



Gyógyszer eredetű magas vérnyomás II. (A hormonális vérnyomás-szabályozásra és a veseműködésre ható szerek)

Kun Imre Zoltán¹, Kun Ildikó², ifj. Kun Imre Zoltán², Szántó Zsuzsanna³

¹Orvos- és Gyógyszerésztudományi Egyetem, Doktori Iskola, Marosvásárhely, Románia, ²Dentalin Kft., Budapest, Magyarország,

³Orvos- és Gyógyszerésztudományi Egyetem, Endokrinológiai Tanszék, Marosvásárhely, Románia

Kivonat

A téma első részét e folyóiratban megjelent korábbi cikkünkben (Gyógyszer eredetű magas vérnyomás I.: A központi és vegetatív idegrendszerre ható szerek) részletesen tárgyaltuk. Jelen munkánkban előbb a folyadékcsere befolyásoló capillaris mechanizmusokra ható szerek ismertetése következne, de ezek más csoportokba jobban beillenek. Így, a hormonális szabályozást és a veseműködést érintő, hypertoniát okozó gyógyszereket részletezzük. A hormonális szabályozás keretében a renin-angiotensin-aldosteron rendszer szerepét emeljük ki, majd említésre kerül az arginin-vasopressin, a corticosteroidok (gluco- és mineralocorticoidok), valamint a látszólagos hypermineralocorticoidismus (apparent mineralocorticoid excess), melynek exogén formáját többnyire a glycyrrhizin s a carbenoxolon okozza. Ezután a mineralocorticoid-receptorok aktiváló mutációja által kiváltott magas vérnyomást (s ennek kapcsán egyes gyógyszerhatások megváltozását), majd a gonád pathologia bizonyos aspektusait (az orális anticoncipientek, oestrogen tartalmú hormonkészítmények, post menopauzális hormon szubsztitúció, néhány afrodisiacum vérnyomásemelő hatását) tárgyaljuk. A továbbiakban a pajzsmirigyműködést befolyásoló szerek (pajzsmirigyhormonok, amiodaron, jód) okozta magas vérnyomást s a pajzsmirigyhormonok bizonyos gyógyszeres interakciói során létrejövő hypertensiv hatásokat részletezzük. A dolgozat utolsó része a gyakran használt NSAID csoport s a szervátültetések kilökődésének meggátlására, valamint autoimmun betegségekben alkalmazott calcineuringátlók (cyclosporin, tacrolimus), ill. az erythropoietin vérnyomásemelő hatását ismerteti – mindezek a vese működését és szabályozó mechanizmusait befolyásolva okozhatnak ilyen mellékhatást.

Kulcsszavak: a vérnyomás hormonális szabályozása, steroid-hormonok, pajzsmirigyműködésre ható szerek, NSAID, cyclosporine, tacrolimus, erythropoietin

Drug-Induced Arterial Hypertension II (Drugs acting on hormonal regulation and renal functions)

The first part of this theme was discussed in an earlier number of this review (Drug-Induced Arterial Hypertension I: Drugs acting on central and autonomic nervous system). Classifying the drugs with hypertensive effect according to the physiological mechanisms that maintain blood pressure (BP), the capillary fluid shift mechanisms would be the second milestone, but substances that may be mentioned here fit better in other context. Hormonal regulation, as the third landmark, is amply discussed accordingly to its importance: is emphasized the role of RAS, especially of angiotensin II. Then are mentioned arginine-vasopressin, corticosteroids (gluco- and mineralocorticoids), the apparent mineralocorticoid excess caused by glycyrrhizin and carbenoxolone. It is mentioned the hypertension induced by mineralocorticoid-receptor activating mutations, then some aspects of gonadal pathology (oral contraceptives, hormone replacement therapy, some aphrodisiacs); this part ends with thyroid medication (amiodarone, iodine, some thyroid hormone interactions). Last, the fourth part of the paper discusses NSAIDs, inhibitors of calcineurin (cyclosporine, tacrolimus), and erythropoietin, causing hypertension by influencing renal mechanisms.

Key words: hormonal regulation of blood pressure, steroid hormones, thyroid medication, NSAIDs, cyclosporine, tacrolimus, erythropoietin

Kun Imre Zoltán

540095 Marosvásárhely - Târgu Mureș

Str. N. Grigorescu 29/8

E-mail: kunimre@gmail.com

Korábbi munkánkban (Gyógyszer eredetű magas vérnyomás I.: A központi és vegetatív idegrendszerre ható szerek) azokat a gyógyszereket tárgyaltuk, amelyek a vérnyomásemelkedést központi és vegetatív idegrendszeri mechanizmusokkal váltják ki. Jelen dolgozatunk, az előző folytatásaként, a hormonális szabályozást és a veseműködést befolyásoló hypertensiv hatású gyógyszereket részletezi.

Amint azt az előző cikkünkben is kifejtettük, a magas vérnyomást okozó szerek a **normális vérnyomást fenntartó élettani mechanizmusokat** befolyásolva idézik elő ezt a hatást. Négy alapmechanizmust érinthetnek:

I) A központi és vegetatív idegrendszer vérnyomás-szabályozó működését

II) A folyadékcserét befolyásoló capillaris mechanizmusokat

III) A hormonális szabályozást

IV) Az ion- és folyadékháztartást szabályozó renalis folyamatokat (elsősorban a RAAS-t).

Közülük az első mechanizmust előző munkánkban tárgyaltuk részletesen, ezúttal pedig a II-IV. pont kerül ismertetésre.

II) A capillaris folyadékcseré mechanizmusai

E mechanizmusok élettani és kórtani részleteit mellőzve, csak annyit emelünk ki, hogy a capillarisok szintjén egy sor **érszabályozó factor képződik**, valamint azt, hogy számos szív- és érrendszeri betegségben, így magas vérnyomásban is kimutatható *endothelialis dysfunctio*. Az *érszabályozó factorok* közül néhány fontosabbat megemlítünk:

Endothelin: az endotheliumban keletkező polypeptid, mely helyileg fejti ki hatását, a helyi keringés szabályozásban szerepelvén. Az endothelin szintje emelkedett érlemezésedésben, acut myocardium infarctusban, coronaria- és agyi érspasmusokban, pangásos szív-elégtelenségben, magas vérnyomásban, pulmonalis hypertensióban, endotoxin shockban, Raynaud-kórban.

Nitrogén-monoxid (EDRF – endothelin derived relaxation factor): helyileg képződő gázhalmazállapotú mediátor, fontos értágító. Myocardium dysfunctióban ennek működési zavara is fennáll. A nitrogén-monoxid (NO) szintje kóros magasvérnyomásban, érlemezésedésben, cukorbetegségben, microvascularis anginában.

Prostaglandinok/prostacyclin: helyi értágító hatásuk

van, szerepük fontos a gyulladásos folyamatokban, tehát az atherosclerosis patogenesisében is.

Az említett tényezőket (is) érintő szerek más csoportokba jobban beillenek, úgy hogy azokban kerülnek megtárgyalásra.

III) A vérnyomás hormonális szabályozására ható szerek

A hormonális szabályozás a vérnyomást mindkét irányban módosíthatja: emelheti vagy csökkentheti. A hormonok a vérnyomást több mechanizmussal is befolyásolhatják: érszűkítő vagy értágító hatás révén, vagy a keringő plasmaterfogot megváltoztatásával.

A hormonok szerepe a perifériás resistencia biztosításában

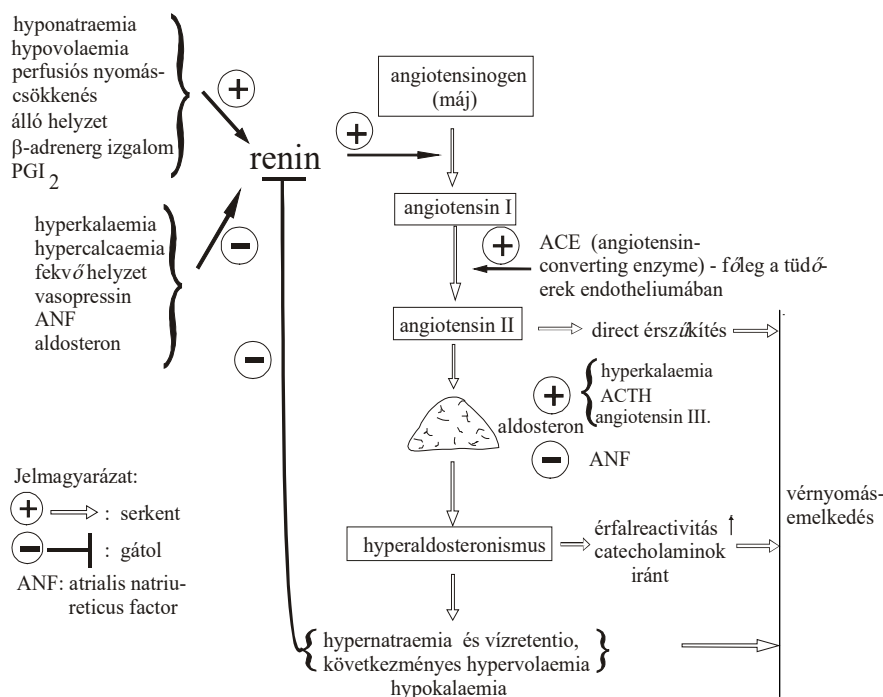
Az **angiotensin II** erős érszűkítő hatást fejt ki, melynek következtében nő a középvérnyomás értéke. Ugyanakkor az **aldosteron** synthesis és -felszabadulás serkentésével fokozza a Na^+ -retenciót az elsődleges kanyarulat csatornáskák szintjén. Az aldosteron serkenti a Na^+ - és a Cl^- -ionok visszaszívódását, valamint a K^+ -ionok és a protonok ürítését. Ezek a hatások kezdetben előnyösek, mert biztosítják az életfontos szervek perfúzióját, megnövelik a keringő vérmennyiséget, s így fokozzák a szívösszehúzó-dások erejét a Starling-féle mechanizmus révén.

Amilyen mértékben nő a **perifériás** vascularis **resistentia**, olyan mértékben fokozódik a myocardium aktivitása és O_2 -szükséglete. A megnövekedett keringő vérmennyiség végülis pangásra vezet, amikor a Starling-féle mechanizmus már nem képes kompenzálni, és szív-elégtelenség lép fel.

Az angiotensin II és az aldosteron érintik a genetikai expresszió mechanizmusait is, ami a fennálló myocardium dysfunctio progressziójára vezethet, szerepet játszva a myocardialis hypertrofia és fibrózis evolúciójában.

A **renin-angiotensin-aldosteron rendszernek** (RAAS) lényeges szerepe van a vérnyomás szabályozásában. Ez felelős a vérnyomás tartós biztosításáért, de gyorsan aktiválódik acut hypotensióban is. Az **1. ábra** a RAAS komponenseit és összefüggéseit ábrázolja.

A normális perifériás értonus megtartásához hozzájárul az **arginin-vasopressin** is, melyet a hypothalamus magnocellularis magcsoportjai (nc. supraopticus és paraventricularis) secretálnak, s amely kis töménységben antidiureticus hatást fejt ki, és a diabetes insipidus keze-



1. ábra. A renin-angiotensin-aldosteron(RAAS) rendszer

lésére használjuk.

Egyes gyógyszerkészítmények, melyeket főleg a múltban diabetes insipidus kezelésére alkalmaztak, és jelenleg túlhaladottnak minősülnek, általános érzéketlen okozhatnak, mely **magas vérnyomásra** vezet, s ugyanakkor angina pectorist, bradycardiát, hasi görcsöket idézhetnek elő. Ilyen készítmények a Pitressin^R iv. inj. (hidroszolubilis, szintetikus ADH-t tartalmaz), rövid hatástartamú (4–6 óra), s a Pitressin tannat^R im. olajos inj., tartós hatású (2–3 nap) [10, 11, 12].

Corticosteroidok

Só- és vízretenciót okoznak, s ez képezi a kiváltott magas vérnyomás fő mechanizmusát. A már előzetesen hypertóniások vérnyomását súlyosbíthatják. Vérnyomásemelő hatásuk legfontosabb mechanizmusa a *mineralocorticoid-receptorok* izgatása. A vesék szintjén ezáltal Na⁺-retenciót okoznak, s így megnövelik a *keringő vérmennyiséget* [8], míg az *erek* falában létrejövő Na⁺-retenció fokozza ezek reaktivitását az érszűkítők, elsősorban a catecholaminok iránt [19, 7].

A glucocorticoidok esetében szóba jöhetnek még az endogén Cushing-szindrómában bizonyítottan ható egyes mechanizmusok is (pl. a máj angiotensinogen termelésének fokozása, az insulinresistentia, az eritropoetin képződésének emelése, egyes értágító mechanizmusok

gátlása, pl. a NO, ANP s a prostaglandinok befolyásolásával, az oxidatív stressz és az endotheliális dysfunctio romlása).

A hypertonia kivédésére vagy csökkentésére a corticosteroidokat a lehető legkisebb adagban és minél rövidebb ideig kell alkalmazni. A corticosteroidok okozta magas vérnyomás kedvezően válaszolhat diuretikus kezelésre [3].

Glucocorticoidok

A glucocorticoidok közül főleg a mellékvesekéregben élettanilag is termelődő **hydrocortison** és származéka, a **cortison** (mely a májban aktiválódik hydrocortisonná) okoz só- és vízretenciót, következményes vérnyomás-emelkedéssel (1. táblázat). Ezért ezeket elsősorban *szubsztitútív* célra alkalmazzák mellékvesekéreg-elégtelenség kezelésére, ahol ezekre a hatásokra szükség van. Előnyben kell részesíteni az egyre inkább elterjedő *tartós hatású* hydrocortison- készítményeket, amelyekből a hatóanyag késleltetve, lassan szabadul fel, és lefedi a teljes 24 órás szükségletet. Így elkerülhetővé válik az eddig alkalmazott rövid hatású (T_{1/2}: 8–12 óra) készítmények után esetlegesen fellépő vérnyomás-emelkedés, valamint az időben elégtelen szubsztitúció veszélye is [6]. A közepes hatáserősségű és -tartamú (T_{1/2}: 12–36 óra) glucocorticoid- származékok, azaz a **prednison**,

1. táblázat. A vérnyomás hormonális szabályozására és az ion- és folyadékháztartás renalis mechanizmusaira ható vérnyomásemelő gyógyszerek/hatóanyagok

Gyógyszercsoport	Gyógyszerek/hatóanyagok	Hatásmechanizmus
Glucocorticoidok	Cortison, hydrocortison, prednison (utóbbi kevésbé)	só- és vízretenciót okoznak (dózis-függő módon)
Mineralocorticoidok	Aldosteron, fludrocortison	só- és vízretenciót okoznak (dózis-függő módon)
Exogén hypermineralocorticismus (apparent mineralocorticoid excess – látszólagos hypermineralocorticismus)	Glycyrrhetin-sav és származékai: a glycyrrhizin (az előző glicozidája, mely az édesgyökér ízét adja) Licorice, carbenoxolon	Gátolják a 11 β OH-szteroid-dehidrogenáz-2-t, mely az aktív cortisolt inaktív cortisonná alakítja; így a cortisol igen magas (akár 1000-szeres) vérszintet ér el, ami már a mineralocorticoid-receptorokat is serkenti
Oestrogének és progestagének	Orális anticoncipiensek, hormonpótló kezelések (ERT: oestrogén-pótlás, HRT: postmenopausális hormon-pótlás)	Az oestrogének serkentik az angiotensinogen szintézisét a májban; mindkettő adag-hatás összefüggést mutat
Klasszikus NSAID és COX-2-gátlók	Ibuprofen, diclofenac, celecoxib	Blokálják a COX-1 és/vagy COX-2 enzimet, gátolva így a prostaglandin-képződést; só- és vízretenciót okoznak (dózis-függő módon)
Immunszuppresszív szerek	Cyclosporin, tacrolimus	Renalis érszűkítők, gátolják a prostaglandin-képződést, csökkentik a víz, a Na ⁺ és a K ⁺ -ürítést
Étrend-kiegészítők	Ginseng, yohimbin	Enyhe izgató, vérnyomásemelő hatás
Vérképzést-serkentők	Erythropoietin-készítmények	Csökken a NO-mediálta vasodilatatio; ér-remodeling

prednisolon, methylprednisolon só- és vízretenciót okozó hatása gyenge, viszont **gyulladáscsökkentő** hatása kifejezett, ezért ezeket elsősorban ilyen és hasonló célú farmakodinámiás hatás biztosítására használják. Míg az említett első csoport, azaz a rövid hatású és alacsony hatékonyságú glucocorticoidok dózis egysége (amely hatékonyságukat jellemzi) 25 mg, addig a közepeseké 4–5 mg. A harmadik csoportba a nagy hatékonyságú és tartós hatású (T_{1/2}: 36–54 óra) származékok tartoznak (dózis egységük 0,75 mg), vagyis a **dexamethason**, a **betamethason** s a **triamcinolon**, amelyek **gyulladáscsökkentő és anyagcsere-hatásai** (ilyen természetű nem-kívánatos hatásaiikkal együtt, l. diabetogén és osteoporotikus hatás) a legerősebbek, de nem okoznak só- és vízretenciót.

A glucocorticoid- származékok említett hatáskülönbségeit az alapmolekulában létrehozott **szerkezeti változásokkal** érték el. Így: az 1-2. pozícióba bevitt **kettős kötéssel** nyerhetők a Δ^1 -származékok: a **prednison** (Δ^1 -cortison) és a **prednisolon** (Δ^1 -hydrocortison), amelyek **gyulladáscsökkentő és glukoregulációs** hatása **5-ször erősebb**, mint a megfelelő kiinduló vegyületeké. **Methyl** csoport szubsztitúciója a **6-os** pozícióba (**methylprednisolon**) vagy **fluoré** a **9 α -helyzetbe** (triamcinolon, dexamethason, betamethason) a glucocorticoidok **minden hatását fokozza**, míg a **16 α methylezése** (dexamethason, betamethason) a **mineralocorticoid-hatást szünteti meg**.

A glucocorticoidok **egyéb mellékhatásai**, amelyek **tartós adagolásuk** kapcsán lépnek fel (különösen a nagy hatékonyságú származékok után, de bármely más glucocorticoid még helyi alkalmazásban is kiválthatja), elsősorban **iatrogen Cushing-szindrómában** nyilvánulnak meg. Ezt **centralis obezitas**– „**narancs fogpiszkálók**”, „**holdvilágarc**”, „**böleny-nyak**”, **pszichés zavarok**, **convergens magas vérnyomás**, **osteoporosis**, **myopathia**, acnék, a sebgyógyulás gátlása, ecchimozisok, nemi működési zavarok, **metabolikus szindróma** (csökkent glucose tolerancia, hyperlipidaemia, prediabetes, 2. típusú diabetes mellitus) jellemzi; lehet benignus intracranialis hypertensio, glaucoma, subcapsularis cataracta, esetleg pancreatitis, asepticus csontnekrózis, paniculitis, só- és vízháztartási zavarok. A **psychés megnyilvánulások**, így az euforia, hypomania, depressio, a **methylprednisolon** kezelés megkezdése után már kb. **2 hétre** jelentkeznek. A glucocorticoidok gátolják a gyermekek növekedését, brady- vagy amenorrhoeát, hirsutismust okozhatnak.

A mineralocorticoidok és az exogén hypermineralocorticismusok

Mielőtt ezt a problémakört részletesen tárgyalnánk, tisztázni kell a corticosteroidok molekuláris hatásmechaniz-

musának egy lényeges vonatkozását. Mégpedig azt, hogy hogyan valósul meg a steroidreceptorok szelektivitása a mineralocorticoidok iránt, a glucocorticoidok fokozott affinitásának körülményei közt? Ismert tény, hogy a glucocorticoidok plasma koncentrációja 100–1000-szer nagyobb, mint az aldosteroné, ami odavezetne, hogy e receptorokat a glucocorticoidok állandó jelleggel lefoglalva tartásuk. Ezt azonban több élettani mechanizmus hivatott meggátolni:

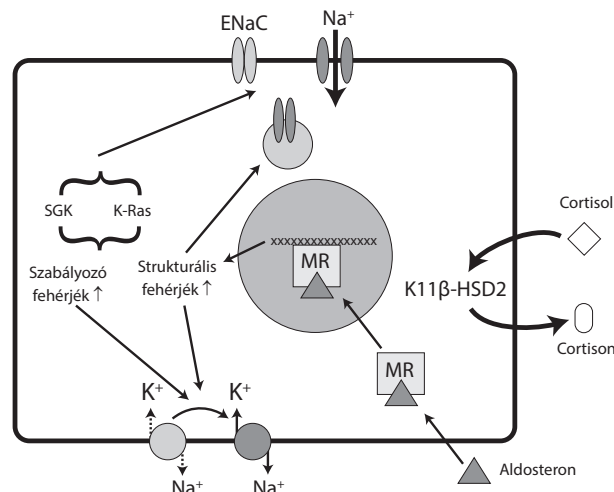
- a glucocorticoidok nagy része CBG-hez és albuminhoz kötve található a keringésben;
- az aldosteron célsejtjei jelentős mennyiségű 11β -OH-steroid-dehydrogenáz-2-t tartalmaznak, amely a cortisolt cortisonná inaktíválja (utóbbi affinitása pedig e receptorok iránt sokkal kisebb);
- az aldosteron 5-ször lassabban disszociál e receptorokról, mint a glucocorticoidok.

Ezek a mechanizmusok azonban túlhaladtak lehetnek kifejezett *hypercortisolismus* körülményei közt és olyankor, amikor csökken a cortisol inaktíválása cortisonná [13].

Az aldosteron mellett a fludrocortisonnak van kifejezett mineralocorticoid hatása. Ez jelentős mértékben emeli a vérnyomást, ezért mellékvesekéreg-elégtelenségén kívül *posturalis hypotensio* kezelésére is alkalmazzák. Egy 64 éves beteg végzett tanulmány azt mutatta, hogy kb. 5 hónapon keresztül adva átlag napi 75 mcg fludrocortisont 4 beteg abbahagyta a kezelést a bekövetkezett magas vérnyomás miatt. Ebből azt következtették, hogy az idősek nem tolerálják a fludrocortisont, még kis adagokban sem [9].

A glycyrrhizin, amely az édesgyökér (*Liquiritia*, *licorice*) édes ízét adja, az utóbbi glicozidja, vegyileg glycyrrhetinsav-származék. Hasonló anyag a carbenoxolon, mely a pepticus fekély kezelésére használatos. A furosemid, az epesavak, a progesteron és anyagcseretermékei szintén képesek a 11β OH-steroid-dehydrogenáz-2 gátlására [14]. Ezek a szerek, gátolva az említett enzimet, tkp. *exogen hypermineralocorticismust* okoznak [7, 10].

Ezek az anyagok lényegében egy exogén, ún. *látszólagos hypermineralocorticismust* (AME – *apparent mineralocorticoid excess*) hoznak létre. Az endogén formát a vese 11β -hydroxysteroid-dehydrogenáz-2 örökletes hiánya okozza, mely normális körülmények között a vesékben a cortisolt cortisonná alakítja. Ebben az esetben, ugyanúgy, mint az enzim exogén gátlása esetén (glycyrrhizinnel vagy carbenoxolonnal), a



2. ábra. A cortisol – cortison átalakulás permisszív hatása az aldosteron hatására (a 11β OH-steroid-dehydrogenáz-2 szerepe)

SGK: Szerin/treonin protein kináz; ENaC: epithelialis Na-csatorna; MR: mineralokortikoid receptor; K11β-HSD2: hidroxisteroid dehidrogenáz

keringő cortisol töménysége 1000-szeresére is megnőhet [7,10]. A cortisol, ilyen magas töménységben, serkenti a **mineralocorticoid- receptorokat**, renális só- és víz-retenciót és következményes *magas vérnyomást* okoz. A Na-retenció gátolja a renin- és aldosteron secretiót (**2. ábra**) és hypokalemiát okoz.

Kimutatták, hogy a glycyrrhizin, glucocorticoidokkal, diureticumokkal vagy egyéb K-ürítő gyógyszerekkel társítva, súlyos *hypokalemiát* okozhat [2]. Szívbetegségben és magas vérnyomásban szenvedő betegek csak nagy elővigyázattal használhatják. A licorice (*Glycyrrhiza glabra*, *Glycyrrhiza uralensis*, igazi édesgyökér, **3. ábra**) a komplementer medicinában *köhögéscsillapító teaként* bronchitisben és hűlésekben alkalmazzák, valamint vírusos megbetegedésekben, pl. *hepatitisben*. A kínai orvoslásban



3. ábra. Licorice (*Glycyrrhiza glabra*, Igazi édesgyökér)

leggyakrabban *gyulladáscsökkentő*ként és *köptető*ként alkalmazzák. Édes íze folytán ízjavítóként használják az étel-miszer- és gyógyszeriparban.

Szóba jön a *secunder magas vérnyomások elkülönítő kórisméjében* is, mint kizárando tényező.

A látszólagos hypermineralocorticismus *kezelésére* használható a spironolacton, az amilorid, ill. a dexamethason.

Nem tartozik szorosan a témánkhoz, mégis érdemes megemlíteni, hogy milyen fontos szerepet tulajdonítanak újabban a mineralocorticoid mechanizmusoknak a *szívélegtelenség* kialakulásában, és hogy mennyire ígéretesnek látszanak azok az új terápiás próbálkozások, amelyek mineralocorticoid- antagonistákat (pl. eplerenont) alkalmaznak a *szívélegtelenség* kezelésére.

A mineralocorticoid receptorok aktiváló mutációja okozta magas vérnyomás

Ezt a ritka kórképet azért kell itt megemlíteni, mert több hormonra, így a mineralocorticoidokra (pl. a spironolactonra) adott válasz megfordulására vezet. A veleszületett magas vérnyomás egyik monogén formája.

A **mineralocorticoid- receptorok** konstitutív aktiválódása („gain of function” S810L) jellemzi. A *terhesség* során válik nyilvánvalóvá, amikor a *progesteron*, mely normális körülmények között a *mineralocorticoid-receptorokon* antagonistaként viselkedik, *agonistává* válik, és *magas vérnyomást* okoz.

Hasonlóan, a *spironolacton*, mely mineralocorticoidreceptor-*antagonista*, e kórképben a mutációt szenvedett receptorokon *agonistaként* viselkedik [14].

A nemi hormonok

Orális anticonciensek és csak oestrogen-tartalmú hormonkészítmények

Az orális anticonciensek a nők többségénél csak enyhén emelik a vérnyomást, és csupán kb. 5%-uknál okoznak magas vérnyomást. Az utóbbi adat is még abból az időből származik, amikor az anticonciensek etiniloestradiol-tartalma meghaladta az 50 µg-ot, s a progesztágen adag 1–4 mg közt volt tablettánként. A szív- és érrendszeri szövődmények esélye emelkedett *35 éves kor felett és cigarettázó* nőknél [8, 12].

Az orális anticonciensek okozta magas vérnyo-

más rendszerint enyhe, és értéke normalizálódik 2–12 hónapra abbahagyásuk után [8, 12].

Ellentmondóak az adatok az orális anticonciensek szerepéről a *hirtelen kialakuló magas vérnyomást* illetően: egyesek szerint ilyenkor a biopszia veseérintettséget mutat ki, primer vesebetegség hiányában is [8, 12].

Feltételezik, hogy elsősorban az **oestrogenek** tehetők felelőssé a magas vérnyomás kialakulásáért, de a szóba jövő mechanizmusokat még nem tisztázták. Noha az oestrogenek javítják az endothelialis funkciókat, fokozzák az **angiotensinogen** keletkezését a májban (adag-hatá sösszefüggés) [5]. Az osztoerek distensibilitása ciklus függően változik, az oestrogen szint hullámlásával párhuzamosan. Az orális anticoncienseket összefüggésbe hozták a fokozott albuminuriával is. A 30 µg oestrogent és ≤ 1 mg progesteront tartalmazó készítmények viszonylag biztonságosak. A kombinált (50 µg-nál kevesebb etinil-oestradiolt tartalmazó) készítményeket vizsgálva egy metaanalízis során egyik tanulmányban azt észlelték, hogy az *agyi érkatasztrófák és a heveny szívinfartusok rizikója kétszer akkora* volt, mint orális anticoncienseket nem-szedő nőknél [1]. A *vénás thromboemboliás betegség* relatív rizikója 2–6-szorosára emelkedik orális anticonciensek használatakor, s így érthető, hogy a **thrombosisok** gyakorisága megnő.

Szóba jöhet csupán **progesteront** tartalmazó orális contraceptivumok alkalmazása magas vérnyomásban szenvedő nőknél, akiknél a kombinált orális anticonciensek vagy egyéb tényezők váltották ki a magas vérnyomást. Eddig ugyanis nem észleltek jelentős összefüggést a progesteron tartalmú anticonciensek s a magas vérnyomás közt 2–4 éves követési periódus során. Ezt a megállapítást azonban nem erősítették meg random vizsgálatok, melyek kivitelezése nemcsak nehézkes, de etikai szempontból is számos kérdőjelet vet fel.

Post menopauzalis hormon szubsztitúció

Postmenopauzalis oestrogen-(ERT) vagy progesztágen-nel kombinált oestrogen hormon szubsztitúció (HRT) során sokkal kisebb oestrogen adagokat használnak, mint contraceptív célra. Ezek csak nagyon enyhe vérnyomás-emelkedést okoznak [8]. A hormonpótlás egyedüli előnyeként egy viszonylag friss Cochrane-tanulmány azt mutatta ki, hogy a *csonttöréseket és a coloncarcinoma előfordulását* csökkentette.

Ezzel szemben a Women's Health Initiative (WHI) tanulmány kétségtelenül bizonyította, hogy HRT-re megnőtt a coronaria események, az agyi érkatasztrófák,

a thromboemboliák, az emlőrák, az epehólyag-eltérítések és – 65 év feletti nőknél – a demencia rizikója. Éppen ezért, jelenleg nem javallnak hormon szubsztitúciót postmenopauzális nők cardialis védelmére, sőt, kimutatták, hogy 60 év felett és/vagy több mint 10 éve menopauzában levő nőknél az oestrogenek adása fokozott szív- és érrendszeri rizikót eredményez. Ennek egyik komponense lehet az oestrogenek mobilizáló hatása az endotheliumon kialakult atheromatoticus plaque-okra.

A climax kezelésére többnyire fitoestrogeneket, flavonoidokat és psychotrop szereket (pl fluoxetint a hőhullámok kezelésére) alkalmaznak. Oestrogeneket csak ritkán, egyéb kezelésre resistens esetekben, kis adagokban és rövid ideig használnak. A kezelést mindig egyénre kell szabni.

Afrodisiacumok

Yohimbin

A centrális iniciátorok csoportjába tartozó afrodisiacum (ide tartoznak más alfa-2-gátlók és az apomorfín is). A nyugat-afrikai eredetű yohimbefá kérgéből vonják ki.

Szelektív módon **gátolva az α_2 presinapticus receptorokat**, fokozza a catecholaminok felszabadulását a KIR-ben, ezáltal antidepresszív hatást okozva, míg *a nemi szervek szintjén* (a corpus cavernosumokban) **értágulatot vált ki**, s így erectió zavarokban alkalmazható (pl. *Yohistrin^R* masc. 1 fiola im. másodnaponta, majd 5–10 inj. után per os 3×1–2 draj./nap, 10–12 napon át; strychninnel társítva, készítménye a *Tesopalmed forte cum yohimbine^R*). Magas vérnyomást okozhat.

Ginseng

Általában biztos szernek tartják, mert *csak néhány jelentős nem-kíváncos hatása* van. Tekintve, hogy közepes intenzitású izgató, szív- és érrendszeri betegeknél nem javallt társítása egyéb izgatószerekkel.

Abuzív használata hasmenést, magas vérnyomást, idegességet, álmatlanságot és bőrkütségeket okoz. E tünetegyüttes jelentkezik egyetlen nagy adag után vagy hosszú tartamú alkalmazás során. A természetgyógyászatban alkalmazott *étrendkiegészítők* használatát *magasvérnyomásos betegeknél általában meg kell előzetesen beszélni a kezelőorvossal, mert ezek a készítmények sokszor nem biztosak, néha kellemetlen meglepetéseket, akár súlyos következményeket okoznak.*

A perui ginzeng (maca, az inkák kincse, *Lepidium*



4. ábra. Perui Ginseng (gyökér és levél)

meyenii, 4. ábra) 2000 éve az Andokban termesztik; nagy mennyiségben tartalmaz fosfort és vitaminokat (beta-carotén, tiamint, riboflavint, niacint, B₆-, C- és D-vitamint), vasat, jódot, szénhidrátokat, fehérjéket, esszenciális zsírsavakat. Legfontosabb hatóanyagai az alcaloidák, flavonoidák, glycozidok és phytosteroidok. Ezeknek köszönhetően, a ginseng készítményeket alkalmazták *revitalizáló, adaptogen, anabolicus, antioxidáns és afrodiziás* hatás elérésére [18, 15, 16]. A hatékonyságukra vonatkozó vizsgálati eredmények azonban bizonytalanok. Az összetételükben szereplő *bioflavonoidok* az oestrogen receptorokra agonista hatást fejtenének ki. A természetgyógyászati készítményekre (étrend- kiegészítőkre) nézve általában érvényes, hogy összetételük rendszert bizonytalan.

Pajzsmirigyműködést befolyásoló szerek

A jód és a fokozott mennyiségű jódot tartalmazó gyógyszerek/élelmiszerek, így a jódos kontrasztanyagok, az amiodaron, a tengeri algák, valamint a complementaris medicina gyakran jódot tartalmazó készítményei hyperthyreosis/thyreotoxicosis okozhatnak, főleg egy autonóm vagy autoimmun pajzsmirigy-eltérítés jelenlétében, amelyet súlyosbítanak (jód-Basedow, hashitoxicosis).

Az endogén vagy exogén **pajzsmirigyhormonok** vérnyomásemelő hatása már régóta jól ismert. Ez komplex szív- és érrendszeri (többek közt a cardialis myocytákra kifejtett genomikus hatás), idegrendszeri (β -adrenerg receptorok stimulálása), antidiureticushormonszint-emelő, RAAS-aktiváló, valamint endogén vasoactiv hormonalis mechanizmusok eredménye. A T₃ pl. ser-

kenti az angiotensinogen szintézisét a májban és a β -adrenergreceptor-aktivitást. A pajzsmirigyhormonok túlsúlya miatt fellépő vérnyomás-emelkedés *kezelésére* (a hyperthyreosis szokásos etiopatogenetikai kezelése mellett) nem-szelektív (propranolol) és szelektív (atenolol, metoprolol) β -blokkolókat, *Ca-csatorna-gátlókat* (diltiazem, verapamil, de csak ha a β -blokkolók ellenjavalltak vagy nem toleráltak) és *ACE-gátlókat* (enalapril, benazepril) alkalmazhatunk.

Több **étrendkiegészítő** tartalmaz jelentős mennyiségű **pajzsmirigyhormont** a hypothyreosis kezelésére használt adagokat meghaladó mennyiségekben (pl. a *fogyókúrára* alkalmazott készítményekben). Ezeknek nincs constans, ellenőrzött hatóanyagtartalma, s így **iatrogén thyreotoxicosist** okozhatnak.

Nagy adag jódt, lítium és más **gyógyszerek**, amelyek gátolják a pajzsmirigy jódfelhalmozását vagy a pajzsmirigyhormonok szintézisét, elősegíthetik **hypothyreosis** kialakulását (amely szintén járhat *magas vérnyomással*).

Az amiodaron

Jódtartalma folytán **thyreotoxicosist** okozhat (AIT – **amiodarone-induced thyrotoxicosis** – **I. típus:** valódi **hyperthyreosis**, **II. típus:** destruktív **thyreoiditis**, **III. típus:** vegyes forma), s ennek keretében magas vérnyomás jöhet létre.

Az amiodaron még gyakran okoz **hypothyreosist**, amely szintén magas vérnyomással járhat (elsősorban a periferiás resistentia emelkedése folytán) [20].

Az amiodaron együtthatásai más gyógyszerekkel:

- **tri- és tetraciklikus antidepresszánsokkal:** competitio lép fel a metabolizáló máj enzimekért, ami a hatások fokozódásához vezet;
- **MAO-inhibitorokkal**, ami **hipertensív kríziseket** okozhat (ismeretlen mechanizmus révén) – ezért ez a társítás *ellenjavallt*;
- az amiodaron lebontását csökkenthetik a **HIV** kezelésére alkalmazott **proteáz gátlók** (ritonavir, indinavir, saquinavir), így fokozván az amiodaron hatásait.

A pajzsmirigyhormonok hatásainak fokozódása gyógyszerinterakciók révén

A **pajzsmirigyhormonok triciklikus antidepresszánsokkal (TCA):** mind a farmakodinámiás, mind az adverb hatások fokozódnak (így a TCA **anticolinerg** hatásai, mint a szájszárazság, obstipatio); ezek részint additív, részint nem tisztázott mechanizmusú hatások. Felléptük esetén csökkenteni kell az adagot vagy cserélni a TCA-t.

Competitio a plazmafehérjékhez való kötődésért a pajzsmirigyhormonok és a **phenytoin**, a **szalicilátok** (utóbbiak ezért ellenjavalltak thyreotoxicus krízisben is), az **orális anticoagulánsok**, a **furosemid** (nagy adagokban) és a **clofibrát** között. A versengés emeli a *szabad pajzsmirigyhormonok* szintjét a vérben, s következményesen hatásait is (próbálkozhatunk esetleg adagcsökkentéssel) [21]. Az oestrogenek hatására ellenkező folyamat jön létre (a TBG emelkedése miatt).

IV) Az ion- és folyadékháztartást szabályozó renalis folyamatokra ható gyógyszerek okozta vérnyomás-emelkedés

NSAID (nem-steroid gyulladáscsökkentők)

Enyhe vagy *súlyos* hypertóniát okozhatnak, főleg *idősek*-nél, ezért alkalmazásuk esetén követni kell a vérnyomást. A NSAID-k nemkívánatos mellékhatásai viszonylag gyakoriak, részben azért, mert adásukra hosszú ideig, magas dózisban lehet szükség, részben pedig azért, mert időskorú betegek szedik széles körben, akik sokkal érzékenyebbek a mellékhatásokra.

Nephrotoxicusak: *prostaglandin (PG) termelő enzimeket* blokkálnak a vesékben. A PGE-2 és PGI-2 hatékony értágítók, amelyek a vese velő-, illetve kéregállományában szintetizálódnak, és a vese vérátáramlásának, valamint só- és vízkiválasztásának szabályozásában vesznek részt (**1. Táblázat**). Veselézió az NSAID-eket szedők 1–5%-ában fordul elő [8].

A *renalis prostaglandinszintézis-gátlás nátrium-visszatartást, csökkent vese-vérátáramlást és veseelégtelenséget eredményezhet, különösen olyan betegekben, ahol ez a hatás érszűkítő catecholaminok és angiotenzin-II felszabadulásával társul* (pl. pangásos szívelégtelenségben, cirrhosisban). Ezen túlmenően, az NSAID-k *interstitialis nephritist* és *hyperkalaemiát* is okozhatnak. Egy évnél hosszabb ideig történő alkalmazásuk *papilláris necrosissal* és *krónikus veseelégtelenséggel* párosul [7, 8, 17, 4].

Calcineurin gátlók: cyclosporin, tacrolimus

Immunszuppresszív szerek, melyeket az átültetett szervek kilökődésének meggátolására és autoimmun betegségek kezelésére használnak. Az alapbetegségnek (pl. diabetes mellitus) van meghatározó szerepe abban, hogy kialakul-e magas vérnyomás, és ha igen, milyen súlyos lesz.

Pathomechanizmus: a *glomeruláris vesearteriák*

vasoconstrictiója, ill. más veseelégtelenségig), valamint szív- és érrendszeri elváltozások (1. táblázat).

Nefrotoxicitásuk fokozódik NSAID (pl. cele-, roce-, parecoxib) **társításával**.

Hasonló következményre vezet **metabolizációjuk csökkentése** (CYP3A4 gátlásával) *Ca-csatorna-gátlók* következtében: diltiazem, verapamil, nifedipin, nicardipin, isradipin társításakor (utóbbi kettő csak a cyclosporinra vonatkozik); vagy más CYP3A4-gátlók révén (disopyramid, amiodaron, cimetidin, HIV-proteáz-gátlók: pl. ritonavir, saquinavir, antimycoticumok: pl. ketoconazol, itraconazol, fluconazol, macrolid antibiotikumok, graip fruit-lé, allopurinol, doxycyclin, methylprednisolon).

A **cyclosporin** alkalmazása vese-, máj- vagy szív átültetés során 50–70%-ban okoz magas vérnyomást. Ez lehet újonnan kialakuló forma, vagy súlyosbíthat egy már meglévőt. Rendszerint enyhe vagy közepes súlyosságú, ritkán nagyon magas. A kezelést a kialakuló magas vérnyomás miatt csak ritkán kell abbahagyni. Oka a fokozott renalis vasoconstrictio, csökkent só- és vízüritéssel, melynek során megnő a keringő vértérfogat. A kialakuló magasvérnyomás olykor nehezen kontrollálható. Noha a diureticumok hatékonyak, súlyosbíthatják a prerenalis azotaemiát. A calciumcsatorna-gátlók a leghatékonyabbak, de növelhetik a cyclosporin szintet, ennek metabolizációját gátolva (l. előbb). A cyclosporin elhagyása a vérnyomás csökkenését okozza, de ez nem mindig normalizálódik teljesen [7]. A vérnyomást a kezelés első három hónapjában 2 hetente kell monitorozni [8].

A *digoxin*, a *colchicin* és egyes *statinok* emelik a cyclosporin szintjét; a *tamoxifen*, a *progesteron*, a *linestrenol* s a *danazol* gátolja a cyclosporin metabolizációját a CYP3A4 gátlásával, így fokozván ennek nefrotoxicitását.

A tacrolimus hasonló mechanizmussal emeli a vérnyomást, mint az előző, de annál ritkábban (kb. csak 35%-ban) okoz magas vérnyomást. Így a cyclosporin okozta súlyos, refrakter hypertóniában megkísérélhető ennek alkalmazása. A tacrolimus okozta hypertonia kezelése hasonló a cyclosporinnál ismertetettel [8]. Az imipenem, az amoxycillin és az ibuprofen növelik a **tacrolimus** szintjét.

Erythropoietin

A vesében termelődik, a csontvelő működését serkenti. *Idült veseelégtelenségben termelődése csökken*, ami vérszegénységhez vezet, ezért erythropoietint adnak már dialí-

zis előtt és alatt is.

A vesében normális körülmények közt termelődő erythropoietin nem okoz vérnyomás-emelkedést, de a gyári készítmények igen. Feltételezett mechanizmus: a *vörösvértestszám emelkedése mellett közvetlen érhátások* (vasoconstrictio és egyéb) is közrejátszhatnak. Az esetek 20–30%-ában lép fel hypertonia, főleg családi vagy egyéni hajlam fennálltakor. A kezelés megkezdése után 2–6 hétre szokott jelentkezni. Normális hematokrit mellett is kialakulhat, mert létrejöttében több mechanizmus játszik szerepet. Így, *csökkenti a NO-mediálta vasodilatatót* (a magas cytosol Ca-koncentráció miatt), és direkt szűkíti a resistencia arteriolákat is. Kezdetben ezt a hatást ellensúlyozza az NO és a cGMP akut emelkedése. Tartós adás mellett azonban az erythropoietin elősegíti az erek simaizmainak növekedését, az *erek remodelációját* és mediahypertrophiát okozva, ami stabilizálja a hypertóniát (1. táblázat). Ez rendszerint könnyen kezelhető, kb. 40%-ban egyetlen gyógyszerrel sikerül. A tartósan dializáltak hypertóniája folyadékcsökkentéssel és szokványos vérnyomáscsökkentőkkel is kezelhető. Sikertelenség esetén az erythropoietin adagját kell csökkenteni, vagy néhány hétre meg kell szakítani a kezelést, esetleg vérlebcserét (500 ml) végezhető [7].

Irodalom

- Baillargeon J.P., McClish D.K., Essah P.A., et al. - Association between the current use of low-dose oral contraceptives and cardiovascular arterial disease: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005, 90:3863-3870.
- Coates P., Blackman M., Cragg G. et al. (eds.).- *Encyclopedia of Dietary Supplements*. New York, NY: Marcel Dekker 2005, 391-399.
- Ferrari P. - Cortisol and the renal handling of electrolytes: role in glucocorticoid-induced hypertension and bone disease. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2003, 17:575-589.
- Fitzgerald G.A. - Coxibs and cardiovascular disease. *N Eng J Med.* 2004;351:1709-1711.
- Goldhaber S.Z., Hennekens C.H., Spark R.F., et al. - Plasma renin substrate, renin activity, and aldosterone levels in a sample of oral contraceptive users from a community survey. *Am Heart J.* 1984, 107:119-122.
- Grossman, A.B., Clinical Review: The diagnosis and management of central hypoadrenalism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010, 95(11):4855-4863.
- Gyamlani G., Geraci S. A. - Secondary Hypertension due to Drugs and Toxins. *Southern Medical Journal*, 2007, 100:692-699.
- Hulisz D., Lagzdins M. - Drug-Induced Hypertension. *US Pharm.* 2008, 33(9):HS11-HS20.
- Hussain RM, McIntosh SJ, Lawson J, et al. - Fludrocortisone in the treatment of hypotensive disorders in the elderly. *Heart*,

- 1996, 76:507-509.
10. Kun I.Z. - Klinikai endocrinologia. Erdélyi Múzeum-Egyesület, Kolozsvár, 2000, 289.
11. Kun I.Z., Szántó Zs. - Neuroendocrinologia. Erdélyi Múzeum-Egyesület, Kolozsvár, 2012, 220, 459-462.
12. Kun I.Z., Szántó Zs. - Hipertensiunea arterială indusă medicamentos, In: Preda C.(szerk.) : Hipertensiunea endocrină (Syllabus), Ed."Gr.T.Popa", UMF, Iași, 2014,15-22.
13. Molina, P.E. - Adrenal Gland. In: Endocrine Physiology, 4.Ed. (Ed. Patricia E. Molina), McGraw-Hill Companies, Chapter 6, 2013, 8-15/24.
14. Quinkler M. - Monogenetische Hypertonieformen. In: Endokrine Hypertonie – Diagnostik und Therapie hormonbedingter Blutdruckstörungen (Ed.Sven D.).1.Auflage, Bremen, UNI-MED, 2013, 67-68
15. Sandoval M., Okuhama N.N., Zhang X.-J., et al. - Anti-inflammatory and antioxidant activities of cat's claw (*Uncaria tomentosa* and *Uncaria guianensis*) are independent of their alkaloid content. *Phytomedicine* 2002, 9:325-337.
16. Shin B.C., Lee M.S., Yang E.J., et al. - Maca (*L. meyenii*) for improving sexual function: a systematic review. *BMC Complement Altern Med*, 2010, 10:44.
17. Stollberger C., Finsterer J. - Side effects of conventional nonsteroidal anti-inflammatory drugs and celecoxib: more similarities than differences. *South Med J.* 2004;97:209.
18. Vecera R., Orolin J., Skottova N., et al. - The influence of maca (*Lepidium meyenii*) on antioxidant status, lipid and glucose metabolism in rat. *Plant Foods Hum Nutr* 2007, 62(2):59-63.
19. Whitworth J.A., Mnagos J, Kelly J.J. - Cushing, cortisol and cardiovascular disease. *Hypertension*, 2000, 36:912-916.
20. Wiersinga, W. - Amiodarone and thyroid. *Acta Endocrinologica (Buc.)*, 2014, 10 Suppl.2, 39-41.
21. Zieglmeier M., Hein T. - Gyógyszerkölsönhatások az orvosi gyakorlatban, Zafir Press, 2007, 266