

Pohlavní rozdíly v perioperačním a pooperačním průběhu léčby u dospělých pacientů po náhradě stenotické aortální chlopně

Josef Bešík^{*,***}, Jan Pirk^{*,***}, Ivan Netuka^{*,***}, Ondrej Szarszoj^{*,***}, Jiří Malý^{*,***}, Bohuslav Ošťádal^{**,***}

^{*}Klinika kardiovaskulární chirurgie, Institut klinické a experimentální medicíny, ^{**}Fyziologický ústav Akademie věd České republiky,

^{***}Centrum výzkumu chorob srdce a cév, Praha, Česká republika

Bešík J, Pirk J, Netuka I, et al. **Pohlavní rozdíly v perioperačním a pooperačním průběhu léčby u dospělých pacientů po náhradě stenotické aortální chlopně.** *Cor Vasa* 2009;51(6):404–409.

Cíl: Zjistit, zda lze i v klinické medicíně pozorovat vyšší odolnost hypertrofického myokardu ženského (samičího) pohlaví k ischemicko-reperfučnímu poškození.

Metodika: Provedli jsme retrospektivní hodnocení perioperačního a pooperačního průběhu léčby u dospělých hormonálně aktivních nemocných, operovaných na našem pracovišti pro izolovanou aortální stenózu v období od 1. 1. 1995 do 30. 6. 2004. Všem nemocným byla provedena náhrada aortální chlopně ze střední sternotomie. Hledali jsme případné pohlavní rozdíly.

Výsledky: Při operaci ani za hospitalizace nezemřel žádný pacient. Neshledali jsme žádné pohlavní rozdíly v délce hospitalizace, ani v potřebě inotropní podpory. Prokázali jsme pohlavní rozdíl ve výskytu perioperační přechodné atrioventrikulární blokády vyššího stupně (AVB II/III); její přítomnost byla u mužů statisticky významně vyšší než u žen.

Závěr: Vyšší odolnost hypertrofického myokardu ženského pohlaví k ischemii lze sledovat i v klinické praxi.

Klíčová slova: Aortální stenóza – Hypertrofie levé komory – Náhrada aortální chlopně – Operační výsledky – Pohlavní rozdíly

Bešík J, Pirk J, Netuka I, et al. **Sex differences in the perioperative and postoperative courses of treatment in adult patients undergoing stenotic aortic valve replacement.** *Cor Vasa* 2009;51(6):404–409.

Aim: To determine whether a higher resistance of the female hypertrophied myocardium to ischemic-reperfusion injury can be seen also in clinical medicine.

Methods: We performed a retrospective analysis of perioperative and postoperative courses of treatment in hormonally active adult patients undergoing surgery for aortic replacement in our center from 1 January 1995 through 30 June 2004. All patients had aortic valve replacement from midline sternotomy. We were looking for any sex differences.

Results: There was no intraoperative or in-hospital death. We did not find any sex differences in the length of hospital stay or the need for inotropic support. We did document a sex difference in the incidence of perioperative transient atrioventricular block of a higher degree (AVB II/III); it was present statistically significantly more often in males than in females.

Conclusion: A higher resistance of the female hypertrophied myocardium to ischemia can also be seen in clinical practice.

Key words: Aortic stenosis – Left ventricular hypertrophy – Aortic valve replacement – Surgical outcomes – Sex differences

Adresa: MUDr. Josef Bešík, Klinika kardiovaskulární chirurgie, IKEM, Vídeňská 1958/9, 140 00 Praha 4, Česká republika, e-mail: BesikJ@seznam.cz

Úvod

Na naší klinice se zabýváme operační léčbou širokého spektra srdečních onemocnění v dospělém věku. Mnozí pacienti k nám přicházejí s rozvinutou hypertrofií levé komory srdeční, která vzniká nejčastěji v důsledku systémové

hypertenze či zúžení ústí aortální chlopně různé etiologie. U těchto nemocných je většinou přítomna koncentrická hypertrofie levé komory, vyvolaná tlakovým přetížením.

Již více než třicet let je známo, že hypertrofické srdce je méně odolné k ischemicko-reperfučnímu poškození než srdce nezvětšené.^(1,2) Tato klinická pozorování byla opaková-

ně potvrzena experimentálními pracemi u různých druhů pokusných zvířat a s různými modely hypertrofie.⁽³⁻⁸⁾ Dosa-
vadní experimentální studie však byly prováděny pouze
na zvířatech samčího pohlaví. Přitom bylo opakovaně pro-
kázáno, že samičí myokard je k ischemicko-reperfuznímu
poškození odolnější než myokard samců.⁽⁹⁻¹²⁾ Položili jsme si
proto otázku, zda je tento rozdíl přítomen i u srdcí hyper-
trofických. V experimentální studii na modelu izolovaného
srdce laboratorního potkana, perfundovaného podle Lan-
gendorffa, jsme zjistili, že hypertrofické srdce dospělých
spontánně hypertenzních samic je k ischemicko-reperfuzní-
mu poškození významně odolnější než hypertrofické srdce
dospělých spontánně hypertenzních samců.⁽¹³⁾ Bylo proto
zajímavé zjistit, zda lze podobný rozdíl pozorovat i u lidských
pacientů.

Klinický materiál

Provedli jsme retrospektivní hodnocení perioperačního
a pooperačního průběhu u dospělých hormonálně aktiv-
ních nemocných, operovaných na našem pracovišti od
1. 1. 1995 do 30. 6. 2004 pro izolovanou čistou aortální
stenózu. Všichni tito nemocní měli elektrokardiografické
známky hypertrofie. Nemocní neměli žádná jiná přidru-
žená onemocnění či jinou srdeční vadu, která by mohla
ovlivnit výsledky operací. Nepřítomnost ischemické cho-
roby srdeční (ICHS) byla verifikována koronarografií,
prováděnou rutinně u všech pacientů v rámci předoperač-
ního vyšetření před indikovanou náhradou chlopně;
s výjimkou žen bez rizikových faktorů ischemické choroby
srdeční < 40 let (tři pacientky) a mužů bez rizikových
faktorů < 35 let (dva pacienti). U některých pacientů byl
nalezen výskyt nevýznamné či málo významné přidružené
aortální insuficience a u některých byla současně přítom-
na nevýznamná či málo významná mitrální insuficience.
Ve studovaném období bylo na Klinice kardiovaskulární
chirurgie IKEM operováno celkem 40 nemocných, kteří
splňovali výše uvedená kritéria, z toho 15 žen a 25 mužů.
Ve skupině žen i mužů došlo vždy u jednoho pacienta
k technické chybě při operačním výkonu s následkem
trvalého poškození převodního systému srdečního a s nut-
ností implantace kardiostimulátoru; tito pacienti hodno-
ceni nebyli. Soubor nemocných, splňujících všechna daná
kritéria bez technických chyb, tvoří tedy celkem 38 pacien-
tů, z toho 14 žen a 24 mužů. Nejmladšímu pacientovi bylo
v době operace 18 let, nejstaršímu 49 let; průměrný věk
pacientů byl 41 let (ženy 42,1, muži 40,1), průměrná
hodnota ejekční frakce levé komory byla 63,21 % (ženy –
63,43 %, muži – 63,08 %), všichni pacienti měli před
operací sinusový rytmus bez poruchy atrioventrikulárního
převodu. Souhrn základních předoperačních údajů je
uveden v *tabulce 1*.

Metodika

Retrospektivně jsme hodnotili průběh operace a výskyt
pooperačních komplikací. U všech nemocných byla prove-

Tabulka 1 Předoperační údaje

	Ženy	Muži	Hodnota p
Počet pacientů	14	24	
Věk (průměr ± SD)	42,14 ± 8,73	40,42 ± 6,98	0,55
Ejekční frakce levé komory (průměr ± SD)	63,43 ± 5,72	63,08 ± 6,55	0,87
Gradient na aortální chlopni	101,36 ± 26,45	95,38 ± 21,48	0,49
BSA	1,78 ± 0,2	1,96 ± 0,15	0,01
Aortální insuficience	5/14	14/24	0,31
Mitrální insuficience	3/14	3/24	0,98
Systémová hypertenze	2/14	2/24	0,99
BSA (body surface area) – tělesný povrch			

dena náhrada aortální chlopně přístupem z podélné
střední sternotomie. Mimotělní oběh byl zaveden standard-
ním způsobem kanylací vzestupné aorty a pravé síně.
Po naložení příčné svorky byla ochrana myokardu zajištěna
podáním jedné dávky 1 000 ml krystaloidní kardioplegie
St. Thomas přímou kanylací věnčitých tepen. Nemocní byli
celkově ochlazováni na teplotu 33 °C s lokálním chlazením
ledovou tříští. Až na jednu výjimku byla všem pacientům
implantována mechanická dvojlistková chlopeň, u jednoho
nemocného byla z důvodu plánované rozsáhlé břišní ope-
race implantována biologická náhrada. Operační údaje
(zejména trvání mimotělního oběhu a ischemie) jsou
uvedeny v *tabulce 2*. V perioperačním a pooperačním
průběhu jsme u obou pohlaví sledovali nutnost podpory
oběhu katecholaminy nebo jinými inotropiky, kardiostimu-
lací, popř. dalšími podpůrnými prostředky. Hodnotili jsme
též etiologii a rozsah postižení aortální chlopně, zejména
přítomnost kalcifikací, neboť je známo, že přítomnost
kalcifikací v anulu aortální chlopně představuje jeden
z hlavních rizikových faktorů pro poškození převodního
systému při náhradě chlopně.⁽¹⁴⁾

K statistickému hodnocení byl pro srovnání průměrů
spojitých veličin použit *t*-test a pro srovnání četností byl

Tabulka 2 Operační údaje

	Ženy	Muži	Hodnota p
Trvání mimotělního oběhu (průměr ± SD)	70,79 ± 18,18	78,88 ± 11,43	0,16
Čas „svorky“ – trvání ischemie	54,57 ± 12,05	59,88 ± 10,56	0,20
Index velikosti chlopně k BSA	12,49 ± 1,13	12,47 ± 0,88	0,97
BSA (body surface area) – tělesný povrch			

(Poznámka: jako jeden ze sledovaných operačních parametrů jsme
hodnotili index velikosti chlopně k tělesnému povrchu. Souhlasí-
me s názorem, že užití nepřiměřeně malé chlopně pouze snižuje
gradient, který může zůstat významný, a může tak ovlivnit jak
bezprostřední, tak dlouhodobý průběh operací.)

použit χ^2 test. V případě, že očekávané četnosti byly nižší než 5, bylo použito Fisherova jednostranného testu. Rozdíly byly statisticky významné při $p < 0,05$.

Výsledky

Z hodnocení operačních nálezů vyplynulo, že rozsah postižení aortální chlopně byl u žen i mužů obdobný (viz tabulka 3).

V perioperačním průběhu jsme se zaměřili zejména na oběhový stav pacientů při ukončení mimotělního oběhu (MO). Ve skupině žen bylo podání inotropních látek při ukončení MO zaznamenáno u tří pacientek (3/14), z toho dvakrát bolusové podání adrenalinu v malém množství ($1 \times 10 \mu\text{g}$ a $2 \times 10 \mu\text{g}$) a jednou formou kontinuální infuze (v dávce $0,03 \mu\text{g/kg/min}$ – standardní postup u všech nemocných operovaných na naší klinice před rokem 1997). Ve skupině mužů bylo podání inotropik při ukončení MO zaznamenáno u čtyř pacientů (4/24), z toho dvakrát bolus adrenalinu ($2 \times 10 \mu\text{g}$ a $1 \times 10 + 2 \times 20 \mu\text{g}$) a dvakrát formou kontinuální infuze v maximální dávce $0,04 \mu\text{g/kg/min}$ (standardní postup před rokem 1997). Nutnost inotropní podpory při ukončení MO byla u mužů i žen minimální a nebyl mezi nimi významný rozdíl. U žen nebyla v žádném případě důvodem perioperační a/nebo pooperační stimulace převodní porucha (0/14), zatímco ve skupině mužů byla převodní porucha důvodem stimulace šestkrát (6/24). Vždy se jednalo o přechodnou poruchu rytmu ve smyslu atrioventrikulární blokády vyššího stupně (AVB II. či III. stupně) v trvání zhruba minut až desítek minut. Tento pohlavní rozdíl byl statisticky významný (viz tabulka 4).

V pooperačním průběhu jsme u našich pacientů zaznamenali následující komplikace: ve skupině žen jednou epizoda fibrilace síní a jednou pneumothorax vyžadující drenáž. U mužů se pneumothorax vyžadující drenáž vyskytl dvakrát. Podání inotropních látek v pooperačním průběhu bylo zaznamenáno u tří pacientek (3/14) – dvakrát podle tehdejších zvyklostí našeho pracoviště několik hodin po operaci formou kontinuální i.v. infuze adrenalinu v dávce $0,01 \mu\text{g/kg/min}$ a dopaminu $3 \mu\text{g/kg/min}$; u jedné pacient-

Tabulka 4 Nutnost užití perioperační stimulace s rozdělením podle důvodu stimulace, výskyt perioperační přechodné převodní poruchy vyššího stupně (AV blok II. a III. stupně)

	Ženy	Muži	Hodnota p
Počet pacientů	14	24	
Nutnost užití stimulace – celkem	2/14 (14,3 %)	11/24 (45,8 %)	0,049
■ pro pomalý sinusový rytmus	2/14 (14,3 %)	4/24 (16,6 %)	0,615
■ pro AV blokádu II. stupně	0/14	1/24 (4,17 %)	0,632
■ pro AV blokádu III. stupně	0/14	5/24 (20,8 %)	0,085
■ „nestabilní“ rytmus	0/14	1/24 (4,17 %)	0,632
Perioperační převodní porucha vyššího stupně – AV blokáda II. stupně/AV blokáda III. stupně	0/14	6/24 (25 %)	0,049

ky bylo nutno podávat adrenalin v maximální dávce $0,05 \mu\text{g/kg/min}$ současně s noradrenalinem v maximální dávce $0,03 \mu\text{g/kg/min}$ pro hypotenzi při poklesu systémové rezistence. Podání inotropik v pooperačním průběhu bylo zaznamenáno u pěti pacientů (5/24) – dvakrát podle tehdejších zvyklostí několik hodin po operaci ve výše uvedeném dávkování. U dalších dvou mužů byl podáván adrenalin v dávce $0,03 \mu\text{g/kg/min}$, přechodně z důvodu AV blokády III. stupně. Jednou jsme zaznamenali nutnost podání noradrenalinu pro hypotenzi při poklesu systémové rezistence v maximální dávce $0,04 \mu\text{g/kg/min}$. Pooperační kardiostimulace byla zaznamenána u čtyř mužů – vždy několik hodin po operaci, dvakrát pro pomalý srdeční rytmus a dvakrát pro přetrvávající AV blok III. stupně; naproti tomu pooperační stimulace nebyla nutná u žádné ženy. Pohlavní rozdíly v pooperační stimulaci však nebyly statisticky významné.

Při operaci ani za hospitalizace nezemřel žádný pacient. Neshledali jsme rovněž žádné pohlavní rozdíly v délce hospitalizace stejně jako v nutnosti podání katecholaminů.

Diskuse

Retrospektivní hodnocení pacientů, operovaných pro stenózu aortální chlopně, prokázalo pohlavní rozdíl ve výskytu perioperační přechodné atrioventrikulární blokády vyššího stupně; její přítomnost byla u mužů statisticky významně vyšší než u žen. Toto klinické pozorování ve shodě s naší experimentální studií⁽¹³⁾ naznačuje, že ženské hypertrofické srdce je zřejmě k ischemické zástavě srdeční, ke které při operaci dochází, odolnější než stejné postižené srdce mužské.

Jak jsme uvedli již v úvodu, klinické i experimentální studie prokazují, že hypertrofické srdce má nižší toleranci k akutní ischemii ve srovnání se srdcem nezvětšeným. Bylo zjištěno, že odolnost k ischemické zástavě srdeční

Tabulka 3 Etiologie a rozsah postižení aortální chlopně

	Ženy	Muži	Hodnota p
Etiologie vady			
■ vrozená	11	20	0,99
■ porevmatická	3	4	
Kalcifikace			
■ lehké	2	3	0,85
■ střední	3	8	
■ těžké	7	11	
■ velmi těžké	2	2	

(Poznámka: kalcifikace lehké a střední postihují pouze cípy chlopně, kalcifikace těžké a velmi těžké kromě postižení chlopních cípů přecházejí též do anulu aortální chlopně.)

při kardiochirurgických operacích závisí zejména na: 1. stupni hypertrofie, 2. na délce trvání ischemie. Mechanismus, zodpovědný za sníženou toleranci hypertrofických srdcí k ischemii, je pravděpodobně složitý komplexní děj. Během ischemie dochází v hypertrofickém myokardu k akcelerovanému úbytku vysokoenergetických nukleotidů, hromadění laktátu a vodíkových iontů, k časnějšímu začátku ischemické kontraktury, k rychlejšímu vzniku vápníkového přetížení během časné reperfuze,⁽¹⁵⁾ ke zhoršení metabolismu sodíku⁽¹⁶⁾ a snížené nabídce oxidu dusnatého. Myocyty jsou zvětšeny, avšak růst kapilár je nedostatečný; dochází proto k prodloužení vzdálenosti mezi kapilárou a středem srdeční buňky.⁽¹⁷⁻¹⁹⁾ Se zvětšením difuzní dráhy se významně zhoršuje dodávka kyslíku a ostatních živin. Podle Friehse a del Nida⁽¹⁵⁾ je omezené mikrovaskulární zásobení hypertrofického myokardu časově spojeno s poklesem kontraktility a zvýšením citlivosti k ischemicko-reperfuznímu poškození. Všechny uvedené experimentální údaje se však týkají výhradně srdcí samčích.

U normálních, nehypertrofovaných srdcí byly prokázány významné pohlavní rozdíly v odolnosti myokardu k ischemicko-reperfuznímu poškození: u různých živočišných druhů bylo zjištěno, že samičí myokard je k tomuto typu poškození významně odolnější.⁽¹⁰⁻¹²⁾ V naší experimentální studii jsme u spontánně hypertenzních potkanů pozorovali, že analogický pohlavní rozdíl platí i pro srdce hypertrofické; samice spontánně hypertenzních potkanů byly k ischemicko-reperfuznímu poškození odolnější než srdce samců.⁽¹³⁾ Nevřešena je dosud otázka, co je příčinou těchto rozdílů. I když úloha pohlavních hormonů není dosud zcela vyjasněna, zdá se, že estrogény hrají v pohlavních rozdílech v odolnosti k ischemicko-reperfuznímu poškození významnou roli. Vazba estrogenů na receptory (α a β) v srdci vede k ovlivnění genové exprese řady funkčních a strukturálních bílkovin (tzv. „genomic effect“). Kromě toho mají však estrogény i přímý vliv na aktivitu signálních kaskád, který se objevuje rychle a nezávisle na syntéze proteinů („non-genomic effect“). Jedním z mechanismů, které by se mohly ve zvýšené odolnosti samičího srdce uplatnit, je molekula oxidu dusnatého (NO). Bylo totiž prokázáno, že v samičím myokardu je významně vyšší exprese endoteliální NO syntázy (eNOS); blokátor tohoto enzymu (L-NAME) pohlavní rozdíly v ischemicko-reperfuzním poškození zrušil.^(20,21) Sun a spol.⁽²²⁾ navíc prokázali, že vyšší koncentrace eNOS v samičím srdci snižuje aktivitu vápníkových kanálů typu L, a tak zabraňuje přetížení buňky vápníkem, což je jedna z hlavních příčin ischemicko-reperfuzního poškození. Tento mechanismus však zřejmě nebude jedinou cestou, která se v protekci samičího myokardu uplatňuje. Zdá se, že svou roli zde hrají sarkolemální a mitochondriální kanály K_{ATP} ; jejich blokáda zvětšila rozsah poškození v samičím srdci.⁽²³⁾ Molekulární mechanismus pravděpodobně též zahrnuje inhibiční účinek estrogenů na kanál Na/Ca a snížený přísun sodíkových iontů NO-dependentním mechanismem.⁽²⁴⁾

Klinické studie naznačují, že významné pohlavní rozdíly existují i v adaptivní odpovědi srdečního svalu na patologickou zátěž, jakou představuje např. infarkt myokardu či tlakové a objemové přetížení. Liší se především rychlost změn, stupeň hypertrofie, geometrie srdečních komor a rozsah fibrotizace. Obecně lze říci, že ženský myokard se vypořádá se zátěží lépe než mužský; např. při srovnatelném stupni aortální stenózy je dobrá funkce levé komory zachována častěji u žen než u mužů.⁽²⁵⁾ Villari a spol.⁽²⁶⁾ popsali u mužů ve srovnání se ženami větší end-systolický i end-diastolický objem a současně nižší funkci levé komory, vyjádřenou hodnotou ejekční frakce při podobném gradientu na aortální chlopni (aortic valve area). Klinická pozorování potvrzují experimentální studie: u laboratorních potkanů se stenózou vzestupné aorty byl u samců ve srovnání se samicemi popsán časnější přechod do fáze srdečního selhání, projevujícího se jako dilatace a snížení systolické funkce levé komory.^(27,28) Analogické pohlavní rozdíly byly popsány též u spontánně hypertenzních potkanů: bylo zjištěno, že objem kardiomyocytů je významně větší u samců ve srovnání se samicemi; naznačuje to sníženou adaptační rezervu hypertrofického samčího myokardu.⁽²⁹⁾

Závěr

Naše klinické pozorování podle očekávání neprokázalo pohlavní rozdíly v úmrtnosti nemocných, protože současná anesteziologická a chirurgická technika je spojena s důkladnou peroperační ochranou myokardu, takže i pooperační průběh je u těchto pacientů bez závažnějších komplikací. Při relativně krátké době ischemie (průměrná doba svorky u obou skupin necelých 60 minut) a současně perioperační ochraně myokardu nedošlo k takovému poškození kontraktilní funkce myokardu, které by bylo klinicky významné. Vzhledem k tomu, že buňky převodního systému jsou velmi citlivé k ischemickému poškození, projevilo se perioperační poškození na dočasné poruše funkce právě tohoto systému.

Plně si uvědomujeme limity našeho sledování dané především malým počtem pacientů a retrospektivním přístupem, který významně omezil šíři sledovaných parametrů. Z dostupných údajů je však zřejmé, že mužské a ženské (popř. samčí a samičí) srdce se významně liší; rozdíly jsou tak závažné, že by se na ně mělo již dnes v klinické praxi pamatovat při volbě správných diagnostických a léčebných postupů.

Literatura

1. Schaper J, Schwarz F, Flameng W. Tolerance to ischemia in the human heart. *Recent Adv Stud Cardiac Struct Metab* 1976;12:513-7.
2. Beyersdorf F, Elert O, Satter P. Determination of maximal ischemic tolerance of the human heart by ultrastructural recording of preischemic degree of myocardial hypertrophy and degeneration. *Ann Thorac Surg* 1980;30:356-63.
3. Harmsen E, Schoemaker R, Yu J, Ruzicka M, Leenen FH. Sensitivity to ischemic ATP breakdown in different models of cardiac hypertrophy in rats. *J Hypertens* 1994;12:49-57.
4. Gaasch WH, Zile MR, Hoshino PK, Weinberg EO, Rhodes DR, Apstein CS. Tolerance of the hypertrophic heart to ischemia. *Studies in compensated*

- and failing dog hearts with pressure overload hypertrophy. *Circulation* 1990;81:1644–53.
5. Snoeckx LH, van der Vusse GJ, Coumans WA, Reneman RS. The effects of global ischemia and reperfusion on compensated hypertrophied rat hearts. *J Mol Cell Cardiol* 1990;22:1439–52.
 6. Yamamoto H, Yamamoto F, Goh K, Sasajima T. Reduced tolerance of global ischemia in the hypertrophied heart. Effect of coronary flow regulation during reperfusion on postischemic recovery. *Jpn J Thorac Cardiovasc Surg* 2001;49:287–95.
 7. Belichard P, Pruneau D, Rochette L. Influence of spontaneous hypertension and cardiac hypertrophy on the severity of ischemic arrhythmias in the rat. *Basic Res Cardiol* 1988;83:560–6.
 8. Snoeckx LH, van der Vusse GJ, Coumans WA, Willemsen PH, Reneman R. Differences in ischaemia tolerance between hypertrophied hearts of adult and aged spontaneously hypertensive rats. *Cardiovasc Res* 1993;27:24–81.
 9. Netuka I, Szarszoi O, Malý J, et al. Effect of perinatal hypoxia on cardiac tolerance to acute ischemia in adult male and female rats. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2006;33:714–9.
 10. Johnson MS, Moore RL, Brown DA. Sex differences in myocardial infarct size are abolished by sarcolemmal K_{ATP} channel blockade in rat. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2006;290:H2644–7.
 11. Ošťádal B. Pohlavní rozdíly a kardiovaskulární systém; experimentální aspekty. *Postgrad Med* 2008; *Mimořádná příloha*:6–13.
 12. Ošťádal B, Netuka I, Malý J, Bešík J, Ošťádalová I. Gender differences in cardiac ischemic injury and protection – experimental aspects. *Proc Soc Exp Biol Med* 2009; *v tisku*.
 13. Bešík J, Szarszoi O, Kuneš J, et al. Tolerance to acute ischemia in adult male and female spontaneously hypertensive rats. *Physiol Res* 2007;56:267–74.
 14. Erdogan HB, Kayalar N, Ardal H, et al. Risk factors for requirement of permanent pacemaker implantation after aortic valve replacement. *J Card Surg* 2006;21:211–5.
 15. Friehs I, Del Nido PJ. Increased susceptibility of hypertrophied hearts to ischemic injury. *Ann Thorac Surg* 2003;75:S678–84.
 16. Golden AL, Bright JM, Pohost GM, Pike MM. Ischemic dysfunction and impaired recovery in hypertensive hypertrophied hearts is associated with exaggerated intracellular sodium accumulation. *Am J Hypertens* 1994;7:745–54.
 17. Turek Z, Rakusan K. Lognormal distribution of intercapillary distance in normal and hypertrophic rat heart as estimated by the method of concentric circles: its effect on tissue oxygenation. *Pflugers Arch* 1981;391:17–21.
 18. Batra S, Rakusan K. Capillary network geometry during postnatal growth in rat hearts. *Am J Physiol* 1992;262:H635–40.
 19. Ashruf JF, Ince C, Bruining HA. Regional ischemia in hypertrophic Langendorff-perfused rat hearts. *Am J Physiol* 1999;277:H1532–9.
 20. Node K, Kitakaze M, Kosaka H, Minamino T, Funaya H, Hori M. Amelioration of ischemia and reperfusion-induced myocardial injury by 17 β -estradiol: role of nitric oxide and calcium activated potassium channels. *Circulation* 1997;96:1953–63.
 21. Wang M, Crisostomo P, Wairiuko GM, Meldrum DR. Estrogen receptor- α mediates acute myocardial protection in females. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2006;290:H2204–9.
 22. Sun J, Picht E, Ginsburg KS, Bers DM, Steenbergen C, Murphy E. Hypercontractile female hearts exhibit increased S-nitrosylation of the L-type Ca^{2+} channel $\alpha 1$ subunit and reduced ischemia/reperfusion injury. *Circ Res* 2006;98:403–11.
 23. Lee TM, Su SF, Tsai CC, Lee YT, Tsai CH. Cardioprotective effects of 17 beta estradiol produced by activation of mitochondrial ATP-sensitive K^{+} channels in canine hearts. *J Mol Cell Cardiol* 2000;32:1147–58.
 24. Imahashi K, London RE, Steenbergen C, Murphy E. Male/female differences in intracellular Na^{+} regulation during ischemia/reperfusion in mouse heart. *J Mol Cell Cardiol* 2004;37:747–53.
 25. Buttrick P, Scheuer J. Sex-associated differences in left ventricular function in aortic stenosis of the elderly. *Circulation* 1992;86:1336–8.
 26. Villari B, Campbell SE, Schneider J, Vassalli G, Chiariello M, Hess OM. Sex-dependent differences in left ventricular function and structure in chronic pressure overload. *Eur Heart J* 1995;16:1410–9.
 27. Douglas PS, Katz SE, Weinberg EO, Chen MH, Bishop SP, Lorell BH. Hypertrophic remodeling: gender differences in the early response to left ventricular pressure overload. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:1118–25.
 28. Weinberg EO, Thienelt CD, Katz SE, et al. Gender differences in molecular remodeling in pressure overload hypertrophy. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:264–73.
 29. Tamura T, Said S, Gerdes AM. Gender-related differences in myocyte remodeling in progression to heart failure. *Hypertension* 1999;33:676–80.

Došlo do redakce 21. 1. 2009

Přijato k otištění 20. 4. 2009