

Zwalczanie czynników ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego u kobiet w okresie okołomenopauzalnym – wspólne stanowisko kardiologów i ginekologów europejskich

Management of cardiovascular risk in the peri-menopausal woman – a consensus statement of European cardiologists and gynaecologists

Peter Collins¹, Guiseppe Rosano², Catherine Casey³, Caroline Daly¹, Marco Gambacciani⁴, Peyman Hadji⁵, Risto Kaaja⁶, Tomi Mikkola⁶, Santiago Palacios⁷, Richard Preston⁸, Tabassome Simon⁹, John Stevenson¹, Marco Stramba-Badiale¹⁰

¹ NHLI, Imperial College London, Royal Brompton Hospital, Dovehouse Street, London SW3 6LY, Wielka Brytania

² Centre for Clinical and Basic Science, San Raffaele-Roma, Rzym, Włochy

³ Department of Obstetrics and Gynaecology, St John's Hospital, Limerick, Irlandia

⁴ Department of Obstetrics and Gynaecology, University of Pisa, Pisa, Włochy

⁵ Department of Endocrinology, Reproductive Medicine and Osteoporosis, Philipps University of Marburg, Marburg, Niemcy

⁶ Department of Obstetrics and Gynaecology, Helsinki University Hospital, Helsinki, Finlandia

⁷ Instituto Palacios of Woman's Health, Madryt, Hiszpania

⁸ Clinical Research Center, Department of Medicine, University of Miami School of Medicine, Miami, FL, Stany Zjednoczone

⁹ Department of Pharmacology, Saint-Antoine, Pierre et Marie Curie University, Paryż, Francja

¹⁰ Department of Cardiology, IRCCS, Istituto Auxologico Italiano, Mediolan, Włochy

Streszczenie

Kontrola ryzyka chorób układu krążenia u kobiet jest niezadowalająca, szczególnie w okresie okołomenopauzalnym, kiedy zwiększa się ich narażenie na kliniczne zdarzenia sercowo-naczyniowe. Między kobietami i mężczyznami istnieją wyraźne różnice w zakresie epidemiologii, objawów, diagnostyki, progresji i rokowania, a także kontroli ryzyka sercowo-naczyniowego. Podstawowe czynniki ryzyka u kobiet w okresie okołomenopauzalnym, które należy zwalczać, to nadciśnienie, zaburzenia lipidowe, otyłość oraz pozostałe zaburzenia tworzące zespół metaboliczny. Konieczne jest też zapobieganie, a w razie wystąpienia ścisła kontrola cukrzycy. Szczególnie duże znaczenie jako czynnik ryzyka ma nadciśnienie tętnicze, a jego redukcja jest kluczowym elementem terapii. Hormonalną terapię zastępczą (HTZ) uznaje się za „złoty standard” leczenia zmniejszającego uciążliwe objawy naczynioruchowe w okresie menopauzy, jednak wyniki badania *Women's Health Initiative* (WHI) zrodziły obawy przed jej niekorzystnym wpływem na występowanie zdarzeń sercowo-naczyniowych. Dlatego też nie należy zalecać stosowania HTZ jako metody profilaktyki chorób układu krążenia. Nie wiadomo, czy obserwacje z WHI dotyczące starszych kobiet po menopauzie można odnieść do młodszych kobiet w okresie okołomenopauzalnym. Coraz powszechniej uznaje się jednak, że HTZ nie jest odpowiednim sposobem leczenia u starszych kobiet po menopauzie, u których nie występują już związane z nią objawy. Zarówno przed ginekologami, jak i przed specjalistami zajmującymi się chorobami układu krążenia staje ważne zadanie, polegające na wytonieniu tych kobiet w okresie okołomenopauzalnym, które są szczególnie zagrożone wystąpieniem patologii sercowo-naczyniowych i zgonami z tego powodu. Powinni oni pracować zespołowo, stawiając sobie za cel identyfikację i zwalczanie czynników ryzyka, takich jak nadciśnienie tętnicze.

Słowa kluczowe: kardiologia, profilaktyka chorób układu krążenia, ryzyko sercowo-naczyniowe, ginekologia, hormony, nadciśnienie, menopauza, zespół metaboliczny

Kardiologia Polska 2007; 65: 1331–1346

Adres do korespondencji:

Peter Collins, NHLI, Imperial College London, Royal Brompton Hospital, Dovehouse Street, London SW3 6LY, Wielka Brytania, tel: +44 20 7351 8112, faks: +44 20 7823 3392, e-mail: peter.collins@imperial.ac.uk

Niniejszy artykuł jest tłumaczeniem dokonany za zgodą ESC oryginalnego tekstu opublikowanego w *European Heart Journal* (*Eur Heart J* 2007; 28: 2028-40).

Wstęp

Choroby układu krążenia często traktuje się jako problem dotyczący wyłącznie mężczyzn. Większość kobiet nie postrzega ich jako realnego zagrożenia zdrowotnego dla siebie samych i twierdzi, że nie przekazano im pełnych informacji o ryzyku tych schorzeń [1]. Winę za taki stan rzeczy ponosi całe środowisko medyczne – lekarze podstawowej opieki zdrowotnej, ginekolodzy i specjaliści zajmujący się chorobami układu krążenia często zapominają o określeniu czynników ryzyka sercowo-naczyniowego w indywidualnych przypadkach, a także w sposób niepełny prowadzą diagnostykę i leczenie kobiet zagrożonych chorobami sercowo-naczyniowymi (CVD) [2]. Dzieje się tak, mimo że w ciągu całego życia prawdopodobieństwo wystąpienia chorób układu sercowo-naczyniowego i niepełnosprawności z tego powodu, a także konieczności interwencji w celu ratowania życia u kobiet jest wyższe niż u mężczyzn.

Ocenia się, że w Europie 55% kobiet umrze z powodu chorób układu sercowo-naczyniowego, podczas gdy odsetek ten u mężczyzn wynosi 43% [3]. U kobiet choroba wieńcowa (CHD) jest przyczyną 23% zgonów, udar mózgu 18%, zaś pozostałe schorzenia sercowo-naczyniowe 15% [3]. Dla porównania, u mężczyzn CHD jest odpowiedzialna za 21% zgonów, udar mózgu za 11%, inne patologie układu krążenia – także za 11% [3]. Wiele kobiet bardzo obawia się nowotworów i wskazuje raka sutka jako główną przyczynę zgonów [1], tymczasem wspomniany nowotwór odpowiedzialny jest jedynie za 3% wszystkich zgonów (Tabela I) [3], będąc jednocześnie istotną przyczyną chorobowości.

Misja *European Society of Cardiology* (ESC) to dążenie do poprawy jakości życia mieszkańców Europy poprzez ograniczenie niekorzystnego wpływu chorób układu krążenia. Działania Towarzystwa zaowocowały określeniem obszarów naukowej niepewności w zrozumieniu istoty chorób

Tabela I. Przyczyny zgonów u kobiet w Unii Europejskiej

Przyczyna zgonów	Częstość [%]
Choroba wieńcowa	24
Udar mózgu	18
Inne choroby sercowo-naczyniowe	15
Rak	
sutka	3
płuca	2
jelita grubego	2
żołądka	1
pozostałe	9
Choroby układu oddechowego	6
Zranienia i zatrucia	4
Inne	16

układu krążenia u kobiet i doprowadziły do zainicjowania programu *Women at Heart* [4]. Jego celem jest zwiększenie świadomości zagrożenia chorobami układu krążenia u kobiet oraz edukacja prowadzona zarówno w populacji ogólnej, jak i w środowisku medycznym i naukowym. Elementem tego programu było spotkanie, które przeprowadzono w celu opracowania stanowiska ekspertów określającego interdyscyplinarny algorytm postępowania terapeutycznego u kobiet w okresie menopauzy z objawami klimakterium, ze szczególnym uwzględnieniem kontroli czynników ryzyka sercowo-naczyniowego. Działania te są także odpowiednią na zgłaszane w ostatnim czasie przez środowisko ginekologów zapotrzebowanie na wspólne stanowisko dotyczące ryzyka chorób sercowo-naczyniowych w okresie menopauzy, wypracowane w trakcie prawdziwego dialogu między wszystkimi zainteresowanymi tym zagadnieniem stronami [5]. Ponadto, jak podkreślono w niedawno ogłoszonym oficjalnym oświadczeniu Komitetu Wykonawczego *International Menopause Society*, niezwykle ważne jest, by badania kliniczne pociągały za sobą korzystne zmiany praktyki klinicznej [6]. *International Menopause Society* wspiera w szczególności aktywność badawczą poświęconą wpływowi hormonów na układ sercowo-naczyniowy.

Różnice w epidemiologii chorób układu krążenia związane z płcią

Epidemiologia, objawy i tempo progresji CVD są różne u kobiet i u mężczyzn. W chwili wystąpienia CVD kobiety są zwykle o 10 lat starsze niż mężczyźni [7]. Zdarzenia sercowo-naczyniowe są rzadkością u kobiet w wieku przedmenopauzalnym, częstość ich występowania najbardziej zwiększa się po przekroczeniu 45.–54. roku życia (tj. po okresie menopauzy). Ogólnie w krajach uprzemysłowionych w ostatnich latach w wyniku promowania profilaktyki pierwotnej następuje zmniejszenie częstości występowania CVD [8]. Mimo spadku śmiertelności sercowo-naczyniowej skorygowanej dla wieku u mężczyzn, u kobiet obserwuje się stopniowy wzrost częstości incydentów naczyniowych [9]. Możliwe są także różnice rokowania w przebiegu chorób układu sercowo-naczyniowego u kobiet i mężczyzn. Na przykład śmiertelność w okresie roku po zawale serca (MI) jest większa u kobiet [10], natomiast mają one lepsze rokowanie niż mężczyźni w wypadku zastoinowej niewydolności serca [11].

Znaczące różnice pomiędzy płciami dotyczą też występowania stabilnej dławicy, będącej najczęstszą manifestacją CHD. U kobiet częściej pierwszym objawem choroby jest dławica, częstość niepowikłanej dławicy jest u nich taka sama, a po menopauzie nawet większa niż u mężczyzn [12, 13]. Pierwszy objaw CHD u mężczyzn, niezależnie od wieku, to najczęściej ostry incydent kliniczny – MI lub nagły zgon. Po menopauzie częstość zawałów serca również się zwiększa, choć w liczbach bezwzględnych do 8. dekady życia pozostaje ona niższa niż u mężczyzn. U kobiet dławicę często traktuje się jako nie-

groźny objaw, jednak nawet w razie braku zmian w tętnicach wieńcowych lub gdy są one nieistotne hemodynamicznie, łączy się ona z wysoką chorobowością [14].

Wskazówka praktyczna 1. Wzrost zapadalności kobiet na choroby sercowo-naczyniowe, w szczególności na MI i dławicę piersiową, zbiega się w czasie z menopauzą.

Różnice w zakresie czynników ryzyka chorób układu krążenia związane z płcią

Czynniki ryzyka dzieli się na niemodyfikowalne i modyfikowalne (Tabela II). Trzy podstawowe czynniki niemodyfikowalne to wiek, płeć i obciążony wywiad rodzinny. Jednym z mechanizmów tłumaczących różnice częstości występowania CVD u młodszych mężczyzn i kobiet przed menopauzą może być kardioprotekcyjne działanie endogennych estrogenów. Niskie stężenie estrogenów w osoczu tłumaczy niektóre niekorzystne zmiany metabolizmu węglowodanów i lipidów, rozwijające się szybko w okresie menopauzy i tuż po niej [15]. Podobne zaburzenia obserwuje się u kobiet z przedwczesnym wygaśnięciem czynności jajników (w wieku średnio 31 lat) i podczas naturalnej menopauzy (w wieku średnio 52 lat) [15].

Częstość występowania nadciśnienia tętniczego i chorób sercowo-naczyniowych jest podobna i wzrasta u kobiet po menopauzie [16]. Nadciśnienie jest silnym czynnikiem ryzyka chorób układu krążenia. W grupie wiekowej 40–69 lat wzrost ciśnienia skurczowego o 20 mmHg wiąże się z 2-krotnym zwiększeniem ryzyka zgonu z powodu udaru mózgu, choroby niedokrwiennej serca i innych przyczyn naczyniowych [17].

Palenie papierosów i doustne leki antykoncepcyjne

Palenie papierosów zostało uznane za ważny, modyfikowalny czynnik ryzyka chorób układu krążenia. Tradycyjnie papierosy częściej palą mężczyźni, jednak niegdyś znaczna różnica w paleniu między nimi a kobietami zmniejszyła się w połowie lat 80. XX wieku i od tego czasu utrzymuje się na mniej więcej stałym poziomie [18]. Ryzyko związane z paleniem, określane zarówno na podstawie aktualnej, jak i skumulowanej ekspozycji na tytoń, nieodmiennie jest wyższe u kobiet i pozostaje niezależne od wieku [19].

U kobiet w wieku >35 lat palenie i jednoczesne stosowanie doustnych środków antykoncepcyjnych prowadzi do zwiększenia liczby MI [20]. Jednak palenie, niezależnie od doustnej antykoncepcji, jest przyczyną większości tych incydentów [21]. Przyczyną wzrostu ryzyka powstawania zakrzepów związanego z paleniem wydaje się zwiększona skłonność płytek do agregacji i powstawanie zmian degeneracyjnych śródbłonna naczyniowego [22–24]. U kobiet stosujących doustne leki antykoncepcyjne zawierające mniej niż 35 µg etynyloestradiolu

Tabela II. Główne czynniki ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego

Niemodyfikowalne	Modyfikowalne
wiek	nadciśnienie tętnicze ^a
płeć męska	zaburzenia lipidowe ^a
dziedziczenie	otyłość ^a
	nietolerancja glukozy ^a
	palenie papierosów
	cukrzyca
	nieaktywny tryb życia

^a elementy składowe zespołu metabolicznego

stwierdzono istotne zwiększenie stężenia fibrynogenu i fibrynopeptydu A – zarówno u palących, jak i u niepalących [24]. W przeciwieństwie do kobiet niepalących, u palących nie obserwuje się kompensacyjnego zwiększenia aktywności antytrombiny III, co sprawia, że prozakrzepowe efekty leków antykoncepcyjnych nie ulegają kompensacji [25]. Dlatego aktualne lub wcześniejsze stosowanie złożonych doustnych leków antykoncepcyjnych nie wiąże się z istotnym wzrostem ryzyka MI u zdrowych kobiet niepalących papierosów [26]. Choć ryzyko MI spowodowanego stosowaniem doustnych leków antykoncepcyjnych u niepalących kobiet jest niewielkie, należy stosować je ostrożnie u palących po 34. roku życia, zaś szczególnie ostrożnie po przekroczeniu 39. roku życia [27].

Stosowanie doustnej antykoncepcji wiąże się też ze wzrostem ryzyka niedokrwiennej udaru mózgu, szczególnie w grupie kobiet wypalających duże ilości papierosów. Trzeba jednak pamiętać, że wspomniany wzrost ryzyka dotyczy grupy osób o bardzo niskim całkowitym ryzyku chorób układu krążenia. W badaniu przeprowadzonym w Wielkiej Brytanii stwierdzono na przykład, że aby spowodować jeden dodatkowy epizod udaru mózgu, należałoby stosować leki antykoncepcyjne przez rok u 5880 kobiet [28].

Zaburzenia lipidowe

Kolejny ważny modyfikowalny czynnik ryzyka CHD to zaburzenia lipidowe. Stężenie cholesterolu w surowicy krwi jest istotnym czynnikiem ryzyka MI zarówno u mężczyzn, jak i u kobiet, przy czym ryzyko względne, podobne u przedstawicieli obu płci, zwiększa się z wiekiem [29]. Do niedawna redukcja stężenia cholesterolu LDL była głównym celem profilaktyki chorób układu krążenia [30]. Ostatnio wykazano jednak, że osoczowe stężenie cholesterolu HDL koreluje ujemnie z częstością CVD [31], a zatem podwyższone stężenie tej frakcji cholesterolu wywiera działanie kardioprotekcyjne. Ryzyko, jakie niesie ze sobą wzrost stężenia trójglicerydów, jest znacząco wyższe u kobiet i zmniejsza się z wiekiem [29].

Cukrzyca

Częstość występowania cukrzycy szybko rośnie wraz z wiekiem i jest większa u starszych kobiet niż u mężczyzn w podobnym wieku [32]. Wysokie stężenie testosteronu

Tabela III. Definicja zespołu metabolicznego u kobiet wg *International Diabetes Federation (IDF)* [45], *American Heart Association/National Heart, Blood and Lung Institute (AHA/NHLBI)* [46] i *National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (NCEP-ATPIII)* [47]

Parametr	IDF (otyłość + dwa inne parametry)	AHA/NHLBI (dowolne trzy parametry)	NCEP-ATPIII (dowolne trzy parametry)
Otyłość	obwód w talii ≥ 80 cm (Europoid)	obwód w talii > 35 cali (> 90 cm)	obwód w talii > 88 cm
Stężenie trójglicerydów w surowicy	$\geq 1,7$ mmol/l (lub leczenie z powodu zaburzeń lipidowych)	≥ 150 mg/dl ($> 1,7$ mmol/l)	$> 1,7$ mmol/l
Stężenie cholesterolu HDL w surowicy	$< 0,9$ mmol/l (lub leczenie z powodu zaburzeń lipidowych)	≤ 50 mg/dl ($\leq 1,3$ mmol/l)	niskie stężenie cholesterolu HDL w surowicy
Nadciśnienie tętnicze	SBP ≥ 130 mmHg lub DBP ≥ 85 mmHg	SBP ≥ 130 mmHg lub DBP ≥ 85 mmHg	SBP/DBP $> 130/85$ mmHg
Nietolerancja glukozy	FPG $\geq 5,6$ mmol/l (lub wcześniejsze rozpoznanie cukrzycy)	FPG ≥ 100 mg/dl (5,6 mmol/l) (lub farmakoterapia z powodu hiperglikemii)	FPG $> 6,1$ mmol/l

SBP – ciśnienie skurczowe, DBP – ciśnienie rozkurczowe, FPG – stężenie glukozy w osoczu na czczo

zwiększa prawdopodobieństwo cukrzycy u kobiet, zaś zmniejsza u mężczyzn [33]. Kobiety z cukrzycą indukowaną ciążą są obciążone większym ryzykiem cukrzycy w przyszłości [34]. Cukrzyca znacząco zwiększa ryzyko chorób układu krążenia [35]. Co więcej, w grupie osób ze stężeniem glukozy w osoczu 2 godz. po obciążeniu glukozą na poziomie 10,01–11,09 mmol/l ryzyko zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych jest podobne jak w grupie chorych na cukrzycę [36]. Europejskie badania ankietowe dotyczące ostrych zespołów wieńcowych (*European Heart Survey of Acute Coronary Events*) wykazały, że kobiety cierpiące na cukrzycę są obciążone większym ryzykiem MI z uniesieniem odcinka ST niż pozostałe chore prezentujące ostre objawy wieńcowe oraz że często dochodzi u nich do zgonów wewnątrzszpitalnych [37]. Badanie EUROASPIRE z udziałem 4437 pacjentów z CHD wskazuje, że chociaż częstość występowania potwierdzonej cukrzycy, cukrzycy rozpoznanej po raz pierwszy lub nieprawidłowej glikemii na czczo jest podobna u mężczyzn (46%) i kobiet (47%) [38], to względne ryzyko zgonu z powodu CHD i wystąpienia MI bez skutku śmiertelnego przyczynowo związanych z cukrzycą jest większe u kobiet [39, 40]. Niedawno przeprowadzona metaanaliza 22 badań wykazała, że ryzyko CHD prowadzącej do śmierci i związanej z cukrzycą jest o 50% większe u kobiet [39].

Otyłość

Otyłość to silny czynnik prognostyczny zgonów sercowo-naczyniowych, a względne ryzyko śmierci zwiększa się wraz ze wzrostem wartości indeksu masy ciała (BMI) [41]. Badanie EUROASPIRE ujawnia ponadto, że otyłość oraz otyłość brzuszna (rozpoznawana, gdy obwód talii wynosi > 88 cm u kobiet i > 102 u mężczyzn) występują częściej u kobiet (70%) niż u mężczyzn (46%) cierpiących na CHD [42]. Otyłość brzuszna wiąże się z menopauzą [43]. Nawet umiarkowany przyrost masy ciała w dorosłym życiu, niezależnie od aktywności fizycznej, wiąże się z podwyższonym

ryzykiem zgonu u kobiet; BMI > 25 kg/m² i mniej niż 3,5 godz. aktywności ruchowej tygodniowo odpowiada za 59% zgonów sercowo-naczyniowych [44].

Zespół metaboliczny

Mianem zespołu metabolicznego określa się współwystępowanie wielu czynników ryzyka miażdżycy i cukrzycy typu 2, takich jak otyłość brzuszna, upośledzona kontrola glikemii (tzn. nietolerancja glukozy/insulinooporność), podwyższone stężenie trójglicerydów, niskie stężenie cholesterolu HDL oraz nadciśnienie tętnicze. Współistnienie co najmniej trzech spośród wymienionych czynników uzasadnia rozpoznanie zespołu i zwiększa prawdopodobieństwo rozwinięcia się cukrzycy, a także ryzyko zgonu z powodu CHD i innych chorób układu krążenia. Istnieje kilka definicji zespołu metabolicznego (Tabela III), zaproponowanych między innymi przez *International Diabetes Federation (IDF)* [45], *American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute (AHA/NHLBI)* [46] i *National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (NCEP-ATPIII)* [47].

Bazując na definicjach NCEP-ATPIII oraz IDF, badanie EUROASPIRE wykazało, że odpowiednio 56 i 72% kobiet poddanych ocenie cierpi na zespół metaboliczny, gdy tymczasem u mężczyzn odsetki te wynoszą odpowiednio 40 i 59% [42]. Najbardziej rzuca się w oczy większa częstość otyłości i niższe stężenie cholesterolu HDL u kobiet. Ponadto wraz z wiekiem zwiększa się u nich w porównaniu z mężczyznami stężenie cholesterolu LDL i lipoproteiny (a) [48]. Nadmierna reaktywność współczulnego układu nerwowego oraz reakcji zapalnych, do których dochodzi u kobiet wraz z wiekiem, wydają się mieć związek ze wzrastającą częstością występowania zespołu metabolicznego [49]. Dodatkowym czynnikiem ryzyka rozwoju zespołu metabolicznego jest wystąpienie podczas ciąży stanu przedrzucawkowego [50]. Patologia ta znacząco zwiększa też ryzyko CHD w przyszłości [51].

Brak aktywności fizycznej

Nieaktywny tryb życia, a więc jak wynika z definicji, wydatkowanie mniej niż 10% codziennej podaży energetycznej na aktywność ruchową o umiarkowanym lub dużym nasileniu [52], jest bardzo częstym zjawiskiem w grupie kobiet w średnim wieku [53]. Brak aktywności ruchowej to powszechnie uznany czynnik przyczyniający się do rozwoju CHD, podobnie jak podwyższony BMI, szczególnie u kobiet. Nieaktywny tryb życia, często łączący się z depresją, stanowi ważny element rozwoju CHD [54].

Wskazówka praktyczna 2. Nadciśnienie tętnicze, palenie papierosów, zaburzenia lipidowe, cukrzyca, podwyższony BMI, brak aktywności fizycznej i zespół metaboliczny to silne czynniki prognostyczne incydentów sercowo-naczyniowych. Ryzyko sercowo-naczyniowe związane z nadciśnieniem, hipertrójglicydemią i cukrzycą u kobiet zwiększa się po menopauzie i wzrasta z wiekiem.

Menopauza i wynikające z niej potrzeby medyczne

Populacja kobiet starzeje się. Od dawna wiadomo, że w krajach europejskich kobiety żyją dłużej niż mężczyźni [55]. Analiza danych zachodnioeuropejskich z 2002 r. ujawnia, że na każde 100 kobiet w wieku ≥ 60 lat przypada zaledwie 70 mężczyzn [56]. Pod koniec XX wieku w krajach rozwijających się sytuacja wyglądała mniej korzystnie: w Ameryce łacińskiej, Afryce i południowej Azji wiek 60 lat osiągało mniej niż 10% kobiet [57]. Przyszłość wygląda jednak bardziej optymistycznie: w roku 2006 nawet w najbiedniejszych krajach długość życia kobiet przekroczyła czas przeżycia mężczyzn [55]. Do roku 2050 oczekiwany czas życia wg prognoz ma się znacząco wydłużyć na całym świecie, a 30% kobiet będzie w wieku ≥ 60 lat [57]. Tym samym znacznie większa ich liczba przechodzić będzie menopauzę. Ponieważ wiek wystąpienia menopauzy nie zmienia się znacząco, można oczekiwać, że w przyszłości 30–40% czasu życia przypadają będzie na okres po menopauzie.

Ustanie funkcji jajników

Ustanie aktywności owulacyjnej jajników w wyniku obniżenia się stężenia hormonu folikulotropowego tłumaczy spadek wydzielania estrogenów w okresie menopauzy [58]. Zmiany hormonalne wpływają na układ neuroendokryny, prowadząc do pojawienia się uderzeń gorąca, nocnych potów, bezsenności, zmian nastroju, niepokoju, drażliwości, osłabienia pamięci i koncentracji [59]. Zaburzenia dotyczą też układu moczowo-płciowego, dochodzi do atrofii genitaliów oraz, w wyniku zmian zanikowych, może pojawić się nietrzymanie moczu i bolesność podczas stosunku. Wiele kobiet szuka z tego powodu pomocy medycznej, nie zdając sobie jednocześnie sprawy z odległych implikacji występujących zaburzeń. Leczenie chorób układu krążenia mocno obciąża budżet systemu ochrony zdrowia. Wielkie są także

medyczne i socjoekonomiczne koszty osteoporozy, która w samych tylko Stanach Zjednoczonych jest przyczyną 700 tys. złamań kości rocznie, w tym 300 tys. złamań szyjki kości udowej (biodra) [60]. Po menopauzie z powodu niedoboru estrogenów szybciej postępują też zaburzenia poznawcze, a choroba Alzheimera jest 2- lub 3-krotnie częstsza u kobiet niż u mężczyzn [61].

Objawy menopauzalne

Do najczęstszych i najbardziej dokuczliwych objawów zgłaszanych przez kobiety w okresie okołomenopauzalnym należą uderzenia gorąca i nocne poty, zazwyczaj najbardziej nasilone w okresie 6–12 mies. po ostatniej miesiączce [62]. U niektórych osób uderzenia gorąca mogą się jednak utrzymywać przez wiele lat [62–64]. Hormonalna terapia zastępcza bardzo szybko zmniejsza częstość i nasilenie tych uderzeń [65]. Suplementacja estrogenów pozostaje najpewniejszym i najskuteczniejszym sposobem leczenia objawów naczynioruchowych. Metody alternatywne, jak zażywanie izoflawonoidów sojowych, są mało skuteczne w zwalczaniu uderzeń gorąca i innych objawów na podłożu zaburzeń naczynioruchowych [66].

Kobiety w wieku pomenopauzalnym twierdzą, że jakość ich życia ulega pogorszeniu w wyniku występowania dolegliwości fizycznych oraz wzmoczonej nerwowości i depresji [67]. Poprawę jakości życia można osiągnąć, stosując HTZ [68]. Wykazano, że u kobiet z objawami menopauzalnymi krótkotrwała suplementacja hormonalna wydłuża oczekiwany czas życia w dobrym komforcie (ang. *quality-adjusted life expectancy*) [69]. W dłuższej perspektywie ważnym czynnikiem przyczyniającym się do niezadowolającej jakości życia z przyczyn zdrowotnych u kobiet po menopauzie jest osteoporoza [70]. Badanie WHI wykazało, że HTZ istotnie zmniejsza częstość wszystkich złamań oraz złamań kręgosłupa i biodra nawet w populacji niewyselekcjonowanych kobiet [71].

Szczegółowe zalecenia co do długości stosowania takiej terapii powinny się opierać na indywidualnej charakterystyce pacjentki oraz dawce i rodzaju podawanego hormonu. Po publikacji wyników WHI [71] komitet wykonawczy *International Menopause Society* ogłosił oficjalne stanowisko, w którym stwierdzono, że nie ma nowych przesłanek, by wprowadzać obowiązkowe ograniczenia czasu trwania terapii [6]. Arbitralną decyzję o przerwaniu leczenia u kobiet, które rozpoczęły je w okresie menopauzy i podczas stosowania suplementacji hormonalnej są wolne od objawów, uznano za nieuzasadnioną.

Wskazówka praktyczna 3. Niedobór estrogenów związany z menopauzą prowadzi do wielu dokuczliwych objawów naczynioruchowych, takich jak uderzenia gorąca i nocne poty, zaburzenia seksualne, a w dłuższym czasie osteoporoza. Wszystkie te objawy negatywnie wpływają na jakość życia. Za pomocą hormonalnej terapii zastępczej można poprawić jego jakość, łagodzi ona bowiem przykre objawy menopauzalne.

Menopauza jako czynnik ryzyka sercowo-naczyniowego

Zapadalność na choroby układu krążenia w skali rocznej zmienia się w zależności od tego, czy dotyczy kobiet przed, czy po menopauzie [72]. U kobiet w okresie okołomenopauzalnym niestosujących HTZ często dochodzi do przyrostu masy ciała [73]. Jest to wynikiem zwiększenia ilości tkanki tłuszczowej nagromadzonej głównie w obrębie jamy brzusznej (typ androidalny), a w mniejszym stopniu podskórnie (typ gynooidalny). Podwyższeniu BMI towarzyszy tendencja do zmniejszenia wrażliwości na insulinę i wzrostu ciśnienia skurczowego krwi, szczególnie u kobiet [74]. Zmniejszenie się stężenia cholesterolu HDL i wzrost cholesterolu LDL w surowicy krwi istotnie przyczynia się do wzrostu zapadalności na CHD [75]. Wzrost ciśnienia skurczowego i rozkurczowego zbiega się w czasie z menopauzą [16]. Podwyższone ciśnienie skurczowe uznaje się obecnie za ważniejszy czynnik prognostyczny incydentów sercowo-naczyniowych niż ciśnienie rozkurczowe [76]. Co więcej, u kobiet po menopauzie, które nie otrzymują suplementacji hormonalnej, występuje łagodna insulinooporność prowadząca do podwyższenia stężenia glukozy w osoczu [77]. W celu maksymalnego ograniczenia ryzyka sercowo-naczyniowego u kobiet po menopauzie należy się skupić nie tylko na problemie niedoboru estrogenów, ale przede wszystkim na leczeniu nadciśnienia, zaburzeń lipidowych i nietolerancji glukozy.

Wskazówka praktyczna 4. Zmiany hormonalne zachodzące w okresie menopauzy prowadzą do zmian w zakresie poszczególnych składowych zespołu metabolicznego i zwiększają prawdopodobieństwo cukrzycy oraz chorób układu krążenia.

Rola hormonalnej terapii zastępczej

Dostępne są liczne preparaty hormonalne (Tabela IV). Typ, dawka i sposób podawania egzogennych hormonów płciowych może wpływać na ich efekty fizjologiczne. Ciekawe i zastanawiające są wyniki niedawnych badań, z których wynika, że – w przeciwieństwie do środków doustnych – estrogeny podawane przezskórnie wydają się nie zwiększać ryzyka zakrzepicy żyłnej [78, 79]. Możliwe,

że dzieje się tak, ponieważ stosowanie preparatów doustnych zawierających estradiol, w odróżnieniu od przezskórnych, wiąże się ze znaczącym i gwałtownym wzrostem stężenia białka C-reaktywnego [79]. Ogólnie HTZ pomaga utrzymać zadowalającą jakość życia, a w dłuższej perspektywie może wywierać korzystny wpływ na układ kostny, ograniczając rozwój osteoporozy [6].

W ostatnim czasie pojawiły się wątpliwości co do wpływu HTZ na odległe ryzyko raka sutka. Dane z badania WHI potwierdzają możliwość istnienia związku między długotrwałym stosowaniem suplementacji hormonalnej i podwyższonym ryzykiem raka sutka [80]. Dlatego przed zaleceniem HTZ należy przeprowadzić dokładną ocenę zagrożenia rakiem i szczegółowo omówić tę kwestię z pacjentką. W grupie kobiet otrzymujących skoniugowane estrogeny końskie plus octan medroksyprogesteronu w ramach badania z randomizacją WHI współczynnik ryzyka (HR) raka sutka wyniósł 1,24 (95% CI 1,01–1,54) [80]. Wzrost ryzyka przypisywany ciągłej suplementacji hormonalnej preparatem złożonym był w tym badaniu podobny do wynikającego z nadwagi/otyłości lub spożywania alkoholu [81]. Bezwzględne ryzyko inwazyjnego raka sutka w grupie złożonej HTZ było o rząd wielkości niższe niż jeden przypadek na 1000 osobolat [80]. Co ciekawe, zwiększonego ryzyka nie obserwowano u kobiet, które nigdy w przeszłości nie stosowały leków hormonalnych oraz tych poniżej 60. roku życia. Innymi słowy, badanie WHI wyraźnie wskazuje, że krótkotrwałe i średnioterminowe hormonalne leczenie suplementacyjne (prowadzone nie dłużej niż przez 5 lat) nie powoduje wykrywalnego wzrostu ryzyka raka sutka.

Badanie to wykazuje również wyraźnie, że nie wszystkie metody HTZ można traktować jako równoważne pod względem potencjalnego wpływu na ryzyko tego nowotworu. U kobiet po histerektomii leczonych przez okres do 9 lat doustnym preparatem zawierającym wyłącznie skoniugowane estrogeny końskie zapadalność na raka sutka uległa nieznamiennemu zmniejszeniu – w porównaniu z placebo stosowanie aktywnej terapii wiązało się z HR 0,80 (95% CI 0,62–1,04) [82]. Jak się zatem wydaje, stosowanie samych tylko estrogenów nie zwiększa istotnie ryzyka raka sutka u kobiet po menopauzie. W analizach z uwzględnieniem różnic w stopniu przestrzegania przez pacjentki zaleceń terapeutycznych, w których oceniano okres

Tabela IV. Dostępne preparaty hormonalne (oraz droga podawania) do stosowania u kobiet z zachowaną macicą i po histerektomii

Kobiety z zachowaną macicą	Kobiety po histerektomii
skoniugowane estrogeny końskie + octan medroksyprogesteronu (doustnie)	skoniugowane estrogeny końskie (doustnie)
walerianian estradiolu + noretisteron (doustnie)	17 β -estradiol (implant)
walerianian estradiolu + lewonorgestrel (doustnie)	17 β -estradiol (doustnie)
17 β -estradiol + noretisteron (przezskórnie)	17 β -estradiol (plastry przezskórne)
17 β -estradiol (przezskórnie) + noretisteron (doustnie)	17 β -estradiol (żel przezskórny)
17 β -estradiol + dydrogesteron (doustnie)	17 β -estradiol (donosowo)
17 β -estradiol + noretisteron (doustnie)	estriol (doustnie)
17 β -estradiol + drospirenon (doustnie)	estropipat (doustnie)

6 mies. od chwili odstąpienia przez kobiety od stosowania terapii wg zaleceń, w grupie skoniugowanych estrogenów końskich obserwowano większą i bardziej istotną statystycznie redukcję częstości inwazyjnego raka sutka niż w grupie placebo (HR 0,67; 95% CI 0,47–0,97; $p < 0,03$) [82]. Badanie *Nurses' Health Study* potwierdziło dodatkowo, że suplementacja jedynie estrogenów nie prowadzi do wzrostu ryzyka raka sutka u kobiet stosujących takie leczenie przez krótki czas, jednak prowadzenie bardzo długiej terapii wiąże się ze wzrostem zagrożenia [83]. Stosowanie samych estrogenów przez <5, 5–9,9, 10–14,9, 15–19,9 i ≥ 20 lat wiąże się w ocenie wieloczynnikowej ze względnym ryzykiem raka sutka wynoszącym odpowiednio 0,96 (95% CI 0,75–1,22), 0,90 (0,72–1,12), 1,06 (0,87–1,30), 1,18 (0,95–1,48) i 1,42 (1,13–1,77) (p dla trendu $< 0,001$). Stąd też u kobiet po histerektomii, z objawami klimakterium, które otrzymują z tego powodu jedynie estrogeny, zagrożenie rakiem sutka nie stanowi istotnego problemu.

Wskazówka praktyczna 5. Stosowanie HTZ u kobiet w okresie okołomenopauzalnym zmniejsza objawy spowodowane zaburzeniami naczynioruchowymi i zapobiega pogarszaniu się jakości życia. Nie ma pewnych dowodów, że leczenie takie zwiększa ryzyko raka sutka.

Wpływ hormonalnej terapii zastępczej na układ sercowo-naczyniowy

Dane z badań obserwacyjnych sugerowały, że HTZ może poprawiać przeżywalność kobiet poddanych chirurgicznej rewaskularyzacji serca [84] i po MI [85]. Do innych potencjalnie korzystnych efektów stosowania estrogenów zalicza się znamienne wzrost stężenia cholesterolu HDL i spadek cholesterolu LDL u kobiet po menopauzie, z jednoczesnym korzystnym wpływem na krzepliwość krwi [86]. W razie zastosowania dodatkowo progestagenów działających ochronnie w stosunku do macicy u pacjentek niepoddanych histerektomii wydaje się, że potencjalny korzystny wpływ na układ sercowo-naczyniowy suplementacji estrogenów po menopauzie ulega osłabieniu przez medroksyprogesteron, przy czym inne progestageny mogą nie wykazywać takiego działania [87]. Wykazano, że octan medroksyprogesteronu znosi naczyniorozkurczowe działanie estrogenów na tętnice wieńcowe, nasila progresję miażdżycy tętnic wieńcowych, przyspiesza wychwytywanie lipoprotein o niskiej gęstości przez blaszki miażdżycowe, zwiększa trombogennność tych blaszek oraz sprzyja insulinooporności i hiperlipidemii [87].

Badania obserwacyjne sugerowały korzystny wpływ HTZ na układ sercowo-naczyniowy, jednak badania kliniczne z randomizacją, takie jak WHI, do którego włączono kobiety bez rozpoznanej CHD, wykazały, że stosowanie estrogenów wraz z progestagenem nie wywiera ochronnego wpływu na układ krążenia, a u starszych kobiet po menopauzie może nawet zwiększać ryzyko CHD [88]. Ogólny wzrost ryzyka CHD w związku ze stoso-

waniem terapii skojarzonej przez średnio 5,6 roku nie osiągnął znamiennej statystycznej, HR dla CHD wyniósł 1,24 (95% CI 1,00–1,54). Wyniki WHI dowodzą też braku ochronnego wpływu stosowanej przez średnio 6,8 roku monoterapii skoniugowanymi estrogenami końskimi na występowanie MI i zgonów wieńcowych u starszych kobiet po menopauzie, które wcześniej poddane zostały histerektomii (HR 0,95; 95% CI 0,70–1,16) [89]. Wystąpił trend ku zmniejszeniu ryzyka w grupie kobiet w wieku 50–59 lat w chwili rozpoczęcia leczenia (tzn. okołomenopauzalnym) (HR 0,63; 95% CI 0,36–1,09), nie był on jednak znamiennej statystycznie [90].

Wysunięto hipotezę, że lepszym czynnikiem prognozy ryzyka sercowo-naczyniowego wynikającego ze stosowania HTZ niż wiek pacjentki jest czas, jaki upłynął od menopauzy do chwili rozpoczęcia leczenia. Najnowsza analiza danych z obserwacyjnego badania *Nurses' Health Study* dowodzi, że u kobiet, u których suplementację hormonalną rozpoczęto przed upływem 10 lat od menopauzy, względne ryzyko MI nie zwiększyło się [91]. Także badanie WHI wykazało, że ze stosowaniem terapii estrogenami i progestagenem wiąże się podwyższone ryzyko zakrzepicy żyłnej, tym wyższe, w im bardziej zaawansowanym wieku była pacjentka [92], oraz zwiększone ryzyko niedokrwiennego udaru mózgu, sięgające 8 przypadków na 10 tys. kobiet poddanych leczeniu [93].

Dążąc do wyjaśnienia „efektu młodszych kobiet” przeprowadzono niedawno powtórny analizę obu badań z randomizacją (estrogeny plus progestagen i same estrogeny) w ramach WHI. Postanowiono sprawdzić, czy wpływ terapii hormonalnej na ryzyko choroby sercowo-naczyniowej zależy od wieku lub czasu od wystąpienia menopauzy. Wyniki analizy wskazują, że ryzyko CHD u kobiet, które rozpoczęły terapię hormonalną w krótszym czasie od wystąpienia menopauzy, zmniejszyło się, natomiast u kobiet rozpoczynających leczenie po dłuższym czasie – wzrosło. Znow jednak trend ten nie osiągnął znamiennej statystycznej [94]. Można zatem stwierdzić, że przewlekła suplementacja samymi tylko końskimi estrogenami wiąże się prawdopodobnie z mniejszym ryzykiem CHD niż przewlekłe stosowanie końskich estrogenów w połączeniu z octanem medroksyprogesteronu. Leczenie hormonalne młodszych kobiet lub pacjentek przed upływem 10 lat od wystąpienia menopauzy wydaje się nieistotnie zmniejszać częstość CHD [94].

Efekty HTZ u kobiet z potwierdzoną chorobą wieńcową oceniło badanie kliniczne *Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study* (HERS). Nie wykazano w nim jakiegokolwiek kardioprotekcyjnego wpływu suplementacji hormonalnej u starszych kobiet z rozpoznaniem CHD [95]. Było to pierwsze badanie kliniczne z randomizacją na dużą skalę poświęcone ocenie wpływu HTZ na kliniczne sercowo-naczyniowe punkty końcowe. Prawie 3000 kobiet z potwierdzoną CHD przydzielono losowo do grupy tera-

pii hormonalnej (PremproTM) wg powszechnie stosowanego w Stanach Zjednoczonych schematu, na który składa się 0,625 mg skoniugowanych estrogenów końskich i 2,5 mg octanu medroksyprogesteronu dziennie, lub do grupy placebo. Po 4 latach nie stwierdzono między grupami różnic częstości zdarzeń tworzących główny złożony punkt końcowy, tj. zgonów z powodu CHD i zdarzeń wieńcowych bez skutku śmiertelnego. W grupie terapii hormonalnej stwierdzono natomiast wzrost liczby zdarzeń wieńcowych o 50% w okresie pierwszego roku, co wskazuje na szkodliwy wpływ takiego leczenia w początkowym okresie u kobiet z potwierdzoną chorobą tętnic wieńcowych.

Należy zaznaczyć, że jedynie w odniesieniu do kilku schematów leczenia hormonalnego i stosowanych dawek dysponujemy danymi z badań klinicznych oceniających wpływ takiej terapii na CHD i występowanie zdarzeń klinicznych. Sprawdzenia wymaga, czy inne estrogeny i progestageny stosowane w różnych dawkach i podawane różnymi drogami wywierają takie same czy może odmiennie efekty sercowo-naczyniowe.

Wskazówka praktyczna 6. U starszych kobiet po menopauzie ryzyko sercowo-naczyniowe związane z HTZ przewyższa korzyści z takiego leczenia. Dlatego suplementacji hormonalnej nie należy stosować u starszych pacjentek zarówno w profilaktyce pierwotnej, jak i wtórnej CVD. Podejmując decyzję o leczeniu młodszych kobiet w okresie okołomenopauzalnym, w dążeniu do złagodzenia objawów związanych z menopauzą należy brać pod uwagę zarówno potencjalne korzyści, jak i zagrożenia wynikające z takiej terapii.

Ilościowa ocena ryzyka u kobiet w okresie okołomenopauzalnym

Identyfikacja czynników ryzyka przed rozpoczęciem stosowania HTZ jest podstawowym warunkiem jej bezpieczeństwa, podobnie jak regularne powtarzanie oceny podczas leczenia, mające na celu szybkie wykrycie wszelkich nowych obciążeń. Kobiety niestety mniej chętnie niż mężczyźni poddają się ocenie czynników ryzyka i uczestniczą w programach badań przesiewowych [96].

Wszystkie kobiety w okresie okołomenopauzalnym zgłaszające się po pomoc z powodu objawów związanych z menopauzą należy poddawać regularnej ocenie pod kątem ryzyka rozwoju CVD, a gdy już istnieje – ryzyka jej powikłań. Podczas każdej wizyty u lekarza należy przeprowadzić zgodnie z wytycznymi postępowania pomiar ciśnienia tętniczego [97]. Każdą pacjentkę należy ocenić pod kątem otyłości brzusznej, zaburzeń lipidowych, hiperglikemii na czczo lub upośledzenia tolerancji glukozy. Konieczne jest zebranie szczegółowego wywiadu chorobowego z uwzględnieniem cukrzycy i nadciśnienia podczas ciąży, spożycia alkoholu i palenia tytoniu, a także rodzinnego obciążenia chorobami układu krążenia.

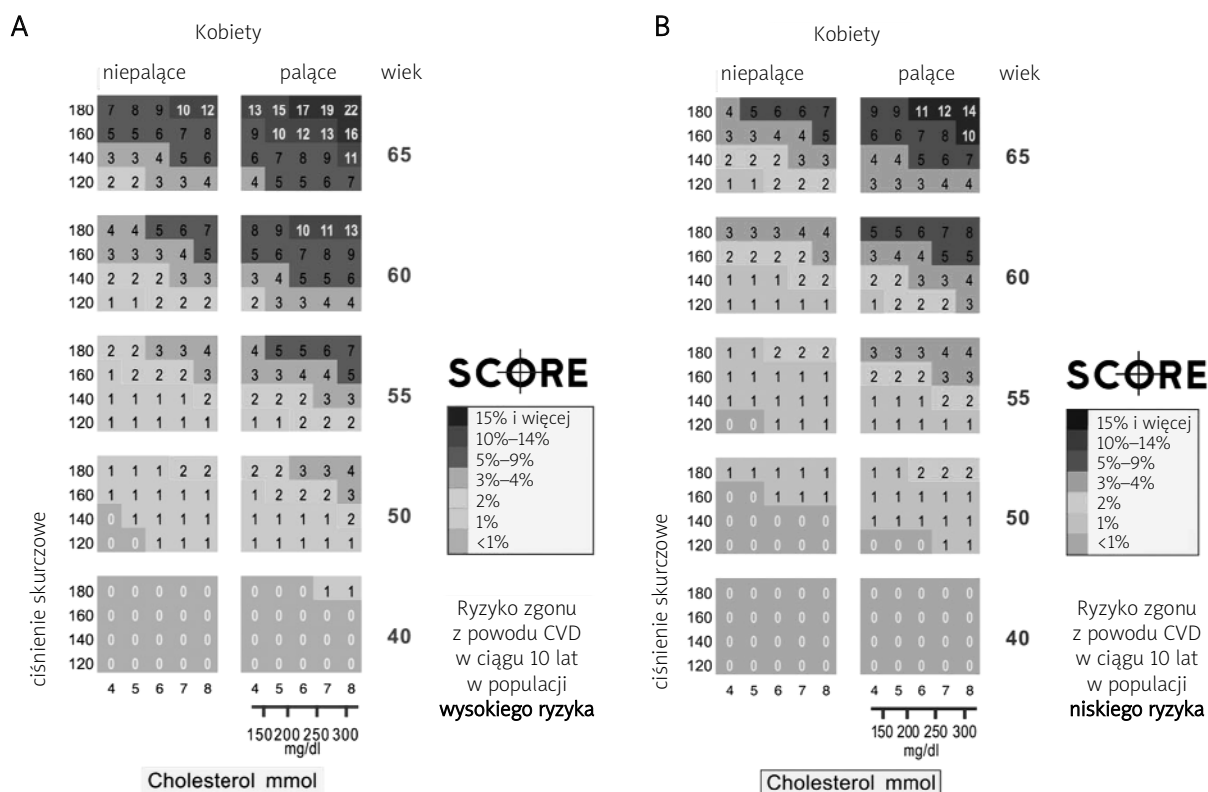
Tablice SCORE umożliwiają określenie ryzyka zgonu z powodu CVD w okresie najbliższych 10 lat (Rycina 1.) [98]. System ten opiera się na analizie danych pochodzących z 12 europejskich badań kohortowych z udziałem 93 298 kobiet i wykorzystuje do określenia bezwzględnej wartości ryzyka w krajach wysokiego lub niskiego ryzyka wysokość ciśnienia skurczowego i stężenie cholesterolu w surowicy krwi w odniesieniu do wieku. Alternatywna skala *Framingham*, opierająca się na danych epidemiologicznych dla Stanów Zjednoczonych, niejednokrotnie zawyża ryzyko w odniesieniu do mieszkanki Europy. Ze względu na przesunięcie czasowe występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych u kobiet po menopauzie w ocenie wg SCORE w stosunku do mężczyzn, szczególnie zaś zdarzeń prowadzących do śmierci, oszacowana wartość bezwzględnego ryzyka u kobiet w okresie okołomenopauzalnym lub wczesnym po menopauzie bywa zaniżona. Niskie wyliczone ryzyko bezwzględne zdarzeń śmiertelnych w ciągu najbliższych 10 lat może maskować znaczny wzrost ryzyka względnego. By uniknąć takich problemów, można się posłużyć tablicą SCORE, wykorzystując w wypadku osób o niekorzystnym profilu ryzyka i niskiej wartości ryzyka bezwzględnego panel odnoszący się do 60-latków. Skala SCORE niedoszacowuje też niestety ryzyko u osób z niskim stężeniem cholesterolu HDL, podwyższonym trójglicerydów, upośledzoną tolerancją glukozy i podwyższoną aktywnością zapalną, wszystkimi elementami zespołu metabolicznego, który jest podstawowym determinantem ryzyka sercowo-naczyniowego u kobiet po menopauzie. Nie uwzględnia też cukrzycy, której względne znaczenie jako czynnika ryzyka chorób układu krążenia jest większe u kobiet niż u mężczyzn [52].

U kobiet w okresie okołomenopauzalnym z dolegliwościami bólowymi w klatce piersiowej ogromne znaczenie ma ocena tych dolegliwości za pomocą testu wysiłkowego, echokardiografii obciążeniowej, scyntygrafii czy wreszcie w określonych sytuacjach koronarografii. Wyniki tych testów pozwalają bowiem wiarygodnie prognozować zgonu lub MI bez skutku śmiertelnego [99]. U kobiet w podeszłym wieku (>75 lat) obecność dławicy z dodatnim wynikiem testu prowokacyjnego wiąże się z podobnym lub nawet wyższym ryzykiem zgonu niż u mężczyzn [100].

Wskazówka praktyczna 7. Opiekując się kobietami w okresie menopauzy, należy przy każdej okazji dążyć do określenia wysokości ryzyka sercowo-naczyniowego.

Modyfikacja czynników ryzyka

Wspólne wytyczne *European Society of Hypertension* i *European Society of Cardiology* z 2003 r. zalecają zwiększenie aktywności fizycznej, zaprzestanie palenia i regularne spożywanie co najwyżej umiarkowanych ilości alkoholu [101]. Działania takie należy podjąć u wszystkich osób z prawidłowym wysokim ciśnieniem tętniczym. Kobiety z nadciśnieniem 1. stopnia wymagają zwykle farmakologicznego



Rycina 1. Tablice SCORE wg European Society of Cardiology dla kobiet w krajach (A) wysokiego i (B) niskiego ryzyka [100]. Zaadaptowano z Conroy et al. [98] za zgodą Oxford University Press

leczenia hipotensyjnego, przy czym modyfikacja stylu życia jest również ważnym elementem terapii. Zmiana diety może korzystnie wpływać także na zaburzenia lipidowe [47].

Zmiana stylu życia sprawia wielu kobietom dużą trudność. Pomocne bywa przekonywanie ich o korzyściach wynikających z aktywności ruchowej, objęcie programem wspomagania rzucania palenia i/lub antyalkoholowym, jednak wytrwanie w podjętych postanowieniach okazuje się niejednokrotnie niemożliwe. U wielu kobiet konieczne jest stosowanie leków hipotensyjnych w celu obniżenia ciśnienia tętniczego oraz statyn dla redukcji stężenia cholesterolu LDL, przy czym leki te wywierają jedynie umiarkowany korzystny wpływ na stężenie cholesterolu HDL [102]. Starannie prowadzone intensywne leczenie hipotensyjne jest opłacalną strategią postępowania w odniesieniu do wyliczonego kosztu zapobieżenia jednemu zdarzeniu klinicznemu, o ile stosuje się je w grupie osób obciążonych 10% ryzykiem zdarzeń wieńcowych w ciągu 5 lat [103]. Hormonalnej terapii zastępczej nie należy traktować jako metody zapobiegania CHD i wdrażać jej jako elementu profilaktyki tej choroby.

Wskazówka praktyczna 8. W celu zmniejszenia ryzyka sercowo-naczyniowego u kobiet w okresie okołomenopauzalnym należy forsować odpowiednie zmiany stylu życia i podejmować leczenie farmakologiczne.

Znaczenie nadciśnienia u kobiet w okresie okołomenopauzalnym

W populacji dorosłych nadciśnienie jest najczęstszą chorobą przewlekłą, a 95% przypadków ma charakter nadciśnienia pierwotnego. Ponad 80% kobiet w wieku 60 lat cierpi na nadciśnienie [104]. Choroba ta nie tylko zwiększa ryzyko CHD i udaru mózgu, ale może również prowadzić do uszkodzenia naczyń nerkowych, a ostatecznie do schyłkowej ich niewydolności.

Wysokość ciśnienia tętniczego, o ile pomiary są dokładne, wciąż należy do najlepszych i najdokładniejszych wskaźników stanu układu sercowo-naczyniowego i ryzyka przyszłych zdarzeń [105]. Mimo tak dużego znaczenia nadciśnienie często pozostaje nierozpoznane. Wielu lekarzy nie wykonuje rutynowo pomiarów ciśnienia, a ci, którzy to czynią, często nie są w stanie zapewnić dokładności pomiarów w granicach ± 3 mmHg z uwagi na niedoskonałości sfigmomanometrów [106]. Nawet gdy w wyniku poprawnie stosowanych procedur, z wykorzystaniem regularnie serwisowanego sprzętu pomiarowego wykryte zostanie podwyższone ciśnienie tętnicze, często nie podejmuje się odpowiedniego leczenia, wierząc w skuteczność zmian stylu życia bądź w leczenie farmakologiczne z wykorzystaniem leków hipotensyjnych różnych klas [36], co jest niewystarczająco skuteczne i niezgodne z wytycznymi postępowania [101].

Chociaż wg definicji nadciśnienie rozpoznaje się, gdy ciśnienie skurczowe/rozkurczowe wynosi $\geq 140/90$ mmHg, trzeba pamiętać, że powikłania narządowe nadciśnienia rozwijają się już przy wartościach poniżej tego proggu. Dlatego w pewnych sytuacjach ciśnienie należy obniżyć jeszcze bardziej, szczególnie gdy pacjent obciążony jest dodatkowymi czynnikami ryzyka lub chorobami towarzyszącymi.

Wytyczne dotyczące leczenia opierają się na wynikach dużych badań z randomizacją, w których oceniano się kliniczne punkty końcowe, takie jak występowanie zdarzeń sercowo-naczyniowych czy udarów. Dowody na korzyści z leczenia hipotensyjnego u kobiet pochodzą z badań, które wykazały, że efektywna terapia o 38% zmniejsza ryzyko udaru mózgu, a CHD o 19% [107].

We wspólnych wytycznych *European Society of Hypertension* i *European Society of Cardiology* uwzględniono fakt, że ryzyko powikłań narządowych zaczyna wzrastać już przy wartościach ciśnienia tętniczego znacznie niższych niż 140/90 mmHg, a wartości progowe dla zagrożenia powikłaniami sercowo-naczyniowymi są płynne i zależą od całkowitego ryzyka poszczególnych chorych (Tabela V) [101]. Według obowiązujących wytycznych rozróżnia się pięć zakresów ciśnienia tętniczego. W grupie osób z ciśnieniem tzw. prawidłowym (120–129/80–84 mmHg) i prawidłowym wysokim (130–139/85–89 mmHg) skumulowana częstość zdarzeń sercowo-naczyniowych jest wyższa niż obserwowana w grupie pacjentów z ciśnieniem optymalnym ($<120/80$ mmHg) [108].

U osób z ciśnieniem prawidłowym wysokim pewną jego redukcję udaje się czasem osiągnąć dzięki zmianom stylu życia [109], jednak mogą się one okazać niewystarczające do uzyskania optymalnych lub chociaż tylko prawidłowych wartości ciśnienia. Niedawno wykazano, że stosowanie antagonisty receptorów angiotensyny II u osób z ciśnieniem prawidłowym wysokim zmniejsza częstość występowania jawnego nadciśnienia [110].

Wskazówka praktyczna 9. Coraz więcej kobiet w okresie okołomenopauzalnym jest narażonych na rozwój nadciśnienia, a do zmniejszenia częstości powikłań narządowych konieczne jest stosowanie działań powodujących jego obniżenie. Zagrożenie stanowi nawet nieznaczny wzrost ciśnienia i dlatego wymaga on interwencji.

Udział nadciśnienia w okresie okołomenopauzalnym w kształtowaniu ryzyka sercowo-naczyniowego

Jak się przypuszcza, do wzrostu częstości występowania nadciśnienia u kobiet w okresie menopauzy przyczyniają się, oprócz czynników tworzących zespół metaboliczny i cukrzyca typu 2, także różne mechanizmy na poziomie molekularnym [111]. Nasileniu ulega stres oksydacyjny, zwiększa się stężenie endoteliny, aktywność współczulnego układu nerwowego oraz aktywność reninowa osocza. Dysfunkcja śródbłonna, która jest skutkiem tych zaburzeń, prowadzi do zmian napięcia naczyń, usztywnienia i przebudowy tętnic oraz zapalenia, które z kolei przyczyniają się do rozwoju miażdżycy i powikłań narządowych [112].

Układ renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) odgrywa kluczową rolę w regulacji bilansu sodowego, objętości płynów i ciśnienia tętniczego [113]. Przewlekłe hamowanie aktywności układu RAA za pomocą inhibitorów ACE lub antagonistów receptorów angiotensyny II oraz obniżenie ciśnienia daje nadzieję na zapobieżenie większości szkodliwych zmian w obrębie układu krążenia wynikających ze starzenia się [114]. Postuluje się też niezależny od angiotensyny II udział aldosteronu w powstawaniu chorób sercowo-naczyniowych [115]. Zablokowanie receptorów dla aldosteronu zapobiega retencji sodu i wody, obniża zatem ciśnienie, chroni naczynia przed uszkodzeniem i włóknieniem, przeciwdziała zaburzeniom rytmu serca i włóknieniu serca [116]. Wykazano, że u chorych z niewydolnością serca

Tabela V. Stratyfikacja ryzyka wg wytycznych *European Society of Hypertension/European Society of Cardiology* z 2003 r. [101]

Inne czynniki ryzyka i przeszłość chorobowa	Ciśnienie tętnicze [mmHg]				
	prawidłowe (SBP 120–129 lub DBP 80–84)	wysokie prawidłowe (SBP 130–139 lub DBP 85–89)	nadciśnienie 1. stopnia (SBP 140–159 lub DBP 90–99)	nadciśnienie 2. stopnia (SBP 160–179 lub DBP 100–109)	nadciśnienie 3. stopnia (SBP ≥ 180 lub DBP ≥ 110)
Bez dodatkowych czynników ryzyka	przeciętne ryzyko	przeciętne ryzyko	niskie ryzyko dodane	umiarkowane ryzyko dodane	wysokie ryzyko dodane
1–2 czynniki ryzyka	niskie ryzyko dodane	niskie ryzyko dodane	umiarkowane ryzyko dodane	umiarkowane ryzyko dodane	bardzo wysokie ryzyko dodane
3 lub więcej czynników ryzyka lub TOD, lub cukrzyca	umiarkowane ryzyko dodane	wysokie ryzyko dodane	wysokie ryzyko dodane	wysokie ryzyko dodane	bardzo wysokie ryzyko dodane
ACC	wysokie ryzyko dodane	bardzo wysokie ryzyko dodane	bardzo wysokie ryzyko dodane	bardzo wysokie ryzyko dodane	bardzo wysokie ryzyko dodane

ACC – powiązane jednostki kliniczne (ang. associated clinical conditions), TOD – powikłania narządowe (ang. target organ damage), SBP – ciśnienie skurczowe, DBP – ciśnienie rozkurczowe

Przedruk tabeli z *Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension – European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. J Hypertens 2003; 21: 1011-1053, za zgodą Lippincott Williams and Wilkins*

spironolakton, należący do grupy antagonistów aldosteronu, zmniejsza ryzyko zachorowań i zgonów [117]. Podobne korzyści potwierdzono dla innego leku z tej grupy – eplerenonu – u chorych z dysfunkcją skurczową lewej komory i zastoinową niewydolnością serca po MI [118]. Wykazano też, że jeden z syntetycznych progestagenów, drospirenon, jest antagonistą receptorów dla aldosteronu i wykazuje działanie antymineralokortykoidowe [119]. Lek ten, stosowany w połączeniu z estradiolem w terapii hormonalnej u kobiet w okresie menopauzalnym, wykazuje unikatowe działanie hipotensyjne. Pozwala zredukować wartość ciśnienia również u kobiet, które otrzymują z powodu nadciśnienia enalapryl – lek z grupy inhibitorów ACE [120–122]. Właściwości hipotensyjne drospirenonu wykazano również u kobiet cierpiących na cukrzycę [120], nie wpływa natomiast na wysokość ciśnienia u kobiet bez nadciśnienia [123]. Należy podkreślić, że terapii hormonalnej, w skład której wchodzi drospirenon, nie powinno się stosować jedynie z powodu nadciśnienia – jako leczenia hipotensyjnego. Niemniej skojarzenie takie może się okazać leczeniem z wyboru u kobiet z nadciśnieniem po menopauzie, które wymagają terapii hormonalnej z powodu objawów klimakterium.

Wskazówka praktyczna 10. Układ RAA odgrywa ważną rolę w kontroli ciśnienia tętniczego. Do rozwoju powikłań narządowych nadciśnienia przyczynia się zarówno angiotensyna II, jak i aldosteron.

Leczenie nadciśnienia towarzyszącego menopauzie

Prawdopodobieństwo, że HTZ spowoduje wzrost ciśnienia tętniczego u kobiety po menopauzie chorującej na nadciśnienie, jest niewielkie [124]. U większości takich pacjentek dla osiągnięcia pożądanego wartości ciśnienia konieczne jest jednak stosowanie leków hipotensyjnych. Choć ważna jest sama wielkość redukcji ciśnienia [101], nie wolno zapominać o odpowiednim doborze leków.

W badaniu *Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial – Blood Pressure Lowering Arm* terapia oparta na amlodypinie/perindoprylu okazała się korzystniejsza niż skojarzone leczenie atenololem/diuretykiem, i to bardziej w grupie kobiet niż w grupie mężczyzn [125]. Jednak podobnie jak w wielu innych badaniach klinicznych udział mężczyzn był i w tej próbie nieproporcjonalnie wysoki – sięgał 77%. W ostatnim czasie zmieniły się poglądy na stosowanie beta-adrenolityków w leczeniu nadciśnienia, tak że obecnie są one wskazane głównie u chorych po MI lub z tachyarytmiami. Należy ich unikać u kobiet z podwyższonym ryzykiem zespołu metabolicznego, szczególnie jeżeli chorują na cukrzycę typu 2 [126].

Ze względu na nadmierne pobudzenie układu RAA w okresie menopauzy [127] szczególnie korzystne działania mają leki z grupy inhibitorów ACE oraz antagonistów

receptorów angiotensyny II. Są to leki z wyboru u chorych z nadciśnieniem i cukrzycą, zapobiegają też lub opóźniają wystąpienie cukrzycy u osób dotychczas zdrowych [128]. Stosowanie inhibitorów ACE wiąże się jednak z częstym występowaniem silnego, suchego kaszlu, którego nie toleruje część pacjentów [129]. Zamiana leku na antagonistę receptorów angiotensyny II rozwiązuje ten problem.

Wskazówka praktyczna 11. Szczególnie korzystne w terapii nadciśnienia wydaje się stosowanie inhibitorów ACE lub antagonistów receptorów angiotensyny II.

Leczenie zaburzeń lipidowych towarzyszących menopauzie

Staraniem NCEP-ATPIII wydano szczegółowe wytyczne dotyczące interpretacji zaburzeń lipidowych, badań kontrolnych i leczenia u chorych z dyslipidemią [47]. Nie zaleca się w nich odmiennego postępowania terapeutycznego u kobiet i mężczyzn. Zmiany stylu życia, choć pomocne, nie ograniczają jednak konieczności stosowania u większości chorych leczenia farmakologicznego, w którym za leki z wyboru uznaje się statyny. Podstawowy cel lipidowy w profilaktyce chorób naczyniowych na podłożu miażdżycowym to utrzymanie, u osób zdrowych za pomocą diety, stężenia cholesterolu LDL <130 mg/dl. U kobiet po menopauzie, w zależności od wielkości całkowitego ryzyka, konieczne bywa stosowanie diety i/lub statyn. Jak wynika z *Heart Protection Study* (HPS), korzyści z leczenia statynami odnoszą również chorzy z wyjściowo niskim stężeniem cholesterolu LDL [130]. Simwastatyna, którą stosowano w HPS, nie wpływa na występowanie zdarzeń pozasercowych, takich jak demencja lub złamania spowodowane osteoporozą.

Wskazówka praktyczna 12. Statyny należy traktować jako leki hipolipemiczne pierwszego rzutu w zastosowaniach profilaktycznych, dążąc do celów terapeutycznych wyznaczonych przez NCEP-ATPIII.

Sugerowane zadania i zakres odpowiedzialności ginekologów oraz specjalistów w zakresie chorób układu krążenia w opiece nad kobietami w okresie okołomenopauzalnym

W profilaktyce pierwotnej chorób układu krążenia podstawowe znaczenie ma agresywne podejście do identyfikacji i zwalczania wszystkich czynników ryzyka sercowo-naczyniowego. Ginekolodzy powinni wykorzystać doświadczenie kardiologów w leczeniu nadciśnienia, zaburzeń lipidowych i innych zaburzeń metabolicznych przyczyniających się do wzrostu ryzyka sercowo-naczyniowego. Powinni także kierować wszystkie pacjentki z podejrzeniem choroby układu krążenia do odpowiednich specjalistów lub internistów. Szczególnie ważne jest zachowanie czujności

pod względem rozpoznania ewentualnej dławicy [12]. Kobiety rzadziej kierowane są na badania diagnostyczne w mniej zaawansowanych stadiach choroby, rzadziej stosuje się u nich profilaktykę wtórną i poddaje rewaskularyzacji [131]. Dysproporcje te wymagają podjęcia aktywnych działań w celu ich wyrównania.

Należy przedyskutować z pacjentką decyzję o ewentualnym podjęciu HTZ, biorąc pod uwagę częstość występowania oraz znaczenie kliniczne dolegliwości i czynników ryzyka. Każdej kobiecie należy przedstawić aktualne dane na temat zagrożeń i spodziewanych korzyści z terapii hormonalnej, tak by miała ona pełne podstawy do podjęcia indywidualnej decyzji o kontynuacji lub przerwaniu leczenia. Rozmowa taka mogłaby stanowić element corocznej analizy stosunku ryzyka do korzyści podejmowanej u każdej pacjentki, z uwzględnieniem odpowiednio wykonywanych badań mammograficznych i w kierunku nowotworów jajników. Podczas każdej konsultacji należy ponadto dokładnie ocenić obciążenie czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego oraz cechami tworzącymi zespół metaboliczny oraz przypomnieć o znaczeniu zmodyfikowania stylu życia.

Wskazówka praktyczna 13. Sprawując opiekę nad kobietami w okresie okołomenopauzalnym, kardiolog i ginekolog powinni wspólnie poszukiwać i zwalczać czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego, a także dążyć do ograniczenia objawów naczynioruchowych. W zakresie profilaktyki pierwotnej chorób układu krążenia rolą ginekologa powinno być przypominanie pacjentkom o znaczeniu modyfikacji stylu życia. Należy agresywnie zwalczać czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego.

Różnice w reakcji na leczenie u kobiet i mężczyzn

W badaniach klinicznych kobiety są niedostatecznie reprezentowane; potrzebujemy większej liczby danych na temat różnic skuteczności i bezpieczeństwa leków stosowanych w schorzeniach układu krążenia u kobiet i u mężczyzn. Większość naszej wiedzy na temat patofizjologii chorób układu krążenia pochodzi z badań u mężczyzn, tymczasem istnieją różnice między płciami, jeśli idzie o wielkość i zmiany masy lewej komory zachodzące z wiekiem i pod wpływem bodźców pobudzających przerost [132]. Zrozumienie różnic płciowych w odniesieniu do chorób układu krążenia ma zasadnicze znaczenie dla prawidłowego leczenia kobiet i opracowania nowych metod diagnostycznych swoistych dla płci [133].

Mimo dowodów na różnice farmakokinetyczne i farmakodynamiczne między kobietami i mężczyznami [57], ocenę efektywności i bezpieczeństwa leków często przeprowadza się u mężczyzn, a wyniki ekstrapoluje na kobiety. W badaniach klinicznych w latach 80. i 90. XX wieku reprezentacja kobiet była niedostateczna – choć stanowią one ok. 55% całej populacji ludzkiej, to w próbach klinicznych stanowiły najwyżej jedną czwartą. W nowszych badaniach częściowo

rozwiązano ten problem, zwiększając odsetek włączanych do nich kobiet, sytuacja wciąż nie jest jednak idealna. Nadal potrzebne są próby kliniczne z udziałem wyłącznie kobiet oraz takie, do których włącza się wystarczającą ich liczbę, by móc planowo przeprowadzić analizę zależności płciowych [4]. U kobiet, ale nie u mężczyzn, z niewydolnością serca i upośledzoną funkcją skurczową lewej komory stosowanie digoksyny wiąże się ze zwiększonym ryzykiem zgonu niezależnie od przyczyny [134]. Kwas acetylosalicylowy zmniejsza ogólne ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych poprzez redukcję ryzyka niedokrwiennego udaru mózgu u kobiet i MI u mężczyzn [135].

Wnioski

Na podstawie danych epidemiologicznych udowodniono istnienie związku między menopauzą i zwiększonym ryzykiem sercowo-naczyniowym. Niedobór estrogenów odpowiadający za objawy naczynioruchowe i ze strony układu moczowo-płciowego, a także osteoporozę u kobiet w okresie menopauzy jest również przyczyną zmian metabolizmu i fizjologii na bardziej zbliżone do męskich. Hormonalna terapia zastępcza z zastosowaniem samych estrogenów lub estrogenów w połączeniu z progestagenami pomaga ograniczyć objawy klimakterium, nie można jej jednak zalecać jako profilaktyki chorób układu krążenia. Częstość zdarzeń sercowo-naczyniowych można zmniejszyć, zwalczając czynniki ryzyka. Szczególnie ważne jest odpowiednie leczenie nadciśnienia, zaburzeń lipidowych oraz innych zaburzeń tworzących łącznie zespół metaboliczny. Odpowiedzialność za kobiety w okresie okołomenopauzalnym nie spoczywa wyłącznie na ginekologach. Powinni oni stosować wielodyscyplinarny model postępowania, który uwzględnia nie tylko ocenę objawów naczynioruchowych i ze strony układu moczowo-płciowego, ale także ryzyka sercowo-naczyniowego. Rolą specjalistów zajmujących się chorobami układu krążenia jest pomoc w agresywnym leczeniu kobiet o podwyższonym ryzyku.

Podziękowania

Autorzy pragną podziękować wszystkim uczestnikom *Educational and Training Programme*, który odbył się w *European Heart House* w Sophia Antipolis w Nicei w dniach 12–13 maja 2006 r., za inspirujące dyskusje, które pomogły stworzyć ramy tego dokumentu.

Konflikty interesu: P.C. oznajmia, że pełnił funkcję konsultanta dla firmy Eli Lilly, Berlex, Merck, Pantharei i Pfizer, wygłaszał wykłady, za które honoraria wypłacała firma Berlex, Merck, Pfizer, Novo Nordisk i Organon, otrzymał wsparcie w postaci grantu od Eli Lilly, Organon i Merck. J.S. otrzymywał wynagrodzenie od firm farmaceutycznych za publiczne wypowiedzi na temat HTZ, przemawiając tak za, jak i przeciw terapii hormonalnej. J.S. otrzymywał granty od firm farmaceutycznych posiadających i nieposiadających w swej ofercie produktów z grupy HTZ, a także granty ze źródeł niekomercyjnych, od komitetów badawczych i fundacji, które służyły finansowaniu badań nad HTZ.

Piśmiennictwo

1. Mosca L, Jones WK, King KB, et al. Awareness, perception, and knowledge of heart disease risk and prevention among women in the United States. American Heart Association Women's Heart Disease and Stroke Campaign Task Force. *Arch Fam Med* 2000; 9: 506-15.
2. Weisz D, Gusmano MK, Rodwin VG. Gender and the treatment of heart disease in older persons in the United States, France, and England: a comparative, population-based view of a clinical phenomenon. *Gen Med* 2004; 1: 29-40.
3. Peterson S, Peto V, Rayner M, et al. European Cardiovascular Disease Statistics. 2nd ed. *British Heart Foundation*, London 2005.
4. Stramba-Badiale M, Fox KM, Priori SG, et al. Cardiovascular diseases in women: a statement from the policy conference of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2006; 27: 994-1005.
5. Benagiano G, Farris M. Why a consensus conference on hormone replacement therapy and the cardiovascular system? *Maturitas* 2004; 47: 245-53.
6. Naftolin F, Schneider HP, Sturdee DW, et al. Executive Committee of the International Menopause Society. Guidelines for hormone treatment of women in the menopausal transition and beyond. *Climacteric* 2004; 7: 333-7.
7. Ouyang P, Michos ED, Karas RH. Hormone replacement therapy and the cardiovascular system: Lessons learned and unanswered questions. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 1741-53.
8. Unal B, Critchley JA, Capewell S. Explaining the decline in coronary heart disease mortality in England and Wales between 1981 and 2000. *Circulation* 2004; 109: 1101-7.
9. Tunstall-Pedoe H, Kuulasmaa K, Mahonen M, et al. Contribution of trends in survival and coronary-event rates to changes in coronary heart disease mortality: 10-year results from 37 WHO MONICA project populations. Monitoring trends and determinants in cardiovascular disease. *Lancet* 1999; 353: 1547-57.
10. Simon T, Mary-Krause M, Cambou JP, et al. USIC Investigators. Impact of age and gender on in-hospital and late mortality after acute myocardial infarction: increased early risk in younger women: results from the French nation-wide USIC registries. *Eur Heart J* 2006; 27: 1282-8.
11. Simon T, Mary-Krause M, Funck-Brentano C, et al. Sex differences in the prognosis of congestive heart failure: results from the Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS II). *Circulation* 2001; 103: 375-80.
12. Reunanen A, Suhonen O, Aromaa A, et al. Incidence of different manifestations of coronary heart disease in middle-aged Finnish men and women. *Acta Med Scand* 1985; 218: 19-26.
13. Lerner DJ, Kannel WB. Patterns of coronary heart disease morbidity and mortality in the sexes: a 26-year follow-up of the Framingham population. *Am Heart J* 1986; 111: 383-90.
14. Bugiardini R, Bairey Merz CN. Angina with 'normal' coronary arteries: a changing philosophy. *JAMA* 2005; 293: 477-84.
15. Senoz S, Direm B, Gulekli B, et al. Estrogen deprivation, rather than age, is responsible for the poor lipid profile and carbohydrate metabolism in women. *Maturitas* 1996; 25: 107-14.
16. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, et al. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet* 2005; 365: 217-23.
17. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, et al. 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: 1903-13.
18. Women and smoking: a report of the Surgeon General. Executive summary. *MMWR Recomm Rep* 2002; 51: i-iv.
19. Prescott E, Hippe M, Schnohr P, et al. Smoking and risk of myocardial infarction in women and men: longitudinal population study. *BMJ* 1998; 316: 1043-7.
20. Castelli WP. Cardiovascular disease: pathogenesis, epidemiology, and risk among users of oral contraceptives who smoke. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180: S349-56.
21. Goldbaum GM, Kendrick JS, Hogelin GC, et al. The relative impact of smoking and oral contraceptive use on women in the United States. *JAMA* 1987; 258: 1339-42.
22. Rangemark C, Benthin G, Granstrom EF, et al. Tobacco use and urinary excretion of thromboxane A2 and prostacyclin metabolites in women stratified by age. *Circulation* 1992; 86: 1495-500.
23. Dotevall A, Rangeark C, Erikssib E, et al. Cigarette smoking increases thromboxane A2 formation without affecting platelet survival in young healthy females. *Thromb Haemost* 1992; 68: 583-8.
24. Kalra VK, Ying Y, Deemer K, et al. Mechanism of cigarette smoke condensate induced adhesion of human monocytes in cultured endothelial cells. *J Cell Physiol* 1994; 160: 154-62.
25. Fruzzetti F, Ricci C, Fioretti P. Haemostasis profile in smoking and nonsmoking women taking low-dose oral contraceptives. *Contraception* 1994; 49: 579-92.
26. WHO Collaborative Study of Cardiovascular Disease, Steroid Hormone Contraception. Acute myocardial infarction and combined oral contraceptives: results of an international multicentre case-control study. *Lancet* 1997; 349: 1202-9.
27. Keeling D. Combined oral contraceptives and the risk of myocardial infarction. *Ann Med* 2003; 35: 413-8.
28. Mant J, Painter R, Vessey M. Risk of myocardial infarction, angina and stroke in users of oral contraceptives, an updated analysis of a cohort study. *Br J Obstet Gynaecol* 1998; 105: 890-6.
29. Jonsdottir LS, Sigfusson N, Gudnason V, et al. Do lipids, blood pressure, diabetes, and smoking confer equal risk of myocardial infarction in women as in men? The Reykjavik Study. *J Cardiovasc Risk* 2002; 9: 67-76.
30. De Backer G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K, et al. Third Joint Task Force of European, Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Third Joint Task Force of European and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. *Eur Heart J* 2003; 24: 1601-10.
31. Barter P, Kastelein J, Nunn A, et al. Future Forum Editorial Board. High density lipoproteins (HDLs) and atherosclerosis; the unanswered questions. *Atherosclerosis* 2003; 168: 195-211.
32. Forouhi NG, Merrick D, Goyder E, et al. Diabetes prevalence in England, 2001 – estimates from an epidemiological model. *Diabet Med* 2006; 23: 189-97.
33. Ding EL, Song Y, Malik VS, Liu S. Sex differences of endogenous sex hormones and risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2006; 295: 1288-99.
34. Lobner K, Knopff A, Baumgarten A, et al. Predictors of postpartum diabetes in women with gestational diabetes mellitus. *Diabetes* 2006; 55: 792-7.
35. World Health Organization. Prevention of diabetes. Report of the WHO study group. Technical Series 844. Geneva: WHO; 2004.
36. DECODE Study Group, European Diabetes Epidemiology Group. Is the current definition for diabetes relevant to mortality risk from all causes and cardiovascular and noncardiovascular diseases? *Diabetes Care* 2003; 26: 688-96.
37. Hasdai D, Porter A, Rosengren A, et al. Effect of gender on outcomes of acute coronary syndromes. *Am J Cardiol* 2003; 91: 1466-9.

38. EUROASPIRE I, II Group. European Action on Secondary Prevention by Intervention to Reduce Events. Clinical reality of coronary prevention guidelines: a comparison of EUROASPIRE I and II in nine countries. *Lancet* 2001; 357: 995-1001.
39. Kanaya AM, Grady D, Barrett-Connor E. Explaining the sex difference in coronary heart disease mortality among patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis. *Arch Intern Med* 2002; 162: 1737-45.
40. Sprafka JM, Burke GL, Folsom AR, et al. Trends in prevalence of diabetes mellitus in patients with myocardial infarction and effect of diabetes on survival. The Minnesota Heart Survey. *Diabetes Care* 1991; 14: 537-43.
41. Huxley R, Barzi F, Woodward M. Excess risk of fatal coronary heart disease associated with diabetes in men and women: meta-analysis of 37 prospective cohort studies. *BMJ* 2006; 332: 73-8.
42. Pyorala K, Lehto S, De Bacquer D, et al. EUROASPIRE I Group; EUROASPIRE II Group. Risk factor management in diabetic and non-diabetic patients with coronary heart disease. Findings from the EUROASPIRE I AND II surveys. *Diabetologia* 2004; 47: 1257-65.
43. Guthrie JR, Dennerstein L, Taffe JR, et al. The menopausal transition: a 9-year prospective population-based study. The Melbourne Women's Midlife Health Project. *Climacteric* 2004; 7: 375-89.
44. Hu FB, Willett WC, Li T, et al. Adiposity as compared with physical activity in predicting mortality among women. *N Engl J Med* 2004; 351: 2694-703.
45. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. Metabolic syndrome – a new worldwide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. *Diabet Med* 2006; 23: 469-80.
46. Grundy SM, Brewer HB Jr, Cleeman JI, et al. Definition of metabolic syndrome: Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association conference on scientific issues related to definition. *Circulation* 2004; 109: 433-8.
47. National Cholesterol Education Program. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) Final Report. *Circulation* 2002; 106: 3143-421.
48. Assmann G, Cullen P, Schulte H. The Munster Heart Study (PROCAM). Results of follow-up at 8 years. *Eur Heart J* 1998; 19 (Suppl. A): A2-A11.
49. Kaaja RJ, Poyhonen-Alho MK. Insulin resistance and sympathetic overactivity in women. *J Hypertens* 2006; 24: 131-41.
50. Kaaja R, Laivuori H, Pulkki P, et al. Is there any link between insulin resistance and inflammation in established preeclampsia? *Metabolism* 2004; 53: 1433-5.
51. Haukkamaa L, Salminen M, Laivuori H, et al. Risk for subsequent coronary artery disease after preeclampsia. *Am J Cardiol* 2004; 93: 805-8.
52. Bernstein MS, Morabia A, Sloutkis D. Definition and prevalence of sedentarism in an urban population. *Am J Public Health* 1999; 89: 862-7.
53. Castelo-Branco C, Blumel JE, Roncagliolo ME, et al. Age, menopause and hormone replacement therapy influences on cardiovascular risk factors in a cohort of middle-aged Chilean women. *Maturitas* 2003; 45: 205-12.
54. Lukkariinen H, Hentinen M. Assessment of quality of life with the Nottingham Health Profile among women with coronary heart disease. *Heart Lung* 1998; 27: 189-99.
55. Barford A, Dorling D, Davey-Smith G, et al. Life expectancy: women now on top everywhere. *BMJ* 2006; 332: 808.
56. United Nations. Population aging. www.un.org/esa/population/publications/aging99 (1999).
57. Anderson GD. Sex and racial differences in pharmacological response: where is the evidence? Pharmacogenetics, pharmacokinetics, and pharmacodynamics. *J Womens Health (Larchmt)* 2005; 14: 19-29.
58. Burger HG, Dudley EC, Robertson DM, et al. Hormonal changes in the menopause transition. *Recent Prog Horm Res* 2002; 57: 257-75.
59. Buckler H. The menopause transition: endocrine changes and clinical symptoms. *J Br Menopause Soc* 2005; 11: 61-5.
60. Zichella L. Clinical management of the menopausal woman. *Int J Fertil Menopausal Stud* 1993; 38 (Suppl. 1): 15-22.
61. Baum LW. Sex, hormones, and Alzheimer's disease. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2005; 60: 736-43.
62. Oldenhave A, Jaszmann LJ, Haspels AA, et al. Impact of climacteric on well-being. A survey based on 5213 women 39 to 60 years old. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 168: 772-80.
63. Kronenberg F. Hot flushes: phenomenology, quality of life, and search for treatment options. *Exp Gerontol* 1994; 29: 319-36.
64. Barnabei VM, Grady D, Stovall DW, et al. Menopausal symptoms in older women and the effects of treatment with hormone therapy. *Obstet Gynecol* 2002; 100: 1209-18.
65. Schurmann R, Holler T, Benda N. Estradiol and drospirenone for climacteric symptoms in postmenopausal women: a double-blind, randomized, placebo-controlled study of the safety and efficacy of three dose regimens. *Climacteric* 2004; 7: 189-96.
66. Nelson HD, Vesco KK, Haney E, et al. Nonhormonal therapies for menopausal hot flashes: systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2006; 295: 2057-71.
67. Vanwesenbeeck I, Vennix P, van de Wiel H. 'Menopausal symptoms': associations with menopausal status and psychosocial factors. *J Psychosom Obstet Gynaecol* 2001; 22: 149-58.
68. Derman RJ, Dawood MY, Stone S. Quality of life during sequential hormone replacement therapy – a placebo-controlled study. *Int J Fertil Menopausal Stud* 1995; 40: 73-8.
69. Col NF, Weber G, Stiggelbout A, et al. Short term menopausal hormone therapy for symptom relief: an updated decision model. *Arch Intern Med* 2004; 164: 1634-40.
70. Badia X, Diez-Perez A, Lahoz R, et al. The ECOS-16 questionnaire for the evaluation of health related quality of life in postmenopausal women with osteoporosis. *Health Qual Life Outcomes* 2004; 2: 41.
71. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, et al. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288: 321-33.
72. Kannel WB, Hjortland MC, McNamara PM, et al. Menopause and risk of cardiovascular disease: the Framingham study. *Ann Intern Med* 1976; 85: 447-52.
73. Gambacciani M, Ciaponi M, Cappagli B, et al. Prospective evaluation of body weight and body fat distribution in early postmenopausal women with and without hormonal replacement therapy. *Maturitas* 2001; 39: 125-32.
74. Ferrannini E. Physiological and metabolic consequences of obesity. *Metabolism* 1995; 44: 15-7.
75. Matthews KA, Meilahn E, Kuller LH, et al. Menopause and risk factors for coronary heart disease. *N Engl J Med* 1989; 321: 698-9.
76. Staessen JA, Li Y, Thijs L, et al. Blood pressure reduction and cardiovascular prevention: an update including the 2003-2004 secondary prevention trials. *Hypertens Res* 2005; 28: 385-407.

77. Lindheim SR, Buchanan TA, Duffy DM, et al. Comparison of estimates of insulin sensitivity in pre- and postmenopausal women using the insulin tolerance test and the frequently sampled intravenous glucose tolerance test. *J Soc Gynecol Investig* 1994; 1: 150-4.
78. Samsioe G. HRT and cardiovascular disease. *Ann NY Acad Sci* 2003; 997: 358-72.
79. Eilertsen AL, Hoibraaten E, Os I, et al. The effects of oral and transdermal hormone replacement therapy on C-reactive protein levels and other inflammatory markers in women with high risk of thrombosis. *Maturitas* 2005; 52: 111-8.
80. Chlebowski RT, Hendrix SL, Langer RD, et al. Influence of estrogen plus progestin on breast cancer and mammography in healthy postmenopausal women: the Women's Health Initiative Randomized Trial. *JAMA* 2003; 289: 3243-53.
81. Kuhl H. Breast cancer risk in the WHI study: the problem of obesity. *Maturitas* 2005; 51: 83-97.
82. Stefanick ML, Anderson GL, Margolis KL, et al. Effects of conjugated equine estrogens on breast cancer and mammography screening in postmenopausal women with hysterectomy. *JAMA* 2006; 295: 1647-57.
83. Chen WY, Manson JE, Hankinson SE, et al. Unopposed estrogen therapy and the risk of invasive breast cancer. *Arch Intern Med* 2006; 166: 1027-32.
84. Sullivan JM, El Zeky F, Vander ZR, et al. Effect on survival of estrogen replacement therapy after coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol* 1997; 79: 847-50.
85. Shlipak MG, Angeja BG, Go AS, et al. Hormone therapy and in-hospital survival after myocardial infarction in postmenopausal women. *Circulation* 2001; 104: 2300-4.
86. Dias AR Jr, Melo RN, Gebara OC, et al. Effects of conjugated equine estrogens or raloxifene on lipid profile, coagulation and fibrinolysis factors in postmenopausal women. *Climacteric* 2005; 8: 63-70.
87. Clarkson TB. Progestogens and cardiovascular disease. A critical review. *J Reprod Med* 1999; 44: 180-4.
88. Manson JE, Hsia J, Johnson KC, et al. Women's Health Initiative Investigators. Estrogen plus progestin and the risk of coronary heart disease. *N Engl J Med* 2003; 349: 523-34.
89. Anderson GL, Limacher M, Assaf AR, et al. Women's Health Initiative Investigators. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291: 1701-12.
90. Hsia J, Langer RD, Manson JE, et al. Women's Health Initiative Investigators. Conjugated equine estrogens and coronary heart disease: the Women's Health Initiative. *Arch Intern Med* 2006; 166: 357-65.
91. 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.
92. Cushman M, Kuller LH, Prentice R, et al. Women's Health Initiative Investigators. Estrogen plus progestin and risk of venous thrombosis. *JAMA* 2004; 292: 1573-80.
93. Wassertheil-Smoller S, Hendrix SL, Limacher M, et al. WHI Investigators. Effect of estrogen plus progestin on stroke in postmenopausal women: the Women's Health Initiative: a randomized trial. *JAMA* 2003; 289: 2673-84.
94. Rossouw JE, Prentice RL, Manson JE, et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause. *JAMA* 2007; 297: 1465-77.
95. Hulley S, Grady D, Bush T, et al. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. *JAMA* 1998; 280: 605-13.
96. Bartys S, Baker D, Lewis P, et al. Inequity in recording of risk in a local population-based screening programme for cardiovascular disease. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2005; 12: 63-7.
97. O'Brien E, Asmar R, Beilin L, et al. European Society of Hypertension Working Group on Blood Pressure Monitoring. Practice guidelines of the European Society of Hypertension for clinic, ambulatory and self blood pressure measurement. *J Hypertens* 2005; 23: 697-701.
98. Conroy RM, Pyorala K, Fitzgerald AP, et al. SCORE Project Group. Estimation of 10-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J* 2003; 24: 987-1003.
99. Marshall T. Coronary heart disease prevention: insights from modeling incremental cost effectiveness. *BMJ* 2003; 327: 1264-8.
100. McCallum A, Shipley M, Manderbacka K, et al. Incidence and prognostic significance of stable angina pectoris among woman and men. *JAMA* 2006; 295: 1404-11.
101. Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension – European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003; 21: 1011-53.
102. Hersberger M, von Eckardstein A. Modulation of high-density lipoprotein cholesterol metabolism and reverse cholesterol transport. *Handb Exp Pharmacol* 2005; 170: 537-61.
103. Marshall T. Coronary heart disease prevention: insights from modeling incremental cost effectiveness. *BMJ* 2003; 327: 1264.
104. Hajjar I, Kotchen TA. Trends in prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in the United States, 1988-2000. *JAMA* 2003; 290: 199-206.
105. Messerli F, White WB, Staessen JA. If only cardiologists did properly measure blood pressure: blood pressure recordings in daily practice and clinical trials. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 2201-3.
106. Coleman AJ, Steel SD, Ashworth M, et al. Accuracy of the pressure scale of sphygmomanometers in clinical use within primary care. *Blood Press Monit* 2005; 10: 181-8.
107. MacMahon S, Rodgers A. Blood pressure, antihypertensive treatment and stroke risk. *J Hypertens* 1994; 12 (Suppl.): S5-S14.
108. Vasan RS, Larson MG, Leip EP, et al. Impact of high-normal blood pressure on the risk of cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2001; 345: 1291-7.
109. Svetkey LP. Management of prehypertension. *Hypertension* 2005; 45: 1056-61.
110. Julius S, Nesbitt SD, Egan BM, et al. Trial of Preventing Hypertension (TROPHY) Study Investigators. Feasibility of treating prehypertension with an angiotensin-receptor blocker. *N Engl J Med* 2006; 354: 1685-97.
111. Reckelhoff JF, Fortepiani LA. Novel mechanisms responsible for postmenopausal hypertension. *Hypertension* 2004; 43: 918-23.
112. Kass DA. Ventricular arterial stiffening: integrating the pathophysiology. *Hypertension* 2005; 46: 185-93.
113. Hall JE, Guyton AC, Coleman TG, et al. Regulation of arterial pressure: role of pressure natriuresis and diuresis. *Fed Proc* 1986; 45: 2897-903.
114. Basso N, Paglia N, Stella I, et al. Protective effect of the inhibition of the renin-angiotensin system on aging. *Regul Pept* 2005; 128: 247-52.
115. Duprez D, De Buyzere M, Rietzschel ER, et al. Aldosterone and vascular damage. *Curr Hypertens Rep* 2000; 2: 327-34.

116. Struthers AD, MacDonald TM. Review of aldosterone- and angiotensin II-induced target organ damage and prevention. *Cardiovasc Res* 2004; 61: 663-70.
117. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality inpatients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 1999; 341: 709-17.
118. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003; 348: 1309-21.
119. Krattenmacher R. Drospirenone: pharmacology and pharmacokinetics of a unique progestogen. *Contraception* 2000; 62: 29-38.
120. Preston RA, Alonso A, Panzitta D, et al. Additive effect of drospirenone/17-beta-estradiol in hypertensive postmenopausal women receiving enalapril. *Am J Hypertens* 2002; 15: 816-22.
121. Preston RA, White WB, Pitt B, et al. Effects of drospirenone/17-beta-estradiol on blood pressure and potassium balance in hypertensive postmenopausal women. *Am J Hypertens* 2005; 18: 797-804.
122. White WB, Pitt B, Preston RA, et al. Antihypertensive effects of drospirenone with 17beta-estradiol, a novel hormone treatment in postmenopausal women with stage 1 hypertension. *Circulation* 2005; 112: 1979-84.
123. Archer DF, Thorneycroft IH, Foegh M, et al. Long-term safety of drospirenone-estradiol for hormonotherapy: a randomized, double-blind, multicenter trial. *Menopause* 2005; 12: 716-27.
124. Mueck AO, Seeger H. Effect of hormone therapy on BP in normotensive and hypertensive postmenopausal women. *Maturitas* 2004; 49: 189-203.
125. Dahlof B, Sever PS, Poulter NR, et al. ASCOT Investigators. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 895-906.
126. Holcomb SS. Selection of antihypertensive agents in patients with risk for diabetes. *Curr Hypertens Rep* 2005; 7: 461-5.
127. Reckelhoff JF, Fortepiani LA. Novel mechanisms responsible for postmenopausal hypertension. *Hypertension* 2004; 43: 918-23.
128. Ibrahim MM. RAS inhibition in hypertension. *J Hum Hypertens* 2006; 20: 101-8.
129. Lee YJ, Chiang YF, Tsai JC. Severe nonproductive cough and cough-induced stress urinary incontinence in diabetic postmenopausal women treated with ACE inhibitor. *Diabetes Care* 2000; 23: 427-8.
130. MRC/BHF Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering therapy of antioxidant vitamin supplementation in a wide range of patients at increased risk of coronary heart disease death: early safety efficacy experience. *Eur Heart J* 1999; 20: 725-41.
131. Daly C, Clemens F, Lopez Sendon JL, et al. Euro Heart Survey Investigators. Gender differences in the management and clinical outcome of stable angina. *Circulation* 2006; 113: 490-8.
132. Hayward CS, Kelly RP, Collins P. The roles of gender, the menopause and hormone replacement on cardiovascular function. *Cardiovasc Res* 2000; 46: 28-49.
133. Stramba-Badiale M, Puri SG. Gender-specific prescription for cardiovascular diseases? *Eur Heart J* 2005; 26: 1571-2.
134. Rathore SS, Wang Y, Krumholz HM. Sex-based differences in the effect of digoxin for the treatment of heart failure. *N Engl J Med* 2002; 347: 1403-11.
135. Berger JS, Roncaglioni MC, Avanzini F, et al. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events in women and men: a sex-specific meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2006; 295: 306-613.