

Neurologiczne aspekty menopauzy – wpływ wdrożonej hormonalnej terapii zastępczej

III Zaburzenia mózgowo-naczyniowe

Neurological aspects of menopause – influence of initiating hormonal replacement therapy III Cerebrovascular disorders

Wiesław M. Kanadys

Choroby mózgowo-naczyniowe są trzecią przyczyną zgonów i stanowią główny powód długookresowej niesprawności, częsty depresji, jak i wiodącą przyczynę otępienia. Istnieje wyraźna rozbieżność między neuroprotektynym działaniem estrogenów, wykazanym na hodowlach neuronalnych i modelach zwierzęcych a wynikami badań klinicznych nad hormonalną terapią zastępczą (HTZ) w pierwotnej i wtórnej prewencji udaru mózgu. Dane o wpływie obecnie stosowanej hormonoterapii na występowanie udaru mózgu, w tym udaru niedokrwinnego są sprzeczne, jednak z większością badań wykazuje tendencję do wzrostu ryzyka. Paradoksalnie, przeważająca część badań wykazuje redukcję ryzyka zgonu związanego z udarem, jak i wyraźnie korzystny wpływ na występowanie udaru krwotocznego. Nie obserwowano korzystniejszego przebiegu udaru mózgu wśród kobiet przyjmujących hormony płciowe. Badanie Women's Estrogen for Stroke Trial (WEST) przedstawiło niezgodne z oczekiwaniem wyniki ze stosowania HTZ u kobiet po przebytych udarach lub przemijającym ataku niedokrwinnym: estrogeny nie obniżają umieralności lub ryzyka powtórnego udaru. Ta terapia nie powinna być przepisywana dla wtórnej profilaktyki chorób mózgowo-naczyniowych. Aktualnie nie ma wystarczających dowodów klinicznych wykazujących, że leczenie hormonalne ma działanie ochronne na ośrodkowy układ nerwowy.

Słowa kluczowe: menopauza, hormonalna terapia zastępcza, udar mózgowy, udar niedokrwenny, udar krwotoczny, zakrzepica żył mózgu

(Przegląd Menopauzalny 2003; 6: 44–54)

Choroby mózgowo-naczyniowe są trzecią przyczyną zgonów na całym świecie i wg długoterminowych prognoz, optymistycznych, jak i pesymistycznych, stan ten utrzyma się do 2020 r. [1–4]. Stanowią główny powód długookresowej niesprawności i związanej z nią zależności, częsty depresji, jak również wiodącą przyczyną otępienia po chorobie Alzheimera [5–8].

Udar mózgu

Objawy ogólne udaru mózgu w postaci zaburzeń przytomności i świadomości, zaburzeń psychicznych, oddechowych i wegetatywnych są wyrazem zaburzeń ukrwienia mózgowego, obrzęku mózgu i reakcji ośrodków mózgowych na uszkodzenie. Najczęściej obser-

Zespół Opieki Zdrowotnej w Lublinie; dyrektor Zespołu: mgr Jacek Malmon



wuje się porażenie lub niedowład połowiczy, niedowład twarzowo-językowy, niedowidzenie połowicze jednoimienne, połowicze zaburzenia czucia, przymusowe ustawienie gałek ocznych i głowy, zaburzenia mowy (afazja). Objawy ogniskowe uszkodzenia mózgu są różne, zależą od umiejscowienia ogniska uszkodzenia, jego rozmiarów i dynamiki rozwoju zmian [9, 10].

Udar mózgu jest jednostką chorobową heterogenną. Przyczyną 80% wszystkich udarów są zawały niedokrwienne, pozostałe 20% to samoistne krwotoki śródmózgowe i podpajęczynówkowe. Około 50% zawałów mózgowych ma charakter miażdżycowo-zakrzepowy, 25% – zatokowy, 20% – zatorowy, pochodzenia sercowego; 5% jest skutkiem rzadko występujących chorób, jak zaburzenia hematologiczne, przerzuty nowotworowe, migrena, zapalenie i skurcz naczyń [3].

Wykazano szereg czynników zagrożenia, które mają zasadniczy wpływ na częstość występowania i ciężkość chorób mózgowo-naczyniowych, zaś i ich modyfikacja ma decydujące znaczenie w ich zapobieganiu. Wymienia się tu:

- czynniki biologiczne niedające się modyfikować, na które nie mamy istotnego wpływu: wiek, płeć, rasa, narodowość, obciążenie rodzinne;
- czynniki, które można modyfikować: nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, migotanie przedsionków, palenie papierosów;
- czynniki mniej udokumentowane lub potencjalnie modyfikowalne: otyłość, mała aktywność fizyczna, złe odżywianie, nadużywanie alkoholu, hiperhomocysteinemia.

Czynniki ryzyka niezmiernie rzadko występują oddzielnie, najczęściej jednocześnie w różnych zespołach sumujących się [9].

Zachorowalność na udar wzrasta wraz z wiekiem, u mężczyzn wskaźnik zapadalności jest wyższy niż u kobiet (3–7 na 1 tys. mężczyzn, 1,5–5 na 1 tys. kobiet), jednak więcej niż połowa zgonów z tego powodu występuje u kobiet [1]. W Europie każdego roku 18% ogólnej liczby zgonów wśród kobiet stanowią zejścia śmiertelne z powodu udaru [11]. Wg Grady'ego i wsp. [12] 50-letnia kobieta rasy białej obarczona jest 20-proc. ryzykiem zachorowania na udar i 80-proc. ryzykiem zgonu z jego powodu.

Udar mózgu a menopauza

Zwiększona zapadalność na udar mózgu u kobiet po menopauzie pozwoliła na sugestię, że wiek wystąpienia menopauzy może wiązać się ze zwiększonym ryzykiem zaburzeń mózgowo-naczyniowych. Jednak Hu i wsp. [13] w ramach programu *Nurses' Health Study* (NHS) nie wykazali istotnego związku między wiekiem menopauzy naturalnej a ryzykiem udaru. Skorygowane pod względem czynników ryzyka RR (ryzyko względne), w odnie-

sieniu do grup wieku (lata), wyniosło odpowiednio: <40 – 0,74, 40–44 – 0,95, 45–49 – 1,13, 50–54 – 1,0 (grupa referencyjna) i ≥55 – 0,98. Dla każdego roku obniżenia wieku menopauzy RR wyniosło 1,1. Również Cooper i Sandler [14] nie notowali zależności między RR zgonu z powodu udaru a wcześniejszym wystąpieniem menopauzy naturalnej (<40 – 0,80, 40–44 – 0,95, 45–49 – 0,18 i ≥50 lat – 1,00 [grupa referencyjna]). Snowdon i wsp. [15] stwierdzili nieznamienny wzrost ryzyka zgonu z powodu udaru u kobiet z wczesną menopauzą poniżej 40. roku życia vs 50.–54. roku życia (RR=1,87), chociaż te wyniki opierały się na niewielkiej liczbie zdarzeń.

Wiek menopauzy naturalnej nie był także znamieniem związany z ryzykiem udaru niedokrwinnego [13]. Skorygowane RR, w odniesieniu do grup wieku (lata), wyniosło odpowiednio: ≤44 – 0,76, 45–49 – 1,10, 50–54 – 1,0 (grupa referencyjna), ≥55 – 0,62. Dla każdego roku obniżenia wieku menopauzy RR wyniosło 1,01 [13].

Hu i wsp. [13] wykazali zwiększone ryzyko udaru krwotocznego związane z wiekiem naturalnej menopauzy, jednak liczba przypadków była mała. Skorygowane RR, w odniesieniu do grup wieku (lata), wyniosło odpowiednio: ≤44 – 1,50, 45–49 – 1,33, 50–54 – 1,0 (grupa referencyjna), ≥55 – 2,17. Dla każdego roku obniżenia wieku menopauzy RR wyniosło 1,03 [13]. Mhurchu i wsp. [16] nie obserwowali związku między ryzykiem udaru krwotocznego a wiekiem menopauzy (<50 vs ≥50 lat: OR (iloraz szans), 1,08; 95% CI (przedział ufności), 0,68–1,72) i typem menopauzy (naturalna vs chirurgiczna: OR, 1,10; 95% CI, 0,70–1,74).

Hormonalna terapia zastępcza a udar mózgu

Ponieważ znaczny odsetek udarów u kobiet występuje po menopauzie, a więc po wypadnięciu hormonalnej funkcji jajników, liczą się z możliwością, że hormonoterapia odegra istotną rolę w pierwotnej i wtórnej prewencji tej choroby naczyniowej, jak również wpłynie na ciężkość jej przebiegu.

Neuroprotektoryjne działanie estrogenów

Mechanizmy, przez które estrogeny zapewniają neuroprotekcję, polepszają rekonwalescencję tkanki nerwowej po udarze są prawdopodobnie wieloczynnikowe i zależą od typu i ciężkości udaru, jak również od typu i stężenia hormonów. Działania te w większości zostały udokumentowane na hodowlach neuronalnych i modelach zwierzęcych, ponieważ badania procesów zachodzących w ośrodkowym układzie nerwowym pod wpływem estrogenów na żyjącym ludzkim mózgu są bardzo trudne. Estrogeny na drodze genomowej, związanej z regulacją ekspresji genów wpływających na transkrypcję i translację lub pozagenomowej, związa-



nej z aktywacją cykazy guanylowej, kinazy tyrozynowej lub szlaku aktywacji MAP-kinazy (ang. *mitogen activated protein kinase*) wykazują działanie [17–21]:

■ **neuronowe:**

- zwiększające ekspresję genów dla białka bcl 2 zapobiegającego apoptozie i utrzymujące integralność neuronową,
- pobudzające synapsogenezę i plastyczność synaps oraz modulujące połączenia synaptyczne,
- stymulujące czynniki neurotropowe NGF (ang. *nerve growth factor*) i BDNF (ang. *brain derived neurotrophic factor*),
- modulujące homeostazę wapnia wewnątrzkomórkowego,
- wzmacniające neurogenezę,
- wzmacniające interakcję z neurotrofinami, wyrazem której jest obustronna regulacja receptorów lub sprzęganie dróg sygnałnych,
- modulujące układ neuroprzekazników katecholaminergicznych, cholinergicznych, serotoniner-gicznych, dopaminergicznych,
- zwiększające gęstość receptorów NMDA i neuronalną czułość na wejście za pośrednictwem tych receptorów,
- modyfikujące metabolizm amyloidu prekursora protein (APP) poprzez zwiększanie części jego rozpuszczalnych fragmentów, a zmniejszanie ilości fragmentów neurotoksycznych, na bazie której powstaje β -amyloid;

■ **neuroglejowe:**

- hamujące produkcję cytokin glejowych,
- redukujące reaktywną głoję (roznost gleju);

■ **naczyniowe:**

- zwiększające mózgowy przepływ krwi,
- redukujące napięcie mięśni gładkich naczyń przez otwarcie kanałów Maxi-K i zamknięcie kanałów Ca^{2+} bramkowanych napięciem,
- zwiększające ekspresję i aktywację izoform syntazy NO (tlenek azotu) zależnych od Ca^{2+} (NOS), nabłonkowej (eNOS) i neuronowej (nNOS),
- uwalniające substancje naczyniorozkurczowe (NO, prostacyklina),
- hamujące produkcję substancji naczynioskurczowych (endotelina 1, tromboksan – TXA2),
- redukujące adhezję leukocytów,
- zmniejszające ekspresję molekuł adhezyjnych, takich jak E-selectin, ICAM-1, i VCAM-1,
- hamujące proliferację i mitogenezę komórek mięśni gładkich, wpływając na syntezę kolagenu i elastyny w ścianie naczynia oraz na grubość poszczególnych warstw ściany naczynia;

■ **ogólne:**

- zmieniające profil lipidowy (obniżanie LDL-C i Lp(a)), zwiększanie HDL-C),
- obniżające generację reaktywnych form tlenu,
- działające antyoksydacyjnie,

- regulujące metabolizm glukozy poprzez mobilizację i zwiększanie aktywności przenośników glukozy (GLUT-1) w komórkach nabłonkowych bariery krew-mózg,
- poprawiające zaburzenia hemostazy promujących procesy zakrzepowe poprzez zwiększenie stężenia endogennych inhibitorów krzepnięcia tkankowego [tkankowy aktywator plazminogenu (tPA), białko C, S i antytrombina III] oraz obniżenie poziomu fibrynogenu w plazmie i aktywności czynników promujących krzepnięcie lub hamujących fibrylizację, tj. inhibitora tkankowego aktywatora plazminogenu (PAI-1).

Substytucja hormonalna w prewencji pierwotnej

Dane uzyskane z badań obserwacyjnych, z badań z grupą kontrolną, jak i z wielośrodkowych prób randomizowanych poświęconych analizie związku estrogenowej terapii zastępczej (ETZ) i estrogenowo-progestagenowej terapii zastępczej (HTZ) z udarem mózgu są kontrowersyjne i stanowią przedmiot licznych dyskusji [22, 23]. Związane to jest z możliwością niewłaściwego zestawienia badanych grup; liczbą obserwowanych przypadków; odmiennymi warunkami uzyskiwania danych; stosowaniem różnych estrogenów, różnych progestagenów i ich kombinacji, różnych ich dawek; z okresem stosowania hormonów, jak i z okresem czasu od zaprzestania ich brania, a także z wiekiem wyjściowym kobiet biorących udział w badaniach, a co się wiąże z ich stanem zdrowia. Niektóre badania porównywały stosujące aktualnie ze stosującymi w przeszłości lub z nigdy nie stosującymi, podczas gdy inne porównywały stosujące kiedykolwiek z nigdy nie stosującymi. Niektóre odnosiły się do udarów ogólnie, a inne do różnych podtypów, takich jak zawał mózgowy, krwotok domózgowy lub krwotok podpajęczynówkowy; w niektórych dokonywano poprawek wyników na czynniki ryzyka.

W metaanalizie Grady’ego i wsp. [12] sumaryczne RR udaru mózgu u stosujących ERT wyniosło 0,96. Nelson i wsp. [24] także w oparciu o badania kohortowe wykazali znamienne zwiększenie ryzyka udaru ($\text{RR}=1,12$) u kiedykolwiek stosujących HTZ, przy równoczesnym zmniejszeniu ryzyka udaru zakończonego zgonem ($\text{RR}=0,81$). Dodatkowa analiza wykazała wzrost ryzyka udaru niedokrwinnego ($\text{RR}=1,20$), ale redukcję ryzyka krwotoku domózgowego ($\text{RR}=0,71$) i krwotoku podpajęczynówkowego ($\text{RR}=0,80$). Oger i Scarabin [25] w oparciu o 6 badań z grupą kontrolną, 17 kohortowych i 1 randomizowane wyliczyli RR dla udaru niedokrwinnego równe 1,12. Ryzyko udaru krwotocznego było istotnie obniżone o 35% [25]. Beral i wsp. [26] w oparciu o dane z prób randomizowanych wykazali wzrost ryzyka udaru ($\text{RR}=1,27$).



Przedstawiona analiza wpływu ETZ, jak i HTZ na częstość udaru opiera się na badaniach kobiet aktualnie stosujących hormonoterapię.

Większość badań wykazuje wzrost RR udaru, jednak nie zawsze znamiennej statystycznie (ryc. 1.) [28, 31–35]. Ostatnio opublikowane duże badanie randomizowane *Women's Health Initiative* (WHI) [35] wykazało wzrost ryzyka udaru u stosujących HTZ o 31%, potwierdzając wyniki badania obserwacyjnego NHS (wzrost o 45%) [31]. Sourander i wsp. [29], podobnie jak Herrington i wsp. [30] notowali obniżenie ryzyka o 14% u obecnie stosujących ETZ. Paradoksalnie, większość badań wykazała redukcję ryzyka zgonu związanego z udarem o 5–84% u stosujących ETZ i ETZ/HTZ (ryc. 2.) [29, 31, 36–39]. W badaniach WHI [40] i NHS [31] notowano wzrost ryzyka o 20–22% u stosujących HTZ, jednak wyniki oparte zostały na małej liczbie zdarzeń.

Wyniki badań dotyczących udaru niedokrwiennego są sprzeczne, jednak z wyraźną tendencją do wzrostu ryzyka (ryc. 3.). Wassertheil-Smoller i wsp. w imieniu badaczy WHI [35] wykazali istotny wzrost o 44%, po-

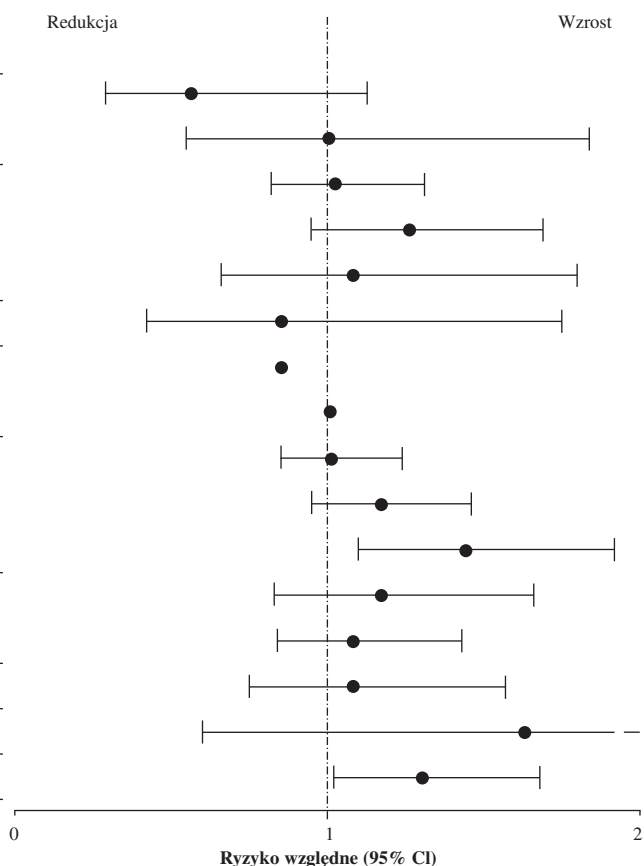
twierdzając wcześniejsze badania NHS [28, 31, 36], Pedersen i wsp. [41], Paganini-Hill i Perez Barreto [43] i Simon i wsp. w imieniu badaczy *Heart and Estrogen-progestin Replacement Study* (HERS) [32].

Przeciwnie, z wyjątkiem badań HERS [32] i Pedersen i wsp. [41], w których notowano wzrost ryzyka udaru krwotocznego u aktualnie stosujących HTZ, pozostałe badania wykazały redukcję tego ryzyka (ryc. 4) [16, 28, 31, 35, 36, 41, 42, 44–46].

Pozostaje nadal kwestią otwartą czas stosowania terapii hormonalnej, wielkość dawek w niej podawanych i związane z tym ryzyko udaru mózgu.

Stopień ryzyka udaru zmienia się wraz z okresem stosowania hormonoterapii. Grodstein i wsp. [31] wykazali marginalny wzrost RR: <1 roku – 1,32, 1–1,9 lat – 1,04, 2–4,9 lat – 1,14, 5–9,9 lat – 1,05 i ≥10 lat – 1,17. Paganini-Hill i Perez Barreto [43] również nie notowały większych różnic w ryzyku (<3 lat – 1,11, 4–14 lat – 0,95, ≥15 lat – 1,05) [45]. Folsom i wsp. [37] wykazali obniżanie się ryzyka przy dłuższym stosowaniu: ≤5 lat – 2,08 i >5 lat – 1,05. Ryzyko zgonu związanego

Źródło: 1. autor, rok	Typ terapii	Ryzyko względne (95% CI)
Lindensrtröm, ²⁷ 1993*	ETZ/HTZ†	0,57 (0,29–1,13) ^p
	ETZ/HTZ	1,01 (0,55–1,84)
Grodstein, ²⁸ 1996*	ETZ/HTZ	1,03 (0,82–1,31)‡
	ETZ	1,27 (0,95–1,69)‡
	HTZ	1,09 (0,66–1,80)‡
Sourander, ²⁹ 1998*	ETZ	0,86 (0,42–1,75)‡
Herrington, ³⁰ 2000**	ETZ†	0,86††
	HTZ†	1,02††
Grodstein, ³¹ 2000*	ETZ/HTZ	1,02 (0,85–1,24)‡
	ETZ	1,18 (0,95–1,46)
	HTZ	1,45 (1,10–1,92)
Simon, ³² 2001**	HTZ	1,18 (0,83–1,66)
	HTZ†	1,09 (0,84–1,43)
Grady, ³³ 2002**	HTZ	1,09 (0,75–1,57)
ESPRIT team, ³⁴ 2002**	ETZ	1,64 (0,60–4,47)
Wassertheil-Smoller, ³⁵ 2003**	HTZ	1,31 (1,02–1,68)

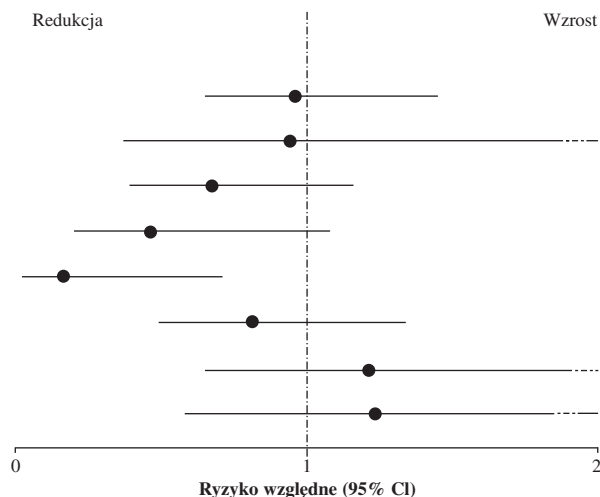


ETZ – estrogenowa terapia zastępcza; HTZ – estrogenowo-progestagenowa terapia zastępcza; ESPRIT – oEStrogen in the Prevention of ReInfarction Trial; CI – przedział ufności; * – obserwacyjne badanie kohortowe; ** – badanie randomizowane; † – łącznie z TAI (przebiegiem choroby niedokrwiennej); ‡ – z poprawką na czynniki ryzyka; p – wśród palących; †† – wyliczone z opublikowanych danych

Ryc. 1. Ryzyko udaru mózgowego wśród kobiet po menopauzie aktualnie stosujących hormonoterapię zastępczą



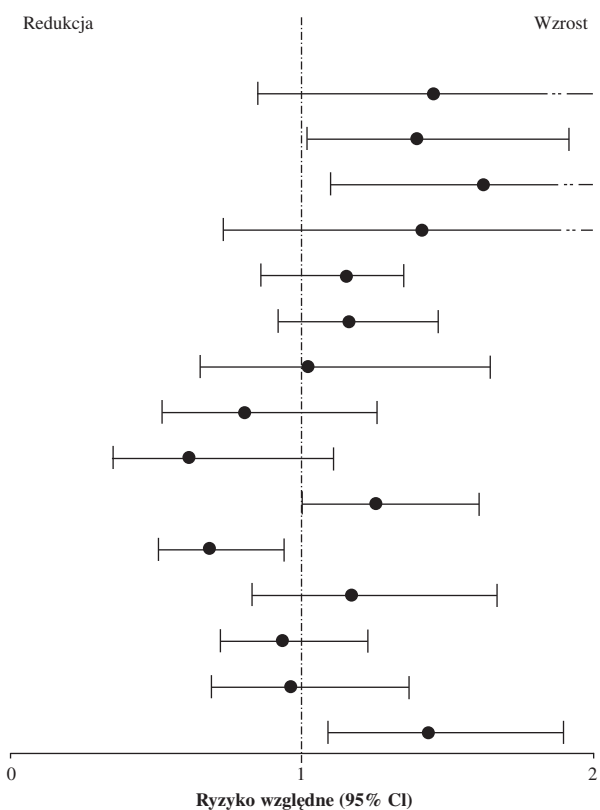
Źródło: 1. autor, rok	Typ terapii	Ryzyko względne (95% CI)
Stampfer, ³⁶ 1991*	ETZ†	0,97 (0,65–1,45)‡
Folsom, ³⁷ 1995*	ETZ/HTZ	0,95 (0,37–2,43)‡
Grodstein, ³⁸ 1997*	ETZ/HTZ	0,68 (0,39–1,16)‡
Cauley, ³⁹ 1997*	ETZ/HTZ	0,47 (0,20–1,08)‡
Sourander, ²⁹ 1998*	ETZ	0,16 (0,02–1,18)‡
Grodstein, ³¹ 2000*	ETZ	0,81 (0,49–1,34)
	HTZ	1,22 (0,65–2,28)
Writing Group for WHI, ⁴⁰ 2002**	HTZ	1,20 (0,58–2,50)



ETZ – estrogenowa terapia zastępcza; HTZ – estrogenowo-progestagenowa terapia zastępcza; CI – przedział ufności; * – obserwacyjne badanie kohortowe; ** – badanie randomizowane; † – łącznie udary bez i ze zgonem; ‡ – z poprawką na czynniki ryzyka

Ryc. 2. Ryzyko zgonu w wyniku udaru mózgowego wśród kobiet po menopauzie aktualnie stosujących hormonoterapię zastępczą

Źródło: 1. autor, rok	Typ terapii	Ryzyko względne (95% CI)
Stampfer, ³⁶ 1991*	ETZ/HTZ	1,46 (0,85–2,51)†
Grodstein, ²⁸ 1996*	ETZ/HTZ	1,40 (1,02–1,92)†
	ETZ	1,63 (1,10–2,39)†
	HTZ	1,42 (0,73–2,75)†
Pedersen, ⁴¹ 1997‡	ETZ	1,16 (0,86–1,35)†
	HTZ	1,17 (0,92–1,47)†
Petitti, ⁴² 1998‡	ETZ/HTZ	1,03 (0,65–1,65)†
	ETZ	0,81 (0,52–1,26)
	HTZ	0,62 (0,35–1,11)
Grodstein, ³¹ 2000*	ETZ/HTZ	1,26 (1,00–1,61)†
Paganini-Hill, ⁴³ 2001*	ETZ	0,69 (0,51–0,94)†
Simon, ³² 2001§	HTZ	1,18 (0,83–1,67)
Lemaitre, ⁴⁴ 2002‡	ETZ	0,94 (0,72–1,23)†
	HTZ	0,97 (0,69–1,37)†
Wassertheil-Smoller, ³⁵ 2003§	HTZ	1,44 (1,09–1,90)



ETZ – estrogenowa terapia zastępcza; HTZ – estrogenowo-progestagenowa terapia zastępcza; CI – przedział ufności; * – obserwacyjne badanie kohortowe; ‡ – badanie z grupą kontrolną; § – badanie randomizowane; † – z poprawką na czynniki ryzyka

Ryc. 3. Ryzyko udaru niedokrwinnego wśród kobiet po menopauzie aktualnie stosujących hormonoterapię zastępczą

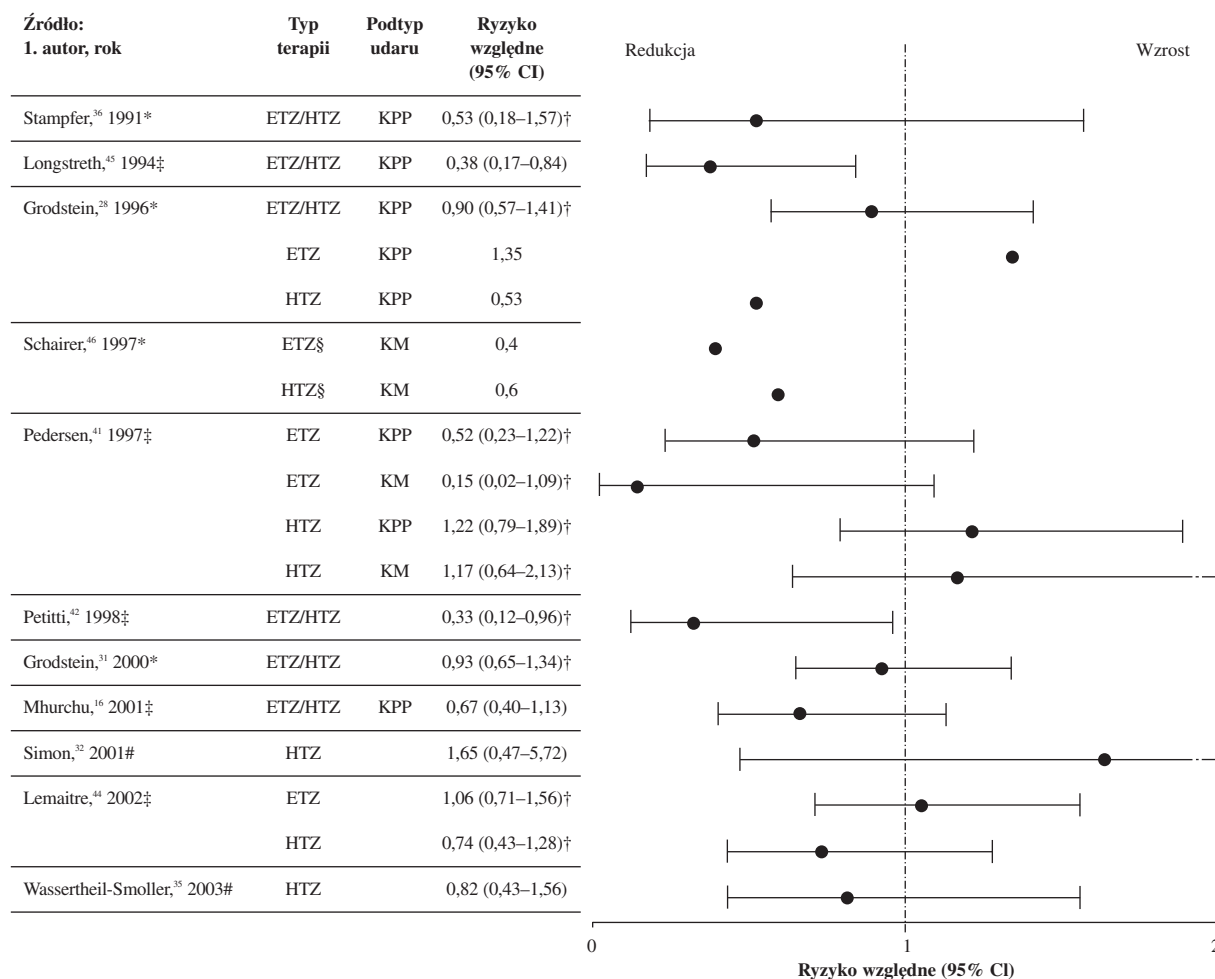


z udarem w badaniu Paganini-Hill i wsp. [47] było obniżone w odniesieniu do okresu stosowania ETZ: ≤ 8 lat – 0,55 i > 8 lat – 0,50. Podobnie, jak i u Cauleya i wsp. [39]: 1 do 9 lat – 0,66 i ≥ 10 lat – 0,38 (12).

Ryzyko zgonu z powodu udaru niedokrwinnego w badaniu Hendersona i wsp. [48] ulegało obniżeniu wraz z czasem trwania kuracji: < 3 lat – 0,51, 4–14 lat – 0,74, i ≥ 15 lat – 0,53 ($p < 0,05$; p dla trendu $< 0,05$). Podobne wyniki notowała Paganini-Hill z Perez Barreto [43]. RR hospitalizacji z powodu udaru niedokrwinnego obniżało się wraz z wydłużaniem się okresu przyjmowania hormonów: < 4 lat – 1,06, 1–14 lat – 0,84, i ≥ 15 lat – 0,77 (p dla trendu $< 0,05$). Badanie NHS [28] wykazało, że czas trwania terapii nie był związany z ryzykiem (wśród stosujących 10 lub więcej lat RR wyniosło 1,01). Z kolejnych wyników NHS [31] wynika, że RR z po-

prawką wykazuje nieistotny wzrost w poszczególnych przedziałach czasowych: < 1 roku – 1,07, 1–1,9 lat – 1,32, 2–4,9 lat – 1,31, 5–9,9 lat – 1,36 i ≥ 10 lat – 1,17. Także Lemaitre i wsp. [44] nie stwierdzili związku trwania substytucji (średnio 3,3 lat) z częstością udaru niedokrwinnego (skorygowane OR w odniesieniu do kwartyli wydłużania się okresu: 1,0, 0,9, 0,9 i 0,8; p dla trendu = 0,27). Jednak wykazali, że w pierwszych 6 mies. stosowania ryzyko było zwiększone 2-krotnie ($OR = 2,16$). Petitti i wsp. [42] obserwowali nieistotną tendencję do obniżenia ryzyka udaru niedokrwinnego w relacji do czasu trwania kuracji. OR z poprawką wyniósł odpowiednio: < 1 roku – 0,75, 1–4 lat – 0,67, 5–9 lat – 0,69 i nieznamienny wzrost ≥ 10 lat – 1,37.

Analiza związku ryzyka udaru krwotocznego z okresem stosowania ETZ/HTZ, wykazała tendencję do obni-



ETZ – estrogenowa terapia zastępcza; HTZ – estrogenowo-progestagenowa terapia zastępcza; CI – przedział ufności; KPP – krwotok podpańczynówkowy; KM – krwotok śródmózgowy; * – obserwacyjne badanie kohortowe; ‡ – badanie z grupą kontrolną; # – badanie randomizowane; † – z poprawką na czynniki ryzyka; § – zgonu

Ryc. 4. Ryzyko udaru krwotocznego wśród kobiet po menopauzie aktualnie stosujących hormonoterapię zastępczą



zania się tego ryzyka wraz z upływem czasu. W badaniu Longstretha i wsp. [45] RR krwotoku podopajęczynowego, w odniesieniu do poszczególnych przedziałów czasowych, wyniosło: <1 roku – 0,65, 1–5 lat – 0,24, ≥5 lat – 0,33 (38). Grodstein i wsp. [31] nie obserwowali tak wyraźnej redukcji RR: <1 roku – 1,56, 1–1,9 lat – 0,63, 2–4,9 lat – 0,95, 5–9,9 lat – 0,74 i ≥10 lat – 1,03. Podobnie jak i Paganini-Hill i Perez Barreto [43]: <3 lat – RR=1,41, 4–14 lat – RR=0,76, ≥15 lat – RR=0,93. Według Lemaitre’a i wsp. [44] okres stosowania (3,1 lat) nie był związany z częstością udaru krwotocznego (OR w odniesieniu do kwartyli wzrostu trwania: 1,0, 1,1, 0,9 i 0,7; p dla trendu=0,26). Jednak notowali w pierwszych 6 mies. stosowania 2,2-krotny wzrost tego ryzyka w porównaniu z niestosującymi (OR=2,20).

Związek między ryzykiem wystąpienia udaru mózgowego a wielkością stosowanej dawki estrogenu jest niejasny. Badanie NHS [28] wykazało wzrost RR wraz ze wzrostem wartości dawki CEE; przy dawce 0,3 mg wyniosło 0,64, 0,625 mg – 1,24, 1,25 mg – 1,44, >1,25 mg – 1,86. Opublikowane kolejne wyniki NHS [31] potwierdziły wcześniejsze doniesienia: 0,3 mg – RR=0,54, 0,625 mg – RR=1,35, ≥1,25 mg – RR=1,63. Paganini-Hill i wsp. [47] obserwowali obniżenie RR bez względu na wartość dawki CEE: ≤0,625 mg – 0,73 i ≥1,25 mg – 0,49. Ostatnie badania Paganini-Hill i Perez Barreto [43] nie wykazywały już tego obniżenia ryzyka (0,625 mg – 1,09 i ≥1,25 mg – 1,07).

W przypadku udaru niedokrwiennego Grodstein i wsp. [31] notowali zamienny wzrost skorygowanego ryzyka przy dawce CEE 0,625 mg dziennie (RR=1,44) i dawce 1,25 mg i więcej (RR=2,00), zaś przy dawce 0,3 mg obniżenie ryzyka (RR=0,43). Potwierdziły to też wyniki badania Lemaitre’a i wsp. [44]. W porównaniu do dawki 0,3 mg CEE (referencyjna), przy dawce 0,625 mg OR=1,44 i dawce powyżej 0,625 mg OR=2,41 (p dla trendu=0,03). W badaniu Paganini-Hill i Perez Barreto [43] RR nie różniło się w związku z dawką CEE: przy dawce ≤0,625 mg – 0,93, a przy dawce ≥1,25 mg – 0,86.

RR udaru krwotocznego wg Grodsteina i wsp. [31] wzrasta w zależności od stosowanej dawki CEE: 0,3 mg – 0,51, 0,625 mg – 1,41, ≥1,25 mg – 1,18. Także Paganini-Hill i Perez Barreto [43] wykazały wzrost: 0,625 mg CEE – RR=0,96, ≥1,25 mg – RR=1,20 [45]. Lemaitre i wsp. [44] nie obserwowali istotnego związku między tymi czynnikami (p dla trendu=0,89).

Ciężkość udaru niedokrwiennego bez zgonu

Bushnell i wsp. [49] przeprowadzili retrospektywną kliniczno-kontrolną analizę ciężkości udaru, mierzoną punktacją skali *Canadian Neurological Scale* (CNS) u 58 kobiet otrzymujących ETZ/HTZ w porównaniu z dobranymi 116 kobietami z udarem niestosującymi tych leków, dopasowanych pod względem czynników

ryzyka i pochodzących z tej samej kohorty. Autorzy stwierdzili nieistotny trend ku łagodniejszemu przebiegowi udaru u stosujących hormonoterapię (mediana punktacji CNS, 10 vs 9,5 u niestosujących, p=0,08). Analiza regresji wielorakiej nie wykazała niezależnego wpływu HTZ na ciężkość udaru (F=1,24, p=0,17) [49].

W programie WHI [35] także nie stwierdzono korzystniejszego przebiegu udaru mózgu między kobietami przyjmującymi HTZ a *placebo* w chwili wystąpienia naczyniowych epizodów uszkodzenia mózgu w ocenie skali *Glasgow Outcome Scale*.

Substytucja hormonalna w prewencji wtórnej

Ryzyko powtórnego wystąpienia udaru niedokrwiennego w ciągu roku wynosi 6–12%, a w perspektywie 5 lat 40–50%. W ciągu 2 lat od wystąpienia udaru 15% chorych doznaje zawału serca i 15% umiera z powodu powikłań naczyniowych [5].

Viscoli i wsp. [50] przedstawili wyniki randomizowanego badania z podwójnym zamaskowaniem, grupą kontrolną *placebo* przeprowadzonego w ramach *Women’s Estrogen for Stroke Trial* (WEST), mającego na celu ocenę stosowania ETZ w prewencji wtórnej po pierwszym udarze lub po przemijającym ataku niedokrwiennym. Nie stwierdzono żadnych korzyści ze stosowania doustnego 17β-estradiolu w dawce 1 mg dziennie (RR=1,1). Nie obserwowano znaczących zmian w występowaniu pierwszoplanowych zdarzeń końcowych w grupie badanej i kontrolnej, jak zgon z dowolnej przyczyny (RR=1,2), udary bez zgonów (RR=1,0), w tym i udary niedokrwienne (RR=1,0). Wśród kobiet otrzymujących estrogeny zaobserwowano wzrost ryzyka udaru ze zgonem (RR=2,9), głównie spowodowanego udarem niedokrwiennym (RR=4,4), chociaż te wyniki opierały się na niewielkiej liczbie przypadków. Nie notowano obniżenia ryzyka drugoplanowych zdarzeń końcowych bez zgonu, jak zawały serca (RR=1,2), przejściowe ataki niedokrwienne (RR=1,2).

W badaniu oceniano także ciężkość przebiegu wtórnego udaru niedokrwiennego bez zgonu, posługując się punktacją skali *National Institutes of Health Stroke Scale* (NIHSS) i indeksu Barthela (IB). Wśród kobiet leczonych estradiolem po przebytych zdarzeniu mózgowo-naczyniowym obserwowano zwiększone prawdopodobieństwo, jednak statystycznie nieznamiennie, występowania ubytków neurologicznych lub zaburzeń czynności neurologicznych po wtórnym udarze w ocenie NIHSS, jak i większą utratę niezależności czynnościowej wg IB. Kiedy do analizy włączono udary ze zgonem, różnice w ciężkości przebiegu były bardziej krańcowe [50].

Zakrzepica żył mózgu

Zakrzepica żył wewnątrzczaszkowych jest stanem o wieloczynnikowej etiologii, najczęściej obejmującym



zatokę strzałkową górną, prawą i lewą zatokę poprzeczną, może również dotyczyć zatoki prostej, żyły wewnętrznej mózgu, żyły podstawnej i żył kory [51, 52].

Prawdziwa częstość występowania zakrzepicy żył mózgu jest nieznana, z powodu braku specyficznych badań epidemiologicznych. Jakkolwiek notuje się częstsze występowania u kobiet niż u mężczyzn, a stosunek ten wynosi jak 2:1; 20–30% przypadków CVT pozostaje nierozpoznanych.

Objawy są nieswoiste: najczęściej (75%) i zazwyczaj najwcześniej występuje ból głowy o nieswoistym charakterze i nietypowym umiejscowieniu, objawy ogniskowe ze strony układu czuciowego i ruchowego, napady padaczkowe, senność oraz splątanie, tarcze zastoinowe.

Jakkolwiek związki między estrogenosubstytucją pomenopauzalną a obwodową zakrzepicą żylną są dobrze udokumentowane w licznych doniesieniach [53], to jednak występowanie zakrzepicy żył mózgu u stosujących ETZ jest przedstawione tylko w pojedynczych przypadkach kazuistycznych [54, 55]. Autorzy sugerują, że zakrzepica zatok opony twardej jest rzadkim, lecz niebezpiecznym powikłaniem hormonoterapii [55].

Podsumowanie

Obserwowany rozdzźwięk pomiędzy neuroprotecyjnym działaniem estrogenów, wykazanym w badaniach eksperymentalnych a brakiem wyraźnych korzyści ze stosowania substytucji hormonalnej w wy-

nikach badań klinicznych, zmusza nas do dużej ostrożności. Należy się liczyć z tym, że podawanie estrogenów samych lub w połączeniu progestagenami w ramach prewencji pierwotnej lub wtórnej udaru u kobiet w wieku pomenopauzalnym, zwłaszcza kilkanaście lat po wystąpieniu menopauzy może prowadzić do destabilizacji płytki miażdżycowej w naczyniach mózgowych (także w okresie przedklinicznym u tzw. zdrowych kobiet po 60. roku życia) i nasilać wystąpienie udaru mózgu, zwłaszcza niedokrwienne. Zaleca się odstawienie hormonoterapii u kobiet, które przeżyły udar mózgu.

Neuroprotecyjne działanie estrogenów wykazane w badaniach *in vivo* i *in vitro* oczekuje nadal na szeroką weryfikację kliniczną. Aktualnie nie ma wystarczających dowodów klinicznych wykazujących, że leczenie hormonalne ma działanie ochronne na ośrodkowy układ nerwowy. Zapobieganie chorobom naczyń nie powinno być głównym celem leczenia hormonalnego, lecz może stanowić jeden z elementów profilaktyki.

Analiza ta stanowi jeszcze jeden dowód potwierdzający stanowisko *North American Menopausal Society* [56] i *International Menopause Society* [57], że decyzja o stosowaniu lub zaniechaniu stosowania terapii hormonalnej powinna być oparta na indywidualnej ostrożnej analizie korzyści i ryzyka. Czas leczenia, dobór leków, dawek i schematu leczenia powinny być uwarunkowane zdrowotnymi preferencjami kobiety i korygowane w czasie stosowania leczenia.

Summary

Cerebrovascular diseases are third cause of death, main cause of disability, frequent cause of depression, as well leading cause of dementia. There is a apparent discrepancy between neuroprotective effects of estrogen proved on both neuronal culture and animal models and results of clinical studies of hormone replacement therapy (HRT) for the primary or secondary prevention of stroke. Datas on influence of current use of hormonotherapy on incidence of nonfatal stroke in total and ischemic stroke are conflicting, but with a majority of studies showing a tendency to an increased risk. Paradoxically, the majority of studies show reduction of risk of fatal stroke, as well as distinct beneficial effect on incidence of hemorrhagic stroke. No benefit was observed in stroke severity in women receiving HRT. The Women's Estrogen for Stroke Trial (WEST) reported disappointing results for use HRT in women with previous stroke or transient ischemic attack: estrogens do not reduce mortality or risk of recurrence of stroke. This therapy should not be prescribed for the secondary prevention of cerebrovascular disease. Currently there are no sufficient clinical evidence proving that hormonotherapy has protective effect on central nervous system.

Key words: *menopause, hormone replacement therapy, cerebral vascular accident, ischemic stroke, hemorrhagic stroke, cerebral venous thrombosis*

Piśmiennictwo

1. Boussier MG. *Stroke in women*. Circulation 1999; 99: 463-7.
2. Truelsen T, Mahonen M, Talonen H, et al. *Trends in stroke and coronary heart disease in the WHO MONICA Project*. Stroke 2003; 34: 1346-52.



3. Ayala C, Croft JB, Greenlund KJ, et al. *Sex differences in US mortality rates for stroke and stroke subtypes by race/ethnicity and age. 1995-1998.* Stroke 2002; 33: 1197-201.
4. Murray CJL, Lopez AD. *Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global Burden of Disease Study.* Lancet 1997; 349: 1498-504.
5. Hankey CJ. *Long-term outcome after ischaemic stroke/transient ischaemic attack.* Cerebrovasc Dis 2003; 16 (Suppl 1): 14-9.
6. Dennis MS. *Outcome after brain haemorrhage.* Cerebrovasc Dis 2003; 16 (Suppl 1): 9-13.
7. Kotila, Numminen H, Waltimo O, Kaste M. *Depression after stroke: results of the Finnstroke study.* Stroke 1998; 29: 368-72.
8. Jaracz K, Opala T. *Jakość życia kobiet po niedokrwiennym udarze mózgu.* Ginekol Pol 2003; 74: 17-23.
9. Goldstein LB, Adams R, Becker K, et al. *Primary prevention of ischemic stroke: A statement for healthcare professionals from the Stroke Council of the American Heart Association.* Circulation 2001; 103: 163-82.
10. Qureshi AL, Tuhim S, Broderick JP, et al. *Spontaneous intracerebral hemorrhage.* N Engl J Med 2002; 344: 1450-60.
11. Klein W. *Cardiovascular disease at the turn of the millennium: focus on Europe.* Eur Heart J 2001; 3 (Suppl M): M2-M6.
12. Grady D, Rubin SM, Petitti DB, et al. *Hormone therapy to prevent disease and prolong life in postmenopausal women.* Ann Intern Med 1992; 117: 1016-37.
13. Hu FB, Grodstein F, Hennekens CH, et al. *Age at natural menopause and risk of cardiovascular disease.* Arch Intern Med 1999; 159: 1061-6.
14. Cooper G, Sandler DP. *Age at natural menopause and mortality.* Ann Epidemiol 1998; 8: 229-35.
15. Snowdon DA, Kane RL, Beeson WL, et al. *Is early natural menopause a biologic marker of health and aging?* Am J Public Health 1989; 79: 709-14.
16. Mhurchu CN, Anderson C, Jamrozik K, et al. *Hormonal factors and risk of aneurysmal subarachnoid hemorrhage. An international population-based, case-control study.* Stroke 2001; 32: 606-12.
17. McCullough LD, Hurn PD. *Estrogen and ischemic neuroprotection: an integrated view.* Trends Endocrinol Metab 2003; 14: 228-35.
18. Hurn PD, Macrae IM. *Estrogen as a neuroprotectant in stroke.* J Cereb Blood Flow Metab 2000; 20: 631-52.
19. McEwen BS. *The molecular and neuroanatomical basis for estrogen effects in the central nervous system.* J Clin Endocrinol Metab 1999; 84: 1490-7.
20. Smith YR, Zubieta J-K. *Neuroimaging of aging and estrogen effects on central nervous system physiology.* Fertil Steril 2001; 76: 651-9.
21. Mendelsohn ME, Karas RH. *The protective effects of estrogen on the cardiovascular system.* N Engl J Med 1999; 340: 1801-11.
22. Paganini-Hill A. *Hormone replacement therapy and stroke: risk, protection or no effect?* Maturitas 2001; 38: 243-61.
23. Kanadys WM, Oleszczuk JJ, Leszczyńska-Gorzelak B, Wilczyński J. *Hormonalna terapia zastępcza a ryzyko udaru mózgowego u kobiet. Przegląd badań z lat 1975-2000.* W: Pertyński T (ed.) *Menopauza.* Wydawnictwo ADI, Łódź 2001: 77-86.
24. Nelson HD, Humphrey LL, Nygren P, et al. *Postmenopausal hormone replacement therapy. Scientific review.* JAMA 2002; 288: 872-81.
25. Oger E, Scarabin PY. *Traitement hormonal substitutif de la ménopause et risque d'accident vasculaire cérébral.* Ann Endocrinol (Paris) 1999; 60: 232-41.
26. Berel V, Banks E, Reeves G. *Evidence from randomised trials on the long-term effects of hormone replacement therapy.* Lancet 2002; 360: 942-4.
27. Lindstrom E, Boysen G, Nyboe J. *Lifestyle factors and risk of cerebrovascular disease in women. The Copenhagen City Heart Study.* Stroke 1993; 24: 1468-72.
28. Grodstein F, Stampfer MJ, Manson JE, et al. *Postmenopausal estrogen and progestin use and the risk of cardiovascular disease.* N Engl J Med 1996; 335: 453-61.
29. Sourander L, Rajala T, Riihijä J, et al. *Cardiovascular and cancer morbidity and mortality and sudden cardiac death in postmenopausal women on estrogen replacement therapy (ERT).* Lancet 1998; 352: 1965-9.
30. Herrington DM, Reboussin DM, Brosnihan KB, et al. *Effects of estrogen replacement on the progression of coronary-artery atherosclerosis.* N Engl J Med 2000; 343: 522-9.
31. Grodstein F, Manson JE, Golditz GA, et al. *A prospective, observational study of postmenopausal hormone therapy and primary prevention of cardiovascular disease.* Ann Intern Med 2000; 133: 933-41.
32. Simon JA, Hsia J, Cauley JA, et al. *Postmenopausal hormone therapy and risk of stroke. The Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS).* Circulation 2001; 103: 638-42.
33. Grady D, Herrington D, Bittner V, et al. *Cardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study follow-up (HERS II).* JAMA 2002; 288: 49-57.
34. The ESPRIT team. *Oestrogen therapy for prevention of reinfarction in postmenopausal women: a randomised placebo controlled trial.* Lancet 2002; 360: 2001-8.
35. Wassertheil-Smoller S, Hendrix SL, Limacher M, et al. *Effect of estrogen plus progestin on stroke in postmenopausal women. The Women's Health Initiative: a randomized trial.* JAMA 2003; 289: 2673-84.
36. Stampfer MJ, Colditz GA, Willett WC, et al. *Postmenopausal estrogen therapy and cardiovascular disease. Ten-year follow-up from the Nurses' Health Study.* N Engl J Med 1991; 325: 756-62.



37. Folsom AR, Mink PJ, Sellers TA, et al. *Hormonal replacement therapy and morbidity and mortality in a prospective study of postmenopausal women*. Am J Public Health 1995; 85: 1128-32.
38. Grodstein F, Stampfer MJ, Colditz GA, et al. *Postmenopausal hormone therapy and mortality*. N Engl J Med 1997; 336: 1769-75.
39. Cauley JA, Seeley DG, Browner WS, et al. *Estrogen replacement therapy and mortality among older women. The Study of Osteoporotic Fractures*. Arch Intern Med 1997; 157: 2181-7.
40. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. *Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women*. JAMA 2002; 288: 321-33.
41. Pedersen AT, Lidegaard Ø, Kreiner S, Ottesen B. *Hormone replacement therapy and risk of non-fatal stroke*. Lancet 1997; 350: 1277-83.
42. Petitti DB, Sidney S, Quesenberry Jr CP, Bernstein A. *Ischemic stroke and use of estrogen and estrogen/progestogen as hormone replacement therapy*. Stroke 1998; 29: 23-8.
43. Paganini-Hill A, Perez Barreto M. *Stroke risk in older men and women: aspirin, estrogen, exercise, vitamins, and other factors*. J Gend Specif Med 2001; 4: 18-28.
44. Lemaitre RN, Heckbert SR, Psaty BM, et al. *Hormone replacement therapy an associated risk of stroke in postmenopausal women*. Arch Intern Med 2002; 162: 1954-60.
45. Longstreth WT, Nelson LM, Koepsell TD, van Belle G. *Subarachnoid hemorrhage and hormonal factors in women: a population-based case-control study*. Ann Intern Med 1994; 121: 168-73.
46. Schairer C, Adami HO, Hoover R, Persson I. *Cause-specific mortality in women receiving hormone replacement therapy*. Epidemiology 1997; 8: 59-65.
47. Paganini-Hill A, Ross RK, Henderson BE. *Postmenopausal oestrogen treatment and stroke: a prospective study*. BMJ 1988; 297: 519-22.
48. Henderson BE, Paganini-Hill A, Ross RH. *Decreased mortality in users of estrogen replacement therapy*. Arch Intern Med 1991; 151: 75-8.
49. Bushnell CD, Samsa GP, Goldstein LB. *Hormone replacement therapy and ischemic stroke severity in women. A case-control study*. Neurology 2001; 56: 1304-7.
50. Viscoli CM, Brass LM, Kernan WN, et al. *A clinical trial of estrogen-replacement therapy after ischemic stroke*. N Engl J Med 2001; 345: 1243-9.
51. Ameri A, Bousser MG. *Cerebral venous thrombosis*. Neurol Clin 1992; 10: 87-111.
52. Kimber TE, Lloyd JV, Brophy BP, Thompson PD. *Cerebral venous sinus thrombosis associated with factor V gene mutation*. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1996; 61: 204-5.
53. Miller J, Chan BKS, Nelson HD. *Postmenopausal estrogen replacement and risk of venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis for the US Preventive Services Task Force*. Ann Intern Med 2002; 136: 680-90.
54. Knox AM, Brophy BP, Sdage MR. *Cerebral venous thrombosis in association with hormonal supplement therapy*. Clin Radiol 1990; 41: 355-7.
55. Strachan R, Hughes D, Cowie R. *Thrombosis of the straight complicating hormone replacement therapy*. Br J Neurosurg 1995; 9: 805-8.
56. *A decision free for the use estrogen replacement therapy and hormone replacement therapy in postmenopausal women*. Consensus opinion of The North American Menopause Society. Menopause 2000; 7: 76-86.
57. Genazzani AR. *Controversial issues in climacteric medicine (I) Cardiovascular disease and hormone replacement therapy*. International Menopause Society Expert Workshop, 13-16 October 2000, Royal Society of Medicine, London, UK. Maturitas 2001; 38: 263-71.

Adres do korespondencji

dr n. med. Wiesław M. Kanadys
ul. Leszetyckiego 6 m. 49
20-861 Lublin

