

Dr. Masszi Gabriella: A menopauza és a kardiovaszkuláris rizikó

Összefoglalás:

A menopauza az élettani változások következtében kialakuló hormonális állapot és nem betegség. A hormonális átalakulást kísérő metabolikus változások és az ezzel egy időben fellépő kardiovaszkuláris rizikófaktorok együttes hatása kedvezőtlen a szív- és érrendszerre különös tekintettel a fertilis korban fennálló védettség hiányára. A lipid profil kedvezőtlen változásai, az obesitas, a hipertónia, a glucose intolerancia, és a diabetes mellitus komoly veszélyeztetettséget jelentenek. A szív- és érrendszeri megbetegedések és az általuk okozott halálozás vezeti a haláloki statisztikákat a nőknél és a férfiaknál is, Európában éppúgy, mint Amerikai Egyesült Államokban, maga mögé utasítva a rákos megbetegedéseket is. A modern kor legfőbb halálozási tényezőjévé vált, és epidemiológiai előrejelzések szerint ez az arány 2020-ban is hasonló vagy még kedvezőtlenebb lesz. A rizikó növekedése nőkben közvetlen összefüggésbe hozható az ösztrogén hatásainak megszűnésével, ami indirekt módon kedvezően befolyásolta a lipid profilt és a szénhidrát háztartást, valamint direkt módon az erek és az endothélium működését. Az ösztrogén ismert vasodilatatív hatásai, melyeket részben NO-felszabadítással, részben Ca-antagonista-szerű hatással, a prosztaciklin szintetáz működésének serkentésével és az acetylcholinral kiváltható görcskészség meggátlásával vált ki, kísérletes és humán körülmények között is kimutattak. A hormonális védőhatás, jelen esetben ösztrogén hatás a simaizom sejtek szaporodásának és vándorlásának meggátlásával, antiatherotikus hatást is kifejt. A magas vérnyomás is gyakoribb a menopauza beköszönte után, ami szintén a kardiális és vaszkuláris eseményeket siettet. A hipertónia kialakulását a megnövekedett testtömeg arányának alakulásával az inzulin rezisztencia fokozódásával, Na-retencióval, a vérviszkozitás növekedéssel és a simaizom sejtek proliferációjának fokozódásával hozzák összefüggésbe, melyek az ösztrogénhiányos posztmenopauzális állapot következményei. A fenti okok mind az érellenállás növekedését okozhatják megteremtve a magas vérnyomás kórélettani alapját. A kor és az ösztrogén hiánya valószínűleg együttesen tehetők felelőssé a posztmenopauzális korba érkezett nők fokozott kardiovaszkuláris veszélyeztetettségével.

Ez a cikk a változó korú nőket érintő az újabb típusú rizikófaktorok jelentőségével, a hormonpótlás kérdéskörével és a kardiovaszkuláris prevenció témakörével foglalkozik.

Kulcsszavak: menopausa, kardiovaszkuláris rizikó, hormonpótlás, prevenció

Summary:

Menopause is not an illness but a hormonal state due to the physiological changes of aging. The accompanying metabolic changes and emerging cardiovascular risk factors together cause negative influence at the same time on the cardiovascular system, especially taking into account the lack of protective effect of estrogen in fertile period.

The unfavourable lipid profile modification, obesity, hypertension, glucose intolerance and diabetes mellitus mean severe risk on the cardiovascular system. Cardiovascular diseases are the main causes of death of women and men too, in Europe and in the United States of America as well, preceding even cancer. They have become the most important causes of mortality, and this situation will be similar or even worse in 2020 according to the prediction of epidemiologic studies. The increasing risk in women is directly connected with the loss of ovarian function causing negative effect on lipid profile and insulin resistance, and influencing the vessel wall and the endothelium. The known vasodilative effects of estrogen on blood vessels are proved experimentally and under human circumstances: partly via NO deliberating mechanism, or in Ca- antagonistic effects, or by prostacyclin synthase activating, or inhibiting the Ach- induced vasoconstrictive effect on blood vessels. The protective effect of estrogen produces antiatherothic effect too, by inhibiting smooth muscle cells production and migration. Hypertension, frequently appears in case of postmenopausal women, increasing the cardiovascular risk. Hypertension is due to the changes of body shape causing obesity, the increasing insuline resistance, sodium retention, and blood viscosity all caused by the lack of estrogen in postmenopausal state. These causes will all result in the increasment of vessel resistance, inducing the pathophysiology of hypertension. The age and the hormone loss probably together are responsible for the growing cardiovascular risk in postmenopausal age. This article is dealing with the importance of the newer risk factors, summerises the question of the hormone replacement therapy, and examines the possibilities of cardiovascular prevention in postmenopausal women.

Keywords: menopause, cardiovascular risk, hormone replacement therapy, prevention

Az újabb típusú rizikó faktorok jelentősége

Az atherosclerosis folyamatának megértésével és az ismereteink gyarapodásával egyre nagyobb jelentőséget tulajdonítanak a gyulladás folyamatának. E folyamatok az atherogenitásban és/vagy a plakk ruptura és az instabilitás kialakításában egyaránt fontos szerepet játszhatnak. Evvel szoros összefüggésben vált ismertté a keringésben detektálható gyulladásos markerek jelentősége. A keringő gyulladásos elemek szoros összefüggést mutatnak a szív- és érrendszeri rizikó mértékével, Ridker és munkatársai megfigyelései szerint még a normális lipoprotein profilú személyek esetében is /1/. A gyulladást jelző CRP és IL-6 emelkedett szintje a vérben egészséges személyekben is a kardiovaszkuláris rizikó növekedését jelzi epidemiológiai vizsgálatok és megfigyelések szerint /2/. A lipoprotein (a), azaz az Lp(a) az atherosclerosis kifejlődésének ismert rizikótényezőjévé vált /3,4,5/. A lipoprotein(a)-szintézis genetikai szabályozás alatt áll, és ellentétben az egyéb lipidekben gazdag részecskékkel nem befolyásolható hagyományos lipid csökkentő terápiákkal, diétával, vagy mozgással /6,7/. A lipoprotein(a) és a szív- és érrendszeri betegségek kapcsolatában prothrombotikus tulajdonságot is felfedeztek, amely eltér az egyéb lipoprotein részecskék tulajdonságaitól /6/. Dahlen összefoglalója arra is rámutat, hogy a női hormonok védelmének ideje alatt az öröklött magas LP(a)-szinttel rendelkező nőkben a kedvezőtlen tulajdonságok nem jutnak érvényre a menopausa bekövetkeztének idejéig.

Már a 90-es évek óta ismeretes, hogy az emelkedett homocisztein-szint is összefüggést mutat a vénás és arteriás thromboemboliás megbetegedések gyakoriságával /8/, és a legújabb ajánlások szerint a rizikóstatus felmérésébe az éhomi homocisztein szint mérése is beletartozik. A CRP, az IL6, és az Lp(a) az endogén hormonális státus szabályozás alatt áll, és az exogén úton bejuttatott hormonális hatásokra is reagál. Érdeemes áttekinteni hölgyeknél az újabban felfedezett rizikófaktorok és biológiai markerek jellemzőit a menopauza előtt és után.

Gyulladásos és egyéb biológiai markerek szerepe a kardiovaszkuláris rizikó meghatározásában postmenopauzális nőknél

A gyulladásos markerek közül a C reaktív proteinre CRP-re vonatkozóan gyűlt össze a legtöbb adat annak bizonyítékeként, hogy emelkedett szintje előrejelzője lehet az atherothrombotikus folyamatok progressziójának, ill. a plakk ruptura következtében kialakuló

arteriás thrombus formációnak /13/. Az irodalomban fennálló vitában – mely szerint a C reaktív protein jelenléte akut fázis reakció elemeként bármilyen gyulladásos folyamat részjelensége lehet – az úgynevezett high sensitive (ultra érzékeny C reaktív fehérje) CRP kimutatása hozott változást, mert a hsCRP szint az összkoleszterin szintnek megfelelő kockázati értéket jelent /14/. A hsCRP több epidemiológiai tanulmány szerint szoros összefüggést mutat az atherosclerosis súlyosságával, és emelkedett szintje a növekedés mértéke szerint utal nőkben a szív- és érrendszeri megbetegedések kockázatára /15,16/.

Egy tanulmányban a coronarografiával igazolt eltérésekben az emelkedett CRP szint a mortalitás egyik előrejelzője volt, azonban statin kezelés mellett ennek a jelentősége megszűnt /17/. Ugyanakkor a C-reactive protein csökkenő szintje reciprok összefüggést mutat a hölgyek fitnessz állapotával keresztmetszeti tanulmányok alapján. A hs CRP rutinszerű szűrővizsgálatként történő használata a rizikó status pontosabb meghatározásában szerepet játszhat.

Az interleukin-6 erős, akut fázis reakciót előidéző cytokin, tehát a C reaktív protein fontos szabályozó tényezőjeként a koszorúér megbetegedések etiológiájában is kulcsszerepet játszhat. Az IL-6 azonban nemcsak a CRP szintjét növeli, hanem a fibrinogén, a vér viszkozitás szintjét is, mint ahogy ez a menopausát követően a hölgyekben mérhető módon növekszik egyben kardiovaszkuláris rizikó fokozódást is kiváltva. A keringő IL-6 stimulálja a hipotalamikus-hypophyzer-mellékvese tengelyt és emelkedett szintje összefüggést mutat az insulin rezisztenciával, a hipertóniával, és a centrális obesitással, tehát a kardiovaszkuláris rizikó növekedésével /18/. A hormonális hatások elemzését egyéb tényezők is bonyolítják a posztmenopauzális időszakban: többek között a testtömeg gyarapodás vagyis obesitas és az insulin sensitivitásban bekövetkezett, a menopauza következtében is létrejött változások. Egy összehasonlító vizsgálatban azonban arra derült fény, hogy a megnövekedett CRP szint sokkal inkább a megnövekedett zsírszövettel – azon belül is az intraabdominális zsír mennyiségével és a csökkent insulin szenzitív cukor eltakarítással van összefüggésben, nem pedig a menopauzális státussal /19/. Ezt alátámasztja az a tény is, hogy extrém túlsúlyos nők egy csoportjánál a gyomorszűkítő műtét következtében a magasabb CRP szint is szignifikánsan csökkent a súlycsökkenéssel párhuzamosan /20/. Ugyanakkor az IL-6 szint növekedést vált ki sebészi és természetes menopausa is. Az interleukin 6 szintjét több vizsgálatban is összefüggésbe hozták középkorú nők kardiális eseményeinek bekövetkezésével, Ridker és munkatársai 28000 egészségesnek tudott posztmenopauzális korú hölgy között találtak 366-ot emelkedett IL-6 és szinttel és megnövekedett rizikóval. Egy másik tanulmányban a Women's Health and Ageing című vizsgálatban azt mutatták ki, hogy az IL-6 szint emelkedése a

növekedés mértékével arányosan a halálozás veszélyét is növeli /21/. A magas IL-6 szint összefüggést mutat a diabetes mellitussal és a dohányzással. A WHI (Womens Health Initiative) vizsgálatban szignifikánsan magasabb CRP és IL-6 szintet mértek a vizsgálat kezdetén annál a 304 nőnél akiknél koszorúér esemény lépett fel a későbbiek során /22/.

Hypopituitarizmusban nagyobb a kardiovaszkuláris események felléptének valószínűsége és szignifikánsan nagyobb CRP és IL-6 szintek is mérhetők. Ez további logikai összefüggés lehetőségét támasztja alá a hormonhiányos állapot vagyis a menopausa és az inflammatorikus jelenségek között.

A homociszteinaemia szerepe az atherothrombozis és thrombogenezis szempontjából egyaránt gyanúba lett keverve /23/, és a középkorú nők infarktusanak és agyi katasztrófáinak egyik előrejelzője is lehetne /24/ Ridker és mtsai megfigyelései szerint. Hak és munkatársai tanulmányozták a homocisztein szintjének változását nőkben a korrall összefüggésben, és azt találták, hogy a menopausa idejével párhuzamosan átlagosan 7% homocisztein-szint növekedést lehet detektálni. Ezen nem változtatott sem a plasma kreatinin, sem a BMI, a dohányzás vagy alkoholfogyasztás mértékének figyelembe vétele /25/.

Az Lp(a) szintén proatherogenikus és porthrombotikus tulajdonságú. A lipoprotein (a) frakció apo (a) része szerkezetileg a plasminogenhez hasonlatos: in vitro körülmények között a plasminogén kötésére is képes, ami a fibrinolízis meggátolásához vezethet. A lipoprotein(a) emelkedett szintje független rizikótényezője a koszorúér megbetegedéseknek és a lézió súlyosságának is nők esetébenben /26/. Az Lp/a/ szintek a korrall és menopausavall egyaránt emelkednek, de a sebészi úton létrehozott menopauzállis státusz is hasonló változást okoz.

Az újabb típusú rizikófaktorok szerepét megerősíti az a tény, hogy a hagyományos rizikófaktorok számításba vételével a szív- és érrendszeri kockázat alulbecsült marad nőkben, különösen a menopauzállis kor elérésével, vagyis a hormonális védettség megszűntével.

A hormonpótló kezelés remények és tények

Számos kisebb-nagyobb vizsgálat igyekezett feltárni, hogy a szájon át vagy bőrön keresztül bejuttatott ösztrogénpótlás milyen szerepet játszhat a nők kardiovaszkuláris védelmében.

Nagyon valószínűnek tűnt, hogy hormonok visszapótlása esetén a szív- és érrendszeri rizikó csökkentése következhet be, különös tekintettel az epidemiológiai vizsgálatok /11,12/, a sejtbiológiai és az állatkísérletes kutatások eredményere. A várakozással ellentétben

azonban a két döntő jelentőségű vizsgálat - a szekunder prevenció Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS) /10/ és a primer prevenció Women's Health Initiative (WHI) /9/ - nyomán ellentétes álláspontra jutottak a kutatók. A vizsgálati eredmények szerint a hormonpótló kezelés a szív- és érrendszeri események számának növekedését okozza, és sem primer sem szekunder prevencióban ilyen indikációban nem adható. A nemzetközi ajánlások is ennek a szellemében lettek átalakítva /27/, 2004-ben a JACC-ben jelent meg a „Nők kardiovaszkuláris prevenciója” Mosca és munkatársai közleményeként. A hormonpótló kezelés és III-as osztályú A evidencia szintű ajánlás lett, tehát tiltás a kezelés a indítása, vagy folytatása szempontjából kardiovaszkuláris prevenció céljából. Magyarországon pedig a Magyar Menopausa Társaság még az elnevezést is megváltoztatta, a hormonpótló kezelés helyett a hormonterápia fogalmat vezette be.

Röviden a lényeges vizsgálatokról

A HERS vizsgálatban /10/ 2763, tudott koszorúér megbetegedésben szenvedő, 65 év feletti hölgyet vontak be: a gyógyszerelés 0,625mg CEE (conjugált equine estrogen) és 2,5 mg MPA (medroxi progeszteron acetát) volt placebo kontrolláltan, napi 1 tableta formájában. Az első év végén a kardiovaszkuláris események számának 52%-os növekedését tapasztalták a hormon ágon, és a vizsgálat teljes ideje alatt kb. 4,1 év sem mutatott előnyt a nonfatalis miokardialis infarktus vagy halálos koszorúér események vonatkozásában, a thromboemboliás történések és az epekőbetegség számát azonban növelte a hormonpótlás. Felmerült az a lehetőség, hogy talán hosszú távú hatás nyújthat védelmet, de a HERS II, az utánkövető vizsgálat további 2,7 éves megfigyeléssel ennek a lehetőségét is kizárta /28/. Több kisebb vizsgálat is megerősítette ezt a nem várt eredményt: többek között Wenger /29/, Clark /30/, továbbá Waters /31/ és munkatársai szekunder prevencióban hasonló eredményekre jutottak akár CEE egyedüli vagy estradiol, progeszterinnel vagy anélküli alkalmazásával: A várakozással ellentétben semmilyen védő hatásra nem bukkantak, de a kardiovaszkuláris események növekvő számát a terápia első évének végén már bizonyíthatták. A HERS vizsgálat kudarcának egyik oka az volt az irodalomban folyó vita szerint, hogy a tanulmányban részt vevő hölgyek már definitív koszorúér megbetegedésben szenvedtek a vizsgálat kezdetekor. A megelőző állatkísérletes, döntően majmokon végzett megfigyelések sora arra engedett ugyanis következtetni, hogy az érprotektív hatás főleg akkor volt megfigyelhető, ha a hormonális kezelést még az atheroszklerózis megjelenése előtt indították.

Nagy várakozás előzte meg tehát a primér prevenció vizsgálatot a Women's Health Initiative (WHI)-t.

A WHI klinikai vizsgálatok (3 db) és epidemiológiai megfigyelések gyűjteménye volt, melyben összesen több mint 161.000 posztmenopauzális korú hölgyet kísértek figyelemmel Amerikában /9/. A három klinikai vizsgálatból az egyik randomizált kontrollált módon a hormonpótló kezelés tanulságait volt hivatott feltárni: rizikó csökkentést vártak az egyébként egészségesként számon tartott posztmenopauzális korú hölgyeken. A bevont populáció életkori megoszlása 50 és 79 év közötti volt, szándékuk szerint primér prevenció intervenció volt a hormonpótló kezelés. Randomizált dupla vak módon két ágon folyt a vizsgálat: az egyikén 0,625 mg CEE (conjugált equine estrogen) és 2,5 mg MPA (medroxi progeszteron acetat) – a HERS vizsgálatához hasonlóan – placebo kontrollált hatását tanulmányozták 16.608 közép- vagy idősebb korú és méhvel rendelkező nőkben, míg a másik ág csak a CEE 0,625 mg-os placebo kontrollált hatását mérte azokban a hölgyekben, akik méhét bármilyen okból már el kellett távolítani. A vizsgálat primér végpontjai a halálos és nem halálos kardiális események, stroke, rák és az osteoporotikus törések voltak. A kombinált kezelési ágot a tervezett idő előtt 2002-ben leállították mert az invazív mamma carcinoma gyakorisága megszorodott, és ugyanakkor a szív- és érrendszeri események, az infarktus és stroke rizikó is megnövekedett. Sokáig bíztak abban, hogy a progeszterin a felelős a kedvezőtlen eredményekért, és a CEE ág futott tovább, azonban a csak ösztrogén ág korai terminációjára is sort került, mivel a stroke rizikó és a mély vénás thrombózisok gyakorisága is megszorodott a csak ösztrogén hormont szedő nők körében is /35/.

Ugyanezen témakörben 22 kisebb vizsgálat elemző áttekintése alapján Hemminki és munkatársai szerint a hormont szedő hölgyek körében az odds arány 1,39 volt a kardiovaszkuláris eseményeket illetően /32/. Az alkalmazott ösztrogén 12 vizsgálatban ösztradiol volt, ethynil ösztradiol 1-ben, a már ismert CEE-t 6 tanulmányban alkalmazták, 2 esetben ösztron szulfát, egy ízben ösztriol, egy vizsgálatban pedig mesztranol volt a vizsgálatokban alkalmazott hormon. A hölgyek elsősorban fiatalabb, kis rizikót hordozó posztmenopauzális alanyok voltak. Meg kell jegyezni, hogy az ún. „nem kemény végpontú” PEPI vizsgálat kedvező lipid paramétereket és Lp(a) szintet igazoló eredményei dacára a hormonszedő hölgyek között szintén nem szignifikáns mértékű kardiovaszkuláris és thromboemboliás eseményráta növekedést tapasztaltak a kontroll csoporttal összehasonlítva /12/. Ugyanakkor a kedvező laboratóriumi paramétereket a HERS vizsgálatban is észlelték a kedvezőtlen eseményráta mellett /10/.

Hodis és munkatársai 2001-ben biztató eredményeket közöltek egészséges, átlagosan 61 éves nők esetében az arterioszklerózis progressziójának feltartóztatásáról; a vizsgálat neve EPAT (Estrogen in the Prevention of Atherosclerosis Trial) volt. Az a carotis duplex ultrahang vizsgálatával demonstrálták az eredményeket. A sztatin szedő nők eseteiben nem lehetett igazolni a kedvező hormonhatást, mert a sztatin „elfedte” a jótékony, arterioszklerózis progressziót gátló hatást /33/. Ugyanezen munkacsoport néhány év múlva a WELL-HART néven ismertté vált (The Women’s Estrogen/Progestin Lipid Lowering Hormone Atherosclerosis Regression Trial) placebo kontrollált randomizált vizsgálatban felmérte az átlagosan 63,5 éves posztmenopauzás nőkben, akiknek legalább egy koronária szűkületük ismert volt, az ösztradiol vagy az ösztradiol és medroxy progeszteron acetát (MPA) hatását. 3,3 éves átlagos utánkövetés mellett a stenózis mértékének változását kvantitatív koronarográfiával ellenőrizték. Ellentétben az EPAT-ban tapasztalt kedvező változással, a WELL-HART vizsgálatban az ösztradiol magában vagy progeszteronnal opponáltan semmilyen szignifikáns hatást nem gyakorolt az arterioszklerózis progressziójára a vizsgált betegpopulációban, az idősebb, már tudottan koszorúér betegségben szenvedő hölgyeknél /34/. Ez az eredmény egybecseng a már korábban zajlott ERA (Estrogen Replacement and Atherosclerosis study) vizsgálat eredményeivel is.

Vajon miért nem vált be az elképzelés, a hormonok visszapótlásának ideája?

A szakirodalomban számos feltételezés olvasható a kívánt hatás elmaradásának vagy az inverz hatások kialakulásának okairól. A hatás elmaradásáért, az inverz hatásért felelőssé tehető tényezők közül a leggyakrabban az alábbiakat említik:

A: A kor és az érrendszer állapota

Az érrendszer állapota korfüggő, ez a vaszkuláris remodelláció és az arterioszklerózis progressziójában is megnyilvánul. Néhány éves késés a beavatkozás idejében a hormonális hatás szempontjából lényegi különbséget okozhat. A majmokon végzett tanulmányok során igazolódott ez a feltételezés. Kiderült, hogy a hormonok hatása az arterioszklerózis megállítására függ a kezelés időzítésétől, annak függvényében is, hogy milyen az érrendszer

állapota. A korai hormon kezelés 70%-os védelmet nyújtott az ováriumuktól megfosztott majmoknak, melyeket atheroszlerotikus diétán tartottak, míg a késlekedő beavatkozás, a későbbi, a már atheroszlerotikus léziók kialakulása után megkezdett hormon terápia csak 50 %-os védelemet biztosított. Azoknak a majmoknak pedig, amelyek már 2 éve koleszterinben gazdag étrendet kaptak, semmilyen védelmet nem nyújtott a hormonális, azaz ösztrogén terápia az arterioszklerózis ellen /36/. Az ösztrogén érvédő, atherosclerosis progressziót gátló szerepét egyéb szellemes, majmokon végzett kísérletsorozattal is bizonyították: amikor hypopituitarizmusban szenvedő majmokban az ovarialis diszfunkciót exogen hormon bevitellel korrigálták, az egyébként az ösztrogén hiányában kialakuló, gyors progressziójú arterioszklerózis elmaradását lehetett bizonyítani /40/.

A WHI vizsgálat primér prevenció tanulmányban a hölgyek kora - csakúgy mint a szekunder prevenció HERS vizsgálatban - 50-79 éves korig terjedt, tehát az idősebb generáció tagjai közül kerültek ki. A résztvevőknek mindössze 10%-a volt 50-54 év közötti, 20%-a pedig 54-59 éves. A többiek (70%) mind idősebbek voltak. A hormonpótló kezelést kaptak között 36%-nak volt hipertóniája, 49 % volt dohányzó anamnézisű vagy a vizsgálat idején is dohányzott, 34%-uk pedig túlsúlyos volt. Így bár egészségesekként voltak számoltartva, de belátható, hogy az érrendszerük arterioszklerotikus deformációja már előrehaladott stádiumú lehetett. A vizsgálat kapcsán nincs információnk arról, hogy a hölgyek milyen hosszú időt töltöttek már el hormonhiányos, azaz posztmenopauzális korban a beválasztás idején. Az érrendszeri változások gyorsan követhetik a menopauzális időt, tehát a beavatkozás idejének megválasztása szempontjából ezt is fontos lett volna nyomon követni. 35 éves korig az atheroszlerotikus elváltozások ritkák nőkben, 45-és 55 éves kor között indul meg a progresszió a coronaria arteriák laesióinak kialakulásában és 65 éves kor körül jön el a szövödmények ideje /37/.

A Nurses, Health Study idején a hölgyek 80%-ban a menopause felléptét követően két éven belül megkezdtek a hormonok adagolását - a vizsgálat a hormonok védőhatását támasztotta alá /38/. Ezzel szemben a WHI vagy a HERS vizsgálatban a vizsgálatba bevont hölgyek átlagéletkora 63-67 év volt és nagy valószínűséggel már legalább 10 éve hormonhiányos állapotban lehettek - de még a fiatalabb korosztály tagjai is 50-59 éves korúak és már kb. 6 éve posztmenopauzális státuszban voltak -, amikor a hormonpótló terápiát elkezdtek alkalmazni náluk.

B: A vizsgált alanyok szociális és társadalmi státusa

A 90-es évek obszervációs vizsgálatainak pozitív eredményei általában tanultabb, egészségesebb életet élő és magasabb társadalmi pozíciójú nőkre vonatkoztak, akiknek eleve jobb a rizikóstátusuk, jobbak az életkilátásaik. Ha a szociális és gazdasági tényezőkre külön is tekintettel voltak, a csökkent kardiovaszkuláris rizikó már nem volt kimutatható a korai utánkövetéses vizsgálatokban – derül ki egy metaanalízis eredményeiből, melyet 2002-ben tettek közzé Humprey és munkatársai az *Annual Internal Medicine* hasábjain /39/.

C: Az alkalmazott ösztrogén típusa

Mind a HERS, mind pedig a WHI vizsgálatban a CEE, azaz konjugált equine ösztrogén volt az alkalmazott terápia. A CEE a terhes lovak vizeletéből kigyűjtött hormonok keveréke, melyben az összetevői aránya nem állandó, de alapvetően natrium ösztron szulfátot és natrium equilin szulfátot tartalmaz egyéb komponensek mellett. A postmenopauzális korban lévő nők ösztradiol szintje csökken - főleg ezt termeli az ovárium -, míg az ösztron szint, mely inkább a perifériás szövetekben állítódik elő, változatlan marad. Tehát a CEE nem pótolja az ösztradiolt. Bár mindkét produktum kötődik az ösztrogén receptorokhoz és képes aktiválni azokat, de különböző molekuláris entitásúak és így változatos kötődési képességeik, szelektivitásuk, agonista aktivitásaik vagy metabolikus komponenseik lehetnek. Tudjuk ugyan, hogy ösztrogén receptor függő és független /11/ mechanizmusok egyaránt befolyásolják a női nemi hormonnak a kardiovaszkuláris rendszerre gyakorolt hatásait, de nem bizonyos hogy a konjugált equine ösztrogén vagy egyéb ösztrogének egy az egyben megfelelnek az ösztradiol ismert protektív hatásainak /41/.

Ezt számos kísérlettel igazolták in vitro Dubay és munkatársai, ennek egy szellemes példája a humán aorta simaizomsejt tenyészet vizsgálata, melyben a CEE által kiváltott mitogén indukált simaizomsejt növekedés gátlása és a simaizomsejt mitogén aktiválta protein kináz aktivitása jóval kevésbé volt effektív, mint ösztradiol hatása esetén /42/.

D: A hormonpótlás alkalmazásának formája

A főbb vizsgálatokban szájon át juttatták be a hormonális kiegészítést, de lehetőség van egyéb alkalmazási módokra is. Vogpatanasin és munkatársai a transzdermálisan bejuttatott ösztradiol hatására a szimpatikus aktivitás és a vérnyomás csökkenését figyelték meg /43/.

Ugyanakkor az orálsan bejuttatott ösztrogen növeli a C-reaktív protein és IL-6 szintjét szemben a transzdermális alkalmazással /44/. A konjugált equine ösztrogént (CEE) szájon át juttatják a szervezetbe, míg az ösztradiol gyakran transzdermálisan vagy állatkísérletekben subcután kerül alkalmazásra; felmerül, hogy a két hormonkészítmény között tapasztalható klinikai különbségekért részben az alkalmazás formája is felelős lehet.

A nagy tervezett vizsgálatok sorra kudarcot vallottak annak bizonyításában, hogy az exogén úton bejuttatott hormonok védenek a kardiovaszkuláris rendszert. Bár az ajánlások természetesen igazodtak ezekhez a tényekhez, változatlanul sok kérdés maradt megválaszolatlanul. A 2005. októberben Argentínában rendezett XI. Menopauza Világkonferencián a fent felsoroltak közül az egyik lényegi téma az időzítés kérdése volt /41, 45/, az egészséges endotélium koncepciója, melyet segíthet megvédeni, fenntartani a jól választott hormonkészítmény, a lehető legkisebb dózisban alkalmazva. A nők szív- és érrendszeri megbetegedésének kivédése posztmenopauzális korban nagy jelentőséget kap, tekintettel arra, hogy ha akut miokardiális infarktust szenvednek a nők, a kimenetel súlyosabb, mint a hasonló korú férfiak esetében, különösen a 60 év alatti hölgyeknél. Már a 80-as évek óta ismert tény a nemek közötti különbség a női nem hátrányára a koszorúér megbetegedés megítélésében, kezelésében és kimenetelében is. A hölgyek talán már súlyosabb érrendszeri állapotúak és a kísérőbetegségek tekintetében is nagyobb veszélyben vannak az első infarktus megjelenésekor a preventív kezelés hiányosságai, a tünetek alulértékelése és a diagnosztikus bizonytalanságok miatt. Ez pedig a statisztikai elemzést is befolyásolhatja természetesen. A tünetek és a diagnózis felállításának megkönnyítésére az AHA (American Heart Association) 2005-ben társasági ajánlást tett közzé négy amerikai kardiológus társaság konszenzusának eredményeként /46/.

A téma jelentőségét a megújult figyelem is jelzi: a 2005-ös ESC konferencia egyik fő témája a „Nők és a szív” volt. A téma nagy érdeklődést keltett hazai fórumokon is, és fontosságának megfelelően a Magyar Kardiológus Társaság Metabolikus Munkacsoportján belül 2006. januárjában új programcsoport alakult intererdiszciplináris formában kardiológusok és nőgyógyászok részvételével. A programcsoport neve a „Nők kardiovaszkuláris betegségei” lett. A program célja a szakma és a laikus társadalom figyelmének felkeltése előadások, lakossági fórumok és szakmai fórumok révén és a figyelem ráirányítása a nők kardiovaszkuláris veszélyeztetettségének és betegségeinek jelentőségére, e

betegségek felismerésére, és kezelésére. A hazai helyzet felmérésére a Magyar Menopauza Társaság és a Magyar Kardiológus Társaság közreműködésével az EGIS Gyógyszergyár szponzorálása révén Menokard néven szűrővizsgálat zajlott és zajlik 19 hazai centrumban. A programra 2800 nő jelentkezett a menopauza ambulanciákon (átlagéletkoruk 55,7 év, átlagosan 7,7 évvel voltak a menopauza beállta után). A hölgyek több mint felénél kórosan magas összkoleszterin szintet mértünk és az LDL koleszterin szint is 75%-uk esetében volt a megengedett határ felett. Magas vérnyomás a vizsgált populáció 40%-ánál volt tapasztalható. Egyötödük dohányos volt, 28% esetében a családi anamnézis is pozitív volt. Az éhomi vércukor 25% esetében volt magasabb a normálisnál. Összességében a szűrőprogramra véletlenszerűen, a hirdetési kampány nyomán jelentkezett változó korú nők 85%-a volt szív- és érrendszeri szempontból a nagy kockázatú csoportba sorolható.

Kardiovaszkuláris prevenció posztmenopauzális korú nőkben

A klasszikus rizikófaktorok karbantartása

A szív- és érrendszeri prevenció hölgyekre vonatkozatható jellegzetességeit a 2004-es tényekre alapozott amerikai ajánlás /27/ összegzi a legkimerítőbben. A konszenzus panel munkája összességében mintegy 8500 idevonatkozó irodalmi adat, publikáció és metaanalízis áttanulmányozása nyomán született. Mindenekelőtt a rizikó stratifikáció, azaz a kockázati szint felmérése fontos, mert ez határozza meg a teendőket. Mosca és munkatársai a veszélyeztetettséget a Framingham kockázati becslés alapján határozták meg, ennek mértékét a 10 éven belül várható koszorúér események bekövetkezésének százalékos valószínűségében adva meg. Tehát ha valaki a nagy rizikójú kategóriába tartozik, akkor annak valószínűsége, hogy 10 éven belül szív- és érrendszeri eseménye következik be > 20 %. A primér és szekunder prevenció fogalma nem különül el, a szemlélet a kardiovaszkuláris események kontinuitását fogadja el, mint az érrendszer állapotának is megfelelő jelzőjét. A diabetes mellitus azonban kiemelt súllyal, lezajlott infarktusnak megfelelő értékkel szerepel a rizikó meghatározásában. Ezek alapján az ajánlás a nőket négy kategóriába sorolja kockázati szintük szerint: nagy rizikó, közepes rizikó, kis rizikó és optimális rizikó státusz, melyekhez klinikai entitásokat társít (lásd 1. táblázat).

1. Táblázat A szív- és érrendszeri megbetegedések kockázati besorolása nőkben – ajánlás
(Mosca et al: Evidence-Based Guidelines for Cardiovascular Disease Prevention in Women)

Rizikó csoport	Framingham rizikóbesorolás (10 éven belüli abszolút szív- és érrendszeri kockázat)	Klinikai állapot
Nagy kockázat	>20%	<ul style="list-style-type: none"> • Tudott koszorúérbetegség • Cerebrovaszkuláris megbetegedés÷ • Perifériás érbetegség • Hasi aorta aneurysma • Diabétesz mellitus • Krónikus vesebetegség#
Közepes kockázat	10%-20%	<ul style="list-style-type: none"> • Szubklinikus kardiovaszkuláris betegség (pl.koszorúér kalcifikáció)& • Metabolikus szindróma • Több rizikó faktor együttes jelenléte@ • Egy kockázati tényező amelynek jelentősen emelkedett a szintje • Pozitív (korai kezdetű) családi anamnézis (férfiaknál <55év, nőknél<65 év)
Kis kockázat	<10%	<ul style="list-style-type: none"> • Nők egy vagy több rizikófaktorral
Optimális kockázati szint	<10%	<ul style="list-style-type: none"> • Rizikófaktorok ideális szinten • Egészséges életvitel megvalósítása

÷ A cerebrovaszkuláris megbetegedés nem jelent feltétlen koszorúérbetegséget, ha az érintett érszakasz a carotisok felett van. Az a. carotis szűkülete (tünettel vagy tünet nélkül) >50%-ban magas kockázati szintet jelent.

Ha a krónikus vesebetegség végstádiumú állapot felé közelít, a rizikó mértéke lényegesen megnövekszik.

& Bizonyos betegek szubklinikus kardiovaszkuláris betegsége >20 %-os 10 éves eseményrátát okozhat, ezeket nagy kockázatúakként kell kezelni.

@ A több rizikófaktorral bíró nők a kockázatbecslő táblázat alapján a nagy kockázatú csoportba is bekerülhetnek.

A rizikóbecslést követően az ajánlásokat a megszokott ajánlási szintekkel jellemezve osztályokra bontjuk. I. osztály: a beavatkozás hasznos és hatékony; II. osztály: a bizonyítékok alapján a beavatkozás haszna és hatásossága nem egyértelműen dönthető el; Iia: a bizonyítékok inkább a beavatkozás haszna mellett szólnak; IIb: a beavatkozás hatékonyságát és hasznosságát kevésbé lehet alátámasztani; III. osztály: a beavatkozásnak haszna nincs, de kára lehet.

A rizikó stratifikációnak megfelelően súlypontozott ajánlás lényege a nők szív- és érrendszeri kockázatának csökkentésére javasolt fő tennivalók összegzése a kockázati beosztás alapján:

Nagy szív érrendszeri kockázat esetén (a Framingham rizikó >20%)

I. osztályú ajánlás:

- a dohányzás abbahagyása (aktív és passzív egyaránt)
- fizikai aktivitás, testmozgás ill. sz.sz kardiális rehabilitáció
- diéta
- a súlyfölösleg leadása, vagy a testsúly megőrzése
- a vérnyomás karbantartása
- a lipidszintek célértéken tartása - statin terápia
- Aspirin terápia
- béta-blokkoló terápia
- ACE-gátló vagy kontraindikációban ARB-kezelés
- diabetesesekben a vércukor optimális kontrollja

II a osztályú ajánlás

- a depresszió felkutatása és kezelése

II b osztályú ajánlás

- omega-3 zsírsav szedése
- folsav szedése

Közepes kockázat esetén (Framingham rizikó 10-20% között)

I osztályú ajánlás

- A dohányzás abbahagyása
- fizikai aktivitás, sz sz kard. rehab.
- szívbarát diéta

- súlykontroll
- vérnyomás kontroll
- lipid kontroll

II a osztályú ajánlás

- Aspirin terápia

Kis rizikó esetén (Framingham rizikó <10%)

I osztályú ajánlás

- a dohányzásra vonatkozó intelem
- a fizikai aktivitás, testmozgás buzdítása
- a szívbarát diéta tartása
- súlykontroll
- az egyedi rizikófaktorok egyedi kezelésre szükség szerint

III. osztályú ajánlás vagyis tiltás a nők szív- és érrendszeri megbetegedésének megelőzése céljából a rendelkezésre álló klinikai bizonyítékok alapján: hormonpótló kezelés, az antioxidáns kezelés és a kis rizikójú nők aspirinnel történő preventív kezelése.

Az Európai Kardiológus Társaság és a Magyar Kardiológiai Társaság nem készített külön ajánlást a nők számára. A II. Magyar Terápiás Konszenzus Konferencián 2005. novemberében aktualizálták a magyar ajánlást "II. Magyar terápiás konszenzus ajánlás a kardiovaszkuláris betegségek (ateroszklerotikus eredetű kardio-cerebrovaszkuláris és perifériás érbetegség) megelőzéséről és preventív kezeléséről" címmel, mely 13 tudományos társaság közös munkája /47/. A magyar irányelv bevezeti az ún. igen nagy rizikó kategóriát és a már kardiovaszkuláris betegségben szenvedő, és a vagy diabétesszel, vagy dohányzással, vagy metabolikus szindrómával vagy akut koronária szindrómával is sújtott beteget érti alatta. Ezekben az esetekben a lipid célértékekben (koleszterin <3,5 mmol/l, LDL<1,8 mmol/l) és a haskörfogat elfogadható mértékében (ffi<94cm, nők<80 cm) még szigorúbb határokat tűz ki célul. A rizikótényezők között megjelentek az újabb típusúak is, az Lp(a) a CRP, a homocisztein is. Az életmódváltás kellő hangsúlyozása minden irányelv alapvető gondolata. A hölgyek számára, különösen a menopauza fellépte utáni korban lévő nők számára a kedvezőtlen lipid és szénhidrátháztartásbeli változások, testtömeg aránybeli átalakulások, a hipertónia gyakoriságának a fokozódása, az ülő életmód következtében is fokozódó obezitás miatt azoknak megelőzésére, lehetőség szerinti kivédésére alapvető fontosságú.

Következtetések

Az elmúlt évszázad során a nők és a férfiak életkora átlagosan megduplázódott. Az antibiotikumok feltalálásával és az életkörülmények javulásával elértük azt, hogy egyedülinek számítsunk a fajok között a történelemben akik a reprodukciós életkornak képesek a dupláját megélni. A nők a reprodukтивitás után életüknek - jó esetben - akár több mint felét hormonhiányos állapotban élik le. A reprodukтив kor hormonális védelme, adaptációs rendszerei az ováriumok működésének befejeztével megszűnnek és maladaptív folyamatok jelennek meg. Ezek között kell említenünk a megnövekedett értónust, a vérzsírok szintjének megváltozását, atherogén irányú eltolódását, a csontrendszer ásványi anyagainak mobilizációját, perifériás vasodilatációk gyakori jelentkezését és az alvászavarok, kognitiv, memoriter funkciózavarok felléptét.

A posztreprodukтив időszak ösztrogénszint esését követő zavarok krónikus elváltozásokhoz vezethetnek, betegségek kialakulásának teremtenek kedvező talajt. Így az osteoporosis, a kardiovaszkuláris megbetegedések, a magas vérnyomás, a metabolikus zavarok, a diabetes mellitus fellépte, agyi és idegrendszeri károsodások és az immunrendszerben beálló széleskörű változások figyelhetőek meg. A megnövekedett élettartamban ezek a krónikus megbetegedések válnak a legfőbb morbiditási és halálóki tényezőkké. A betegségek kezelése mellett a megelőzésre kell igazán nagy gondot fordítanunk. A veszélyeztetettség megállapításakor a rizikó stratifikáció során a hagyományos kockázati tényezők mellett az újabb típusú rizikófaktorok jelentőségével is számolnunk kell. Ezek pontosabb behatárolása és a hétköznapi használatba történő átültetése még folyamatban van, bár az atheroszklerotikus elváltozás és a gyulladás folyamatának szoros kapcsolata előrevetíti jelentőségüket. Az ovariális működés „meghosszabbítása” avagy a hormonok exogén módon történő pótlása logikus lehetőségnek tűnt volna a posztmenopauzális korba érkezett nők kezelésére, de az eddigi próbálkozások, randomizált klinikai vizsgálatok eredményei megcáfolták a várakozásokat. A hölgyek hosszú életkilátásait tovább javítani a „talált” éveiket jó életminőségben leélni akkor lehet majd, ha kellő odafigyeléssel gondozzuk hipertóniájukat, dyslipidaemiájukat, kellően vigyázunk szénhidrátháztartásuk egyensúlyára, de legfőképpen helyes életvitel kialakításával segítünk nekik megelőzni az érrendszeri megbetegedéseket.

* * *