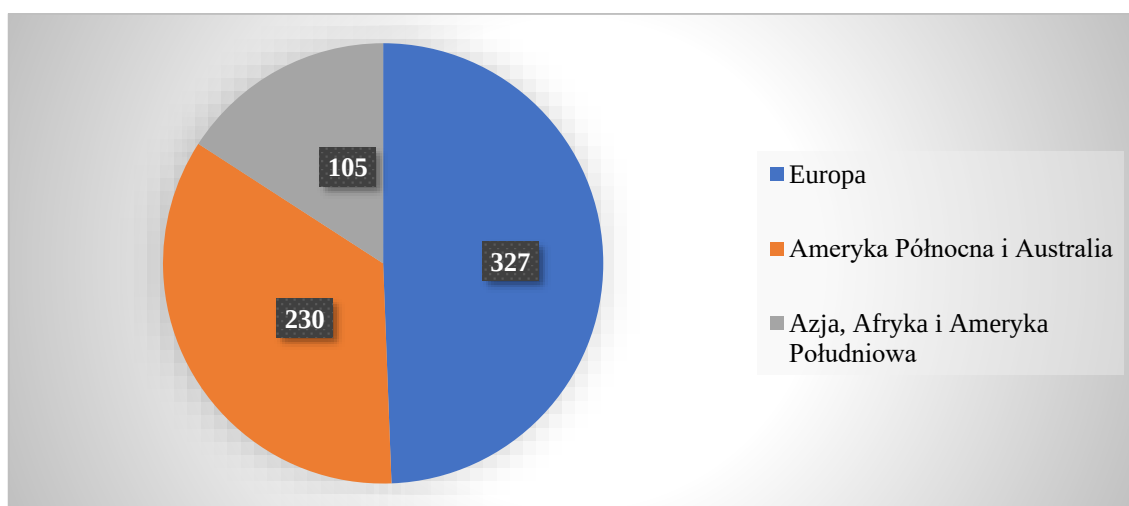
Charakterystyka	Mediana (odstęp międzykwartylowy)
Rok publikacji	2010 (2006-2014)
Impact factor	3,2155 (1,829-5,056)
Liczba badanych	4284 (1026-24308)
Wiek badanych [lata]	63,4 (57,1-68,3)

Publikacje podzielono w zależności od schorzenia jakiego dotyczyły według zdefiniowanych wcześniej 9 grup (**Rycina 2**).

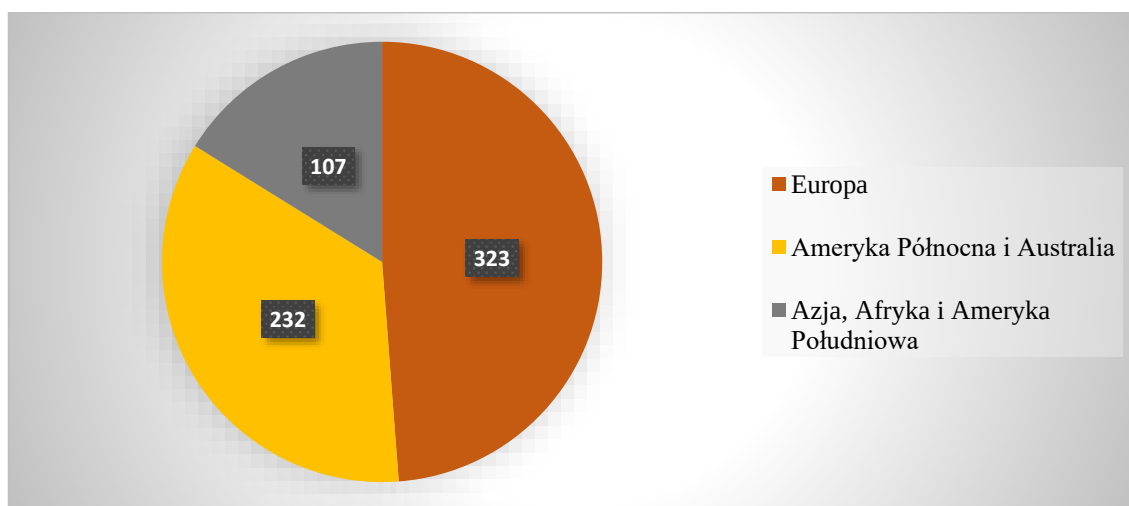


Rycina 2. Rozkład artykułów w zależności od schorzenia sercowo-naczyniowego.

Celem analizy wpływu miejsca pochodzenia autorów na fakt uwzględniania bądź nie, częstości rytmu serca w badaniu, artykuły podzielono na trzy regiony: (i) Europa; (ii) Ameryka Północna i Australia; oraz (iii) Azja, Afryka i Ameryka Południowa. W podziale na regiony kierowano się różnicami kulturowymi, poziomem medycyny oraz ilością artykułów, gdyż podział na bardziej zróżnicowane grupy regionalne byłby niezasadny pod względem dalszych analiz statystycznych. **Ryciny 3 i 4** obrazują rozkład liczebności artykułów pod względem, odpowiednio: pierwszego i ostatniego autora.



Rycina 3. Rozkład artykułów w zależności od pochodzenia pierwszego autora.

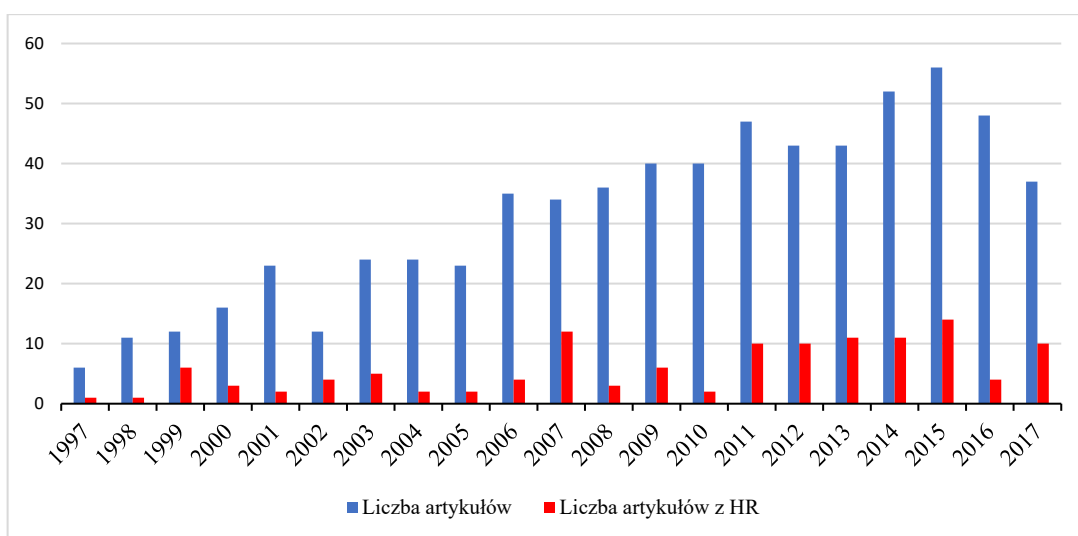


Rycina 4. Rozkład artykułów w zależności od pochodzenia ostatniego autora.

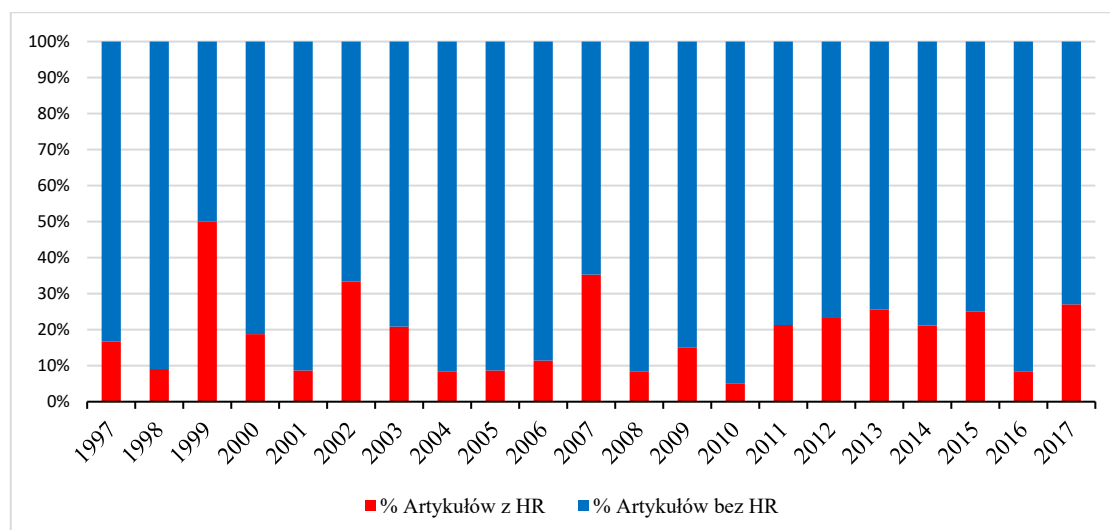
Pochodzenie pierwszego autora determinowało pochodzenie ostatniego autora, zgodność wynosiła 92-96%.

- ***Stopień uwzględniania częstości rytmu serca w artykułach dotyczących chorób sercowo-naczyniowych***

Wśród 662 artykułów, autorzy 539 prac (81,4%) nie brali pod uwagę HR nawet w charakterystyce grup badanych. Zatem, autorzy jedynie 123 publikacji (18,6%) uwzględnili HR jako parametr do analizy albo do charakterystyki uczestników. W ciągu 20 lat, tendencja ta nie uległa istotnej zmianie – analiza regresji logistycznej nie wykazała związku uwzględniania HR w artykułach z rokiem ich publikacji ($p=0,54$) (**Rycina 5 i 6**).



Rycina 5. Rozkład wszystkich artykułów oraz artykułów uwzględniających częstość rytmu serca (HR) w zależności od roku publikacji.



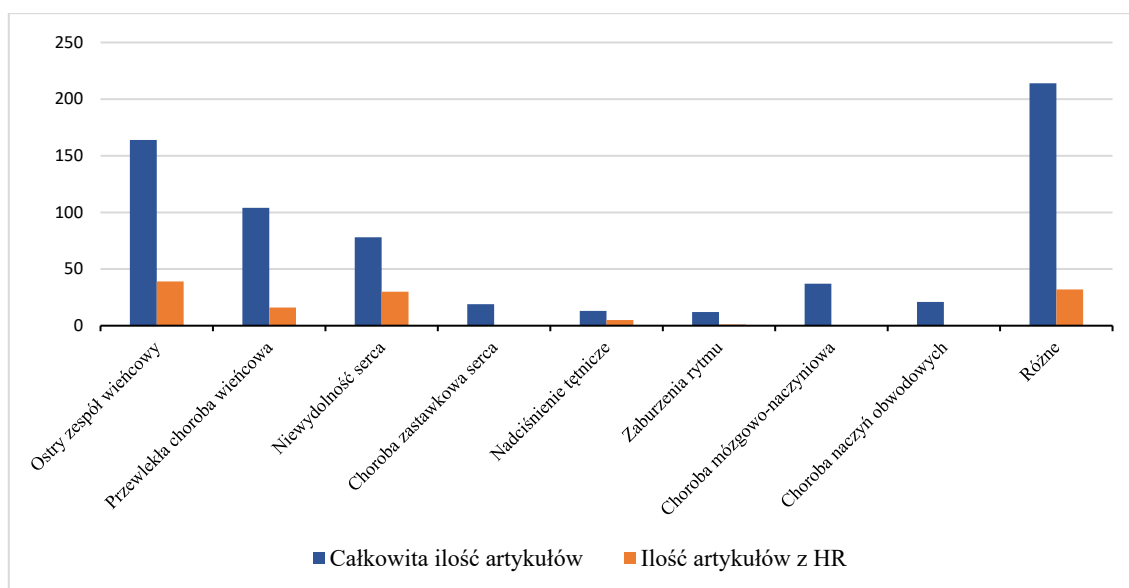
Rycina 6. Procentowy rozkład artykułów uwzględniających i nieuwzględniających częstość rytmu serca (HR) w zależności od roku publikacji.

Podobnie nie wykazano związku uwzględnienia HR z IF czasopisma (regresja logistyczna, $p=0,72$), oraz z liczbą uczestników badania ($p=0,2$). Natomiast wiek uczestników okazał się być istotnie negatywnie powiązany z faktem uwzględnienia HR (regresja logistyczna, $p<0,05$), w konsekwencji w publikacjach uwzględniających HR, uczestnicy prezentowali istotnie młodszy wiek. W wieloczynnikowej regresji logistycznej młodszy wiek badanych okazał się jedynym niezależnym czynnikiem determinującym uwzględnianie HR w publikacjach (**Tabela 2**), choć efekt tego wpływu był praktycznie zaniedbywalny – standardowy współczynnik β : 0,01106; co daje nieistotną wielkość efektu (ang. *effect size*, wartość d : 0,1222 według Cohen’a).

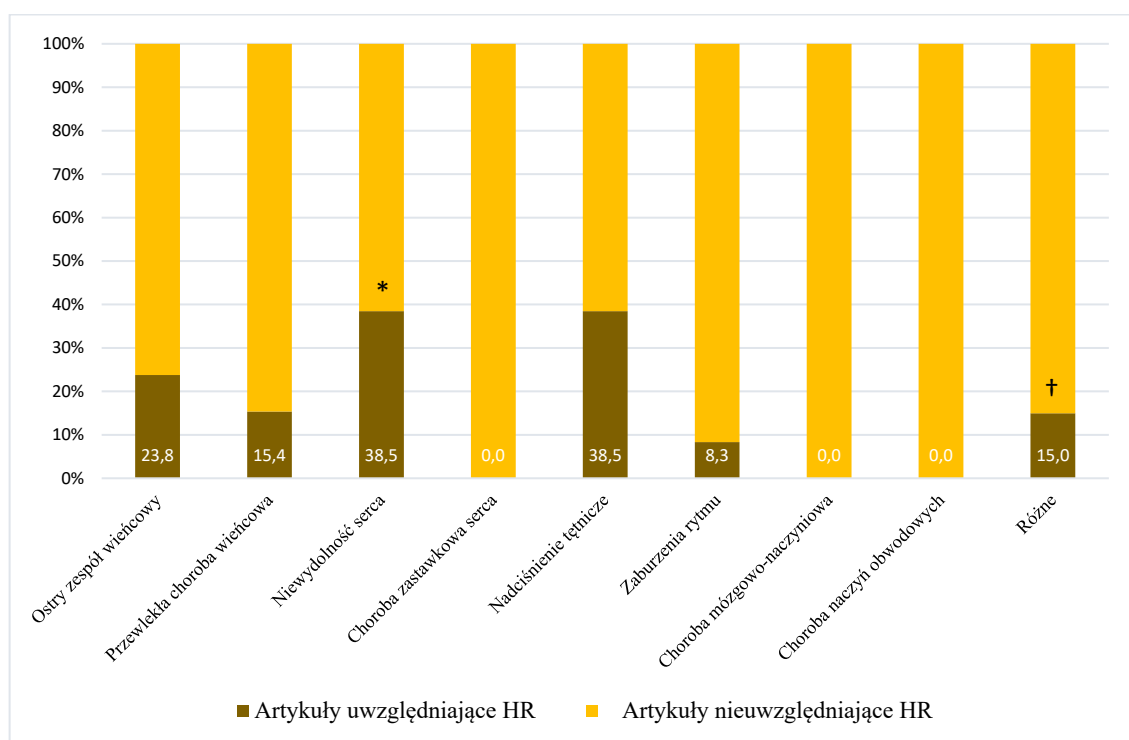
Tabela 2. Analiza wieloczynnikowa szans uwzględnienia częstości rytmu serca w publikacjach.

Zmienna	Iloraz szans	95% przedział ufności	Wartość p
Rok publikacji	1,01	0,98-1,06	0,5
Impact factor	1,02	0,97-1,07	0,4
Liczba uczestników	1,0	1,0-1,0	0,4
Wiek badanych	0,98	0,96-0,99	<0,05

Na **Rycinie 7** zaprezentowano rozkład liczebności artykułów uwzględniających HR w zależności od choroby sercowo-naczyniowej. Częstość uwzględniania HR była największa w przypadku prac dotyczących niewydolności serca i nadciśnienia tętniczego (**Rycina 8**), jednakże ilość publikacji dotyczących nadciśnienia była niska, tj. tylko 13 (**Rycina 7**). Przeprowadzono analizę statystyczną różnic w częstości uwzględniania HR w różnych chorobach, jednakże ze względu na brak publikacji uwzględniających HR (wartość 0 w komórkach tabeli krzyżowej), nie włączono do analizy następujących grup: choroba zastawkowa serca, choroba mózgowo-naczyniowa oraz choroba naczyń obwodowych. W analizie pozostałych grup (test χ^2), częstość uwzględniania HR wykazywała istotną różnicę ($p<0,0001$), a w teście post-hoc skorygowanych reszt w tabeli krzyżowej z korekcją Bonferroniego (wymagane $p<0,00417$ dla istotności statystycznej) wykazano istotnie częstsze uwzględnianie HR w przypadku niewydolności serca ($p<0,00002$), oraz istotnie częstsze pomijanie tego parametru w przypadku grupy *różne* ($p<0,004$) – **Rycina 8**.



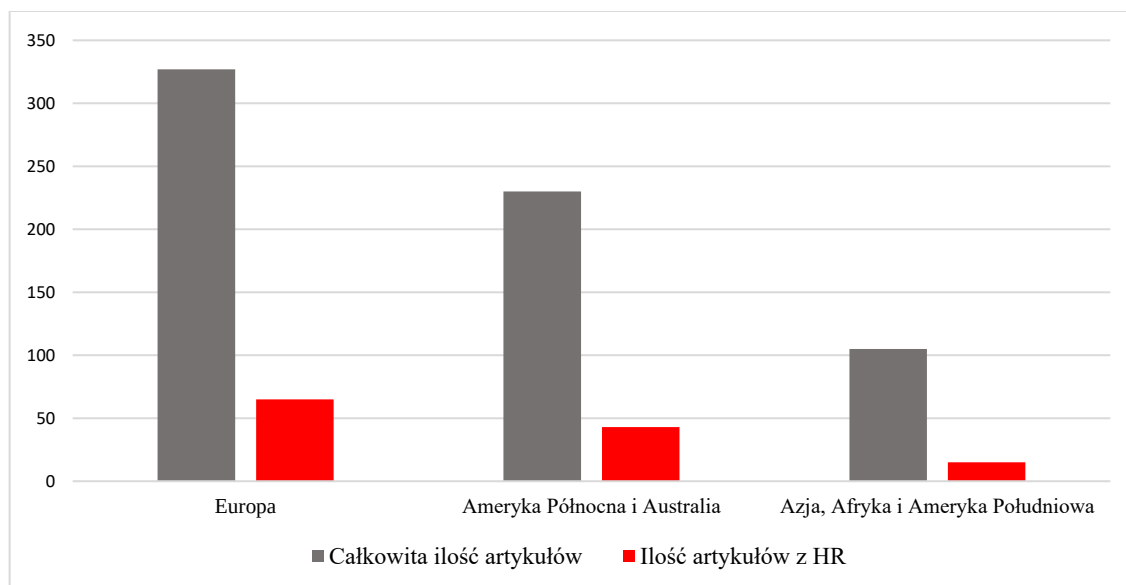
Rycina 7. Rozkład wszystkich artykułów oraz artykułów uwzględniających częstość rytmu serca (HR) w zależności od schorzenia sercowo-naczyniowego.



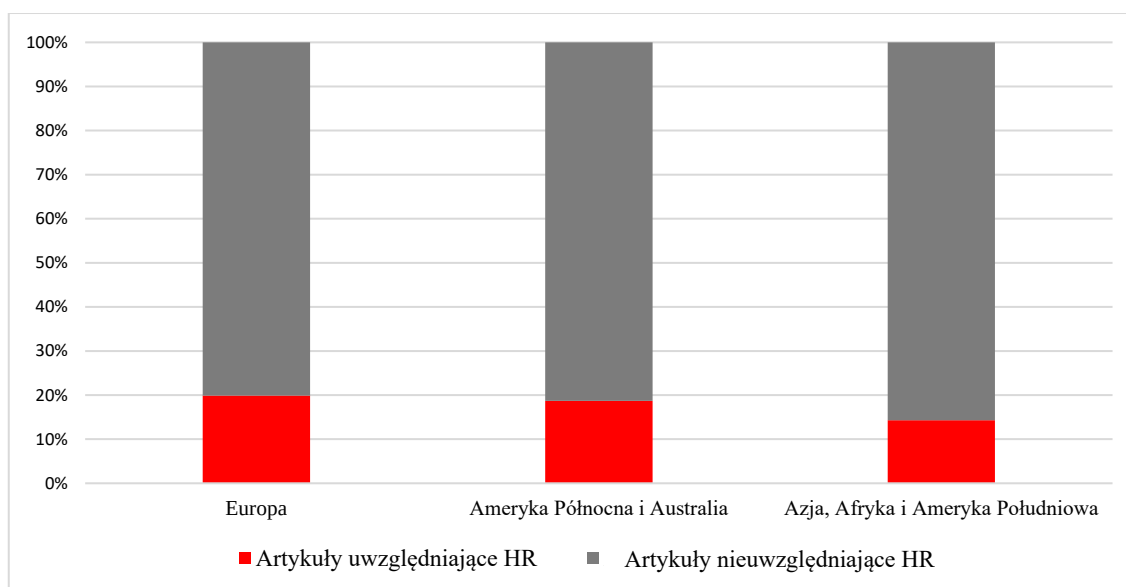
Rycina 8. Procentowy rozkład artykułów uwzględniających i nieuwzględniających częstości rytmu (HR) w zależności od choroby sercowo-naczyniowej. *Istotnie wyższa częstość uwzględniania HR w niewydolności serca ($p < 0,00002$); †Istotnie niższa częstość uwzględniania HR w grupie różne ($p < 0,004$).

Ze względu na zerowe wartości w komórkach, w teście χ^2 nie uwzględniono następujących grup: choroba zastawkowa serca, choroba mózgowo-naczyniowa, choroba naczyń obwodowych.

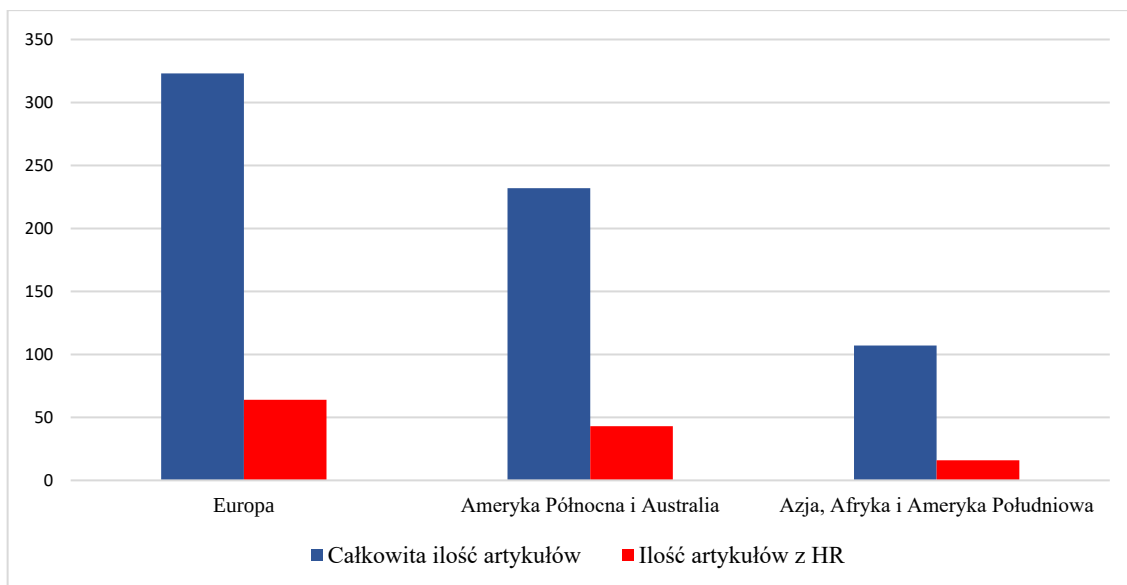
W analizie wpływu pochodzenia autorów na fakt uwzględnienia HR w publikacjach, nie wykazano istotnego efektu pochodzenia zarówno pierwszego (**Rycina 9 i 10**) jak i ostatniego autora (**Rycina 11 i 12**) – test χ^2 , odpowiednio: $p=0,44$ i $p=0,53$.



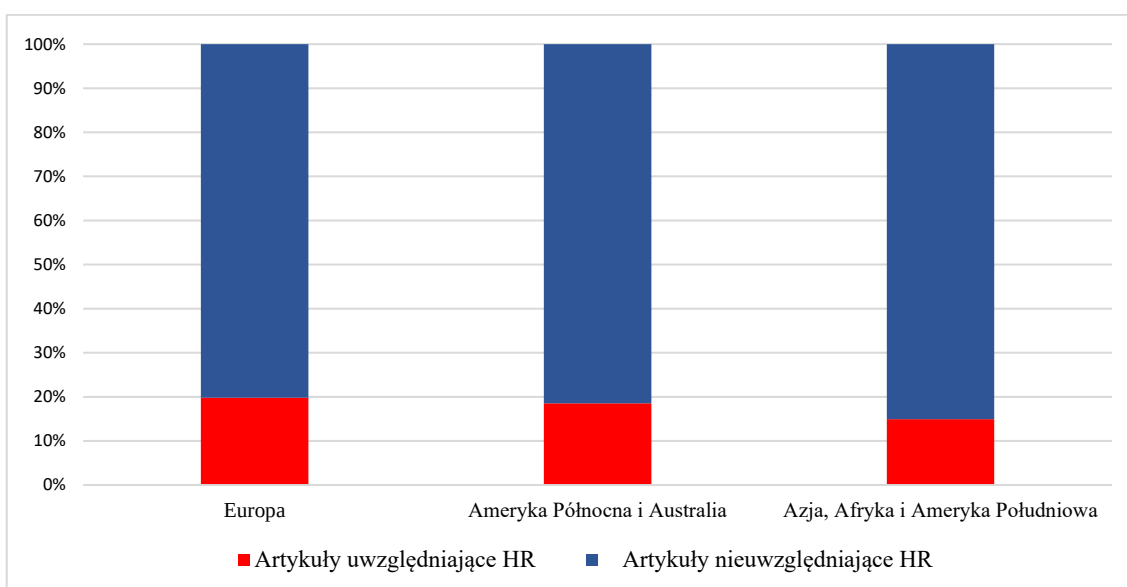
Rycina 9. Rozkład wszystkich artykułów oraz artykułów uwzględniających częstość rytmu serca (HR) w zależności od pochodzenia pierwszego autora.



Rycina 10. Procentowy rozkład artykułów uwzględniających i nieuwzględniających częstości rytmu serca (HR) w zależności od pochodzenia pierwszego autora.



Rycina 11. Rozkład wszystkich artykułów oraz artykułów uwzględniających częstość rytmu serca (HR) w zależności od pochodzenia ostatniego autora.

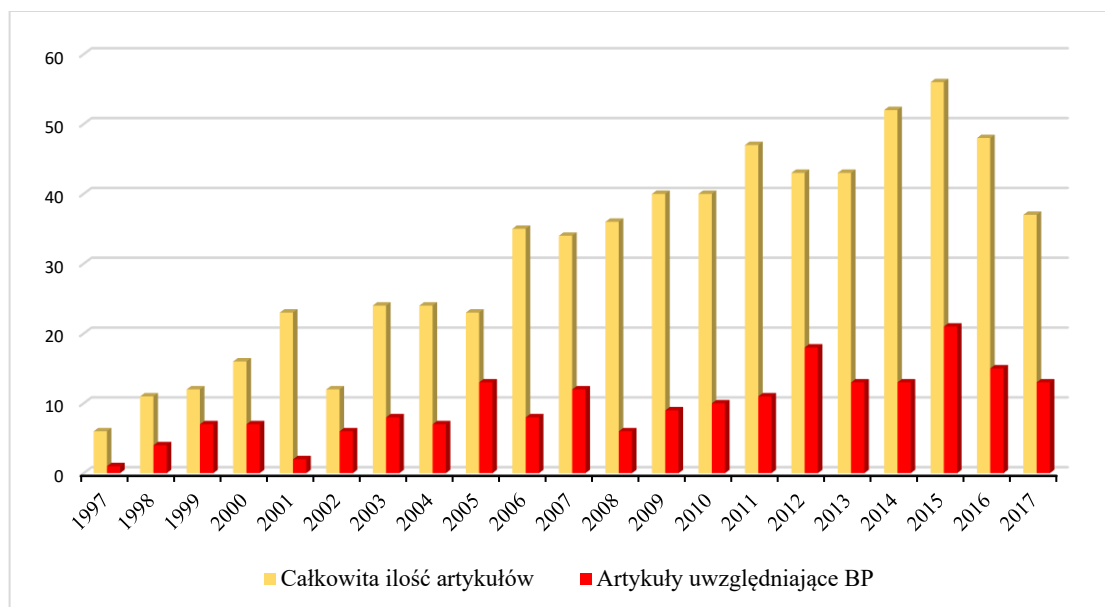


Rycina 12. Procentowy rozkład artykułów uwzględniających i nieuwzględniających częstości rytmu serca (HR) w zależności od pochodzenia ostatniego autora.

- ***Stopień uwzględniania częstości rytmu serca w pracach uwzględniających ciśnienie tętnicze***

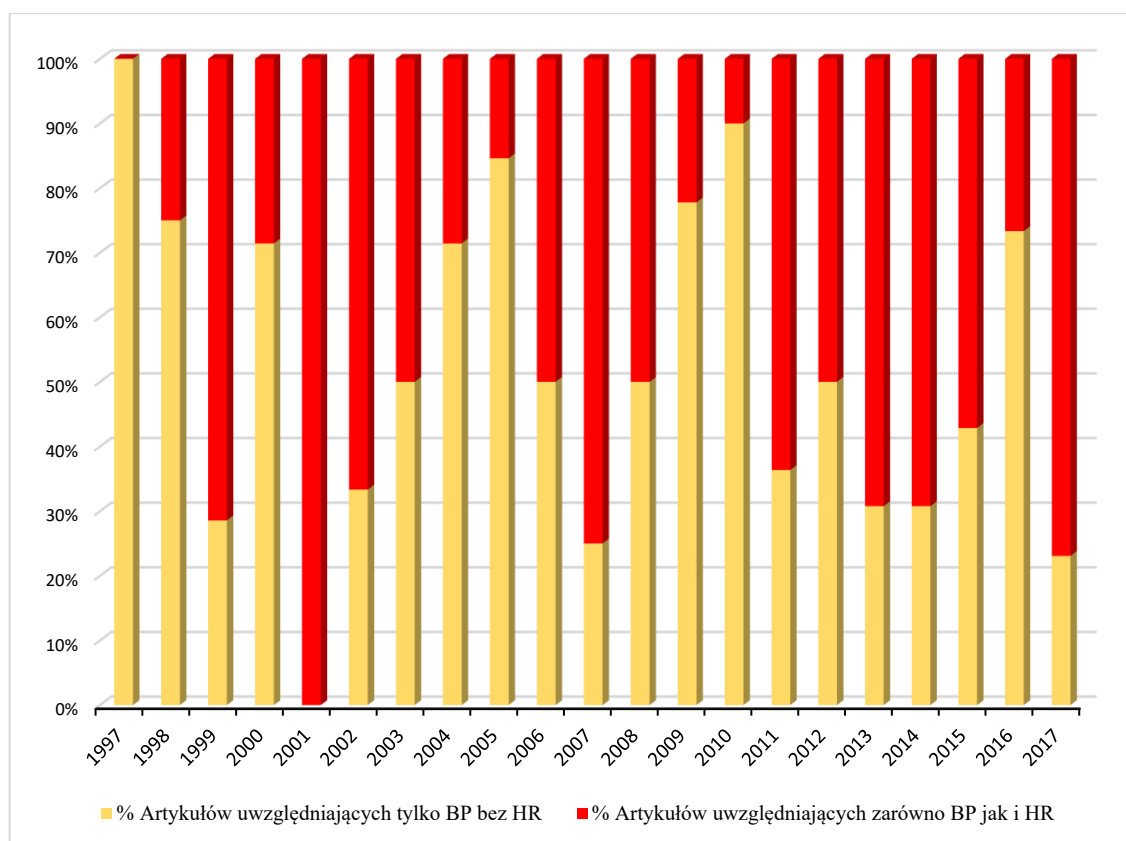
Brak uwzględniania HR w artykułach mógł potencjalnie wynikać z obiektywnych przyczyn, np. z niemożności uzyskania danych wynikającej ze specyfiki badania. Z tego względu przeprowadzono analizę stopnia uwzględniania HR w publikacjach, w których mierzono ciśnienie tętnicze, czyli w tych pracach, w których nie było powodu, aby nie

uwzględnić HR. Spośród 662 artykułów zakwalifikowanych do analizy, w 204 pracach dokonywano pomiaru BP co stanowi 30,8% publikacji (**Rycina 13**).



Rycina 13. Rozkład wszystkich artykułów oraz artykułów podających wartość ciśnienia tętniczego (BP) w zależności od roku publikacji.

Wśród 204 prac, w których mierzono i raportowano wysokość BP, tylko w 101 artykułach (49,5%) uwzględniono HR. W ciągu 20 lat, tendencja ta nie zmieniła się istotnie (**Rycina 14**) – analiza regresji nie wykazała związku uwzględniania HR w artykułach raportujących wartości BP z rokiem publikacji ($p=0,17$). Takiego związku nie wykazano również z IF czasopisma oraz ilością uczestników, odpowiednio: $p=0,76$; $p=0,77$. Natomiast wykazano pozytywny wpływ wieku badanych na fakt uwzględniania HR przy raportowaniu wartości BP, $p<0,01$. W analizie wieloczynnikowej regresji logistycznej, starszy wiek badanych był jedynym niezależnym czynnikiem determinującym fakt uwzględniania HR przy pomiarze BP (**Tabela 3**), jednakże wielkość tego wpływu okazała się zaniedbywalna (standardowy współczynnik β : 0,01702; wartość d : 0,034 według Cohen’a).



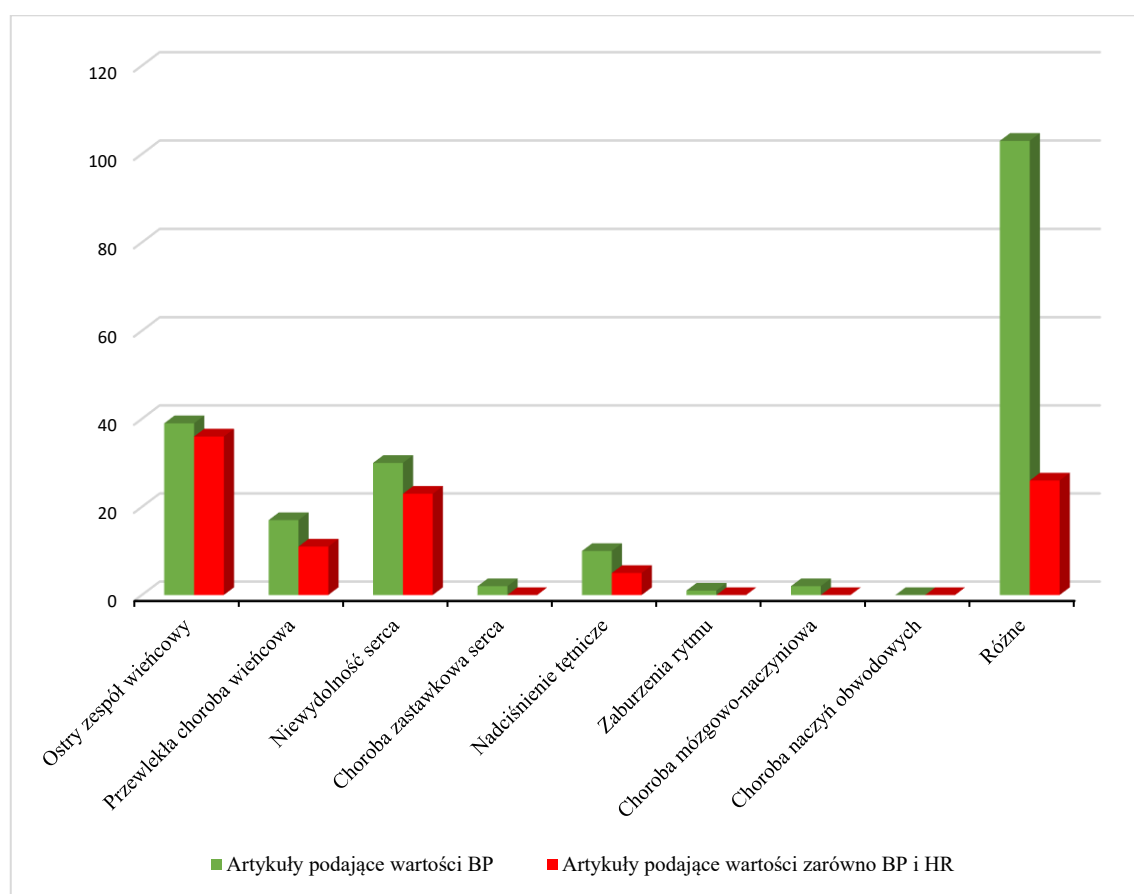
Rycina 14. Procentowy rozkład artykułów podających wartości ciśnienia tętniczego (BP) uwzględniających i nieuwzględniających częstości rytmu serca (HR) w zależności od roku publikacji.

Tabela 3. Analiza wieloczynnikowa szans uwzględnienia częstości rytmu serca w publikacjach podających wartości ciśnienia tętniczego.

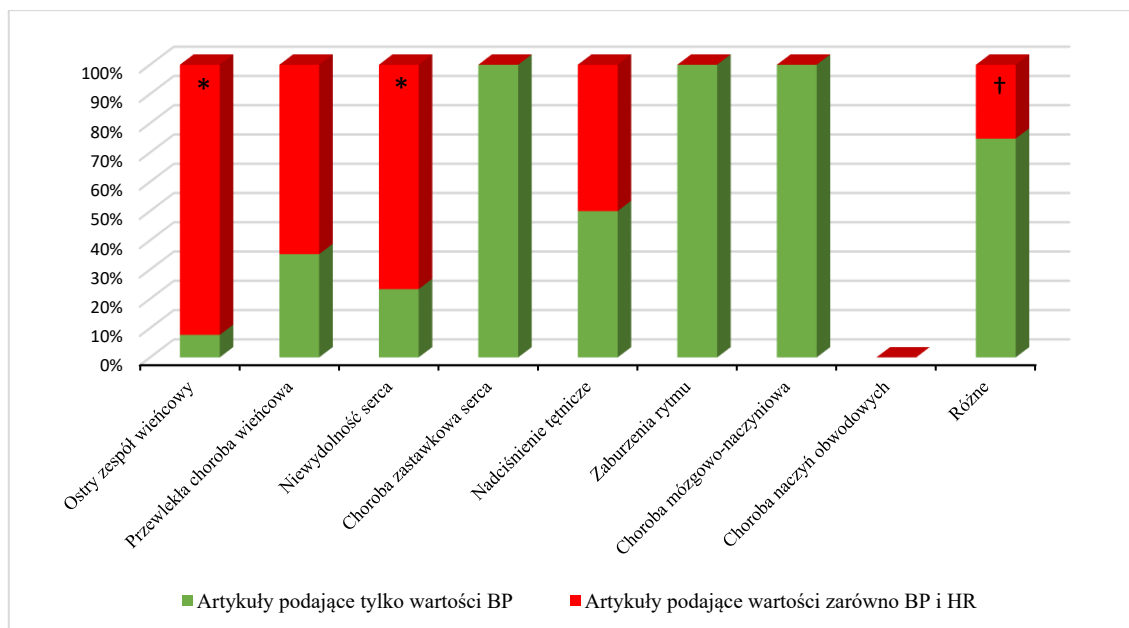
Zmienna	Iloraz szans	95% przedział ufności	Wartość P
Rok publikacji	1,02	0,97-1,08	0,4
Impact factor	1,0	0,92-1,07	0,9
Liczba uczestników	1,0	1,0-1,0	0,6
Wiek badanych	1,05	1,01-1,08	<0,01

Na **Rycinie 15** przedstawiono rozkład liczebności publikacji raportujących wartości BP oraz publikacji uwzględniających oprócz BP również HR w zależności od rodzaju schorzenia sercowo-naczyniowego. Na **Rycinie 16** zaprezentowano podobną zależność w odniesieniu do procentowego rozkładu prac, w których raportowano wyłącznie BP oraz prac uwzględniających zarówno BP i HR. Przeprowadzono analizę (test χ^2) różnic w częstości uwzględniania HR razem z BP wśród artykułów raportujących BP w różnych chorobach sercowo-naczyniowych – ze względu na wartość 0 w odpowiednich komórkach tabeli krzyżowej, do testu nie włączono następujących grup: choroba

zastawkowa serca, zaburzenia rytmu, choroba mózgowo-naczyniowa oraz choroba naczyń obwodowych. W analizie pozostałych grup, wykazano istotną różnicę w częstości uwzględniania HR razem z BP ($p < 0,0001$), a analiza post-hoc skorygowanych reszt w tabeli krzyżowej (skorygowane wg Bonferroniego $p < 0,00417$ dla istotności statystycznej) wykazała istotnie częstsze uwzględnianie HR razem z BP w przypadku ostrych zespołów wieńcowych ($p < 0,00001$) i niewydolności serca ($p < 0,002$), natomiast istotnie częstsze raportowanie jedynie BP bez HR w przypadku grupy *różne* ($p < 0,00001$) – **Rycina 16**.



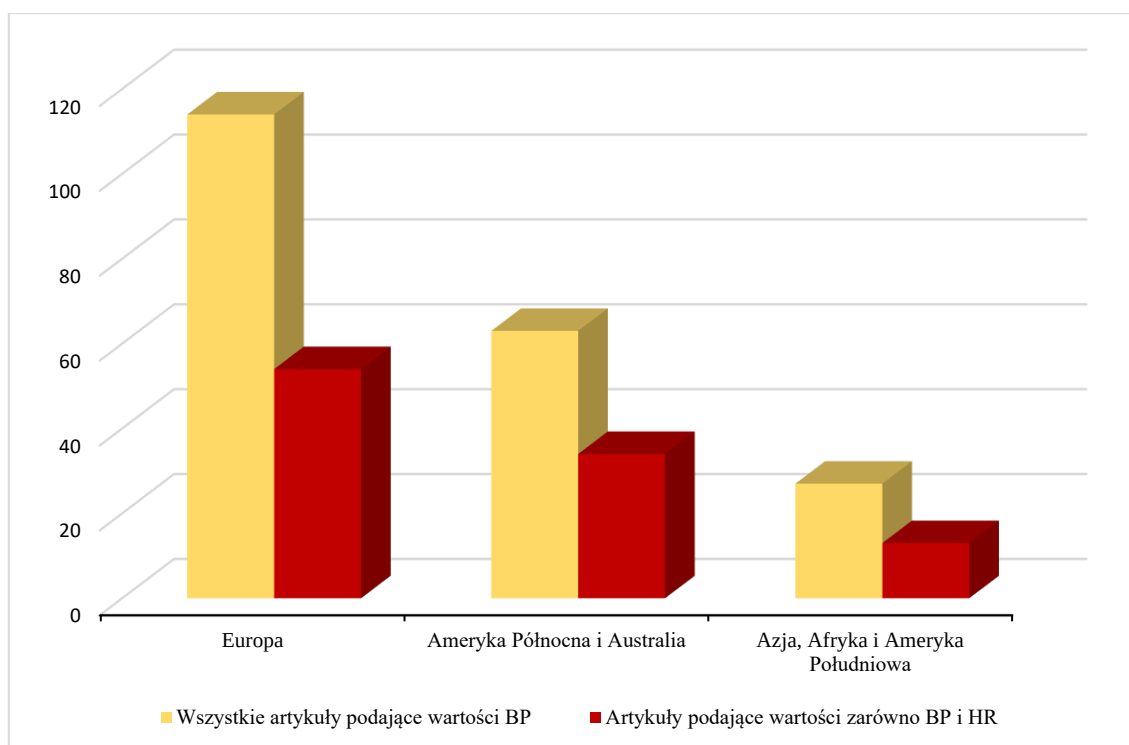
Rycina 15. Rozkład wszystkich artykułów podających wartość ciśnienia tętniczego (BP) oraz artykułów uwzględniających zarówno BP jak i częstość rytmu serca (HR) w zależności od schorzenia sercowo-naczyniowego.



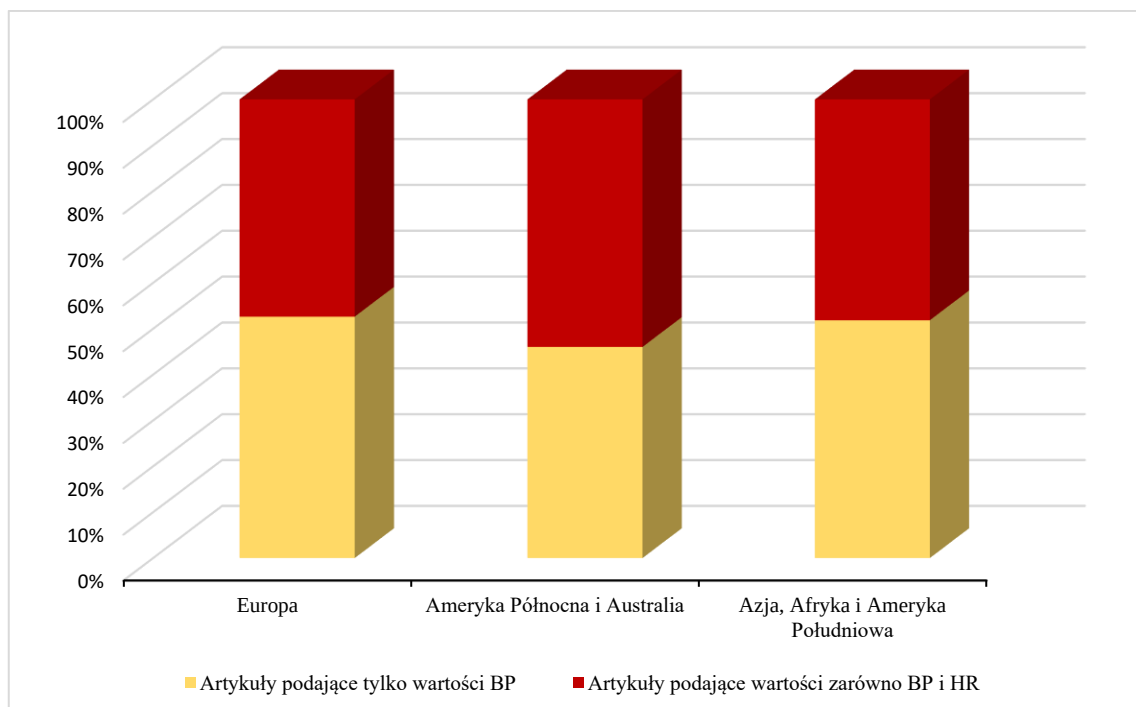
Rycina 16. Procentowy rozkład artykułów podających wartości ciśnienia tętniczego (BP) uwzględniających i nieuwzględniających częstości rytmu serca (HR) w zależności od schorzenia sercowo-naczyniowego. *Istotnie wyższa częstość uwzględniania HR w ostrych zespołach wieńcowych ($p < 0,00001$) i w niewydolności serca ($p < 0,002$); †Istotnie niższa częstość uwzględniania HR w grupie *różne* ($p < 0,00001$).

Ze względu na zerowe wartości w komórkach, w teście χ^2 nie uwzględniono następujących grup: choroba zastawkowa serca, zaburzenia rytmu, choroba mózgowo-naczyniowa, choroba naczyń obwodowych.

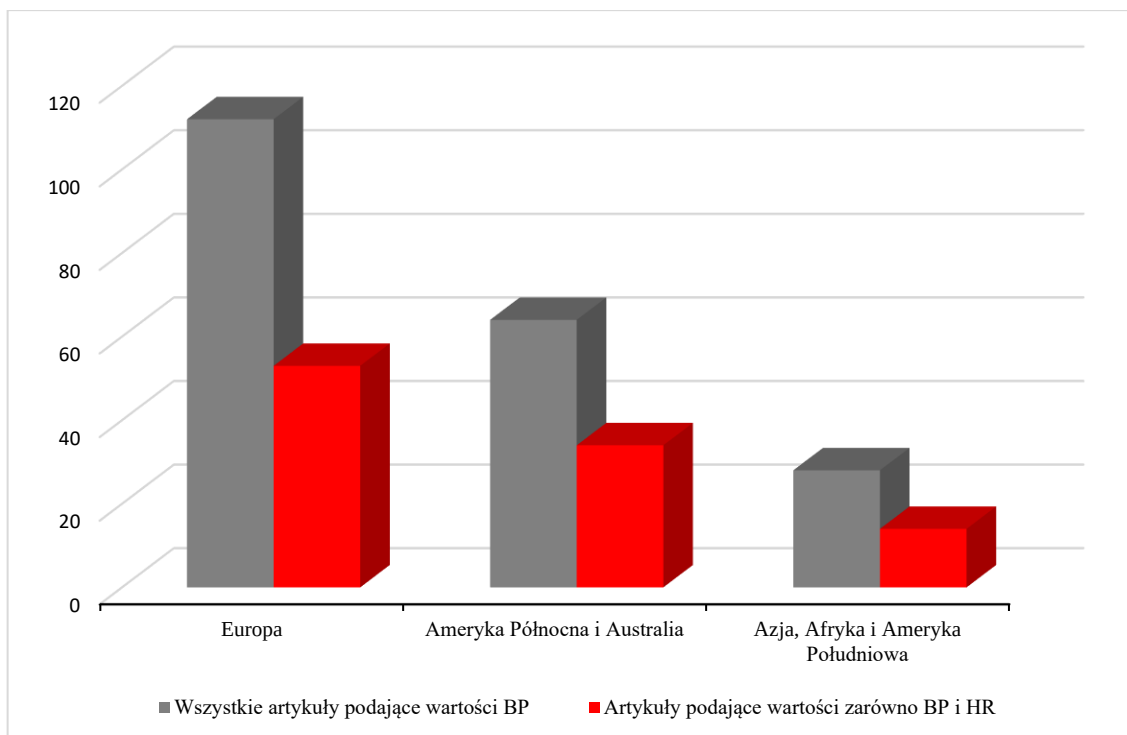
Przeanalizowano wpływ pochodzenia autorów na fakt uwzględniania HR przy pomiarze BP. W teście χ^2 , zarówno pochodzenie pierwszego autora (**Rycina 17 i 18**), jak i drugiego autora (**Rycina 19 i 20**) nie miały istotnego wpływu na uwzględnianie HR przy równoczesnym raportowaniu BP – odpowiednio: $p=0,7$ i $p=0,72$.



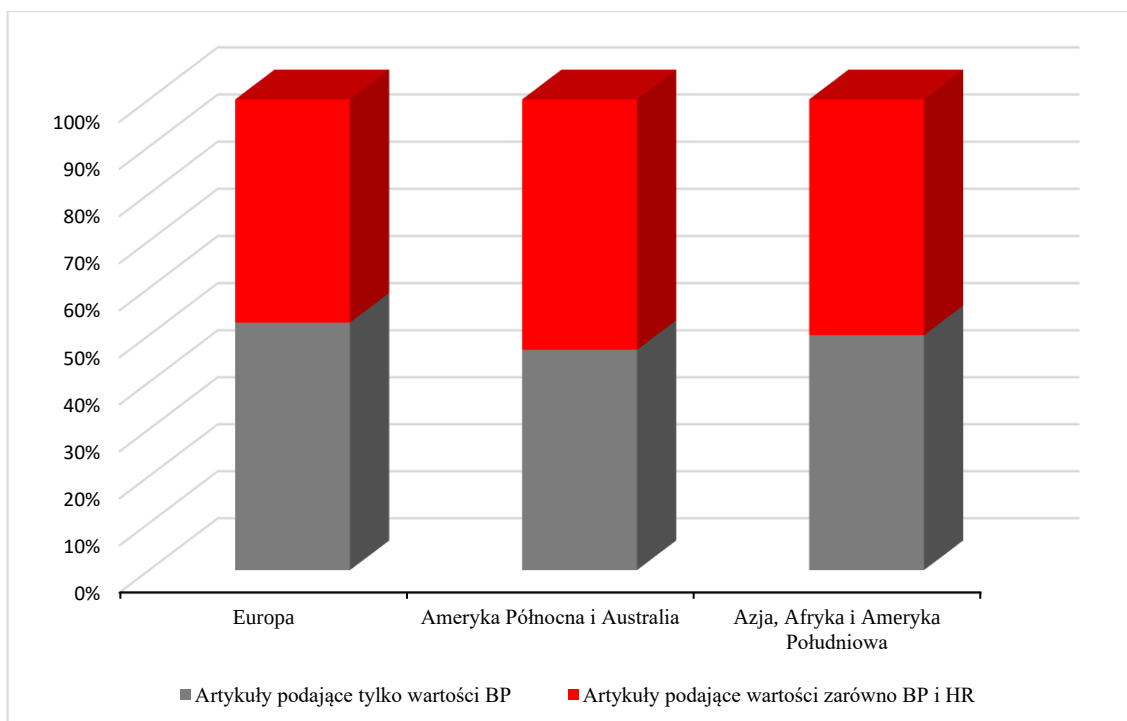
Rycina 17. Rozkład artykułów podających wartość ciśnienia tętniczego (BP) oraz artykułów uwzględniających zarówno BP jak i częstość rytmu serca (HR) w zależności od pochodzenia pierwszego autora.



Rycina 18. Procentowy rozkład artykułów podających wartości ciśnienia tętniczego (BP) uwzględniających i nieuwzględniających częstości rytmu serca (HR) w zależności od pochodzenia pierwszego autora.



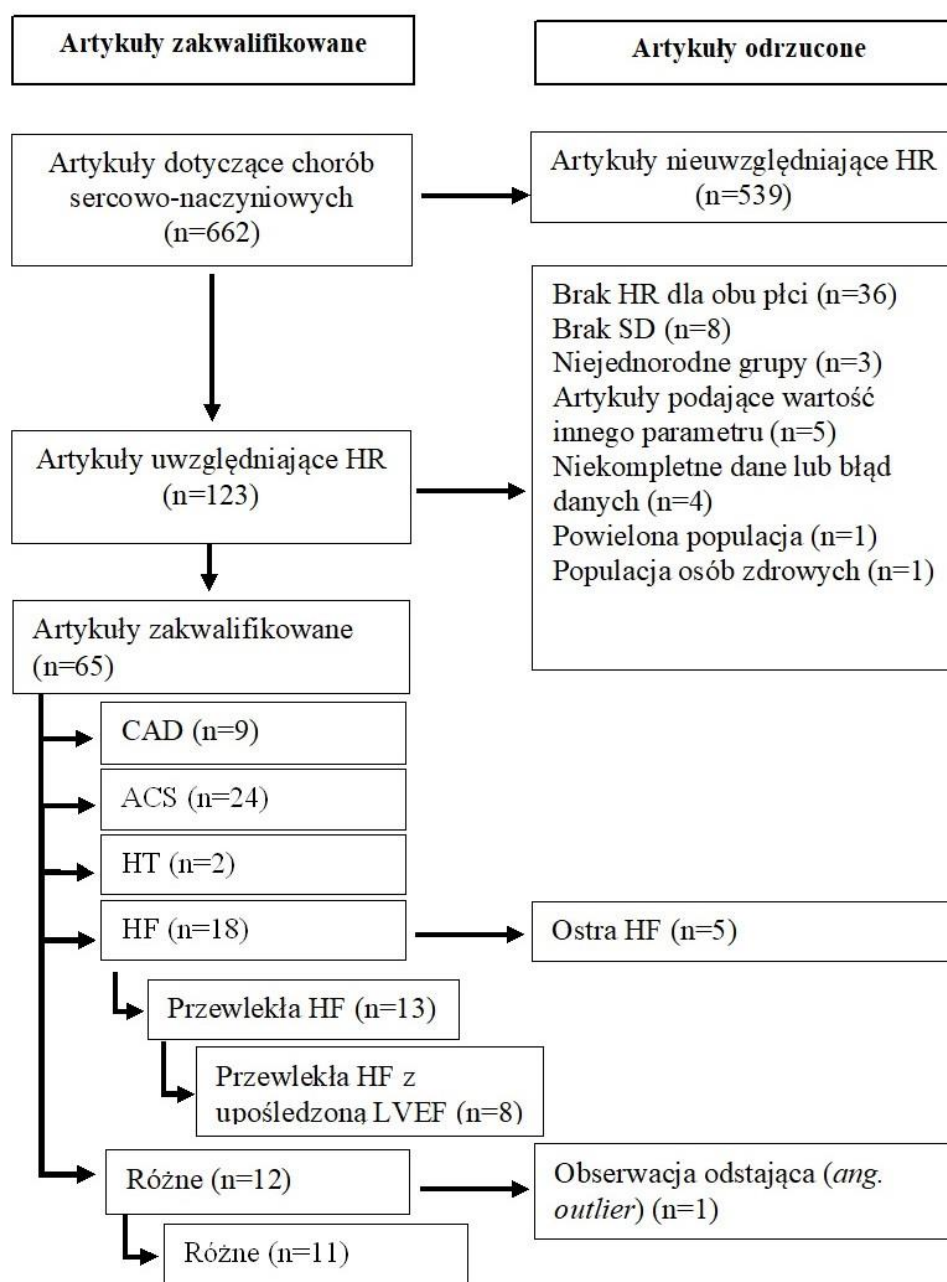
Rycina 19. Rozkład artykułów podających wartość ciśnienia tętniczego (BP) oraz artykułów uwzględniających zarówno BP jak i częstość rytmu serca (HR) w zależności od pochodzenia ostatniego autora.



Rycina 20. Procentowy rozkład artykułów podających wartości ciśnienia tętniczego (BP) uwzględniających i nieuwzględniających częstości rytmu serca (HR) w zależności od pochodzenia ostatniego autora.

4.2. Metaanaliza różnic średnich częstości spoczynkowego rytmu serca u kobiet i mężczyzn

Celem wykonania metaanalizy różnic RHR związanych z płcią w chorobach sercowo-naczyniowych została przeprowadzona dalsza selekcja publikacji. Z wyselekcjonowanych uprzednio 662 artykułów zostało odrzuconych 539 badań, w których nie raportowano pomiaru RHR, otrzymując 123 publikacje. W kolejnym etapie zostało odrzuconych: 36 artykuły niepodające wartości RHR osobno dla kobiet i mężczyzn; 8 publikacji, w których nie podano wartości SD dla RHR; 3 artykuły, w których kobiety i mężczyźni prezentowali różne choroby sercowo-naczyniowe, co uniemożliwiło ich porównanie; 5 artykułów uwzględniających inny parametr niż RHR (tj. odstęp RR); 4 artykuły odrzucono z powodu niekompletnych lub błędnych danych (brak liczebności grup w 2 artykułach, brak odstępu międzykwartylowego w 1 artykule, błąd w tabeli danych w 1 artykule); 1 artykuł z powodu powielenia populacji badanej; 1 artykuł dotyczący populacji ludzi zdrowych. Do metaanalizy włączono 65 publikacji, wśród których wyodrębniono następujące grupy: (i) przewlekła choroba wieńcowa (9 artykułów); (ii) ostry zespół wieńcowy (24 artykuły); (iii) nadciśnienie tętnicze (2 artykuły); (iv) niewydolność serca (18 artykułów); (v) różne, do której zaliczono artykuły niekwalifikujące się do żadnych wcześniej zdefiniowanych grup (12 artykułów). Z analizy badań dotyczących niewydolności serca, celem ujednolicenia grup, zostało wyłączonych 5 artykułów dotyczących ostrej niewydolności serca pozostawiając do analizy ostatecznie 13 artykułów. Dodatkowo zostały wyselekcjonowane prace dotyczące niewydolności serca z upośledzoną EF (8 artykułów), które poddano oddzielnej analizie (**Rycina 21**).



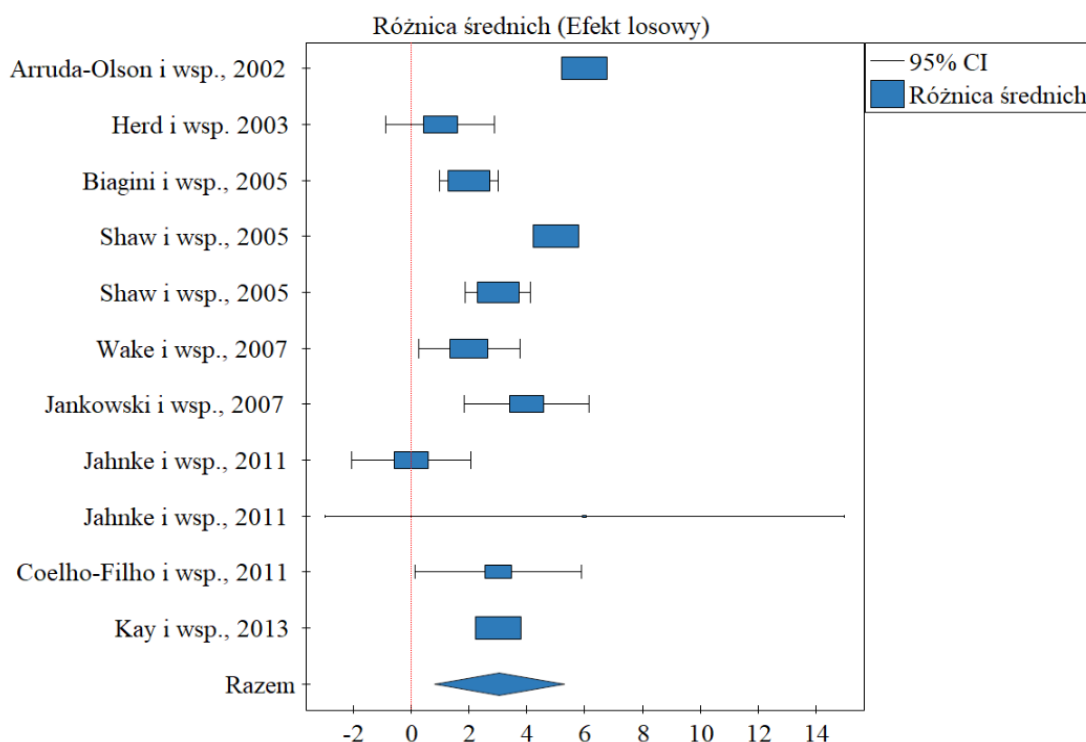
Rycina 21. Schemat selekcji artykułów do metaanalizy różnic częstości spoczynkowego rytmu serca u kobiet i mężczyzn.

ACS, ostry zespół wieńcowy, ang. *acute coronary syndrome*; CAD, przewlekła choroba wieńcowa, ang. *coronary artery disease*; HF, niewydolność serca, ang. *heart failure*; HR, częstość rytmu serca, ang. *heart rate*; HT, nadciśnienie tętnicze, ang. *hypertension*; LVEF, frakcja wyrzutowa lewej komory, ang. *left ventricle ejection fraction*; SD, odchylenie standardowe, ang. *standard deviation*.

4.2.1. Różnice częstości spoczynkowego rytmu serca związane z płcią w przewlekłej chorobie wieńcowej

Wśród zidentyfikowanych 104 publikacji dotyczących przewlekłej choroby wieńcowej, jedynie 16 uwzględniło RHR. Ostatecznie analizie zostały poddane dane

z 9 artykułów podających informacje o RHR u kobiet i mężczyzn. **Rycina 22** pokazuje graficzny rozkład różnic średnich RHR wraz z 95% CI dla każdego badania oraz graficzny wynik analizy, natomiast **Tabela 4** prezentuje wartości numeryczne średnich RHR dla obu płci, ich różnice oraz podsumowanie metaanalizy. Zgodnie z modelem efektu losowego, wykazano, iż kobiety cierpiące na przewlekłą chorobę wieńcową charakteryzują się częstością rytmu serca o 3,1/min szybszą niż mężczyźni. Przekrój średnich różnic w RHR w poszczególnych artykułach wahał się między 0 a 6/min – przeprowadzając badanie tendencyjności publikacji nie wykazano istotnej asymetrii (**Rycina 23**), nie wykazano istotności statystycznej współczynnika Egger’a dla asymetrii ($p=0,17$). W analizie wrażliwości nie wykazano, aby któraś z publikacji miała krytyczne znaczenie dla ogólnego wyniku metaanalizy, tzn. zmiana precyzji nie przekroczyła 16% – **Rycina 24**.



Rycina 22. Wykres leśny (*ang. forrest plot*) dla metaanalizy różnic częstości spoczynkowego rytmu serca u kobiet i mężczyzn cierpiących na przewlekłą chorobę wieńcową.

Publikacja Shaw i wsp. została podzielona na dwie podgrupy w zależności od rodzaju echokardiografii obciążeniowej: wysiłkowa lub farmakologiczna z dobutaminą. Podobnie publikację Jahnke i wsp. rozbito na dwie podgrupy: z obserwowanymi zdarzeniami sercowo-naczyniowymi lub bez nich.

Tabela 4. Metaanaliza różnic częstości spoczynkowego rytmu serca u kobiet i mężczyzn cierpiących na przewlekłą chorobę wieńcową.

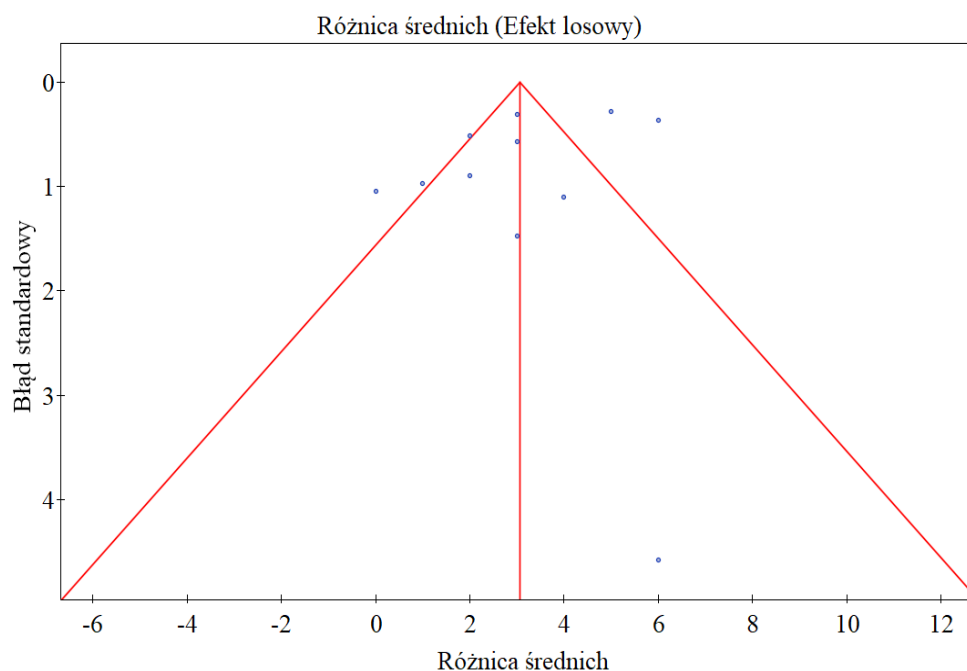
Pierwszy autor, rok badania	Kobiety		Mężczyźni		Wartość P	N łącznie	Różnica średnich RHR	Błąd stand.	-95% CI	+95% CI	Waga	Udział
	N	RHR średnia (±SD) [bpm]	N	RHR średnia (±SD) [bpm]								
Arruda-Olson i wsp., 2002	2476	78 (±14)	3322	72 (±13)	<0,001	5798	6	0,36	5,29	6,71	0,35	11,5%
Herd i wsp. 2003	170	70 (±10)	351	69 (±11)	0,301	521	1	0,97	-0,89	2,89	0,27	8,9%
Biagini i wsp., 2005	1105	74 (±14)	2276	72 (±14)	<0,001	3381	2	0,51	0,99	3,01	0,34	11,0%
Shaw i wsp., 2005	3051	72 (±11)	5330	67 (±14)	<0,001	8381	5	0,28	4,46	5,54	0,36	11,7%
Shaw i wsp., 2005	1183	77 (±14)	1568	74 (±16)	<0,001	2751	3	0,57	1,88	4,12	0,33	10,8%
Wake i wsp., 2007	309	70 (±13)	581	68 (±12)	<0,05	890	2	0,89	0,25	3,75	0,29	9,3%
Jankowski i wsp., 2007	188	69,8 (±13,5)	740	65,7 (±10,7)	<0,001	928	4	1,09	1,85	6,15	0,26	8,4%
Jahnke i wsp., 2011	194	71 (±12)	408	71 (±12)	1,000	602	0	1,05	-2,05	2,05	0,26	8,6%
Jahnke i wsp., 2011	14	76 (±16)	63	70 (±13)	0,190	77	6	4,58	-2,98	14,98	0,04	1,4%
Coelho-Filho i wsp., 2011	168	71 (±15)	237	68 (±14)	<0,05	405	3	1,47	0,12	5,89	0,21	6,7%
Kay i wsp., 2013	2904	70 (±12)	3133	67 (±12)	<0,001	6037	3	0,31	2,39	3,61	0,36	11,7%
Razem	11762		18009		<0,001	29771	3,1	0,57	1,94	4,19		

Q test dla heterogeniczności = 102,34; df = 10; p<0,000001; Tau² = 2,71; I² = 90,2%

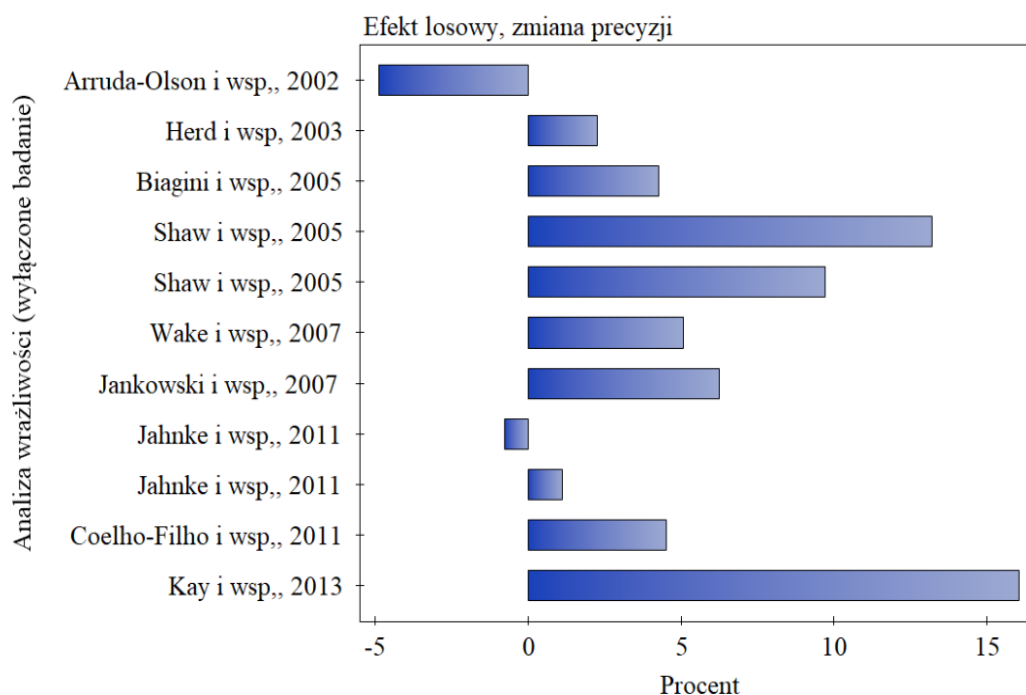
Współczynnik Egger'a dla asymetrii = -2,53; df = 9; p=0,17

Publikacja Shaw i wsp. została podzielona na dwie podgrupy w zależności od rodzaju echokardiografii obciążeniowej: wysiłkowa lub farmakologiczna z dobutaminą.

Podobnie publikację Jahnke i wsp. rozbito na dwie podgrupy: z obserwowanymi zdarzeniami sercowo-naczyniowymi lub bez nich.



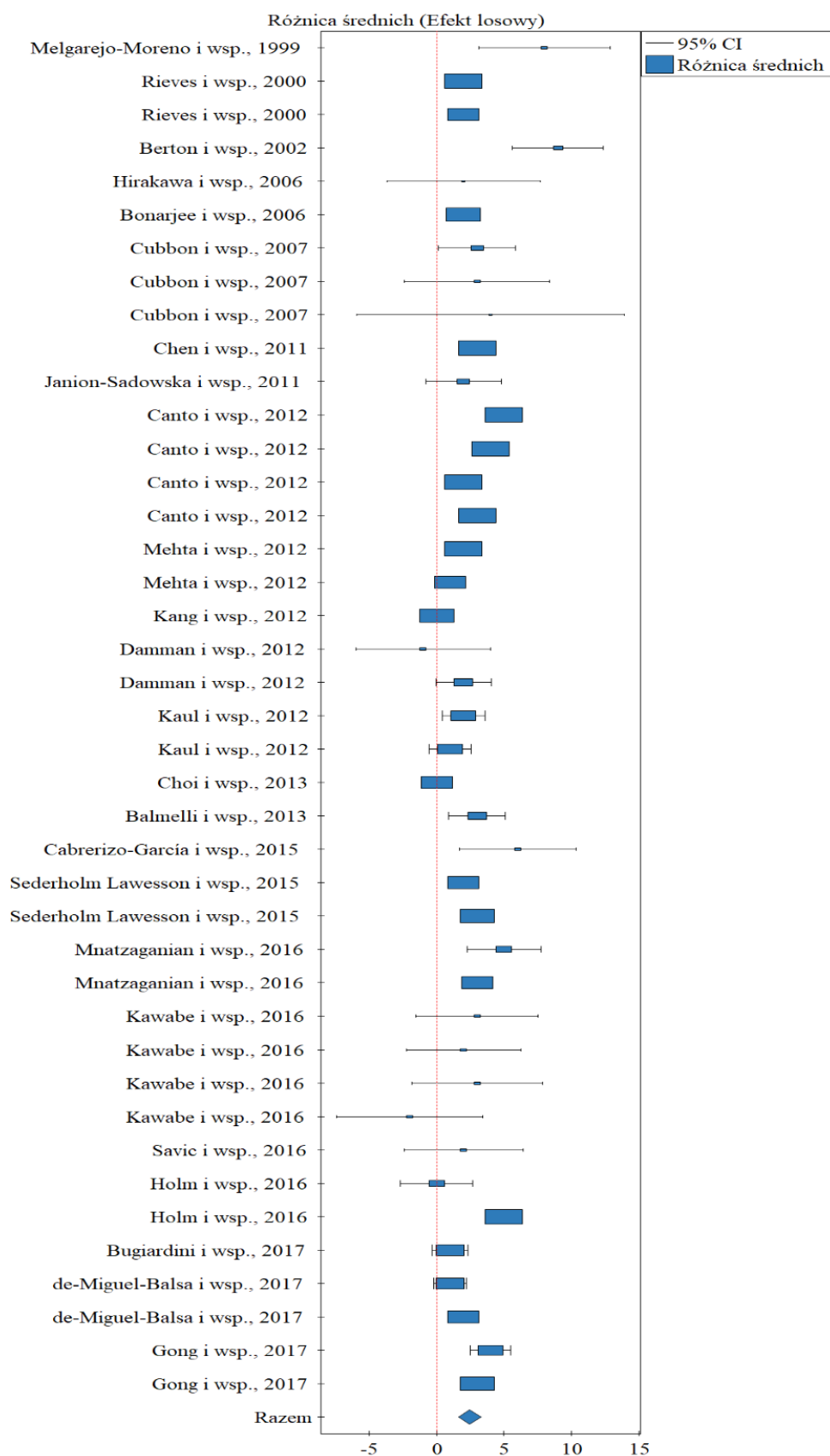
Rycina 23. Wykres lejkowy rozkładu błędu standardowego w odniesieniu do różnicy średnich dla publikacji dotyczących przewlekłej choroby wieńcowej. Nie wykazano istotnej asymetryczności, współczynnik Egger'a: -2,53 (95% CI: -6,34–1,28); $p=0,17$.



Rycina 24. Analiza wrażliwości: procentowa zmiana precyzji (błąd standardowy), przy wyłączeniu poszczególnych publikacji z metaanalizy dotyczącej przewlekłej choroby wieńcowej.

4.2.2. Różnice częstości spoczynkowego rytmu serca związane z płcią w ostrych zespołach wieńcowych

Spośród 164 publikacji dotyczących ostrych zespołów wieńcowych, 39 uwzględniło RHR, z czego tylko 24 artykuły podały informacje o RHR dla obu płci. **Rycina 25** i **Tabela 5** prezentują podsumowanie metaanalizy. Wyniki pokazują, iż kobiety leczone z powodu ostrych zespołów wieńcowych wykazywały RHR szybszą o 2,5/min w porównaniu z mężczyznami. Średnie różnice w RHR w poszczególnych artykułach wahały się między -2 a 9/min – badanie tendencyjności publikacji nie wykazało istotnej asymetrii (**Rycina 26**), współczynnik Egger’a dla asymetrii był nieistotny ($p = 0,38$). W analizie wrażliwości nie stwierdzono by któraś z publikacji istotnie samodzielnie zmieniała wyniki metaanalizy, tzn. największa zmiana precyzji wynosiła 15,3% – **Rycina 27**.



Rycina 25. Metaanaliza różnic częstości spoczynkowego rytmu serca u kobiet i mężczyzn z ostrymi zespołami wieńcowymi. Część publikacji rozbito na podgrupy – powody takiego podziału podano w opisie Tabeli 5.

Tabela 5. Metaanaliza różnic częstości spoczynkowego rytmu serca u kobiet i mężczyzn z ostrymi zespołami wieńcowymi.

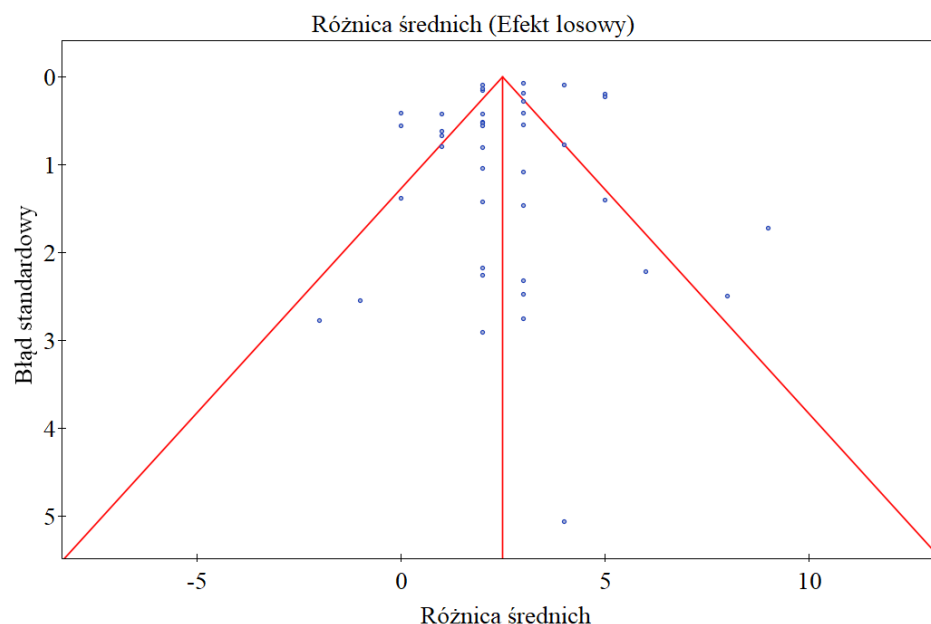
Pierwszy autor, rok badania	Kobiety		Mężczyźni		Wartość P	N łącznie	Różnica średnich RHR	Błąd stand.	-95% CI	+95% CI	Waga	Udział
	N	RHR średnia (±SD) [bpm]	N	RHR średnia (±SD) [bpm]								
Melgarejo-Moreno i wsp., 1999	299	88,7 (±41)	940	80,8 (±24)	<0,01	1239	8	2,50	3,11	12,89	0,14	0,7%
Rieves i wsp., 2000	10297	76,5 (±12)	30583	75 (±17,4)	<0,001	40880	2	0,15	1,70	2,30	0,83	4,1%
Rieves i wsp., 2000	1659	78,6 (±18,3)	4345	77 (±17,9)	<0,001	6004	2	0,52	0,98	3,02	0,69	3,4%
Berton i wsp., 2002	121	80 (±17)	303	71 (±13)	<0,001	424	9	1,72	5,64	12,36	0,24	1,2%
Hirakawa i wsp., 2006	303	81 (±42)	1033	79 (±52)	0,491	1336	2	2,91	-3,69	7,69	0,10	0,5%
Bonarjee i wsp., 2006	1575	76,8 (±14)	3902	74,5 (±14,2)	<0,001	5477	2	0,42	1,18	2,82	0,74	3,6%
Cubbon i wsp., 2007	382	83 (±23)	706	80 (±23)	<0,05	1088	3	1,46	0,14	5,86	0,30	1,5%
Cubbon i wsp., 2007	156	84 (±27)	215	81 (±25)	0,276	371	3	2,75	-2,40	8,40	0,11	0,6%
Cubbon i wsp., 2007	52	96 (±30)	64	92 (±23)	0,429	116	4	5,06	-5,91	13,91	0,04	0,2%
Chen i wsp., 2011	12759	84,2 (±18)	33093	81,4 (±16,8)	<0,001	45852	3	0,19	2,64	3,36	0,83	4,0%
Janion-Sadowska i wsp., 2011	524	86 (±25)	695	84 (±24)	0,160	1219	2	1,42	-0,79	4,79	0,31	1,5%
Canto i wsp., 2012	27370	96,7 (±26,8)	52974	91,7 (±26,3)	<0,001	80344	5	0,20	4,61	5,39	0,821	4,0%
Canto i wsp., 2012	80929	85,1 (±21,8)	239063	81,3 (±20,6)	<0,001	319992	4	0,09	3,83	4,17	0,84	4,1%
Canto i wsp., 2012	174786	95,5 (±26)	150281	93,5 (±26,2)	<0,001	325067	2	0,09	1,82	2,18	0,84	4,1%
Canto i wsp., 2012	198496	88,1 (±23,9)	219614	84,5 (±23,8)	<0,001	418110	3	0,07	2,85	3,15	0,85	4,1%
Mehta i wsp., 2012	22008	75,7 (±17,8)	68715	73,7 (±17,1)	<0,001	90723	2	0,14	1,73	2,27	0,84	4,1%
Mehta i wsp., 2012	3377	75 (±18,6)	5279	74,3 (±18,5)	<0,05	8656	1	0,42	0,18	1,82	0,74	3,6%
Kang i wsp., 2012	3725	77 (±22)	10398	77 (±20)	1,000	14123	0	0,41	-0,80	0,80	0,74	3,6%
Damman i wsp., 2012	138	79 (±20)	124	80 (±21)	0,694	262	-1	2,54	-5,98	3,98	0,13	0,6%
Damman i wsp., 2012	420	79 (±19)	1288	77 (±17)	0,055	1708	2	1,04	-0,04	4,04	0,44	2,2%
Kaul i wsp., 2012	533	74 (±15,6)	1483	72,3 (±15,6)	<0,05	2016	2	0,81	0,42	3,58	0,55	2,7%
Kaul i wsp., 2012	529	77,3 (±15,6)	1985	76,3 (±17,1)	0,208	2514	1	0,79	-0,56	2,56	0,55	2,7%
Choi i wsp., 2013	2027	77 (±21,7)	5652	76,6 (±20,3)	1,000	7679	0	0,56	-1,09	1,09	0,67	3,3%
Balmelli i wsp., 2013	420	79,3 (±17,9)	827	75,7 (±18,1)	<0,01	1247	3	1,08	0,89	5,11	0,43	2,1%
Cabrerizo-García i wsp., 2015	122	81,7 (±22)	437	76,1 (±20,1)	<0,01	559	6	2,21	1,67	10,33	0,17	0,8%
Sederholm Lawesson i wsp., 2015	4589	80,8 (±24,9)	4415	79,2 (±24,7)	<0,001	9004	2	0,53	0,97	3,03	0,69	3,4%
Sederholm Lawesson i wsp., 2015	7454	78,2 (±20,5)	18902	75,1 (±19,2)	<0,001	26356	3	0,28	2,45	3,55	0,80	3,9%

Mnatzaganian i wsp., 2016	175	85,5 ($\pm 17,4$)	647	81,1 ($\pm 14,4$)	<0,001	822	5	1,40	2,26	7,74	0,32	1,6%
Mnatzaganian i wsp., 2016	1391	85 ($\pm 17,1$)	2646	81,9 ($\pm 14,7$)	<0,001	4037	3	0,54	1,94	4,06	0,68	3,3%
Kawabe i wsp., 2016	81	80,1 ($\pm 17,6$)	265	76,7 ($\pm 18,9$)	0,195	346	3	2,32	-1,54	7,54	0,15	0,8%
Kawabe i wsp., 2016	82	76,7 ($\pm 16,5$)	274	74,6 ($\pm 17,8$)	0,357	356	2	2,17	-2,25	6,25	0,17	0,8%
Kawabe i wsp., 2016	74	78,7 ($\pm 19,4$)	264	75,6 ($\pm 18,4$)	0,225	338	3	2,47	-1,84	7,84	0,14	0,7%
Kawabe i wsp., 2016	93	79 ($\pm 23,4$)	247	81,1 ($\pm 21,6$)	0,470	340	-2	2,77	-7,42	3,42	0,11	0,6%
Savic i wsp., 2016	104	82,7 ($\pm 18,2$)	244	80,8 ($\pm 21,8$)	0,376	348	2	2,26	-2,43	6,43	0,16	0,8%
Holm i wsp., 2016	578	83 (± 22)	593	83 (± 25)	1,000	1171	0	1,38	-2,70	2,70	0,33	1,6%
Holm i wsp., 2016	17812	84 (± 24)	31251	79 (± 23)	<0,001	49063	5	0,22	4,57	5,44	0,81	3,9%
Bugiardini i wsp., 2017	1720	81,2 ($\pm 24,3$)	4302	80,2 ($\pm 22,1$)	0,135	6022	1	0,67	-0,31	2,31	0,62	3,0%
de-Miguel-Balsa i wsp., 2017	1206	78,3 ($\pm 18,6$)	3977	76,7 ($\pm 17,8$)	0,105	5183	1	0,62	-0,21	2,21	0,64	3,1%
de-Miguel-Balsa i wsp., 2017	1272	78,3 ($\pm 17,1$)	3326	76 ($\pm 17,1$)	<0,001	4598	2	0,56	0,90	3,10	0,67	3,3%
Gong i wsp., 2017	1212	81,7 (± 23)	2831	77,7 ($\pm 20,8$)	<0,001	4043	4	0,77	2,49	5,51	0,57	2,8%
Gong i wsp., 2017	3607	81 (± 20)	6772	78 (± 20)	<0,001	10379	3	0,41	2,19	3,81	0,74	3,6%
Razem	584457		914955		<0,001	1499412	2,5	0,22	2,06	2,92		

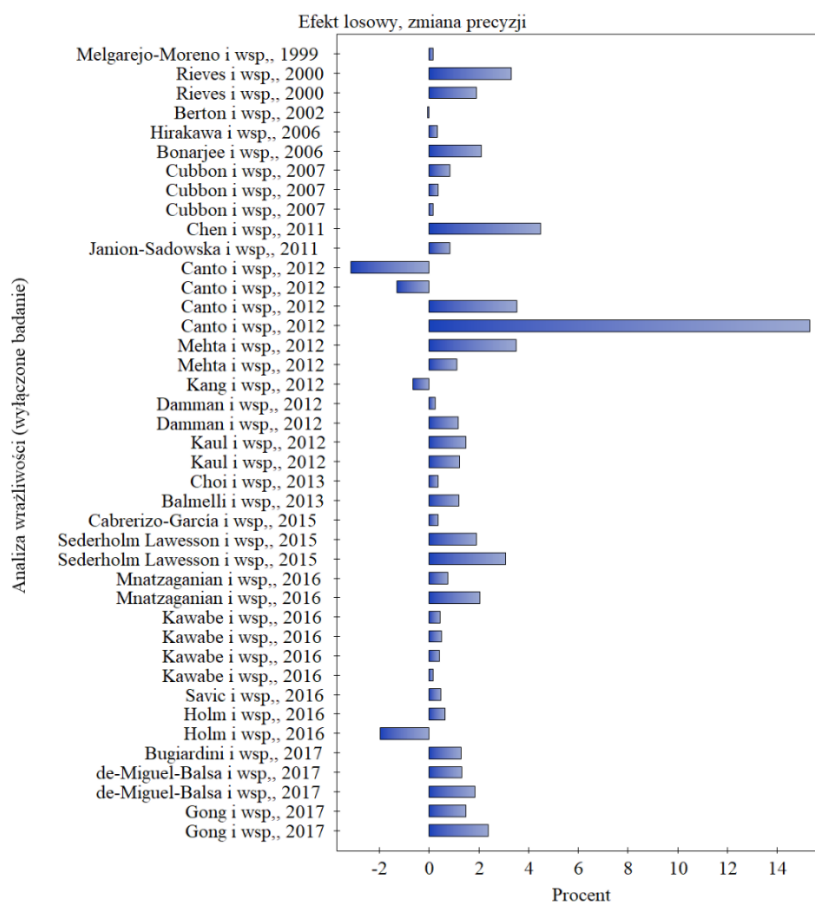
Q test dla heterogeniczności = 702,59; df = 40; $p < 0,000001$; $\text{Tau}^2 = 1,18$; $I^2 = 94,3\%$

Współczynnik Egger'a dla asymetrii = -0,74; df = 39; $p = 0,38$

Publikacja Rieves i wsp. została podzielona na dwie podgrupy z powodu uwzględnienia w pracy dwóch odmiennych populacji: populacja GUSTO-1 i populacja INJECT. Publikację Cubbon i wsp. podzielono na trzy podgrupy z uwagi na podanie wartości RHR osobno dla podgrup z trzema różnymi poziomami glikemii. Publikację Canto i wsp. rozbito na cztery podgrupy z powodu rozdzielenia przez autorów populacji badanej na dwie grupy wiekowe oraz dwie podgrupy w zależności od występowania dolegliwości stenokardialnych lub ich braku. Publikacje Mehta i wsp. oraz Holm i wsp. podzielono na dwie podgrupy, gdyż autorzy wyodrębnili w charakterystyce chorych podgrupy z krwawieniami i bez krwawień. Publikacje Damman i wsp. oraz Sederholm Lawesson i wsp. zostały podzielone na dwie podgrupy w zależności od wartości wskaźnika filtracji kłębuszkowej. Publikację Kaul i wsp. podzielono na dwie podgrupy z uwagi na występowanie lub nie załamka Q w zapisie EKG. Publikacja Mnatzaganian i wsp. została podzielona na dwie podgrupy z uwagi dwie podgrupy wiekowe w badaniu. Publikację Kawabe i wsp. rozbito na cztery podgrupy w zależności od stężenia kwasu moczowego w surowicy krwi. Publikacje de-Miguel-Balsa i wsp. oraz Gong i wsp. rozdzielono na dwie podgrupy, gdyż w pracach podano niezależne charakterystyki pacjentów z zawałem z uniesieniem odcinka ST i bez uniesienia odcinka ST.



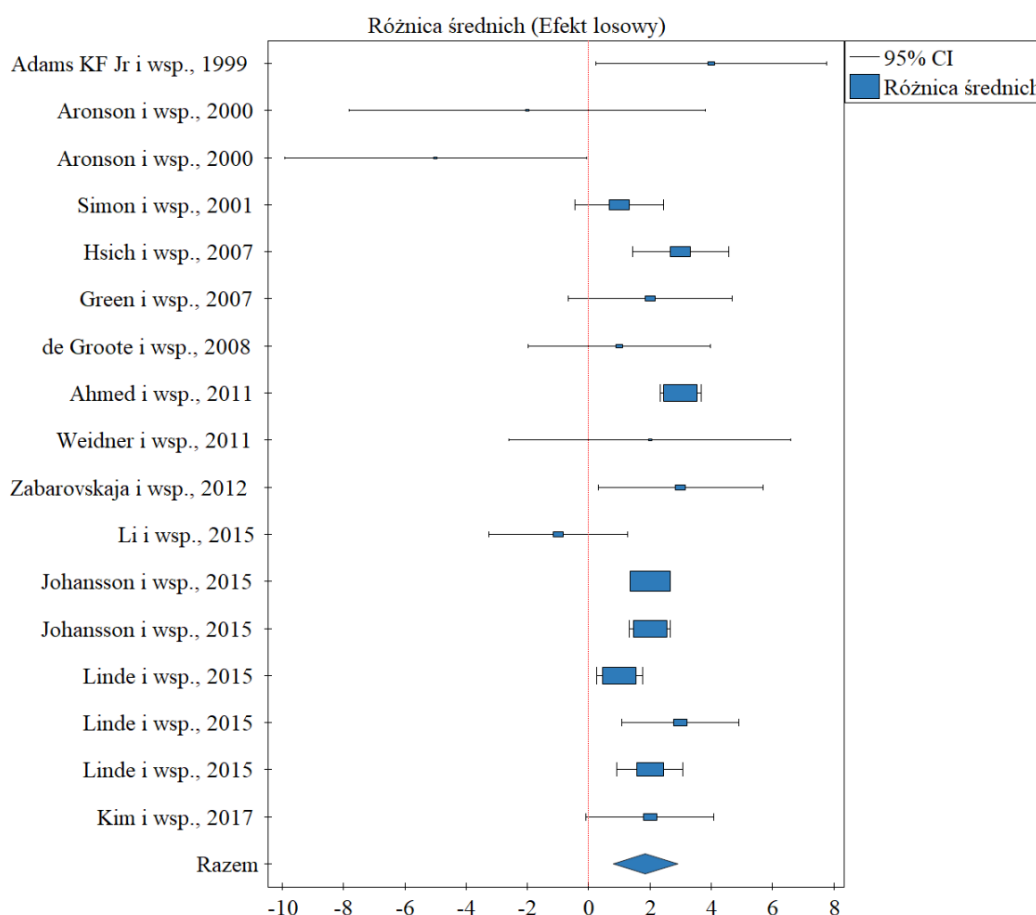
Rycina 26. Rozkład błędu standardowego w odniesieniu do różnicy średnich dla publikacji dotyczących ostrych zespołów wieńcowych. Nie wykazano istotnej asymetryczności, współczynnik Egger'a: -0,74 (95% CI: -2,44–0,96); $p=0,38$.



Rycina 27. Analiza wrażliwości: procentowa zmiana precyzji (błąd standardowy), przy wyłączeniu poszczególnych publikacji z metaanalizy dotyczącej ostrych zespołów wieńcowych.

4.2.3. Różnice częstości spoczynkowego rytmu serca związane z płcią w niewydolności serca

Wśród 78 artykułów zajmujących się niewydolnością serca, 30 uwzględniło HR, natomiast informacje o RHR u kobiet i mężczyzn można było znaleźć tylko w 13 publikacjach. **Rycina 28** i **Tabela 6** podsumowują metaanalizę. Wyniki wskazują, iż kobiety z niewydolnością serca prezentowały RHR szybszą o 1,9/min w porównaniu z mężczyznami. Średnie różnice w RHR w poszczególnych artykułach oscylowały między -5 a 4/min – badanie tendencyjności publikacji nie wykazało istotnej asymetrii (**Rycina 29**), współczynnik Egger’a dla asymetrii był nieistotny ($p=0,328$). W analizie wrażliwości, wyłączenie jednej z podgrup z badania Johansson i wsp. [131] zmieniało precyzję (błąd standardowy) metaanalizy o 24,1%, jednakże wspomniana podgrupa miała relatywnie największy udział w metaanalizie, tj. 13,9% (waga 1,91) – **Rycina 30**.



Rycina 28. Metaanaliza różnic częstości spoczynkowego rytmu serca u kobiet i mężczyzn z niewydolnością serca.

Publikacja Aronson i wsp. została podzielona na dwie podgrupy ze względu na wyodróżnienie etiologii niedokrwiennej i nie-niedokrwiennej niewydolności serca. Pracę Johansson i wsp. podzielono na dwie podgrupy z uwagi na oddzielną charakterystykę pacjentów z cukrzycą i bez cukrzycy. Publikację Linde i wsp. rozbito na trzy podgrupy z powodu podziału badanej populacji w zależności od czasu trwania zespołu QRS i występowania zaburzeń przewodnictwa śródkomorowego.

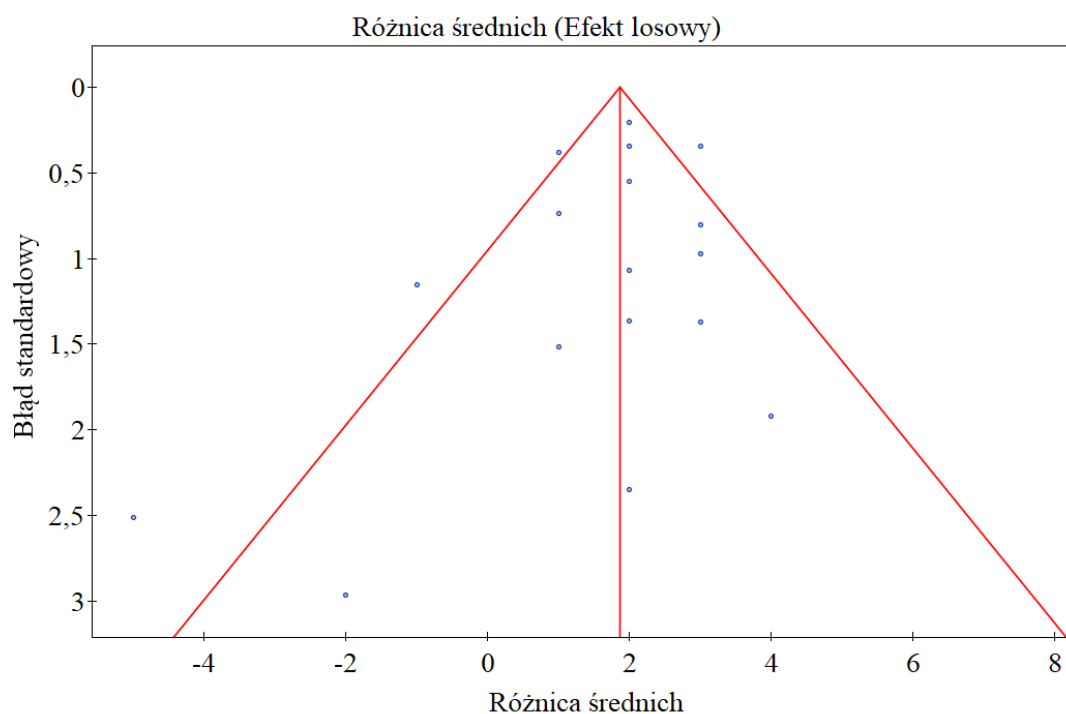
Tabela 6. Metaanaliza różnic częstości spoczynkowego rytmu serca u kobiet i mężczyzn z niewydolnością serca.

Pierwszy autor, rok badania	Kobiety		Mężczyźni		Wartość P	N łącznie	Różnica średnich RHR	Błąd stand.	-95% CI	+95% CI	Waga	Udział
	N	RHR średnia (±SD) [bpm]	N	RHR średnia (±SD) [bpm]								
Adams KF Jr i wsp., 1999	99	90 (±17)	330	86 (±16)	<0,05	429	4	1,92	0,23	7,77	0,24	1,8%
Aronson i wsp., 2000	29	78,2 (±12,7)	76	79,7 (±14,6)	0,499	105	-2	2,97	-7,81	3,81	0,11	0,8%
Aronson i wsp., 2000	39	85,8 (±12,2)	55	91,2 (±12)	<0,05	94	-5	2,51	-9,92	-0,08	0,15	1,1%
Simon i wsp., 2001	515	81 (±15)	2132	80 (±15)	0,175	2647	1	0,74	-0,44	2,44	0,98	7,1%
Hsieh i wsp., 2007	525	80,3 (±15,6)	1580	77,3 (±15,6)	<0,001	2105	3	0,81	1,42	4,58	0,88	6,5%
Green i wsp., 2007	274	78 (±16)	278	76 (±16)	0,142	552	2	1,36	-0,67	4,67	0,43	3,1%
de Groote i wsp., 2008	115	68 (±15)	498	67 (±13)	0,509	613	1	1,52	-1,97	3,97	0,36	2,6%
Ahmed i wsp., 2011	1926	81 (±13)	5862	78 (±13)	<0,001	7788	3	0,34	2,33	3,67	1,67	12,2%
Weidner i wsp., 2011	58	79 (±16)	260	77,2 (±16,5)	0,395	318	2	2,35	-2,61	6,61	0,17	1,2%
Zabarovskaja i wsp., 2012	119	74 (±13)	500	71 (±15)	<0,05	619	3	1,37	0,32	5,68	0,43	3,1%
Li i wsp., 2015	306	80 (±16,5)	836	81,3 (±17,9)	0,386	1142	-1	1,15	-3,26	1,26	0,55	4,0%
Johansson i wsp., 2015	11006	76 (±17)	16459	74 (±16)	<0,001	27465	2	0,21	1,59	2,40	1,91	13,9%
Johansson i wsp., 2015	3291	76 (±16)	5518	74 (±15)	<0,001	8809	2	0,34	1,33	2,68	1,67	12,2%
Linde i wsp., 2015	2493	76 (±16)	5788	75 (±16)	<0,01	8281	1	0,38	0,25	1,75	1,59	11,6%
Linde i wsp., 2015	363	75 (±17)	1660	72 (±16)	<0,01	2023	3	0,98	1,09	4,91	0,69	5,1%
Linde i wsp., 2015	1069	73 (±15)	2409	71 (±15)	0,001	3478	2	0,55	0,92	3,08	1,27	9,3%
Kim i wsp., 2017	1161	91,6 (±26,4)	1119	90,4 (±24,7)	0,061	2280	2	1,08	-0,09	4,09	0,62	4,5%
Razem	23388		45360		<0,001	68748	1,9	0,27	1,33	2,39		

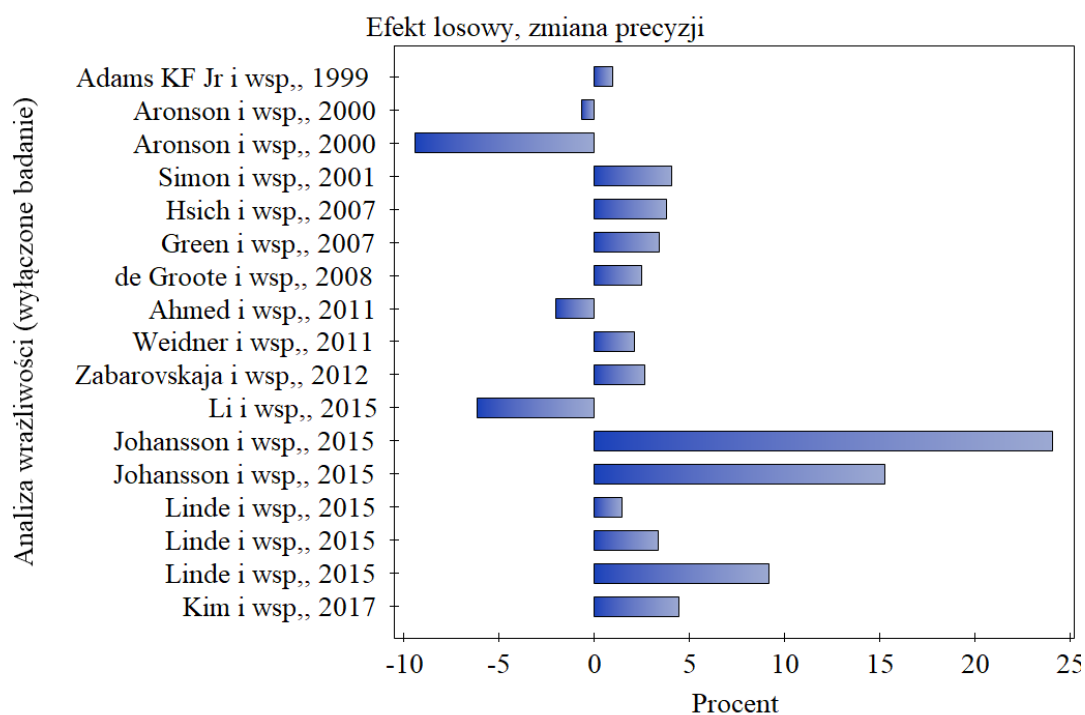
Q test dla heterogeniczności = 38,21; df = 16; p<0,002; Tau² = 0,48; I² = 58,1%

Współczynnik Egger'a dla asymetrii = -0,59; df = 15; p=0,328

Publikacja Aronson i wsp. została podzielona na dwie podgrupy ze względu na wyodróżnienie etiologii niedokrwiennej i nie-niedokrwiennej niewydolności serca. Pracę Johansson i wsp. podzielono na dwie podgrupy z uwagi na oddzielną charakterystykę pacjentów z cukrzycą i bez cukrzycy. Publikację Linde i wsp. rozbito na trzy podgrupy z powodu podziału badanej populacji w zależności od czasu trwania zespołu QRS i występowania zaburzeń przewodnictwa śródkomorowego.



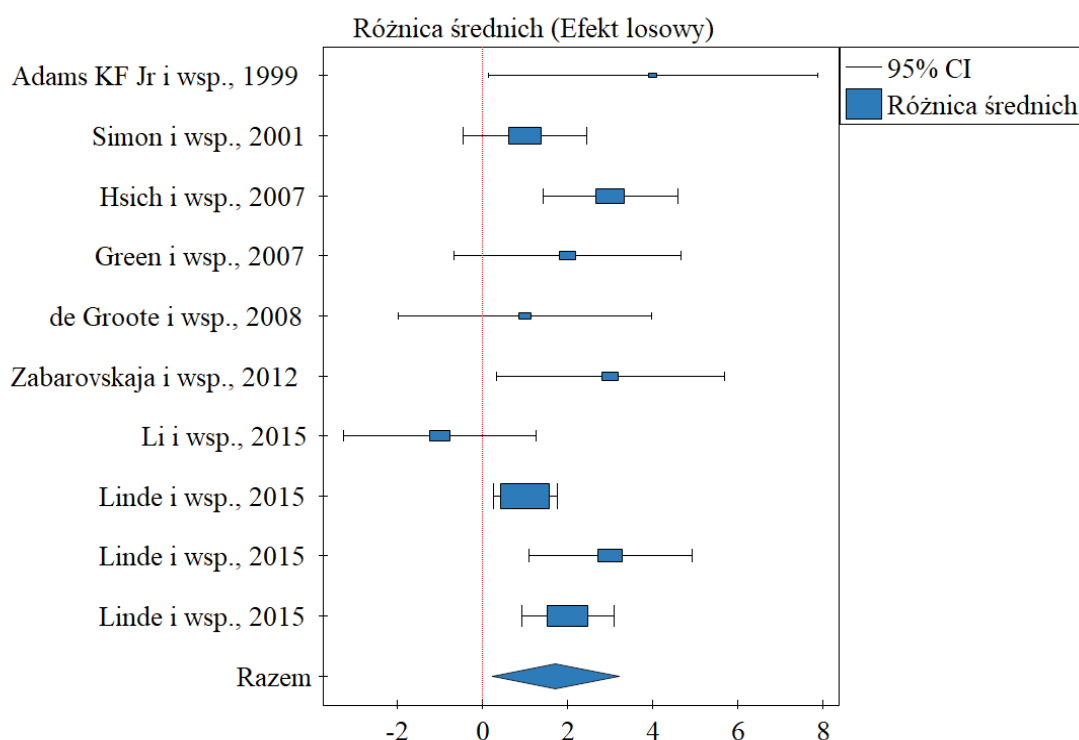
Rycina 29. Rozkład błędu standardowego w odniesieniu do różnicy średnich dla publikacji dotyczących niewydolności serca. Nie wykazano istotnej asymetryczności, współczynnik Egger’a: -0,59 (95% CI: -1,84–0,66); $p=0,328$.



Rycina 30. Analiza wrażliwości: procentowa zmiana precyzji (błąd standardowy), przy wyłączeniu poszczególnych publikacji z metaanalizy dotyczącej niewydolności serca.

4.2.4. Różnice częstości spoczynkowego rytmu serca związane z płcią w niewydolności serca z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory

Część z publikacji zajmujących się niewydolnością serca dotyczyła tylko chorych z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca, z tego względu przeprowadzono oddzielną metaanalizę w tej grupy chorych. Według takich kryteriów, zidentyfikowano 8 artykułów, które podawały informacje o RHR u kobiet i mężczyzn. **Rycina 31 i Tabela 7** podsumowują metaanalizę. Podobnie jak w przypadku metaanalizy całej grupy z niewydolnością serca, kobiety z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory prezentowały wyższą RHR w porównaniu z mężczyznami, tym razem o 1,7/min. Średnie różnice w RHR w poszczególnych artykułach wahały się między -1 a 4/min – badanie tendencyjności publikacji nie wykazało istotnej asymetrii (**Rycina 32**), współczynnik Egger’a dla asymetrii był nieistotny ($p=0,347$). W analizie wrażliwości, wyłączenie jednej z podgrup z badania Linde i wsp. [132] (udział w metaanalizie: 16,7%; waga: 1,15) zmieniało precyzję metaanalizy o 18,6% – **Rycina 33**.



Rycina 31. Metaanaliza różnic częstości spoczynkowego rytmu serca u kobiet i mężczyzn z niewydolnością serca z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory. Publikację Linde i wsp. rozbito na trzy podgrupy z powodu podziału badanej populacji w zależności od czasu trwania zespołu QRS i występowania zaburzeń przewodnictwa śródkomorowego.

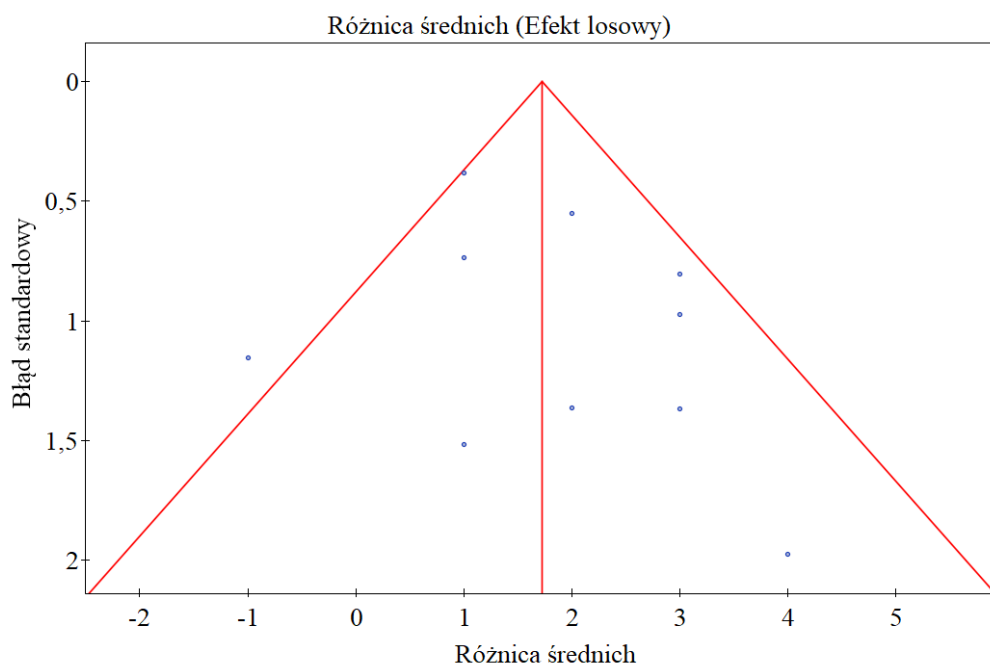
Tabela 7. Metaanaliza różnic częstości spoczynkowego rytmu serca u kobiet i mężczyzn z niewydolnością serca z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory.

Pierwszy autor, rok badania	Kobiety		Mężczyźni		Wartość P	Liczność	Różnica średnich RHR	Błąd stand.	-95% CI	+95% CI	Waga	Udział
	N	RHR średnia (±SD) [bpm]	N	RHR średnia (±SD) [bpm]								
Adams KF Jr i wsp., 1999	99	90 (±17)	330	86 (±16)	<0,05	429	4	1,98	0,13	7,87	0,22	3,3%
Simon i wsp., 2001	515	81 (±15)	2132	80 (±15)	0,175	2647	1	0,74	-0,44	2,44	0,89	13,2%
Hsieh i wsp., 2007	525	80,3 (±15,6)	1580	77,3 (±15,6)	<0,001	2105	3	0,81	1,42	4,58	0,82	11,9%
Green i wsp., 2007	274	78 (±16)	278	76 (±16)	0,142	552	2	1,36	-0,67	4,67	0,41	6,0%
de Groote i wsp., 2008	115	68 (±15)	498	67 (±13)	0,509	613	1	1,52	-1,97	3,97	0,35	5,1%
Zabarovskaja i wsp., 2012	119	74 (±13)	500	71 (±15)	<0,05	619	3	1,37	0,32	5,68	0,41	5,9%
Li i wsp., 2015	306	80 (±16,5)	836	81,3 (±17,9)	0,386	1142	-1	1,15	-3,26	1,26	0,53	7,7%
Linde i wsp., 2015	2493	76 (±16)	5788	75 (±16)	<0,01	8281	1	0,38	0,25	1,75	1,40	20,4%
Linde i wsp., 2015	363	75 (±17)	1660	72 (±16)	<0,01	2023	3	0,98	1,09	4,91	0,66	9,6%
Linde i wsp., 2015	1069	73 (±15)	2409	71 (±15)	<0,001	3478	2	0,55	0,92	3,08	1,15	16,7%
Razem	5878		16011		<0,001	21889	1,7	0,38	0,98	2,47		

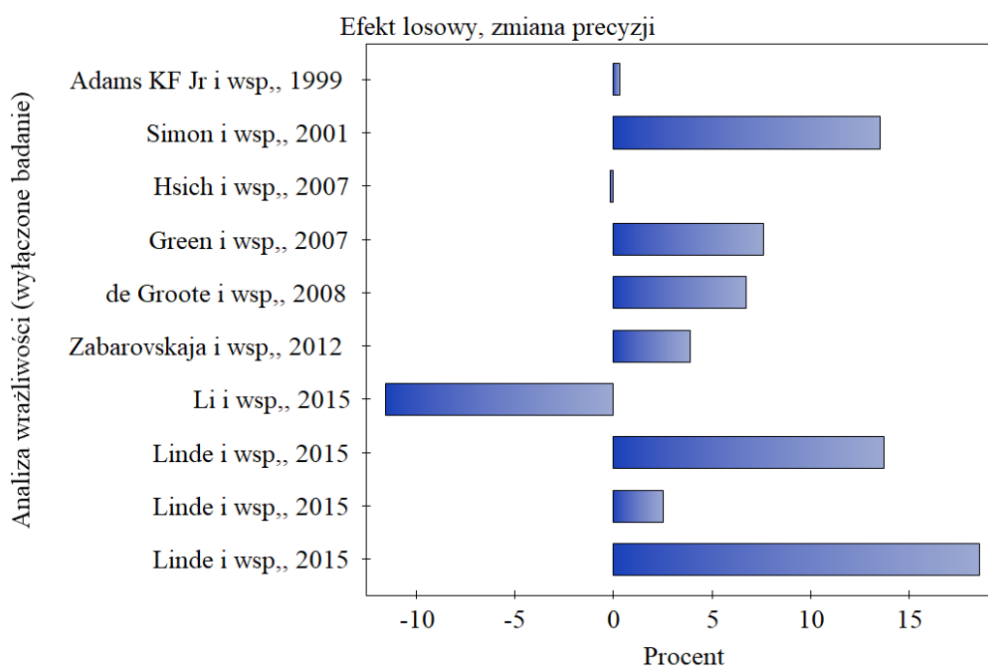
Q test dla heterogeniczności = 16,52; df = 9; p=0,06; Tau² = 0,57; I² = 45,5%

Współczynnik Egger'a dla asymetrii = 0,92; df = 8; p=0,347

Publikację Linde i wsp. rozbito na trzy podgrupy z powodu podziału badanej populacji w zależności od czasu trwania zespołu QRS i występowania zaburzeń przewodnictwa śródkomorowego.



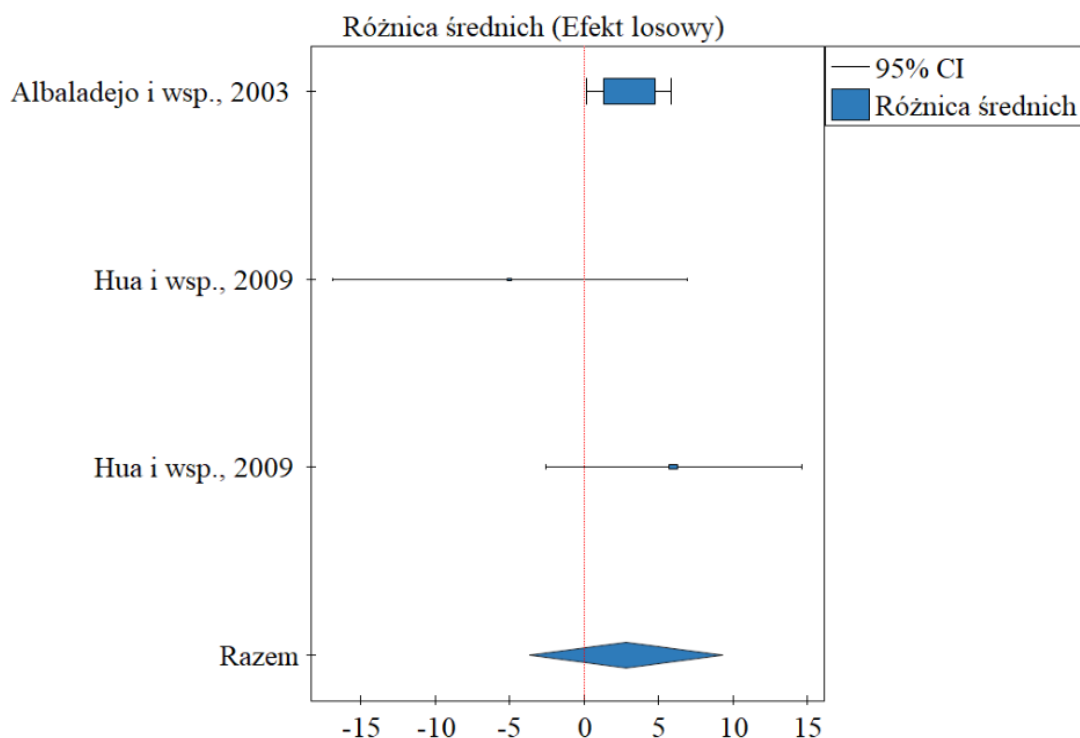
Rycina 32. Rozkład błędu standardowego w odniesieniu do różnicy średnich dla publikacji dotyczących niewydolności serca z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory. Nie wykazano istotnej asymetryczności, współczynnik Egger’a: 0,92 (95% CI: -1,20–3,03); $p=0,347$.



Rycina 33. Analiza wrażliwości: procentowa zmiana precyzji (błąd standardowy), przy wyłączeniu poszczególnych publikacji z metaanalizy dotyczącej niewydolności serca z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory.

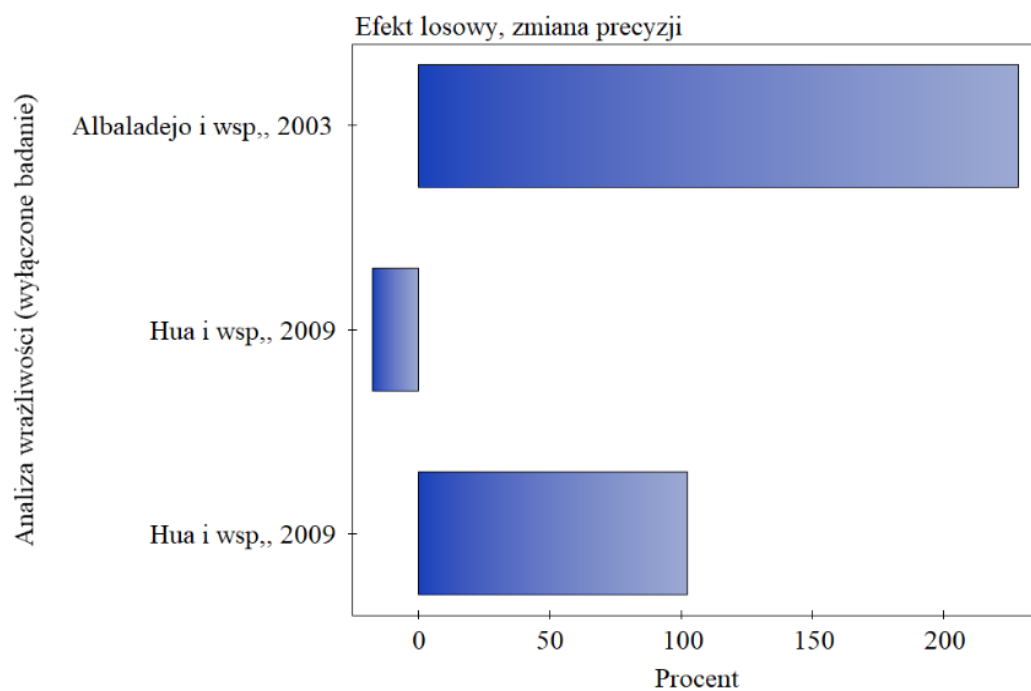
4.2.5. Różnice częstości spoczynkowego rytmu serca związane z płcią w nadciśnieniu tętniczym

Wśród wszystkich artykułów dotyczących nadciśnienia tętniczego znaleziono tylko dwa, które podawały informacje o RHR u kobiet i mężczyzn. **Rycina 34** i **Tabela 8** prezentują podsumowanie metaanalizy, która nie wykazała istotnych różnic w RHR między kobietami i mężczyznami cierpiącymi na nadciśnienie tętnicze. Jednakże metaanaliza została zdominowana przez pracę Albaladejo i wsp. [95], która dotyczyła najliczniejszej grupy badanej i w konsekwencji zdeterminowała końcowe wyniki (udział w metaanalizie: 79,6%; waga: 0,29) – w analizie wrażliwości wyłączenie tej pracy całkowicie zmieniało precyzję metaanalizy o 228,4% – **Rycina 35**. Pomimo braku dowodów na istotną heterogeniczność grup ($p > 0,1$ dla testu Q), biorąc pod uwagę wspomniane wyżej ograniczenia, metaanaliza została przeprowadzona zgodnie z modelem efektu losowego. Współczynnik Egger'a dla asymetrii był nieistotny ($p = 0,347$) – **Rycina 36**.



Rycina 34. Metaanaliza różnic częstości spoczynkowego rytmu serca u kobiet i mężczyzn z nadciśnieniem tętniczym.

Publikację Hua i wsp. rozbito na dwie podgrupy z powodu uwzględnienia przez autorów charakterystyki dla grupy aktywnej fizycznie i grupy kontrolnej.



Rycina 35. Analiza wrażliwości: procentowa zmiana precyzji (błąd standardowy), przy wyłączeniu poszczególnych publikacji z metaanalizy dotyczącej nadciśnienia tętniczego.

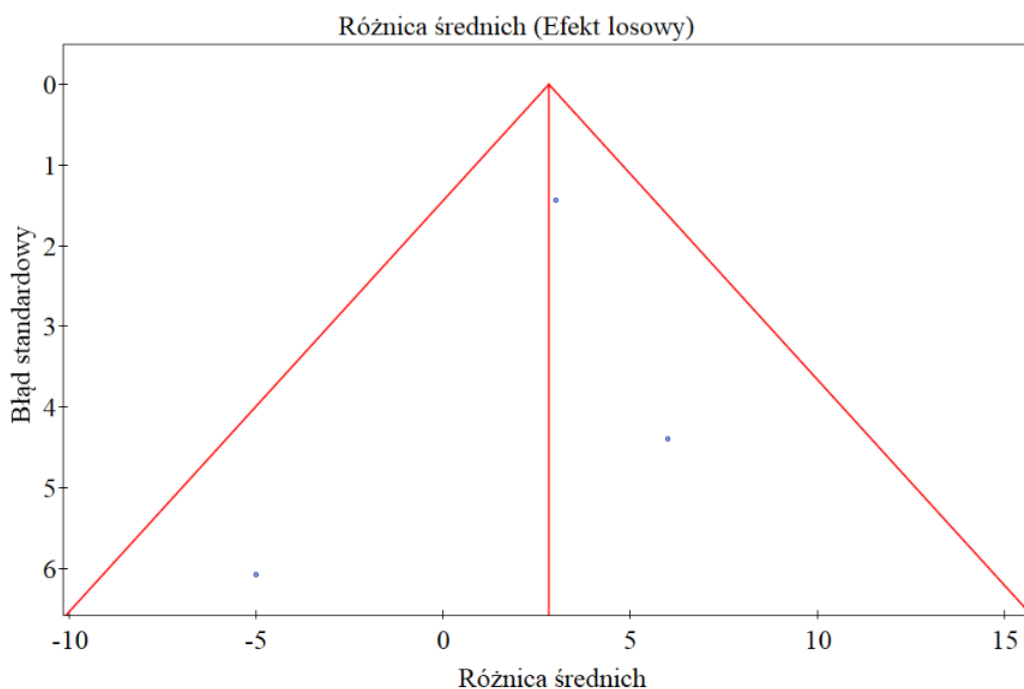
Tabela 8. Metaanaliza różnic częstości spoczynkowego rytmu serca u kobiet i mężczyzn z nadciśnieniem tętniczym.

Pierwszy autor, rok badania	Kobiety		Mężczyźni		Wartość P	N łącznie	Różnica średnich RHR	Błąd stand.	-95% CI	+95% CI	Waga	Udział
	N	RHR średnia (±SD) [bpm]	N	RHR średnia (±SD) [bpm]								
Albaladejo i wsp., 2003	93	79 (±12)	323	76 (±13)	<0.05	416	3	1,44	0,18	5,82	0,29	79,6%
Hua i wsp., 2009	10	70 (±12)	10	75 (±15)	0,411	20	-5	6,08	-16,91	6,91	0,03	7,2%
Hua i wsp., 2009	10	75 (±12)	10	69 (±7)	0,172	20	6	4,39	-2,61	14,61	0,05	13,3%
Razem	113		343		0,088	456	2,8	1,66	-0,42	6,07		

Q test dla heterogeniczności = 2,19; df = 2; p=0,33; Tau² = 1,38; I² = 8,8%

Współczynnik Egger'a dla asymetrii = -0,58; df = 1; p=0,76

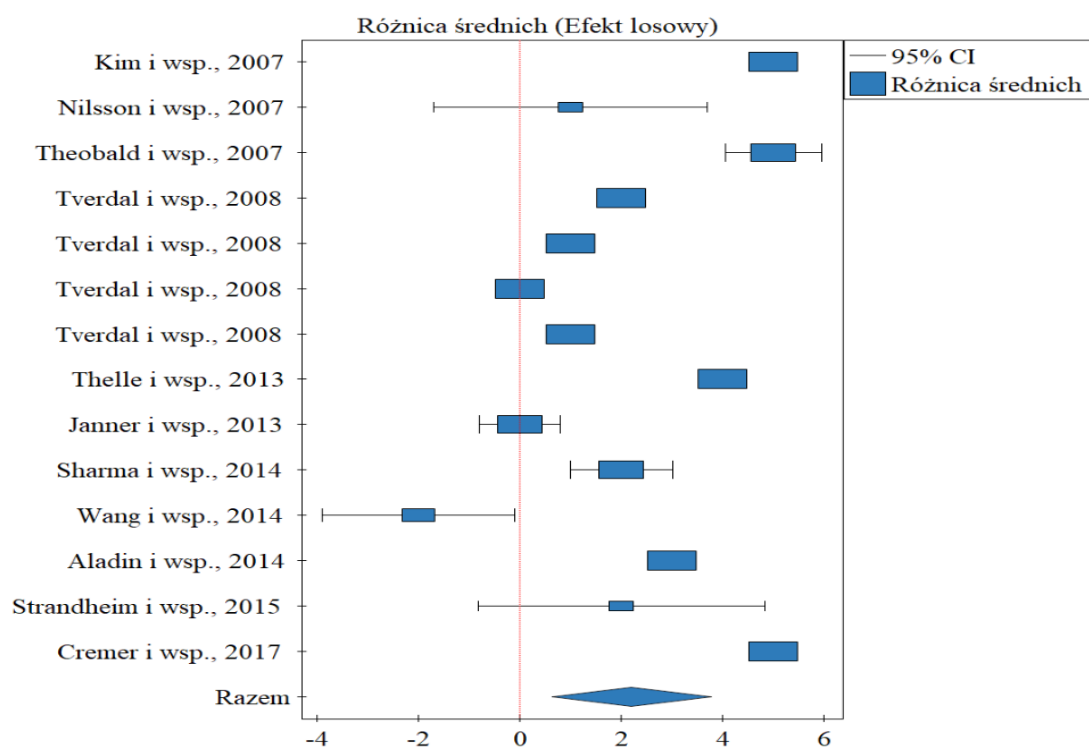
Publikację Hua i wsp. rozbito na dwie podgrupy z powodu uwzględnienia przez autorów charakterystyki dla grupy aktywnej fizycznie i grupy kontrolnej.



Rycina 36. Rozkład błędu standardowego w odniesieniu do różnicy średnich dla publikacji dotyczących nadciśnienia tętniczego. Nie wykazano istotnej asymetryczności, współczynnik Egger’a: -0,58 (95% CI: -19,07–17,92); $p=0,76$.

4.2.6. Różnice częstości spoczynkowego rytmu serca związane z płcią w różnych chorobach sercowo-naczyniowych i stanach związanych z chorobami sercowo-naczyniowymi

Wśród 214 publikacji dotyczących różnych chorób sercowo-naczyniowych (nie wyszczególnionych we wcześniejszych metaanalizach) i stanów z nimi związanych, 33 uwzględniło HR, z czego 12 artykułów podało informacje o RHR u kobiet i mężczyzn. Z analizy wyłączono 1 obserwację odstającą (*ang. outlier*). **Rycina 37** i **Tabela 9** prezentują podsumowanie metaanalizy. W całej grupie, kobiety charakteryzowały się RHR szybszą o 2,2/min niż mężczyźni. Przekrój średnich różnic w RHR w poszczególnych artykułach wahał się między -2 a 5/min – badanie tendencyjności publikacji nie wykazało istotnej asymetrii (**Rycina 38**), współczynnik Egger’a dla asymetrii nieistotny ($p=0,238$). Analiza wrażliwości, wykazała 37,9% wpływ jednej z podgrup z badania Tverdal i wsp. [37] na precyzję metaanalizy (udział w metaanalizie: 8,07%; waga: 0,5) – **Rycina 39**.



Rycina 37. Metaanaliza różnic częstości spoczynkowego rytmu serca u kobiet i mężczyzn z różnymi chorobami sercowo-naczyniowymi i stanami związanymi z chorobami sercowo-naczyniowymi.

Publikację Tverdal i wsp. rozbito na cztery podgrupy z powodu podziału populacji badania na grupy w zależności od częstości rytmu serca.

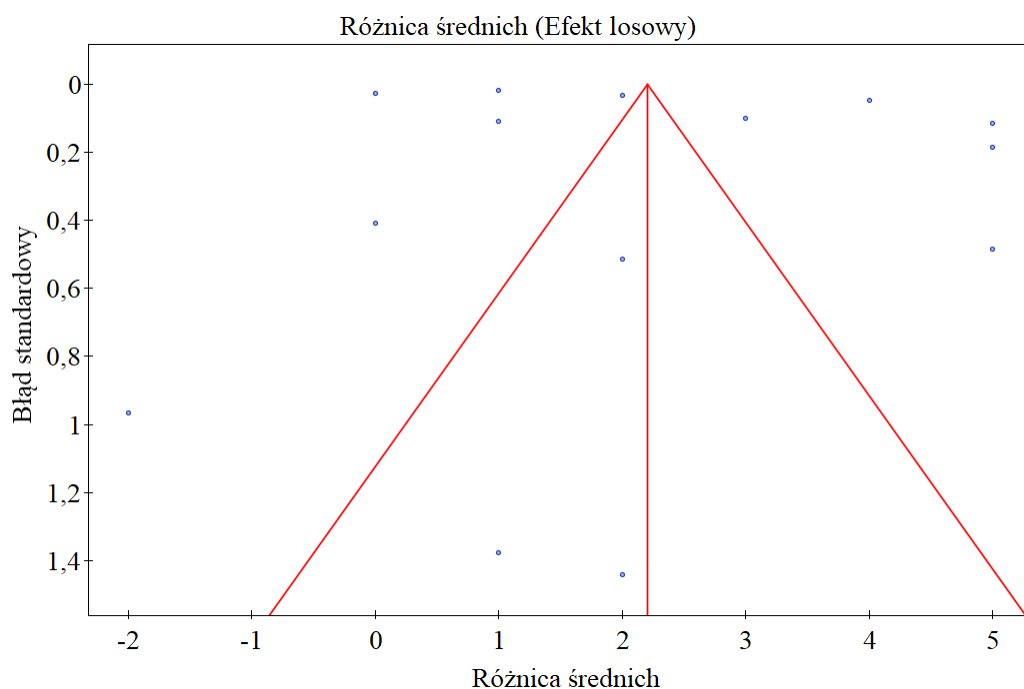
Tabela 9. Metaanaliza różnic częstości spoczynkowego rytmu serca u kobiet i mężczyzn z różnymi chorobami sercowo-naczyniowymi i stanami związanymi z chorobami sercowo-naczyniowymi.

Pierwszy autor, rok badania	Kobiety		Mężczyźni		Wartość P	N łącznie	Różnica średnich RHR	Błąd stand.	-95% CI	+95% CI	Waga	Udział
	N	RHR średnia (±SD) [bpm]	N	RHR średnia (±SD) [bpm]								
Kim i wsp., 2007	9177	77,3 (±14,1)	13098	71,7 (±13,3)	<0,001	22275	5	0,19	4,64	5,36	0,49	7,96%
Nilsson i wsp., 2007	191	75,3 (±14,2)	194	73,7 (±12,7)	0,468	385	1	1,38	-1,69	3,69	0,26	4,17%
Theobald i wsp., 2007	1253	73,9 (±11,9)	1192	69,3 (±12,4)	<0,001	2445	5	0,49	4,04	5,95	0,44	7,25%
Tverdal i wsp., 2008	28857	60 (±3,9)	49974	58,4 (±4,9)	<0,001	78831	2	0,03	1,94	2,06	0,50	8,09%
Tverdal i wsp., 2008	96884	72,5 (±4,2)	84097	71,9 (±4,2)	<0,001	180981	1	0,02	0,96	1,04	0,50	8,09%
Tverdal i wsp., 2008	56924	85,9 (±4,1)	36951	85,7 (±4,1)	1,000	93875	0	0,03	-0,05	0,05	0,50	8,09%
Tverdal i wsp., 2008	16825	103,7 (±8,7)	9331	102,7 (±7,7)	<0,001	26156	1	0,11	0,79	1,21	0,49	8,05%
Thelle i wsp., 2013	162078	77,3 (±12,6)	147462	72,6 (±12,7)	<0,001	309540	4	0,05	3,91	4,09	0,50	8,08%
Janner i wsp., 2013	1773	68,3 (±10,1)	1300	68,3 (±11,6)	1,000	3073	0	0,41	-0,80	0,80	0,46	7,47%
Sharma i wsp., 2014	640	64,1 (±8,9)	725	61,6 (±9,8)	<0,001	1365	2	0,51	0,99	3,01	0,44	7,15%
Wang i wsp., 2014	161	69,1 (±10,2)	460	70,6 (±11,6)	<0,05	621	-2	0,97	-3,89	-0,11	0,34	5,53%
Aladin i wsp., 2014	27596	75 (±12)	29038	72 (±12)	<0,001	56634	3	0,10	2,80	3,20	0,49	8,05%
Strandheim i wsp., 2015	132	70 (±10)	109	68 (±12)	0,1653	241	2	1,44	-0,83	4,83	0,24	3,99%
Cremer i wsp., 2017	24292	73,3 (±12,6)	35585	67,6 (±14,5)	<0,001	59877	5	0,12	4,77	5,23	0,49	8,04%
Razem	426783		409516		<0,001	836299	2,2	0,40	1,41	3,00		

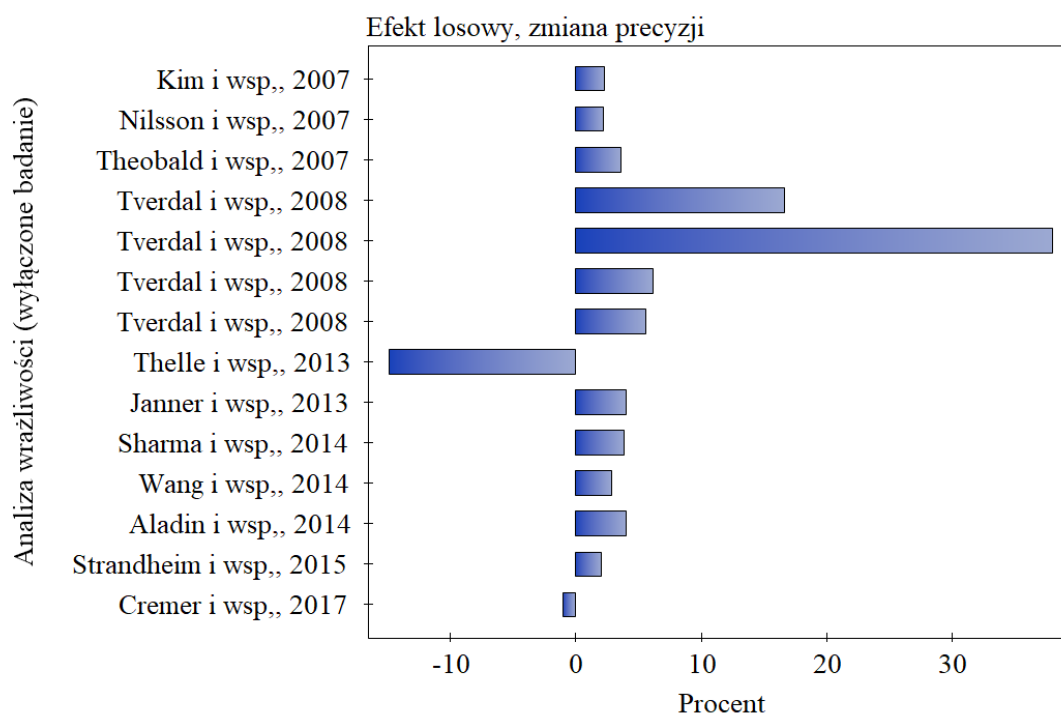
Q test dla heterogeniczności = 8210,27; df = 13; p<0,000001; Tau² = 2,02; I² = 99,8%

Współczynnik Egger'a dla asymetrii = 11,02; df = 12; p=0,221

Publikację Tverdal i wsp. rozbito na cztery podgrupy z powodu podziału populacji badania na grupy w zależności od częstości rytmu serca.



Rycina 38. Rozkład błędu standardowego w odniesieniu do różnicy średnich dla publikacji dotyczących różnych chorób sercowo-naczyniowych i stanów związanych z chorobami sercowo-naczyniowymi. Nie wykazano istotnej asymetryczności, współczynnik Egger'a: -9,66 (95% CI: -7,25–26,58); $p=0,238$.



Rycina 39. Analiza wrażliwości: procentowa zmiana precyzji (błąd standardowy), przy wyłączeniu poszczególnych publikacji z metaanalizy dotyczącej różnych chorób sercowo-naczyniowych i stanów związanych z chorobami sercowo-naczyniowymi.

4.3. Znaczenie rokownicze częstości spoczynkowego rytmu serca u kobiet i mężczyzn

Celem określenia wartości rokowniczej RHR u kobiet i mężczyzn oraz ewentualnych różnic pod względem punktu odcięcia, od którego RHR staje się istotnym czynnikiem ryzyka dla obu płci, przeanalizowano publikacje zawierające informacje o RHR. Pod uwagę brano tylko te artykuły, które uwzględniały RHR jako czynnik ryzyka w analizach wieloczynnikowych, wyłączono publikacje gdzie RHR była rozpatrywana jedynie w analizach jednoczynnikowych. Artykuły zostały podzielone według wcześniej określonych grup chorób sercowo-naczyniowych. Z uwagi na fakt, że nie znaleziono żadnych artykułów, które rozpatrywałyby RHR jako niezależny czynnik ryzyka w chorobach zastawkowych serca, nadciśnieniu tętniczym, zaburzeniach rytmu, chorobach mózgowo-naczyniowych i chorobach naczyń obwodowych, analiza została przeprowadzona jedynie w następujących grupach: (i) przewlekła choroba niedokrwienna serca, (ii) ostre zespoły wieńcowe, (iii) niewydolność serca oraz (iv) różne choroby sercowo-naczyniowe i stany związane z chorobami sercowo-naczyniowymi. Ze względu na ogromną heterogenność badanych populacji, punktów końcowych oraz metodologii, metaanaliza rokowniczego znaczenia RHR u kobiet i mężczyzn (traktowanych osobno) była niemożliwa, z tego względu przeprowadzono przegląd systematyczny dostępnych publikacji.

4.3.1. Znaczenie rokownicze częstości spoczynkowego rytmu serca u kobiet i mężczyzn z przewlekłą chorobą wieńcową

Pośród 16 publikacji dotyczących przewlekłej choroby wieńcowej i uwzględniających HR, 9 artykułów podawało wartość RHR tylko w charakterystyce grup badanych, 2 artykuły nie podały wartości RHR, 1 artykuł analizował zmiany w HR w czasie interwencji i jedynie w 4 artykułach uwzględniono RHR w analizie wieloczynnikowej.

Biagini i wsp. [95] przeanalizowali 3381 chorych (1105 kobiet i 2276 mężczyzn), którzy przeszli echokardiograficzne badanie z obciążeniem dobutaminą. Autorzy wykazali w obserwacji trwającej $7\pm 3,4$ lat, że RHR była istotnym czynnikiem ryzyka zgonu sercowego lub zawału serca w grupie z dodatnim wynikiem próby dobutaminowej. Po rozbiciu całej populacji na kobiety i mężczyzn, okazało się, że u mężczyzn RHR była istotnym czynnikiem predykcyjnym zgonu sercowego lub zawału serca niezależnie od wyniku próby dobutaminowej, natomiast u kobiet takiego efektu nie zaobserwowano.

Autorzy, nie podają informacji, czy określony stosunek ryzyka odnosi się do jakiegoś punktu odcięcia dla RHR czy dotyczy wzrostu RHR o pewną liczbę uderzeń/min (**Tabela 10**).

Vassalle i wsp. [97] analizowali populację 3559 chorych (956 kobiet i 2603 mężczyzn) skierowanych na diagnostyczną koronarografię i obserwowanych przez okres 35 ± 25 miesięcy. Autorzy wykazali w całej populacji, że $RHR \geq 76/\text{min}$ była niezależnym czynnikiem ryzyka zgonu sercowego i zgonu z każdego powodu. U mężczyzn $RHR \geq 76/\text{min}$ była związana z ryzykiem zgonu z każdego powodu oraz w podgrupie powyżej 67 roku życia wiązał się istotnie z ryzykiem zgonu sercowego. Z kolei u kobiet $RHR \geq 76/\text{min}$ była czynnikiem ryzyka zgonu z każdego powodu, ale jedynie w podgrupie powyżej 67 roku życia (**Tabela 10**).

W pracy Blankstein i wsp. [98] przeanalizowano retrospektywnie dane 15440 chorych (5023 kobiet i 10417 mężczyzn), którzy przebyli pomostowanie aortalno-wieńcowe. RHR powyżej 110/min okazała się istotnym niezależnym czynnikiem ryzyka zgonu okołoperacyjnego w całej populacji, jednakże autorzy nie analizowali znaczenia rokowniczego RHR osobno dla kobiet i mężczyzn (**Tabela 10**).

Z kolei w podobnej pracy Koch i wsp. [99] nie wykazali istotnej wartości predykcyjnej RHR dla zgonu po zabiegu pomostowania aortalno-wieńcowego w populacji 2048 chorych (460 kobiet, 1588 mężczyzn), autorzy nie analizowali pod tym względem oddzielnie kobiet i mężczyzn (**Tabela 10**).

Tabela 10. Częstość spoczynkowego rytmu serca jako niezależny czynnik ryzyka u kobiet i mężczyzn z przewlekłą chorobą wieńcową.

Pierwszy autor	Zdarzenia	Rytm serca w całej populacji			Rytm serca u mężczyzn			Rytm serca u kobiet		
		HR	95% CI	Wartość P	HR	95% CI	Wartość P	HR	95% CI	Wartość P
Biagini E.	Zgon sercowy lub zawał serca	2,8 ¹	1,4-5,8	-	2,4	1,1-5,1	0,02	-	-	-
Vassalle C.	Zgon sercowy ²	1,76	1,3-2,4	<0,001	1,8 ⁴	1,2-2,7	<0,01	-	-	-
	Zgon z każdego powodu ³	1,84	1,5-2,3	<0,001	2,5 ⁵ 1,6 ⁴	1,5-4,2 1,2-2,3	<0,01 <0,01	1,7 ⁶	1-2,8	≤0,05
Blankstein R.	Śmiertelność operacyjna przy CABG ⁷	2,11	1,31-3,32	<0,01	-	-	-	-	-	-
Koch C.G.	Śmiertelność pooperacyjna po CABG ⁸	1,2	-	0,08	-	-	-	-	-	-

¹Dotyczy tylko podgrupy z dodatnim testem dobutaminowym.

^{2,3}Dla częstości rytmu serca $\geq 76/\text{min}$. ⁴Dla mężczyzn powyżej 67 roku życia. ⁵Dla mężczyzn poniżej 67 roku życia.

⁶Dla kobiet powyżej 67 roku życia.

⁷Dla częstości rytmu serca $>110/\text{min}$ przed zabiegiem pomostowania aortalno-wieńcowego.

⁸Dla częstości rytmu serca $>80/\text{min}$ przed zabiegiem pomostowania aortalno-wieńcowego.

HR, ang. hazard ratio (stosunek ryzyka); CI, ang. confidence interval (przedział ufności)

4.3.2. Znaczenie rokownicze częstości spoczynkowego rytmu serca u kobiet i mężczyzn z ostrym zespołem wieńcowym

Wśród 39 publikacji dotyczących ostrych zespołów wieńcowych i uwzględniających HR, jedynie w 5 włączono RHR do analiz wieloczynnikowych.

Berton i wsp. [100] badali grupę 324 chorych (121 kobiet i 303 mężczyzn) z ostrym zawałem serca i wykazali, że $RHR \geq 80/\text{min}$ był związany z istotnym rocznym ryzykiem zgonu z każdego powodu jedynie w grupie mężczyzn. Ryzyko zgonu rosło progresywnie, gdy $RHR \geq 80/\text{min}$ utrzymywał się w pierwszej, trzeciej i siódmej dobie hospitalizacji – takich efektów nie obserwowano u kobiet (**Tabela 11**).

W pracy Perers i wsp. [101], analizowano 5-letnie przeżycie 1618 chorych (501 kobiet i 1117 mężczyzn) w wieku <80 lat, którzy przebyli przed ponad 30 dniami ostry zespół wieńcowy. $RHR > 100/\text{min}$ był związany z istotnie wyższym późnym ryzykiem zgonu w okresie 30 dni – 5 lat zarówno u kobiet jak i u mężczyzn. W **Tabeli 11** pokazano odpowiednie stosunki ryzyka oszacowane z ryciny artykułu, gdyż autorzy nie podają danych numerycznych.

Sinnecker i wsp. [102] badali grupę 2951 chorych (724 kobiet i 2227 mężczyzn) po zawale serca, którzy przeżyli 30 dni i nie mieli wskazań do implantacji kardiowertera/defibrylatora. Autorzy wykazali, że $RHR \geq 71/\text{min}$ był istotnym czynnikiem ryzyka zgonu w 5-letniej obserwacji jedynie u mężczyzn (**Tabela 11**).

Gevaert i wsp. [103] przeanalizowali 8073 chorych (1920 kobiet i 6153 mężczyzn) leczonych za pomocą pierwotnej przezskórnej interwencji wieńcowej z powodu zawału serca z uniesieniem odcinka ST. $RHR > 100/\text{min}$ okazał się niezależnym czynnikiem ryzyka zgonu wewnątrzszpitalnego w całej populacji badanej jak i w grupie kobiet i mężczyzn przy porównywalnym stosunku ryzyka, tj. odpowiednio 1,6; 1,6 i 1,75 (**Tabela 11**).

Bugiardini i wsp. [104] wykazali w grupie 6022 chorych (1720 kobiet i 4302 mężczyzn) z zawałem serca z uniesieniem odcinka ST, że każdy wzrost RHR o 23 uderzenia/min (odpowiadało to odchyleniu standardowemu) był związany z 38% wzrostem śmiertelności w 30-dniowej obserwacji. Autorzy nie analizowali związku RHR ze śmiertelnością osobno dla kobiet i mężczyzn (**Tabela 11**).

Tabela 11. Spoczynkowa częstość rytmu serca jako niezależny czynnik ryzyka u kobiet i mężczyzn z ostrym zespołem wieńcowym.

Pierwszy autor	Zdarzenia	Rytm serca w całej populacji			Rytm serca u mężczyzn			Rytm serca u kobiet		
		HR	95% CI	Wartość P	HR	95% CI	Wartość P	HR	95% CI	Wartość P
Berton G.S.	Zgon z każdego powodu ¹	-	-	-	3,1 ² 4,1 ³ 8,6 ⁴	1,4-7,0 1,8-9,8 2,9-27	0,003 0,001 <0,0001	-	-	-
Perers E.	Zgon z każdego powodu ⁵	-	-	-	1,9 ⁶	1,15-2,6 ⁶	-	1,95 ⁶	1,05-3,2 ⁶	-
Sinnecker D.	Zgon z każdego powodu ⁷	-	-	-	1,35	1,01-1,82	0,045	-	-	-
Gevaert S.A.	Zgon wewnątrzszpitalny ⁸	1,6	1,27-2,01	<0,001	1,75	1,31-2,34	<0,001	1,6	1,27-2,01	0,01
Bugiardini R.	Zgon z każdego powodu ⁹	1,38	1,22-1,55	<0,001	-	-	-	-	-	-

¹Dla częstości rytmu serca ≥ 80 /min. ²W pierwszej dobie. ³W trzeciej dobie. ⁴W siódmej dobie.

⁵Dla częstości rytmu serca > 100 /min. ⁶HR i 95% CI zostały estymowane z ryc. 3, gdyż publikacja nie podaje danych liczbowych

⁷Dla częstości rytmu serca > 71 /min.

⁸Dla częstości rytmu serca > 100 /min.

⁹Dla każdego wzrostu częstości rytmu serca o 23/min.

HR, ang. hazard ratio (stosunek ryzyka); CI, ang. confidence interval (przedział ufności)

4.3.3. Znaczenie rokownicze częstości spoczynkowego rytmu serca u kobiet i mężczyzn z niewydolnością serca

W grupie publikacji dotyczących niewydolności serca, w 30 uwzględniono HR, natomiast jedynie w 3 pracach, RHR została włączona do analiz wieloczynnikowych.

W artykule Kim i wsp. [105] przeanalizowano 2280 chorych (1161 kobiet i 1119 mężczyzn) hospitalizowanych z powodu niewydolności serca i obserwowanych przez 1245 ± 824 dni pod kątem zgonu z każdego powodu lub kolejnej hospitalizacji z powodu niewydolności serca. W żadnym ze zdefiniowanych punktów końcowych; tj. (i) zgon wewnątrzeszpitalny, (ii) zgon po wypisie ze szpitala, (iii) zgon lub ponowna hospitalizacja z powodu niewydolności serca; nie stwierdzono istotnego związku z RHR zarówno w grupie kobiet jak i mężczyzn (**Tabela 12**).

Pfister i wsp. [75] analizowali ryzyko wystąpienia niewydolności serca u 22126 badanych (12321 kobiet i 9805 mężczyzn) obserwowanych prospektywnie przez średnio 12,9 lat w ramach badania EPIC (European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition). Autorzy zbadali ryzyko względne pojawienia się niewydolności serca w zależności od stwierdzanej RHR, które podzielili na pięć kategorii: 51-60/min (zakres referencyjny), 61-70/min, 71-80/min, 81-90/min oraz 91-100/min. Wraz ze wzrostem kategorii dla RHR, ryzyko wystąpienia niewydolności serca w ciągu okresu obserwacji progresywnie wzrastało (**Tabela 12**). W obrębie całego zakresu RHR (50-100/min), na każdy wzrost RHR o 10/min, ryzyko niewydolności serca rosło o 11% (HR 1,11; 95% CI 1,05-1,17).

W badaniu przeprowadzonym przez Frankenstein i wsp. [106], przeanalizowano 3292 chorych (733 kobiet i 2559 mężczyzn) z niewydolnością serca obserwowanych przez minimum 12 miesięcy. W analizie jednoczynnikowej każdy wzrost RHR 1/min wiązał się ze wzrostem ryzyka zgonu z każdego powodu o 1%, jednakże w analizie wieloczynnikowej RHR nie okazał się istotnym niezależnym czynnikiem ryzyka. (**Tabela 12**).

Tabela 12. Częstość spoczynkowego rytmu serca jako niezależny czynnik ryzyka u kobiet i mężczyzn z niewydolnością serca.

Pierwszy autor	Zdarzenia	Rytm serca w całej populacji			Rytm serca u mężczyzn			Rytm serca u kobiet		
		HR	95% CI	Wartość P	HR	95% CI	Wartość P	HR	95% CI	Wartość P
Kim H-L	Zgon wewnątrzszpitalny	-	-	-	1,11	0,5-2,46	0,796	1,25	0,54-2,88	0,601
	Zgon po wypisie ze szpitala	-	-	-	0,83	0,59-1,17	0,305	1,15	0,85-1,55	0,348
	Zgon lub ponowna hospitalizacja z powodu niewydolności serca	-	-	-	0,9	0,69-1,17	0,456	0,95	0,75-1,21	0,730
Pfister R.	Wystąpienie niewydolności serca	1,09 ¹ 1,20 ² 1,44 ³ 1,23 ⁴	0,92-1,29 ¹ 1,00-1,43 ² 1,28-1,76 ³ 0,91-1,66 ⁴	0,001 ⁵	1,14 ¹ 1,33 ² 1,43 ³ 1,11 ⁴	0,93-1,40 ¹ 1,07-1,66 ² 1,10-1,87 ³ 0,7-1,76 ⁴	0,008 ⁵	0,99 ¹ 1,04 ² 1,39 ³ 1,23 ⁴	0,74-1,33 ¹ 0,77-1,39 ² 1,00-1,92 ³ 0,81-1,87 ⁴	0,032 ⁵
Frankenstein L.	Zgon z każdego powodu	1,01	0,99-1,01	0,13	-	-	-	-	-	-

¹Dla częstości rytmu serca 61-70/min.

²Dla częstości rytmu serca 71-80/min.

³Dla częstości rytmu serca 81-90/min.

⁴Dla częstości rytmu serca 91-100/min.

⁵Wartość P dla trendu.

HR, ang. hazard ratio (stosunek ryzyka); CI, ang. confidence interval (przedział ufności)

4.3.4. Znaczenie rokownicze częstości spoczynkowego rytmu serca u kobiet i mężczyzn w różnych chorobach sercowo-naczyniowych i stanach związanych z chorobami sercowo-naczyniowymi

W grupie pozostałych artykułów, które nie dotyczyły poprzednich chorób sercowo-naczyniowych, zidentyfikowano 33 prace uwzględniające HR, natomiast 11 z nich badało wartość predykcyjną RHR w analizach wieloczynnikowych. Znalezione prace dotyczyły głównie populacji ogólnych, które badano pod kątem czynników determinujących wystąpienie różnego rodzaju zdarzeń klinicznych.

Casigila i wsp. [107] oceniali rokowniczą wartość ciśnienia tętna w populacji ogólnej 3282 starszych osób w wieku $73,8 \pm 5,3$ lat (1381 mężczyzn i 2001 kobiet) obserwowanych przez 14 lat. W czasie tego okresu, odnotowano 151 zgonów z powodów wieńcowych. W analizie wieloczynnikowej parametr RHR był związany z ryzykiem zgonu z powodu choroby wieńcowej zarówno u kobiet jak i u mężczyzn (**Tabela 13**).

W pracy Aladin i wsp [108], przeanalizowano retrospektywnie dane 56634 uczestników (27596 kobiet i 29038 mężczyzn) rejestru Henry Ford Exercise Testing Project (The Fit Project), celem oceny wartości rokowniczej RHR dla śmiertelności całkowitej, zawału serca, rewaskularyzacji i złożonego punktu końcowego (zgon z przyczyn wieńcowych, zawał serca i rewaskularyzacja wieńcowa) – średni okres obserwacji wynosił 11,1 lat. Autorzy podzielili badaną populację w zależności od RHR na 5 grup: $<60/\text{min}$, $60-69/\text{min}$, $70-79/\text{min}$, $80-89/\text{min}$, $\geq 90/\text{min}$, przy czym grupa z $<60/\text{min}$ stanowiła referencję. W analizie wieloczynnikowej uwzględniającej wszystkie potencjalne determinanty, wartość RHR $\geq 90/\text{min}$ okazała się czynnikiem istotnie zwiększającym ryzyko zgonu w całej populacji. Natomiast w grupie mężczyzn, ryzyko zgonu rosło, gdy RHR była większa niż $80/\text{min}$, z kolei w grupie kobiet, po uwzględnieniu wszystkich czynników ryzyka, RHR nie miała istotnego wpływu na śmiertelność (**Tabela 13**). W analizach dotyczących zawału serca, rewaskularyzacji i złożonego punktu końcowego, nie wykazano by jakaś wartość RHR istotnie zwiększała jakiejkolwiek ryzyko – obserwowano jedynie trendy dla mężczyzn w kwestii rewaskularyzacji i złożonego punktu końcowego.

Theobald i wsp. [109] przeanalizowali grupę 989 osób (499 kobiet i 490 mężczyzn) obserwowaną przez 26 lat celem oceny rokowniczego znaczenia RHR. RHR podzielono na kwartyle i na podstawie najwyższego kwartyła ustalono wartość wysokiego RHR osobno dla mężczyzn ($>75/\text{min}$) i dla kobiet ($>80/\text{min}$). Autorzy

wykazali, że wysoka RHR była istotnie związana ze wzrostem śmiertelności całkowitej w grupie mężczyzn, ale nie w grupie kobiet (**Tabela 13**).

Johansen i wsp. [110] w prospektywnym badaniu ocenili związek RHR, nocnego HR (średnia z okresu między godziną 2:00 i 2:15) oraz średniego 24-godzinnego HR, ze śmiertelnością całkowitą i zdarzeniami sercowo-naczyniowymi. Grupę 653 osób (276 kobiet i 377 mężczyzn) w wieku $64,4 \pm 6,8$ lat, bez CVD i chorób nowotworowych, obserwowano przez 6 lat. W analizie wieloczynnikowej jakiegokolwiek wzrost HR o każde 5/min był związany istotnie ze wzrostem śmiertelności całkowitej i zdarzeniami sercowo-naczyniowymi bez względu na przyjętą metodę pomiaru HR. W publikacji podano wyniki jedynie dla całej populacji bez podziału na płeć (**Tabela 13**).

Perk i wsp. [111] ocenili znaczenie RHR jako predyktora śmiertelności w populacji 422 osób starszych (193 kobiety i 229 mężczyzn) w wieku 70-71 lat. W trakcie 6-letniej obserwacji zmarło 20 kobiet i 48 mężczyzn. W analizach jednoczynnikowych RHR była istotnym czynnikiem ryzyka zgonu jedynie u kobiet i z tego prawdopodobnie powodu, autorzy przeprowadzili analizy wieloczynnikowe prawie wyłącznie dla kobiet. Jedyną wieloczynnikową analizą dla obu płci była podgrupa pacjentów bez cukrzycy, w której regresja logistyczna wykazała, że szybsza HR ($>77/\text{min}$) była związana z większą śmiertelnością jedynie u kobiet, natomiast nie stwierdzono takiego efektu u mężczyzn. Wyłączenie osób zażywających β -blokerów zwiększyło ryzyko względne u kobiet, z kolei nie miało istotnego wpływu w grupie mężczyzn (**Tabela 13**).

Benetos i wsp. [32] analizowali wpływ RHR na ryzyko zgonu w populacji ogólnej w wieku 40-69 lat. W swojej pracy obserwowali grupę 19386 osób (7263 kobiet i 12123 mężczyzn) przez średnio 18,2 lat. RHR została podzielona na 4 kategorie: $<60/\text{min}$ (zakres referencyjny), 60-80/min, 81-100/min oraz $>100/\text{min}$. Autorzy wykazali, że u mężczyzn wzrost RHR był związany z istotnym zwiększeniem ryzyka śmiertelności całkowitej, sercowo-naczyniowej, nie-sercowo-naczyniowej i z przyczyn wieńcowych. Z kolei u kobiet, wzrost RHR był niezależnym czynnikiem ryzyka śmiertelności całkowitej i nie-sercowo-naczyniowej, natomiast nie determinował zgonów sercowo-naczyniowych i wieńcowych. U obu płci, RHR nie wykazywał związku z ryzykiem zgonów mózgowo-naczyniowych (**Tabela 13**).

Cooney i wsp. [33] analizowali wpływ RHR na rokowanie w populacji 21853 uczestników badania National FINRISK Study. W badaniu brało udział 11334 kobiet i 10519 mężczyzn, bez chorób układu sercowo-naczyniowych. W trakcie 12-letniej

obserwacji autorzy wykazali, że u obu płci wzrost RHR o 15/min był związany istotnie ze zwiększeniem śmiertelności całkowitej, sercowo-naczyniowej i z przyczyn wieńcowych. Natomiast, jedynie u kobiet RHR była istotnie związana ze złożonym punktem końcowym zdefiniowanym jako zgon lub inne zdarzenie sercowo-naczyniowe, takiego związku nie wykazano u mężczyzn (**Tabela 13**).

W badaniu prospektywnym Tverdal i wsp [37] obserwowali populację 379843 badanych (199490 kobiet i 180353 mężczyzn) w wieku 40-45 lat bez chorób układu sercowo-naczyniowego i cukrzycy. W trakcie 12-letniej obserwacji stwierdzono pozytywny związek między wzrostem RHR a zwiększeniem śmiertelności całkowitej i ryzykiem zgonu niesercowego u obu płci. Natomiast tylko u mężczyzn wykazano istotną relację między RHR i ryzykiem zgonu sercowo-naczyniowego i z powodu choroby wieńcowej. RHR nie determinowała zgonu mózgowo-naczyniowego i nagłego zgonu zarówno u mężczyzn jak i u kobiet.

Sharma i wsp. [112] analizowali prospektywnie 1392 chorych (640 kobiet i 752 mężczyzn) z bezobjawową dyssynchronią lewej komory serca. W analizie wieloczynnikowej RHR okazała się niezależnym czynnikiem wystąpienia złożonego punktu końcowego (zgon z każdej przyczyny, zawał serca, udar mózgu lub niewydolność serca) w grupie mężczyzn, ale nie w grupie kobiet (**Tabela 13**).

W pracy Borrero i wsp. [113], przeanalizowano retrospektywnie dane 15531 chorych (9304 kobiet i 6227 mężczyzn), hospitalizowanych z powodu zatorowości płucnej. Parametr RHR powyżej 110/min okazał się istotnym niezależnym czynnikiem ryzyka zgonu w ciągu 30 dni w całej badanej populacji. Autorzy nie analizowali znaczenia rokowniczego RHR osobno dla kobiet i mężczyzn (**Tabela 13**).

W artykule Wändel i wsp. [114], autorzy badali wartość rokowniczą szybkości normalizacji tętna w teście wysiłkowym w populacji 935 osób (472 kobiet i 463 mężczyzn) obserwowanej przez 26 lat. W grupie mężczyzn jak i kobiet, wysoka RHR, zdefiniowana na podstawie mediany (odpowiednio >75/min i >80/min) nie okazała się niezależnym czynnikiem ryzyka zgonu w analizie wieloczynnikowej (**Tabela 13**).

Tabela 13. Częstość spoczynkowego rytmu serca jako niezależny czynnik ryzyka u kobiet i mężczyzn z różnymi chorobami sercowo-naczyniowymi i stanami związanymi z chorobami sercowo-naczyniowymi.

Pierwszy autor	Zdarzenia	Częstość rytmu serca w całej populacji			Częstość rytmu serca u mężczyzn			Częstość rytmu serca u kobiet		
		HR	95% CI	Wartość P	HR	95% CI	Wartość P	HR	95% CI	Wartość P
Casiglia E.	Zgon z powodu choroby wieńcowej	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Aladin A.I.	Zgon z każdego powodu	0,97 ¹ 1,03 ² 1,1 ³ 1,22 ⁴	0,89-1,05 0,94-1,12 0,99-1,20 1,10-1,35	<0,001 ⁵	0,99 ¹ 1,08 ² 1,18 ³ 1,29 ⁴	0,89-1,10 0,97-1,21 1,04-1,32 1,12-1,47	<0,001 ⁵	0,93 ₁ 0,92 ₂ 0,97 ₃ 1,10 ₄	0,81-1,07 0,8-1,07 0,84-1,13 0,93-1,29	0,079 ⁵
	MACE	-	-	-	0,94 ¹ 1,03 ² 1,01 ³ 1,09 ⁴	0,86-1,03 0,94-1,14 0,91-1,12 0,97-1,24	0,047 ⁵	0,91 ₁ 0,93 ₂ 0,95 ₃ 1,08 ₄	0,8-1,06 0,81-1,07 0,82-1,10 0,92-1,27	0,08 ⁵
	Zawał serca	-	-	-	0,97 ¹ 0,93 ² 0,93 ³	0,8-1,19 0,76-1,14 0,74-1,17	0,94 ⁵	0,89 ₁ 0,9 ²	0,67-1,17 0,68-1,18 0,4-1,26	0,93

					0,93 ⁴	0,71-1,21		0,94 ₃ 0,93 ₄	0,68-1,28	
	Rewaskularyzacja	-	-	-	0,83 ¹ 0,91 ² 0,76 ³ 0,87 ⁴	0,72-0,96 0,78-1,05 0,64-0,9 0,71-1,06	0,017 ⁵	0,96 ₁ 0,87 ₂ 1,05 ₃ 1,09 ₄	0,73-1,27 0,66-1,16 0,78-1,41 0,8-1,5	0,37 ⁵
Theobald H.	Zgon z każdego powodu	-	-	-	1,57 ⁶	1,05-2,35	-	0,82 ₇	0,48-1,41	-
Johansen C.D.	Zgon z każdego powodu	1,11 ⁸	1,01-1,22	0,033	-	-	-	-	-	-
	Zdarzenia sercowo-naczyniowe	1,12 ⁸	1,00-1,26	0,044	-	-	-	-	-	-
Perk G.	Zgon z każdego powodu ¹¹	-	-	-	1,4 ⁹ 2,6 ¹⁰	0,4-4,9 0,6-11,7	-	7,5 ⁹ 18,4 ₁₀	1,59-35,1 1,52-221,3	-
Benetos A.	Zgon z każdego powodu	-	-	-	1,18 ¹¹ 1,54 ¹² 1,97 ¹³	1,0-1,37 1,29-1,84 1,5-2,58	0,0001 ⁵	1,55 ₁₁ 1,6 ₁₂ 1,9 ₁₃	1,05-2,3 1,04-2,44 1,09-3,31	0,03 ⁵
	Zgon sercowo-naczyniowy	-	-	-	1,35 ¹¹ 1,44 ¹²	1,01-1,8 1,04-2,0	0,0002 ⁵	0,93 ₁₁	0,5-1,73 0,49-1,99	0,079 ⁵

					2,18 ¹³	1,37-3,47		0,99 ₁₂ 1,06 ₁₃	0,42-2,68	
	Zgon nie-sercowo-naczyniowy	-	-	-	1,09 ¹¹ 1,54 ¹² 1,71 ¹³	0,91-1,32 1,25-1,9 1,71-2,38	0,0001 ⁵	1,96 ₁₁ 1,98 ₁₂ 2,49 ₁₃	1,18-3,26 1,15-3,4 1,24-5,0	0,001 ⁵
	Zgon z powodu choroby wieńcowej	-	-	-	1,2 ¹¹ 1,49 ¹² 1,9 ¹³	0,82-1,75 0,97-2,28 1,02-3,94	0,002 ⁵	1,09 ₁₁ 0,79 ₁₂ 0,65 ₁₃	0,39-3,04 0,24-2,64 0,11-3,81	0,82 ⁵
	Zdarzenia mózgowo-naczyniowe	-	-	-	1,29 ¹¹ 1,18 ¹² 1,23 ¹³	0,68-2,42 0,55-2,49 0,4-3,77	0,78 ⁵	1,03 ₁₁ 1,54 ₁₂ 3,23 ₁₃	0,31-3,34 0,43-5,47 0,72-13,4	0,16 ⁵
Cooney M.T.	Zgon z każdego powodu ¹⁴	-	-	-	1,19	1,11-1,28	-	1,21	1,09-1,34	-
	Zgon sercowo-naczyniowy ¹⁴	-	-	-	1,24	1,11-1,4	-	1,32	1,08-1,6	-
	Zgon z powodu choroby wieńcowej ¹⁴	-	-	-	1,34	1,17-1,53	-	1,5	1,18-1,91	-

	Zgon lub inne zdarzenia sercowo-naczyniowe ¹⁴	-	-	-	1,06	0,97-1,17	-	1,2	1,03-1,4	-
Tverdal A.	Zgon z każdego powodu ¹⁵	-	-	-	1,14	1,11-1,17	-	1,09	1,06-1,12	-
	Zgon sercowo-naczyniowy ¹⁵	-	-	-	1,10	1,05-1,15	-	1,00	0,93-1,07	-
	Zgon z powodu choroby wieńcowej ¹⁵	-	-	-	1,12	1,12-1,18	-	1,10	0,98-1,23	-
	Zgon mózgowo-naczyniowy ¹⁵	-	-	-	1,06	0,94-1,20	-	0,87	0,77-0,89	-
	Nagły zgon ¹⁵	-	-	-	0,89	0,75-1,06		1,10	0,85-1,43	-
	Zgon niesercowy ¹⁵	-	-	-	1,16	1,13-1,19	-	1,10	1,07-1,13	-
Sharma R.K.	MACE ¹⁶	-	-	-	1,027	1,009-1,046	0,003	1,01 1	0,98-1,043	0,473
Borrero S.	Zgon z każdego powodu ¹⁷	1,46	1,27-1,69	<0,01	-	-	-	-	-	-
Wandell P.E.	Zgon z każdego powodu	-	-	-	1,43 ¹⁸	0,93-2,21	-	0,81 19	0,46-1,42	-

¹Dla częstości rytmu serca 60-69/min.

²Dla częstości rytmu serca 70-79/min.

³Dla częstości rytmu serca 80-89/min.

⁴Dla częstości rytmu serca ≥ 90 /min.

⁵Wartość P dla trendu.

⁶Dla częstości rytmu serca >75 /min u mężczyzn.⁷Dla częstości rytmu serca >80 /min u kobiet.

⁸Dla wzrostu częstości rytmu serca o 5/min.

⁹Dla częstości rytmu serca >77/min w grupie bez cukrzycy. ¹⁰Dla rytmu >77/min w grupie bez cukrzycy z wyłączeniem osób zażywających B-blokery

¹¹Dla częstości rytmu serca 60-80/min.

¹²Dla częstości rytmu serca 81-100.

¹³Dla częstości rytmu serca HR>100.

¹⁴Dla wzrostu częstości rytmu serca o 15/min.

¹⁵Dla wzrostu częstości rytmu o 10/min.

¹⁶Dla wzrostu częstości rytmu serca o 1/min.

¹⁷Dla częstości rytmu serca >110/min.

¹⁸Dla częstości rytmu serca >75/min.

¹⁹Dla częstości rytmu serca 80>min.

HR, ang. hazard ratio (stosunek ryzyka); CI, ang. confidence interval (przedział ufności)

5. DYSKUSJA

W niniejszej pracy został przeprowadzony przegląd systematyczny z metaanalizą prac dotyczących rokowania w chorobach sercowo-naczyniowych u kobiet i mężczyzn, opublikowanych w okresie od 1997 do 2017 roku. Wyodrębniono 662 artykuły, które spełniały wcześniej określone kryteria analizy. Wykazano, że jedynie 18,6% prac podawała informacje o wielkości HR w populacjach badanych, a w przypadku prac podających dane o wielkości BP, odsetek ten wyniósł 49,5%. W metaanalizie różnic częstości spoczynkowego rytmu serca u obu płci, wykazano, że RHR w chorobach sercowo-naczyniowych była u kobiet średnio o 2,5/min wyższa niż u mężczyzn. Z kolei w artykułach badających wartość rokowniczą RHR, częściej wykazywano istotność statystyczną związku RHR z rokowaniem u mężczyzn niż u kobiet, choć aspekt ten wymaga dalszych badań.

Częstość rytmu serca jest obiektywnym, łatwo dostępnym parametrem klinicznym. Jego pomiar jest nieinwazyjny, nie wymaga nakładów finansowych, specjalnego przeszkolenia ani zaawansowanego sprzętu [115, 116]. Palpacyjna ocena tętna na nadgarstku, jako element badania fizykalnego, była wykonywana już w starożytności i jest wykorzystywana w codziennej praktyce lekarskiej do dziś [117]. Za prekursora nowożytnej nauki o tętnie uważa się polskiego lekarza Józefa Strusia, który jako pierwszy uznał tętno za efekt czynności serca. Wyniki swoich badań i obserwacji nad diagnostycznym znaczeniem cech tego parametru, w tym jego częstości, opisał w książce „*Sphygmicae artis iam mille ducentos perditae et desideratae Libri V*” w XVI wieku [118].

W niniejszej rozprawie doktorskiej autor wykazał, że mimo licznych dowodów na związek HR z rokowaniem, przeważająca większość autorów (81,4%) analizowanych prac dotyczących CVD nie brała pod uwagę HR nawet w charakterystyce grup badanych. Celem wykluczenia obiektywnych powodów, które mogłyby uniemożliwić badaczom dostęp do informacji o częstości rytmu serca (takie jak specyfika badania czy brak danych w materiale retrospektywnym), została wykonana analiza częstości uwzględniania HR w artykułach, w których wykonywany był pomiar ciśnienia tętniczego. Dokonując pomiaru BP, badacze mieli również okazję wykonać pomiar HR. Spośród 662 analizowanych artykułów w 204 została podana wartość ciśnienia tętniczego, jednakże wartość HR podano w niespełna połowie z nich.

Wysoki odsetek ignorowania HR w artykułach opublikowanych w pierwszych latach analizowanego okresu można tłumaczyć faktem, że pierwsze dane wskazujące na rokownicze znaczenie częstości rytmu serca, były publikowane w latach 80-tych i 90-tych XX wieku [31, 35, 36]. Wyniki tych prac jak i kolejne prace oraz ich metaanalizy, gruntujące rokownicze znaczenie HR, powinny zwrócić uwagę autorów kolejnych prac na istotne znaczenie HR w chorobach układu sercowo-naczyniowego. Ważne dla środowiska kardiologicznego badanie GISSI-2, wskazujące na predykcyjną wartość HR niezależną od innych czynników ryzyka, zostało opublikowane 1998 roku [50]. W 2005 Diaz i wsp. zaprezentowali wyniki badania Coronary Artery Surgery Study (CASS), w którym wykazano, wśród chorych z CAD, istotną predykcyjną wartość HR dla śmiertelności ogólnej i sercowo-naczyniowej, zarówno u kobiet jak i u mężczyzn [42]. Z kolei w 2008 roku zostały opublikowane wyniki badania BEAUTIFUL, w którym oceniano chorych wysokiego ryzyka z chorobą wieńcową i upośledzoną funkcją skurczową lewej komory. W badanej grupie, częstość rytmu serca $>70/\text{min}$ wiązał się ze zwiększonym ryzykiem zdarzeń sercowo-naczyniowych w tym zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych [58].

Biorąc pod uwagę rosnącą ilość dowodów na znaczenie rokownicze HR w chorobach sercowo-naczyniowych, częstość uwzględniania tego parametru w badaniach powinna rosnąć w kolejnych analizowanych latach. Celem sprawdzenia tej hipotezy wykonano analizy związku częstości uwzględniania HR z rokiem publikacji dla wszystkich 662 artykułów oraz artykułów, w których podawano wartości BP. W obu przypadkach pomimo wzrostu ogólnej ilości publikowanych prac, fakt uwzględniania HR nie wiązał się istotnie z rokiem publikacji, a zatem nie wykazano globalnej tendencji do lepszego traktowania HR w badaniach naukowych. Warto zwrócić uwagę, że na uwzględnianie HR w publikacjach nie miały wpływu opublikowane wytyczne towarzystw kardiologicznych dotyczące m.in. prewencji CVD (w 2007 roku), stabilnej choroby wieńcowej i niewydolności serca (w 2012 roku) [119-121]. Zjawisko pomijania przez badaczy i lekarzy praktyków HR jako istotnego czynnika ryzyka jest podkreślane w piśmiennictwie od wielu lat [122]. Według wiedzy autora przedstawianej pracy, nie oceniano jak dotąd skali tego zjawiska w systematycznej analizie piśmiennictwa.

W ramach niniejszej pracy nie znaleziono publikacji dotyczących arytmii, wad zastawkowych serca oraz chorób mózgowo-naczyniowych, które podawałyby wartości HR. Spośród pozostałych publikacji istotnie częściej raportowano HR w badaniach zajmujących się niewydolnością serca (choć częstość ta nie przekraczała 40%), natomiast

istotnie rzadziej w przypadku grupy różnych chorób sercowo-naczyniowych i stanów z nimi związanych (15%). Z kolei wśród artykułów raportujących BP najczęściej podawano HR w przypadku ostrych zespołów wieńcowych oraz niewydolności serca, a relatywnie rzadziej w grupie różnych CVD i stanów związanych z CVD. U chorych z podejrzeniem ACS obligatoryjnie wykonywany jest zapis elektrokardiograficzny, który umożliwia m.in. ocenę częstości rytmu serca. Pacjent z ACS, z uwagi na stan zagrożenia życia, prawie zawsze jest hospitalizowany i regularnie oceniany pod kątem podstawowych funkcji życiowych w tym HR i BP. Ponadto częstość rytmu serca jest składową skalą, takich jak GRACE czy CRUSADE wykorzystywanych w praktyce klinicznej w ocenie rokowania w ostrym zespole wieńcowym [123]. Z kolei u chorych z niewydolnością serca, spoczynkowe tętno jest wskaźnikiem mówiącym pośrednio o stanie klinicznym pacjenta i wyrównaniu układu krążenia, a także od 2012 roku, jest oficjalnie jednym z celów terapeutycznym terapii niewydolności serca z upośledzoną LVEF [121]. Powyższe fakty mogą częściowo tłumaczyć większą częstość raportowania HR w publikacjach dotyczących tych schorzeń.

Inne analizowane w pracy czynniki, jak pochodzenie autorów, liczebność badanej populacji, czy IF czasopisma nie wpływały na zwiększenie częstości raportowania HR. Jest to o tyle zaskakujące, że w czasopismach o największym IF można się spodziewać największych wymagań ze strony recenzentów, a co za tym idzie również kompletności danych na temat analizowanych populacji. Jedynym czynnikiem istotnie skorelowanym z częstością uwzględniania HR był wiek badanej populacji, tzn. młodszy wiek wiązał się z większą częstością raportowania HR w grupie wszystkich 662 artykułów. Natomiast wśród publikacji, które uwzględniały pomiar BP, większą częstość raportowania obserwowano w publikacjach dotyczących starszych uczestników. W obu grupach wielkość efektu wieku na uwzględnianie HR była praktycznie zaniedbywalna.

Częstość rytmu serca jest parametrem, który zasługuje na szczególną uwagę w badaniach zajmujących się różnicami w obrazie klinicznym między kobietami i mężczyznami z chorobami układu sercowo-naczyniowego. Wcześniejsze publikacje dowodzą, że średnia częstość akcji serca w ciągu całego życia jest u kobiet wyższa niż u mężczyzn [2]. Wyniki przeprowadzonej w niniejszej pracy metaanalizy wskazują, że tendencja ta utrzymuje się również w większości CVD.

W przypadku przewlekłej choroby wieńcowej, w analizowanych publikacjach obejmujących prawie trzydziestu tysięcy chorych, średnia RHR była u kobiet szybsza o 3,1/min niż u mężczyzn i wartość ta w poszczególnych pracach wahała się między

0-6/min. Warto zwrócić uwagę, że spośród 104 artykułów dotyczących CAD, jedynie w 16 uwzględniono HR, ale tylko w 4 z nich oceniono wartość rokowniczą RHR w analizie wieloczynnikowej, z czego zaledwie w 2 przeprowadzono analizy oddzielnie dla obu płci. We wszystkich 4 pracach, w których RHR została włączona do analiz wieloczynnikowych, wykazano związek między przyspieszoną RHR a wzrostem zdarzeń sercowo-naczyniowych dla całej populacji badanej. W artykułach, w których podano dane osobno dla obu płci, RHR pozostawała istotnym czynnikiem prognostycznym głównie w populacji mężczyzn. U kobiet, w jednym badaniu, RHR okazała się być istotnym rokowniczo tylko w podgrupie powyżej 67 roku życia. Warto zwrócić uwagę, że w większości badań populacja kobiet była znacznie słabiej reprezentowana, co z jednej strony powoduje, że grupa mężczyzn może determinować wyniki dla całej badanej populacji, a z drugiej strony zmniejsza moc statystyczną testów na wykazanie istotnego związku RHR z rokowaniem u kobiet.

Kobiety charakteryzują się istotnie szybszą RHR również w przypadku ostrych zespołów wieńcowych. Na podstawie metaanalizy prac obejmujących prawie 1,5 mln chorych, wykazano że średnia różnica RHR u kobiet i mężczyzn z ACS wynosiła 2,5/min i wahała się w zależności od populacji od -2 do 9/min. W przeglądzie systematycznym jedynie 5 artykułów dotyczących ACS brało pod uwagę RHR w analizie wieloczynnikowej, z czego w jednym z nich nie analizowano osobno kobiet i mężczyzn. W pozostałych czterech pracach, RHR wiązała się istotnie ze zdarzeniami sercowo-naczyniowymi w grupie mężczyzn. Z kolei u kobiet w dwóch badaniach, które przyjęły niższy punkt odcięcia dla rokowniczej wartości RHR (odpowiednio >71/min i >80/min), częstość rytmu serca traciła swoje znaczenie rokownicze, natomiast w pozostałych dwóch z punktem odcięcia >100/min, wykazano rokowniczą wartość RHR również w grupie kobiet.

Do metaanalizy publikacji dotyczących niewydolności serca zostało włączonych 13 prac. W całej grupie ponad 68 tysięcy chorych, kobiety charakteryzowały się spoczynkowym rytmem serca o 1,9/min szybszym niż mężczyźni. Do dodatkowej metaanalizy różnic w częstości rytmu serca wydzielono podgrupę z HF i upośledzoną LVEF, w której różnica RHR między kobietami i mężczyznami wyniosła 1,7/min. W przeglądzie systematycznym wszystkich publikacji tylko 3 prace uwzględniły RHR jako element analizy wieloczynnikowej, z czego jedynie praca autorstwa Pfister i wsp. wykazała istotność rokowniczą RHR w kwestii rozwoju niewydolności serca zarówno w całej grupie badanej jak i u kobiet i mężczyzn – badanie to charakteryzowało się bardzo

liczną populacją badaną (ponad 22 tysięcy uczestników) i długim okresem obserwacji (ponad 12 lat) [75]. Pozostałe dwie prace, które obejmowały mniej licznych chorych z już rozpoznaną niewydolnością serca, nie wykazały wartości rokowniczej RHR dla żadnej z analizowanych grup. Poza mniejszą mocą statystyczną, negatywne wyniki tych prac mogą być związane z niejednorodnością badanych populacji, gdyż wspomniane prace dotyczyły chorych zarówno z zachowaną jak i upośledzoną LVEF. Aktualnie w większości badań rozdziela się te grupy, co więcej nie wykazano jednoznacznie wpływu spoczynkowej częstości rytmu serca na rokowanie chorych z niewydolnością serca z zachowaną LVEF [124].

Przeprowadzona w niniejszej pracy metaanaliza różnic RHR u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym nie wykazała istotnej różnicy między kobietami i mężczyznami. Jednakże do analizy kwalifikowały się dane tylko z dwóch badań, wśród których jedno dotyczyło bardzo małej populacji chorych i raportowało neutralne wyniki. Z kolei drugie większe badanie, wykazało wyższą o 3/min RHR u kobiet, jednakże w metaanalizie obu badań nie stwierdzono by RHR różniła się istotnie. Biorąc pod uwagę ubogość publikacji, nie sposób traktować uzyskane wyniki jako wiarygodną informację w kwestii różnic RHR związanych z płcią w nadciśnieniu tętniczym. W analizowanym materiale nie znaleziono również publikacji zajmujących się znaczeniem rokowniczym RHR u kobiet i mężczyzn z nadciśnieniem tętniczym.

Metaanaliza różnic RHR w publikacjach niemieszczących się w żadnej z wcześniej wyodrębnionych grup CVD (czyli grupa różnych CVD lub stanów związanych z CVD) wykazała wyższą o 2,2/min częstość spoczynkowego rytmu serca u kobiet w porównaniu z mężczyznami – w poszczególnych artykułach różnice wahały się między -2 a 5/min. Z uwagi na różnorodność populacji i analizowanych problemów klinicznych, nie sposób interpretować wyniki tej analizy inaczej jak tylko odzwierciedlenie globalnej tendencji do wyższej RHR u kobiet w porównaniu z mężczyznami. W tej samej grupie stanów różnych, spośród 33 prac uwzględniających HR, w przeglądzie systematycznym wyodrębniono 11 badań oceniających wartość rokowniczą RHR w analizach wieloczynnikowych. Wśród tych publikacji jedna dotyczyła zatorowości płucnej, jedna bezobjawowej dyssynchronii lewej komory serca, natomiast pozostałe prace odnosiły się do populacji ogólnych, które badano pod kątem poszukiwania czynników determinujących wystąpienie różnego rodzaju zdarzeń sercowo-naczyniowych. W większości tych publikacji, częstość rytmu serca znacznie częściej u mężczyzn niż u kobiet determinowała wystąpienie zdarzeń niepożądanych.

Nie jest jasne na ile różnice częstości rytmu serca u kobiet i mężczyzn z CVD wynikają z odmienności fizjologicznych, a na ile z różnic w farmakoterapii i kinetyce leków. U większości chorych z niewydolnością serca, lekami z wyboru są β -adrenolityki, a w przypadku choroby niedokrwiennej serca, β adrenolityki i niedihydropirydynowe blokery kanałów wapniowych [124, 125]. Dane rejestrowe wskazują, że zarówno w przypadku ostrej i przewlekłej choroby wieńcowej, jak i w niewydolności serca, u kobiet rzadziej stosowana jest terapia β -adrenolitykiem lub stosowane są mniejsze dawki tych leków [126-128]. Z drugiej strony odmienna farmakokinetyka u obu płci powoduje, że przy stosowaniu tych samych dawek β -adrenolityku, u kobiet obserwuje się wyższe stężenie leku we krwi oraz większą redukcję BP i HR [129].

Warto zauważyć, że w wykonanym w niniejszej pracy przeglądzie systematycznym znaczenia rokowniczego RHR, autorzy analizowanych publikacji przyjmowali różny punkt odcięcia dla wartości predykcyjnej RHR nawet dla tej samej jednostki chorobowej. Wynikało to prawdopodobnie z różnic w populacjach badanych, jednakże tylko w dwóch z analizowanych prac autorzy określili specyficzny punkt odcięcia dla kobiet i mężczyzn [109, 114]. Różnice RHR u obu płci oraz wątpliwości dotyczące znaczenia rokowniczego częstości rytmu serca u kobiet pokazują, że wyznaczenie docelowych wartości RHR u kobiet i mężczyzn z CVD może mieć istotne znaczenie kliniczne. Wiele danych wskazuje, że farmakologiczne zwolnienie częstości rytmu serca zmniejsza ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych w chorobach układu krążenia [59]. Co więcej, zidentyfikowano mechanizmy, za pomocą których zwolnienie HR pozytywnie wpływa m.in. na ściany tętnic i wtórnie spowolnia rozwój i progresję miażdżycy [52]. Zatem, spoczynkowa częstość rytmu serca nie wydaje się być jedynie markerem mówiącym o istnieniu lub stopniu zaawansowania choroby, ale aktywnym i co ważne modyfikowalnym czynnikiem ryzyka, którego korekcja może wpłynąć na przebieg choroby sercowo-naczyniowej i rokowanie chorego.

Wobec przekonywujących danych na temat związku przyspieszonej RHR z rozwojem chorób sercowo-naczyniowych i pogorszeniem rokowania w populacjach osób uznawanych jako zdrowe, warto zwrócić uwagę na obowiązujące normy dla tego parametru [52, 130]. Aktualnie za prawidłową częstość rytmu serca w spoczynku u osób zdrowych przyjmuje się wartości od 60 do 100/min [4]. Jednak w licznych badaniach istotny wzrost śmiertelności obserwowano przy znacznie niższych wartościach RHR. W metaanalizie badań obejmującej łącznie ponad 1 milion osób (1 246 203) z populacji ogólnej, RHR >80 /min w porównaniu z RHR <60 /min wiązała się ze wzrostem

śmiertelności ogólnej o 45%, a śmiertelności sercowo-naczyniowej o 57% [130]. Wyniki te sugerują, że poza wyznaczeniem terapeutycznej wartości RHR w chorobach sercowo-naczyniowych, warto zastanowić się nad zdefiniowaniem na nowo prawidłowych wartości RHR w populacji osób zdrowych, z uwzględnieniem różnic związanych z płcią. Już w 1999 roku, Palatini zaproponował obniżenie górnej granicy prawidłowej RHR do wartości 85/minutę i zasugerował przyjęcie nieco wyższej wartości RHR u kobiet [131].

Kolejnym problemem klinicznym, jest zasadność farmakologicznej interwencji u osób z przyspieszoną RHR bez rozpoznanych chorób sercowo-naczyniowych. W chwili obecnej nie istnieją zalecenia dotyczące farmakoterapii w tej grupie pacjentów. Jednak osobom z przyspieszoną RHR bez rozpoznanej CVD warto zalecać postępowanie prewencyjne polegające na prowadzeniu zdrowego trybu życia, a głównie na regularnej aktywności fizycznej opartej na treningu wydolnościowym. Systematyczny wysiłek fizyczny powoduje zwolnienie akcji serca, między innymi poprzez modyfikację aktywności ANS oraz przez wpływ na ekspresję genu HCN4 i zmniejszenie prądu I_f (funny) w komórkach węzła zatokowego [132].

Pomimo, że przedstawiona praca w systematyczny sposób analizuje problem częstości rytmu serca w publikacjach dotyczących chorób sercowo-naczyniowych u kobiet i mężczyzn, to jednak obarczona jest pewnymi ograniczeniami. Do analizy wybrano artykuły opublikowane w ciągu dwudziestoletniego okresu pomiędzy 1997 i 2017 rokiem, a zatem pominięto prace poprzedzające jak i następujące po tym okresie. Rok 2017 został zdeterminowany przez datę rozpoczęcia analiz, natomiast okres sprzed 1997 roku pominięto ze względu na niską liczbę artykułów spełniających kryteria selekcji, tzn. tylko 10% takich artykułów została opublikowana przed 1997 rokiem. Dodatkowym ograniczeniem może być fakt, że do analizy włączano artykuły tylko anglojęzyczne, co może skutkować pominięciem pewnej grupy istotnych publikacji. Innym ograniczeniem pracy jest brak wystandaryzowanej metody oceny RHR. W analizowanych artykułach ocena częstości rytmu serca była wykonywana w odmiennych pozycjach (głównie siedzącej i leżącej) przy wykorzystaniu różnych technik pomiaru, w tym badania palpacyjnego, zapisu EKG lub przy pomocy automatycznych urządzeń. Ponadto w większości prac wartość RHR była uzyskiwana w pomiarach gabinetowych. Taki pomiar może powodować podwyższenie częstości rytmu serca wywołane stresową sytuacją związaną z badaniem [133]. Stąd wydaje się, że kolejne eksploracje częstości rytmu serca i jego wartości rokowniczej warto przeprowadzić

w oparciu o wartości uzyskane ambulatoryjnie. Takie pomiary charakteryzują się większą powtarzalnością oraz prawdopodobnie lepszą korelacją z wynikami odległymi [134]. Poza standardowo używanymi zapisami EKG czy odczytami pulsometru można wykorzystać dane z urządzeń mobilnych codziennego użytku takich jak telefony komórkowe czy zegarki elektroniczne dające możliwość oceny pulsu a nawet zapisu elektrokardiograficznego. Urządzenia takie mogą dostarczyć badaczom znacznie szersze informacje o częstotliwości rytmu serca w różnych porach dnia i nocy oraz w trakcie różnych form aktywności.

Pomimo swoich ograniczeń, jest to pierwsza praca pokazująca stopień uwzględniania częstotliwości rytmu serca w publikacjach dotyczących chorób sercowo-naczyniowych u kobiet i mężczyzn na przekroju 20 lat. Wedle wiedzy autora, jest to również pierwsza przekrojowa metaanaliza różnic częstotliwości spoczynkowego rytmu serca u kobiet i mężczyzn z CVD. Praca pokazuje także, jak często włączano RHR do wieloczynnikowych analiz poszukujących czynników ryzyka niepożądanych zdarzeń u kobiet i mężczyzn cierpiących na choroby sercowo-naczyniowe.

6. WNIOSKI

1. Częstość rytmu serca jest rzadko uwzględniana w pracach dotyczących chorób sercowo-naczyniowych u kobiet i mężczyzn i tendencja ta nie zmieniła się istotnie w ciągu 20 lat.
2. Istnieją istotne różnice w wartości spoczynkowej częstości rytmu serca między kobietami i mężczyznami w różnych chorobach sercowo-naczyniowych.
3. W przeanalizowanym piśmiennictwie, spoczynkowa częstość rytmu serca u mężczyzn częściej wykazywała istotny statystycznie związek z rokowaniem, jednak aby rozstrzygnąć rzeczywiste różnice w znaczeniu rokowniczym rytmu serca w chorobach sercowo-naczyniowych u kobiet i mężczyzn konieczne są dedykowane badania.

STRESZCZENIE

Wstęp: Serca kobiet i mężczyzn różnią się pod względem wielu cech anatomicznych i czynnościowych, w tym również pod względem częstości rytmu serca, *ang. heart rate* (HR). Istnieje wiele dowodów na związek rokowniczy pomiędzy częstością spoczynkowego rytmu serca, *ang. resting heart rate* (RHR) i zdarzeniami sercowo-naczyniowymi w populacji męskiej, jednakże w populacji kobiet wyniki badań są niejednoznaczne. RHR u kobiet wykazuje wyższe wartości niż u mężczyzn, jednak nie ma pewności czy różnice te pozostają istotne w przypadku wystąpienia chorób sercowo-naczyniowych, *ang. cardiovascular disease* (CVD). Pomimo swojej wartości klinicznej, niskiego kosztu oznaczania i łatwej dostępności, HR wydaje się być pomijana w badaniach naukowych. Celem niniejszej pracy była: (i) ocena stopnia uwzględniania HR w pracach dotyczących chorób sercowo-naczyniowych u dorosłych kobiet i mężczyzn; (ii) metaanaliza różnic RHR związanych z płcią w różnych CVD; (iii) przegląd systematyczny znaczenia rokowniczego RHR w CVD u obu płci.

Material i Metody: W bazach danych: PubMed, Cochrane Library oraz Web of Science wyszukano artykuły opublikowane pomiędzy 01.09.1997 a 31.08.2017 zawierające w tytule kombinację haseł: men and women, sex, gender, z hasłami: death, mortality, survival, prognosis, prognostic, heart rate, otrzymując 2833 artykułów. W wyniku selekcji do analizy włączono 662 publikacje dotyczące CVD. Artykuły przeanalizowano m.in. pod względem rodzaju CVD, częstości uwzględniania HR i ciśnienia tętniczego (BP); przeprowadzono metaanalizę różnic RHR między kobietami i mężczyznami w poszczególnych typach CVD; oraz dokonano przeglądu systematycznego znaczenia rokowniczego RHR u kobiet i mężczyzn z różnymi CVD.

Wyniki: Wykazano, że jedynie 18,6% prac podawała informacje o wielkości HR w populacjach badanych, a w przypadku prac podających dane o wielkości BP, odsetek ten wyniósł 49,5% – nie wykazano istotnych różnic w raportowaniu HR w ciągu 20 lat. Badacze częściej uwzględniali HR w pracach dotyczących niewydolności serca, natomiast stosunkowo rzadziej w grupie różnych CVD, z kolei nie uwzględnili HR w żadnej pracy dotyczącej arytmii, wad zastawkowych serca oraz chorób mózgowo-naczyniowych. W metaanalizie różnic RHR u obu płci, wykazano, że częstość spoczynkowego rytmu serca w CVD był u kobiet średnio o 2,5/min wyższy niż u mężczyzn. Z kolei w artykułach badających wartość rokowniczą RHR, częściej

wykazywano istotność statystyczną związku RHR z rokowaniem u mężczyzn niż u kobiet.

Wnioski: HR jest rzadko uwzględniana w pracach dotyczących chorób sercowo-naczyniowych u kobiet i mężczyzn i tendencja ta nie zmieniła się istotnie w ciągu 20 lat. Istnieją istotne różnice w wartości RHR między kobietami i mężczyznami w chorobach sercowo-naczyniowych. W przeanalizowanym piśmiennictwie, RHR u mężczyzn częściej wykazywała istotny statystycznie związek z rokowaniem, jednak aspekt ten wymaga dalszych badań.

SUMMARY

Introduction: Men's and women's hearts differ in anatomical and functional features, including heart rate (HR). A considerable body of evidence exists on the predictive relationship between HR and cardiovascular events in the male population. However, in females, the results are inconclusive. HR in women is higher than in men, but it is uncertain whether these differences remain significant in the setting of cardiovascular disease (CVD). Despite its clinical value, low costs of measurement, and easy accessibility, HR appears to be an overlooked parameter in research. This study aimed to assess the degree of including HR in studies addressing CVD in adult men and women, meta-analyse gender-related differences in resting HR in different CVD, and systematically review the prognostic significance of resting HR in CVD in both sexes.

Material and Methods: In the databases: PubMed, Cochrane Library, and Web of Science, articles published between 01/09/1997 and 31/08/2017 were searched for with a combination of entries in the title: men and women, sex, gender, with the entries: death, mortality, survival, prognosis, prognostic, heart rate, receiving 2 833 articles. As a result of the selection, 662 CVD publications were included. The articles were analysed by the type of CVD; the fact of considering HR and blood pressure (BP); differences in resting HR between men and women in various CVD; and the prognostic significance of resting HR in men and women with different CVDs.

Results: Only 18.6% of the studies provided information on the HR of studied populations, however, in articles giving information on BP values, this percentage was 49.5%. No significant differences were found in reporting on HR over 20 years. HR was relatively more often included in studies on heart failure, but no information on HR was provided in studies on arrhythmias, valvular heart disease, and cerebrovascular disease. The meta-analysis showed that resting heart rate in women was on average 2.5/min higher than in men. Resting HR was demonstrated more frequently as a significant predictor of clinical outcomes in men than in women.

Conclusions: HR has been rarely included in studies on CVD in men and women for over 20 years. There are significant differences in resting HR between men and women with cardiovascular diseases. In the analysed literature, the resting heart rate in men more often showed a statistically significant relationship with the prognosis.

PIŚMIENNICTWO

1. Katona PG, McLean M, Dighton DH, Guz A. Sympathetic and parasympathetic cardiac control in athletes and nonathletes at rest. *J Appl Physiol*. 1982, 52, 1652-1657.
2. Jose AD, Collison D. The normal range and determinants of the intrinsic heart rate in man. *Cardiovasc Res*. 1970, 4, 160-167.
3. Shaffer F, McCraty R, Zerr CL. A healthy heart is not a metronome: an integrative review of the heart's anatomy and heart rate variability. *Front Psychol*. 2014, 5, 1040.
4. Kozłowski D. Method in the Chaos – a step-by-step approach to ECG interpretation. *Eur J Transl Clin Med*. 2018, 1, 74-90.
5. Kennedy A, Finlay DD, Guldenring D, Bond R, Moran K, McLaughlin J. The Cardiac Conduction System: Generation and Conduction of the Cardiac Impulse. *Crit Care Nurs Clin North Am*. 2016, 28, 269-279.
6. Dampney RAL. Functional organization of central nervous pathways regulating the cardiovascular system. *Physiol Reviews* 1994, 74, 323-364.
7. Gordan R, Gwathmey JK, Xie LH. Autonomic and endocrine control of cardiovascular function. *World J Cardiol*. 2015, 7, 204-214.
8. Hildreth V, Anderson RH, Henderson DJ. Autonomic innervation of the developing heart: origins and function. *Clin Anat*. 2009, 22, 36-46.
9. Ptaszyński P, Kaczmarek K, Wranicz JK. Ocena funkcji układu autonomicznego w kardiologii. *Postępy Nauk Medycznych* 2014, 7, 439-446.
10. Pratt O, Gwinnutt C, Bakewell S. The Autonomic Nervous System – Basic Anatomy and Physiology. *Update in Anaesthesia* 2008, 24, 36-39.
11. Heesch CM. Reflexes that control cardiovascular function. *Am J Physiol*. 1999, 277, S234-243.
12. Fadel PJ, Raven PB. Human investigations into the arterial and cardiopulmonary baroreflexes during exercise. *Exp Physiol*. 2012, 97, 39-50.
13. Ponikowski P, Banasiak W. Patofizjologiczne mechanizmy omdleń odruchowych. *Folia Cardiol*. 1999, 6, 4-6.
14. Łupiński SŁ, Hryniewicz A, Pędzińska-Betiuk A, Malinowska B. Odruch Bezolda-Jarisha w niedokrwieniu mięśnia sercowego. *Kardiol Pol*. 2009, 67, 431-435.

15. Van Stee EW. Autonomic innervation of the heart. *Environ Health Perspect.* 1978, 26, 151-158.
16. Mark AL. The Bezold-Jarisch reflex revisited: clinical implications of inhibitory reflexes originating in the heart. *J Am Coll Cardiol.* 1983, 1, 90-102.
17. Kozłowski D, Koźluk E, Krupa W. Patomechanizm omdleń wazowagalnych. *Folia Cardiol.* 2000, 7, 83-86.
18. Rocha I, Rosário LB, de Oliveira EI. Enhancement of carotid chemoreceptor reflex in the acute phase of myocardial infarction of the anaesthetized rabbit. *Basic Res Cardiol.* 2003, 98, 175-180.
19. Thames MD, Klopfenstein HS, Abboud FM, Mark AL, Walker JL. Preferential distribution of inhibitory cardiac receptors with vagal afferents to the inferoposterior wall of the left ventricle activated during coronary occlusion in the dog. *Circ Res.* 1978, 43, 512-519.
20. Kawasaki T, Azuma A, Kuribayashi T, i wsp. Enhanced vagal modulation and exercise induced ischaemia of the inferoposterior myocardium. *Heart.* 2006, 92, 325-330.
21. Kawasaki T, Akakabe Y, Yamano M, i wsp. Vagal enhancement as evidence of residual ischemia after inferior myocardial infarction. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2009, 32, 52-58.
22. Schultz HD. Cardiac vagal chemosensory afferents. Function in pathophysiological states. *Ann N Y Acad Sci.* 2001, 940, 59-73.
23. Malinowska B, Łupinski S, Godlewski G. Role of endocannabinoids in cardiovascular shock. *J Physiol Pharmacol.* 2008, 59, 91-107.
24. Simmons GH, Manson JM, Halliwill JR. Mild central chemoreflex activation does not alter arterial baroreflex function in healthy humans. *J Physiol.* 2007, 583, 1155-1163.
25. Toney GM. Sympathetic activation by central chemoreceptor reflex, new evidence that RVLM vasomotor neurons are involved... but are they enough? *J Physiol.* 2006, 577, 3.
26. Nattie E, Li A. Central chemoreceptors, locations and functions. *Compr Physiol.* 2012, 2, 221-254.
27. Schulz HD, Li YL. Arterial chemoreceptors and sympathetic nerve activity. Implications for hypertension and heart failure. *Hypertension* 2007, 50, 6-13.

28. Kara T, Narkiewicz K, Sommers VK. Chemoreflexes – physiology and clinical implications. *Acta Physiol Scand*. 2003, 177, 377-384.
29. Levine HJ. Rest heart rate and life expectancy. *J Am Coll Cardiol*. 1997, 30, 1104-1106.
30. Hulbert AJ, Pamplona R, Buffenstein R, Buttemer WA. Life and death, Metabolic rate, membrane composition, and life span of animals. *Physiol Rev*. 2007, 87, 1175-1213.
31. Dyer AR, Persky V, Stamler J, i wsp. Heart rate as a prognostic factor for coronary heart disease and mortality, findings in three Chicago epidemiologic studies. *Am J Epidemiol*. 1980, 112, 736-749.
32. Benetos A, Rudnichi A, Thomas F, Safar M, Guize L. Influence of heart rate on mortality in a French population, role of age, gender, and blood pressure. *Hypertension* 1999, 33, 44-52.
33. Cooney MT, Vartiainen E, Laatikainen T, Juolevi A, Dudina A, Graham IM. Elevated resting heart rate is an independent risk factor for cardiovascular disease in healthy men and women. *Am Heart J*. 2010, 159, 612-619.
34. Greenland P, Daviglus ML, Dyer AR, i wsp. Resting heart rate is a risk factor for cardiovascular and noncardiovascular mortality, the Chicago Heart Association Detection Project in Industry. *Am J Epidemiol*. 1999, 149, 853-862.
35. Flipovsky J, Ducimetiere P, Safar M. Prognostic significance of exercise heart rate and blood pressure in middle-aged men. *Hypertension* 1992, 20, 333-339.
36. Shaper A, Wannamethee G, McFarlane P, Walker M. Heart rate, ischaemic heart disease, and sudden cardiac death in middle-aged British men. *Br Heart J*. 1993, 70, 49-55.
37. Tverdal A, Hjellvik V, Selmer R. Heart rate and mortality from cardiovascular causes, a 12 year follow-up study Of 379,843 men and women aged 40-45 years. *Eur Heart J*. 2008, 29, 2772-2781.
38. Thomas F, Rudnichi A, Bacri AM, Bean K, Guize L, Benetos A. Cardiovascular mortality in hypertensive men according to presence of associated risk factors. *Hypertension* 2001, 37, 1256-1261.
39. Fox K, Ford I, Steg PG, Tendera M, Robertson M, Ferrari R, BEAUTIFUL investigators. Heart rate as a prognostic risk factor in patients with coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL), a subgroup analysis of a randomised controlled trial. *Lancet* 2008, 372, 817-821.

40. Hathaway W, Peterson E, Wagner G, i wsp. Prognostic significance of admission electrocardiogram in acute myocardial infarction. GUSTO-I investigators. Global utilization of streptokinase and t-PA for occluded coronary arteries. *JAMA* 1998, 279, 387-391.
41. Wong N, Cupples L, Ostfeld A, Levy D, Kannel WB. Risk Factors for long-term Coronary Prognosis after Initial Myocardial Infarction, The Framingham Study. *Am J Epidemiol.* 1989, 130, 469-480.
42. Diaz A, Bourassa M, Guertin M, Tardif JC. Long-term prognostic value of resting heart rate in patients with suspected or proven coronary artery disease. *Eur Heart J.* 2005, 26, 967-974.
43. Kristal-Boneh E, Silber H, Harari G, Froom P. The association of resting heart rate with cardiovascular, cancer and all-cause mortality. Eight year follow-up of 3,527 male Israeli employees (the CORDIS study). *Eur Heart J.* 2000, 21, 116-124.
44. Seccareccia F, Pannozzo F, Dima F, i wsp. Malattie Cardiovascolari Aterosclerotiche Istituto Superiore di Sanita Project. Heart rate as a predictor of mortality, the MATISS project. *Am J Public Health.* 2001, 91, 1258-1263.
45. Nolte CH, Erdur H, Grittner U, i wsp. Impact of heart rate on admission on mortality and morbidity in acute ischaemic stroke patients – results from VISTA. *Eur J Neurol.* 2016, 23, 1750-1756.
46. Kannel WB, Kannel C, Paffenbarger RS Jr, Cupples LA. Heart rate and cardiovascular mortality, the Framingham Study. *Am Heart J.* 1987, 113, 1489-1494.
47. Jouven X, Empana JP, Schwartz PJ, Desnos M, Courbon D, Ducimetière P. Heart-rate profile during exercise as a predictor of sudden death. *N Engl J Med.* 2005, 352, 1951-1958.
48. Jouven X, Empana JP, Buyck JF, i wsp. Resting heart rate and its changes over years as a risk factor for mortality in the general population, the Paris Prospective Study I. *Eur Heart J.* 2006, 27, 303.
49. Perski A, Olsson G, Landou C, de Faire U, Theorell T, Hamsten A. Minimum heart rate and coronary atherosclerosis, independent relations to global severity and rate of progression of angiographic lesions in men with myocardial infarction at a young age. *Am Heart J.* 1992, 123, 609-616.

50. Kaplan JR, Manuck SB, Clarkson TB. The influence of heart rate on coronary artery atherosclerosis. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1987, 10, S100-102.
51. Beere PA, Glagov S, Zarins CK. Experimental atherosclerosis at the carotid bifurcation of the cynomolgus monkey. Localization, compensatory enlargement, and the sparing effect of lowered heart rate. *Arterioscler Thromb.* 1992, 12, 1245-1253.
52. Hedblad B, Wikstrand J, Janzon L, Wedel H, Berglund G. Low-dose metoprolol CR/XL and fluvastatin slow progression of carotid intima media thickness, Main results from the Beta-Blocker Cholesterol- Lowering Asymptomatic Plaque Study (BCAPS). *Circulation* 2001, 103, 1721-1726.
53. Heidland UE, Strauer BE. Left ventricular muscle mass and elevated heart rate are associated with coronary plaque disruption. *Circulation* 2001, 104, 1477-1482.
54. Mangoni AA, Mircoli L, Giannattasio C, Ferrari AU, Mancia G. Heart rate-dependence of arterial distensibility in vivo. *J Hypertens.* 1996, 14, 897-901.
55. Sa Cunha R, Pannier B, Benetos A, i wsp. Association between high heart rate and high arterial rigidity in normotensive and hypertensive subjects. *J Hypertens.* 1997, 15, 1423-1430.
56. Custodis F, Baumhäkel M, Schlimmer N, i wsp. Heart rate reduction by ivabradine reduces oxidative stress, improves endothelial function, and prevents atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice. *Circulation* 2008, 117, 2377-2387.
57. Traub O, Berk BC. Laminar shear stress, mechanisms by which endothelial cells transduce an atheroprotective force. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1998, 18, 677-685.
58. Patel SR, Breall JA, Diver DJ, Gersh BJ, Levy AP. Bradycardia is associated with development of coronary collateral vessels in humans. *Coron Artery Dis.* 2000, 11, 467-472.
59. Lang CC, Gupta S, Kalra P, Keavney B, i wsp. Elevated heart rate and cardiovascular outcomes in patients with coronary artery disease, clinical evidence and pathophysiological mechanisms. *Atherosclerosis* 2010, 212, 1-8.
60. Sambuceti G, Marzilli M, Marraccini P, i wsp. Coronary vasoconstriction during myocardial ischemia induced by rises in metabolic demanding patients with coronary artery disease. *Circulation* 1997, 95, 2652-2659.

61. Panza JA, Diodati JG, Callahan TS, Epstein SE, Quyyumi AA. Role of increases in heart rate in determining the occurrence and frequency of myocardial ischemia during daily life in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol.* 1992, 20, 1092-1098.
62. Andrews TC, Fenton T, Toyosaki N, i wsp. Subsets of ambulatory myocardial ischemia based on heart rate activity. Circadian distribution and response to anti-ischemic medication. The Angina and Silent Ischemia Study Group (ASIS). *Circulation* 1993, 88, 92-100.
63. Pratt CM, McMahon RP, Goldstein S, i wsp. Comparison of sub-groups assigned to medical regimens used to suppress cardiac ischemia (the Asymptomatic Cardiac Ischemia Pilot [ACIP] study). *Am J Cardiol.* 1996, 77, 1302-1309.
64. Guth BD, Heusch G, Seitelberger R, Ross J. Mechanism of beneficial effect of-adrenergic blockade on exercise-induced myocardial ischemia in conscious dogs. *Circ Res.* 1987, 60, 738-746.
65. Simonsen S, Ihlen H, Kjekshus JK. Haemodynamic and metabolic effects of timolol (Blocadren) on ischaemic myocardium. *Acta Med Scand.* 1983, 213, 393-398.
66. Janse MJ, Wit AL. Electrophysiological mechanisms of ventricular arrhythmias resulting from myocardial ischemia and infarction. *Physiol Rev.* 1989, 69, 1049-1169.
67. Reynolds RD, Calzadilla SV, Lee RJ. Spontaneous heart rate, propranolol, and ischaemia-induced ventricular fibrillation in the dog. *Cardiovasc Res.* 1978, 12, 653-658.
68. Bolli R, Fisher DJ, Entman ML. Factors that determine the occurrence of arrhythmias during acute myocardial ischemia. *Am Heart J.* 1986, 111, 261-270.
69. Aupetit JF, Frassati D, Bui-Xuan B, Freysz M, Faucon G, Timour Q. Efficacy of a beta-adrenergic receptor antagonist, propranolol, in preventing ischaemic ventricular fibrillation, dependence on heart rate and ischaemia duration. *Cardiovasc Res.* 1998, 37, 646-655.
70. Esfandiari S, Fuchs F, Wainstein RV, i wsp. Heart rate-dependent left ventricular diastolic function in patients with and without heart failure. *J Card Fail.* 2015, 21, 68-75.

71. Nagatsu M, Spinale FG, Koide M, i wsp. Bradycardia and the role of B-blockade in the amelioration of left ventricular dysfunction. *Circulation* 2000, 101, 653-659.
72. Mulder P, Barbier S, Chagraoui A, i wsp. Long-term heart rate reduction induced by the selective I(f) current inhibitor ivabradine improves left ventricular function and intrinsic myocardial structure in congestive heart failure. *Circulation* 2004, 109, 1674-1679.
73. Yamakawa H, Takeuchi M, Takaoka H, Hata K, Mori M, Yokoyama M. Negative chronotropic effect of B-blockade therapy reduces myocardial oxygen expenditure for nonmechanical work. *Circulation* 1996, 94, 340-345.
74. Nanchen D, Leening MJ, Locatelli I, i wsp. Resting heart rate and the risk of heart failure in healthy adults, the Rotterdam Study. *Circ Heart Fail*. 2013, 6, 403-410.
75. Pfister R, Michels G, Sharp SJ, Luben R, Wareham NJ, Khaw KT. Resting heart rate and incident heart failure in apparently healthy men and women in the EPIC-Norfolk study. *Eur J Heart Fail*. 2012, 14, 1163-1170.
76. Palatini P, Thijs L, Staessen JA, i wsp. Predictive power of clinical and ambulatory heart rate for mortality in elderly subjects with systolic hypertension. *Arch Intern Med*. 2002, 162, 2313-2321.
77. Bonnemeier H, Wiegand UKH, Brandes A, i wsp. Circadian profile of cardiac autonomic nervous modulation in healthy subjects, differing effects of aging and gender on heart rate variability. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2003, 14, 791-799.
78. Ramaekers D, Ector H, Aubert AE, Rubens A, Van de Werf F. Heart rate variability and heart rate in healthy volunteers. Is the female autonomic nervous system cardioprotective? *Eur Heart J*. 1998, 19, 1334-1341.
79. de Simone G, Devereux RB, Daniels SR, Meyer RA. Gender differences in left ventricular growth. *Hypertension*. 1995, 26, 979-983.
80. Zak R. Development and proliferative capacity of cardiac muscle cells. *Circ Res*. 1974, 35, 17-26.
81. Olivetti G, Giordano G, Corradi D, i wsp. Gender differences and aging, effects on the human heart. *J Am Coll Cardiol*. 1995, 26, 1068-1079.
82. Celentano A, Palmieri V, Arezzi E, i wsp. Gender differences in left ventricular chamber and midwall systolic function in normotensive and hypertensive adults. *J Hypertens*. 2003, 21, 1415-1423.

83. Bella JN, Palmieri V, Roman MJ, i wsp. Gender differences in left ventricular systolic function in American Indians (from the Strong Heart Study). *Am J Cardiol.* 2006, 98, 834-872.
84. Grandi AM, Venco A, Barzizza F, Scalise F, Pantaleo P, Finardi G. Influence of age and sex on left ventricular anatomy and function in normals. *Cardiology* 1992, 81, 8-13.
85. Cain PA, Ahl R, Hedstrom E, i wsp. Age and gender specific normal values of left ventricular mass, volume and function for gradient echo magnetic resonance imaging, a cross sectional study. *BMC Med Imaging.* 2009, 21, 2.
86. Hutchinson PL, Cureton KJ, Outz H, Wilson G. Relationship of cardiac size to maximal oxygen uptake and body size in men and women. *Int J Sports Med.* 1991, 12, 369-373.
87. Prabhavathi K, Selvi KT, Poornima KN, Sarvanan A. Role of biological sex in normal cardiac function and in its disease outcome - a review. *J Clin Diagn Res.* 2014, 8, BE01-BE4.
88. 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 Eng J Med.* 1999, 341, 217-225.
89. Ni H. Prevalence of self-reported heart failure among US adults, results from the 1999 National Health Interview survey. *Am Heart J.* 2003, 146, 121-128.
90. Lindfeld J, Krause-Steinrauf H, Salerno J. Where are all the women with heart failure? *J Am Coll Cardiol.* 1997, 30, 1417-1419.
91. Deswal A, Bozkurt B. Comparison of morbidity in a women versus men with heart failure and preserved ejection fraction. *Am J Cardiol.* 2006, 97, 1228-1231.
92. Fernandez-Sola J, Nicolas-Arfelis JM. Gender differences in alcoholic cardiomyopathy. *J Gend Specif Med.* 2002, 5, 41-47.
93. Mohan SB, Parker M, Wehbi M, Douglass P. Idiopathic dilated cardiomyopathy, a common but mystifying cause of heart failure. *Clev Clin J Med.* 2002, 69, 481-487.
94. Wan X, Wang W, Liu J, Tong T. Estimating the sample mean and standard deviation from the sample size, median, range and/or interquartile range. *BMC Med Res Methodol.* 2014, 14, 135.

95. Albaladejo P, Laurent P, Pannier B, Achimastos A, Safar M, Benetos A. Influence of sex on the relation between heart rate and aortic stiffness. *J Hypertens*. 2003, 21, 555-562.
96. Biagini E, Elhendy A, Bax JJ, i wsp. Seven-year follow-up after dobutamine stress echocardiography, impact of gender on prognosis. *J Am Coll Cardiol*. 2005, 45, 93-97.
97. Vassalle C, Maffei S, Bianchi S, Landi P, Carpeggiani C. Prognostic role of heart rate in patients referred for coronary angiography, age and sex differences. *Climacteric* 2014, 17, 260-267.
98. Blankstein R, Ward RP, Arnsdorf M, Jones B, Lou YB, Pine M. Female gender is an independent predictor of operative mortality after coronary artery bypass graft surgery, contemporary analysis of 31 Midwestern hospitals. *Circulation* 2005, 112, 323-327.
99. Koch CG, Weng YS, Zhou SX, i wsp. Ischemia Research and Education Foundation, Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group. Prevalence of risk factors, and not gender per se, determines short- and long-term survival after coronary artery bypass surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2003, 17, 585-593.
100. Berton GS, Cordiano R, Palmieri R, Gheno G, Mormino P, Palatini P. Heart rate during myocardial infarction, relationship with one-year global mortality in men and women. *Can J Cardiol*. 2002, 18, 495-502.
101. Perers E, Caidahl K, Herlitz J, Karlsson T, Hartford M. Impact of diagnosis and sex on long-term prognosis in acute coronary syndromes. *Am Heart J*. 2007, 154, 482-488.
102. Sinnecker D, Huster KM, Müller A, i wsp. Sex differences in the non-invasive risk stratification and prognosis after myocardial infarction. *J Electrocardiol*. 2014, 47, 874-880.
103. Gevaert SA, De Bacquer D, Evrard P, i wsp. Gender, TIMI risk score and in-hospital mortality in STEMI patients undergoing primary PCI, results from the Belgian STEMI registry. *EuroIntervention* 2014, 9, 1095-1101.
104. Bugiardini R, Ricci B, Cenko E, i wsp. Delayed Care and Mortality Among Women and Men With Myocardial Infarction. *J Am Heart Assoc*. 2017, 6, e005968.

105. Kim HL, Kim MA, Choi DJ, i wsp. Korean Heart Failure Registry. Gender Difference in the Prognostic Value of N-Terminal Pro-B Type Natriuretic Peptide in Patients With Heart Failure - A Report From the Korean Heart Failure Registry (KorHF). *Circ J*. 2017, 81, 1329-1336.
106. Frankenstein L, Remppis A, Fluegel A, i wsp. The association between long-term longitudinal trends in guideline adherence and mortality in relation to age and sex. *Eur J Heart Fail*. 2010, 12, 574-580.
107. Casiglia E, Tikhonoff V, Mazza A, Piccoli A, Pessina AC. Pulse pressure and coronary mortality in elderly men and women from general population. *J Hum Hypertens*. 2002, 16, 611-620.
108. Aladin AI, Whelton SP, Al-Mallah MH, i wsp. Relation of resting heart rate to risk for all-cause mortality by gender after considering exercise capacity (the Henry Ford exercise testing project). *Am J Cardiol*. 2014, 114, 1701-1706.
109. Theobald H, Wändell PE. Effect of heart rate on long-term mortality among men and women. *Acta Cardiol*. 2007, 62, 275-279.
110. Johansen CD, Olsen RH, Pedersen LR, i wsp. Resting, night-time, and 24 h heart rate as markers of cardiovascular risk in middle-aged and elderly men and women with no apparent heart disease. *Eur Heart J*. 2013, 34, 1732-1739.
111. Perk G, Stessman J, Ginsberg G, Bursztyn M. Sex differences in the effect of heart rate on mortality in the elderly. *J Am Geriatr Soc*. 2003, 51, 1260-1264.
112. Sharma RK, Volpe G, Rosen BD, i wsp. Prognostic implications of left ventricular dyssynchrony for major adverse cardiovascular events in asymptomatic women and men, the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *J Am Heart Assoc*. 2014, 3, e000975.
113. Borrero S, Aujesky D, Stone RA, Geng M, Fine MJ, Ibrahim SA. Gender differences in 30-day mortality for patients hospitalized with acute pulmonary embolism. *J Womens Health (Larchmt)*. 2007, 16, 1165-1170.
114. Wändell PE, Carlsson AC, Theobald H. Effect of heart-rate recovery on long-term mortality among men and women. *Int J Cardiol*. 2010, 144, 276-279.
115. Alhalabi L, Singleton MJ, Oseni AO, Shah AJ, Zhang ZM, Soliman EZ. Relation of Higher Resting Heart Rate to Risk of Cardiovascular Versus Noncardiovascular Death. *Am J Card*. 2017, 119, 1003-1007.

116. Böhm M, Reil JC, Deedwania P, Kim JB, Borer JS. Resting heart rate, risk indicator and emerging risk factor in cardiovascular disease. *Am J Med.* 2015, 128, 219-228.
117. Krajewska J. Teoria pulsu w starożytności. *Vox Patrum*, 2021, 78, 7-24.
118. Grzybowski A, Sak J. Józef Struś (1510-1568) jako prekursor współczesnej wiedzy o układzie krążenia w 500 rocznicę jego urodzin. *Archiwum Historii i Filozofii Medycyny* 2011, 74, 37-46.
119. Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K i wsp. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice, executive summary, Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (Constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur Heart J.* 2007, 28, 2375-2414.
120. Fihn SD, Gardin JM, Abrams J, i wsp. 2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease, a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association task force on practice guidelines, and the American College of Physicians, American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *Circulation* 2012, 126, e354-471.
121. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, i wsp. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012, The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J.* 2012, 33, 1787-1847.
122. Komajda M. Heart rate in chronic heart failure, an overlooked risk factor. *Eur Heart J.* 2015, 36, 648-649.
123. Collet JP, Thiele H, Barbato E, i wsp. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J.* 2021, 42, 1289-1367.
124. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, i wsp. ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2021, 42, 3599-3726.

125. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, i wsp. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2020, 41, 407-477.
126. Enriquez JR, Pratap P, Zbilot JP, Calvin JE, Volgman AS. Women tolerate drug therapy for coronary artery disease as well as men do, but are treated less frequently with aspirin, beta-blockers, or statins. *Gend Med*. 2008, 5, 53-61.
127. Bugiardini R, Yan AT, Yan RT, i wsp. Factors influencing underutilization of evidence-based therapies in women. *Eur Heart J*. 2011, 32, 1337-1344.
128. Komajda M, Follath F, Swedberg K, i wsp. Study Group on Diagnosis of the Working Group on Heart Failure of the European Society of Cardiology. The EuroHeart Failure Survey programme--a survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe. Part 2: treatment. *Eur Heart J*. 2003, 24, 464-474.
129. Tamargo J, Rosano G, Walther T, i wsp. Gender differences in the effects of cardiovascular drugs. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2017, 3, 163-182.
130. Zhang D, Shen X, Qi X. Resting heart rate and all-cause and cardiovascular mortality in the general population: a meta-analysis. *CMAJ*. 2016, 188, E53-E63.
131. Palatini P. Need for a revision of the normal limits of resting heart rate. *Hypertension* 1999, 33, 622-625.
132. D'Souza A, Bucci A, Johnsen AB, i wsp. Exercise training reduces resting heart rate via downregulation of the funny channel HCN4. *Nat Commun*. 2014, 5, 3775.
133. Mancia G, Parati G, Pomidossi G, Grassi G, Casadei R, Zanchetti A. Alerting reaction and rise in blood pressure during measurement by physician and nurse. *Hypertension* 1987, 9, 209-215.
134. Hansen TW, Thijs L, Boggia J, I wsp. Prognostic value of ambulatory heart rate revisited in 6928 subjects from 6 populations. *Hypertension* 2008, 52, 229-235.

AKTYWNOŚĆ NAUKOWA

Lekarz medycyny Witold Babiński prowadzi aktywną działalnością naukową od czasów studiów medycznych na Śląskim Uniwersytecie Medycznym w Katowicach. W czasach studenckich był autorem i współautorem prac, które prezentował wraz z kolegami na międzynarodowych konferencjach naukowych:

- **Babiński W**, Blukacz Ł, Bujok J. Pierwotna choroba Leśniowskiego-Crohna sromu. Katowice 2009. The 4th International Scientific Conference of Medical Students and Young Doctor.
- Blukacz Ł, Bujok J, **Babiński W**. Rzadki przypadek pierwotnego nieziarniczego chłoniaka złośliwego jajnika. Katowice 2009. The 4th International Scientific Conference of Medical Students and Young Doctor.
- **Babiński W**, Blukacz Ł, Pakuło S. A rare case report of a pregnancy with PGDM ID with arterial hypertension and CHD. Katowice 2008. The 3rd International Scientific Conference of Medical Students and Young Doctor.
- **Babiński W**, Blukacz Ł, Pakuło S. Hypotyreoza u ciężarnych z cukrzycą. Katowice 2008. The 3rd International Scientific Conference of Medical Students and Young Doctor.

Praca wyróżniona.

W trakcie działalności naukowej związanej z pracą doktorską, prezentował wstępne wyniki swoich analiz na międzynarodowej konferencji Sekcji Elektrokardiografii Nieinwazyjnej i Telemedycyny Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego, otrzymując nagrodę za najlepszą pracę oryginalną:

- **Babiński W**, Sacha J. Rytm serca jest zaniedbywany w badaniach dotyczących chorób sercowo-naczyniowych u kobiet i mężczyzn. Zakopane 1-4 marca 2017. XXIII Konferencja Szkoleniowa i XIX Międzynarodowa Konferencja Wspólna Sekcji Elektrokardiografii Nieinwazyjnej i Telemedycyny Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego oraz International Society for Holter and Noninvasive Electrocardiology. Książka Streszczeń, Kasprovisko 2017. **Nagroda za najlepszą pracę oryginalną.**

Końcowe wyniki swojej pracy doktorskiej zebrał w postaci dwóch manuskryptów, które zostały wysłane do czasopism medycznych. Jest autorem publikacji:

- **Babiński W**, Sacha J. Postępowanie kardiologiczne w niekardiochirurgicznych zabiegach operacyjnych – nowe wytyczne Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego i Europejskiego Towarzystwa Anestezjologii. *Anestezjologia i Ratownictwo* 2015; 9: 209-214.

OPINIA KOMISJI BIOETYCZNEJ

Witold Babiński
44-121 Gliwice
ul. Rubinowa 2B/3
Tel: 609566580
E-mail: witold.babinski@gmail.com

Gliwice 16.08.2018

Do Komisji Bioetycznej
przy Uniwersytecie Medycznym
im. Karola Marcinkowskiego
w Poznaniu

Prośba o opinię

Uprzejmie proszę o wyrażenie opinii, czy konieczna jest zgoda Komisji Bioetycznej na realizację projektu pt. „Częstość rytmu serca jako czynnik ryzyka niepożądanych zdarzeń w chorobach sercowo-naczyniowych u kobiet i mężczyzn”. Będzie on realizowany jako moja praca doktorska na Wydziale Lekarskim I Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu. Badanie będzie polegać na analizie piśmiennictwa indeksowanego w bazie PubMed pod kątem oceny parametru rokowniczego rytmu serca.

**BADANIE NIE NOSI CECH
EKSPERYMENTU
MEDYCZNEGO**

PBZEWODNICZĄCY
KOMISJI BIOETYCZNEJ

prof. dr hab. med. Paweł Chęciński

Z poważaniem



Witold Babiński

2018 -09- 0 4