

# Prewencja kardiologiczna

Marianna Janion

Świętokrzyskie Centrum Kardiologii, Wojewódzki Szpital Zespolony,  
Wydział Nauk o Zdrowiu Akademii Świętokrzyskiej w Kielcach

## Wstęp

Polska należy do krajów o wysokim ryzyku zdarzeń sercowo-naczyniowych. Choroby układu krążenia są przyczyną 53% zgonów u kobiet i 42% u mężczyzn. Wiążą się z ponad 800 000 hospitalizacji rocznie i są istotną przyczyną inwalidztwa oraz utraty zdolności do pracy. W istotny sposób wpływają na koszty opieki medycznej. Dlaczego tak się dzieje?

Jak wynika z modelu Lalonda opisującego czynniki determinujące zdrowie, styl życia i środowisko odgrywają najistotniejszą rolę, a medycyna — znacznie mniejszą. Obserwacje te potwierdzono w niedawno opublikowanym badaniu INTERHEART (*A Global Study of Risk Factors for Acute Myocardial Infarction*), w którym wykazano, że tradycyjne czynniki ryzyka — zaburzenia lipidowe, palenie tytoniu, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca i otyłość, odpowiadają za około 80% ryzyka wystąpienia pierwszego zawału serca. Po uwzględnieniu spożywania małej ilości warzyw i owoców, małej aktywności fizycznej oraz czynników psychosocjalnych wszystkie omówione czynniki ryzyka odpowiadały za 90% ryzyka wystąpienia pierwszego zawału serca [1].

Biorąc pod uwagę rozpowszechnienie uznanych czynników ryzyka w społeczeństwie polskim (zaburzenia lipidowe u 53% dorosłej populacji, otyłość i nadwaga u 54%, palenie tytoniu u 36%, nadciśnienie u 32%), w okresie najbliższych 10 lat przewiduje się wystąpienie 740 000 zawałów serca i 500 000 udarów mózgu. W jaki sposób można zmienić tę niekorzystną statystykę? Przede wszystkim stosując intensywną prewencję chorób układu krążenia.

Prewencja pierwotna jest procesem zapobiegania miażdżycy, natomiast wtórna — procesem

leczenia jej powikłań. W profilaktyce kardiologicznej odgrywają rolę dwie zasadnicze interwencje: terapeutyczna zmiana stylu życia i farmakoterapia. Dzięki medycynie opartej na dowodach naukowych potwierdzono, że interwencje te, a zwłaszcza terapeutyczna zmiana stylu życia, hamuje rozwój miażdżycy i spowalnia progresję niestabilności blaszek miażdżycowych.

## Terapeutyczna zmiana stylu życia

Zmiana niewłaściwego stylu życia jest całościowym procesem dotyczącym wielu obszarów życia. Nie można zidentyfikować jednego głównego czynnika odpowiedzialnego za chorobę. Muszą to być działania na wielu płaszczyznach uwzględniające takie czynniki, jak: właściwa dieta, stała, systematyczna aktywność fizyczna, bezwzględne rzucenie palenia tytoniu, wprowadzenie metod terapeutycznych pomagających w kontroli stresu, zdobycie umiejętności przystosowania się do zaistniałej sytuacji i przeciwdziałanie depresji. Terapeutyczna zmiana stylu życia powinna być stałym elementem terapii.

## Palenie tytoniu

Palenie tytoniu jest powszechnie uznanym czynnikiem ryzyka choroby niedokrwiennej serca, zarówno u kobiet, jak i u mężczyzn. Nikotyna nasila zaburzenia lipidowe i dysfunkcję śródbłonna, co przyspiesza tworzenie się blaszki miażdżycowej. Ponadto wzrost noradrenaliny i adrenaliny predysponuje do skurczu tętnic wieńcowych, a spadek stężenia oksyhemoglobiny — do narastania niedotlenienia; prowokuje też zaburzenia rytmu serca. Szczególnie niekorzystne działanie nikotyny, zwłaszcza u kobiet, wiąże się z wywoływaniem stanu nadkrzepliwości i zwiększonej gotowości zakrzepowej. Ten zespół efektów palenia przyspiesza powstawanie niestabilnej blaszki miażdżycowej, poszerza obszary niedokrwienia i sprzyja arytmii. W świetle badań przeprowadzonych przez Bosettiego i wsp. [2] i McElduffa i wsp. [3] palenie tytoniu szkodzi bardziej kobietom niż mężczyznom. Ryzyko

Adres do korespondencji: Dr hab. med. Marianna Janion, prof. AŚ  
Świętokrzyskie Centrum Kardiologii WSzZ  
ul. Grunwaldzka 45, 25–736 Kielce  
tel. (0 41) 367 15 39; e-mail: mjanion@interia.pl

**Tabela 1.** Palenie tytoniu — badania obserwacyjne — profilaktyka pierwotna

Badanie	Liczba pacjentów	Lata obserwacji	Ryzyko względne choroby niedokrwiennej serca — kobiety niepalące vs. kobiety palące	
			Wcześniej	Nadal
<i>British Physicians</i>	6194	22	0,91	1,0–2,2
ACSCPS I i II	–	12	0,88–0,98	1,68
<i>Nurses' Health Study</i>	121 700	20	1,21	1,66–2,68
<i>Nurses' Health Study</i> (DM)	72 488	20	1,01	7,67

wieńcowe u kobiet palących jest 4–10-krotnie wyższe niż u niepalących, podczas gdy u palących mężczyzn — 3–5-krotnie wyższe. Ryzyko wystąpienia zawału serca u kobiet palących, zwłaszcza w młodszych i średnich grupach wiekowych, jest znacznie większe niż u niepalących i większe w porównaniu z mężczyznami [2, 3].

Badania oceniające wpływ palenia tytoniu na ryzyko wieńcowe głównie dotyczą prospektywnych, obserwacyjnych prób kohortowych porównujących grupę palaczy, byłych palaczy i osoby niepalące należące do grupy o podobnym profilu ryzyka. Kobiety uczestniczyły w 4 spośród 18 badań (tab. 1) [4–6]. Wykazano, że ryzyko rozwoju choroby wieńcowej jest istotnie wyższe u kobiet, które nadal palą tytoń i zależy od liczby wypalanych papierosów.

Do innej ważnej grupy badań należą próby porównawcze. Najważniejsze z nich przedstawiono w tabeli 2 [2, 3, 7–11]. Wnioski były zgodne z innymi obserwacjami — w grupie kobiet palących odnotowano 2–7-, a nawet 13-krotnie większe ryzyko wieńcowe niż u niepalących, podczas gdy u byłych palaczek — maksymalnie 2 razy większe lub porównywalne z osobami niepalącymi, w zależności od czasu, jaki upłynął od rzucenia nałogu.

W badaniach obserwacyjnych dotyczących prewencji wtórnej nie uwzględniono płci. Potwierdzono

jednak, że zaprzestanie palenia, zwłaszcza u osób poniżej 65. roku życia, zmniejsza ryzyko wystąpienia ponownego epizodu wieńcowego o 15–80% [12].

Palenie tytoniu istotnie wpływa na zdrowie kobiet, a jednocześnie na zwalczanie tego nałogu wśród kobiet kładzie się mniejszy nacisk w porównaniu z innymi czynnikami ryzyka [12]. Być może wiązało się to z faktem, że jeszcze do niedawna kobiety rzadko paliły. Obecnie, w związku z szeroko rozumianym równouprawnieniem, coraz więcej kobiet, zwłaszcza młodych, pali tytoń. Powoduje to nie tylko wzrost ryzyka chorób układu krążenia, ale również chorób płuc czy nowotworów narządów rodnych. Dlatego trzeba zwracać większą uwagę na kobiety palące i zachęcać je do zaprzestania palenia. Brakuje danych na temat metod ułatwiających zwalczanie tego nałogu. Wyniki badań oceniających efektywność różnych sposobów (porady, leczenie farmakologiczne, terapia substytucyjna) nie dają odpowiedzi, które z nich są najskuteczniejsze u kobiet [12].

### Aktywność fizyczna

Aktywność fizyczna zajmuje główne miejsce w medycynie prewencyjnej. Brak aktywności fizycznej należy do czynników ryzyka wieńcowego, tak jak nadciśnienie tętnicze lub palenie tytoniu.

**Tabela 2.** Palenie tytoniu — badania porównawcze — profilaktyka pierwotna

Badania (16 000 kobiet)	Ryzyko względne choroby niedokrwiennej serca — kobiety niepalące vs. kobiety palące	
	Wcześniej	Nadal
<i>Nurses' Health Study</i>	1,0	3,0
Rosenberg	1,0	1,4–7,0
LaVecchia	0,8	3,6–13,1
Rosenberg Negrie	1,2	3,6
Dobson	1,5	4,7
McElduff	1,0–1,6	4,8
Bossetti	2,0	2,4–9,8

**Tabela 3.** Terapeutyczna zmiana stylu życia — aktywność fizyczna

Badanie	Liczba kobiet	Lata obserwacji	Wiek (lata)	Wysiłek (marsz/tydzień) [h]	Redukcja ryzyka choroby niedokrwiennej serca
<i>Women's Health Initiative</i>	73 743	3	50–79	2,5	30%
<i>Nurses' Health Study</i>	72 488	8	40–65	3	30–40%
<i>Women's Health Study</i>	39 372	7	> 45	1	50%
<i>Study of Osteoporotic Fractures</i>	9704	5,9	> 65	1	34%

Kardioprotekcyjny wpływ wysiłku fizycznego na serce objawia się korekcją parametrów hemodynamicznych, a w konsekwencji poprawia się wydolność fizyczna i jakość życia. Aktywność fizyczna zmniejsza niedokrwienie i poprawia stabilność elektryczną serca, osłabia procesy zapalne oraz redukuje gotowość zakrzepową. Najbardziej zalecaną i preferowaną formą aktywności fizycznej jest codzienny 60-minutowy marsz z szybkością 5 km/h, co jest równoważne z wydatkowaniem 300 kcal/trening, a tygodniowo — ponad 2000 kcal. Hambrecht i wsp. [13] wykazali, że taki wydatek energetyczny przywraca funkcję śródbłonna i powoduje zwiększenie rezerwy wieńcowej, a Paffenbarger i wsp. [14] udowodnili zmniejszenie śmiertelności o 25–30%.

Regularna, umiarkowana aktywność fizyczna istotnie zmniejsza ryzyko wieńcowe u kobiet, co potwierdzono w wielu badaniach obserwacyjnych (tab. 3). W badaniu *Women's Health Initiative* podczas 3-letniej obserwacji wykazano 30-procentową redukcję ryzyka zdarzeń wieńcowych u kobiet poświęcających 2,5 h/tydzień (30 min 5 razy w tygodniu) na intensywny marsz [15]. Osiągane korzyści nie zależały od wieku, rasy ani wyjściowego wskaźnika masy ciała (BMI, *body mass index*). W *Nurses' Health Study* zaobserwowano, że 3 godziny energetycznego marszu w tygodniu przynoszą podobną redukcję ryzyka wieńcowego co 1,5 godziny bardziej intensywnych ćwiczeń [16]. U kobiet wykonujących ćwiczenia odnotowano o 30–40% mniejsze ryzyko wystąpienia zawału serca niż u kobiet prowadzących siedzący tryb życia. Zaś w *Womens' Health Study* stwierdzono, że już 1 godzina marszu tygodniowo zmniejsza ryzyko rozwoju choroby niedokrwiennej serca o 50% w stosunku do kobiet, które nie wykonują żadnego wysiłku fizycznego [17]. W *Study of Osteoporotic Fractures* zanotowano 34-procentową redukcję śmiertelności z powodu choroby niedokrwiennej serca u kobiet wykonujących wysiłek wymagający zużycia co najmniej 300 kcal (co odpowiada 1 h marszu tygodniowo) w porównaniu z kobietami, które nie wydatkowały więcej niż 70 kcal.

W tej samej próbie wykazano, że wzrost aktywności fizycznej nawet u osób w zaawansowanym wieku istotnie zmniejsza ryzyko wieńcowe, podczas gdy zaprzestanie go zrównuje ryzyko z grupą pacjentek, które nigdy nie ćwiczyły [18].

Analiza prezentowanych badań jednoznacznie wskazuje, że tylko systematyczne ćwiczenia trwale zmniejszają ryzyko wieńcowe. Udokumentowano również większą skuteczność dużych wysiłków niż umiarkowanych. W porównaniu z mężczyznami zwiększona aktywność fizyczna lepiej wpływa na kobiety i zmniejsza ryzyko zdarzeń wieńcowych o 30–50% [15–18]. Redukcja ryzyka wieńcowego u mężczyzn, obserwowana w podobnych badaniach, wynosiła 18–31% [19, 20]. Być może różnice te wynikają z faktu, że mężczyźni są generalnie bardziej aktywni fizycznie niż kobiety.

### Dieta

We wszystkich badaniach potwierdzono przydatność diety w prewencji, zarówno bogatych w nienasycone kwasy tłuszczowe, jak i ubogich w nasycone kwasy tłuszczowe.

Dieta bogata w nienasycone kwasy tłuszczowe (oleje roślinne i ryby) poprawia profil lipidowy, zmniejsza ciśnienie tętnicze i ryzyko groźnych arytmii komorowych. Potwierdzają to wyniki badań przeprowadzonych przez Daytona i wsp. [21], Turpeinena i wsp. [22], Lerena [23], a także takie randomizowane próby, jak MRC (*Medical Research Council*) *soya-oil* [24], DART (*Diet And Reinfarction Trial*) [25], *Lyon Heart Study* [26] oraz GISSI (*Gruppo Italiano per lo Studio della Streptochinasi nell'Infarto miocardico*) [27].

Dieta uboga w tłuszcze nasycone i cholesterol obniża stężenie cholesterolu frakcji LDL i redukuje ryzyko wieńcowe, co udowodniono w badaniach DART [25], MRC [24] i *Lifestyle Heart Study* [28]. Zaobserwowano również skuteczność leczenia dietetycznego we wczesnej fazie po zawału serca (*Lyon Heart Study*, DART, *Indian Heart Study* [29]). Pierwsze korzyści zanotowano już po 2–6 miesiącach

stosowania diety. W badaniu STARS (*Stent Anticoagulation Restenosis Study*) [30] wykazano regresję zmian miażdżycowych u osób spożywających mniej tłuszczów nasyconych, a więcej nienasyconych oraz warzyw i owoców.

Niestety do prób tych włączono tylko mężczyzn (np. STARS) lub nie podano odsetka kobiet uczestniczących w badaniu i osiąganych przez nie wyników (np. *Lyon Heart Study*). Ponieważ jednak w populacjach, które niejako naturalnie stosują dietę bogatą w tłuszcze nienasycone, warzywa i owoce (tzw. dieta śródziemnomorska), ryzyko wieńcowe jest niższe niż w innych populacjach, wydaje się, że kobiety również mogą odnosić z niej korzyści.

### Intensywna modyfikacja stylu życia

W licznych badaniach wykazano, że intensywna modyfikacja stylu życia ukierunkowana na zdrowe odżywianie i umiarkowaną aktywność fizyczną może przynieść wymierne korzyści.

#### Intensywna modyfikacja stylu życia a ryzyko rozwoju cukrzycy

Dane z licznych badań potwierdzają, że regularna aktywność fizyczna, sama lub w połączeniu z dietą, zwiększa insulinowrażliwość i poprawia kontrolę glikemii zarówno w populacjach chorych na cukrzycę, jak i bez tego schorzenia. W *Nurses' Health Study* obserwowano istotną redukcję ryzyka wystąpienia cukrzycy zarówno u kobiet wykonujących umiarkowany, jak i intensywny wysiłek [31]. W badaniach dotyczących Indian z plemienia PIMA (populacja o najwyższej zapadalności na cukrzycę typu 2) stwierdzono redukcję ryzyka cukrzycy o 26% u kobiet i 12% u mężczyzn wykonujących umiarkowane intensywne ćwiczenia fizyczne [32].

Podobne wnioski sformułowano na podstawie wyników prób randomizowanych. W badaniu *Insulin Resistance Atherosclerosis Study* (1467 uczestników, 55% kobiet) stwierdzono, że zarówno umiarkowana, jak i intensywna aktywność fizyczna istotnie poprawia insulinowrażliwość u pacjentów z różnym profilem metabolicznym [33]. W chińskim randomizowanym badaniu *Da Qing Impaired Glucose Tolerance and Diabetes Study*, 557 osób z nieprawidłową tolerancją glukozy przydzielono do czterech grup: zastosowanie diety, programu ćwiczeń, diety i ćwiczeń lub do grupy kontrolnej [34]. W 6-letniej obserwacji odnotowano istotne zmniejszenie zapadalności na cukrzycę we wszystkich aktywnie leczonych grupach, a redukcja ryzyka zachorowania na cukrzycę wyniosła odpowiednio 46%, 31% i 42% w porównaniu z grupą kontrolną. Nie podano danych

na temat wyników w grupie kobiet. Ponieważ stanowiły one aż 47% populacji, która ukończyła badania, można założyć, że odniosły korzyści zbliżone do całej badanej grupy.

W *Finnish Diabetes Prevention Trial* (522 uczestników, 67% kobiet) pacjentów z nieprawidłową tolerancją glukozy przydzielono do grupy intensywnej modyfikacji stylu życia ukierunkowanej na zdrowe odżywianie i umiarkowaną aktywność fizyczną bądź do grupy kontrolnej [35]. Po 2 latach obserwacji w grupie leczonej stwierdzono średnią redukcję masy ciała o 3,5 kg, a zapadalność na cukrzycę wynosiła 11%, podczas gdy w grupie kontrolnej odnotowano redukcję masy ciała o 0,8 kg, a zapadalność na cukrzycę — 23%, co oznacza 58-procentową redukcję ryzyka w grupie leczonej w stosunku do kontrolnej. Ponadto stwierdzono, że zmniejszenie zapadalności na cukrzycę wiązało się bezpośrednio ze stopniem zmian stylu życia — im więcej z założonych celów (redukcja masy ciała o co najmniej 5%, zmniejszenie spożycia tłuszczów poniżej 30% i tłuszczów nasyconych poniżej 10% dziennego zapotrzebowania energetycznego, wzrost spożycia błonnika powyżej 15 g/1000 kcal, regularne ćwiczenia co najmniej 4 h w tygodniu) udało się osiągnąć, tym mniejsze było ryzyko zachorowania na cukrzycę. U żadnej z osób, które osiągnęły co najmniej 4 z tych założeń, nie potwierdzono rozwoju cukrzycy.

W badaniu *Diabetes Prevention Program* (3234 uczestników, 68% kobiet) porównywano wpływ intensywnej modyfikacji stylu życia (redukcja masy ciała poprzez stosowanie ubogokalorycznej i ubogotłuszczowej diety oraz umiarkowanego wysiłku fizycznego) lub stosowania metforminy w dawce 850 mg dwa razy dziennie ze standardową poradą dotyczącą modyfikacji stylu życia (grupa kontrolna) [36]. Wykazano znacznie wyższą skuteczność intensywnej modyfikacji stylu życia w porównaniu z leczeniem metforminą czy standardowo udzielanymi poradami zdrowotnymi. Częstość występowania cukrzycy po 2,8 latach obserwacji wśród kobiet wynosiła 10% w grupie stosującej placebo, 7,6% w grupie przyjmującej metforminę (redukcja ryzyka o 28% w stosunku do grupy kontrolnej) i 5% w grupie intensywnej modyfikacji stylu życia (redukcja ryzyka o 54% w stosunku do grupy kontrolnej i redukcji ryzyka o 36% w porównaniu z osobami stosującymi metforminę). Średnia redukcja masy ciała wynosiła odpowiednio 0,1 kg; 2,1 kg i 5,6 kg. Zarówno zmiana stylu życia, jak i przyjmowanie metforminy były podobnie skuteczne w obniżaniu stężenia glukozy na czczo, ale wartości poposiłkowej glikemii były niższe w grupie intensywnej modyfikacji stylu życia.

W dwóch z cytowanych badań [31, 36] udowodniono korzystny wpływ wysiłku i diety na rozwój insulinooporności i cukrzycy u kobiet. W pozostałych dwóch [34, 35], chociaż nie analizowano wyników oddzielnie dla płci, ze względu na duży udział kobiet (ok. 50%) można założyć, że uzyskane dane odnoszą się również do nich. Analizując wyniki tych prób, należy pamiętać, że w świetle aktualnych doniesień obecność cukrzycy jest równoważnikiem choroby niedokrwiennej serca, zatem zapobieganie jej wpływa prewencyjnie na chorobę niedokrwinną serca.

### **Intensywna modyfikacja stylu życia a zaburzenia lipidowe**

Wysiłek fizyczny i dieta korzystnie modyfikują również profil lipidowy. Pierwsze badania oceniające wpływ ćwiczeń i diety na lipidy osoczowe (Huttenene i wsp. 1979 r. [37], Stanford Exercise Study 1983 r. [38], Stanford Weight Control Project I 1988 r. [39]) dotyczyły tylko mężczyzn. Już w badaniu SWCP II (*Stanford Weight Control Project II*) uczestniczyło 132 mężczyzn i 132 kobiety w wieku 25–29 lat, z umiarkowaną nadwagą i prowadzący siedzący tryb życia [40]. Pacjentów podzielono na trzy grupy: stosującą ubogokaloryczną i ubogotłuszczową dietę, dietę wraz z umiarkowaną aktywnością fizyczną (45 min energicznego marszu lub joggingu 3 razy w tygodniu) i kontrolną (bez interwencji). Wśród kobiet obserwowano istotną redukcję masy ciała w grupie ze zmienioną dietą (5,4 kg) oraz w grupie, w której wprowadzono dietę i ćwiczenia (6,4 kg). Różnica pomiędzy tymi grupami nie była istotna statystycznie. U pacjentów stosujących dietę i ćwiczenia stwierdzono istotny statystycznie wzrost stężenia cholesterolu frakcji HDL o 6,6 mg/dl, podczas gdy w drugiej leczonej grupie — nieistotne statystycznie zmniejszenie stężenia cholesterolu frakcji HDL o 3,9 mg/dl. W obu grupach istotnie zmniejszyło się stężenie triglicerydów (o 13,9 mg/dl w grupie stosującej dietę i o 9,7 mg/dl w grupie z wprowadzoną dietą i ćwiczeniami), stężenie cholesterolu frakcji LDL (odpowiednio o 9,7 mg/dl i 10,1 mg/dl) oraz apolipoproteiny B (o 5,8 mg/dl i 6 mg/dl) w porównaniu z grupą kontrolną. Różnice pomiędzy grupami leczonymi nie były istotne statystycznie, natomiast stosunek stężenia cholesterolu frakcji LDL do HDL oraz apolipoproteiny B do AI zmniejszył się istotnie tylko w grupie stosującej ćwiczenia i dietę. Obserwowano również istotną redukcję wartości ciśnienia tętniczego (zarówno skurczowego, jak i rozkurczowego) w obu grupach w porównaniu z grupą kontrolną.

W *Stanford-Sunnyvale Health Improvement Program* oceniano wpływ różnych rodzajów wysiłku na

profil lipidowy u starszych pacjentów [41]. W badaniu wzięło udział 197 mężczyzn i 160 kobiet w wieku 50–65 lat, którym przydzielano do jednej z czterech grup: bardzo intensywny aerobik prowadzony 3 razy w tygodniu po 40 min powodujący przyspieszenie do 73–88% maksymalnej częstości rytmu serca; taki sam zestaw ćwiczeń zalecany do wykonywania w domu; mało intensywny aerobik wykonywany w domu 5 razy w tygodniu po 30 min z przyspieszeniem czynności serca do 60–73% wartości maksymalnej oraz grupy kontrolnej. W żadnej z grup nie obserwowano redukcji masy ciała ani istotnych zmian w stężeniu osoczowych lipidów w porównaniu z grupą kontrolną. Wyniki sugerują, iż redukcja masy ciała ma istotne znaczenie dla poprawy profilu lipidowego. Pod koniec pierwszego roku grupę kontrolną zachęcono do wykonywania ćwiczeń, a grupy już ćwiczące — do kontynuacji badania. Pod koniec drugiego roku zaobserwowano istotny wzrost stężenia cholesterolu frakcji HDL w obu grupach wykonujących ćwiczenia w domu (porównywalny u mężczyzn i kobiet); był on szczególnie wyraźny w grupie stosującej mało intensywny wysiłek. Oznacza to, że większe znaczenie ma całkowita ilość wysiłku niż jego intensywność. Niezależnie od warunków ćwiczeń wzrost stężenia cholesterolu frakcji HDL zawsze wiązał się tylko ze zmniejszeniem stosunku obwodu pasa do bioder (WHR, *waist-hip ratio*) u kobiet, podczas gdy u mężczyzn dodatkowo z BMI, wiekiem i redukcją tkanki tłuszczowej.

W badaniu przeprowadzonym przez Svendsen i wsp. [42] oceniano wpływ wprowadzenia tylko niskokalorycznej diety (1000 kcal) oraz diety w połączeniu z aktywnością fizyczną na profil lipidowy osocza. W próbie uczestniczyło 121 kobiet po menopauzie (w wieku 45–54 lat) z nadwagą. Okres obserwacji wynosił 12 tygodni. Utrata masy ciała była porównywalna w obu leczonych grupach (9,5 kg w grupie stosującej dietę i 10,3 kg w grupie, w której wprowadzono dietę oraz ćwiczenia), jednak kobiety wykonujące ćwiczenia straciły więcej tłuszczowej masy ciała (9,6 kg *vs.* 7,8 kg;  $p < 0,001$ ). W obu grupach obserwowano wzrost stężenia cholesterolu frakcji HDL, obniżenie stężenia triglicerydów, cholesterolu całkowitego i cholesterolu frakcji LDL w porównaniu z grupą kontrolną, ale bez istotnych różnic pomiędzy grupami.

Z kolei w badaniu przeprowadzonym przez Boyden i wsp. [43] oceniano wpływ ćwiczeń oporowych na profil lipidowy u 103 kobiet w wieku 28–39 lat. Po 5-miesięcznej obserwacji u kobiet wykonujących ćwiczenia stwierdzono wzrost beztłuszczowej masy ciała o 1,2 kg oraz zmniejszenie stężenia cholesterolu całkowitego o 9,5 mg/dl

i cholesterolu frakcji LDL o 11,5 mg/dl w porównaniu z grupą kontrolną. Nie obserwowano zmian w całkowitej masie ciała ani stężeniu triglicerydów i cholesterolu frakcji HDL.

W badaniu DEER (*Diet and Exercise for Elevated Risk*) oceniano wpływ diety i ćwiczeń u 197 mężczyzn (wiek 30–64 lat) i 180 kobiet (45–64 lat) z nieprawidłowym profilem lipidowym i nadwagą [44]. Pacjentów podzielono na cztery grupy: wprowadzenie diety z ograniczeniem tłuszczów, tłuszczów nasyconych i kalorii, zastosowaniem ćwiczeń (3 razy w tygodniu 45 min wysiłku z przyspieszeniem czynności serca do 60–80% wartości maksymalnej), diety i ćwiczeń lub grupy kontrolnej. Wszystkie wyniki analizowano oddzielnie dla kobiet i mężczyzn. Obserwowano istotną redukcję masy ciała w grupie kobiet stosujących dietę (3,5 kg) oraz dietę i ćwiczenia (3,9 kg). Utrata masy ciała w grupie ćwiczącej wynosiła 1,2 kg i była nieistotna statystycznie w porównaniu z grupą kontrolną. Wartość WHR nie zmieniła się istotnie w żadnej z grup. Nie obserwowano też różnic w stężeniu cholesterolu frakcji HDL ani triglicerydów. Jedynie w grupie, w której zastosowano ćwiczenia i dietę, zaobserwowano istotne zmniejszenie stężenia cholesterolu całkowitego, cholesterolu frakcji LDL i apolipoproteiny AI. Porównując te wyniki z danymi opisywanego wcześniej badania SWCP II [40], gdzie podobny sposób leczenia (ta sama dieta, ten sam rodzaj wysiłku) zastosowano u kobiet młodszych, można zauważyć, że większe korzyści odnoszą pacjentki przed menopauzą. Ponieważ jednak korzystny wpływ wysiłku nie jest ograniczony tylko do profilu lipidowego, należy zalecać go kobietom niezależnie od stężenia cholesterolu czy wieku.

W próbie przeprowadzonej przez McCaronna i wsp. [45] oceniano wpływ różnego rodzaju diet na czynniki ryzyka choroby niedokrwiennej serca. W badaniu wzięło udział 314 kobiet i 246 mężczyzn w wieku 26–70 lat z przynajmniej jednym czynnikiem ryzyka choroby niedokrwiennej serca (dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca typu 2), których przydzielono do grupy otrzymującej gotowe posiłki lub komponującej własne menu na podstawie zaleceń dietetycznych. Po 10 tygodniach w obu grupach odnotowano korzystną modyfikację profilu lipidowego (nie analizowano oddzielnie wyników dla kobiet). Utrata masy ciała była porównywalna w obu grupach.

W badaniu DAMET (*Diet and Moderate Exercise Trial*), w którym oceniano wpływ dodatku świeżych warzyw i owoców oraz wysiłku do standardowej ubogotłuszczowej diety, udział kobiet wynosił około 9,5% [46]. Wyników nie analizowano z uwzględnieniem płci.

Ilość i intensywność wysiłku potrzebną do poprawy profilu lipidowego sprawdzano w badaniu *Studies of Targeted Risk Reduction Intervention through Defined Exercise* (159 uczestników) [47]. Do końca wytrzymało zaledwie 86 osób (53%), w tym 35 kobiet. Pacjentów przydzielono do czterech grup: wprowadzenie dużej ilości intensywnego wysiłku (50% kobiet), małej ilości intensywnego wysiłku (49% kobiet), małej ilości umiarkowanego wysiłku (27% kobiet) oraz grupy kontrolnej. Wykazano zmniejszenie stężenia triglicerydów i lipoprotein o bardzo małej gęstości we wszystkich grupach. Wzrost stężenia cholesterolu frakcji HDL obserwowano tylko w grupie, która stosowała dużą ilość intensywnego wysiłku. Obserwowane zmiany w lipidogramie były jednak dość małe w porównaniu z włożonym wysiłkiem. Wyników nie analizowano z uwzględnieniem płci.

Podsumowując, udział kobiet w badaniach oceniających wpływ wysiłku i diety na profil lipidowy był dość znaczny (9,5–56%), a niektóre próby dotyczyły tylko kobiet. Udowodniono, że redukcja masy ciała przyczynia się do wzrostu stężenia cholesterolu frakcji HDL i zmniejszenia stężenia triglicerydów. Obniżenie stężenia cholesterolu frakcji LDL odnotowano tylko w przypadku stosowania diety ubogotłuszczowej, która jednak wpływa również na redukcję stężenia cholesterolu frakcji HDL. U kobiet po menopauzie sama dieta może być niewystarczająca, lepsze efekty osiąga się po dołączeniu aktywności fizycznej.

### **Intensywna modyfikacja stylu życia a redukcja ryzyka nadciśnienia tętniczego**

Jak wspomniano, redukcja masy ciała spowodowana wysiłkiem i/lub dietą korzystnie wpływa na zahamowanie rozwoju i leczenie nadciśnienia tętniczego.

W próbie *Hypertension Prevention Trial* (549 mężczyzn, 292 kobiety; wiek 25–49 lat, okres obserwacji 3 lata) badano wpływ różnego rodzaju diet (z ograniczeniem kalorii, z ograniczeniem sodu, z ograniczeniem kalorii i sodu, ograniczeniem sodu i zwiększeniem potasu) na ciśnienie tętnicze [48]. Obniżenie wartości ciśnienia tętniczego stwierdzono we wszystkich grupach, jednak najwyższe było w grupie z ograniczeniem kalorii, gdzie średniej redukcji masy ciała o 3,5 kg towarzyszyło zmniejszenie ciśnienia skurczowego o 2,4 mm Hg, a rozkurczowego o 1,8 mm Hg. Nie podano osobnych wyników dla kobiet.

W randomizowanym badaniu TOHP (*Trials of Hypertension Prevention*), obejmującym 385 mężczyzn i 179 kobiet z rozkurczowym ciśnieniem tętniczym

wynoszącym 80–89 mm Hg w wieku 30–54 lat (18 miesięcy obserwacji) przydzielono do grupy z ograniczeniem liczby kalorii i zwiększonego wysiłku fizycznego lub do grupy kontrolnej [49]. Średnia utrata masy ciała u kobiet w grupie leczonej po 6, 12 i 18 miesiącach wynosiła odpowiednio 3,7 kg; 2,9 kg oraz 1,8 kg i była prawie 2-krotnie mniejsza niż u mężczyzn. Redukcji masy ciała towarzyszyło zmniejszenie wartości ciśnienia tętniczego skurczowego u kobiet o 2 mm Hg i rozkurczowego o 1,1 mm Hg. Również u mężczyzn wartości te były wyższe. Stwierdzono związek pomiędzy liczbą utraconych kilogramów a stopniem obniżenia wartości ciśnienia tętniczego. Dlatego u mężczyzn obniżenie wartości ciśnienia tętniczego było wyraźniejsze, a większa redukcja masy ciała wynikała z wyjściowo większej masy.

W badaniu TAIM (*Trial of Antihypertensive Intervention and Management*) obejmującym 878 osób wykazano, że redukcja masy ciała o co najmniej 4,5 kg daje porównywalny efekt zmniejszenia wartości ciśnienia tętniczego jak przy podawaniu 25 mg chlortalidonu lub 50 mg atenololu dziennie, zaś skojarzenie diety z którymkolwiek z tych leków było jeszcze bardziej korzystne niż stosowanie samego preparatu [50]. Badacze nie oceniali osobno kobiet.

Wpływ samego wysiłku fizycznego na rozwój nadciśnienia tętniczego oceniano w trzech dużych badaniach kohortowych. W badaniu ARIC (*Atherosclerosis Risk In Communities*) [51] (7456 uczestników w wieku 45–64 lat) oraz w badaniu przeprowadzonym przez Haapanena i wsp. [52] (1340 mężczyzn i 1500 kobiet, wiek 35–63 lata) odnotowano korzystny wpływ wysiłku fizycznego na ciśnienie tętnicze tylko u mężczyzn. Jednak w największym badaniu przeprowadzonym przez Hu i wsp. (8302 mężczyźni i 9139 kobiet w wieku 25–64 lat) [53] stwierdzono, że choć w mniejszym stopniu niż mężczyźni, kobiety również odnoszą korzyści z aktywnego trybu życia. Względne ryzyko nadciśnienia tętniczego u kobiet, które zastosowały małą, umiarkowaną lub wysoką aktywność fizyczną, wynosiło odpowiednio 1,0; 0,8 i 0,72, podczas gdy u mężczyzn — 1,0; 0,6 i 0,59.

W trzech metaanalizach randomizowanych badań potwierdzono jednoznacznie pozytywny wpływ wysiłku na redukcję ciśnienia skurczowego zarówno u kobiet, jak i u mężczyzn [54].

### **Intensywna modyfikacja stylu życia a nadwaga i otyłość**

W wielu badaniach udowodniono, że nadwaga (BMI > 25 kg/m<sup>2</sup>) i otyłość (BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>) wiążą się ze zwiększoną częstością występowania takich licznych czynników ryzyka choroby niedokrwiennej serca, jak hipercholesterolemia, nadciśnienie tętnicze

i cukrzyca typu 2. Sama otyłość jest dodatkowo niezależnym czynnikiem ryzyka wystąpienia choroby niedokrwiennej serca. Wydaje się, że jej wpływ na ryzyko wieńcowe jest znacznie większy u kobiet [55].

Podstawowym sposobem przeciwdziałania otyłości jest dieta oraz zwiększona aktywność fizyczna. Redukcja masy ciała zmniejsza ryzyko wieńcowe, pomaga lepiej kontrolować ciśnienie tętnicze i profil lipidowy oraz zmniejsza insulinooporność. Najskuteczniej można zredukować masę ciała, zmniejszając o 500 kcal dzienną liczbę spożywanych kalorii w stosunku do zapotrzebowania energetycznego koniecznego do utrzymania aktualnej masy ciała. Diety ograniczające liczbę spożywanych kalorii bardziej restrykcyjnie nie przynoszą spodziewanego efektu, bowiem uruchamiają nasiloną reakcję organizmu oszczędzania kalorii.

### **Farmakoterapia w prewencji kardiologicznej**

Rekomendacje naukowych towarzystw kardiologicznych są zgodne, że istnieją podstawy stosowania w ramach profilaktyki pierwotnej trzech leków: kwasu acetylosalicylowego, statyn oraz inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE, *angiotensin-converting enzyme*). Ponieważ leki te zazwyczaj przyjmują się przez dłuższy czas, należy uwzględnić istniejące przeciwwskazania i ewentualne działania niepożądane. Częstość ich występowania jest ważnym problemem u pacjentów bez objawów z 5-procentowym ryzykiem zgonu w ciągu 10 lat. Szacuje się, że działania niepożądane wdrożonej terapii stanowią 6,5% wszystkich hospitalizacji w tej grupie. Najczęstszym powodem hospitalizacji były krwawienia po długotrwałym stosowaniu kwasu acetylosalicylowego. Ponieważ co trzeci pacjent nie odnosi korzyści z powodu oporności na kwas acetylosalicylowy, a u kilkunastu procent ujawniają się działania niepożądane, pojawia się wątpliwość dotycząca celowości zaleceń podawania kwasu acetylosalicylowego w profilaktyce pierwotnej. Niemniej jednak, uwzględniając wszystkie argumenty za i przeciw w prewencji pierwotnej, aktualnie Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne zaleca podawanie kwasu acetylosalicylowego w dawce 75 mg/dzień jako w pełni uzasadnione u osób bez objawów z 5-procentowym ryzykiem wystąpienia zgonu w ciągu 10 lat. Natomiast przydatność leku w profilaktyce wtórnej jest niepodważalna. W wytycznych podkreśla się, że o skuteczności profilaktyki pierwotnej decyduje również prawidłowe leczenie nadciśnienia tętniczego, zaburzeń gospodarki lipidowej i węglowodanowej, zaprzestanie palenia tytoniu,

zwiększenie aktywności fizycznej, przestrzeganie diety i redukcja masy ciała.

### Kwas acetylosalicylowy

Jednym z pierwszych leków o udowodnionym, istotnym wpływie na zmniejszenie ryzyka zdarzeń wieńcowych jest kwas acetylosalicylowy (ASA, *acetylosalicylic acid*). W licznych badaniach potwierdzono jego skuteczność zarówno w prewencji pierwotnej, jak i wtórnej.

Do najważniejszych badań oceniających rolę ASA w prewencji pierwotnej należą: BDT (*British Doctors' Trial*, 500 mg ASA) [56], PHS (*Physicians' Health Study*, 325 mg ASA) [57] TPT (*Thrombosis Prevention Trial*) [58], HOT (*Hypertension Optimal Treatment Study*, 75 mg ASA) [59], PPP (*Primary Prevention Project*, 100 mg ASA) [60]. Kobiety uczestniczyły tylko w badaniach HOT (47%) i PPP (57,46%). Analiza wyników badania HOT z uwzględnieniem płci wykazała istotne zmniejszenie ryzyka wystąpienia zawału serca u kobiet i mężczyzn. W badaniu PPP potwierdzono ochronną rolę ASA u mężczyzn, natomiast u kobiet nie wykazano korzystnego wpływu na ryzyko wystąpienia zawału serca. Wyniki te potwierdzono w *Women Health Study* (100 mg ASA co drugi dzień) [61], w którym udokumentowano zmniejszenie ryzyka zawału serca tylko u kobiet po 65. roku życia. W młodszych grupach wiekowych wpływ ASA na ryzyko zawału serca był nieistotny statystycznie. *Women Health Study* dotyczyło głównie kobiet z małym ryzykiem wieńcowym — u ponad 80% pacjentek ryzyko zdarzenia wieńcowego w ciągu 10 lat wynosiło poniżej 5% wg skali ryzyka Framingham. Jednocześnie potwierdzono, że ASA istotnie zwiększa ryzyko udarów krwotocznych u kobiet, zwłaszcza po 65. roku życia.

Analiza przedstawionych wyników badań oceniających przydatność ASA w prewencji pierwotnej u kobiet (HOT, PPP, *Women Health Study*) oraz u mężczyzn (BDT, PHS, TPT, HOT, PPP) pokazuje jednoznacznie, że mężczyźni, w przeciwieństwie do kobiet, odnoszą korzyści dotyczące redukcji zdarzeń wieńcowych, stosując w profilaktyce pierwotnej ASA (redukcja ryzyka ok. 0,7). Z tego powodu decyzja o zastosowaniu ASA w profilaktyce pierwotnej u kobiet powinna być zawsze podejmowana indywidualnie, po szczegółowym przeanalizowaniu profilu ryzyka pacjentki. Dotychczas nie wyjaśniono przyczyny różnego wpływu ASA na ryzyko wieńcowe u kobiet i mężczyzn w prewencji pierwotnej [60, 61].

Pierwsze badania dotyczące roli ASA w profilaktyce wtórnej [62] dotyczyły tylko mężczyzn. Wyniki kolejnych badań, między innymi *Aspirin and*

*Secondary Mortality after Myocardial Infarction* (14% kobiet, 900 mg ASA), sugerowały, że korzyści ze stosowania ASA u kobiet w profilaktyce wtórnej są znacznie mniejsze niż u mężczyzn [63]. W próbie AMIS (*Aspirin Myocardial Infarction Study*, 1 g ASA) wykazano, że całkowita śmiertelność była wyższa w grupie przyjmującej kwas acetylosalicylowy, zaś ryzyko wystąpienia ponownego zawału serca — niższe (różnice nieistotne statystycznie); wyniki te były porównywalne u obu płci [64].

Przełomowym badaniem potwierdzającym skuteczność ASA w prewencji wtórnej było ISIS-2 (*International Study of Infarct Survival*, 160 mg ASA), obejmujące ponad 17 000 pacjentów (w tym 23% kobiet), w którym odnotowano zmniejszenie ryzyka zgonu i ponownego zawału serca w grupie stosującej ASA — dotyczyło to również kobiet [65]. Śmiertelność w grupie pacjentek była nieistotnie statystycznie większa niż u mężczyzn (odpowiednio 13,2% vs. 8,2%). Potwierdzeniem tych wyników jest metaanaliza badań *Antiplatelet Trialists' Collaboration* oceniających skuteczność leków przeciwplateletowych, w której wykazano, że są one tak samo skuteczne u kobiet, jak i u mężczyzn [66]. Redukcja ryzyka złożonego punktu końcowego (zgonu, zawału serca i udaru mózgu) u mężczyzn wynosiła 21,7% i była porównywalna z uzyskaną u kobiet — 18,7%.

Analiza badań oceniających rolę ASA w prewencji wtórnej (ISIS-2, *Antiplatelet Trialists' Collaboration*) jednoznacznie potwierdza przydatność ASA w redukcji zdarzeń wieńcowych w grupie wysokiego ryzyka zarówno u mężczyzn (redukcja ryzyka ok. 0,6), jak i u kobiet (redukcja ryzyka ok. 0,7).

### Statyny

Kolejną grupą leków odgrywającą ważną rolę w prewencji pierwotnej i wtórnej choroby niedokrwiennej serca są statyny. Mimo że kobiety uczestniczyły aż w 20 badaniach dotyczących wpływu leczenia hipolipemizującego na ryzyko wieńcowe, to tylko w 9 przeprowadzono stratyfikację wyników z uwzględnieniem płci.

W licznych badaniach potwierdzono skuteczność statyn w prewencji pierwotnej [67–73] (tab. 4).

Podobnie jak w przypadku kwasu acetylosalicylowego, pierwsze badania dotyczyły tylko mężczyzn LRC-CPPT (*Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial 1984 r.*), WOSCOPS (*West of Scotland Coronary Prevention Study 1995 r.*). Kobiety włączono dopiero do próby AFCAPS/TexCAPS (*Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study*) [69] — stanowiły 15% badanej populacji. Badanie to oceniało wpływ podawania 20–40 mg lowastatyny u osób z prawidłowym lub



Tabela 4. Statyny — profilaktyka pierwotna

Badanie	Rok	Statyna	Liczba pacjentów	Odsetek kobiet	Redukcja ryzyka u kobiet
WOSCOPS	1995	Prawastatyna	6595	0%	–
AFCAPS/TextCAPS	1988	Lowastatyna (20–40 mg)	6605	15%	46%
HPS	2002	Simwastatyna (40 mg)	20 536	25%	19%
CARDS	2004	Atorwastatyna (10 mg)	2838	32%	37%
ALLHALT-LLT	2003	Prawastatyna (40 mg)	10 305	49%	Brak danych
ASCOT-LLA	2003	Atorwastatyna (19 mg)	10 305	19%	Tylko mężczyźni
PROSPER	2002	Prawastatyna (40 mg)	5804	52%	Tylko mężczyźni

umiarkowanie podwyższonym stężeniem cholesterolu na ryzyko wystąpienia złożonego punktu końcowego (zawał serca, niestabilna dławica piersiowa, nagły zgon sercowy). Zaobserwowano, że w grupie leczonej relatywne ryzyko zmniejszyło się o 37%. W grupie kobiet redukcja ryzyka wyniosła aż 46%, ale ze względu na małą liczbę kobiet i łącznie małą liczbę epizodów wieńcowych wśród nich, ta różnica korzyści między płciami nie była istotna statystycznie. Skuteczność leczenia hipolipemizującego w obu grupach była podobna. W kolejnym ważnym badaniu HPS (*Heart Protection Study*) (25% kobiet) wykazano, że stosowanie 40 mg simwastatyny dziennie u pacjentów z podwyższonym ryzykiem wieńcowym zmniejszyło o 19% względne ryzyko wystąpienia poważnego epizodu wieńcowego (zgonu z przyczyn wieńcowych lub zawału serca niezakończony zgonem) u kobiet. Korzyści ze stosowania simwastatyny były porównywalne u kobiet i mężczyzn.

Wyniki badania ALLHAT-LLT (*Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial-Lipid Lowering Treatment*) nie analizowano z uwzględnieniem płci, a redukcja ryzyka wieńcowego w całej grupie nie była istotna statystycznie [71]. W kolejnych badaniach — ASCOT-

-LLA (*Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm*) [72] oraz PROSPER (*Prospective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk*) [73] potwierdzono korzyści ze stosowania statyn tylko u mężczyzn.

W podsumowaniu badań oceniających rolę statyn w profilaktyce pierwotnej zwraca uwagę mały udział kobiet w większości badań oraz niejednoznaczność wniosków. W trzech badaniach [69, 70, 73], w których uczestniczyło 15–32% kobiet, odnotowano porównywalną z mężczyznami skuteczność statyn, redukcja ryzyka wieńcowego u kobiet wynosiła 19–46%. Natomiast w dwóch innych badaniach [71, 72] z udziałem kobiet (19–52%) istotną redukcję zdarzeń wieńcowych potwierdzono tylko u mężczyzn. Jak widać rola statyn w prewencji pierwotnej u kobiet pozostaje wciąż nieustalona.

Bardziej jednoznaczne wnioski można sformułować na podstawie wyników badań dotyczących prewencji wtórnej (tab. 5) [74–81].

W badaniu 4S (*Scandinavian Simvastatin Survival Study*) zaobserwowano 34-procentową redukcję ryzyka względnego ponownego zawału niezakończony zgonem, niestabilnej dławicy piersiowej, leczenia inwazyjnego choroby niedokrwiennej serca (porównywalnie z mężczyznami), ale bez

Tabela 5. Statyny — profilaktyka wtórna

Badanie	Rok	Statyna	Liczba pacjentów	Odsetek kobiet	Redukcja ryzyka u kobiet
4S	1994	Simwastatyna (20–40 mg)	4444	19%	34%
CARE	1996	Prawastatyna (40 mg)	4159	14%	46%
GREACE	2002	Atorwastatyna (10–80 mg)	1600	21%	19%
PROVE-IT	2004	Atorwastatyna (80 mg vs. 40 mg prawastatyna)	4162	22%	16%
TNT	2005	Atorwastatyna (10 mg vs. 80 mg)	10 001	19%	22%
MIRACLE	2001	Atorwastatyna (80 mg)	3086	35%	Brak danych
LIPID	1998	Prawastatyna (40 mg)	9014	17%	Brak korzyści

**Tabela 6.** Inhibitory konwertazy angiotensyny — profilaktyka wtórna

Badanie	Rok	Inhibitory konwertazy angiotensyny	Liczba pacjentów	Odsetek kobiet	Redukcja ryzyka u kobiet
SOLVD I i II	1991, 1992	Enalapril 2,5–20 mg	6797	14%	35%
HOPE	1996	Ramipril	9297	26,7%	23%
EUROPA	1998	Perindopril	13 655	15%	20%

wpływu na całkowitą śmiertelność (redukcja ryzyka zgonu o 42% z powodu choroby niedokrwiennej serca u mężczyzn) [74]. Przyczyną tych rozbieżności była najprawdopodobniej mała liczba zgonów w grupie kobiet. W badaniu CARE (*Cholesterol And Recurrent Events*) zmniejszenie ryzyka względnego złożonego punktu końcowego (zgon z powodu choroby niedokrwiennej serca lub zawał serca niezakończony zgonem) wynosiło aż 46% w grupie kobiet, podczas gdy u mężczyzn — 20% [75]. Różnica ta była istotna statystycznie. W badaniu GREACE (*The GREk Atorvastatin and Coronary-heart-disease Evaluation*) w grupie kobiet stwierdzono istotne zmniejszenie ryzyka wszystkich zdarzeń [76]. Jedynie w próbie LIPID (*Long-term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease*) nie wykazano statystycznie istotnej korzyści z leczenia 40 mg prawastatyny w grupie kobiet [77]. W badaniu MIRACL (*Myocardial Ischaemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering*), z udziałem 35% kobiet, oceniano zmniejszenie ryzyka epizodu choroby niedokrwiennej serca wymagającego hospitalizacji, lecz w analizie wyników nie uwzględniono płci [78].

Kobiety z grupy wysokiego ryzyka mogą również odnosić korzyści z intensywnego leczenia hipolipemizującego. W badaniu PROVE-IT-TIMI-22 (*Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 22*) i TNT (*Treating to New Targets*) stwierdzono podobną, wyższą skuteczność większej dawki (80 mg) atorwastatyny zarówno u kobiet, jak i u mężczyzn [79, 80]. Wynik zależał od stopnia redukcji stężenia cholesterolu. Podobnie w próbie REVERSAL (*Reversal of Atherosclerosis with Aggressive Lipid Lowering*) obserwowano większą redukcję objętości blaszki miażdżycowej w grupie kobiet i mężczyzn stosujących 80 mg atorwastatyny.

Analiza badań oceniających znaczenie statyn w prewencji wtórnej (4S, GREACE, CARE, PROVE-IT, REVERSAL, TNT) w redukcji zdarzeń sercowo-naczyniowych pokazuje, że statyny są jednakowo skuteczne u kobiet i mężczyzn należących do grup wysokiego ryzyka [81].

### Inhibitory enzymu konwertazy angiotensyny

Inhibitory enzymu konwertazy angiotensyny (ACE) to podobnie jak statyny stosunkowo nowa grupa leków o coraz szerszym zastosowaniu w kardiologii. Początkowo traktowano je głównie jako preparaty hipotensyjne, jednak szybko poszerzono ich spektrum wskazań o niewydolność serca oraz profilaktykę choroby niedokrwiennej serca.

Badania oceniające wpływ inhibitorów ACE na ryzyko epizodów wieńcowych prowadzono głównie wśród pacjentów z udokumentowaną chorobą niedokrwinną serca lub obarczonych licznymi czynnikami ryzyka. Jedne z pierwszych ważniejszych doniesień o korzyściach ze stosowania inhibitorów ACE w profilaktyce choroby niedokrwiennej serca pochodzą z analizy danych z badań SOLVD I i SOLVD II (*Study of Left Ventricular Dysfunction Trial*) (tab. 6) [82]. Obejmowały one chorych z frakcją wyrzutową lewej komory poniżej 35%. Wykazano, że stosowanie 2,5–20 mg enalaprilu spowodowało istotną redukcję ryzyka wystąpienia zawału serca lub niestabilnej dławicy. W grupie kobiet ryzyko obniżyło się aż o 35%, a w grupie mężczyzn o 19%. Jednak podobnie jak w innych badaniach, ze względu na małą liczbę kobiet różnica ta nie osiągnęła istotności statystycznej.

Korzystny wpływ inhibitorów ACE na przebieg choroby niedokrwiennej serca potwierdzono w dwóch kolejnych dużych badaniach — HOPE (*Heart Outcomes Prevention Evaluation Study*) [83] oraz EUROPA (*European trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease*) [84]. W badaniu HOPE wykazano 23-procentowe zmniejszenie ryzyka zawału serca, udaru lub zgonu z przyczyn wieńcowych u kobiet stosujących 10 mg ramiprilu. Podobne korzyści odnotowano w badaniu EUROPA u pacjentek przyjmujących 8 mg perindoprilu. W próbach tych wyniki dla obu płci były porównywalne. Jedynie w badaniu ALLHAT (42 448 pacjentów z grupy wysokiego ryzyka wystąpienia choroby niedokrwiennej serca, 47% kobiet) stwierdzono, że w grupie leczonej lizinoprilem zarówno u kobiet, jak i u mężczyzn ryzyko powikłań

wieńcowych było wyższe niż w grupie stosującej diuretyk (różnica nieistotna statystycznie) [85]. Trzeba jednak pamiętać, że wyniki te były powszechnie krytykowane. W ich interpretacji należy uwzględnić fakt, że w grupie leczonej diuretykiem u większego odsetka pacjentów uzyskano zadowalającą kontrolę ciśnienia tętniczego niż w grupie przyjmującej lisinopril, co również wpływało na ryzyko wieńcowe. Jeśli przy gorszej kontroli wartości ciśnienia tętniczego, redukcja ryzyka była porównywalna w obu grupach, to być może przy porównywalnym efekcie hipotensyjnym (większa dawka inhibitorów ACE) korzyści ze stosowania nowszych leków byłyby jednak bardziej widoczne.

Istnieją silne dowody potwierdzające skuteczność podawania inhibitorów ACE u kobiet w ramach profilaktyki wtórnej choroby niedokrwiennej serca (SOLVD, HOPE, EUROPA), natomiast brak danych na skuteczność w profilaktyce pierwotnej (ALLHAT).

Częstym powodem odstawienia inhibitorów ACE są jego działania niepożądane, zwłaszcza kaszel, który częściej występuje u kobiet. Do „zamienników” inhibitorów ACE należą antagoniści receptora angiotensyny. W badaniu LIFE (*Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension*), obejmującym 9139 pacjentów (54% kobiet), wykazano 13-procentową redukcję ryzyka wystąpienia zawału, udaru lub zgonu z przyczyn wieńcowych w grupie przyjmującej losartan w porównaniu z grupą leczoną atenololem [86]. Kobiety odnosiły większe korzyści ze stosowania antagonistów receptora angiotensyny niż mężczyźni.

### **Leki beta-adrenolityczne**

Leki beta-adrenolityczne to obok ASA najstarsza grupa preparatów stosowana w leczeniu choroby niedokrwiennej serca. Większość badań oceniających ich skuteczność powstała w latach 70. i 80., kiedy choroba niedokrwienności serca wydawała się domeną mężczyzn. Nie dziwi więc fakt, że (podobnie jak w pierwszych badaniach z ASA czy statynami) brakuje w nich kobiet, na przykład w badaniu MAPHY (*Primary Prevention With Metoprolol in Patients With Hypertension*) [87]. Lepiej pod tym względem prezentują się badania dotyczące prewencji wtórnej. W metaanalizie przeprowadzonej przez Boissela i wsp. [88] obejmującej 9 prób dotyczących korzyści ze stosowania leków beta-adrenolitycznych w prewencji wtórnej choroby niedokrwiennej serca nie odnotowano istotnych różnic w śmiertelności u kobiet i mężczyzn. Udział kobiet w tych

badaniach wynosił 13–31%. Podobnie w metaanalizie badań oceniających rolę metoprololu (średnio 20% kobiet) wykazano zmniejszenie śmiertelności, głównie z przyczyn wieńcowych, niezależnie od płci [89]. W grupie kobiet obserwowano nieco większą śmiertelność niż w grupie mężczyzn, ale różnica nie była istotnie statystyczna i być może wynikała z faktu, że pacjentki były starsze.

### **Skuteczność leczenia hipotensyjnego a ryzyko wieńcowe**

Nadciśnienie tętnicze to jeden z ważniejszych, modyfikowalnych czynników ryzyka choroby niedokrwiennej serca. W licznych badaniach potwierdzono skuteczność leczenia hipotensyjnego w redukcji ryzyka wieńcowego [90]. Badania dotyczące stosowania inhibitorów ACE i antagonistów receptora angiotensyny omówiono wcześniej.

Efektywność leczenia diuretykami tiazydowymi i lekami beta-adrenolitycznymi u kobiet oceniono w metaanalizie siedmiu randomizowanych badań klinicznych — HDFP (*Hypertension Detection and Follow-up Program*, 10 940 pacjentów, 45% kobiet), MRC35-6 (*Medical Research Council Trial*, 17 354 pacjentów, 48% kobiet), MRC6-74 (*Medical Research Council Trial in older adults*, 4369 pacjentów, 58% kobiet), SHEP (*Systolic Hypertension in the Elderly Program*, 4736 pacjentów, 57% kobiet), STOP (*Swedish Trial in Old Patients with Hypertension*, 1627 pacjentów, 63% kobiet) [91]. Zaobserwowano, że zmniejszenie ryzyka względnego było porównywalne u kobiet i mężczyzn. Ponieważ jednak całkowita redukcja ryzyka zależy od poziomu ryzyka nieleczzonego, które dotyczyło grupy mężczyzn, statystycznie istotne obniżenie ryzyka wykazano u kobiet w zakresie udarów mózgu oraz poważnych epizodów wieńcowych.

### **Podsumowanie**

Wyniki badań, które zmieniły oblicze współczesnej kardiologii w zakresie profilaktyki, wykazały, że terapeutyczna zmiana stylu życia i farmakoterapia u właściwie wybranych osób pozwoli zachować pacjentom na długie lata zdrowe naczynia tętnicze. Niestety stwierdzono, że nie wszystkie próby dotyczyły kobiet, a w części z nich udział pacjentek nie był odpowiednio liczny. Dlatego wnioski dotyczące interwencji u kobiet nie są jednoznaczne. Należy przeprowadzić kolejne randomizowane badania kliniczne z odpowiednio licznym udziałem kobiet.

## Piśmiennictwo

1. Ounpuu S., Negassa A., Yusuf S. INTER-HEART: A global study of risk factors for acute myocardial infarction. *Am. Heart J.* 2001; 141: 711–721.
2. Bosetti C., Negri E., Tavani A., Santoro L., La Vecchia C. Smoking and acute myocardial infarction among women and men: A case control study in Italy. *Prev. Med.* 1999; 29: 343–348.
3. McElduff P., Dobson A., Beaglehole R., Jackson R. Rapid reduction in coronary risk for those who quit cigarette smoking. *Aust. N. Z. J. Public Health* 1998; 22: 787–791.
4. Doll R., Gray R., Hafner B., Peto R. Mortality in relation to smoking: 22 years' observations on female British doctors. *Br. Med. J.* 1980; 280: 967–971.
5. Thun M.J., Day-Lally C., Myers D.G. Trends in tobacco smoking and mortality from cigarette use in Cancer Prevention Studies I (1959–1965) and II (1982–1988). W National Cancer Insitute. Changes in cigarette-related disease risks and their implication for prevention and control, Smoking and Tobacco Control Monograph, National Cancer Insitute 1977: 305–382.
6. Al-Delaimy W.K., Manson J.E., Solomon C.G. i wsp. Smoking and risk of coronary heart disease among women with type 2 diabetes mellitus. *Arch. Intern. Med.* 2002; 162: 273–279.
7. Willett W.C., Hennekens C.H., Bain C., Rosner B., Speizer F.E. Cigarette smoking and non-fatal myocardial infarction in women. *Am. J. Epidemiol.* 1981; 113: 575–582.
8. Rosenberg L., Kaufman D.W., Helmrich S.P., Miller D.R., Stolley P.D., Shapiro S. Myocardial infarction and cigarette smoking in women younger than 50 years of age. *JAMA* 1985; 253: 2965–2969.
9. Rosenberg L., Palmer J.R., Shapiro S. Decline in the risk of myocardial infarction among women who stop smoking. *N. Engl. J. Med.* 1990; 322: 213–217.
10. Dobson A.J., Alexander H.M., Heller R.F., Lloyd D.M. How soon after quitting smoking does risk of heart attack decline. *J. Clin. Epidemiol.* 1991; 44: 1247–1253.
11. Negri E., La Vecchia C., D'Avanzo B., Nobili A., La Malfa R.G. Acute myocardial infarction: association with time since stopping smoking in Italy. GISSI-EFRIM Investigators. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto. *Epidemiologia dei Fattori di Rischio dell'Infarto Miocardico. J. Epidemiol. Comm. Health* 1994; 48: 129–133.
12. Apacible M.A.F., Martin K., Froelicher E.S. Other risk interventions: smoking. W: Wegener N.K., Collins P. (red.) Women and heart disease. Wyd. 2. Taylor and Francis, Philadelphia 2005: 65–76.
13. Hambrecht R., Niebauer J., Marburger C. i wsp. Various intensities of leisure time physical activity in patients with coronary artery disease: effects on cardiorespiratory fitness and progression of coronary atherosclerotic lesions. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1993; 22: 468–477.
14. Paffenbarger R.S. Jr., Hyde R.T., Wing A.L., Lee I.M., Jung D.L., Kampert J.B. The association of changes in physical-activity level and other lifestyle characteristics with mortality among men. *N. Engl. J. Med.* 1993; 328: 538–545.
15. Manson J.E., Greenland P., LaCroix A.Z. i wsp. Walking compared with vigorous exercise for the prevention of cardiovascular events in women. *N. Engl. J. Med.* 2002; 347: 716–725.
16. Manson J.E., Hu F.B., Rich-Edwards J.W. i wsp. A prospective study of walking as compared with vigorous exercise in the prevention of coronary heart disease in women. *N. Engl. J. Med.* 1999; 341: 650–658.
17. Lee I.M., Rexrode K.M., Cook N.R., Manson J.E., Buring J.E. Physical activity and coronary heart disease in women: is "no pain, no gain" passe? *JAMA* 2001; 285: 1447–1454.
18. Gregg E.W., Cauley J.A., Stone K. i wsp. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. Relationship of changes in physical activity and mortality among older women. *JAMA* 2003; 289: 2379–2386.
19. Tanasescu M., Leitzmann M.F., Rimm E.B., Willett W.C., Stampfer M.J., Hu F.B. Exercise type and intensity in relation to coronary heart disease in men. *JAMA* 2002; 288: 1994–2000.
20. Hakim A.A., Curb J.D., Petrovitch H. i wsp. Effects of walking on coronary heart disease in elderly men: the Honolulu Heart Program. *Circulation* 1999; 100: 9–13.
21. Dayton S., Pearce M.L., Hashimoto S., Fakler L.J., Hiscock E., Dixon W.J. A controlled clinical trial of a diet high in unsaturated fat in preventing complications of atherosclerosis. *Circulation* 1969; 40 (supl. II): II1–II63.
22. Turpeinen O., Karvonen M.J., Pekkarinen M., Miettinen M., Elosuo R., Paavilainen E. Dietary prevention of coronary heart disease: the Finnish Mental Hospital Study. *Int. J. Epidemiol.* 1979; 8: 99–118.
23. Leren P. The Oslo diet-heart study. Eleven-year report. *Circulation* 1970; 42: 935–942.
24. Research Committee: Controlled trial of soya-bean oil in myocardial infarction. *Lancet* 1968; 2 (7570): 693–699.
25. Burr M.L., Fehily A.M., Gilbert J.F. i wsp. Effects of changes in fat, fish, and fibre intakes on death and myocardial reinfarction: Diet And Reinfarction Trial (DART). *Lancet* 1989; 2 (8666): 757–761.

26. de Lorgeril M., Renaud S., Mamelle N. i wsp. Mediterranean alpha-linolenic acid-rich diet in secondary prevention of coronary heart disease. *Lancet* 1994; 343: 1454–1459.
27. GISSI-Prenenzione Investigators: Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico. *Lancet* 1999; 354: 447–455.
28. Ornish D., Brown S.E., Scherwitz L.W. i wsp. Can lifestyle changes reverse coronary heart disease? The Lifestyle Heart Trial. *Lancet* 1990; 336: 129–133.
29. Singh R.B., Rastogi S.S., Verma R. i wsp. Randomised controlled trial of cardioprotective diet in patients with recent acute myocardial infarction: results of one year follow up. *BMJ* 1992; 304: 1015–1019.
30. Watts G.F., Lewis B., Brunt J.N. i wsp. Effects on coronary artery disease of lipid-lowering diet, or diet plus cholestyramine, in the St Thomas' Atherosclerosis Regression Study (STARS) *Lancet* 1992; 339: 563–569.
31. Hu F.B., Sigal R.J., Rich-Edwards J.W. i wsp. Walking compared with vigorous physical activity and risk of type 2 diabetes in women: a prospective study. *JAMA* 1999; 282: 1433–1439.
32. Kriska A.M., Saremi A., Hanson R.L. i wsp. Physical activity, obesity, and the incidence of type 2 diabetes in a high-risk population. *Am. J. Epidemiol.* 2003; 158: 669–675.
33. Mayer-Davis E.J., D'Agostino R. Jr., Karter A.J. i wsp. Intensity and amount of physical activity in relation to insulin sensitivity: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *JAMA* 1998; 279: 669–674.
34. Pan X.R., Li G.W., Hu Y.H. i wsp. Effects of diet and exercise in preventing NIDDM in people with impaired glucose tolerance. The Da Qing IGT and Diabetes Study. *Diabetes Care* 1997; 20: 537–544.
35. Tuomilehto J., Lindstrom J., Eriksson J.G. i wsp. Finnish Diabetes Prevention Study Group. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N. Engl. J. Med.* 2001; 344: 1343–1350.
36. Knowler W.C., Barrett-Connor E., Fowler S.E. i wsp. Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N. Engl. J. Med.* 2002; 346: 393–403.
37. Huttenene J.K., Lansimies E., Voutilainen E. i wsp. Effect of moderate physical exercise on serum lipoproteins: A controlled clinical trial with special reference to serum high-density lipoproteins. *Circulation* 1979; 60: 1220–1229.
38. Wood P.D., Haskell W.L., Blair S.N. i wsp. Increased exercise level and plasma lipoprotein concentrations: a one-year, randomized, controlled study in sedentary, middle-aged men. *Metabolism* 1983; 32: 31–39.
39. Wood P.D., Stefanick M.L., Dreon D.M. i wsp. Changes in plasma lipids and lipoproteins in overweight men during weight loss through dieting as compared with exercise. *N. Engl. J. Med.* 1988; 319: 1173–1179.
40. Wood P.D., Stefanick M.L., Williams P.T., Haskell W.L. The effects on plasma lipoproteins of a prudent weight-reducing diet, with or without exercise, in overweight men and women. *N. Engl. J. Med.* 1991; 325: 461–466.
41. King A.C., Haskell W.L., Taylor C.B., Kraemer H.C., DeBusk R.F. Group- vs. home-based exercise training in healthy older men and women. A community-based clinical trial. *JAMA* 1991; 266: 1535–1542.
42. Svendsen O.L., Hassager C., Christiansen C. Effect of an energy-restrictive diet, with or without exercise, on lean tissue mass, resting metabolic rate, cardiovascular risk factors, and bone in overweight postmenopausal women. *Am. J. Med.* 1993; 95: 131–140.
43. Boyden T.W., Pamenter R.W., Going S.B. i wsp. Resistance exercise training is associated with decreases in serum low density lipoprotein cholesterol levels in premenopausal women. *Arch. Intern. Med.* 1993; 153: 97–100.
44. Stefanick M.L., Mackey S., Sheehan M., Ellsworth N., Haskell W.L., Wood P.D. Effects of diet and exercise in men and postmenopausal women with low levels of HDL cholesterol and high levels of LDL cholesterol. *N. Engl. J. Med.* 1998; 339: 12–20.
45. McCarron D.A., Oparil S., Chait A. i wsp. Nutritional management of cardiovascular risk factors. A randomized clinical trial. *Arch. Intern. Med.* 1997; 157: 169–177.
46. Singh R.B., Rastogi S.S., Ghosh S., Niaz M.A., Singh N.K. The diet and moderate exercise trial (DAMET): results after 24 weeks. *Acta Cardiol.* 1992; 47: 543–557.
47. Kraus W.E., Houmard J.A., Duscha B.D. i wsp. Effects of the amount and intensity of exercise on plasma lipoproteins. *N. Engl. J. Med.* 2002; 347: 1483–1492.
48. The Hypertension Prevention Trial: three-year effects of dietary changes on blood pressure. Hypertension Prevention Trial Research Group. *Arch. Intern. Med.* 1990; 150: 153–162.
49. Stevens V.J., Corriggan S.A., Obarzanek E. i wsp. Weight loss intervention in phase 1 of the Trials of Hypertension Prevention. The TOHP Collaborative Research Group. *Arch. Intern. Med.* 1993; 153: 849–858.
50. Wassertheil-Smoller S., Blaufox M.D., Oberman A.S., Langford H.G., Davis B.R., Wylie-Rosett J. The Trial

- of Antihypertensive Interventions and Management (TAIM) study. Adequate weight loss, alone and combined with drug therapy in the treatment of mild hypertension. *Arch. Intern. Med.* 1992; 152: 131–136.
51. Pereira M.A., Folsom A.R., McGovern P.G. i wsp. Physical activity and incident hypertension in black and white adults: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Prev. Med.* 1999; 28: 304–312.
  52. Haapanen N., Miilunpalo S., Vuori I., Oja P., Pasanen M. Association of leisure time physical activity with the risk of coronary heart disease, hypertension and diabetes in middle-aged men and women. *Int. J. Epidemiol.* 1997; 26: 739–747.
  53. Hu G., Barengo N.C., Tuomilehto J., Lakka T.A., Nissinen A., Jousilahti P. Relationship of physical activity and body mass index to the risk of hypertension: a prospective study in Finland. *Hypertension* 2004; 43: 25–30.
  54. Bassuk S.S., Manson J.E. Other risk interventions: exercise. W: Wegener N.K., Collins P. (red.). *Women and heart disease*. Wyd. 2. Taylor and Francis, Philadelphia 2005: 91–108.
  55. Must A., Spadano J., Coakley E.H., Field A.E., Colditz G., Dietz W.H. The disease burden associated with overweight and obesity. *JAMA* 1999; 282: 1523–1539.
  56. Peto R., Gray R., Collins R. i wsp. Randomised trial of prophylactic daily aspirin in British male doctors. *Br. Med. J. (Clin. Res. Ed.)* 1988; 296: 313–316.
  57. Final report on the aspirin component of the ongoing Physicians' Health Study. Steering Committee of the Physicians' Health Study Research Group. *N. Engl. J. Med.* 1989; 321: 129–135.
  58. Thrombosis prevention trial: randomised trial of low-intensity oral anticoagulation with warfarin and low-dose aspirin in the primary prevention of ischaemic heart disease in men at increased risk. The Medical Research Council's General Practice Research Framework. *Lancet* 1998; 351: 233–241.
  59. Hansson L., Zanchetti A., Carruthers S.G. i wsp. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. HOT Study Group. *Lancet* 1998; 351: 1755–1762.
  60. de Gaetano G.; Collaborative Group of the Primary Prevention Project. Low-dose aspirin and vitamin E in people at cardiovascular risk: a randomized trial in general practice. Collaborative Group. *Lancet* 2001; 357 (9250): 89–95 (Errata: *Lancet* 2001; 357: 1134).
  61. Ridker P.M., Cook N.R., Lee I.M. i wsp. A randomized trial of low-dose aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease in women. *N. Engl. J. Med.* 2005; 352: 1293–1304.
  62. Elwood P.C., Cochrane A.L., Burr M.L. i wsp. A randomized controlled trial of acetyl salicylic acid in the secondary prevention of mortality from myocardial infarction. *Br. Med. J.* 1974; 1 (5905): 436–440.
  63. Elwood P.C., Sweetnam P.M. Aspirin and secondary mortality after myocardial infarction. *Lancet* 1979; 2 (8156–8157): 1313–1315.
  64. The aspirin myocardial infarction study: final results. The Aspirin Myocardial Infarction Study research group. *Circulation* 1980; 62 (6 część 2): V79–V84.
  65. Baigent C., Collins R., Appleby P., Parish S., Sleight P., Peto R. ISIS-2: 10 year survival among patients with suspected acute myocardial infarction in randomised comparison of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither. The ISIS-2 Collaborative Group. *BMJ* 1998; 316: 1337–1343.
  66. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy-I: Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. Antiplatelet Trialists' Collaboration. *BMJ* 1994; 308: 81–106 (Errata: *BMJ* 1994; 308: 1540).
  67. The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial results. I. Reduction in incidence of coronary heart disease. *JAMA* 1984; 251: 351–364.
  68. Shepherd J., Cobbe S.M., Ford I. i wsp. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. *N. Engl. J. Med.* 1995; 333: 1301–1307.
  69. Downs J.R., Clearfield M., Weis S. i wsp. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS. Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study. *JAMA* 1998; 279: 1615–1622.
  70. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 7–22.
  71. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. Major outcomes in moderately hypercholesterolemic, hypertensive patients randomized to pravastatin vs. usual care: ALLHAT-LLT. *JAMA* 2002; 288: 2998–3007.
  72. Sever P.S., Dahlof B., Poulter N.R. i wsp.; ASCOT investigators. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA):

- a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 1149–1158.
73. Shepherd J., Blauw G.J., Murphy M.B. i wsp.; PROSPER study group. PROspective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 1623–1630.
  74. Miettinen T.A., Pyorala K., Olsson A.G. i wsp. Cholesterol-lowering therapy in women and elderly patients with myocardial infarction or angina pectoris: findings from the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Circulation* 1997; 96: 4211–4218.
  75. Lewis S.J., Sacks F.M., Mitchell J.S. i wsp. Effect of pravastatin on cardiovascular events in women after myocardial infarction: the cholesterol and recurrent events (CARE) trial. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1998; 32: 140–146.
  76. Athyros V.G., Papageorgiou A.A., Mercouris B.R. i wsp. Treatment with atorvastatin to the National Cholesterol Educational Program goal versus "usual" care in secondary coronary heart disease prevention. The GREek Atorvastatin and Coronary-heart-disease Evaluation (GREACE) study. *Curr. Med. Res. Opin.* 2002; 18: 220–228.
  77. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. *N. Engl. J. Med.* 1998; 339: 1349–1357.
  78. Waters D.D., Schwartz G.G., Olsson A.G. i wsp.; MIRACL Study Investigators. Effects of atorvastatin on stroke in patients with unstable angina or non-Q-wave myocardial infarction: a Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering (MIRACL) substudy. *Circulation* 2002; 106: 1690–1695.
  79. Cannon C.P., Braunwald E., McCabe C.H. i wsp. Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 Investigators. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N. Engl. J. Med.* 2004; 350: 1495–504 (Errata: *N. Engl. J. Med.* 2006; 354: 778).
  80. LaRosa J.C., Grundy S.M., Waters D.D. i wsp. Treating to New Targets (TNT) Investigators. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N. Engl. J. Med.* 2005; 352: 1425–1435.
  81. Nissen S.E., Tuzcu E.M., Schoenhagen P. i wsp.; REVERSAL Investigators. Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291: 1071–1080.
  82. Yusuf S., Pepine C.J., Garces C. i wsp. Effect of enalapril on myocardial infarction and unstable angina in patients with low ejection fractions. *Lancet* 1992; 340: 1173–1178.
  83. Yusuf S., Sleight P., Pogue J., Bosch J., Davies R., Dagenais G. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N. Engl. J. Med.* 2000; 342: 145–153 (Errata: 2000; 342: 1376; *N. Engl. J. Med.* 2000; 342: 748).
  84. Fox K.M.; EUROpean trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease Investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet* 2003; 362: 782–788.
  85. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs. diuretic: ALLHAT. *JAMA* 2002; 288: 2981–2997.
  86. Dahlof B., Devereux R.B., Kjeldsen S.E. i wsp.; LIFE Study Group. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359: 995–1003.
  87. Wikstrand J., Warnold I., Olsson G., Tuomilehto J., Elmfeldt D., Berglund G. Primary prevention with metoprolol in patients with hypertension. Mortality results from the MAPHY study. *JAMA* 1988; 259: 1976–1982.
  88. The Beta-Blocker Pooling Project (BBPP): subgroup findings from randomized trials in post infarction patients. The Beta-Blocker Pooling Project Research Group. *Eur. Heart J.* 1988; 9: 8–16.
  89. Olsson G., Wikstrand J., Warnold I. i wsp. Metoprolol-induced reduction in postinfarction mortality: pooled results from five double-blind randomized trials. *Eur. Heart J.* 1992; 13: 28–32.
  90. Whelton P.K., He J. Blood pressure reduction. W: Manson J.E., Buring J.E., Ridker P.M., Michael Gaziano J. (red.) *Clinical Trials in Heart Disease. A companion to Braunwald's Heart Disease.* Wyd. 2. Elsevier Saunders, Philadelphia 2004: 282–296.
  91. Gueyffier F., Boutitie F., Boissel J.P. i wsp. Effect of antihypertensive drug treatment on cardiovascular outcomes in women and men. A meta-analysis of individual patient data from randomized, controlled trials. The INDANA Investigators. *Ann. Intern. Med.* 1997; 126: 761–767.