

Postmenopausal hypertonia

Székács Béla

A normális ciklusú nők vérnyomása szignifikánsan alacsonyabb, mint a hasonló korú férfiaké. Az ötödik életévtizedtől a nők vérnyomása fokozatosan eléri, sőt, meg is haladja a férfiak vérnyomásátlagát. Nők körében a hypertonia sokkal gyakoribb a menopausa és a postmenopausa időszakában, mint praemenopausában, és ezt csak részben magyarázza az életkor előrehaladása. A női hormonok termelődésének csökkenésével-kiesésével kialakuló vérnyomás-emelkedés patomechanizmusa összetett. Az életmódváltozás, a testsúlynövekedés, a csökkenő rendszeres fizikai terhelés, a szimpatikus aktivitás és a renin-angiotenzin rendszer fokozott érvényesülése változó szerepet játszik a folyamatban. A korábbi eredményekkel szemben mára bizonyosodott, hogy nőihormon-pótló kezelés hypertoniásokban nem fokozza, hanem kismértékben inkább csökkenti a vérnyomást. A magasvérnyomás-betegség tehát nem kontraindikációja a nőihormon-kezelésnek, ha azt kellő orvosi gondossággal, a súlyos osteoporosis leküzdésére, a WHI és HERS tanulmányok eredményeinek ismeretében, megfelelő időkorlátokkal alkalmazzák.

A postmenopausal hypertoniás betegek kezelésében nincsenek olyan szempontok, amelyek miatt egyes antihypertenzív gyógyszerek kifejezett előnyeit hangsúlyoznunk kellene. Mindamelllett a kezelőorvosnak egyedi döntései meghozatalában segíthetnek azok a klinikai és kísérletes tapasztalatok, amelyek arra utalnak, hogy a menopausal-postmenopausal hypertoniában a praemenopausához képest nagyobb szimpatikus aktivitás, továbbá a keringő és érfali renin-angiotenzin rendszer befolyása, valamint gyakoribb a sóbeviteltől függő vérnyomásváltozás. Az Európai Hypertonia Társaság és az Európai Kardiológiai Társaság 2003. évi, rugalmasabb terápiás ajánlásai jobban támogatják az ezekből az eredményekből levonható terápiás következtetések érvényesítését, mint a Joint National Committee 7. ajánlása.

**menopausa, hypertonia, patomechanizmus,
hormonpótlás,
antihypertenzív terápia**

POSTMENOPAUSAL HYPERTENSION

Women with normal cycles on the average have lower blood pressure than age matched men. From the fifth decade of life increasing average blood pressure values of females reach or even exceed the levels of males. The frequency of hypertension among women in menopause and postmenopause is 3-4 times greater than in premenopause. This great difference can not be explained by the age dependent increase in blood pressure. There are several pathological components in the background of the elevation of blood pressure following the reduction and failure of female sex hormone production. Among these components are lifestyle changes, reduced physical activity, growing body weight, increased sympathetic activity, higher RAS (renin-angiotensin system) influence and increased salt dependence of blood pressure seem to be the dominant factors. Contrary to earlier suggestions recent clinical findings have proved that estrogen or combined hormone replacement therapy did not increase but rather slightly reduced the blood pressure in menopausal and postmenopausal hypertensive women. Therefore, hypertension itself should not be the contraindication against carefully managed hormone replacement therapy. The therapy is frequently used for preventing severe osteoporosis in spite of the disappointing cardiovascular results of the WHI and HERS trials. In the Joint National Committee 7 there are no special recommendations which would strictly prefer one or another antihypertensive agents in the pharmacological treatment of postmenopausal hypertension. However doctors are assisted in their individual therapeutical decisions by certain clinical and experimental findings which refer to higher sympathetic activity, enhanced RAS influence and increased salt dependency in the pathomechanism of postmenopausal hypertension.

**menopause, hypertension, pathomechanism,
hormone replacement therapy,
antihypertensive treatment**

dr. Székács Béla (levelezési cím/correspondence): Semmelweis Egyetem,
Általános Orvostudományi Kar, II. Sz. Belgyógyászati Klinika/Semmelweis University,
Faculty of Medicine, 1st Department of Internal Medicine;
H-1088 Budapest, Szentkirályi u. 46. E-mail: sb@bel2.sote.hu

Érkezett: 2003. szeptember 3. Elfogadva: 2004. február 2.

A postmenopausalis hypertonia epidemiológiai és közvetlen klinikai kihívásai három kérdés köré csoportosíthatók:

1. Hogyan alakul a nők átlagos vérnyomása a normális ciklus megszűntével, és ezt milyen élettani-körélettani tényezők határozzák meg?
2. Hogyan befolyásolja a menopausában alkalmazott női hormon-pótlás a normális és a magas vérnyomást; kontraindikált-e ez a kezelés hypertoniában?
3. Melyek az optimális támadáspontok a postmenopausalis hypertonia kezelésében?

A menopausalis vérnyomás-emelkedés jellemzői és mechanizmusa

Epidemiológiai adatok és következtetések

A szisztolés vérnyomás mind nőknél, mind férfiaknál körülbelül a nyolcadik évtizedig folyamatosan emelkedik, míg a diasztolés vérnyomás életkorfüggő növekedése csak körülbelül az ötvenedik évig tart. A negyedik évtizedig a nők szisztolés és diasztolés átlagos vérnyomása alacsonyabb a férfiakénál, és ez a különbség már a serdülőkortól megjelenik (1. ábra). Ötvenéves kortól ez az arány módosul, a 60. év után a női populáció vérnyomásátlaga jelentősen emelkedik (1–4) és eléri vagy meg is haladja a férfiakét (1, 4). *Staessen* és munkatársai tanulmánya a hypertonia gyakoriságának négyszere

res növekedését igazolta postmenopausában a praemenopausához képest (2).

Epidemiológiai megfigyelések azt sugallják, hogy a petefészek működésének elégtelensége, a menopausa beköszönte hozzájárul a nők életkorfüggő vérnyomás-emelkedéséhez. Ennek mértékét jól szemléltetik *Staessen* munkacsoportjának eredményei (2. a., b. ábra). Alátámasztani látszik ezt a következtetést az a már régen igazolt jelenség is, hogy a vérnyomás a menstruációs ciklus során a hormonszintek változásával párhuzamosan kismértékben módosul (5). Azoknak a betegeknek a nyomon követéséből, akiknél fiatalkorban kényszerű ovariectomia történt, kiderült, hogy önmagában a női nemi hormon hiánya nem vérnyomás-emelő tényező, szemben a here eltávolítása után mindig észlelhető pár Hgmm-es vérnyomáscsökkenéssel (6).

Néhány longitudinális tanulmány alapján maradtak ugyan napjainkra is ellentmondások a tekintetben, hogy menopausában a hormonhiány és a következményesen módosuló neurohumorális szabályozás képes-e jelentősen fokozni az életkorfüggő vérnyomás-emelkedést, a mára rendelkezésre álló epidemiológiai és klinikai eredmények egybevetése alapján az igen válasz megalapozottnak látszik (1–4).

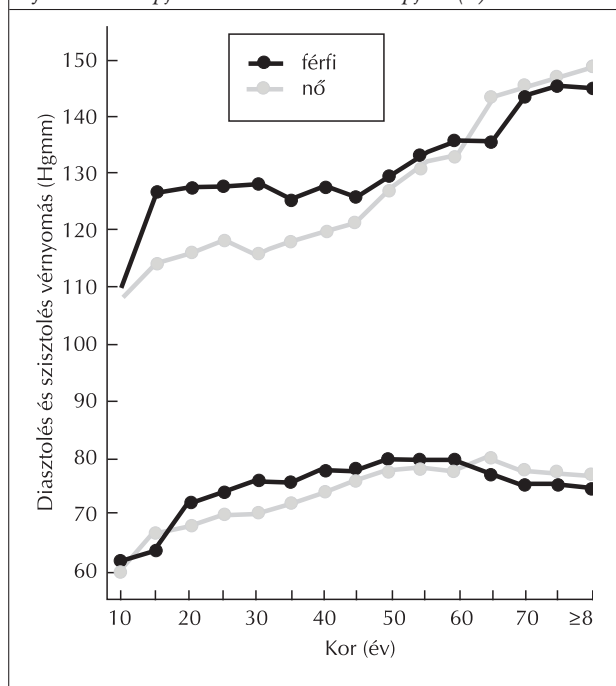
A menopausa, a hormonszint és a vérnyomás összefüggésének megítélését zavaró tényezők

Menopausában nehéz egyértelmű következtetéseket levonni a nemihormon-termelés szintje és a vérnyomás alakulásának, a hypertonia gyakoriságának közvetlen összefüggéséről, mivel sok a zavaró tényező. Epidemiológiailag bizonyítottan látszik, hogy a hypertonia incidenciája megnő postmenopausában (2, 3, 7). Ugyanakkor a kérdéskör bonyolultságát mutatja, hogy a nők szervezetében az életkor előrehaladása és a petefészek ösztrogén-progeszteron termelésének kiiktatódása a hemodinamikát és a vérnyomást jelentősen befolyásoló élettani változásokat von maga után. Az életkor előrehaladásával párhuzamos szív- és érrendszeri változások mellett módosulnak olyan tényezők is, mint a testtömeg, a szociális-gazdasági helyzet, a dohányzás stb. Megváltozik a pszichoszociális feltételrendszer, csökken a fizikai aktivitás, a test zsírtömege növekszik, módosul a táplálkozás és a sóbevitel. Mindezek a változások a hypertoniához vezető hosszú távú cardiovascularis szerkezeti alkalmazkodásokat segítenek elő, és fokozatos szerkezeti „upward resettinget” serkentenek a szívben, az erekben, valamint a barosztatikus mechanizmusokban (8, 9). Nőknél 40–60 éves életkor között a testsúlynövekedés, illetve a zsírfelhalmozódás meghaladja a férfiakét (10, 11), ami a cardiovascularis hatások mellett csökkent fizikai aktivitást is eredményez. *Beresteijn* és munkatársai adatai szerint csak azoknál a nőknél alakul ki számottevő vérnyomás-növekedés a menopausa során, akiknek a testtömege is fokozódik (12).

A postmenopausalis hypertonia tanulmányozásával

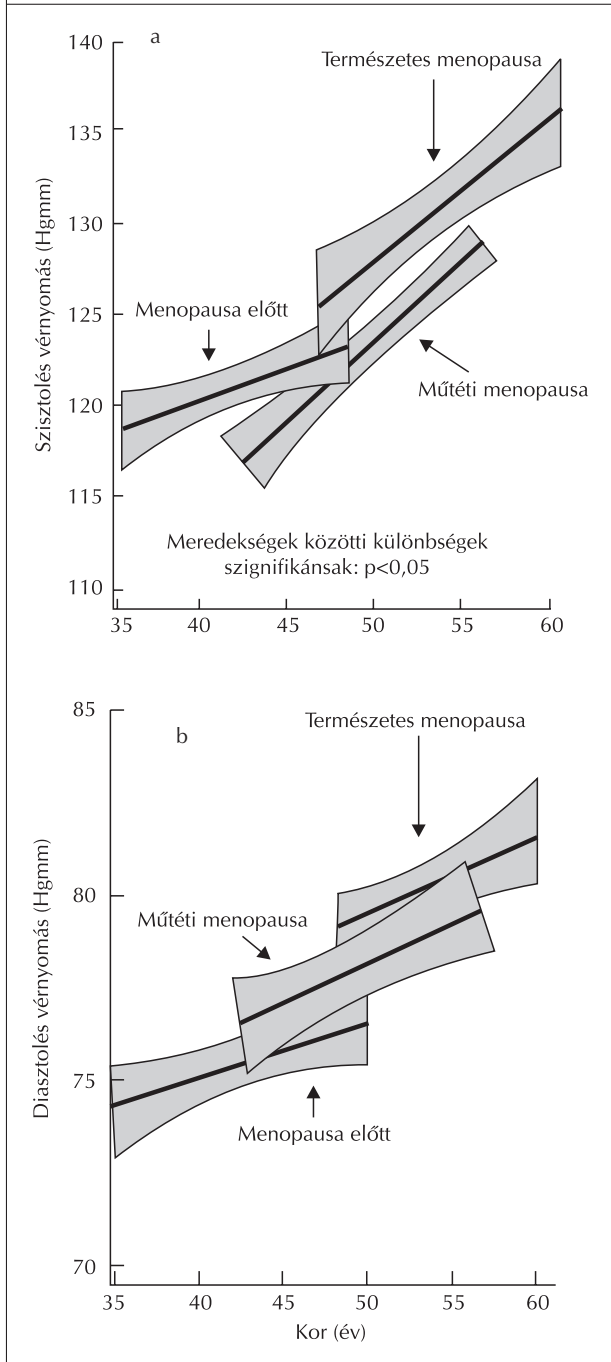
1. ÁBRA

A vérnyomás változása az életkor előrehaladtával. 2044 férfi és 2158 nő két alkalommal, otthonukban mért szisztolés és diasztolés vérnyomásának átlaga életkoruk szerint ábrázolva, öt belga kerületben történt felmérés alapján. *Staessen* adatai alapján (3)



2. ÁBRA

A szisztolés (a) és diasztolés (b) vérnyomás összefüggése az életkor alakulásával. 278 praemenopausális, 120 természetes menopausális és 64, sebészi beavatkozás következtében menopausába került nő vizsgálati adatai alapján. A testtömegindexre, pulzusfrekvenciára való kiigazítás után postmenopausában a szisztolés vérnyomás életkorfüggő emelkedése 0,5 Hgmm-rel meredekebb, míg a diasztolés nyomás azonos meredekségű volt, de postmenopausában 2,3 Hgmm eltolódást mutatott felfelé. Staessen nyomán (2)



kapcsolatban Timio és munkatársai, valamint mások (13, 14) is arra figyelmeztetnek, hogy a városiasodott-iparosodott társadalmakban a környezeti, pszichoszociális tényezők jelentős befolyásoló-zavaró hatásai is számolnunk kell. Ezt a következtetést hipertónia

szempontjából összevethető genetikai hátterű, de életfeltételeikben, a mindennapi stressz szempontjából alapvetően eltérő csoportok (szerzetes nővérek vs. női kontrollpopuláció) prae- és postmenopausális vizsgálata alapján vonták le.

A postmenopausális vérnyomás-emelkedésben szerepet játszó regulációs mechanizmusok

Az érfali rugalmasság csökkenése

Staessen munkatársaival 1998-ban elvégezte a menopausa és a vérnyomás összefüggéséről addig publikált kutatási eredmények kritikai áttekintését. Következtetésük szerint a kísérleti és epidemiológiai adatok bizonyítják, hogy az ösztrogénhiány olyan endothelialis és érfali morfológiai változásokat, funkciózavarokat idéz elő, amelyek fokozzák a szisztolés vérnyomás életkorfüggő növekedését, elsősorban a nagy verőerek compliance-csökkenésének eredményeként. Ezt a következtetést multicentrikus klinikai tanulmánnyal céltotán is igazolták (15). A nagy- és közeperekben a menopausában felgyorsuló atherosclerosis is a szélkázánfunkció csökkenése révén emeli a szisztolés vérnyomást. Witteman és munkatársai (16) 1989-ben, az úgynevezett Deutch studyban a hasi aorta atherosclerosisának gyakoriságát vizsgálták: természetes menopausában 3,4-szeres, a petefészek műtéti eltávolítása következtében kialakult menopausában pedig 5,5-szeres fokozódást igazoltak a praemenopausához képest. A postmenopausális, inkább szisztolés vérnyomás-emelkedés kiváltásában a közép- és nagyerek változásainak szerepe alapvető. Normotoniás és angiotenzin II-vel hypertóniássá tett állatokon végzett saját kísérleteink arra a felismerésre vezettek, hogy az érfali rugalmasság ösztrogénhiány miatti csökkenése a kiserek biomechanikáját is jellemzi, és e következménnyel a szisztémás hemodinamikai módosulások hátterében ugyancsak számolnunk kell (17, 18).

Hemodinamikai módosulások

Egyes kutatási eredmények arra hívták fel a figyelmet, hogy postmenopausában nemcsak az érfali rugalmasság csökkenéséről és – inkább szisztolés – vérnyomás-emelkedésről van szó, hanem – részben az érfali változások következményeként is – a keringésben jóval összetettebb hemodinamikai módosulás is kialakul. Messerli és munkatársai 1987-ben (19) enyhe esszenciális hypertóniában szenvedő 100 nőben és 100 férfiban vizsgálták a hemodinamikai szabályozást jellemző paramétereiket, összehasonlítva a 45 évesnél fiatalabbak és idősebbek eredményeit. A 45 év alatti, enyhe hypertóniában szenvedő nőknél adott vérnyomásszinten a férfiakénál magasabb volt a szívindex, rövidebb a bal kamrai kiáramlási idő, mérsékeltén magasabb a pulzusnyomás, a teljes perifériás érellenállás viszont alacsonyabb volt. A teljes vérvolumen és a vörösvérsejttömeg valamelyest kisebb-

nek bizonyult nőkben, mint férfiakban, a szimpatoadrenerg regulációt jellemző hormonok és a plazma-renin-aktivitás nem mutattak különbséget. A szimpatoadrenerg reaktivitást is provokáló izometrikus izomfeszítés során viszont nagyobb vérnyomás-emelkedés mutatkozott férfiakban. A 45 évesnél fiatalabb vizsgáltak körében nagyobb volt az átlagosnál a nemi különbség a perctérfogat és a perifériás érellenállás mértékében, ugyanakkor ezek a nemi különbségek eltűntek a 45 évesnél idősebbek hemodinamikai jellemzőinek összehasonlításakor. A szerzők kézenfekvő következtetése volt, hogy a praemenopausalis nők hemodinamikailag „fiatalabbak”, mint a párhuzamos férfi korcsoport tagjai. Menopausa során viszont a nők elvesztik ezt a megkülönböztető hemodinamikai jellegzetességüket.

A szisztolés nyomás növekedését elsősorban meghatározó tényezőkön – azaz a nagy- és középerek, valamint nem elhanyagolhatóan az ennél kisebb erek rugalmatlanságán – túl tehát fontos szerepet játszik az *életkort meghaladóan módosuló hemodinamika* is. Kisebb gyakorisággal, a diasztolés vérnyomás-emelkedést is mutató postmenopausalis betegek esetében a *kisértónus fokozódása* is fontos kóroki szerepet játszik a postmenopausalis hipertonia kialakulásában, illetve súlyosbodásában.

Milyen „elsődleges” kóroki tényezők állnak a postmenopausalis vérnyomás-emelkedést és hipertóniát közvetlenül meghatározó, de a kóroki láncolatban másodlagos vascularis és hemodinamikai változások hátterében?

– Megszűnik az ösztrogénnek az érrugalmasságot előnyösen befolyásoló hatása, és csökken az endothelben az értágító *nitrogén-monoxid-képződés* válaszódo képessége (20).

– Megszűnik az ösztrogénnek a keringő bradikinin szintjét növelő hatása (21).

– Módosul több vazóaktív hormon, autokrin-parakrin faktor aktivitása, amelyek közül kulcsszerepet játszik a *renin-angiotenzin rendszer aktivitásának* fokozott érvényesülése (az ösztrogénhatás kiesése és az androgénbefolyás kisfokú növekedése következtében) (6). Ennek összetevői: a reninfelszabadulás gátlása és az angiotenzin-konvertáz enzim (ACE) expressziójának fékezése (22), az angiotenzin II. 1. típusú receptor expressziójának gátlása (23), a vasodilatator és antitrophicus angiotenzin 1–7 szintézisének fokozása (24) az érfali simaizomsejtekben, amelyekhez paradox módon az angiotenzinogénképzés fokozódása (25) társul.

A petefészek-funkció kiesésével rendszerint fokozódik a *zsírlerakódás*, amely jó néhány, az érfali remodeling, az atherosclerosis irányába ható humorális választ eredményez; nő a keringő *inzulin* szintje, fokozódik a hajlam a *dyslipidaemiára* (10, 11, 26).

– Részben az inzulinszint növekedése, részben más tényezők miatt (központi idegrendszeri ösztrogén-receptorok) fokozódik a *szimpatikus aktivitás*, csökken a baroreflexérzékenység (9, 26, 27).

A vérnyomás *sóbeviteltől* való függése a normális ciklushoz képest fokozódik (28), ami részben a renin-angiotenzin szisztémán keresztül érvényesülő androgén befolyás enyhe növekedésével magyarázható (6, 28, 29).

Hipertenzinogén jellegű reológiai változások jönnek létre, mint a vörösvérsejtszám és a hemoglobinszint növekedése, a fibrinogénszint kismérvű emelkedése, amelyek a viszkozitás növekedését eredményezik (30).

A menopausában alkalmazott nőihormon-pótlás hatása a vérnyomásra

Az epidemiológiai tények alapján logikus következtetésnek látszott, hogy menopausa után a nők vérnyomásának emelkedéséért, a hipertonia gyakoriságának fokozódásáért elsősorban az ösztrogénhiány a felelős. Kézenfekvőnek tűnt a magas vérnyomásban szenvedő, postmenopausában lévő betegek hormonpótló kezelése, a hipertonia által is fokozott szív- és érrendszeri kockázat csökkentése érdekében. Ugyanakkor hipertóniás betegek esetében a hormonpótló kezelés indikációját korlátozta, hogy korábban közlésre kerültek olyan esetek is, amikor a szintetikus, ösztrogén-progesztogén tartalmú antikoncepciensek emelték a vérnyomást. A hormonpótlás kezdeti korszakában a postmenopausában is csak ilyen típusú szexuálszteroidok jelentették az orvosi beavatkozás lehetőségét, így jó ideig a hipertonia kontraindikációt jelentett több hormonpótló készítmény alkalmazási előírásában.

A természetes ösztrogének bevezetésével és a hormonadagok fokozatos mérséklődésével egyre több próbálkozás történt az enyhe és közép súlyos hipertóniában szenvedő betegek hormonpótló kezelésével. A 90-es években a korábbi ellentmondó eredmények után egyre inkább az a vélemény alakult ki, hogy hormonpótló kezelés hatására nem változik a vérnyomás, vagy akár csökkenhet is. Az utóbbi években a hormonpótlás és a vérnyomás összefüggését korszerűbb készítményekkel, a vizsgálati protokollok jobb standardizálásával és több esetben a rendelői méréseknél megbízhatóbb 24 órás vérnyomás-monitorozással tesztelték. Az eredményekben voltak kisebb ellentmondások, amelyekre az lehet a magyarázat, hogy menopausában az életkor előrehaladtával a cardiovascularis rizikónak olyan faktorai is gyakran változnak, amelyek önmaguk is befolyásolják a vérnyomást.

Az ösztrogén közvetlen, nem receptorfüggő, az érfaltónust ellazító hatását több vizsgálat, több érterületen igazolta. Jelenleg még nem tisztázott, hogy e közvetlen relaxáló hatásnak – amelynek hatékonysága egyébként lokális érfali mechanizmussal mérséklődik hosszan tartó hormonpótló kezelés esetén – mekkora a szerepe az „ösztrogénelvonást” követő magas vérnyomás kialakulásában.

Megbízható adatok a vérnyomás alakulásáról több olyan hormonpótló kezelést vizsgáló tanulmányban is fellelhetők, amelyekben más volt a fő kérdésfeltevés, és elsősorban *normotóniás* személyeket vizsgáltak. Ilyen tanulmány a PEPI (Postmenopausal Estrogen/Pro-

Hormonpótló kezelés hatására nem változik a vérnyomás, vagy akár csökkenhet is.

A magasvérnyomás-betegség semmiképpen sem jelentheti a hormonpótló kezelés kontra-indikációját.

gestin Interventions Trial) is, amelynek során az 1980-as évek második felében, három évig, több centrumban követtek 875, postmenopausában lévő *egészséges nőt*. A vizsgált személyek dupla vak, randomizált módon vagy nem kaptak hormonpótlást, vagy annak ösztrogén, illetve három, kombinált ösztrogén-progesztogén változatát kapták (31). Nem találtak értékelhető különbséget a különböző hormonkezelési módoknak a vérnyomásra gyakorolt hatása között. Az első év során a szisztolés vérnyomás enyhén, de szignifikánsan csökkent mind a kezeltekben, mind a placebo kapók körében, majd később mind egyik csoportban kismértékű, körülbelül 5%-os vérnyomás-növekedés következett be. A diasztolés vérnyomás nem változott szignifikánsan sem az első szakaszban, sem a teljes, hároméves időszakban.

Fontos előrelépést jelentett a randomizált, placebo-kontrollált vizsgálati technikát alkalmazó *van Ittersum* és munkacsoportja 1998-ban publikált észlelése. A munkacsoport a postmenopausában lévő, *normális vérnyomású* nők kombinált hormonpótló kezelése során ambuláns vérnyomás-monitorozással (ABPM) a vérnyomás szignifikáns csökkenését bizonyította (32).

A hormonpótló készítmények modernebbé válása, a vizsgálatok korszerűsödő módszerei és tovább javuló standardizálása indokolta, hogy külön is megvizsgáljuk a legutolsó években, célzottan postmenopausalis hipertóniás nőknél alkalmazott hormonpótló kezeléssel nyert tapasztalatokat. A korábbi, inkább változatlanságot mutató eredményekkel szemben a kutatók többsége hormonpótló kezelés alkalmazását követően mérsékelt vérnyomáscsökkenést talált *enyhe vagy középsúlyos hipertóniában* szenvedő postmenopausalis betegeinél, és a csökkenés inkább a szisztolés vérnyomást jellemezte. A vizsgálatmódszerekben megjelent az ABPM is, a korábban szinte kizárólagos rendelői vérnyomásméréssel szemben.

Mercurio és munkatársai 1998-ban (33) ABPM segítségével mind a szisztolés, mind a diasztolés vérnyomás csökkenését igazolták 17- β -ösztradiol randomizált módon történt, transzdermalis alkalmazásakor, postmenopausalis, *enyhe hipertóniás* betegeiken ($n=30$). A „non-dipper” hipertóniásoknál az éjszakai vérnyomáscsökkenés jelentős fokozásával a hormonpótló kezelés helyreállította a fiziológiai circadian ritmust.

Amoroso és munkatársai vizsgálatában postmenopausalis, *enyhe és középsúlyos hipertóniában* egy-másfél éves, kombinált ösztrogén-progesztogén kezelés szignifikáns vérnyomáscsökkenést eredményezett (34).

Pines és munkatársai megfigyelése szerint postmenopausában a hormonpótló kezelés (6–9 hónap) módosította az *enyhe hipertóniában szenvedők* fizikai terhelésre adott cardiovascularis válaszát (35). A hormonpótló kezelés után a nyugalmi szisztolés vérnyomás kismértékben csökkent, emellett mind dinamikus,

mind izometrikus terheléskor jelentősen kisebb mértékű volt a szisztolés vérnyomás növekedése.

Saját munkacsoportunk ABPM segítségével orális, kombinált hormonpótló kezelés hatását vizsgálta középsúlyos vagy súlyos és *már folyamatos antihipertenzív gyógyszeres kezelést igénylő*, postmenopausalis esszenciális hipertóniában szenvedőkön (36). A stabil vérnyomáscsökkentő kezelésben részesülő középsúlyos vagy súlyos hipertóniás betegeknél mérsékelt, szignifikáns vérnyomáscsökkenést találtunk, és a rizikófaktort jelentő, rövid távú vérnyomás-variabilitás mérséklődését is észleltük (36). Más megközelítésben vizsgálta a kérdést *Szántó és Hörömpöli* (37). Tapasztalataikat olyan, postmenopausában lévő nők vizsgálatával szerezték, akiket a szakirodalomban a korábban szintetikus ösztrogénnel és antikoncepciós szerekkel nyert eredmények alapján hormonpótló kezelés szempontjából magas veszélyeztetettségűnek minősítettek. Azt találták, hogy az ezeken a betegeken alkalmazott, természetes, transzdermalis 17- β -ösztradiol-medroxiprogeszteron kezelés sem a diabetes, sem az epilepszia, sem pedig a magasvérnyomás-betegség esetében nem fokozta az alapbetegség rizikóját.

A kérdés bonyolultságát mutatja az a mexikói vizsgálat, amelyben rendelői vérnyomás-ellenőrzéssel nem találtak szignifikáns különbséget 55, postmenopausalis, enyhe hipertóniás beteg placeboval, konjugált ösztrogénnel és ösztrogén-progesztogén kombinációval kezelt csoportjai között (38). A vizsgálat sajátosságát az adta, hogy valamennyi kezelés im. injekcióval történt (ami valószínűleg a placebohatást is a szokásosnál jobban fokozta), és a placebo kapott csoport is szignifikáns vérnyomáscsökkenést mutatott a háromnegyed évig tartó kezelést követően.

Az utóbbi 6–8 év során bebizonyosodott, hogy az egyedi, ritka és részben veleszületett endokrin működészavarral értelmezhető esetektől eltekintve *a kombinált hormonpótló kezelés hipertóniás személyekben sem emeli, sőt, az esetek túlnyomó részében kis fokban mérsékli a vérnyomást*. Így a magasvérnyomás-betegség semmiképpen sem jelentheti a hormonpótló kezelés kontra-indikációját olyan esetekben, amikor az orvos a WHI és HERS tanulmányok (39) ismeretében, szakmailag megalapozottan az ösztrogén- vagy kombinált hormonkezelést választja, mint az osteoporosis elleni terápiás lehetőséget. Ilyen esetekben a hormonpótló kezelés javallatát csak igen alapos cardiovascularis értékelés után szabad megállapítani, a kezelés elkezdése után pedig, különösen az első napokban és hetekben – akár önellenőrzés formájában – gyakran kell mérni a vérnyomást, hogy az igen ritka, egyedi, kedvezőtlen vérnyomásválaszt időben kiszűrhesük.

A hormonpótló kezelésnek a vérnyomásra gyakorolt kedvező hatásában a szimpatikus aktivitás csökkenése, a renin-angiotenzin rendszer és az endotelin aktivitásának mérséklődése, továbbá a nitrogén-monoxid-termelődésképzés fokozódása játszik jelentősebb szerepet. A mai gyakorlatban alkalmazott hormonadagok esetében a közvetlen értónuscsoökkentő hatás érvényesülése bizonytalanabbnak látszik.

Optimális támadáspontok a postmenopausalis hypertonia kezelésében

A nem gyógyszeres kezelés lényege a menopausa után igen gyakran bekövetkező elhízás és csökkenő fizikai aktivitás leküzdése életmódbeli változtatással.

A vérnyomáscsökkentő gyógyszerelésben a 2003-ban közzétett – és az ALLHAT tanulmánynak a diuretikumokat favorizáló következtetéseire is jelentősen támaszkodó – JNC 7 (40) ajánlás nem tüntet ki speciális antihipertenzív támadáspontot a postmenopausalis hormonpótló kezelésben részesülő vagy nem részesülő, hypertoniás betegek esetében. Nem jelöl meg olyan sajátos szempontokat, amelyek eltérnének az esszenciális hypertonia általános, az életkort és a kísérő betegségeket, szövődményeket is figyelembe vevő gyógyszeres kezelési elvektől. Az Európai Hypertonia Társaság ajánlása már árnyaltabb, de ez sem törekszik definitív, általánosítható következtetések kialakítására e sajátos csoport vérnyomáscsökkentő gyógyszerelésére vonatkozásában. Az elmúlt évek klinikai és kísérletes vizsgálati eredményei azonban segíthetik a gyakorló orvost akkor, amikor valóban egyénre szabott, antihipertenzív gyógyszeres kezelésre törekszik.

Három, mechanizmusaiban részben összefüggő eredménycsoport jelenthet segítséget napjaink gyakorlatában:

– A vérnyomás alakulásában a nemek közötti különbséget leginkább az *angiotenzin hatást fékező gyógyszerelés* képes eltüntetni (41).

– A menopausa kialakulása időszakában előtérben

van az inadekvátan magas *szimpatikus aktivitás*, amelynek mérsékeltebben ugyan, de a későbbiekben is jelentős szerepe van az aktuális kóros vérnyomás-emelkedésben (27). Az angiotenzin II több támadásponttal is fokozza az érfalban érvényesülő szimpatikus hatást.

– Epidemiológiai adatokból következik, hogy menopausa után fokozódik a vérnyomás függése a sóbeviteltől (25); ebben valószínűleg a renin-angiotenzin rendszertől való függés fokozódása is részszerepet játszik.

A hypertoniás egyén igen gondos vizsgálata, majd kezdeti terápiás válaszainak megfelelő értékelése szükséges természetesen ahhoz, hogy ezekből az eredményekből iránymutatást kapjunk egy-egy adott betegünk kezelésére, és ki tudjuk alakítani a valóban optimális egyéni beállítást, a gyógyszeradagolás optimális arányait.

Kellő óvatossággal gyakorlati következtetések is megállapíthatók a gyógyszerelésre:

– A menopausa kialakulását követő, többnyire ingadozásokat is mutató vérnyomás-emelkedés vagy már meglévő hypertonia súlyosbodása esetén eleve kombinált, kis dózisu komponensekből álló antihipertenzív kezelést érdemes alkalmazni.

– Ennek tengelyében, a hatékonyságot kevés, elnyúló hatású diuretikummal növelve, az érfali angiotenzin II-hatás mérséklésére érdemes törekedni.

– A hormonhiány kialakulása időszakában vagy azt követően nem jelenthet nehézséget a fokozott szimpatikus idegrendszeri aktivitásra utaló panaszok és jelek felismerése; ebben az esetben nyilvánvalóan egy harmadik komponens segítségével ennek a fékezésére is megfelelő figyelmet kell fordítani.

IRODALOM

- Carlson LA, Bottiger LE. Risk factors for ischemic heart disease in men and women. Results of the 19-year follow-up of the Stockholm Prospective Study. *Acta Med Scand* 1985;218(2):207-11.
- Staessen J, Bulpitt CJ, Fagard R, et al. The influence of menopause on blood pressure. *J Human Hypertens* 1989;3:427-33.
- Staessen J, Fagard R, Lijnen P, et al. Reference values. *J Hypertension* 1990; (Suppl. 6):S57-S64.
- Martins D, Nelson K, Pan D, et al. The effect of gender on age-related blood pressure changes and the prevalence of isolated systolic hypertension among older adults: data from NHANES III. *J Genet Specif Med* 2001;4(3):10-3.
- Greenberg G, Imeson JD, Thompson SG, et al. Blood pressure and the menstrual cycle. *Br J Obstet Gynaecol* 1985;92(10):1010-4.
- Reckelhof JF. Gender differences in the regulation of blood pressure. *Hypertension* 2001;37:1199-208.
- Dallongeville J, Marecaux N, Isorez D, et al. Multiple coronary heart disease risk factors are associated with menopause and influenced by substitutive hormonal therapy in a cohort of French women. *Atherosclerosis* 1995;118(1):123-33.
- Folkow B, Svanborg A. Physiology of cardiovascular aging. *Physiol Rev* 1993;73(4):725-64.
- Mercurio G, Podda A, Pitzalis L, et al. Evidence of a role of endogenous estrogen in the modulation of autonomic nervous system. *Am J Cardiol* 2000;85(6):787-9.
- Harlan WR, Hull AL, Schmoeder RL, et al. High blood pressure in older Americans. The First National Health and Nutrition Examination Survey. *Hypertension* 1984;6(6Pt1):802-9.
- Wing RR, Matthews KA, Kuller LH, et al. Weight gain at the time of menopause. *Arch Intern Med* 1991;151:97-102.
- van Beresteijn EC, van Laarhoven JP, Smals AG. Body weight and/or endogenous estradiol as determinants of cortical bone mass and bone loss in healthy early postmenopausal women. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1992;127(3):226-30.
- Timio M, Verdecchia P, Venanzi S, et al. Age and blood pressure changes. A 20-year follow-up study in nuns in a secluded order. *Hypertension* 1988;12(4):457-61.
- Markowitz JH, Matthews KA, Wing RR, et al. Psychological, biological and health behavior predictors of blood pressure changes in middle-aged women. *J Hypertens* 1991;9:399-406.
- Staessen JA, van der Heijden-Spek JJ, Safar ME, et al. Menopause and the characteristics of the large arteries in a population study. *J Hum Hypertens* 2001;15(8):511-8.
- Witteman JC, Grobbee DE, Kok FJ, et al. Increased risk of atherosclerosis in women after the menopause. *BMJ* 1989;298:642-4.
- Ács N, Székács B, Nádasy GL, et al. The effect of ovariectomy and oestrogen replacement on small artery biomechanics in the rat. *Br J Obstet Gynecol* 1999;106:148-54.
- Várbíró S, Székács B, Nádasy GL, et al. Effect of angiotensin II and sexualsteroid replacement on biomechanical properties of a resistance artery in ovariectomised rats. *Pathophysiology* 1998;5(Suppl.1):A51.
- Messerli FH, Garavaglia GE, Scmieder RE, et al. Disparate cardiovascular findings in men and women with essential hypertension. *Ann Intern Med* 1987;107:158-61.
- Hishikawa K, Nakaki K, Marumo T, et al. Up-regulation of nitric oxide synthase by estradiol in human aortic endothelial cells. *FEBS Lett* 1995;360:291-3.
- Sumino H, Ichikawa S, Kanda T, et al. Hormone replacement therapy in postmenopausal women with essential hypertension increases circulating plasma levels of bradykinin. *Am J Hypertens* 1999;12:1044-7.

22. Schunkert H, Danser AHJ, Hense HW, et al. Effects of estrogen replacement therapy on the renin-angiotensin system in postmenopausal women. *Circulation* 1997;95:39-45.
23. Nickenig G, Baumer AT, Grohe C, et al. Estrogen modulates AT 1 receptor gene expression in vitro and in vivo. *Circulation* 1998;97:2197-201.
24. Brosnihan KB, Li P, Ganten D, Ferrario CM. Estrogen protects transgenic hypertensive rats by shifting the vasoconstrictor-vasodilator balance of RAS. *Am J Physiol* 1997;273:R1908-R1915.
25. Crane MG, Harris JJ. Estrogens and hypertension: effect of discontinuing estrogens on blood pressure, exchangeable sodium, and the renin-aldosterone system. *Am J Med Sci* 1978;276:33-55.
26. Howard BW, Criqui MH, Curb JD, et al. Risk factor clustering in the insulin resistance syndrome and its relationship to cardiovascular disease in postmenopausal white, black, hispanic, and Asian/Pacific Islander women. *Metabolism* 2003;52(3):362-71.
27. Wyss JM, Carlson SH. Effects of hormone replacement therapy on the sympathetic nervous system and blood pressure. *Curr Hypertens Rep* 2003;(3):241-6.
28. Myers J, Morgan T. The effect of sodium intake on the blood pressure related to age and sex. *Clin Exp Hypertens A* 1983;5(1):99-118.
29. Calhoun DA, Oparil S. High blood pressure in women. *Int J Fertil Womens Med* 1997;42(3):198-205.
30. Nachtigall LE. Cardiovascular disease and hypertension in older women. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1987;14(1):89-105.
31. PEPI Trial Writing Group. Effects of estrogen or estrogen/progestin regimens on heart disease risk factors in postmenopausal women. The postmenopausal estrogen/progestin interventions (PEPI) trial. *J Am Med Assoc* 1995;3:99-208.
32. van Ittersum FJ, van Baal WM, Kenemans P, et al. Ambulatory – not office – blood pressures decline during hormone replacement therapy in healthy postmenopausal women. *Am J Hypertens* 1998;11(10):1147-52.
33. Mercurio G, Zoncu S, Piano D, et al. Estradiol-17- β reduces blood pressure and restores the normal amplitude of the circadian blood pressure rhythm in postmenopausal hypertension. *Am J Hypertens* 1998;11:909-13.
34. Amoroso A, Garcia P, Ferri GM, et al. Hypertension and menopausal syndrome: effects of hormone replacement therapy and antihypertensive drugs. *Riv Eur Sci Med Farmacol* 1996;18(4):149-52.
35. Pines A, Fisman EZ, Shapira I, et al. Exercise echocardiography in postmenopausal hormone users with mild systemic hypertension. *Am J Cardiol* 1996 ;78(12):1385-9.
36. Székács B, Vajó Z, Ács N, et al. Hormone replacement therapy reduces mean 24-hour blood pressure and its variability in postmenopausal women with treated hypertension. *Menopause* 2000;7(1):31-5.
37. Szántó F, Hörömpöli Cs. A transdermalis hormonpótló kezelés alkalmazhatósága a postmenopausalis panaszokban szenvedő betegek fokozott rizikójú csoportjában. *Orv Hetil* 1996;15;137(37):2025-8.
38. Kornhauser C, Malacara JM, Garay ME, et al. The effect of hormone replacement therapy on blood pressure and cardiovascular risk factors in menopausal women with moderate hypertension. *J Hum Hypertens* 1997;11(7):405-11.
39. Skouby S. Consequences for HRT following the HERS II and WHI reports: the primum non nocere is important, but translation into quo vadis is even more essential. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2002;81(9):793-8.
40. Chobanian AV, et al. National Heart, Lung, and Blood Institute Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003;289(19):2560-72. Erratum in: *JAMA* 2003;290(2):197.
41. Reckelhoff JF, Zhang H, Srivastava K. Gender differences in development of hypertension in spontaneously hypertensive rats: role of the renin-angiotensin system. *Hypertension* 2000;35(1 Pt 2):4803.