

# Ryzyko sercowo-naczyniowe u kobiet w okresie pomenopauzalnym

## *Cardiovascular risk in postmenopausal women*

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

I Klinika Kardiologii i Nadciśnienia Tętniczego, *Collegium Medicum*, Uniwersytet Jagielloński w Krakowie;

kierownik Kliniki: prof. dr hab. med. Kalina Kawecka-Jaszcz

Przeгляд Menopauzalny 2008; 5: 242-247

### Streszczenie

Choroby układu krążenia są główną przyczyną zgonów, chorobowości i inwalidztwa nie tylko w Polsce, ale również w całej Europie oraz Stanach Zjednoczonych. Z powodu chorób układu sercowo-naczyniowego (zawał serca, udar mózgu, niewydolność serca) umiera w Polsce rocznie ok. 82 tys. mężczyzn i 91 tys. kobiet, co stanowi łącznie 43% wszystkich zgonów mężczyzn i aż 55% wszystkich zgonów kobiet. Choroby układu krążenia są najczęstszą przyczyną zgonów kobiet w Polsce, Europie oraz Stanach Zjednoczonych i wciąż obserwuje się stały wzrost częstości ich występowania, co jedynie częściowo jest uzasadnione starzeniem się społeczeństwa. W ostatnich latach coraz większą uwagę poświęca się ocenie wpływu płci na rozwój chorób układu sercowo-naczyniowego. Dostrzegając aktualnie wagę tego problemu, należy zwłaszcza u kobiet zwrócić uwagę na występowanie czynników ryzyka chorób układu krążenia, takich jak nadciśnienie tętnicze, dyslipidemie, otyłość, które bezpośrednio zwiększają występowanie powikłań sercowo-naczyniowych z udarem mózgu i zawałem serca na czele. Obecnie wiadomo, że znajomość wielowymiarowych skutków choroby nadciśnieniowej oraz innych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego jest niezbędna w zmniejszaniu realnego zagrożenia chorobami układu krążenia u kobiet oraz w poprawianiu jakości ich życia.

**Słowa kluczowe:** choroby układu krążenia, kobiety, czynniki ryzyka, nadciśnienie tętnicze

### Summary

Cardiovascular diseases are the leading cause of mortality and morbidity not only in Poland, but also in Europe and the United States. Yearly 82,000 men and up to 91,000 women die from cardiovascular diseases, which makes up 43% of all-cause male and 55% of all-cause female mortality. Cardiovascular diseases are not only the most common cause of deaths in women, but also a constant increase of morbidity from cardiovascular diseases is observed, which can only partly be explained by the aging of the population. In recent years more attention has been devoted to the assessment of gender influence in the development of cardiovascular diseases. That is why in women special attention should be focused on cardiovascular risk factors such as hypertension, dyslipidaemia, and obesity, which directly increase the occurrence of cardiovascular complications, with the most common being stroke and myocardial infarction. Nowadays it is known that multidimensional knowledge about consequences and target organ damage of hypertension and other cardiovascular risk factors is necessary to reduce the real threat from cardiovascular diseases in women and improve the quality of their life.

**Key words:** cardiovascular diseases, women, risk factors, hypertension

---

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. med. **Kalina Kawecka-Jaszcz**, I Klinika Kardiologii i Nadciśnienia Tętniczego CM UJ, Szpital Uniwersytecki w Krakowie, ul. Kopernika 17, 31-501 Kraków, tel. +48 12 424 73 00, faks +48 12 424 73 20, e-mail: mckaweck@cyf-kr.edu.pl

## Wstęp

Choroby układu krążenia są główną przyczyną zgonów, chorobowości i inwalidztwa nie tylko w Polsce, ale również w całej Europie oraz Stanach Zjednoczonych. Z powodu chorób układu sercowo-naczyniowego (zawał serca, udar mózgu, niewydolność serca) umiera w Polsce rocznie ok. 82 tys. mężczyzn i więcej, tj. 91 tys., kobiet, co stanowi łącznie 43% wszystkich zgonów mężczyzn i aż 55% wszystkich zgonów kobiet. Na drugim miejscu, jeżeli chodzi o przyczyny zgonu, znajdują się choroby nowotworowe (26% wszystkich zgonów mężczyzn i 22% zgonów kobiet). Dane te obalają dwa powszechnie znane mity – o tym, że nadumieralność z powodu chorób układu krążenia dotyczy wyłącznie mężczyzn i że nowotwory są główną przyczyną zgonów wśród kobiet [1]. Fakt ten ilustrują najlepiej przedstawione liczby, z których wynika, że codziennie z powodów sercowo-naczyniowych umiera w Polsce 476 osób (226 mężczyzn i aż 250 kobiet). Standaryzowany (na płeć i wiek) współczynnik wszystkich zgonów z powodu chorób układu krążenia wynosił w 2001 r. 545/100 tys. mężczyzn i 346/100 tys. kobiet i nie ulega szybkiej poprawie. W obu grupach był on prawie 2-krotnie wyższy niż średnia z 15 krajów Unii Europejskiej w tym samym okresie. Co istotne, choroby układu krążenia są nie tylko najczęstszą przyczyną zgonów kobiet w Polsce, Europie i Stanach Zjednoczonych, ale wciąż obserwuje się stały wzrost częstości ich występowania, co jedynie częściowo jest uzasadnione starzeniem się społeczeństwa. Poza konsekwencjami rodzinnymi i społecznymi niesie to za sobą skutki dla gospodarki kraju, gdyż dotyczy również osób w wieku produkcyjnym.

## Choroby układu krążenia u kobiet w Europie

Problem chorób układu krążenia jako głównego *zabójcy* kobiet jest ciągle niedoceniany, choć ostatnio coraz częściej badany. Coraz większą uwagę poświęca się ocenie wpływu płci na rozwój chorób układu sercowo-naczyniowego. Przez wiele lat nie zauważano różnic w epidemiologii, rozpoznawaniu i leczeniu chorób sercowo-naczyniowych u kobiet. Dostrzegając aktualnie wagę tego problemu, Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne podjęło inicjatywę, której celem jest edukacja i poszerzenie wiedzy naukowej na temat chorób układu krążenia u kobiet. Z zainteresowań tych zrodziła się seria analiz przeprowadzona w ramach projektu *Euro Heart Survey*, uwzględniająca m.in. różnice w dostępności do opieki kardiologicznej dla kobiet i mężczyzn [2]. Analiza danych z programu *Euro Heart Survey* dotyczyła m.in. niewydolności serca, ostrych incydentów wieńcowych, rewaskularyzacji wieńcowych oraz stabilnej choroby wieńcowej. Kobiety uczestniczące w tym badaniu były średnio o 5–8 lat starsze od mężczyzn i częściej

chorowały na cukrzycę i nadciśnienie. Mniej kobiet niż mężczyzn miało w przeszłości rozpoznaną chorobę naczyń wieńcowych, a u pacjentek hospitalizowanych z powodu niewydolności serca rzadziej niż u mężczyzn stwierdzano dysfunkcję skurczową lewej komory (21 vs 45%). W świetle tych badań kobiety z niewydolnością serca rzadziej niż mężczyźni były poddawane diagnostyce obrazowej (41 vs 58%), a u pacjentek z chorobą wieńcową rzadziej niż u mężczyzn wykonywano angiografię wieńcową (47 vs 60%). Różnice między płciami stwierdzono także w zakresie leczenia pacjentów z udokumentowaną dysfunkcją skurczową lewej komory. W tej grupie chorych kobiety rzadziej od mężczyzn otrzymywały nowoczesne leki o udowodnionym wpływie na przeżycie ( $\beta$ -adrenolityki, ACE-inhibitory). Z analizy tej wynika, że kobiety w Europie są w gorszej sytuacji przede wszystkim na etapie badań diagnostycznych. Może to mieć związek zarówno z nietypowymi wczesnymi objawami, jak i powszechnym przekonaniem o częstszym występowaniu chorób krążenia u mężczyzn. Z analizy wyników badania *Euro Heart Survey* wynika ponadto, że kobiety w dotychczasowych badaniach klinicznych nie były dostatecznie reprezentowane (stanowiąc zaledwie 20–30% wszystkich badanych), co sprawia, że moc statystyczna przeprowadzonych badań w odniesieniu do tej grupy ma ograniczoną wartość. Kobiety ponadto rzadziej są nowoczesnie leczone metodami inwazyjnymi i otrzymują słabsze leczenie farmakologiczne. Nie wynika to z żadnych wytycznych i zaleceń obowiązujących lekarzy.

## Czynniki ryzyka chorób układu krążenia

Dlatego zwłaszcza u kobiet należy zwrócić uwagę na występowanie czynników ryzyka chorób układu krążenia, takich jak nadciśnienie tętnicze, dyslipidemie, otyłość, cukrzyca, które bezpośrednio zwiększają występowanie powikłań sercowo-naczyniowych, z udarem mózgu i zawałem serca na czele. Czynniki ryzyka chorób układu krążenia u kobiet nie różnią się istotnie od czynników ryzyka u mężczyzn. Według wyników badania Framingham poszczególne czynniki ryzyka różnią się jedynie siłą oddziaływania na częstość występowania chorób układu sercowo-naczyniowego u obu płci. Największe różnice dotyczą cukrzycy, która zwiększa ryzyko choroby niedokrwiennej serca u kobiet 5–7 razy, podczas gdy u mężczyzn jedynie 2–3-krotnie [3].

Jednym z głównych czynników ryzyka wystąpienia zawału, niewydolności serca oraz udaru mózgu jest nadciśnienie tętnicze. Według danych pochodzących z ostatnio przeprowadzonego polskiego badania epidemiologicznego WOBASZ, częstość występowania nadciśnienia tętniczego w Polsce wynosi 36% [4], co stanowi wartość pośrednią pomiędzy rozwiniętymi krajami Europy (Niemcy – 55%, Hiszpania – 47%, Włochy – 38%) a krajami Ameryki Północnej (Stany Zjednoczone – 28%, Kanada – 27%). Jednocześnie odsetek ten jest niższy niż

stwierdzony w 1993 r. w populacji prawobrzeżnej Warszawy (41%) i wyższy niż w badaniu NATPOL III PLUS z 2002 r., gdzie rozpowszechnienie nadciśnienia tętniczego oceniano na 30%. Rzadsze występowanie nadciśnienia tętniczego u kobiet w badaniu WOBASZ (32,9 vs 42,1%) stanowi odwrócenie zjawiska zaobserwowanego przed ponad 10 laty w badaniu Pol-MONICA [5]. Z polskich badań wynika ponadto, że jedynie u 16% kobiet nadciśnienie tętnicze jest prawidłowo leczone, choć stanowi to istotny postęp w porównaniu z danymi z badania Pol-MONICA, gdzie odsetek kobiet z kontrolowanym nadciśnieniem tętniczym wynosił 8%. W starszym wieku u kobiet poważnym problemem w Polsce jest nadmierna masa ciała – kolejny niezależny czynnik ryzyka chorób układu krążenia, któremu często towarzyszą cechy zespołu metabolicznego. Wygaśnięcie funkcji jajników jest najważniejszym czynnikiem sprzyjającym powstaniu zespołu metabolicznego u kobiet. Według aktualnej definicji IDF [6] do rozpoznania zespołu metabolicznego upoważnia stwierdzenie otyłości brzusznej (obwód talii u kobiet >80 cm) oraz 2 spośród 4 czynników, takich jak stężenie triglicerydów we krwi >150 mg/dl, obniżone stężenie cholesterolu frakcji HDL (<50 mg/dl dla kobiet), ciśnienie tętnicze  $\geq 130/\geq 85$  mm Hg i glikemia na czczo  $\geq 100$  mg/dl. Jednak już używając łagodniejszych kryteriów zawartych w konsensusie ATP III, w badaniu NATPOL III stwierdzono otyłość brzuszną aż u 34,9% kobiet (obwód talii >88 cm) i 19% mężczyzn (obwód talii >102 cm), a w badaniu WOBASZ u 40,4% kobiet i 28,3% mężczyzn [7].

### Nadciśnienie tętnicze u kobiet po menopauzie

U kobiet po menopauzie obserwuje się zwiększone ryzyko nadciśnienia tętniczego i jego powikłań. Związek pomiędzy menopauzą a rozwojem nadciśnienia tętniczego jest przedmiotem badań od wielu lat. Dotąd jednak patogeneza tego zjawiska nie została w pełni wyjaśniona. Dotychczasowe badania nie dostarczają jednoznacznych danych wskazujących na częstsze występowanie nadciśnienia tętniczego u kobiet w okresie pomenopauzalnym, a przedstawiane wyniki badań często są sprzeczne. Odmienne dane dostarczają badania długofalowe i przekrojowe. Pierwsze sugerują, że menopauza nie wiąże się ze wzrostem ciśnienia tętniczego krwi (CTK) ani z większą częstością występowania nadciśnienia [8, 9]. Z kolei wyniki badań przekrojowych wskazują na większe rozpowszechnienie nadciśnienia tętniczego u kobiet po menopauzie [10, 11]. Według Staessena i wsp. menopauza odpowiada za przyrost CTK wraz z wiekiem o ok. 0,5 mm Hg rocznie, a wartości ciśnienia skurczowego i rozkurczowego są wyższe u kobiet po menopauzie odpowiednio o 11 i 6 mm Hg. Po uwzględnieniu w analizie wieloczynnikowej wpływu wieku i BMI częstość występowania nadciśnienia po menopauzie

jest aż dwa razy wyższa. Także w badaniu Pol-MONICA 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 obserwowany jest po 62. roku życia, co sugeruje udział innych czynników, poza estrogenami, w etiopatogenezie nadciśnienia u kobiet w okresie pomenopauzalnym. W tym wieku najczęstszą jego formą jest izolowane nadciśnienie skurczowe.

Uważa się, że w pierwszej kolejności za wyższe wartości ciśnienia tętniczego u kobiet po menopauzie, a w konsekwencji zwiększone ryzyko sercowo-naczyniowe w tej grupie chorych, odpowiedzialne jest mniejsze stężenie estrogenów [12]. Niedobór estrogenów doprowadza do zaburzenia równowagi pomiędzy czynnikami wazodylatacyjnymi a wazokonstrykcyjnymi, na korzyść tych ostatnich, co powoduje m.in. wzrost oporu naczyniowego. Ponadto w etiopatogenezie nadciśnienia tętniczego po menopauzie mogą odgrywać rolę zaburzenia różnych układów neurohormonalnych, a wśród nich aktywacja układu renina-angiotensyna-aldosteron i układu adrenergicznego oraz wzrost stężenia endoteliny. Istotny element w patofizjologii nadciśnienia tętniczego stanowi pobudzenie współczulnego układu nerwowego. W młodym wieku aktywność układu współczulnego jest znamienne wyższa u mężczyzn niż u kobiet. Z wiekiem aktywność układu współczulnego wzrasta, jednak bardziej u kobiet. W konsekwencji aktywność układu sympatycznego oceniana metodą mikroneurografii u kobiet powyżej 55. roku życia jest istotnie wyższa niż u odpowiadających im wiekowo mężczyzn ( $p < 0,01$ ) [13]. Kluczowym wskaźnikiem aktywności układu sympatycznego jest osoczowe stężenie noradrenaliny. Według Villecco i wsp. [14] kobiety z nadciśnieniem tętniczym odpowiadają na bodźce fizjologiczne znacząco wyższą sekrecją noradrenaliny niż kobiety z prawidłowym ciśnieniem. Natomiast największym wzrostem stężenia noradrenaliny w stosunku do wartości wyjściowych charakteryzują się kobiety w okresie pomenopauzalnym.

Zarówno menopauza, jak i ciśnienie krwi podlegają wpływom różnych czynników, takich jak masa ciała, palenie tytoniu czy przynależność do klasy społeczno-ekonomicznej. 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 są nie tylko insulinooporność i hiperinsulinemia, ale także hiperleptynemia i hipoadiponektynemia [15]. Podsumowując, w etiopatogenezie nadciśnienia tętniczego po menopauzie kluczową rolę odgrywają zaburzenia układów neurohormonalnych. Wśród nich istotne znaczenie ma dysfunkcja autonomicznego układu nerwowego.

## Terapia hormonalna w świetle badań nad chorobami układu krążenia

W związku z patogenezą nadciśnienia tętniczego w okresie okołomenopauzalnym i pomenopauzalnym od ponad 20 lat trwają badania nad wpływem terapii hormonalnej (ang. *hormonal therapy* – HT) na układ sercowo-naczyniowy.

Większość dotychczasowych badań oceniających wpływ HT na ciśnienie tętnicze dotyczyła zdrowych kobiet. W największym dotychczasowym badaniu *Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions Trial* (PEPI) 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 HT w porównaniu z *placebo* [16]. Udokumentowano [17, 18], że stosowane doustnie skoniugowane estrogeny lub przezskórnie estradiol, również w skojarzeniu z progestagenem, u normotensyjnych kobiet po menopauzie nie wpływają na ciśnienie lub obniżają jego wartości.

Równoczesne stosowanie HT i leczenia przeciwnadciśnieniowego jest częste u kobiet pomenopauzalnych. W badaniu własnym kobiet z łagodnym umiarkowanym nadciśnieniem tętniczym leczonych hipotensyjnie, w grupie otrzymującej HT po 3 mies. obserwowano tendencję do obniżania ciśnienia skurczowego i rozkurczowego, a po roku powrót do wartości wyjściowych [19]. Uzyskane wyniki pozostają w zgodzie z obserwacjami Modena i wsp. [20], którzy stwierdzili brak wpływu przezskórnej HT na ciśnienie tętnicze. W prospektywnym badaniu Szekacs i wsp. [21] obserwowali w grupie otrzymującej HT niższe wartości CTK i mniejszą zmienność ciśnienia w ciągu dnia.

Podsumowując, dotychczasowe badania nie wykazały zaostrzeń w przebiegu nadciśnienia tętniczego u kobiet pomenopauzalnych otrzymujących HT.

Wyniki badań epidemiologicznych z lat 90. XX w. wskazywały na skuteczność HT w prewencji choroby wieńcowej. Opublikowane później wyniki badania HERS (*Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study*) i WHI (*Women's Health Initiative*) zmieniły poglądy na ten temat. W obu tych badaniach stwierdzono większą częstość incydentów wieńcowych w grupach otrzymujących HT, a ponadto zwiększoną zachorowalność na raka sutka oraz żylną chorobę zakrzepowo-zatorową [22]. Zgodnie z obowiązującymi wytycznymi nie należy stosować HT u kobiet z chorobami układu krążenia lub należących do grup dużego ryzyka wystąpienia tych chorób [23].

## Wpływ niesteroidowych leków przeciwzapalnych na wartości ciśnienia tętniczego

Czynnikiem zwiększającym ryzyko sercowo-naczyniowe u kobiet jest również zażywanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ). Powodują one wzrost

ciśnienia poprzez hamowanie syntezy naczyniorozszerzających prostaglandyn (szczególnie w łożysku nerkowym) oraz bezpośrednio – poprzez retencję sodu i wody.

O ile kwas acetylosalicylowy w małych dawkach, stosowanych w prewencji i leczeniu choroby niedokrwiennej serca nie wpływa na wartości ciśnienia tętniczego, o tyle należy pamiętać, że inne leki z grupy NLPZ mogą istotnie podwyższać wartości ciśnienia [24]. Badania przeprowadzone na ponad 80-tysięcznej grupie kobiet w wieku 31–50 lat, które uczestniczyły w badaniu populacyjnym *Nurses' Health Study II*, pozwoliły na ocenę wpływu kwasu acetylosalicylowego w większych dawkach, acetaminofenu oraz innych NLPZ na wartości ciśnienia tętniczego. Regularne stosowanie leków z tych grup deklarowało aż 72,5% spośród przebadanej grupy kobiet. Względne ryzyko rozwoju nadciśnienia tętniczego u kobiet, które przyjmowały NLPZ (z wyłączeniem kwasu acetylosalicylowego) częściej niż 22 dawki/miesiąc, było prawie 2-krotnie wyższe niż u osób niestosujących tych leków [25].

Wzrost ciśnienia tętniczego pod wpływem niesteroidowych leków przeciwzapalnych dotyczy szczególnie pacjentów z wcześniej rozpoznany nadciśnieniem tętniczym, chorych już leczonych hipotensyjnie, osób starszych i z upośledzoną funkcją nerek. W tej bowiem grupie chorych niewielkie wahania wolemii, powodowane głównie przez retencję sodu pod wpływem NLPZ, mogą wywoływać istotne konsekwencje hemodynamiczne, włącznie ze znacznym wzrostem ciśnienia. Badania kliniczne dokumentują średni wzrost ciśnienia u osób leczonych NLPZ na poziomie ok. 5 mm Hg. Warto jednak mieć na uwadze, że zależność między wysokością ciśnienia tętniczego a ryzykiem sercowo-naczyniowym jest zależnością ciągłą i – jak wykazano w dużych badaniach prospektywnych – obniżenie ciśnienia o 5–6 mm Hg może być związane z redukcją ryzyka udaru mózgu nawet o 42%, a zawału serca o 14%. Niemała częstość nadciśnienia tętniczego oraz powikłań sercowo-naczyniowych może wiązać się z rozpowszechnieniem tych leków.

## Inne czynniki ryzyka rozwoju nadciśnienia tętniczego

Spośród modyfikowanych czynników ryzyka nadciśnienia tętniczego nadmierne spożycie alkoholu etylowego jest najbardziej udokumentowanym czynnikiem wpływającym na wysokość ciśnienia tętniczego. Dzięki ograniczeniu spożycia alkoholu można obniżyć ciśnienie o 2–8 mm Hg. W związku z istniejącą zależnością pomiędzy nadmiernym spożyciem alkoholu i zwiększoną częstością występowania nadciśnienia z jego następstwami w postaci udaru mózgu, obecnie nie zaleca się kobietom spożywania więcej niż 10–20 g etanolu na dobę. Regularne, nadmierne spożywanie alkoholu jest ważną i odwracalną przyczyną nadciśnienia, która może być również przyczyną oporności



na leczenie przeciwnadciśnieniowe. Niekorzystne działanie zaznacza się zwykle u osób spożywających regularnie powyżej 20–30 g alkoholu etylowego w ciągu doby.

U kobiet należy również zwrócić uwagę na leki zawierające alkaloidy sporyszu, często nadużywane w leczeniu migrenowych bólów głowy, oraz leki hamujące łaknienie, stymulujące układ adrenergiczny, które mogą spowodować rozwój nadciśnienia tętniczego.

Silnie negatywny wpływ na przebieg nadciśnienia tętniczego u kobiet wywiera ponadto nadwaga i otyłość. Według danych z badania NATPOL PLUS aż 48% kobiet w Polsce ma nadwagę lub otyłość. Z kolei w badaniu WOBASZ otyłość brzuszna wykryto aż u 40,4% kobiet w Polsce.

### Otyłość u kobiet po menopauzie

U kobiet w starszym wieku poważnym problemem jest nadmierna masa ciała – kolejny niezależny czynnik ryzyka chorób układu krążenia, któremu często towarzyszą cechy zespołu metabolicznego. Poza niekorzystnym wpływem na gospodarkę lipidową i węglowodanową oraz układ kostno-stawowy, każdy zbędny kilogram podnosi ciśnienie krwi, a jego utrata je obniża. Rosnącej po menopauzie masie ciała towarzyszy zwiększenie aktywności układu współczulnego, insulinooporność i hiperinsulinemia. Ta ostatnia nasila reabsorbcję sodu i wody w kanalikach nerkowych oraz odpowiada za proliferację mięśniówki gładkiej w naczyniach.

### Odrębności leczenia 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. W wytycznych ESH-ESC dotyczących włączenia leczenia farmakologicznego u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym wzięto bowiem pod uwagę dwa kryteria – ocenę globalnego ryzyka sercowo-naczyniowego oraz ocenę wartości ciśnienia tętniczego. Zaznaczyć trzeba, że zgodnie z obowiązującymi wytycznymi w grupie pacjentów z wysokim lub bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym należy natychmiast włączyć leczenie farmakologiczne, bez względu na wartości ciśnienia tętniczego, a więc także w grupie osób z ciśnieniem wysokim prawidłowym (130–139/85–89 mm Hg). Niskie ryzyko upoważnia do wdrożenia postępowania niefarmakologicznego (modyfikacja stylu życia) przez 12 mies. i następnie – przy braku skuteczności – włączenia farmakoterapii. U osób ze średnim ryzykiem decyzja o leczeniu przeciwnadciśnieniowym może być poprzedzona 3-miesięcznym oczekiwaniem na skuteczność hipotensyjną modyfikacji stylu życia.

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 współistniejących czynników ryzyka. Zgodnie z aktualnie obowiązującymi wytycznymi, wyboru preparatu przeciwnadciśnieniowego dokonuje się spośród 5 klas leków – diuretyków,  $\beta$ -adrenolityków, inhibitorów ACE, antagonistów wapnia i antagonistów receptora dla angiotensyny II. Lekami z wyboru u kobiet po menopauzie z nadciśnieniem tętniczym i osteoporozą były dotąd często diuretyki tiazydowe. Jest to jedyna grupa leków, której ochronny wpływ na kości został udowodniony. Nie są to jednak leki obojętne metabolicznie, co obniża ich wartość w leczeniu nadciśnienia u kobiet z *menopauzalnym zespołem metabolicznym*. U chorych z izolowanym nadciśnieniem skurczowym zaleca się w pierwszej kolejności stosowanie długo działających dihydropirydynowych antagonistów wapnia. Ze względu na mniejszą wrażliwość receptorów  $\beta$ -adrenolityki mogą wykazywać słabsze działanie u starszych kobiet. Osłabienie efektu hipotensyjnego tej grupy leków (zwłaszcza propranololu) obserwowano także u osób palących papierosy. Z drugiej strony, młode, regularnie miesiączkujące kobiety demonstrowują wyraźniejszy spadek częstości HR i ciśnienia tętniczego w odpowiedzi na  $\beta$ -adrenolityki w porównaniu z mężczyznami [26]. Stosowanie  $\beta$ -adrenolityków wiąże się jednak z możliwym przyrostem ciężaru ciała, co może pogłębiać przyrost masy ciała związany z menopauzą.

Inhibitory konwertazy angiotensyny ze względu na dużą skuteczność i wiele korzystnych właściwości niezależnych od ich efektu przeciwnadciśnieniowego zajmują ważne miejsce w farmakoterapii nadciśnienia. Dysponujemy niewielką liczbą danych poświęconych skuteczności tych leków w zależności od płci.

Godne odnotowania są badania, które miały ocenić skuteczność moeksiprylu u kobiet po menopauzie z nadciśnieniem tętniczym. Lek ten skutecznie obniżał ciśnienie tętnicze, był dobrze tolerowany, nie wykazywał niekorzystnego wpływu na profil lipidowy, jego efekt hipotensyjny był porównywalny z uzyskanym w wyniku stosowania leków przeciwnadciśnieniowych z innych grup, a jego skuteczność była podobna zarówno u kobiet poddanych terapii hormonalnej, jak i u chorych jej niestosujących [27]. Równie dobre rezultaty w zakresie skuteczności i tolerancji w tej grupie pacjentek uzyskano w przypadku perindoprylu [28].

O wyborze leku przeciwnadciśnieniowego u kobiet decyduje także częstość występowania działań niepożądanych. W badaniu TOMHS wykazano, że kobiety zgłaszają 2-krotnie więcej efektów ubocznych niż mężczyźni [29]. Różna może być też reakcja biochemiczna na leczenie u kobiet i u mężczyzn. W wyniku stosowania diuretyków u kobiet częściej dochodzi do hiponatremii i hipokalemii niż u mężczyzn. U kobiet stosujących ACE-inhibitory

kaszel występuje aż 2 razy częściej w porównaniu z mężczyznami, a przy leczeniu antagonistami wapnia częściej są obserwowane obrzęki. Lekami z wyboru u kobiet po menopauzie z nadciśnieniem tętniczym i osteoporozą są diuretyki tiazydowe, ze względu na udowodniony korzystny wpływ na układ kostny. Przy konieczności stosowania terapii skojarzonej u kobiet są zawsze obecne w schematach leczenia. Z badań Wassertheila-Smollera i wsp. wynika, że u starszych kobiet skojarzona terapia diuretykiem i antagonistą wapnia jest związana ze zwiększonym ryzykiem sercowo-naczyniowym. Pozostałe schematy leczenia diuretykiem w skojarzeniu z  $\beta$ -adrenolitykiem czy ACE inhibitorem są bezpieczne i dobrze tolerowane [30].

## Podsumowanie

Aktualnie wiadomo, że znajomość wielowymiarowych skutków choroby nadciśnieniowej oraz innych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego jest niezbędna w zmniejszaniu realnego zagrożenia chorobami układu krążenia u kobiet oraz poprawianiu jakości ich życia.

## Piśmiennictwo

- Kornacewicz-Jach Z, Kossuth I, Czechowska M. Jak rozpoznać chorobę wieńcową u kobiet? *Kardiologia Polska* 2005; 62: 294-8.
- Daly CA, Clemens F, Sendon JL, et al. 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.
- Sowers JR. Diabetes mellitus and cardiovascular disease in women. *Arch Intern Med* 1998; 158: 617-21.
- Tykowski A, Posadzy-Mataczyńska A, Wyrzykowski B i wsp. Rozpowszechnienie nadciśnienia tętniczego oraz skuteczność jego leczenia u dorosłych mieszkańców naszego kraju. Wyniki programu WOBASZ. *Kardiologia Polska* 2005; 63: S614-S619.
- Rywik SL, Davis CE, Pająk A, et al. Poland and U.S. collaborative study on cardiovascular epidemiology hypertension in the community: prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in the Pol-MONICA Project and the U.S. Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Ann Epidemiol* 1998; 8: 3-13.
- Guerrero-Romero F, Rodríguez-Morán M. Concordance between the 2005 International Diabetes Federation definition for diagnosing metabolic syndrome with the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III and the World Health Organization definitions. *Diabetes Care* 2005; 28: 2588-9.
- Biela U, Pająk A, Kaczmarczyk-Chałas K, et al. Częstość występowania nadwagi i otyłości u kobiet i mężczyzn w wieku 20-74 lat. Wyniki programu WOBASZ. *Kardiologia Polska* 2005; 63: S632-S635.
- Hjortland MC, McNamara PM, Kannel WB. Some atherogenic concomitants of menopause: The Framingham Study. *Am J Epidemiol* 1976; 103: 304-1.
- van Beresteijn EC, van t Hof MA, 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: 947-55.
- Staessen J, Bulpitt CJ, Fagard R, et al. The influence of menopause on blood pressure. *J Hum Hypertens* 1989; 3: 427-433.
- Zanchetti A, Facchetti R, Cesana GC, et al. Menopause-related blood pressure increase and its relationship to age and body mass index: the SIMONA epidemiological study. *J Hypertens* 2005; 23: 2269-76.
- Rexrode KM, Manson JE, Lee IM, et al. Sex hormone levels and risk of cardiovascular events in postmenopausal women. *Circulation* 2003; 108: 1688-93.
- Narkiewicz K, Phillips BG, Kato M, et al. Gender-selective interaction between aging, blood pressure, and sympathetic nerve activity. *Hypertension* 2005; 45: 522-5.
- Villecco AS, de Aloysio D, Radi D, et al. Plasma catecholamines in pre- and in postmenopausal women with mild to moderate essential hypertension. *J Hum Hypertens* 1997; 11: 157-62.
- Chu MC, Cosper P, Orio F, et al. Insulin resistance in postmenopausal women with metabolic syndrome and the measurements of adiponectin, leptin, resistin, and ghrelin. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 194: 100-4.
- 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.
- Seely EW, Walsh BW, Gerhard MD, Williams GH. Estradiol with or without progesterone and ambulatory blood pressure in postmenopausal women. *Hypertension* 1999; 33: 1190-4.
- Cagnacci A, Rovati L, Zanni A, et al. Physiological doses of estradiol decrease nocturnal blood pressure in normotensive postmenopausal women. *Am J Physiol* 1999; 276: H1355-60.
- Kawecka-Jaszcz K, Czarnecka D, Olszanecka A, et al. The effect of hormone replacement therapy on arterial blood pressure and vascular compliance in postmenopausal women with arterial hypertension. *J Hum Hypertens* 2002; 16: 509-16.
- Modena MG, Molinari R, Muia N Jr, et al. Double-blind randomized placebo controlled study of transdermal estrogen replacement therapy on hypertensive postmenopausal women. *Am J Hypertens* 1999; 12: 1000-8.
- Szekacs B, Vajo Z, Acs N, et al. Hormone replacement therapy reduces mean 24-hour blood pressure and its variability in postmenopausal women with treated hypertension. *Menopause* 2000; 7: 31-5.
- Kawecka-Jaszcz K, Grodzicki T. Nadciśnienie tętnicze u kobiet. *alfa-medica press, Bielsko-Biała* 2002.
- Mosca L, Banka CL, Benjamin EJ, et al. Evidence-based guidelines for cardiovascular disease prevention in women: 2007 update. *Circulation* 2007; 115: 1481-501.
- Kawecka-Jaszcz K, Olszanecka A, Olszanecki R. Wpływ niesteroidowych leków przeciwzapalnych i selektywnych inhibitorów COX-2 na ciśnienie tętnicze i ryzyko sercowo-naczyniowe. Postępy w nefrologii i nadciśnieniu tętniczym. Tom IV. *Medycyna Praktyczna, Kraków* 2005.
- Forman JP, Stampfer MJ, Curhan GC. Non-narcotic analgesic dose and risk of incident hypertension in US women. *Hypertension* 2005; 46: 500-7.
- Jochmann N, Stangl K, Garbe E, et al. Female-specific aspects in the pharmacotherapy of chronic cardiovascular diseases. *Eur Heart J* 2005; 26: 1585-95.
- Stimpel M, Koch B, Weber MA. Comparison between moexipril and atenolol in obese postmenopausal women with hypertension. *Maturitas* 1998; 30: 69-77.
- 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: 263-71.
- Lewis CE, Grandits A, Flack J, et al. 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: 377-85.
- Wassertheil-Smoller S, Psaty B, Greenland P, et al. Association between cardiovascular outcomes and antihypertensive drug treatment in older women. *JAMA* 2004; 292: 2849-59.