

## Menopauza jako czynnik ryzyka sercowo-naczyniowego – implikacje terapeutyczne nadciśnienia tętniczego

### *Menopause as a cardiovascular risk factor: therapeutic implications of hypertension*

Anna Posadzy-Małaczyńska

Klinika Hipertensjologii, Angiologii i Chorób Wewnętrznych, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu;  
kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Andrzej Tykarski

Przeгляд Menopauzalny 2011; 1: 40–44

#### Streszczenie

Niedobór estrogenów u kobiet po wygaśnięciu czynności jajników powoduje zarówno szereg subiektywnych dolegliwości, jak i poważne problemy zdrowotne. W Polsce, podobnie jak i w innych krajach rozwiniętych, choroby układu krążenia są głównymi przyczynami zgonów kobiet po 50. r.ż. Menopauza wiąże się nie tylko ze wzrostem ciśnienia tętniczego, lecz także jest uznanym, niezależnym czynnikiem ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych, zwłaszcza udarów mózgu, gdy współistnieje nadciśnienie tętnicze. Analiza grupy wiekowej powyżej 64. r.ż. wykazała występowanie nadciśnienia u 81% kobiet i 66% mężczyzn. Jednym z głównych czynników ryzyka choroby niedokrwiennej serca jest właśnie nadciśnienie tętnicze, a kobiety z nadciśnieniem wykazują 4-krotnie wyższe ryzyko rozwoju różnych powikłań sercowo-naczyniowych niż porównywalni wiekowo mężczyźni. Menopauza wiąże się ze zwiększonym ryzykiem rozwoju miażdżycy. Czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego ocenia się coraz częściej łącznie jako elementy zespołu metabolicznego w różnych postaciach. Część wcześniejszych badań klinicznych poddawała w wątpliwość pozytywny wpływ leczenia łagodnego nadciśnienia tętniczego u kobiet, głównie za sprawą niższego szacowanego ryzyka względnego w tej grupie. Analiza INDANA wykazała dużą bezwzględną korzyść z leczenia nadciśnienia u starszych kobiet oraz u wszystkich kobiet rasy czarnej w stosunku do mężczyzn. Decyzje o leczeniu młodszych pacjentek, głównie rasy białej, winny być podejmowane indywidualnie w zależności od wysokości ryzyka sercowo-naczyniowego. Przyczyną preferowania diuretyków w leczeniu nadciśnienia tętniczego u kobiet są dodatkowe korzyści wynikające z ich stosowania. Mają one pozytywny wpływ na gospodarkę wapniową, która w okresie menopauzalnym jest zaburzona. Zastosowanie leków blokujących układ renina–angiotensyna–aldosteron wpisuje się doskonale w patomechanizm nadciśnienia wieku menopauzalnego, a korzyści z ich stosowania znajdują odzwierciedlenie w ocenie badań klinicznych.

**Słowa kluczowe:** menopauza, nadciśnienie tętnicze, czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego.

#### Summary

Oestrogen deficiency after the cessation of the ovarian function in women causes many subjective ailments as well as serious health problems. In Poland, similarly to other developed countries, cardiovascular diseases are the main cause of death in women after 50 years of age. Menopause not only induces an increase of blood pressure, but is also an independent risk factor of cardiovascular complications, especially strokes when hypertension coexists. The analysis of patients after 64 years of age revealed the prevalence of hypertension in 81% of women and 66% of men. Hypertension is one of the most important risk factors of coronary artery disease; in hypertensive women, the risk of development of different cardiovascular complications is 4 times higher than in coeval men. Menopause provokes also increased development of atherosclerosis. Cardiovascular risk factors become more often assessed as the elements of the metabolic syndrome. Some of previous clinical trials undermined the positive influence of the treatment of mild hypertension in women because of a lower relative risk in this group. The INDANA analysis showed a great absolute benefit of treatment of hypertension in older women as well as in black people in comparison to men. The decision concerning therapy in younger

---

Adres do korespondencji:

Anna Posadzy-Małaczyńska, Klinika Hipertensjologii, Angiologii i Chorób Wewnętrznych, ul. Długa 1/2, 61-848 Poznań

women, especially in Caucasians, has to be made individually depending on the level of the cardiovascular risk. Diuretics are preferably used in treatment of hypertensive women because of their additional advantage; they have a positive impact on calcium balance that is impaired during menopause. On the other hand, usage of renin-angiotensin-aldosterone system blockers results from the pathomechanism of hypertension at the menopausal age and their advantages are revealed in clinical trials.

**Key words:** menopause, hypertension, cardiovascular risk factors.

## Wstęp

Przekwitanie to okres w życiu kobiety, gdy dochodzi do zaniku wyzwalania cyklicznych bodźców dla podwzgórza przez ośrodki wyższe. Prowadzi to do utraty rytmicznej czynności układu podwzgórzowo-przysadkowego, co w konsekwencji powoduje zniesienie cyklicznej czynności jajników i ustanie miesiączkowania. Naturalna menopauza to moment niewystępowania krwawień miesięczkowych przez kolejne 12 miesięcy przy jednoczesnym braku innych biologicznych lub czynnościowych przyczyn tego stanu. Średnia wieku występowania przekwitania mieści się w przedziale 48–52 lata. W okresie klimakterium zwiększa się stopniowo stężenie folikulotropiny (*follicle-stimulating hormone* – FSH) w surowicy, by osiągnąć wartości 20–30-krotnie wyższe niż w prawidłowym cyklu miesięczkowym oraz luteotropiny (*luteotropic hormone* – LH), której stężenie zwiększa się 4–8-krotnie. W efekcie dochodzi do zmniejszenia produkcji 17 $\beta$ -estradiolu przez jajnik i zakłócenia funkcjonowania osi jajnik–podwzgórze–przysadka. Zmiany metaboliczne w przebiegu przekwitania są głównie związane ze zmniejszeniem syntezy 17 $\beta$ -estradiolu.

Niepodważalne jest to, iż niedobór estrogenów u kobiet po wygaśnięciu czynności jajników może powodować zarówno szereg subiektywnych dolegliwości, jak i poważne problemy zdrowotne. W związku z wydłużającym się średnim okresem życia kobiet, poświęca się tym zagadnieniom wiele uwagi. Kobiety mogą obecnie oczekiwać, że połowa ich dorosłego życia przypadnie na czas po menopauzie. Jest więc zrozumiałe, że powinno dążyć się do tego, aby te lata spędzić w dobrym zdrowiu fizycznym i umysłowym, dbać o jakość życia, starać się zapobiegać i przeciwdziałać procesom degeneracyjnym, które nasilają się wskutek niedoboru estrogenów po wejściu kobiety w okres przekwitania.

Statystyki amerykańskie z 2004 r. podają, że średnio wśród kobiet 1 na 2,6 umiera z powodu chorób układu krążenia, a 1 na 4,6 z powodu chorób nowotworowych [1].

W Polsce, podobnie jak i w innych krajach rozwiniętych, zawał mięśnia sercowego i udar mózgu są głównymi przyczynami zgonów u kobiet po 50. r.ż. Według danych z 2008 r. Głównego Urzędu Statystycznego (GUS), kobiety umierają prawie 6-krotnie częściej z powodu chorób układu krążenia aniżeli na raka piersi. Choroby serca i naczyń są w Polsce przyczyną ponad 52% wszystkich zgonów kobiet (jest to 2-krotnie więcej niż z powodu nowotworów). Wśród mężczyzn zgony z przyczyn sercowo-naczyniowych stanowią nieco mniej, bo ok.

47% ogólnej liczby. W grupie młodszych osób obserwuje się wyraźnie wyższą (3–6 razy) umieralność i zachorowalność na choroby układu krążenia wśród mężczyzn niż kobiet. Począwszy od 6. dekady, sytuacja ta ulega odwróceniu. Liczba zgonów z powodu chorób układu krążenia w obu grupach płci wzrasta wraz z wiekiem, lecz po 54. r.ż. tendencja wzrostowa jest znacznie wyższa u kobiet niż u mężczyzn w porównywalnym wieku, czego konsekwencją jest zmniejszenie się wraz z wiekiem stosunku umieralności mężczyzn do kobiet aż o połowę [2].

Według danych statystycznych, w Polsce w 2008 r. kobiety żyły średnio 80 lat. Jest to o ok. 18 lat dłużej w porównaniu z początkiem lat 50. ubiegłego stulecia. Główny Urząd Statystyczny podaje, że mimo pozytywnych zmian w wydłużaniu przeciętnego trwania życia Polska nadal wypada niekorzystnie na tle czołówek krajów europejskich. Wiek dożywania Polek jest krótszy od przeciętnego europejskiego wieku o 4–5 lat. Kobiety żyją wprawdzie dłużej, lecz w istocie są bardziej chore. Ponadto zaobserwowano, co jest tendencją niepokojącą, iż w ostatnich latach dystans długości życia dzielący je od mężczyzn ulega zmniejszeniu.

Przyczyny tego niepokojącego zjawiska upatruje się także m.in. w większej niż wśród mężczyzn umieralności z przyczyn sercowo-naczyniowych. Menopauza wiąże się nie tylko ze wzrostem ciśnienia tętniczego. Jest uznanym, niezależnym czynnikiem ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych, zwłaszcza udarów mózgu, gdy współistnieje nadciśnienie tętnicze [3]. Zgodnie z badaniami Grady i wsp. w ciągu najbliższych lat zapadalność na chorobę wieńcową stanie się problemem przypuszczalnie u co drugiej kobiety po 50. r.ż. [4]. Z badania Światowej Organizacji Zdrowia (*World Health Organization* – WHO) MONICA (*Multinational MONItoring of trends and determinants in Cardiovascular disease*) Project wynika, że umieralność z powodu choroby wieńcowej była o 520% wyższa u Polek niż u Francuzek [5]. W świetle powyższych danych jedyną możliwą formą postępowania w tej grupie potencjalnych pacjentek wydaje się profilaktyka pierwotna i poprawienie jakości życia ściśle związanej z redukcją czynników ryzyka chorób sercowo-naczyniowych.

## Nadciśnienie tętnicze u kobiet w okresie menopauzy

Jednym z głównych czynników ryzyka choroby niedokrwiennej serca jest nadciśnienie tętnicze, a kobie-

ty z nadciśnieniem wykazują 4-krotnie wyższe ryzyko rozwoju powikłań sercowo-naczyniowych niż porównywalni wiekowo mężczyźni. Około 25% populacji amerykańskiej choruje na nadciśnienie, z czego 60% stanowią kobiety. Według przeprowadzonych w 2002 r. badań NATPOL PLUS, rozpowszechnienie nadciśnienia tętniczego w Polsce okazało się w grupie wiekowej 45–64 lata nieco niższe, bo wynoszące 45%, jednakże istotnie rosnące z wiekiem. Analiza grupy wiekowej powyżej 64. r.ż. w tym badaniu wykazała nadciśnienie u 81% kobiet i 66% mężczyzn [6]. Według badania WOBASZ, częstość występowania nadciśnienia w Polsce u kobiet rośnie z wiekiem. Jest taka sama u obu płci w wieku 55–64 lat (zarówno u kobiet, jak i u mężczyzn wynosi 50%) oraz nieznacznie wyższa u kobiet w grupie wiekowej 65–74 lata (kobiety 58% vs mężczyźni 56%) [7]. Porównując wartości ciśnienia tętniczego u kobiet przed menopauzą i po menopauzie, obserwuje się istotny wzrost ciśnienia po przekwitaniu. Staessen doniósł o 2-krotnie częstszym występowaniu nadciśnienia po menopauzie nawet po skorygowaniu wyników pod względem wieku oraz wskaźnika masy ciała (*body mass index* – BMI) [8]. Zdaniem wielu autorów, menopauza wiąże się ze zwiększonym ryzykiem rozwoju miażdżycy oraz ze wzrostem ciśnienia tętniczego [9]. Czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego ocenia się coraz częściej łącznie jako elementy jednego, choć mającego różne oblicza zespołu metabolicznego, u podłoża którego leży prawdopodobnie niedobór estrogenów i wzrost BMI, a w konsekwencji rozwój nadciśnienia tętniczego [10].

Podczas gdy u mężczyzn korzyści z leczenia nadciśnienia tętniczego są niepodważalne, u kobiet na podstawie niektórych wczesnych badań klinicznych poddawano w wątpliwość pozytywny wpływ leczenia łagodnego nadciśnienia tętniczego, głównie za sprawą niższego szacowanego ryzyka względnego w tej grupie [11].

Większość projektowanych 20–30 lat temu prób klinicznych nie analizowała roli płci w leczeniu nadciśnienia, a niektóre z pierwszych w ogóle nie uwzględniały kobiet. Badania, które przeprowadzano w latach późniejszych, nie były zaprojektowane w celu wykrycia różnic w wynikach leczenia pomiędzy płciami, względnie nie miały wystarczającej mocy statystycznej do tego celu. Kobiety zostały włączone do niemalże wszystkich następnich – zakończonych lub jeszcze trwających – badań związanych z leczeniem nadciśnienia. Od 2000 r. WHO zaleciła, by badania dotyczące zdrowia przedstawiały interpretację wyników w zależności od płci. W dobie formułowania w medycynie przesłanek postępowania opartego głównie na faktach przeszkodą staje się brak lub mała ilość dowodów naukowych uzasadniających wybór metod diagnostyki i leczenia u kobiet. Testy diagnostyczne i jednolite kryteria ich oceny stosowane w odniesieniu zarówno do kobiet, jak i do mężczyzn, nie zawsze są w zgodzie ze stanem faktycznym i dlatego nie powinny być poddawane takiej samej interpretacji.

Stąd zauważalna w piśmiennictwie fachowym tendencja rozwoju „medycyny płci”.

W badaniu HDFP (*Hypertension Detection and Follow-Up Program*) u kobiet rasy białej stwierdzono nieznamienne statystycznie wzrost śmiertelności pomimo leczenia o 2,5% w ciągu 5 lat. Natomiast dłuższa obserwacja (po 6,7 i 8,3 roku) wykazała istotne zmniejszenie śmiertelności (o 22%) [12].

W badaniu MRC (*Medical Research Council*) stwierdzono zmniejszenie częstości występowania udarów mózgu i innych incydentów sercowo-naczyniowych u kobiet w wyniku terapii hipotensyjnej, natomiast ani u kobiet, ani u mężczyzn w wyniku leczenia nie nastąpiło zmniejszenie śmiertelności z przyczyn ogólnych [10].

Badanie SHEP (*Systolic Hypertension in the Elderly Program*) dostarczyło mocne dowody na celowość leczenia izolowanego nadciśnienia skurczowego u starszych kobiet, a ponadto wykazało, że leczenie małą dawką diuretyku pozwoliło uzyskać docelowe wartości ciśnienia tętniczego u prawie połowy badanych [13].

Mimo iż w badaniu Syst-Eur (*Systolic Hypertension in Europe*) nie zostały przedstawione szczegółowe analizy porównawcze wyników uzyskanych u kobiet i mężczyzn, autorzy stwierdzili, że „korzyści rozkładały się równo pomiędzy obie płcie, a fakt, że kobiety stanowiły 2/3 populacji w tym badaniu, pozwolił wnioskować, iż jest ono reprezentatywne dla starszych kobiet z nadciśnieniem” [14].

W badaniu Syst-China (*Systolic Hypertension in China*) uzyskano zbliżone wyniki pomimo różnic rasowych i mniejszego odsetka kobiet niż w badaniu Syst-Eur [15].

Badania STOP-Hypertension (*Swedish Trial of Old Patients with Hypertension*) i STOP-Hypertension-2 wykazały, że zarówno konwencjonalne ( $\beta$ -adrenolityk, diuretyk), jak i nowsze (inhibitor konwertazy, antagonistą wapnia) leczenie wiązało się z podobnymi korzyściami, ale, jak dotąd, nie przedstawiono interpretacji wyników w zależności od płci [16].

Inną próbą, która wykazała jednoznacznie korzyści z leczenia nadciśnienia u kobiet, było badanie TOMHS (*Treatment of Mild Hypertension Study*). W przypadku podwyższonego ciśnienia skurczowego leczenie diuretykiem-chlortalidonem było nieco skuteczniejsze od leczenia doksazosyną, natomiast nie obserwowano takich zależności dla ciśnienia rozkurczowego [17].

W badaniu HOT (*Hypertension Optimal Treatment*) nie stwierdzono różnic pomiędzy płciami pod względem występowania punktów końcowych związanych z obniżeniem ciśnienia, jednakże u kobiet mniejsze docelowe wartości ciśnienia wiązały się ze znamienne niższą częstością występowania zawałów mięśnia sercowego [18].

Aby ocenić wyniki badań pod względem informacji przez nie dostarczonych, grupa INDANA opublikowała analizę indywidualnych danych uzyskanych u ponad 26 000 kobiet włączonych do prób klinicznych leczenia nadciśnienia tętniczego i podzieliła te pacjentki w zależności od wieku (30–54 lata w porównaniu z  $\geq 55$  lat)

i rasy (biała względem czarnej). Analiza ta wykazała duży bezwzględny zysk z leczenia nadciśnienia u starszych kobiet oraz u wszystkich kobiet rasy czarnej w stosunku do mężczyzn. W wartościach bezwzględnych korzyść z leczenia kobiet wyrażała się głównie zmniejszeniem częstości udarów mózgu [19].

Wyniki prób klinicznych leczenia nadciśnienia tętniczego u kobiet wykazują korzyści terapeutyczne we wszystkich podgrupach z wyjątkiem kobiet o bardzo małym ryzyku sercowo-naczyniowym. W związku z powyższym, decyzje o leczeniu młodszych pacjentek, głównie rasy białej, winny być podejmowane indywidualnie w zależności od wysokości ryzyka sercowo-naczyniowego [20].

Wśród kobiet leczonych z powodu nadciśnienia tętniczego Klungel i wsp. zaobserwowali częstsze stosowanie diuretyków niż u mężczyzn (56,3% vs 49,4%), którzy częściej byli leczeni  $\beta$ -adrenolitykami, inhibitorami enzymu konwertującego angiotensynę, antagonistami wapnia [21]. Wyniki te są zbliżone pod tym względem do badania HOT, w którym w momencie włączania pacjentów, więcej kobiet niż mężczyzn otrzymywało diuretyk (36,4% vs 29,8%), podczas gdy pozostałe grupy leków częściej stosowane były u mężczyzn [17]. Trudno jest wyjaśnić przyczynę preferencyjnego stosowania diuretyków w leczeniu nadciśnienia tętniczego u kobiet. Jednym z aspektów mogą być choroby współistniejące. Istotnie większa częstość występowania choroby wieńcowej, zawałów i zaburzeń rytmu serca u mężczyzn poniżej 50. r.ż. skłania do częstszego stosowania  $\beta$ -adrenolityków i inhibitorów konwertazy angiotensyny aniżeli diuretyków.

Innym czynnikiem wpływającym na wybór leku mogą być działania niepożądane. Kobiety zgłaszają ich występowanie istotnie częściej niż mężczyźni. Przyczyną preferowania diuretyków w leczeniu nadciśnienia tętniczego u kobiet są dodatkowe korzyści wynikające z ich stosowania. W badaniu Framingham wykazano zdecydowanie mniejszą częstość złamań szyjki kości udowej u kobiet leczonych aktualnie lub w przeszłości długofalowo (> 2 lata) diuretykami tiazydowymi [22]. Pewne względy patofizjologiczne, jak zwiększenie objętości wewnątrznaczyniowej czy obniżenie aktywności reninowej osocza po menopauzie, mogą uzasadniać preferowanie diuretyków tiazydowych w leczeniu nadciśnienia w tej grupie kobiet. Wywierają one pozytywny wpływ na gospodarkę wapniową, która w okresie pomenopauzalnym jest zaburzona. Pożądany jest także efekt natriuretyczny w związku z pojawieniem się sodowrażliwości po menopauzie [23].

Inhibitory konwertazy angiotensyny mogłyby być lekami alternatywnymi w stosunku do diuretyków ze względu na neutralny wpływ na stężenia lipidów w surowicy oraz przeciwdziałanie aktywacji układu renina–angiotensyna–aldosteron w trakcie stosowania menopauzalnej terapii hormonalnej. Może ona bowiem działać synergistycznie, zmniejszając aktywność enzymu konwertującego angiotensynę i zwiększając stężenie bradykininy w osoczu [24]. Z kolei ujemną stroną

stosowania tej grupy leków jest częstsze u kobiet występowanie kaszlu.

Deficyt estrogenów, będący charakterystycznym dla kobiet po menopauzie, wydaje się stanowić czynnik wywołujący nasiloną wazokonstrykcję w mechanizmie nadakspresji receptorów  $AT_1$  dla angiotensyny [25]. Dlatego też w centrum zainteresowania znajdują się te leki, które mogą spowodować odwrócenie niekorzystnej funkcji i związanej z nią przebudowy naczyń bądź przynajmniej wywołać spowolnienie tego procesu. Teoria zwiększonej wrażliwości receptorów  $AT_1$  na angiotensynę II jest uważana za jeden z mechanizmów indukowania nadciśnienia tętniczego w okresie menopauzalnym. Zastosowanie więc leków blokujących układ renina–angiotensyna–aldosteron wpisuje się doskonale w patomechanizm nadciśnienia wieku menopauzalnego, a korzyści z ich stosowania znajdują odzwierciedlenie w ocenie badań klinicznych [26].

Wybór leku hipotensyjnego w zależności od płci pozostaje nadal kwestią otwartą. Niektóre dane patofizjologiczne oraz obiecujące wyniki badań klinicznych uzasadniają większą preferencję diuretyków i antagonistów układu renina–angiotensyna–aldosteron w leczeniu kobiet z nadciśnieniem w okresie menopauzy – nie tylko z powodu skuteczności, ale także dlatego, że mogą działać synergistycznie z hormonalną terapią zastępczą [27, 28].

## Piśmiennictwo

- Rosamond W, Flegal K, Friday G, et al. Heart disease and stroke statistics-2007 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation* 2007; 115: e69-171.
- Broda G. Epidemiologia chorób układu krążenia u kobiet. *Kardiologia Polska* 2000; 52: 6-9.
- Rosano GM, Vitale C, Marazzi G, Volterrani M. Menopause and cardiovascular disease: the evidence. *Climacteric* 2007; 10: 19-24.
- Grady D, Rubin SM, Petitti DB, et al. Hormone therapy to prevent disease and prolong life in postmenopausal women. *Ann Intern Med* 1992; 117: 1016-37.
- Rywik S. Epidemiologia choroby niedokrwiennej serca i podstawy jej profilaktyki. W: Giec L, Trusz-Gluza M (red.). *Choroba niedokrwienności serca*. PZWL, Warszawa 1996.
- Zdrojewski T, Bandosz P, Szpakowski P i wsp. Ocena wybranych problemów dotyczących rozpowszechnienia i terapii nadciśnienia tętniczego w Polsce na podstawie badania NATPOL PLUS. W: Więcek A, Kokot F (red.). *Postępy w nefrologii i nadciśnieniu tętniczym*. Tom 2. *Medycyna Praktyczna*, Kraków 2003; 11-5.
- 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: S614-19.
- Staessen J, Bulpitt CJ, Fagard R, et al. The influence of menopause on blood pressure. *J Hum Hypertens* 1989; 3: 427-33.
- Stachowiak G, Faflik U, Zając A i wsp. Nadciśnienie tętnicze u kobiet w okresie menopauzy. *Przeegląd Menopauzalny* 2008; 2: 96-101.
- Stachowiak G, Zając A, Pertyński T. Zespół metaboliczny u kobiet w okresie menopauzy. *Przeegląd Menopauzalny* 2009; 1: 6-10.
- MRC trial of treatment of mild hypertension: principal results. Medical Research Council Working Party. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1985; 291: 97-104.
- Veterans Administration Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents. Effects of treatment on morbidity in hypertension. II. Results in

- patients with diastolic blood pressure averaging 90 through 114 mm Hg. *JAMA* 1970; 213: 1143-52.
13. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. Final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). SHEP Cooperative Research Group. *JAMA* 1991; 265: 3255-64.
  14. Staessen JA, Fagard R, Thijs L, et al. Subgroup and per-protocol analysis of the randomized European Trial on Isolated Systolic Hypertension in the Elderly. *Arch Intern Med* 1998; 158: 1681-91.
  15. Wang JG, Staessen JA, Gong L, Liu L. Chinese trial on isolated systolic hypertension in the elderly. Systolic Hypertension in China (Syst-China) Collaborative Group. *Arch Intern Med* 2000; 160: 211-20.
  16. Dahlöf B, Hansson L, Lindholm LH, et al. Swedish Trial in Old Patients with Hypertension (STOP-Hypertension) analyses performed up to 1992. *Clin Exp Hypertens* 1993; 15: 925-39.
  17. Neaton JD, Grimm RH Jr, Prineas RJ, et al. Treatment of Mild Hypertension Study. Final results. Treatment of Mild Hypertension Study Research Group. *JAMA* 1993; 270: 713-24.
  18. Kjeldsen SE, Kolloch RE, Leonetti G, et al. Influence of gender and age on preventing cardiovascular disease by antihypertensive treatment and acetylsalicylic acid. The HOT study. *Hypertension Optimal Treatment. J Hypertens* 2000; 18: 629-42.
  19. Gueyffier F, Boutitie F, Boissel JP, et al. 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: 761-7.
  20. Quan A, Kerlikowske K, Gueyffier F, Boissel JP. Efficacy of treating hypertension in women. *J Gen Intern Med* 1999; 14: 718-29.
  21. Klungel OH, de Boer A, Paes AH, et al. Sex differences in the pharmacological treatment of hypertension: a review of population-based studies. *J Hypertens* 1997; 15: 591-60.
  22. Felson DT, Sloutskis D, Anderson JJ, et al. Thiazide diuretics and the risk of hip fracture. Results from the Framingham Study. *JAMA* 1991; 265: 370-3.
  23. Calhoun DA, Oparil S. High blood pressure in women. *Int J Fertil Womens Med* 1997; 42: 198-205.
  24. Nogawa N, Sumino H, Ichikawa S, et al. Effect of long-term hormone replacement therapy on angiotensin-converting enzyme activity and bradykinin in postmenopausal women with essential hypertension and normotensive postmenopausal women. *Menopause* 2001; 8: 210-5.
  25. Nickenig G, Bäumer AT, Grohè C, et al. Estrogen modulates AT1 receptor gene expression in vitro and in vivo. *Circulation* 1998; 97: 2197-201.
  26. Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, et al. 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.
  27. Posadzy-Mańczyńska A, Tykarski A, Łopatka P, Głuszek J. Wpływ hormonalnej terapii zastępczej na wydalanie kwasu moczowego oraz występowanie hiperurykemii indukowanej stosowaniem tiazydów u kobiet po menopauzie z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym. *Nadciśnienie Tętnicze* 2004; 8: 25-32.
  28. Koch B, Oparil S, Stimpel M. Co-administration of an ACE-inhibitor (moexipril) and hormonal replacement therapy in postmenopausal women. *J Hum Hypertens* 1999; 13: 337-42.