

Choroby układu krążenia u kobiet – wpływ okresu menopauzy

Cardiovascular diseases in women – impact of the menopausal period

Grzegorz Stachowiak¹, Urszula Faflik², Tomasz Stetkiewicz¹, Tomasz Pertyński¹

¹Klinika Ginekologii i Chorób Menopauzy, Instytut Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi:

kierownik Kliniki: prof. dr hab. med. Tomasz Pertyński

²Poradnia Kardiologiczna Przychodni Specjalistycznej ICZMP w Łodzi; kierownik Przychodni: dr med. Piotr Woźniak

Przeгляд Menopauzalny 2006; 6: 382–387

Streszczenie

Choroby układu krążenia (ChUK) to główna przyczyna zachorowalności i umieralności kobiet. Na szczególną uwagę spośród nich zasługuje choroba niedokrwienna serca, której epidemiologia, obraz kliniczny i problemy diagnostyczno-lecznicze są odmienne dla kobiet i mężczyzn. Okres menopauzy i związane z nim zmiany hormonalne i metaboliczne negatywnie wpływają na stan układu krążenia. Stosowanie w tym okresie terapii hormonalnej modyfikuje ryzyko ChUK, a niskie dawki estrogenów, przezskórna droga podania oraz nowoczesne progestageny sprawiają, że ten typ terapii staje się coraz bardziej bezpieczny dla kobiet menopauzalnych.

Słowa kluczowe: choroby układu krążenia, choroba niedokrwienna serca, menopauza, terapia hormonalna

Summary

Cardiovascular diseases (CVD) are the main reason for female morbidity and mortality. Special attention should be paid to ischaemic heart disease, with its sex-dependent epidemiology, clinical image, as well as diagnostic and therapeutic problems. Hormonal and metabolic alterations of the menopausal period negatively influence the state of the circulatory system. Using hormone therapy we modify the risk of CVD, but low oestrogen doses, transdermal route of administration and modern progestogens make this therapy safer for menopausal women.

Key words: cardiovascular diseases, ischaemic heart disease, menopause, hormone therapy

Wstęp

Choroby układu krążenia (ChUK) wciąż nie są postrzegane jako największe zagrożenie zdrowia i życia kobiet. Jednak to właśnie one, a nie jak się powszechnie sądzi choroby nowotworowe (np. rak sutka), są główną przyczyną umieralności kobiet. Zawał serca, udar mózgu, miażdżycza naczyń (i inne schorzenia sercowo-naczyniowe) odpowiadają za 53% zgonów kobiet. U mężczyzn ten odsetek jest mniejszy i wynosi 43%. Porównując kobiety z mężczyznami, zachorowania i zgony z powodu ChUK pojawiają się u płci pięknej średnio 10 lat później, dlatego też ryzyko ogólne ChUK w odpowiednich grupach wiekowych

jest niższe. Główne czynniki ryzyka ChUK, takie jak nadciśnienie tętnicze, otyłość, cukrzyca, dyslipidemie, palenie tytoniu, zła dieta i niska aktywność ruchowa, są niezależne od płci. Różna jest natomiast częstość ich występowania w poszczególnych grupach wiekowych. Wśród kobiet częściej pojawia się otyłość brzuszna (odpowiednio 41 i 28%), rzadziej niż mężczyźni są one palaczkami tytoniu (odpowiednio 25 i 42%). Zależna od płci jest też siła związku pomiędzy danym czynnikiem ryzyka a ryzykiem ChUK. I tak u kobiet cukrzyca silniej niż u mężczyzn zwiększa ryzyko ChUK. Różnice w ilościowej ocenie ogólnego ryzyka ChUK są przyczyną stworzenia dla obu płci oddzielnych tabel SCORE. Farmakologiczna i niefarmakologiczna pre-

Adres do korespondencji:

dr med. **Grzegorz Stachowiak**, Klinika Ginekologii i Chorób Menopauzy, Instytut Centrum Zdrowia Matki Polki, ul. Rzgowska 281/289, 93-338 Łódź

wencja ChUK jest identyczna dla obu płci, natomiast trudności w diagnozowaniu ChUK są większe u kobiet – odmienny i bardziej nietypowy obraz kliniczny oraz różnice w sposobie udzielania informacji o własnym stanie zdrowia (u kobiet jest to przekaz bardziej emocjonalny) są odpowiedzialne za niedoszacowanie ryzyka i opóźnienie działań profilaktycznych, diagnostycznych i leczniczych. Wartość diagnostyczna wysiłkowego EKG jest niższa u kobiet, a wyniki badań nieinwazyjnych w grupie pacjentek o małym wyjściowym prawdopodobieństwie ChUK często fałszywe. Gorsze są również odległe rezultaty zabiegów koronaroplastyki (angioplastyki wieńcowej) oraz pomostowania aortalno-wieńcowego. Trudności działań inwazyjnych spowodowane są mniejszą średnicą tętnic wieńcowych, przeciętnie starszym wiekiem pacjentek oraz częstszym współwystępowaniem innych chorób. Zaawansowany wiek i schorzenia towarzyszące w grupie pacjentek z wysokim ryzykiem ChUK negatywnie wpływają również na sytuację społeczną i materialną kobiet [1].

Po menopauzie zachorowalność i śmiertelność z powodu ChUK wzrasta. Jest to związane zarówno z procesem starzenia się organizmu, jak i wieloma zmianami hormonalnymi i metabolicznymi zachodzącymi w tym okresie. Podstawowym zjawiskiem obserwowanym w tym czasie jest wygasanie czynności jajników, czego najbardziej widocznym przejawem jest ustanie naturalnego miesiączkowania.

Zmiany hormonalne

Zakres zmian hormonalnych jest głęboki, a równowaga hormonalna ustala się na nowym, zupełnie odmiennym poziomie. Profil hormonalny kobiety menopauzalnej to oczywiście nie tylko niski poziom estrogenów z towarzyszącym, wysokim poziomem gonadotropin. Po menopauzie obserwuje się również:

- **zmieniony profil estrogenowy.** Głównym estrogenem kobiet po menopauzie nie jest już estradiol (E_2), lecz estron (E_1). E_1 jest w tym czasie w minimalnym stopniu produkowany przez jajniki, a jego zasadniczym źródłem (podobnie jak i innych estrogenów, w tym E_2) staje się pozagruzołowa aromatyzacja z androgenów. Po menopauzie dochodzi do spadku stężeń siarczanu E_1 (przed menopauzą jego stężenia przewyższają stężenia E_1 , czego powodem jest sulfurylacja E_1 zachodząca w gruczole piersiowym), a nadmiar niezwiązanego E_1 może powodować rozrosty endometrium i zwiększać ryzyko wystąpienia raka trzonu macicy [2];
- **minimalne stężenia progesteronu.** W okresie pomenopauzalnym są one zbliżone do fazy wzrostowej cyklu, lub niższe. Głównym źródłem progesteronu jest kora nadnerczy, a stymulacja przy pomocy ACTH powoduje 5-krotny wzrost jego stężenia w surowicy krwi [3];
- oraz **niskie poziomy androgenów.** Głównym andro-

genem kobiet po menopauzie jest androstendion (D_4), produkowany przede wszystkim w korze nadnerczy. Jego stężenie obniża się w tym czasie do poziomu obserwowanego po kastracji, a usunięcie jajników to dodatkowy spadek poziomów o 20%. Stężenie testosteronu (T) obniża się po menopauzie o 1/3, przy spadku produkcji dobowej o 25% w porównaniu z okresem rozrodczym. Jajniki tworzą ok. 50% całej puli T (przed menopauzą ok. 25%), natomiast konwersja T w E_2 po menopauzie jest niska i nie przekracza 0,1%. Usunięcie jajników wyraźnie redukuje syntezę T, a wysoki poziom gonadotropin może stymulować komórki osłonki oraz komórki wnękowe do jego syntezy, co spowoduje defeminizację, a nawet wyrzucenie kobiety. Trzecim ważnym androgenem jest dehydroepiandrosteron (DHEA), który po menopauzie jest produkowany głównie przez warstwę siateczkową kory nadnerczy. Produkcja DHEA i jego siarczanu (DHEAS) ulega stopniowemu zmniejszeniu w okresie pomenopauzalnym w wyniku obniżenia aktywności nadnerczowej 17,20-desmolazy, natomiast długotrwała HT nie wpływa na wzrost stężeń DHEAS [4].

Na szczególną uwagę wśród ChUK u kobiet w okresie pomenopauzalnym zasługuje choroba niedokrwienna serca.

Choroba niedokrwienna serca

Choroba niedokrwienna serca (ChNS) u kobiet to poważny problem kliniczny. Rozwija się u 50% przedstawicielek płci pięknej, z czego w 30% staje się przyczyną ich zgonów. Wiadomo, że po menopauzie kobiety zaczynają zapadać na ChNS częściej (niż w okresie premenopauzalnym), również często jak mężczyźni, a po 60. roku życia ChNS staje się główną przyczyną zgonów kobiet [5].

Menopauza jest silnym, pojedynczym czynnikiem ryzyka tej choroby – w tym okresie dochodzi do zaburzeń w gospodarce lipidowej, węglowodanowej, krzepnięcia i fibrynolizie ustrojowej oraz do zaburzeń funkcji śródbłonna [6].

Istnieje wiele danych na to, że ChNS kobiet i ChNS mężczyzn to dwie różniące się od siebie jednostki chorobowe.

U kobiet częściej niż u mężczyzn obserwuje się niespecyficzny przebieg kliniczny ChNS – ból ma nietypową lokalizację (często dotyczy pleców, żuchwy, szyi, czy jamy brzusznej), inny czas trwania, występują inne czynniki wywołujące (częściej stres i emocje niż wysiłek fizyczny). Często brak jest dolegliwości bólowych, a występują jedynie uczucie zmęczenia, brak tchu, czy duszności. Ból słabiej koreluje z istotnymi zmianami w tętnicach wieńcowych, nawet przy dodatnim wyniku elektrokardiograficznej próby wysiłkowej [7, 8].

Nieinwazyjna diagnostyka ChNS ma mniejszą czułość i specyficzność niż u mężczyzn:

- mniejsza jest jej wartość diagnostyczna w ocenie niedokrwienia mięśnia sercowego, co jest spowodowane częstszym niż u mężczyzn występowaniem nieswoistych zaburzeń repolaryzacji. Spoczynkowe EKG jest jednakże często prawidłowe przy ewidentnych objawach klinicznych choroby [8, 9];
- wartość prognostyczna testów wysiłkowych jest mniejsza, co wynika ze słabszej kondycji fizycznej kobiet;
- krótszy czas wysiłku, hiperkinetyczny typ odpowiedzi na wysiłek. Częściej obserwuje się wyniki fałszywie dodatnie. Natomiast rzadziej niż u mężczyzn występują wyniki fałszywie ujemne, co świadczy o większej wartości diagnostycznej ujemnej próby wysiłkowej. Ograniczeniem w interpretacji testu jest czas trwania próby. Jeśli została ona przerwana przed upływem 5 min, wówczas niezależnie od wyniku i powodu zakończenia stanowi o zwiększonym prawdopodobieństwie ChNS. Próba wysiłkowa ma tym większą wartość diagnostyczną im starsza jest kobieta, i im więcej występuje czynników ryzyka ChNS [8].

Trudności diagnostyki nieinwazyjnej zwykle odwołają wdrożenie procedur leczenia inwazyjnego ChNS i niekorzystnie wpływają na przebieg tej choroby.

Również diagnostyka inwazyjna ChNS u kobiet jest trudniejsza. Obserwuje się istotną niespójność pomiędzy objawami klinicznymi a nasileniem zmian miażdżycowych obserwowanych w koronarografii – w większości badań stwierdza się, że w przypadku ostrych zespołów wieńcowych u kobiet istotnie częściej niż u mężczyzn brak było jakichkolwiek zmian w koronarografii lub też obserwowane zmiany nie miały charakteru zmian krytycznych [10].

Powszechnie wiadomo, że u podłoża ostrych zespołów wieńcowych leży pęknięcie blaszki miażdżycowej, zapoczątkowujące cały ciąg reakcji, których końcowym efektem jest wytworzenie zakrzepu zamykającego światło naczynia wieńcowego. U kobiet częściej niż u mężczyzn, zakrzep tworzy się na podłożu tzw. erozji blaszki miażdżycowej, a ta patologia ściany naczynia nie jest widoczna w koronarografii. Można ją natomiast uwiidocznic za pomocą ultrasonografii śródnaczyniowej (IVUS) [11]. Ocena blaszek miażdżycowych kobiet i mężczyzn przy pomocy IVUS wykazuje (choć nie we wszystkich badaniach) ich ilościowe i jakościowe różnice pomiędzy płciami – blaszki miażdżycowe kobiet charakteryzują się mniejszą gęstością optyczną oraz mniej nasiloną kalcyfikacją w porównaniu z blaszkami mężczyzn. Ponadto u kobiet, oprócz bardziej nasilonej erozji blaszek miażdżycowych, występuje wyższa reaktywność płytek krwi, większa tendencja do kurczu naczyń, częściej również występują stany nadkrzepliwości krwi [12].

U kobiet w okresie menopauzy obserwuje się większą skłonność do formowania zakrzepów na pozornie niekrytycznych zmianach miażdżycowych, co może być

spowodowane brakiem ochronnego działania steroidów płciowych na tętnice wieńcowe.

Problemem w tym okresie jest również mniejsza niż u mężczyzn skuteczność leczenia zabiegowego. Obserwuje się np. częstsze powikłania po zabiegach angioplastyki (wewnątrznaczyniowe dyssekcje i perforacje), wyższą śmiertelność związaną z zabiegiem i gorsze rezultaty odległe leczenia. Ma to wynikać m.in. z: 1) trudności w dopasowaniu rozmiarów cewników i stentów do naczyń wieńcowych kobiet (mniejsza średnica tętnic); 2) starszego wieku pacjentek; 3) opóźnionej wykrywalności początków choroby; 4) chorób współistniejących, takich jak cukrzyca i nadciśnienie oraz 5) czynników hormonalnych (hipoestrogenizm) [13, 14]. Pomimo tego kobiety nadal stanowią zdecydowaną mniejszość w badaniach kardiologicznych, co nie ułatwia rozwiązywania trudnych problemów diagnostyczno-leczniczych związanych z ChNS [15].

Zmiany w hemostazie

Okres menopauzy ma wyraźny, niestety, niekorzystny wpływ na układ krążenia. Wśród zmian zachodzących w tym czasie wymienia się [16–18]:

- **zaburzenia gospodarki lipidowej.** Zwiększa się stężenie cholesterolu całkowitego, czemu towarzyszy wzrost frakcji LDL i VLDL, Lp(a) i trójglicerydów oraz spadek HDL (przede wszystkim HDL₂). Brak jest bowiem regulującego wpływu estrogenów na syntezę białkowej składowej lipoprotein, gęstość i aktywność receptorów lipidowych oraz enzymatyczny rozkład lipoprotein. Ma to wpływ na przyspieszenie rozwoju procesów miażdżycowych naczyń;
- **zaburzenia w gospodarce węglowodanowej.** Zmniejsza się wrażliwość na insulinę, dochodzi (częściej) do androidalnego rozmieszczenia tkanki tłuszczowej (– otyłość brzuszna), pojawia się insulinooporność i hiperinsulinemia. Prowadzi to do upośledzenia tolerancji glukozy, a w końcu do wystąpienia cukrzycy typu drugiego;
- **upośledzenie funkcji ściany naczyniowej.** Po menopauzie zmniejsza się naczyniowa produkcja NO i PGI₂, dochodzi do blokowania kanałów wapniowych, zwiększa się produkcja endoteliny-1, jak również reniny i angiotensyny II (aktywacja układu RAA). Zwiększa się także proliferacja miocytów naczyń oraz produkcja kolagenu i elastyny. Konsekwencją ww. zmian jest wzrost oporu naczyniowego, wzrost ciśnienia tętniczego oraz szybszy rozwój miażdżycy;
- **niekorzystne przesunięcia w układach krzepnięcia i fibrynolizy:** wzrost stężenia fibrynogenu, wzrost aktywności czynnika VII, wzrost stężenia i aktywności PAI-1, wzrost stężenia Lp(a), wzrost stężenia homocysteiny i TXB₂, wreszcie zwiększenie aktywacji płytek krwi. Jest to przyczyną wzrostu ryzyka zakrzepowo-zatorowego oraz zwiększa niestabilność blaszki miażdżycowej.

Także wzrost zachorowalności na nowotwory w tym czasie niekorzystnie odbija się na hemostazie kobiet menopauzalnych. Nie dziwi więc, że klimakterium jest okresem, w którym kobiety częściej zaczynają zapadać na ChNS, nadciśnienie tętnicze (NT) i żylną chorobę zakrzepowo-zatorową (ŻChZZ).

Terapia hormonalna

Terapia hormonalna (HT) stosowana u kobiet w okresie menopauzy wywiera wyraźny wpływ na hemostazę, odwracając częściowo niekorzystne zmiany w lipidogramie. HT oddziałuje też na ścianę naczynia: w komórkach endotelium powoduje wzrost produkcji tlenu azotu i PGI₂, hamuje syntezę endoteliny-1. Postuluje się także bezpośredni rozkurczowy wpływ estrogenów na mioocyty – blokada kanałów Ca⁺⁺ [19]. Doustna HT (ang. *oral HT* – oHT) powoduje wzrost stężenia białka C-reaktywnego, co indukuje ekspresję czynnika tkankowego na monocytach [20–21]. Wpływ HT na krzepnięcie i fibrynolizę zależy od dawki, drogi podania oraz rodzaju zastosowanego hormonu. Aktywacja układu krzepnięcia (wzrost stężenia fragmentów 1+2 protrombiny, kompleksów TAT, czy D-dimerów) pojawia się przy zwiększonych dawkach oHT [22]. Inne zmiany to spadek aktywności endogennych inhibitorów krzepnięcia – np. białka S [23]. Dostępne dane są niejednoznaczne – spadek lub wzrost stężenia fibrynogenu, obniżanie aktywności czynnika VII podczas HT [24–25]. HT, poprzez swoją składową estrogenową, wpływa także na fibrynolizę, powodując wzrost aktywności tego układu w osoczu, głównie poprzez redukcję stężenia PAI-1, wzrost t-PA i spadek Lp(a). Niektóre progestageny mogą zmniejszać korzystny wpływ estrogenów na fibrynolizę [26].

HT a układ żylny

W przypadku, gdy HT rozpoczyna się u kobiet z obciążonym wywiadem zakrzepowo-zatorowym (np. przebyta zakrzepica żył głębokich, żyłki kończyn dolnych), wzrost ryzyka ŻChZZ obserwuje się już w pierwszym półroczu terapii [27]. Badania porównujące doustną i przezskórną HT (ang. *transdermal HT* – tHT) świadczą o tym, że tHT (szczególnie niskodawkowa) w znacznie mniejszym stopniu, niż oHT wpływa na układy krzepnięcia i fibrynolizy (uniknięcie efektu pierwszego przejścia, co ma znaczenie dla syntezy białek w wątrobie) [20]. Jest to terapia z wyboru dla kobiet z czynnikami ryzyka ŻChZZ. Z wyników badań na dużych grupach kobiet z połowy lat 90. wynika, że HT zwiększa częstość występowania ŻChZZ 2,1–3,6-krotnie. Największe względne ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych istnieje w pierwszym roku stosowania HT. Ryzyko to osiąga podczas pierwszych 6 mies. wartość 6,7, a następnie spada w kolejnych latach do wartości nieco powyżej 1. W kilku badaniach odnotowano ponowny wzrost ryzyka w przy-

padku kontynuowania terapii powyżej 5 lat. Mniejsze ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych obserwuje się zazwyczaj przy stosowaniu samych estrogenów niż w przypadku klasycznej estrogenowo-progestagenowej HT, z wyraźną dodatnią zależnością pomiędzy ryzykiem ŻChZZ a dawką hormonów [28–29].

HT a układ tętniczy

HT wywołuje spadek stężenia VEGF, zmniejsza aktywność ACE, obniża stężenie E-selektyny oraz TNF- α . Estrogeny powodują także korzystne zmiany w profilu lipidowym (zmniejszenie stężenia cholesterolu z towarzyszącym wzrostem HDL i spadkiem LDL), czy koagulogramie (np. spadek czynnika VII). Zmniejszają też stężenie molekuł adhezyjnych, m.in. sVCAM, sICAM, sTM. Powyższe działania HT mogą odpowiadać za hamowanie procesów miażdżycowych w układzie tętniczym, rozwoju NT i ChNS. Niekorzystnym jest natomiast wzrost stężenia białka C-reaktywnego w trakcie oHT [20, 30].

Związek pomiędzy HT a zakrzepicą tętniczą nie jest do końca jasny, a rezultaty badań na dużych populacjach stoją w sprzeczności z przytoczonymi powyżej danymi, np.:

- badanie HERS wykazało brak skuteczności HT we wtórnej prewencji ChNS (RR=1,0; CI 95=0,8–1,2), przy czym względne ryzyko było podwyższone w 1. roku leczenia hormonalnego (RR=1,5), a obniżone w 4. i 5. roku terapii (RR=0,75) [31];
- w badaniu WHI (doustna HT: CEE + MPA) doszło do wzrostu zachorowalności na ChNS, co świadczy, że ten typ oHT nie powinien być stosowany w pierwotnej prewencji ChNS [32].

Jednakże z dokładnej analizy przeprowadzonej przez dr Grodstein, która brała udział w *Nurses Health Study* (NHS), wynika, że zarówno w badaniu NHS, jak i WHI, w przypadku gdy HT rozpoczynano w grupie kobiet młodszych (w NHS do 4 lat po menopauzie, w badaniu WHI do 10 lat po menopauzie – stosunkowo niewielka grupa), ryzyko zawału serca nie zwiększało się, lecz odwrotnie – w NHS było o 34% mniejsze, a w badaniu WHI uległo redukcji o 11% (trzeba podkreślić, że w obydwu badaniach w grupie kobiet starszych HT niekorzystnie podwyższała ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych) [33].

Przezskórna HT

Jedną z głównych zalet tHT jest fakt, że pozwala ona uniknąć *efektu pierwszego przejścia* hormonów przez wątrobę, co powoduje, że dobową dawkę leku ulega redukcji, a metabolizm wątroby podlega zmianom w znacznie mniejszym stopniu, niż ma to miejsce podczas oHT. Jest to równocześnie przyczyną różnic w działaniu pomiędzy tHT i oHT, gdyż wątrobowa produkcja

wielu białek, np. proenzymów biorących udział w procesach krzepnięcia i fibrylizacji, jest zależna od steroidów płciowych [34]. Wpływa to na ryzyko chorób układu krążenia, a tHT ma tu przewagę nad drogą doustną, gdyż [20, 35, 36]:

- 1) nie wykazuje wyraźnego, prozakrzepowego wpływu na układ krzepnięcia,
- 2) nie powoduje wzrostu stężenia trójglicerydów,
- 3) nie powoduje wzrostu białka C-reaktywnego,
- 4) nie ma też wpływu na stężenie angiotensynogenu oraz
- 5) generuje większy wzrost poziomów NO (niski poziom NO to uznany czynnik ryzyka chorób serca i naczyń).

Wydaje się więc, że ten typ terapii powinien być preferowany u kobiet z NT oraz czynnikami ryzyka dla ChNS i ZChZZ.

Progestageny

Na ryzyko chorób układu krążenia ma również wpływ składowa progestagenna HT. Aktywność androgenowa, antyandrogenowa, glukokortykoidowa, czy antymineralokortykoidowa różnych progestagenów (w różnych kombinacjach) powoduje bowiem, że końcowy efekt (metaboliczny, kliniczny) działania określonego rodzaju HT może być różnorodny, często też wzajemnie przeciwstawny.

Powszechnie uważa się, że progestageny niekorzystnie wpływają na stan układu krążenia kobiet [26, 37]:

- 1) zmniejszając efekt naczyniorozkurczowy HT,
- 2) osłabiając fibrylizację,
- 3) działając trombogennie,
- 4) stymulując insulinooporność, czy
- 5) zwiększając progresję zmian miażdżycowych – efekt prozapalny, zwiększenie wychwytu LDL przez blaszkę miażdżycową, podwyższenie poziomu trójglicerydów.

Dotyczy to jednak przede wszystkim starszej generacji progestagenów. I tak na przykład ze względu na ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych tej terapii wskazane jest, by dany progestagen posiadał możliwie jak najmniejszą (najlepiej zerową) aktywność glukokortykoidową (m.in. wpływ na receptor trombiny PAR-1). W przypadku NT niezastąpiona jest natomiast aktywność antymineralokortykoidowa progestagenu. Progestageny o ww. właściwościach (np. dydrogesteron, czy drospirenon) są już stosowane w HT [38–40].

Zastosowanie nowoczesnych progestagenów i niskich dawek 17beta-estradolu, sprawia, że HT staje się terapią o wysokim stopniu bezpieczeństwa w stosunku do potencjalnych powikłań ze strony układu krążenia. Jest to terapia bez porównania bezpieczniejsza od HRT (*hormone replacement therapy*) lat 80. i 90. XX w., gdzie

dominowało podawanie dużych dawek skoniugowanych estrogenów końskich (CEE – ang. *conjugated equine estrogens*), a preferowanym progestagenem był octan medroksyprogesteronu (MPA – ang. *medroxyprogesterone acetate*).

Na zakończenie warto przytoczyć stanowisko rodzimych kardiologów w sprawie HT, traktujących ją jako *zło konieczne*: HT należy stosować w jak najniższej dawce i w jak najkrótszym czasie (oczywiście, nie należy rozpoczynać i kontynuować tej terapii celem zapobiegania chorobom sercowo-naczyniowym u kobiet po menopauzie) [1].

Piśmiennictwo

1. Kornacewicz-Jach Z, Podolec P, Kopeć G, et al. Konsensus Rady Redakcyjnej Polskiego Forum Profilaktyki Chorób Układu Krążenia dotyczący profilaktyki chorób układu krążenia u kobiet. Forum Profilaktyki 2006; 3: 1.
2. Santen RJ, Leszczynski D, Tilson-Mallet N, et al. Enzymatic control of estrogen production in human breast cancer: relative significance of aromatase versus sulfatase pathways. Ann Acad Sci 1986; 464: 126-37.
3. Fournet N, Judd HL. Menopause overview. W: Reproductive Medicine and Surgery. Wallach EE, Zacur HA (red.). Mosby, St. Louis 1995; 961-81.
4. Schiff I, Walsh B. Menopause. W: Principles Practice Endocrinology Metabolism. Becker KJ (red.). JB Lippincott Comp. Philadelphia 1995; 915-24.
5. American Heart Association. Heart Disease and Stroke Statistics-2003 Update. Dallas, TX: American Heart Association 2002.
6. Sanada M, Higashi Y, Nakagawa K, et al. Comparison of forearm endothelial function between premenopausal and postmenopausal women with or without hypercholesterolemia. Maturitas 2003; 44: 307-15.
7. Redberg RF, Shaw LJ. Diagnosis of coronary artery disease in women. Prog Cardiovasc Dis 2003; 46: 239-58.
8. Reczuk K, Porada A, Wrabec K. Rozpoznanie choroby niedokrwiennej serca na podstawie testu wysiłkowego u kobiet i mężczyzn. Walory i ograniczenia metody. Kardiologia 1996; 45: 198-204.
9. Kwok Y, Kim C, Grady D, et al. Meta-analysis of exercise testing to detect coronary artery disease in women. Am J Cardiol 1999; 83: 660-6.
10. Hochman JS, Tamis IE, Thomson TD, et al. Sex, clinical presentation, and outcome in patients with acute coronary syndromes. Global Use of Strategies to Open Occulted Coronary Syndromes IIb Investigators. N Engl J Med 1999; 341: 226-32.
11. Arbustini E, Dal Bello B, Falk E, et al. Plaque erosion is a major substrate for coronary thrombosis in acute myocardial infarction. Heart 1999; 82: 269-72.
12. Sheifer SE, Arora UK, Gersh BJ, et al. Sex differences in morphology of coronary artery plaque assessed by intravascular ultrasound. Coron Artery Dis 2001; 12: 17-20.
13. Janion M. myocardial infarction in women. Gender related differences in clinical course and 6 year long term follow-up. Kardiologia 1999; 51: 305-18.
14. Ilija R, Bigham H, Brennan J, et al. Predictors of coronary dissection following percutaneous transluminal coronary balloon angioplasty. Cardiology 1994; 85: 229-34.
15. Mieres JH, Shaw LJ, Arai A, et al. Role of noninvasive testing in the clinical evaluation of women with suspected artery disease: Consensus statement from the Cardiac Imaging Committee, Council on Clinical Cardiovascular Radiology and Intervention, American Heart Association. Circulation 2005; 111: 682-96.
16. Dembińska-Kieć A. Gospodarka lipidowa po menopauzie. Pol Arch Med Wewn 1998; 100: 211-9.
17. Suzuki M, Ikebuchi M, Shinozaki K, et al. Mechanism and clinical implication of insulin resistance syndrome. Diabetes 1996; 45 (suppl 3): 52-4.
18. Colditz GA, Willett WC, Stampfer FE, et al. Menopause and the risk of coronary heart disease in women. N Engl J Med 1987; 316: 1105-10.
19. Schnaper HW, McGuire J, Runyan C, et al. Sex steroids and the endothelium. Curr Med Chem 2000; 7: 519-31.

20. Vehkavaara S, Silveira A, Hakala-Ala-Pietila T, et al. Effects of Oral and Transdermal Estrogen Replacement Therapy on Markers of Coagulation, Fibrinolysis, Inflammation and Serum Lipids and Lipoproteins in Postmenopausal Women. *Thromb Haemost* 2001; 85: 619-25.
21. Cermak J, Key NS, Bach RR, et al. C-reactive protein induces human peripheral blood monocytes to synthesize tissue factor. *Blood* 1993; 82: 513-20.
22. Caine YG, Bauer KA, Barzegar S, et al. Coagulation activation following oestradiol administration to postmenopausal women. *Thromb Haemostas* 1992; 68: 392-5.
23. Varma TR, Patel RH, Rosenberg. Effect of hormone replacement therapy on antithrombin III activity in postmenopausal women. *Int J Gynecol Obstet* 1986; 24: 69-73.
24. Nabulsi AA, Folsom AR, White A, et al. Association of hormone-replacement therapy with various cardiovascular risk factors in postmenopausal women. *N Eng J Med* 1993; 328: 1069-75.
25. Hoibraaten E, Qvigstad E, Andersen TO, et al. The Effect of Hormone Replacement Therapy (HRT) on Hemostatic Variables in Women with Previous Venous Thromboembolism – Results from a Randomized, Double-Blind, Clinical Trial. *Thromb Haemost* 2001; 85: 775-81.
26. Gebara OCE, Murray A, Sutherland P, et al. Association between increased estrogen status and increased fibrinolytic potential in the Framingham Offspring Study. *Circulation* 1995; 91:1952-89.
27. Stachowiak G, Połtać I, Stefańczyk L, et al. Increased risk of venous thromboembolism during estrogen-progestin hormone replacement therapy in lower limb varicose vein women. *Sing J Obstet Gynaecol* 2003; 34: 27-33.
28. Daly E, Vessey MP, Hawking MM, et al. Risk of venous thromboembolism in users of hormone replacement therapy. *Lancet* 1996; 348: 977-80.
29. Jick H, Derby LE, Myers MW, et al. Risk of hospital admission for idiopathic venous thromboembolism among users of postmenopausal oestrogens. *Lancet* 1996; 348: 981-3.
30. van Baal WM, Emeis JJ, Kenemans P, et al. Short-term hormone replacement therapy: reduced plasma levels of soluble adhesion molecules. *Eur J Clin Invest* 1999; 29: 913-21.
31. Hulley S, Grady D, Bush T, et al, for the Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS) Research Group. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. *JAMA* 1998; 280: 605-13.
32. Larkin M. Ups and downs for HRT and heart disease. *Lancet* 2000; 355: 1338.
33. Grodstein F, Manson JE, Stampfer MJ. Hormone therapy and coronary heart disease: the role of time since menopause and age at hormone initiation. *J Womens Health* 2006; 15: 35-44.
34. Corson SL. A decade of experience with transdermal estrogen replacement therapy: overview of key pharmacologic and clinical findings. *Int J Fertil* 1993; 38: 79-91.
35. Cheang A, Sitruk-Ware R, Samsioe G. Transdermal oestradiol and cardiovascular risk factors. *Br J Obstet Gynaecol* 1994; 101: 571-81.
36. Kurtay G, omen B, Erguder I. A comparison of effects of sequential transdermal administration versus oral administration of estradiol plus norethisterone acetate on serum NO levels in postmenopausal women. *Maturitas* 2006; 53: 32-8.
37. Clarkson TB, Appt SE. MPA and postmenopausal coronary artery atherosclerosis revised. *Steroids* 2003; 68: 941-51.
38. Herckert O, Kuhl H, Sandow J, Busse R, Schini-Kerth VB. Sex steroids in hormonal treatment increase vascular procoagulant activity by inducing thrombin receptor (PAR-1) expression: role of the glucocorticoid receptor. *Circulation* 2001; 104: 2826-31.
39. Pertyński T, Stachowiak G. Ocena wartości klinicznej dydrogesteronu w hormonalnej terapii zastępczej. *Przeg. Menopauz.* 2004; 2: 13-21.
40. Pertyński T, Stachowiak G. Terapia hormonalna a jakość życia kobiet. *Scheringówka* 2006; 26: 37-41.