

**\* Οι ιδιαιτερότητες της αρτηριακής υπέρτασης στο γυναικείο φύλο. Από την παθοφυσιολογία στη θεραπευτική αντιμετώπιση.**

**A. Λαζαρίδης<sup>1</sup>  
M. Γαβρά<sup>1</sup>  
B. Κορδαλής<sup>4</sup>**

**A. Μαλλιώρα<sup>2</sup>  
A. Χιονίδου<sup>3</sup>  
E. Γκαλιαγκούση<sup>2</sup>**

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η αρτηριακή υπέρταση αποτελεί παγκοσμίως τον σημαντικότερο τροποποιήσιμο παράγοντα καρδιαγγειακού κινδύνου και μείζονα αιτία καρδιαγγειακής θνητότητας και αναπηρίας και στα δύο φύλα. Στην καθημερινή κλινική πρακτική ο υπερτασικός ασθενής αντιμετωπίζεται συχνά με έναν ομοιόμορφο τρόπο παραβλέποντας τη σημαντική επίδραση του φύλου και τις διαφορές που στην πραγματικότητα υπάρχουν όσον αφορά τον επιπολασμό της υπέρτασης, την παθοφυσιολογία της, τη θεραπεία, τη ρύθμιση και τις εκβάσεις αυτής ανάμεσα σε άρρενα και θήλεα άτομα. Οι ορμονικές μεταβολές στη διάρκεια ζωής της γυναίκας, γενετικοί, καρδιομεταβολικοί και άλλοι παράγοντες που συχνά συνυπάρχουν στο θήλυ φύλο αποτελούν μερικούς από τους κύριους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς της υπέρτασης στις γυναίκες. Ταυτόχρονα, οι γυναίκες παρουσιάζουν διαφορές στη συχνότητα, τη βαρύτητα και την αναστρεψιμότητα των μεσολαβούμενων από την υπέρταση βλαβών στα όργανα-στόχους συγκριτικά με τους άνδρες, ενώ επίσης εμφανίζουν πιο αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο σε χαμηλότερα επίπεδα αρτηριακής πίεσης (ΑΠ) σε σύγκριση με τους συνομήλικους άνδρες. Επίσης, κατά τη χορήγηση αντιυπερτασικής θεραπείας είναι αξιοσημείωτο το γεγονός ότι οι γυναίκες εμφανίζουν χαμηλότερα ποσοστά ρύθμισης της ΑΠ συγκριτικά με τους άνδρες και περισσότερες παρενέργειες. Επί του παρόντος, οι διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες προτείνουν τους ίδιους στόχους και τους ίδιους θεραπευτικούς αλγορίθμους όσον αφορά την αντιμετώπιση της υπέρτασης και στα δύο φύλα χωρίς να λαμβάνουν υπόψη τις διαφορές που υπάρχουν μεταξύ των φύλων.

**🔑 Λέξεις-κλειδιά:** υπέρταση, γυναίκες, εμμηνόπαυση, καρδιαγγειακός κίνδυνος, αντιυπερτασική θεραπεία

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η αρτηριακή υπέρταση (ΑΥ) αποτελεί τον σημαντικότερο παράγοντα κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο παγκοσμίως και μείζονα αιτία καρδιαγγειακής θνητότητας και αναπηρίας και στα δύο φύλα<sup>1</sup>. Τα τελευταία χρόνια, ωστόσο, αναγνωρίζονται όλο και περισσότερο οι διαφορές που εμφανίζουν τα θήλεα

από τα άρρενα άτομα όσον αφορά την παθοφυσιολογία της υπέρτασης, τον επιπολασμό της, τις επιπλοκές της στα όργανα-στόχους καθώς και την ανταπόκριση στη φαρμακευτική και μη θεραπεία<sup>2,3</sup>. Οι διαφορές αυτές μάλιστα αρχίζουν να εμφανίζονται ήδη από την έναρξη της αναπαραγωγικής ηλικίας της γυναίκας και κορυφώνονται με την εγκατάσταση

\* Η εργασία έχει χρηματοδοτηθεί από την Ελληνική Εταιρεία Υπέρτασης.

<sup>1</sup> Α' Παθολογική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο «Παπαγεωργίου», Θεσσαλονίκη

<sup>2</sup> Γ' Παθολογική Κλινική ΑΠΘ, Γενικό Νοσοκομείο «Παπαγεωργίου», Θεσσαλονίκη

<sup>3</sup> Ιατρική Σχολή ΔΠΘ, Αλεξανδρούπολη

<sup>4</sup> Ιατρική Σχολή ΑΠΘ, Θεσσαλονίκη

✉ **Αλληλογραφία:** Ευγενία Γκαλιαγκούση, Καθηγήτρια Παθολογίας-Υπέρτασης • Γενικό Νοσοκομείο «Παπαγεωργίου», Περιφερειακή οδός - Νέα Ευκαρπία • ΤΚ: 56429, Θεσσαλονίκη • E-mail: eugalant@yahoo.com

της εμμηνόπαυσης που αποτελεί μία περίοδο μείζονας ορμονικής μεταβολής, η οποία συνδέεται άρρηκτα με τη γήρανση και την αύξηση της αρτηριακής πίεσης (ΑΠ)<sup>4</sup>. Παρά τις διακριτές αυτές διαφορές ανάμεσα στα δύο φύλα και με εξαίρεση τις οδηγίες για τη θεραπευτική αντιμετώπιση της υπέρτασης στην κύηση, δεν υπάρχουν επί του παρόντος κατευθυντήριες οδηγίες που να υποστηρίζουν τη θεραπευτική προσέγγιση του υπερτασικού ασθενούς με βάση τις ιδιαιτερότητες του θήλεος φύλου, συμπεριλαμβανομένων των προ- και μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών<sup>5</sup>.

### Επιδημιολογία της υπέρτασης στις γυναίκες

Γενικά, στις ηλικίες <50 ετών ο επιπολασμός της ΑΥ είναι υψηλότερος στους νέους άνδρες συγκριτικά με τις νεαρές, προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες όμοιας ηλικίας, με τη μέση ΑΠ να είναι περίπου 10 mmHg υψηλότερη στα άρρενα άτομα. Ωστόσο, ήδη μετά τα 30 έτη η ΑΠ αρχίζει να εμφανίζει πιο απότομη άνοδο στις γυναίκες, με αποτέλεσμα ο επιπολασμός της υπέρτασης να αυξάνεται σημαντικά μετά την ηλικία των 60 ετών<sup>6</sup>. Ως αποτέλεσμα, ο επιπολασμός της ΑΥ αγγίζει σχεδόν το 68% στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες ηλικίας 65-74 ετών, υπερβαίνοντας τον επιπολασμό των ανδρών όμοιας ηλικίας<sup>6,7</sup>. Αξιοσημείωτα δε, ο επιπολασμός της υπέρτασης στις γυναίκες ηλικίας ≥75 ετών φτάνει να αγγίζει το 78%<sup>8</sup>.

### Παθοφυσιολογία της υπέρτασης στις γυναίκες

Η παθοφυσιολογία της υπέρτασης στις γυναίκες είναι πολυπαραγοντική και περιλαμβάνει ποικίλους σχετιζόμενους με το θήλυ φύλο παράγοντες<sup>3</sup>. Εξ αυτών, οι ορμόνες του θήλεος φύλου και οι μεταβολές τους στη διάρκεια της ζωής φαίνεται ότι αποτελούν τον κυριότερο παθοφυσιολογικό μηχανισμό<sup>4,9</sup>. Μάλιστα, ένας μεγάλος όγκος δεδομένων υποστηρίζει ότι τα οιστρογόνα επηρεάζουν σημαντικούς παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς της υπέρτασης, όπως είναι το σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (ΣΡΑΑ), το συμπαθητικό νευρικό σύστημα (ΣΝΣ) και το ανοσοποιητικό σύστημα<sup>10</sup>. Χαρακτηριστικά, έχει φανεί ότι τα οιστρογόνα ασκούν προστατευτική δράση ενάντια στην αύξηση της ΑΠ στις προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Πιο συγκεκριμένα, τα οιστρογόνα δρουν ευεργετικά στο αγγειακό σύστημα μέσω αύξησης της δραστηριότητας της ενδοθηλιακής συνθάσης του μονοξειδίου του αζώτου (NO), γεγονός που οδηγεί σε αυξημένη βιοδιαθεσιμότητα NO και αγγειοδιαστολή<sup>11</sup>. Επιπρόσθετα, τα οιστρογόνα ελαττώνουν την έκφραση

των υποδοχέων I της αγγειοτενσίνης II (AT1), καταστέλλουν τη δραστηριότητα του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης II και της ρενίνης και μειώνουν την παραγωγή της ενδοθηλίνης καθώς και την έκφραση των υποδοχέων της ET<sub>1A</sub><sup>10,12</sup>. Δεδομένων των παραπάνω δράσεων των οιστρογόνων, πολλές φυσιολογικές αλλά και παθολογικές μεταβολές του εμμηνορρυσιακού κύκλου στη διάρκεια της ζωής μιας γυναίκας έχουν συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης υπέρτασης, συμπεριλαμβανομένων της πρώιμης και όψιμης εμμηναρχής, του συνδρόμου πολυκυστικών ωοθηκών, της ενδομητρίωσης και των ινομυωμάτων<sup>13</sup>. Στο ίδιο πλαίσιο, μείζονα ρόλο διαδραματίζουν η εγκυμοσύνη και οι υπερτασικές διαταραχές της κύησης, όπως είναι η υπέρταση κύησης, η προεκλαμψία και η εκλαμψία καθώς και η εμμηνόπαυση<sup>14</sup>.

Η εμμηνόπαυση αποτελεί την πλέον σημαντική ορμονική μεταβολή που εμφανίζεται στη διάρκεια της ζωής μιας γυναίκας και χαρακτηρίζεται από δραματική μείωση των επιπέδων των οιστρογόνων, η οποία συνοδεύεται από ποικίλες μεταβολές. Ειδικότερα, η ελάττωση των οιστρογόνων έχει φανεί ότι συνοδεύεται από σημαντικά αυξημένη δραστηριότητα της αγγειοτενσίνης II και ελαττωμένη βιοδιαθεσιμότητα του NO, μηχανισμοί που οδηγούν σε ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, οξειδωτικό στρες, διαταραχή της απέκκρισης νατρίου και μειωμένη νατριοευαισθησία<sup>4,9,15</sup>. Τα παραπάνω συνοδεύονται από αύξηση του αγγειακού τόνου και της αρτηριακής σκληρίας, μηχανισμοί οι οποίοι συμμετέχουν καταλυτικά στην παθοφυσιολογία της υπέρτασης<sup>4,16-18</sup>. Συγχρόνως, η ελάττωση των επιπέδων των οιστρογόνων στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες έχει συνδεθεί με πιο απότομη αύξηση της αυτόνομης συμπαθητικής νευρικής δραστηριότητας και της κεντρικής συμπαθητικής εκροής συγκριτικά με γυναίκες νεότερης ηλικίας<sup>19</sup> και ισχυρότερη αγγειοσπαστική απάντηση στη νοραδρεναλίνη, η οποία παράλληλα συνοδεύεται από ελαττωμένη, μεσολαβούμενη από τους β-υποδοχείς αγγειοδιασταλτική δράση<sup>20</sup>. Ωστόσο, παρά την ύπαρξη σαφών παθοφυσιολογικών μηχανισμών που συνδέουν την εμμηνόπαυση με την ανάπτυξη υπέρτασης, επί του παρόντος είναι αμφιλεγόμενο θέμα κατά πόσο η εμμηνόπαυση και η ελάττωση των επιπέδων των οιστρογόνων οδηγούν per se στην αύξηση της ΑΠ<sup>17,21</sup>. Ανατρέχοντας στη διεθνή βιβλιογραφία υπάρχουν δεδομένα από συγχρονικές μελέτες που έχουν εντοπίσει αυξημένες<sup>22</sup>, αμετάβλητες<sup>23</sup> ή ακόμη και μειωμένες τιμές ΑΠ<sup>24</sup> με την έλευση της εμμηνόπαυσης.

Επιπλέον, προοπτικές μελέτες έχουν δείξει ότι η εμμηνόπαυση δεν συνδέεται με αύξηση της ΑΠ<sup>25</sup>, ενώ κάποιες άλλες έχουν δείξει ότι υπάρχει θετική και ανεξάρτητη σχέση της εμμηνόπαυσης με την υπέρταση και πρωτίστως με την αύξηση της συστολικής ΑΠ (ΣΑΠ)<sup>26</sup>. Το μείζον πρόβλημα που ανακύπτει σε όλες αυτές τις μελέτες είναι το γεγονός πως η εμμηνόπαυση συμπίπτει χρονολογικά με την αύξηση της ηλικίας – γήρανση και του δείκτη μάζας σώματος (ΔΜΣ), δύο παράγοντες που επιδρούν καθοριστικά στην ανάπτυξη υπέρτασης<sup>21</sup>. Μέχρι στιγμής, δεν έχει διαλευκανθεί αν η εμμηνόπαυση αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση υπέρτασης ή αν η αύξηση της ΑΠ κατά την εμμηνόπαυση οφείλεται στους έμμεσους παράγοντες που αναφέρθηκαν παραπάνω. Επομένως, απαιτούνται μελλοντικές μελέτες προκειμένου να διευκρινιστεί το κατά πόσο η γήρανση και ο ΔΜΣ αποτελούν καθοριστικούς παράγοντες στη σχέση μεταξύ εμμηνόπαυσης και υπέρτασης ή είναι απλά επιφαναινόμενα και συγχυτικοί παράγοντες.

Αν και τα οιστρογόνα φαίνεται να αποτελούν έναν από τους ισχυρότερους ορμονικούς παράγοντες που εμπλέκονται στην παθοφυσιολογία της ΑΥ στη διάρκεια της ζωής μιας γυναίκας, δεν θα πρέπει να παραβλεφθεί και ο ρόλος της προγεστερόνης. Στο πλαίσιο αυτό, πειραματικές μελέτες έχουν δείξει ότι η προγεστερόνη προλαμβάνει τη μεσολαβούμενη από τη νοραδρεναλίνη αγγειοσύσπαση επιδρώντας ευθέως στα λεία μυϊκά κύτταρα, όπου ασκεί αγγειοδιασταλτική δράση, ανεξάρτητη από το ενδοθήλιο<sup>27</sup>. Επιπρόσθετα, κλινικά δεδομένα έχουν δείξει ότι η χορήγηση προγεστερόνης σε συνδυασμό με οιστρογόνα προκαλεί μεγαλύτερη ελάττωση της ΣΑΠ συγκριτικά με μονοθεραπεία με οιστρογόνα στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες<sup>28</sup>. Από την άλλη πλευρά, ο ρόλος των ανδρογόνων στην παθοφυσιολογία της ΑΥ, ειδικά στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, παραμένει αμφιλεγόμενος. Πειραματικά δεδομένα έχουν δείξει ότι τα ανδρογόνα ενισχύουν την αδρενεργική αγγειοσύσπαση και την παραγωγή αγγειοσυσπαστικών μεταβολιτών, ενώ επίσης μπορούν να διεγείρουν το ΣΡΑΑ και τη δραστηριότητα της ενδοθηλίνης<sup>29,30</sup>.

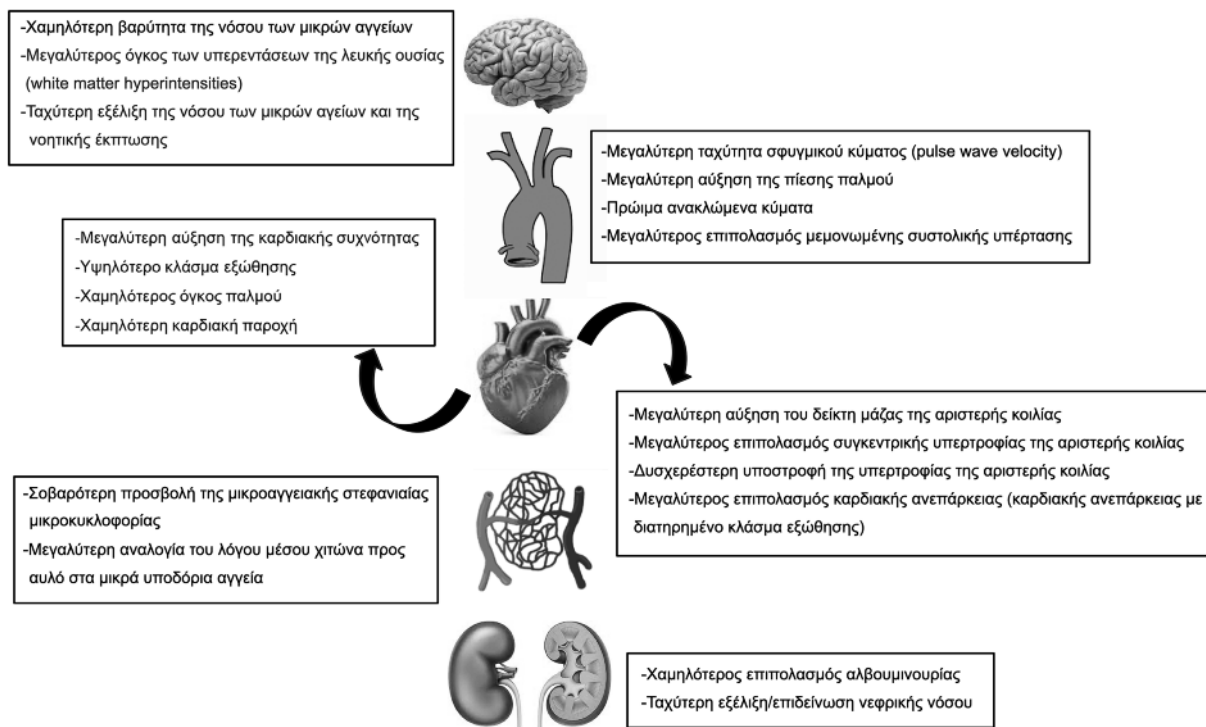
Επιπρόσθετα αίτια που συμμετέχουν στην παθοφυσιολογία της υπέρτασης στις γυναίκες είναι οι γενετικοί και καρδιομεταβολικοί παράγοντες που συχνά συνυπάρχουν στο θήλυ φύλο και οι οποίοι συνδέονται πιο στενά με την ανάπτυξη υπέρτασης συγκριτικά με τους άνδρες, όπως είναι το μεταβολικό σύνδρομο και η παχυσαρκία, η ελαττωμένη φυ-

σική δραστηριότητα, η ινσουλινοαντίσταση, ο σακχαρώδης διαβήτης, η δυσλιπιδαιμία και το λιπώδες ήπαρ<sup>31</sup>. Ακόμη, θα πρέπει να υπογραμμιστεί ότι οι γυναίκες συγκριτικά με τους άνδρες εμφανίζουν υψηλότερο επιπολασμό ορισμένων παθήσεων που συνδέονται στενά με την ανάπτυξη υπέρτασης και καρδιαγγειακής νόσου, όπως είναι η ινομυωματώδης δυσπλασία, τα χρόνια φλεγμονώδη νοσήματα (ρευματοειδής αρθρίτιδα, συστηματικός ερυθηματώδης λύκος) και η ημικρανία<sup>13,14</sup>.

Τέλος, σημαντικό ρόλο στην παθοφυσιολογία της υπέρτασης στις γυναίκες φαίνεται να διαδραματίζει η ανοσία. Τα τελευταία χρόνια, όλο και περισσότερα δεδομένα επιβεβαιώνουν την παρουσία διακριτών διαφορών στις ανοσολογικές αποκρίσεις των δύο φύλων που αφορούν την επίκτητη ανοσία και ειδικότερα τον ρόλο των Τ λεμφοκυττάρων<sup>32-35</sup>. Στο πλαίσιο αυτό, σε πειραματικά μοντέλα υπέρτασης έχει φανεί ότι τα Τ λεμφοκύτταρα καθίστανται προ-φλεγμονώδη ως απάντηση σε υπερασικά ερεθίσματα (π.χ. αγγειοτενσίνη II, αλάτι) με αποτέλεσμα να διηθούν τα όργανα-στόχους (εγκέφαλος, αγγεία, καρδιά, νεφροί) και να παράγουν φλεγμονώδεις κυτταροκίνες, οι οποίες επάγουν την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, το οξειδωτικό στρες και περαιτέρω, τη μεσολαβούμενη από την υπέρταση αγγειακή βλάβη<sup>36</sup>. Επίσης, έχουν φανεί διαφορές στους υποπληθυσμούς των Τ λεμφοκυττάρων στα δύο φύλα, με τα θήλεα πειραματόζωα να εμφανίζουν μεγαλύτερους πληθυσμούς Τ ρυθμιστικών λεμφοκυττάρων, σε αντίθεση με τα άρρενα που παρουσιάζουν μεγαλύτερη αύξηση των προ-φλεγμονωδών και προ-υπερασικών T17 βοηθητικών λεμφοκυττάρων (Th17)<sup>37</sup>. Τέλος, τα τελευταία χρόνια πειραματικά όσο και κλινικά δεδομένα έχουν αναδείξει τον ρόλο της φυσικής ανοσίας, κυρίως μέσω των διαφορών στην έκφραση και την ενεργοποίηση των υποδοχέων Toll-like (TLRs)<sup>38</sup>.

### Μεσολαβούμενη από την υπέρταση βλάβη οργάνων-στόχων στις γυναίκες

Οι γυναίκες παρουσιάζουν διαφορές στη συχνότητα, τη βαρύτητα και την αναστρεψιμότητα των μεσολαβούμενων από την υπέρταση βλαβών στα όργανα-στόχους συγκριτικά με τους άνδρες<sup>39</sup> (**Εικόνα 1**). Πιο συγκεκριμένα, όσον αφορά το καρδιαγγειακό σύστημα, οι γυναίκες εμφανίζουν μεγαλύτερη αύξηση του δείκτη μάζας της αριστερής κοιλίας και μεγαλύτερο επιπολασμό της υπερχροφίας της αριστερής κοιλίας, η οποία μάλιστα υποστρέφει σε μικρότερο βαθμό με την αντιυπερτασική θεραπεία



Εικόνα 1. Βλάβη οργάνων-στόχων στο θήλυ φύλο.

έναντι των υπερτασικών ανδρών<sup>40</sup>. Επιπλέον, οι γυναίκες εμφανίζουν συχνότερα καρδιακή ανεπάρκεια και ειδικότερα τον φαινότυπο της καρδιακής ανεπάρκειας με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης (HFpEF)<sup>41</sup>. Από την άλλη μεριά, οι εμμηνόπαυσιακές γυναίκες εμφανίζουν χαμηλότερο επιπολασμό αλβουμινουρίας, αλλά ταχύτερη εξέλιξη και επιδείνωση της νεφρικής νόσου συγκριτικά με τους άνδρες<sup>42</sup>. Ακόμη, οι γυναίκες εμφανίζουν μείωση της ταχύτητας σφυγμικού κύματος (PWV) μετά την εφηβεία και ταχεία αύξηση αυτής με την εμμηνόπαυση, εύρημα που συνδέεται με την αύξηση της πίεσης παλμού και της αρτηριακής σκληρίας<sup>43</sup>. Συνεπώς, οι ηλικιωμένες γυναίκες εμφανίζουν συχνότερα τον φαινότυπο της μεμονωμένης συστολικής υπέρτασης συγκριτικά με τους άνδρες όμοιας ηλικίας<sup>44</sup>. Επιπρόσθετα, οι γυναίκες εμφανίζουν ταχύτερη εξέλιξη της νόσου των μικρών αγγείων και μεγαλύτερο όγκο υποκλινικών βλαβών από τον εγκέφαλο όπως είναι οι υπερεντάσεις της λευκής ουσίας<sup>45,46</sup>. Τέλος, όσον αφορά τη μικροκυκλοφορία, οι γυναίκες εμφανίζουν μεγαλύτερη αναλογία του λόγου μέσου χιτώνα προς αυλό στα μικρά υποδόρια αγγεία<sup>47</sup>, που αποτελεί το πλέον παθολογικό εύρημα της αναδιαμόρφωσης των μικρών αγγείων καθώς και σοβαρότερη προσβολή της μικροαγγειακής στεφανιαίας μικροκυκλοφορίας<sup>48</sup>.

## Καρδιαγγειακή θνητότητα και θνησιμότητα στις γυναίκες

Επιδημιολογικά δεδομένα έχουν δείξει ότι στις γυναίκες ο κίνδυνος για μειζονα καρδιαγγειακά συμβάματα, όπως είναι το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, το έμφραγμα του μυοκαρδίου και η καρδιακή ανεπάρκεια εμφανίζεται σε χαμηλότερα επίπεδα ΑΠ και πιο συγκεκριμένα με τιμές ΣΑΠ κατά 10 mmHg περίπου χαμηλότερες από τις αντίστοιχες τιμές στους άνδρες<sup>49</sup>. Επιπρόσθετα, έχει φανεί ότι κάθε αύξηση της ΣΑΠ κατά 10 mmHg σχετίζεται με επιπρόσθετη αύξηση του καρδιαγγειακού κινδύνου κατά 15% στους άνδρες αλλά 25% στις γυναίκες<sup>2</sup>. Επομένως, δεδομένου και του μεγαλύτερου επιπολασμού της υπέρτασης στις εμμηνόπαυσιακές γυναίκες, το ποσοστό των καρδιαγγειακών επεισοδίων που θα μπορούσαν να προληφθούν με τα κατάλληλα θεραπευτικά μέτρα είναι υψηλότερο σε αυτή την ομάδα συγκριτικά με τους άνδρες όμοιας ηλικίας.

## Αντιυπερτασική θεραπεία στις γυναίκες

Οι τελευταίες κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Υπέρτασης, αλλά και οι πολύ πρόσφατες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας, προτείνουν τους ίδιους θεραπευτικούς



στόχους για την ΑΠ και τους ίδιους θεραπευτικούς αλγορίθμους όσον αφορά την αντιμετώπιση της ΑΥ και στα δύο φύλα, συμπεριλαμβανομένων των εμμηνοπαυσιακών γυναικών<sup>7,50</sup>.

Ωστόσο, επί του παρόντος, θα πρέπει να τονιστεί ότι υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα στη διεθνή βιβλιογραφία αναφορικά με τα όρια έναρξης αντιυπερτασικής θεραπείας στις γυναίκες και τους θεραπευτικούς στόχους, την επιλογή των αντιυπερτασικών φαρμάκων και την αποτελεσματικότητα αυτών όσον αφορά τη ρύθμιση της ΑΠ και την ελάττωση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων και, τέλος, τις ανεπιθύμητες ενέργειες. Στο φαινόμενο αυτό συμβάλλει καθοριστικά το γεγονός ότι σε πολλές μεγάλες κλινικές μελέτες το ποσοστό συμμετοχής τόσο των γυναικών γενικά όσο και των γυναικών που ανήκουν σε ειδικές κατηγορίες (π.χ. έγκυες, γυναίκες προ- και εμμηνοπαυσιακές) είναι μικρό (<50%), αλλά και το γεγονός ότι σε πολλές μελέτες δεν διενεργήθηκε διαστρωμάτωση κινδύνου με κριτήριο το φύλο. Από την άλλη πλευρά, σε όσες μελέτες διενεργήθηκε διαστρωμάτωση ως προς το φύλο δεν διαπιστώθηκαν διαφορές ανάμεσα στα δύο φύλα. Ωστόσο, πρέπει να υπογραμμιστεί πως καμία από αυτές τις μελέτες δεν είχε σχεδιαστεί ούτε είχε την απαραίτητη ισχύ για να εκτιμήσει ειδικά την αποτελεσματικότητα της αντιυπερτασικής θεραπείας στα δύο φύλα. Χαρακτηριστικό είναι το παράδειγμα της μελέτης SPRINT που διερεύνησε το όφελος της ενταντικής μείωσης της ΣΑΠ σε επίπεδα <120 mmHg έναντι του συμβατικού στόχου της ΣΑΠ <140 mmHg σε ηλικιωμένους άνδρες και γυναίκες ≥75 ετών. Το ποσοστό συμμετοχής των γυναικών στη μελέτη ήταν μόλις 36% και ο αριθμός των καρδιαγγειακών συμβαμάτων ήταν χαμηλότερος από τον αριθμό στον γενικό πληθυσμό, ενώ η μελέτη τερματίστηκε πρόωρα λόγω του καθαρού οφέλους στο σκέλος της εντατικής θεραπείας των ανδρών<sup>51</sup>. Παρομοίως, άλλες δύο post hoc αναλύσεις της μελέτης SPRINT ανέδειξαν αρνητικά αποτελέσματα όσον αφορά το όφελος της ενταντικής αντιυπερτασικής θεραπείας στις γυναίκες<sup>52,53</sup>. Ένας επιπρόσθετος λόγος για τα αμφιλεγόμενα δεδομένα στη διεθνή βιβλιογραφία για το θήλυ φύλο είναι ότι ο καρδιαγγειακός κίνδυνος των γυναικών που μπορεί να συνυπάρχει σε διάφορες γυναικολογικές παθήσεις συχνά υποεκτιμάται. Ακόμη, θα πρέπει να αναφερθεί ότι ο μέσος όρος των γυναικών που έχουν συμπεριληφθεί στις μεγάλες μελέτες που διερεύνησαν την επίδραση της ΑΠ στα καρδιαγγειακά συμβάματα ήταν περίπου τα 53 έτη. Η ηλικία αυτή

στις γυναίκες, ωστόσο, δεν συνοδεύεται από τον μεγαλύτερο επιπολασμό υπέρτασης. Επομένως, δεν αντιπροσωπεύονται οι γυναίκες με τον μεγαλύτερο καρδιαγγειακό κίνδυνο. Τέλος, δεν υπάρχουν τυχοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες με την απαραίτητη ισχύ για να διερευνήσουν την καρδιαγγειακή θνητότητα και τις εκβάσεις της ΑΠ αποκλειστικά στις υπερτασικές γυναίκες<sup>35</sup>.

Παρά τα ανωτέρω δεδομένα, υπάρχουν μελέτες που καταδεικνύουν μια πιο στενή σχέση μεταξύ της αύξησης της ΑΠ και της μεσολαβούμενης από την υπέρταση βλάβης στα όργανα-στόχους στις γυναίκες, γεγονός που αφήνει χώρο για την εφαρμογή μιας πιο επιθετικής αντιυπερτασικής θεραπείας στο θήλυ φύλο. Για παράδειγμα, μια προοπτική μελέτη 9.357 ατόμων από 11 πληθυσμούς (47% γυναίκες) έδειξε ότι οι γυναίκες εμφανίζουν σημαντικά μεγαλύτερο κίνδυνο για καρδιαγγειακά συμβάματα με την αύξηση της 24ωρης περιπατητικής και νυκτερινής ΣΑΠ συγκριτικά με τους άνδρες<sup>54</sup>. Επιπλέον, σε μία άλλη προοπτική μελέτη 3.344 ατόμων (48% γυναίκες) φάνηκε ισχυρή συσχέτιση μεταξύ της υψηλότερης περιπατητικής ΑΠ και του κινδύνου καρδιαγγειακής νόσου στις γυναίκες συγκριτικά με τους άνδρες<sup>55</sup>. Ακόμη, μία μετα-ανάλυση 27.542 ατόμων χωρίς καρδιαγγειακή νόσο (54% γυναίκες) έδειξε ότι ο αυξημένος καρδιαγγειακός κίνδυνος που συνοδεύει την αύξηση της ΣΑΠ, εμφανίζεται σε χαμηλότερες τιμές ΣΑΠ στις γυναίκες συγκριτικά με τους άνδρες<sup>49</sup>.

Τέλος, αναφορικά με την αντιυπερτασική θεραπεία θα πρέπει να τονιστεί ότι οι γυναίκες διαφέρουν σε σύγκριση με τους άνδρες όσον αφορά την απορρόφηση, τον μεταβολισμό και την απομάκρυνση των φαρμάκων, συνεπεία επιδράσεων των ορμονών του φύλου σε διάφορους παράγοντες, όπως είναι οι μεταφορείς (π.χ. P-glycoprotein), ο όγκος κατανομής, η δραστηριότητα του κυτοχρώματος P450 και η νεφρική κάθαρση<sup>14,56,57</sup>. Ωστόσο, μέχρι και σήμερα παραμένει άγνωστη η κλινική σημασία αυτών των φαρμακοκινητικών διαφορών κι ως εκ τούτου δεν υπάρχουν επί του παρόντος διαφορές στη δοσολογία των αντιυπερτασικών φαρμάκων μεταξύ των δύο φύλων. Παρ' όλα αυτά, στην καθημερινή κλινική πρακτική υπάρχουν ορισμένες χαρακτηριστικές διαφορές στην επιλογή των αντιυπερτασικών φαρμάκων στις γυναίκες. Για παράδειγμα, σε μία μεγάλη μετα-ανάλυση 46 πληθυσμιακών μελετών σε 22 χώρες, συμπεριλαμβανομένων 164.858 γυναικών και 123.143 ανδρών ηλικίας 20-59 ετών φάνηκε ότι οι υπερτασικές γυναίκες ήταν πιθανό-

τερο να αντιμετωπιστούν με διουρητικά, ενώ οι άνδρες με αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης II, β-αποκλειστές και ανταγωνιστές διαύλων ασβεστίου. Οι διαφορές αυτές θα μπορούσαν να ερμηνευθούν από τη διαφορά που εμφανίζουν τα δύο φύλα στην ανάπτυξη ανεπιθύμητων ενεργειών, καθώς έχει φανεί ότι οι γυναίκες είναι περισσότερο πιθανό να εμφανίσουν ανεπιθύμητες ενέργειες σε σύγκριση με τους άνδρες<sup>58</sup> (Πίνακας 1). Παρομοίως, μία άλλη μετα-ανάλυση 43 μελετών με 2.264.600 συμμετέχοντες έδειξε ότι οι γυναίκες ήταν κατά 30% περισσότερο πιθανό να λάβουν θεραπεία με διουρητικά και κατά 15% λιγότερο πιθανό να λάβουν θεραπεία με αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης II<sup>59</sup>. Επιπλέον, έχει φανεί ότι οι γυναίκες εμφανίζουν συχνότερα βήχα ως ανεπιθύμητη ενέργεια της θεραπείας με αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης<sup>60</sup>, πιο συχνά οίδημα κάτω άκρων κατά τη θεραπεία με ανταγωνιστές ασβεστίου<sup>61</sup> και συχνότερα ηλεκτρολυτικές διαταραχές (π.χ. υπονατριαιμία) κατά τη θεραπεία με διουρητικά<sup>62</sup>. Τέλος, μελέτες έχουν δείξει πως τα δύο φύλα εμφανίζουν διαφορετικού βαθμού ενεργοποίηση και αναστολή του ΣΡΑΑ, με τους άνδρες να εμφανίζουν ισχυρότερη απάντηση στην ενεργοποίηση του κλασσικού

ΣΡΑΑ (αγγειοτενσίνη II, υποδοχέας τύπου 1 αγγειοτενσίνης II, μετατρεπτικό ενζύμο της αγγειοτενσίνης) και τις γυναίκες να εμφανίζουν ισχυρότερη απόκριση στην ενεργοποίηση του μη κλασσικού ΣΡΑΑ (αγγειοτενσίνη 1-7, υποδοχέας τύπου 2 αγγειοτενσίνης II, υποδοχέας Mas, μετατρεπτικό ενζύμο της αγγειοτενσίνης 2)<sup>34,35</sup>.

### Ρύθμιση της υπέρτασης στις γυναίκες

Παρά τη χορήγηση αντιυπερτασικής θεραπείας είναι αξιοσημείωτο το γεγονός ότι οι γυναίκες εμφανίζουν χαμηλότερα ποσοστά ρύθμισης της ΑΠ συγκριτικά με τους άνδρες<sup>63,64</sup>. Το φαινόμενο αυτό επιτείνεται με την άνοδο της ηλικίας και κορυφώνεται στις εμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Σε μία πολυκεντρική κοόρτη σχεδόν 100.000 εμμηνοπαυσιακών γυναικών διαφόρων εθνοτικών ομάδων, ηλικίας 50-79 ετών, που αποτελεί και τη μεγαλύτερη και πιο καλά χαρακτηρισμένη κοόρτη εμμηνοπαυσιακών γυναικών στις ΗΠΑ, φάνηκε ότι παρ' όλο που οι ηλικιωμένες υπερτασικές γυναίκες (70-79 ετών) θεραπεύονταν στο ίδιο ποσοστό με τις νεότερες γυναίκες, ένα σημαντικό χαμηλότερο ποσοστό από αυτές είχε ρυθμισμένη την ΑΠ (29,3% έναντι 41,3%)<sup>65</sup>. Κατά πόσο το αποτέλεσμα αυτό οφείλεται σε βιολογικούς παράγοντες και τη γήρανση ή σε

**Πίνακας 1. Ανεπιθύμητες ενέργειες των αντιυπερτασικών φαρμάκων στα δύο φύλα.**

Κατηγορία αντιυπερτασικών φαρμάκων	Εμφάνιση ανεπιθύμητης ενέργειας πιο συχνά στις γυναίκες	Εμφάνιση ανεπιθύμητης ενέργειας πιο συχνά στους άνδρες
Αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης II	Βήχας	
	Ανένδειξη στην εγκυμοσύνη	
Αποκλειστές των υποδοχέων τύπου I της αγγειοτενσίνης II	Ανένδειξη στην εγκυμοσύνη	
Ανταγωνιστές διαύλων ασβεστίου	Οίδημα κάτω άκρων	
	Κεφαλαλγία	
	Εξάψεις	
	Ζάλη	
Διουρητικά	Υποκαλιαιμία	Υπερουριχαιμία
	Υπονατριαιμία	Ουρική αρθρίτιδα
		Στυτική δυσλειτουργία
β-αποκλειστές		Στυτική δυσλειτουργία
Ανταγωνιστές των υποδοχέων των αλατοκορτικοειδών	Ανένδειξη στην εγκυμοσύνη	Γυναικομαστία

άλλα αίτια, όπως η θεραπευτική αδράνεια, η ελλιπής συμμόρφωση και η αδόκιμη επιλογή φαρμάκων, παραμένει άγνωστο.

### **Ο ρόλος της θεραπείας ορμονικής υποκατάστασης στη θεραπεία της υπέρτασης**

Ενώ η ανεπάρκεια οιστρογόνων είναι ένας βασικός μηχανισμός που εμπλέκεται στην παθογένεια της υπέρτασης μέσω πολλαπλών μονοπατιών, από την άλλη πλευρά η αντιυπερτασική δράση της θεραπείας ορμονικής υποκατάστασης παραμένει αμφιλεγόμενη. Πιο συγκεκριμένα, έχουν δημοσιευτεί μελέτες που έδειξαν ότι η θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης έχει θετική, ουδέτερη ή ακόμη και αρνητική επίδραση στα επίπεδα της ΑΠ. Στο πλαίσιο αυτό, μία μελέτη έδειξε ότι η συνδυασμένη θεραπεία υποκατάστασης με οιστρογόνα και προγεστερόνη αύξησε την επίπτωση της ΑΥ σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες μετά από μια περίοδο παρακολούθησης 5,6 ετών συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου που έλαβε placebo<sup>66</sup>. Παρόμοια αποτελέσματα προέκυψαν από μια μελέτη παρατήρησης που συμπεριέλαβε 43.405 μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Σύμφωνα με αυτή τη μελέτη, η θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης υψηλής ΑΠ, ενώ μάλιστα όσο πιο αυξημένη είναι η διάρκεια της θεραπείας τόσο περισσότερο αυξάνει ο κίνδυνος αυτός<sup>67</sup>. Άλλες μελέτες ανέδειξαν ουδέτερη επίδραση στην ΑΠ<sup>68,69</sup>. Τέλος, υπάρχουν μελέτες που έδειξαν θετική επίδραση από τη χορήγηση οιστρογόνων στην ενδοθηλιακή λειτουργία των μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών, καθώς και στη μείωση της ΣΑΠ<sup>70</sup>. Μάλιστα, μία πρόσφατη μικρή μελέτη κατέδειξε πως τόσο η μονοθεραπεία με οιστρογόνα όσο και η συνδυασμένη θεραπεία με οιστρογόνα και προγεστερόνη δρουν ευεργετικά στα επίπεδα της ΑΠ<sup>71</sup>.

### **ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ**

Η αρτηριακή υπέρταση αποτελεί κυρίαρχο παράγοντα καρδιαγγειακού κινδύνου στις γυναίκες. Οι παράγοντες κινδύνου που σχετίζονται με το φύλο, συμπεριλαμβανομένων των δραστικών ορμονικών μεταβολών που συνοδεύουν την αναπαραγωγική ηλικία, την κύηση και την εμμηνόπαυση καθώς και μιας πλειάδας άλλων νοσημάτων που εμφανίζονται με μεγαλύτερο επιπολασμό στο θήλυ φύλο, καθιστούν τις γυναίκες πιο ευάλωτες σε δυσμενή καρδιαγγειακά συμβάματα και μάλιστα σε χαμηλότερα επίπεδα ΑΠ σε σχέση με τους συνομήλικους άνδρες. Επίσης, οι γυναίκες εμφανίζουν με μεγαλύ-

τερη συχνότητα βλάβες σε συγκεκριμένα όργανα-στόχους και είναι πιο ευεπίφορες στην εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών από τα αντιυπερτασικά φάρμακα συγκριτικά με τους άνδρες. Παρά την επισημονική πρόοδο, εξακολουθεί να υπάρχει ένα κενό αναφορικά με την προσέγγιση, τη διαχείριση και τη θεραπευτική αντιμετώπιση της υπέρτασης στις γυναίκες. Χαρακτηριστικά, οι τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες για τη θεραπεία της υπέρτασης είναι όμοιες για τα δύο φύλα, χωρίς να εξετάζονται ειδικοί για το φύλο παράγοντες, ενώ στις κλινικές δοκιμές οι γυναίκες συνεχίζουν να έχουν ανεπαρκή εκπροσώπηση. Τα δεδομένα αυτά καθιστούν επιτακτική τη διεξαγωγή περισσότερων και μεγαλύτερων μελετών με στόχο τη βαθύτερη κατανόηση της παθοφυσιολογίας και της θεραπευτικής προσέγγισης της υπέρτασης στις γυναίκες.

### **SUMMARY**

**A. Lazaridis, A.a Malliora, M. Gavra, A. Xionidou, V. Kordalis, E. Gkaliagkousi**

**The particularities of arterial hypertension in female gender. From pathophysiology to therapeutic management.**

*Arterial Hypertension 2024; 33: 197-206.*

Arterial hypertension is the most important modifiable cardiovascular risk factor and a major cause of cardiovascular mortality and disability in both sexes worldwide. In daily clinical practice, the hypertensive patient is often treated in a uniform way, thus ignoring the significant effect of sex and the differences that actually exist in terms of the prevalence of hypertension, its pathophysiology, treatment, control and outcomes between males and females. The hormonal changes during a woman's life, genetic, cardiometabolic and other factors that frequently coexist in females are among the main pathophysiological mechanisms of hypertension in women. Concurrently, women present certain differences in the frequency, severity and reversibility of the hypertension-mediated target organ damage compared to men, while at the same time exhibit increased cardiovascular risk at lower blood pressure (BP) levels compared to age-matched men. In addition, it should be emphasized that women under antihypertensive therapy present lower rates of BP control compared to men and more drug-related side effects. Currently, international guidelines propose the same targets and the same therapeutic algorithms for the treatment of hypertension in both sexes, without taking into account the differences that exist between them.

Key-words: hypertension, women, menopause, cardiovascular risk, antihypertensive treatment

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Yusuf, S, Joseph, P, Rangarajan, S, et al. Modifiable risk factors, cardiovascular disease and mortality in 155,722 individuals from 21 high-, middle-, and low-income countries. *Lancet* 2020; 395(10226): 795-808.
2. Connelly PJ, Currie G, Delles C. Sex Differences in the Prevalence, Outcomes and Management of Hypertension. *Curr Hypertens Rep* [Internet]. 2022 Jun 7; 24(6): 185-92. Available from: <https://link.springer.com/10.1007/s11906-022-01183-8>
3. Chapman N, Ching SM, Konradi AO, et al. Arterial Hypertension in Women: State of the Art and Knowledge Gaps. *Hypertension* 2023; 80(6): 1140-9.
4. Barton M, Meyer MR. Postmenopausal hypertension: Mechanisms and therapy. *Hypertension* 2009; 54(1): 11-8.
5. Delles C, Currie G. Sex differences in hypertension and other cardiovascular diseases. *J Hypertens* [Internet]. 2018 Apr; 36(4): 768-70. Available from: <https://journals.lww.com/00004872-201804000-00009>
6. Ji H, Kim A, Ebinger JE, et al. Sex Differences in Blood Pressure Trajectories over the Life Course. *JAMA Cardiol* 2020; 5(3): 255-62.
7. Mancia G, Kreutz R, Brunström M, et al. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension Endorsed by the European Renal Association (ERA) and the International Society of Hypertension. *J Hypertens* [Internet]. 2023 Jun 21; Publish Ah. Available from: <https://journals.lww.com/10.1097/HJH.0000000000003480>
8. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology / American Heart Association Task F. *Hypertension* [Internet]. 2018 Jun; 71(6): 1269-324. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/HYP.0000000000000666>
9. Tasić T, Tadić M, Lozić M. Hypertension in Women. *Front Cardiovasc Med* [Internet]. 2022 Jun 3; 9. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fcvm.2022.905504/full>
10. Sabbatini AR, Kararigas G. Estrogen-related mechanisms in sex differences of hypertension and target organ damage. *Biol Sex Differ* [Internet]. 2020 Dec 1; 11(1): 31. Available from: <https://bsd.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13293-020-00306-7>
11. Dubey RK, Oparil S, Imthurn B, Jackson EK. Sex hormones and hypertension. *Cardiovasc Res* 2002; 53(3): 688-708.
12. Sullivan JC. Sex and the renin-angiotensin system: inequality between the sexes in response to RAS stimulation and inhibition. *Am J Physiol Integr Comp Physiol* [Internet]. 2008 Apr; 294(4): R1220-6. Available from: <https://www.physiology.org/doi/10.1152/ajpregu.00864.2007>
13. Brahmabhatt Y, Gupta M, Hamrahan S. Hypertension in Premenopausal and Postmenopausal Women. *Curr Hypertens Rep* 2019; 21(10): 1-10.
14. Wenger NK, Arnold A, Bairey Merz CN, et al. Hypertension Across a Woman's Life Cycle. *J Am Coll Cardiol* 2018; 71(16): 1797-813.
15. Schulman IH, Raij L. Salt sensitivity and hypertension after menopause: Role of nitric oxide and angiotensin II. *Am J Nephrol* 2006; 26(2): 170-80.
16. Rossi R, Chiurlia E, Nuzzo A, Cioni E, Origliani G, Modena MG. Flow-mediated vasodilation and the risk of developing hypertension in healthy postmenopausal women. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44(8): 1636-40.
17. Coylewright M, Reckelhoff JF, Ouyang P. Menopause and hypertension: An age-old debate. *Hypertension* 2008; 51(4 PART 2 SUPPL.): 952-9.
18. Rana BK, Insel PA, Payne SH, et al. Population-based sample reveals gene-gender interactions in blood pressure in white Americans. *Hypertension* 2007; 49(1): 96-106.
19. Narkiewicz K, Phillips BG, Kato M, Hering D, Bieniaszewski L, Somers VK. Gender-Selective Interaction Between Aging, Blood Pressure, and Sympathetic Nerve Activity. *Hypertension* [Internet]. 2005 Apr; 45(4): 522-5. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/01.HYP.0000160318.46725.46>
20. Baker SE, Limberg JK, Ranadive SM, Joyner MJ. Neurovascular control of blood pressure is influenced by aging, sex, and sex hormones. *Am J Physiol Integr Comp Physiol* [Internet]. 2016 Dec 1; 311(6): R1271-5. Available from: <https://www.physiology.org/doi/10.1152/ajpregu.00288.2016>
21. Tikhonoff V, Casiglia E, Gasparotti F, Spinella P. The uncertain effect of menopause on blood pressure. *J Hum Hypertens* 2019; 33(6): 421-8.
22. Zanchetti A, Facchetti R, Cesana GC, Modena MG, Pirrelli A, Sega R. Menopause-related blood pressure increase and its relationship to age and body mass index: The SIMONA epidemiological study. *J Hypertens* 2005; 23(12): 2269-76.
23. Casiglia E, D'Este D, Ginocchio G, et al. Lack of influence on menopause on BP and cardiovascular risk profile: a 16-year longitudinal study concerning a cohort of 568 women. *J Hypertens* 1996; 14(6): 729-36.
24. de Kat AC, Dam V, Onland-Moret NC, Eijkemans MJC, Broekmans FJM, van der Schouw YT. Unraveling the associations of age and menopause with cardiovascular risk factors in a large population-based study. *BMC Med* 2017; 15(1): 1-11.
25. Casiglia E, Tikhonoff V, Caffi S, et al. Menopause does not affect blood pressure and risk profile, and menopausal women do not become similar to men. *J Hypertens* 2008; 26(10): 1983-92.
26. Staessen JA, Ginocchio G, Thijs L, Fagard R. Conventional and ambulatory blood pressure and menopause in a prospective population study. *J Hum Hypertens* 1997; 11(8): 507-14.
27. Barbagallo M, Dominguez LJ, Licata G, et al. Vascular Effects of Progesterone. *Hypertension* [Internet]. 2001 Jan; 37(1): 142-7. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/01.HYP.37.1.142>
28. Lee D-Y, Kim J-Y, Kim J-H, et al. Effects of hormone therapy on ambulatory blood pressure in postmenopausal Korean women. *Climacteric* [Internet]. 2011 Feb 11; 14(1): 92-9. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/13697137.2010.491924>
29. Costa TJ, Ceravolo GS, Echem C, et al. Detrimental Effects of Testosterone Addition to Estrogen Therapy In-



- volve Cytochrome P-450-Induced 20-HETE Synthesis in Aorta of Ovariectomized Spontaneously Hypertensive Rat (SHR), a Model of Postmenopausal Hypertension. *Front Physiol* [Internet]. 2018 May 8;9. Available from: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fphys.2018.00490/full>
30. Singh H, Schwartzman ML. Renal vascular cytochrome P450-derived eicosanoids in androgen-induced hypertension. *Pharmacol Rep* [Internet]. 2008; 60(1): 29-37. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18276983>
  31. Ong KL, Tso AWK, Lam KSL, Cheung BMY. Gender difference in blood pressure control and cardiovascular risk factors in Americans with diagnosed hypertension. *Hypertension* 2008; 51(4 PART 2 SUPPL.): 1142-8.
  32. Klein SL, Flanagan KL. Sex differences in immune responses. *Nat Rev Immunol* 2016; 16(10): 626-38.
  33. Guzik TJ, Hoch NE, Brown KA, et al. Role of the T cell in the genesis of angiotensin II-induced hypertension and vascular dysfunction. *J Exp Med* 2007; 204(10): 2449-60.
  34. Gillis EE, Sullivan JC. Sex Differences in Hypertension: Recent Advances. *Hypertension* 2016; 68(6): 1322-7.
  35. Ramirez LA, Sullivan JC. Sex differences in hypertension: Where we have been and where we are going. *Am J Hypertens* 2018; 31(12): 1247-54.
  36. Mikolajczyk TP, Guzik TJ. Adaptive Immunity in Hypertension. *Curr Hypertens Rep* [Internet]. 2019 Sep 18; 21(9): 68. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s11906-019-0971-6>
  37. Tipton AJ, Sullivan JC. Sex Differences in T Cells in Hypertension. *Clin Ther* [Internet]. 2014 Dec; 36(12): 1882-900. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0149291814004512>
  38. Dela Justina V, Giachini FR, Sullivan JC, Webb RC. Toll-Like Receptors Contribute to Sex Differences in Blood Pressure Regulation. *J Cardiovasc Pharmacol* [Internet]. 2020 Sep; 76(3): 255-66. Available from: <https://journals.lww.com/10.1097/FJC.0000000000000869>
  39. Muiesan ML, Paini A, Aggiusti C, Bertacchini F, Rosei CA, Salvetti M. Hypertension and Organ Damage in Women. *High Blood Press Cardiovasc Prev* 2018; 25(3): 245-52.
  40. Izzo R, Losi MA, Stabile E, et al. Development of Left Ventricular Hypertrophy in Treated Hypertensive Outpatients. *Hypertension* 2017; 69(1): 136-42.
  41. Stolfo D, Uijl A, Vedin O, et al. Sex-Based Differences in Heart Failure Across the Ejection Fraction Spectrum: Phenotyping, and Prognostic and Therapeutic Implications. *JACC Hear Fail* 2019; 7(6): 505-15.
  42. Wang Q, Xie D, Xu X, et al. Blood pressure and renal function decline: A 7-year prospective cohort study in middle-aged rural Chinese men and women. *J Hypertens* 2015; 33(1): 136-43.
  43. Costa-Hong VA, Muela HCS, Macedo TA, Sales ARK, Bortolotto LA. Gender differences of aortic wave reflection and influence of menopause on central blood pressure in patients with arterial hypertension. *BMC Cardiovasc Disord* 2018; 18(1): 1-6.
  44. Coutinho T. Arterial stiffness and its clinical implications in women. *Can J Cardiol* 2014; 30(7): 756-64.
  45. Kaur A, Angarita Fonseca A, Lissaman R, Behlouli H, Rajah MN, Pilote L. Sex Differences in the Association of Age at Hypertension Diagnosis with Brain Structure. *Hypertension* 2024; 81(2): 291-301.
  46. Van Dijk EJ, Prins ND, Vrooman HA, Hofman A, Koudstaal PJ, Breteler MMB. Progression of cerebral small vessel disease in relation to risk factors and cognitive consequences: Rotterdam scan study. *Stroke* 2008; 39(10): 2712-9.
  47. Bruno RM, Grassi G, Seravalle G, Savoia C, Rizzoni D, Virdis A. Age- and sex-specific reference values for media/lumen ratio in small arteries and relationship with risk factors. *Hypertension* 2018; 71(6): 1193-200.
  48. Crea F, Merz CNB, Beltrame JF, et al. The parallel tales of microvascular angina and heart failure with preserved ejection fraction: A paradigm shift. *Eur Heart J* 2017; 38(7): 473-7.
  49. Ji H, Niiranen TJ, Rader F, et al. Sex Differences in Blood Pressure Associations with Cardiovascular Outcomes. *Circulation* 2021; 143(7): 761-3.
  50. McEvoy JW, McCarthy CP, Bruno RM, et al. 2024 ESC Guidelines for the management of elevated blood pressure and hypertension. *Eur Heart J* [Internet]. 2024 Aug 30; 1-107. Available from: <https://academic.oup.com/eurheartj/advance-article/doi/10.1093/eurheartj/ehae178/7741010>
  51. Williamson JD, Supiano MA, Applegate WB, et al; SRG. Intensive vs Standard Blood Pressure Control and Cardiovascular Disease Outcomes in Adults Aged  $\geq 75$  Years: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2016; 315(24): 2673-82.
  52. Foy CG, Lovato LC, Vitolins MZ, et al. Gender, blood pressure, and cardiovascular and renal outcomes in adults with hypertension from the Systolic Blood Pressure Intervention Trial. *J Hypertens* 2018; 36(4): 904-15.
  53. Ochoa-Jimenez R, Viquez-Beita K, Daluwatte C, Zusterzeel R. Sex Differences of Patients With Systemic Hypertension (From the Analysis of the Systolic Blood Pressure Intervention Trial [SPRINT]). *Am J Cardiol* 2018; 122(6): 985-93.
  54. Boggia J, Thijs L, Hansen TW, et al. Ambulatory blood pressure monitoring in 9357 subjects from 11 populations highlights missed opportunities for cardiovascular prevention in women. *Hypertension* 2011; 57(3): 397-405.
  55. Hermida RC, Ayala DE, Mojón A, Fontao MJ, Chayán L, Fernández JR. Differences between men and women in ambulatory blood pressure thresholds for diagnosis of hypertension based on cardiovascular outcomes. *Chronobiol Int* 2013; 30(1-2): 221-32.
  56. Kalibala J, Pechère-Bertschi A, Desmeules J. Gender Differences in Cardiovascular Pharmacotherapy – the Example of Hypertension: A Mini Review. *Front Pharmacol* 2020; 11(May): 1-8.
  57. Soldin OP, Mattison DR. Sex Differences in Pharmacokinetics and Pharmacodynamics. *Clin Pharmacokinet* [Internet]. 2009; 48(3): 143-57. Available from: <http://link.springer.com/10.2165/00003088-200948030-00001>
  58. Patel H, Bell D, Molokhia M, et al. Trends in hospital admissions for adverse drug reactions in England: Analysis of national hospital episode statistics 1998-2005. *BMC Clin Pharmacol* 2007; 7(9).

59. Zhao M, Woodward M, Vaartjes I, et al. Sex differences in cardiovascular medication prescription in primary care: A systematic review and meta-analysis. *J Am Heart Assoc* 2020; 9(11).
60. Bratland B, Dahlöf B, Syvertsen JO, Tretli S. Female preponderance for lisinopril-induced cough in hypertension. *Am J Hypertens* 1994; 7(11): 1012-5.
61. Kloner RA, Sowers JR, DiBona GF, Gaffney M, Wein M. Sex- and age-related antihypertensive effects of Amlodipine. *Am J Cardiol* 1996; 77(9): 713-22.
62. Rydberg DM, Mejyr S, Loikas D, Schenck-Gustafsson K, von Euler M, Malmström RE. Sex differences in spontaneous reports on adverse drug events for common antihypertensive drugs. *Eur J Clin Pharmacol* 2018; 74(9): 1165-73.
63. Bager JE, Manhem K, Andersson T, et al. Hypertension: sex-related differences in drug treatment, prevalence and blood pressure control in primary care. *J Hum Hypertens* 2023; 37(8): 662-70.
64. Keyhani S, Scobie JV, Hebert PL, McLaughlin MA. Gender disparities in blood pressure control and cardiovascular care in a national sample of ambulatory care visits. *Hypertension* 2008; 51(4 PART 2 SUPPL.): 1149-55.
65. Wassertheil-Smoller S, Anderson G, Psaty BM, et al. Hypertension and its treatment in postmenopausal women: Baseline data from the Women's Health Initiative. *Hypertension* 2000; 36(5): 780-9.
66. Swica Y, Warren MP, Manson JE, et al. Effects of oral conjugated equine estrogens with or without medroxyprogesterone acetate on incident hypertension in the Women's Health Initiative hormone therapy trials. *Menopause* [Internet]. 2018 Jul; 25(7): 753-61. Available from: <https://journals.lww.com/00042192-201807000-00008>
67. Chiu CL, Lujic S, Thornton C, et al. Menopausal Hormone Therapy Is Associated with Having High Blood Pressure in Postmenopausal Women: Observational Cohort Study. Jose PA, editor. *PLoS One* [Internet]. 2012 Jul 11; 7(7): e40260. Available from: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0040260>
68. Kawecka-Jaszcz K, Czarnecka D, Olszanecka A, Rajzer M, Jankowski P. The effect of hormone replacement therapy on arterial blood pressure and vascular compliance in postmenopausal women with arterial hypertension. *J Hum Hypertens* [Internet]. 2002 Jul 1; 16(7): 509-16. Available from: <https://www.nature.com/articles/1001431>
69. Scuteri A, Bos AJG, Brant LJ, Talbot L, Lakatta EG, Fleg JL. Hormone Replacement Therapy and Longitudinal Changes in Blood Pressure in Postmenopausal Women. *Ann Intern Med* [Internet]. 2001 Aug 21; 135(4): 229. Available from: <http://annals.org/article.aspx?doi=10.7326/0003-4819-135-4-200108210-00007>
70. Christ M, Seyffart K, Tillmann H-C, Wehling M. Hormone replacement in postmenopausal women: impact of progestogens on autonomic tone and blood pressure regulation. *Menopause* [Internet]. 2002 Mar; 9(2): 127-36. Available from: <http://journals.lww.com/00042192-200203000-00008>
71. Yoon BK, Sung J, Song YM, et al. Effects of menopausal hormone therapy on ambulatory blood pressure and arterial stiffness in postmenopausal Korean women with grade 1 hypertension: a randomized, placebo-controlled trial. *Clin Hypertens* [Internet]. 2021 Dec 15; 27(1): 18. Available from: <https://clinicalhypertension.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40885-021-00175-1>