

Nadciśnienie tętnicze u kobiet

Kalina Kawecka-Jaszcz, Danuta Czarnecka i Aneta Pośnik-Urbańska

I Klinika Kardiologii i Nadciśnienia Tętniczego
Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie

Nadciśnienie tętnicze u kobiet jako problem epidemiologiczny i kliniczny

Nadciśnienie tętnicze stanowi jeden z najważniejszych problemów współczesnej medycyny, ze względu na rozpowszechnienie i następstwa, które powoduje w układzie sercowo-naczyniowym. Choroby układu krążenia są nie tylko najczęstszą przyczyną zgonów kobiet w Polsce (55% vs. 43% zgonów mężczyzn), ale wciąż obserwuje się wzrost częstości ich występowania, co jedynie częściowo jest uzasadnione starzeniem się społeczeństwa.

U kobiet należy zwrócić szczególną uwagę na występowanie czynników ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego, takich jak: nadciśnienie tętnicze, dyslipidemia, otyłość, cukrzyca, które bezpośrednio zwiększają występowanie powikłań sercowo-naczyniowych, z udarem mózgu i zawałem serca na czele. W dużych przekrojowych badaniach epidemiologicznych (Pol-MONICA, NATPOL, WOBASZ), opartych na reprezentatywnej próbie mieszkańców Polski, wskazuje się na rzadsze lub podobne jak u mężczyzn rozpowszechnienie nadciśnienia tętniczego u kobiet. Wyraźnie mniejszą częstość występowania nadciśnienia stwierdza się u młodych kobiet w porównaniu z mężczyznami; w średnim wieku nadciśnienie tętnicze występuje z podobną częstością u osób obojga płci, a nieco częstsze jest u kobiet powyżej 60.–65. roku życia [1–3]. Wyjątek stanowi badanie NATPOL PLUS (2002 r.), w którym stwierdzono podobne odsetki nadciśnienia u mężczyzn i kobiet, oraz analiza podgrupy z badania Pol-MONICA (1987–1988), obejmująca małą grupę

osób między 45. a 64. rokiem życia (średni wiek osób w tej analizie wyniósł 53,4–54,5 roku), w której wskazywano na większą częstość nadciśnienia tętniczego u kobiet zarówno na wsi (43% vs. 36%), jak i w mieście (40% vs. 37%). Próba ta dotyczyła jednak aż 43% kobiet w okresie pomenopauzalnym, co mogło wpływać na uzyskanie wyników odbiegających od innych danych pochodzących z analiz przekrojowych w polskiej populacji [4]. Podobną częstość nadciśnienia obserwowano w czeskich badaniach — w okresie ostatnich 15 lat w reprezentatywnej grupie (25–64 lata) wyniosła ona u mężczyzn 45,6–51,9%, a u kobiet 33–42,5% [5] oraz w badaniach łotewskich, w których rozpowszechnienie nadciśnienia w populacji oceniono średnio na 41–43% u mężczyzn oraz 39% u kobiet (wybrana losowo grupa > 45. rż.) [6].

Aktualnie średnia długość życia w Polsce jest wyższa dla kobiet niż dla mężczyzn. Raporty demograficzne ukazują feminizację wieku podeszłego, a w prognozach epidemiologicznych przewidziano nasilenie się tego zjawiska w Polsce w najbliższych latach. Wobec tych danych rozpowszechnienie nadciśnienia tętniczego u kobiet w Polsce istotnie wzrośnie, co będzie skutkowało zwiększoną zachorowalnością z powodu schorzeń układu sercowo-naczyniowego.

Definicja i klasyfikacja nadciśnienia tętniczego

Nadciśnienie tętnicze rozpoznaje się, gdy wartości ciśnienia w trakcie 2 wizyt (średnia z co najmniej 2 pomiarów podczas 1 wizyty) są wyższe lub równe 140 mm Hg dla ciśnienia skurczowego i/lub 90 mm Hg dla ciśnienia rozkurczowego. Chociaż nadciśnienie „białego fartucha” nie występuje częściej u kobiet niż u mężczyzn, jednak należy pamiętać, że u kobiet częściej obserwuje się efekt gabineutowy „białego fartucha” związany z większą reaktywnością naczyń [7].

Adres do korespondencji:
Prof. dr hab. med. Kalina Kawecka-Jaszcz
I Klinika Kardiologii i Nadciśnienia Tętniczego CMUJ
ul. Kopernika 17, 31–501 Kraków
tel. (0 12) 424 73 00; faks (0 12) 424 73 20
e-mail: mckaweck@cyf-kr.edu.pl

Największe zainteresowanie dotyczy obecnie oceny wartości ciśnienia tętniczego w przedziale 120–139 mm Hg/80–89 mm Hg, określanych w klasyfikacji amerykańskiej JNC VII jako stan przednadcisnieniowy. W badaniach *Framingham Heart Study* wykazano, że te wartości ciśnienia wpływają na wzrost ryzyka sercowo-naczyniowego zarówno u kobiet, jak i u mężczyzn [8]. W klasyfikacji ciśnienia tętniczego Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego oraz Europejskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (ESC, *European Society of Cardiology*; ESH, *European Society of Hypertension*) i wzorowanym na niej stanowisku Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego, za optymalne ciśnienie uznaje się wartości poniżej 120/80 mm Hg, za prawidłowe — 120–129 mm Hg/80–84 mm Hg, a za wysokie prawidłowe — 130–139 mm Hg/85–89 mm Hg. Łagodne nadciśnienie (I stopień) obejmuje zakres wartości 140–159/90–99 mm Hg, umiarkowane (II stopień) — 160–179/100–109 mm Hg, a ciężkie (III stopień) większe lub równe 180/110 mm Hg.

Nadciśnienie tętnicze u kobiet w okresie przedmenopauzalnym

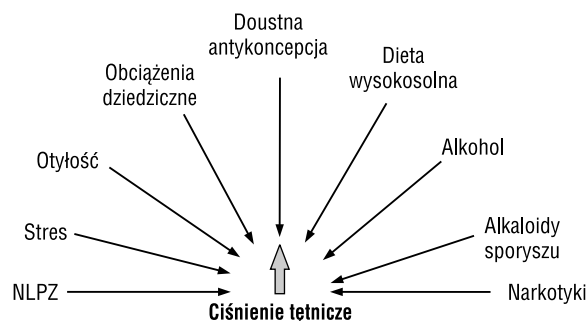
Niektóre aspekty patofizjologiczne pierwotnego nadciśnienia tętniczego, zagrożenia, które ono stwarza, jak i leczenie różnią się między płciami. Pojedyncze przyczyny nadciśnienia występują tylko u kobiet, na przykład nadciśnienie wywołane ciążą lub w przebiegu stosowania środków antykoncepcyjnych. Natomiast podstawowe różnice wynikają z innego profilu hormonalnego kobiet przed menopauzą. Kobiety w tym okresie są chronione przez estrogeny, które przeciwdziałają negatywnemu wpływowi androgenów. Naturalne estrogeny wykazują wpływ wazodylatacyjny, między innymi przez wzrost aktywności receptora ER β , korzystnie modulują funkcję śródbłonna, zwiększają syntezę prostacykliny, aktywność syntazy tlenku azotu i uwalnianie tlenku azotu oraz powodują spadek produkcji endoteliny. Estrogeny wpływają na układ renina–angiotensyna–aldosteron (RAA, *renin–angiotensin–aldosterone*), powodując wzrost syntezy angiotensynogenu, zmniejszenie aktywności enzymu przekształcającego angiotensynę, wzrost stężenia reniny, spadek ekspresji receptorów AT1 oraz zmniejszoną odpowiedź nadnerczy na stymulację angiotensyną II. Estrogeny poprawiają również profil lipidowy, podwyższając stężenie cholesterolu frakcji HDL, obniżenie cholesterolu frakcji LDL oraz lipoprotein (a) [9].

Niezależnie od różnic hormonalnych istnieją jednak odmienności hemodynamiczne. Ich podsta-

wami są niższy wzrost kobiet i mniejsza długość układu tętnic oraz szybsza akcja serca. Te cechy powodują u młodych kobiet niższe ciśnienie skurczowe (mierzone na tętnicy ramiennej) i zmniejszenie wartości ciśnienia tętna w porównaniu z mężczyznami. Kobiety z nadciśnieniem przed 45. rokiem życia cechują się niższym oporem obwodowym, większym rzutem minutowym i wskaźnikiem sercowym oraz objętością krwi krążącej [10]. Ogólnie ocenia się, że kobiety przed menopauzą są „hemodynamicznie” młodsze od męskich rówieśników. Po menopauzie spadek wytwarzania estrogenów, zwłaszcza estradiolu, i narastająca wraz z wiekiem sztywność tętnic odpowiadają za większy wzrost ciśnienia skurczowego i ciśnienia tętna u kobiet. W wyniku tych zmian narasta częstość nadciśnienia, zwłaszcza izolowanego skurczowego. Na opisane różnice hormonalne i hemodynamiczne zwraca się uwagę, tłumacząc gwałtowny wzrost występowania epizodów sercowo-naczyniowych u kobiet po menopauzie w porównaniu z mężczyznami w tym samym wieku [11].

U młodych kobiet wykazano [12] nieco większą w porównaniu z mężczyznami aktywność układu przywspółczulnego, a mniejszą — współczulnego. Układ parasympatyczny działa protekcyjnie na układ krążenia, natomiast w miarę wzrostu aktywności układu sympatycznego zwiększają się opory obwodowe, częstość akcji serca i występowanie zaburzeń metabolicznych.

Zgodnie z uwarunkowaniami fizjologicznymi nadciśnienie u młodych kobiet ma łagodniejszy charakter niż u mężczyzn w młodym wieku, a narządowe następstwa nadciśnienia rzadziej występują u pacjentek. Łagodniejszy przebieg nadciśnienia u kobiet może być jednak przyspieszony przez inne czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego (otyłość, palenie tytoniu, stosowane leki lub czynniki środowiskowe) (ryc. 1).



Rycina 1. Czynniki sprzyjające rozwojowi nadciśnienia tętniczego u kobiet przed menopauzą [10]; NLPZ — niesteroidowe leki przeciwzapalne

Otyłość

W ostatnich latach obserwuje się wzrost częstości otyłości zarówno u kobiet, jak i u mężczyzn na całym świecie. Jednak wraz z wiekiem otyłość częściej występuje u kobiet i częściej ma też szczególnie obciążający, trzewny charakter. Otyłość zwiększa 3–4-krotnie częstość nadciśnienia tętniczego; uważa się, że odpowiada za około 30% przypadków nadciśnienia w populacji. Według danych z badania NATPOL PLUS aż 48% kobiet w Polsce ma nadwagę lub otyłość. Z kolei w badaniu WOBASZ otyłość brzuszną stwierdzono u 40,4% kobiet w Polsce. U podstaw wzrostu wartości ciśnienia leży insulinooporność z hiperinsulinemią oraz zwiększenie aktywności zarówno układu adrenergicznego, jak i układu RAA. W konsekwencji dochodzi do wzrostu objętości wewnątrznaczyniowej, pojemności minutowej, całkowitego oporu obwodowego i wartości ciśnienia. W badaniu *Nurses Health Study*, w 16-letniej obserwacji 82 473 kobiet w wieku 30–55 lat wskaźnik masy ciała (BMI, *body mass index*) silnie korelował z ryzykiem rozwoju nadciśnienia; wzrost BMI o 1 kg/m² zwiększał to zagrożenie o 12% w porównaniu z kobietami z BMI poniżej 20 kg/m²; u kobiet z BMI większym lub równym 31 kg/m² ryzyko nadciśnienia było 6,31-krotnie większe [13]. Zależność między masą ciała a wartościami ciśnienia występuje również u starszych kobiet. Gryglewska i wsp. [14] stwierdzili korelacje między wskaźnikami BMI i zawartością tkanki tłuszczowej a ciśnieniem u kobiet po 70. roku życia, przy braku tej zależności w analogicznej pod względem wieku grupie mężczyzn.

Palenie tytoniu

Szybko zwiększająca się liczba młodych kobiet palących tytoń oraz fakt, że u kobiet palenie tytoniu zwiększa ryzyko sercowo-naczyniowe w większym stopniu niż u mężczyzn, mogą niwelować różnice płci w zagrożeniu powikłaniami nadciśnienia tętniczego. W 12-letniej obserwacji 11 478 kobiet i 13 191 mężczyzn w Danii ryzyko zawału było o 57% większe u kobiet niż u mężczyzn. Zagrożenie zgonem wieńcowym i zawałem serca w trwającym 27 lat *Reykjavik Study* było większe u palących kobiet niż u niepalących 2–5-krotnie, zależnie od liczby wypalanych papierosów. Już palenie do 4 papierosów dziennie przez kobietę istotnie zwiększa ryzyko zawału serca, a wypalanie większej liczby papierosów może przyspieszyć wystąpienie ostrego zespołu wieńcowego nawet o 20 lat [15]. Wyniki badania *Tecumseh* wykazały, że palenie tytoniu wiązało się ze znacznie wyższym stężeniem cholesterolu całkowitego i niższym cholesterolu frakcji HDL,

a wyższym wskaźnikiem masy lewej komory u palących młodych kobiet w porównaniu z kobietami niepalącymi. Różnice te były wyraźniejsze u kobiet niż u mężczyzn [16]. Wzrost wartości ciśnienia zarówno skurczowego, jak i rozkurczowego po wypaleniu papierosa jest spowodowany zwiększonym uwalnianiem noradrenaliny; do godziny po jego wypaleniu wartości ciśnienia wracają do parametrów wyjściowych. Niemniej u osób z nadciśnieniem tętniczym — zarówno leczonych, jak i niepoddawanych terapii — stwierdzano wyższe wartości ciśnienia w całodobowej rejestracji u palących tytoń niż u niepalących. Z nowszych badań wiadomo, że bardziej rośnie wartość ciśnienia centralnego niż obwodowego. Palenie tytoniu szczególnie zwiększa ryzyko wystąpienia nadciśnienia tętniczego u kobiet w średnim wieku (> 35. rż.), otyłych i stosujących środki antykoncepcyjne [17]. Niepokojąca także jest wzrastająca liczba palących młodych kobiet w Polsce (wg WOBASZ 25% populacji) [18].

Spożycie alkoholu etylowego

Spośród modyfikowanych czynników ryzyka nadciśnienia tętniczego nadmierne spożycie alkoholu etylowego jest najlepiej udokumentowanym czynnikiem wpływającym na wartość ciśnienia. Dzięki ograniczeniu spożycia alkoholu można obniżyć wartość ciśnienia o 2–8 mm Hg. W związku z istniejącą zależnością między nadmiernym spożyciem alkoholu a zwiększoną częstością nadciśnienia wraz z jego następstwami, między innymi udarami mózgu, obecnie zaleca się kobietom z nadciśnieniem ograniczenie spożycia alkoholu do 10–20 g etanolu na dobę. Regularne, nadmierne spożywanie alkoholu jest ważną i odwracalną przyczyną nadciśnienia, która może również powodować oporność na leczenie przeciwnadciśnieniowe.

Spożycie soli

Spośród czynników dietetycznych wpływających na nadciśnienie zasadnicze znaczenie ma duże spożycie soli. Podkreśla się większą sodowrażliwość kobiet niż mężczyzn. Rośnie ona w okresie menopauzy w związku ze zmniejszeniem stężenia hormonów. Ograniczenie spożycia soli u kobiet jest korzystniejsze niż u mężczyzn [19, 20].

Środki antykoncepcyjne

Coraz powszechniej stosowane obecnie hormonalne środki antykoncepcyjne również mogą zwiększać wartość ciśnienia tętniczego, dlatego decyzja o ich stosowaniu, zwłaszcza u kobiet chorujących na nadciśnienie, powinna być poprzedzona analizą

ewentualnych przeciwwskazań, zaś potencjalne działania niepożądane należy skrupulatnie monitorować [21]. Nowoczesne doustne środki antykoncepcyjne, zawierające mniejsze dawki hormonów, wywierają niewielki efekt presyjny, ale ich długotrwałe stosowanie może w wielu przypadkach prowadzić do nadciśnienia, głównie w mechanizmie stymulacji układu RAA oraz nasilenia hiperinsulinemii z wtórną hiperwolemią. Na wzrost wartości ciśnienia tętniczego wpływa zarówno stężenie estrogenu, jak i progesteronu, ale przede wszystkim zależy on od etynyloestradiolu. Redukcja dawki tego hormonu zmniejsza ryzyko nadciśnienia. U kobiet, u których doszło do wzrostu ciśnienia tętniczego pod wpływem stosowania doustnych środków antykoncepcyjnych, zaleca się preparaty progestagenowe, a jeśli mimo to nadal utrzymują się podwyższone wartości ciśnienia tętniczego, należy stosować inne metody zapobiegania ciąży.

Czynnikiem zwiększającym ryzyko sercowo-naczyniowe u kobiet jest też stosowanie niektórych leków, między innymi zawierających alkaloidy sporyszu (nadużywane w leczeniu migren), środków hamujących łąknienie, a przede wszystkim niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NSAID, *non-steroidal anti-inflammatory drugs*). Powodują one wzrost ciśnienia tętniczego, prawdopodobnie w wyniku hamowania produkcji prostaglandyn, zwłaszcza w obrębie nerek. U osób leczonych inhibitorami konwertazy angiotensyny (ACE, *angiotensin converting enzyme*) skutek interakcji mogą one zmniejszać również efekt hipotensyjny [10]. Badania przeprowadzone w ponad 80-tysięcznej grupie kobiet w wieku 31–50 lat, które uczestniczyły w próbie populacyjnej *Nurses Health Study II*, pozwoliły ocenić wpływ kwasu acetylosalicylowego w większych dawkach, innych NSAID oraz acetaaminofenu na wartość ciśnienia tętniczego. Regularne stosowanie leków z tych grup deklarowało aż 72,5% badanych. Względne ryzyko rozwoju nadciśnienia u kobiet, które przyjmowały NSAID (z wyłączeniem kwasu acetylosalicylowego) częściej niż 22 dawki/miesiąc, było prawie 2-krotnie wyższe niż u osób niestosujących tych leków. Podobne dane uzyskano w grupie starszych kobiet, w wieku 51–77 lat [22]. W badaniach klinicznych udokumentowano średni wzrost wartości ciśnienia u osób leczonych NSAID na poziomie około 5 mm Hg. Trzeba jednak uwzględnić fakt, że korelacja między wartością ciśnienia tętniczego a ryzykiem sercowo-naczyniowym jest zależnością ciągłą i, jak wykazano w dużych badaniach prospektywnych, obniżenie ciśnienia o 5–6 mm Hg może się wiązać z redukcją ryzyka udaru mózgu nawet o 42%, a zawału serca — o 14%.

Wzrost wartości ciśnienia szczególnie dotyczy osób z wcześniej rozpoznany nadciśnieniem tętniczym, leczonych hipotensyjnie, pacjentów z upośledzoną funkcją nerek i chorych w starszym wieku. U tych osób niewielkie wahania wolemii, spowodowane retencją sodu pod wpływem NSAID, mogą wywoływać istotne konsekwencje hemodynamiczne, łącznie ze znacznym wzrostem ciśnienia.

Nadciśnienie tętnicze u młodych kobiet rzadko ma charakter wtórny. Tym niemniej niektóre jego formy w tej grupie wiekowej występują częściej niż u dzieci i osób starszych. Należą do nich: nadciśnienie naczyniowo-nerkowe (dysplazja włókniasto-mięśniowa), choroba Takayashu, guzy produkujące reninę, zespół Cushinga oraz pierwotny hiperaldosteronizm.

Nadciśnienie tętnicze u kobiet po menopauzie

U kobiet po menopauzie obserwuje się zwiększone ryzyko nadciśnienia tętniczego i jego powikłań, jednak odmiennych danych dostarczają badania długofalowe niż próby przekrojowe. Pierwsze sugerują, że menopauza nie wiąże się ze wzrostem ciśnienia tętniczego ani z większą częstością występowania nadciśnienia [23, 24]. Natomiast wyniki badań przekrojowych wskazują na większe rozpowszechnienie nadciśnienia tętniczego u kobiet po menopauzie [25, 26]. Według Staessena i wsp. [25] menopauza odpowiada za przyrost wartości ciśnienia tętniczego wraz z wiekiem o około 0,5 mm Hg rocznie, a wartości ciśnienia skurczowego i rozkurczowego są wyższe u kobiet po menopauzie odpowiednio o 11 mm Hg i 6 mm Hg. Po uwzględnieniu w analizie wieloczynnikowej wpływu wieku i BMI częstość występowania nadciśnienia po menopauzie jest aż 2-krotnie wyższa. Także w badaniu POLMONICA stwierdzano wyższe wartości ciśnienia skurczowego i rozkurczowego po menopauzie w porównaniu z okresem przed menopauzą, odpowiednio o: 5,9 mm Hg i 1,6 mm Hg. Największy wzrost ciśnienia u kobiet obserwuje się po 62. roku życia, co sugeruje udział innych czynników poza estrogenami w etiopatogenezie nadciśnienia u kobiet w okresie pomenopauzalnym. Uważa się, że w pierwszej kolejności za wyższe wartości ciśnienia tętniczego u kobiet po menopauzie, a w konsekwencji za zwiększone ryzyko sercowo-naczyniowe, odpowiada niższe stężenie estrogenów [27]. Niedobór tych hormonów prowadzi do zaburzenia równowagi między czynnikami wazodylatacyjnymi a wazokonstrykcyjnymi na korzyść tych ostatnich, co powoduje między innymi wzrost oporu naczyniowego.

Ponadto w etiopatogenezie nadciśnienia tętniczego po menopauzie mogą odgrywać rolę zaburzenia różnych układów neurohormonalnych, a wśród nich aktywacja układu RAA i adrenergicznego oraz wzrost stężenia endoteliny. Istotnym elementem w patofizjologii nadciśnienia tętniczego jest pobudzenie współczulnego układu nerwowego. W młodym wieku aktywność układu współczulnego jest znamienne wyższa u mężczyzn niż u kobiet. Wraz z wiekiem aktywność tego układu wzrasta, jednak bardziej u kobiet. W konsekwencji aktywność układu sympatycznego, oceniana metodą mikroneurografii, u kobiet powyżej 55. roku życia jest istotnie większa niż u o mężczyzn w tym samym wieku [12]. Klinicznie użytecznym wskaźnikiem aktywności układu sympatycznego jest osoczowe stężenie noradrenaliny. Według Villecco i wsp. [28] kobiety z nadciśnieniem tętniczym odpowiadają na bodźce fizjologiczne znacząco wyższą sekrecją noradrenaliny niż pacjentki z prawidłowymi wartościami ciśnienia. Natomiast największym wzrostem stężenia noradrenaliny w stosunku do wartości wyjściowych charakteryzują się kobiety w okresie pomenopauzalnym.

Zarówno menopauza, jak i ciśnienie tętnicze podlegają wpływom różnych czynników, takich jak: masa ciała, palenie tytoniu czy status społeczno-ekonomiczny. U kobiet w okresie pomenopauzalnym zwraca uwagę częstsze występowanie czynników ryzyka chorób układu krążenia: dyslipidemii, otyłości i cukrzycy typu 2. Uważa się, że ogniwem łączącym te zaburzenia i dysfunkcję układu autonomicznego jest nie tylko insulinooporność i hiperinsulinemia, ale także hiperleptynemia i hipoadiponektynemia [29]. Podsumowując, w etiopatogenezie nadciśnienia tętniczego po menopauzie kluczową rolę odgrywają zaburzenia układów neurohormonalnych. Spośród nich istotne znaczenie ma dysfunkcja autonomicznego układu nerwowego.

Dysfunkcje neuroendokrynne ściśle wiążą się z zaburzeniami metabolicznymi, wspólnie przyczyniając się do rozwoju nadciśnienia tętniczego i jego powikłań. Istotnymi czynnikami wiążącymi nadmierną aktywność współczulną z występowaniem nadciśnienia tętniczego wydają się być leptyna [30, 31] i adiponektyna [32]. Wyjaśnienie zależności między dysfunkcją autonomicznego układu nerwowego a stężeniem tych markerów pozwoli dokładniej ocenić etiopatogenezę nadciśnienia tętniczego u kobiet po menopauzie.

W zakresie uwarunkowań genetycznych nadciśnienia rola genów kandydatów jest określona. Opisuje się różnice w niektórych polimorfizmach między płciami, chociaż brakuje dużych badań w tym zakresie.

Wang i wsp. [33] stwierdzili tylko u kobiet po menopauzie lub stosujących doustne środki antykoncepcyjne istotny wpływ polimorfizmu w obrębie genu alfa i beta adducyny na występowanie nadciśnienia.

Hormonalna terapia zastępcza w świetle badań nad chorobami układu krążenia

W związku z patogenezą nadciśnienia tętniczego w okresie około- i pomenopauzalnym od ponad 20 lat trwają badania nad wpływem hormonalnej terapii zastępczej (HRT, *hormonal replacement therapy*) na układ sercowo-naczyniowy.

Większość dotychczasowych badań oceniających wpływ HRT na ciśnienie tętnicze dotyczyła zdrowych kobiet. W największym dotychczasowym badaniu PEPI (*Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions Trial*) oceniano czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego, w tym ciśnienie tętnicze. Po 3 latach obserwacji nie wykazano różnic w wartościach ciśnienia skurczowego czy rozkurczowego w żadnej z grup otrzymujących HRT w porównaniu z placebo [34]. Udokumentowano [35, 36], że stosowanie doustnie skoniugowanych estrogenów lub podawanie przezskórne estradiolu, również w skojarzeniu z progestagenem, u kobiet z prawidłowymi wartościami ciśnienia tętniczego po menopauzie nie wpływa na ciśnienie lub obniża jego parametry.

Wyniki doniesień dotyczących stosowania HRT u kobiet z nadciśnieniem są zróżnicowane. Pfeffer i wsp. [37] stwierdzili brak wpływu doustnych preparatów estrogenowych na wartość oraz zmienność ciśnienia, w przeciwieństwie do Manhema i wsp. [38], którzy odnotowali łagodny wpływ hipotensyjny przezskórne estradiolu. Niektórzy autorzy zanotowali jednak wzrost wartości ciśnienia po zastosowaniu HRT. Wprawdzie Kornhauser i wsp. [39] nie obserwowali zmian ciśnienia u kobiet zarówno otrzymujących estrogeny, jak i poddanych terapii skojarzonej, to spadek jego wartości odnotowany w grupie placebo sugeruje, zdaniem autorów, presyjne działanie HRT. Akkad i wsp. [40] wykazali wzrost ciśnienia u kobiet z nadciśnieniem po zastosowaniu doustnej i przezskórnej HRT.

W badaniu własnym kobiet z łagodnym lub umiarkowanym leczonym nadciśnieniem w grupie otrzymującej HRT po 3 miesiącach obserwowano tendencję do obniżania wartości ciśnienia skurczowego i rozkurczowego, a po roku — powrót do parametrów wyjściowych [41]. Uzyskane wyniki są zgodne z obserwacjami Modeny i wsp. [42], którzy stwierdzili brak wpływu przezskórnej HRT na ciśnienie tętnicze. W prospektywnym badaniu Szekacsa i wsp. [43] obserwowali w grupie otrzymującej

HRT niższe wartości ciśnienia tętniczego i mniejszą zmienność ciśnienia w ciągu dnia.

Podsumowując, w dotychczasowych badaniach nie wykazano zaostrzeń w przebiegu nadciśnienia tętniczego u kobiet w okresie pomenopauzalnym stosujących HRT.

Zgodnie z obowiązującymi wytycznymi nie należy jednak zalecać HRT pacjentkom ze schorzeniami układu sercowo-naczyniowego lub należących do grup dużego ryzyka wystąpienia tych chorób [17].

Powikłania narządowe nadciśnienia

Nadciśnienie tętnicze jest przyczyną zmian strukturalnych i narządowych w układzie sercowo-naczyniowym. Najważniejsze powikłania dotyczą serca i mózgu, a należą do nich: przerost lewej komory, niewydolność serca, choroba wieńcowa, zawał serca oraz udar mózgu. Przerost lewej komory stwierdza się u około 20–50% chorych z nadciśnieniem. U kobiet występuje niższy wskaźnik masy lewej komory, a wyższa frakcja wyrzutowa lewej komory i kurczliwość mięśnia sercowego niż u mężczyzn. Różnice te obserwuje się tylko w okresie przedmenopauzalnym, co sugeruje, że estrogeny działają inotropowo dodatnio bądź intensyfikują takie oddziaływanie innych hormonów [44].

W badaniach prowadzonych we Francji [45], którymi objęto 77 000 mężczyzn i 48 500 kobiet z nadciśnieniem tętniczym nieleczonym farmakologicznie, występowanie powikłań sercowo-naczyniowych u kobiet wykazywało zależność liniową od nadciśnienia, natomiast u mężczyzn miało charakter krzywej U. Na podstawie największych metaanaliz obejmujących prospektywne badania — Lewingtona i wsp. [46] (1 mln osób) oraz McMahona i wsp. [47] (420 000 osób) stwierdzono, że wzrost wartości zarówno ciśnienia skurczowego, jak i rozkurczowego wiąże się wprost proporcjonalnie ze zwiększeniem ryzyka sercowo-naczyniowego już od 115/75 mm Hg. W metaanalizie MacMahona i wsp. wykazano, że wyższe o 5 mm Hg rozkurczowe ciśnienie tętnicze zwiększa ryzyko wystąpienia udaru mózgu o 34%, a choroby niedokrwiennej serca o 21%. W metaanalizie Lewingtona i wsp. oszacowano, że wzrost skurczowego ciśnienia tętniczego o 20 mm Hg lub rozkurczowego o 10 mm Hg zwiększa ponad 2-krotnie ryzyko zgonu z powodu udaru mózgu oraz podobnie zagrożenie zgonem z powodu choroby niedokrwiennej serca i innych przyczyn naczyniowych.

Choroba niedokrwiennej serca pozostaje najczęstszą przyczyną zgonów u kobiet. W największym dotychczas europejskim badaniu kardiolo-

gicznym *Euro Heart Survey of Angina* udokumentowano częstsze występowanie nadciśnienia u kobiet ze stabilną dławicą piersiową niż u mężczyzn [48]. Kolejne istotne powikłanie nadciśnienia, czyli niewydolność serca, jest najbardziej rozpowszechnione u osób w starszym wieku, a u kobiet jego najczęstszą postacią jest niewydolność rozkurczowa [49]. Częstość nadciśnienia tętniczego, która wyraźnie zwiększa się u kobiet po menopauzie, ściśle koreluje z częstością udarów mózgu [50].

Leczenie nadciśnienia tętniczego u kobiet

Rozważając odrębności leczenia nadciśnienia tętniczego u kobiet, należy wyraźnie podkreślić, że w obecnie obowiązujących wytycznych płeć pacjenta nie jest czynnikiem decydującym o zasadach postępowania. Podstawą wytycznych ESH oraz ESC, dotyczących rozpoczęcia farmakoterapii u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, są bowiem dwa kryteria: ocena globalnego ryzyka sercowo-naczyniowego oraz analiza wartości ciśnienia tętniczego. Należy zaznaczyć, że zgodnie z obowiązującymi wytycznymi w grupie pacjentów z wysokim lub bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym należy natychmiast włączyć farmakoterapię, bez względu na wartości ciśnienia tętniczego, a więc także w grupie osób z ciśnieniem wysokim prawidłowym (130–139/85–89 mm Hg). Małe ryzyko upoważnia do wdrożenia postępowania niefarmakologicznego (modyfikacja stylu życia) przez 12 miesięcy, następnie, wobec braku jego skuteczności, do włączenia farmakoterapii. U osób ze średnim ryzykiem decyzję o leczeniu przeciwnadciśnieniowym może poprzedzać 3-miesięczne oczekiwanie na hipotensyjną skuteczność modyfikacji stylu życia.

Mniejsze ryzyko sercowo-naczyniowe i łagodniejsze nadciśnienie u młodych kobiet nie zmienia celów leczenia. Różnice polegają jedynie na szybkości wdrażania farmakoterapii, którą u kobiet bez innych czynników ryzyka, powikłań narządowych i chorób towarzyszących można rozpocząć nieco później niż u mężczyzn. Opisywane mniejsze korzyści z leczenia u kobiet wiążą się z mniejszym ryzykiem sercowo-naczyniowym w chwili rozpoczęcia terapii. Natomiast oceniane w wartościach bezwzględnych korzyści z leczenia są porównywalne z uzyskiwanymi w przypadku mężczyzn [51, 52].

Zasadniczym celem leczenia nadciśnienia tętniczego jest redukcja śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych. Oprócz pierwszoplanowego działania, jakim jest dążenie do obniżenia ciśnienia tętniczego, istotne jest także zwalczanie

Tabela 1. Dodatkowe czynniki, które powinno się uwzględnić, wybierając lek hipotensyjny u młodych kobiet [10]

| Grupa leków | Uwagi |
|---|--|
| Diuretyki | Korzystne, jeśli stosowane w małych dawkach |
| Beta-blokery | Przy długoletnim stosowaniu zwiększają ryzyko rozwoju cukrzycy |
| Inhibitory konwertazy angiotensyny | Ryzyko u kobiet niestosujących antykoncepcji (możliwość wad rozwojowych płodu) |
| Blokery receptora AT ₁ dla angiotensyny II | Ryzyko u kobiet niestosujących antykoncepcji (możliwość wad rozwojowych płodu) |
| Antagoniści wapnia | Brak przeciwwskazań |

współistniejących czynników ryzyka. Postępowanie niefarmakologiczne wdrażane bezpośrednio po rozpoznaniu, poza eliminacją czynników ryzyka, powinno uwzględniać zwiększenie aktywności fizycznej. Zgodnie z aktualnie obowiązującymi wytycznymi wyboru preparatu przeciwnadciśnieniowego dokonuje się spośród 5 klas leków — diuretyków, beta-blokerów, inhibitorów ACE, antagonistów wapnia i antagonistów receptora dla angiotensyny II — i powinien on uwzględniać pewne cechy indywidualne pacjenta oraz dodatkowe czynniki podane w tabeli 1.

Preferuje się leki działające przez całą dobę, obojętne metabolicznie i korzystnie wpływające na jakość życia. Grupa badaczy INDANA przeprowadziła analizę leczenia ponad 20 000 kobiet uczestniczących w programach badawczych, w której wykazano dużą bezwzględną korzyść z terapii kobiet w starszym wieku (> 55. rż.). Lekami z wyboru u kobiet po menopauzie z nadciśnieniem tętniczym i osteoporozą często były dotąd diuretyki tiazydowe. Jest to jedyna grupa preparatów, w przypadku której udowodniono ochronny wpływ na kości. Nie są to jednak leki obojętne metabolicznie, co obniża ich wartość w leczeniu nadciśnienia u kobiet z „menopauzalnym zespołem metabolicznym”. W pojedynczych badaniach wskazuje się na większą skuteczność przeciwnadciśnieniową niektórych antagonistów wapnia u kobiet, jednak bez różnic w śmiertelności sercowo-naczyniowej ani ogólnej. U pacjentów z izolowanym nadciśnieniem skurczowym w pierwszej kolejności zaleca się stosowanie długodziałających dihidropirydynowych antagonistów wapnia.

Leki beta-adrenolityczne, ze względu na mniejszą wrażliwość receptorów, mogą słabiej działać u starszych kobiet. Osłabienie efektu hipotensyjnego tej grupy leków (zwłaszcza propranololu) obserwowano także u osób palących tytoń. Jednocześnie u młodych, regularnie miesiączkujących kobiet występuje wyraźniejszy spadek częstości

akcji serca i ciśnienia tętniczego w odpowiedzi na beta-blokery w porównaniu z mężczyznami [53]. Stosowanie beta-blokerów wiąże się jednak z możliwym zwiększeniem masy ciała, co może pogłębiać przyrost masy ciała związany z menopauzą.

Inhibitory ACE ze względu na dużą skuteczność przeciwnadciśnieniową i wiele korzystnych właściwości niezależnych od tego efektu zajmują ważne miejsce w farmakoterapii nadciśnienia. U kobiet w starszym wieku częstość incydentów sercowo-naczyniowych nie różniła się u osób leczonych diuretykami w porównaniu z inhibitorami ACE. Natomiast u mężczyzn stwierdzono zmniejszenie o 17% ryzyka przy leczeniu inhibitorami pomimo porównywalnego obniżenia ciśnienia u osób obojga płci.

Godne odnotowania są wyniki badań, których celem była ocena skuteczności moexiprylu u kobiet z nadciśnieniem tętniczym po menopauzie. Lek ten skutecznie obniżał ciśnienie tętnicze, był dobrze tolerowany przez pacjentki, nie wykazywał niekorzystnego wpływu na profil lipidowy, a jego efekt hipotensyjny był porównywalny z innymi preparatami przeciwnadciśnieniowymi. Skuteczność moexiprylu była podobna u kobiet poddanych HRT, jak i u pacjentek jej niestosujących [54]. Równie dobre rezultaty w zakresie skuteczności i tolerancji u kobiet po menopauzie uzyskano, stosując perindopryl [55].

O wyborze leku przeciwnadciśnieniowego u kobiet decyduje także częstość występowania działań niepożądanych. W badaniu TOMHS (*Treatment of Mild Hypertension Study*) z użyciem 5 klas leków wykazano, że kobiety zgłaszają 2-krotnie więcej działań niepożądanych niż mężczyźni [56]. Różna może być też reakcja biochemiczna na leczenie u kobiet niż u mężczyzn. W wyniku stosowania diuretyków u pacjentek częściej dochodzi do hiponatremii i hipokaliemii. U kobiet przyjmujących inhibitory ACE kaszel występuje aż 2-krotnie częściej niż u mężczyzn, a przy leczeniu antagonistami

wapnia częściej obserwuje się obrzęki kończyn. Lekami z wyboru u kobiet po menopauzie z nadciśnieniem tętniczym i osteoporozą są diuretyki tiazydowe. Wobec konieczności stosowania terapii skojarzonej u kobiet, są one zawsze obecne w schematach leczenia. Z analizy Wassertheil-Smollera i wsp. [57], przeprowadzonej w ramach badania WHI (*Women's Health Initiative Observational Study*), wynika, że terapia skojarzona diuretykiem i antagonistą wapnia u starszych kobiet wiąże się ze zwiększonym ryzykiem sercowo-naczyniowym. Pozostałe schematy leczenia diuretykiem w skojarzeniu z beta-blokerem czy inhibitorem ACE są bezpieczne i dobrze tolerowane. Korzyści z równoczesnego leczenia diuretykiem i antagonistą wapnia wykazano w badaniu ALLHAT (*The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial*) dla osób obojga płci łącznie, jednak nie przeprowadzono oddzielnej analizy dla kobiet.

Jednym z istotnych elementów etiopatogenezy nadciśnienia tętniczego po menopauzie jest aktywacja układu współczulnego. Dlatego obiecującą klasą leków są preparaty działające poprzez receptor imidazolowy, które poprawiają również tolerancję węglowodanów i mają neutralny wpływ na gospodarkę lipidową. Z dotychczasowych badań wynika, że leczenie rilmenidyną jest bezpieczne i dobrze tolerowane przez kobiety [58].

Do badań, które w ostatnich latach decydowały o farmakoterapii nadciśnienia tętniczego, należy próba ALLHAT [59]. Tym największym badaniem amerykańskim objęto 42 448 osób w wieku powyżej 55 lat z nadciśnieniem i dodatkowymi czynnikami ryzyka. W tym badaniu kobiety stanowiły 47% badanej populacji. Chorych losowo włączono do leczenia chlortalidonem, lizynoprylem, amlodypiną, doksazosyną i poddano obserwacji trwającej 4,9 roku. W badaniu nie stwierdzono istotnego wpływu płci na skuteczność poszczególnych sposobów terapii, z wyjątkiem mniejszego o 22% ryzyka udaru mózgu u kobiet leczonych chlortalidonem w porównaniu z lizynoprylem.

W kolejnych badaniach — LIFE (*Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension*) [60] i ASCOT (*Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial*) [61] — udokumentowano zalety nowych klas leków. W próbie LIFE z przewagą kobiet (54%), w którym porównano wpływ losartanu z atenololem na złożony punkt końcowy (zgon, udary, zawały serca), leczenie losartanem było skuteczniejsze, gdyż zmniejszało istotnie występowanie udarów i powodowało tendencję do obniżania śmiertelności sercowo-naczyniowej.

Badaniem ASCOT objęto 19 257 osób (23% kobiet) z co najmniej 3 innymi czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego niż nadciśnienie tętnicze. Celem tej próby było porównanie wpływu stosowanych schematów leczenia opartych na klasycznym połączeniu diuretyku i beta-adrenolityku z nowymi, których podstawą są antagoniści wapnia i inhibitory ACE, na częstość zawałów serca i zgonów z powodu choroby wieńcowej. Badanie zakończono wcześniej niż przewidywano ze względu na stwierdzenie istotnych korzyści ze skojarzonego leczenia amlodypiną i peryndoprylem dla osób obojga płci. W „ramieniu statynowym” tego badania (ASCOT-LLA), mimo obserwowanej w grupie 10 305 osób istotnej redukcji incydentów wieńcowych oraz zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych, w przeprowadzonej subanalizie w grupie kobiet nie wykazano istotnych korzyści z leczenia statyną w prewencji pierwotnej [61].

Piśmiennictwo

1. Zdrojewski T., Wyrzykowski B., Szczech R. i wsp. Epidemiology and prevention of arterial hypertension in Poland. *Blood Press.* 2005; 2 (supl.): 10–16.
2. Zdrojewski T., Bandosz P., Szpakowski P. i wsp. Rozpowszechnienie głównych czynników ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego w Polsce. Wyniki badania NATPOL PLUS. *Kardiologia Pol.* 2004; 61 (supl. IV): 18–19.
3. Tykarski A., Posadzy-Malaczyńska A., Wyrzykowski B. i wsp. Rozpowszechnienie nadciśnienia tętniczego oraz skuteczność jego leczenia u dorosłych mieszkańców naszego kraju. Wyniki programu WOBASZ. *Kardiologia Pol.* 2005; 63: S614–S619.
4. Pająk A., Broda G., Irwing S.H. Zagrożenie związane z nadciśnieniem tętniczym oraz dziesięcioletnie trendy skuteczności postępowania w nadciśnieniu tętniczym w zróżnicowanych geograficznie populacjach Polski. *Klinika* 1996; 3: 259–265.
5. Cifkova R. Arterial hypertension as a public health issue in the Czech Republic. *Blood Press.* 2005; 2 (supl.): 25–28.
6. Dzerve V., Lejnicks A. Hypertension in Latvia — epidemiology and management. *Blood Press.* 2005; 2 (supl.): 29–32.
7. Lipsitz L.A., Iloputaife I., Gagnon M., Kiely D.K., Serrador J.M. Enhanced vasoreactivity and its response to antihypertensive therapy in hypertensive elderly women. *Hypertension* 2006; 47: 377–383.
8. Vasan R.S., Larson M.G., Leip E.P. i wsp. Impact of high-normal blood pressure on the risk of cardiovascular disease. *N. Engl. J. Med.* 2001; 345: 1291–1297.

9. Reckelhoff J.F. Sex steroids, cardiovascular disease, and hypertension: unanswered questions and some speculations. *Hypertension* 2005; 45: 170–174.
10. Kawecka-Jaszcz K., Grodzicki T. Nadciśnienie tętnicze u kobiet. Alfa-medica press, Bielsko-Biała 2002.
11. Safar M.E., Smulyan H. Hypertension in women. *Am. J. Hypertens.* 2004; 17: 82–87.
12. Narkiewicz K., Phillips B.G., Kato M., Hering D., Bieniaszewski L., Somers V.K. Gender-selective interaction between aging, blood pressure, and sympathetic nerve activity. *Hypertension* 2005; 45: 522–525.
13. Huang Z., Willett W.C., Manson J.E. i wsp. Body weight, weight change, and risk for hypertension in women. *Ann. Intern. Med.* 1998; 128: 81–88.
14. Gryglewska B., Grodzicki T., Kocemba J. Obesity and blood pressure in the elderly free-living population. *J. Hum. Hypertens.* 1998; 12: 645–647.
15. Sivarajan Froelicher E.S., Miller N.H., Christopherson D.J. i wsp. High rates of sustained smoking cessation in women hospitalized with cardiovascular disease: the Women's Initiative for Nonsmoking (WINS). *Circulation* 2004; 109: 587–593.
16. Vriz O., Nesbitt S., Krause L., Majahalm S., Lu H., Julius S. Smoking is associated with higher cardiovascular risk in young women than in men: the Tecumseh Blood Pressure Study. *J. Hypertens.* 1997; 15: 127–134.
17. Mosca L., Banka C.L., Benjamin E.J. i wsp. Evidence-Based Guidelines for Cardiovascular Disease Prevention in Women: 2007 Update. *Circulation* 2007; 115: 1481–1501.
18. Polakowska M., Piotrowski W., Tykarski A. i wsp. Nałóg palenia tytoniu w populacji polskiej. Wyniki programu WOBASZ. *Kardiolog. Pol.* 2005; 63: 626–631.
19. Pechere-Bertschi A., Burnier M. Female sex hormones, salt, and blood pressure regulation. *Am. J. Hypertens.* 2004; 17: 994–1001.
20. Jackson R., Barham P., Bills J. i wsp. Management of raised blood pressure in New Zealand: a discussion document. *Br. Med. J.* 1993; 307: 107–110.
21. Lubianca J.N., Moreira L.B., Gus M., Fuchs F.D. Stopping oral contraceptives: an effective blood pressure-lowering intervention in women with hypertension. *J. Hum. Hypertens.* 2005; 19: 451–455.
22. Forman J.P., Stampfer M.J., Curhan G.C. Non-narcotic analgesic dose and risk of incident hypertension in US women. *Hypertension* 2005; 46: 500–507.
23. Hjortland M.C., McNamara P.M., Kannel W.B. Some atherogenic concomitants of menopause: the Framingham Study. *Am. J. Epidemiol.* 1976; 103: 304–311.
24. van Beresteyn E.C., van t Hof M.A., De Waard H. Contributions of ovarian failure and aging to blood pressure in normotensive perimenopausal women: a mixed longitudinal study. *Am. J. Epidemiol.* 1989; 129: 947–955.
25. Staessen J., Bulpitt C.J., Fagard R., Lijnen P., Amery A. The influence of menopause on blood pressure. *J. Hum. Hypertens.* 1989; 3: 427–433.
26. Zanchetti A., Facchetti R., Cesana G.C., Modena M.G., Pirrelli A., Sega R. Menopause-related blood pressure increase and its relationship to age and body mass index: the SIMONA epidemiological study. *J. Hypertens.* 2005; 23: 2269–2276.
27. Rexrode K.M., Manson J.E., Lee I.M. i wsp. Sex hormone levels and risk of cardiovascular events in postmenopausal women. *Circulation* 2003; 108: 1688–1693.
28. Vилlecco A.S., de Aloysio D., Radi D. i wsp. Plasma catecholamines in pre- and in postmenopausal women with mild to moderate essential hypertension. *J. Hum. Hypertens.* 1997; 11: 157–162.
29. Chu M.C., Cosper P., Orio F., Carmina E., Lobo R.A. Insulin resistance in postmenopausal women with metabolic syndrome and the measurements of adiponectin, leptin, resistin, and ghrelin. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2006; 194: 100–104.
30. Beltowski J. Role of leptin in blood pressure regulation and arterial hypertension. *J. Hypertens.* 2006; 24: 789–801.
31. Eikelis N., Schlaich M., Aggarwal A., Kaye D., Esler M. Interactions between leptin and the human sympathetic nervous system. *Hypertension* 2003; 41: 1072–1079.
32. Nowak L., Adamczak M., Więcek A. Blockade of sympathetic nervous system activity by rilmenidine increases plasma adiponectin concentration in patients with essential hypertension. *Am. J. Hypertens.* 2005; 18: 1470–1475.
33. Wang J.G., Staessen J.A., Barlassina C. i wsp. Association between hypertension and variation in the alpha- and beta-adducin genes in a white population. *Kidney Int.* 2002; 62: 2152–2159.
34. Effects of estrogen or estrogen/progestin regimens on heart disease risk factors in postmenopausal women. The Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Trial. The Writing Group for the PEPI Trial. *JAMA* 1995; 273: 199–208.
35. Seely E.W., Walsh B.W., Gerhard M.D., Williams G.H. Estradiol with or without progesterone and ambulatory blood pressure in postmenopausal women. *Hypertension* 1999; 33: 1190–1194.
36. Cagnacci A., Rovati L., Zanni A., Malmusi S., Facchinetti F., Volpe A. Physiological doses of estradiol decrease nocturnal blood pressure in normotensive postmenopausal women. *Am. J. Physiol.* 1999; 276: H1355–H1360.
37. Pfeffer R.I., Kurosaki T.T., Charlton S.K. Estrogen use and blood pressure in later life. *Am. J. Epidemiol.* 1979; 110: 469–478.
38. Manhem K., Ahlm H., Milsom I., Svensson A. Transdermal oestrogen reduces daytime blood pressure in hypertensive women (see comment). *J. Hum. Hypertens.* 1998; 12: 323–327.

39. Kornhauser C., Malacara J.M., Garay M.E., Perez-Luque E.L. The effect of hormone replacement therapy on blood pressure and cardiovascular risk factors in menopausal women with moderate hypertension. *J. Hum. Hypertens.* 1997; 11: 405–411.
40. Akkad A.A., Halligan A.W., Abrams K., al-Azzawi F. Differing responses in blood pressure over 24 hours in normotensive women receiving oral or transdermal estrogen replacement therapy. *Obstet. Gynecol.* 1997; 89: 97–103.
41. Kawecka-Jaszcz K., Czarnecka D., Olszanecka A., Rajzer M., Jankowski P. The effect of hormone replacement therapy on arterial blood pressure and vascular compliance in postmenopausal women with arterial hypertension. *J. Hum. Hypertens.* 2002; 16: 509–516.
42. Modena M.G., Molinari R., Muia N., Jr, Castelli A., Pala F., Rossi R. Double-blind randomized placebo-controlled study of transdermal estrogen replacement therapy on hypertensive postmenopausal women. *Am. J. Hypertens.* 1999; 12: 1000–1008.
43. Szekacs B., Vajo Z., Acs N. i wsp. Hormone replacement therapy reduces mean 24-hour blood pressure and its variability in postmenopausal women with treated hypertension. *Menopause* 2000; 7: 31–35.
44. Prelevic G.M., Beljic T. The effect of oestrogen and progesterone replacement therapy on systolic flow velocity in healthy postmenopausal women. *Maturitas* 1994; 20: 37–44.
45. Benetos A., Thomas F., Safar M.E., Bean K.E., Guize L. Should diastolic and systolic blood pressure be considered for cardiovascular risk evaluation: a study in middle-aged men and women. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2001; 37: 163–168.
46. Lewington S., Clarke R., Qizilbash N., Peto R., Collins R. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002; 360: 1903–1913.
47. MacMahon S., Peto R., Cutler J. i wsp. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 1: Prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet* 1990; 335: 765–774.
48. Daly C.A., Clemens F., Sendon J.L. i wsp. The clinical characteristics and investigations planned in patients with stable angina presenting to cardiologists in Europe: from the Euro Heart Survey of Stable Angina. *Eur. Heart J.* 2005; 26: 996–1010.
49. Voors A.A., Terpstra W.F., Smit A.J. i wsp. Gender-related differences in left ventricular structural and functional responses to hypertension. *J. Hum. Hypertens.* 2005; 19: 915–917.
50. Kannel W.B., Wolf P.A., Verter J., McNamara P.M. Epidemiologic assessment of the role of blood pressure in stroke: the Framingham Study 1970. *JAMA* 1996; 276: 1269–1278.
51. Gueyffier F., Boutitie F., Boissel J.P. i wsp. Effect of antihypertensive drug treatment on cardiovascular outcomes in women and men. A meta-analysis of individual patient data from randomized, controlled trials. The INDANA Investigators. *Ann. Intern. Med.* 1997; 126: 761–767.
52. Quan A., Kerlikowske K., Gueyffier F., Boissel J.P. Pharmacotherapy for hypertension in women of different races. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2000: CD002146.
53. Jochmann N., Stangl K., Garbe E., Baumann G., Stangl V. Female-specific aspects in the pharmacotherapy of chronic cardiovascular diseases. *Eur. Heart J.* 2005; 26: 1585–1595.
54. Stimpel M., Koch B., Weber M.A. Comparison between moexipril and atenolol in obese postmenopausal women with hypertension. *Maturitas* 1998; 30: 69–77.
55. Kłóś J., Suchecka-Rachoń K., Cybulska K., Wilkins A. Skuteczność i tolerancja perindoprilu w leczeniu pierwotnego nadciśnienia tętniczego u kobiet po menopauzie. *Nadciśnienie Tętnicze* 2004; 8: 263–271.
56. Lewis C.E., Grandits A., Flack J., McDonald R., Elmer P.J. Efficacy and tolerance of antihypertensive treatment in men and women with stage 1 diastolic hypertension. Results of the Treatment of Mild Hypertension Study. *Arch. Intern. Med.* 1996; 156: 377–385.
57. Wassertheil-Smoller S., Psaty B., Greenland P. i wsp. Association between cardiovascular outcomes and antihypertensive drug treatment in older women. *JAMA* 2004; 292: 2849–2859.
58. Kawecka-Jaszcz K., Czarnecka D., Klocek M. i wsp. Rilmenidine — its antihypertensive efficacy, safety and impact on quality of life in perimenopausal women with mild to moderate essential hypertension. *Blood Press.* 2006; 15: 51–58.
59. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker *vs.* diuretic: the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002; 288: 2981–2997.
60. Dahlof B., Devereux R.B., Kjeldsen S.E. i wsp. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359: 995–1003.
61. Sever P.S., Dahlof B., Poulter N.R. i wsp. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Drugs* 2004; 64 (supl. 2): 43.