

Hormonalna terapia zastępcza a ryzyko udaru niedokrwiennego mózgu

Radosław Kaźmierski¹, Błażej Męczekalski², Adam Czyżyk²

¹Klinika Neurologii i Chorób Naczyniowych Układu Nerwowego, Katedra Neurologii Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

²Katedra i Klinika Endokrynologii Ginekologicznej, I Wydział Lekarski Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

STRESZCZENIE

Kobiety w okresie przed menopauzą cechuje niższe ryzyko wystąpienia udaru niedokrwiennego mózgu (UNM) oraz zawału serca. W dużej mierze zjawisko to wiąże się z ochronnym oddziaływaniem estrogenów na ścianę naczyniową. Po menopauzie ryzyko wystąpienia chorób naczyniowych wzrasta. Ze względu na wydłużenie życia populacji szacuje się, że w najbliższych latach liczba kobiet w okresie pomenopauzalnym będzie się szybko zwiększała. W związku z tym duże nadzieje pokładano w hormonalnej terapii zastępczej (HTZ), która teoretycznie mogłaby opóźnić rozwój związanych z wiekiem powikłań miażdżycy, takich jak UNM i zawał serca.

Jednak w badaniach epidemiologicznych, przeprowadzonych w ostatnich latach, wykazano, że HTZ nie tylko nie chroni przed UNM i zawałem serca, ale może nawet zwiększać ryzyko ich wystąpienia. Spowodowało to radykalną zmianę poglądów międzynarodowych grup eksperckich.

W poniższym artykule podano podstawowe informacje o biologii przekwitania kobiety, wpływie HTZ na układ naczyniowy oraz wnioski płynące z wielośrodkowych badań nad profilaktycznymi zastosowaniami HTZ. Omówiono wady i możliwe korzyści zdrowotne związane z jej stosowaniem.

W podsumowaniu autorzy cytują zalecenia polskich, europejskich i amerykańskich grup eksperckich, w których zgodnie stwierdzono, że obecnie nie zaleca się stosowania HTZ — zarówno w pierwotnej, jak i wtórnej profilaktyce UNM. Ze względu na złożoność zagad-

nienia oraz ciągle niepełną wiedzę w tym zakresie konieczne są dalsze badania nad wpływem terapii hormonalnych na rozwój miażdżycy i jej powikłania.

Polski Przegląd Neurologiczny 2009; 1 (5): 32–38

Słowa kluczowe: hormonalna terapia zastępcza, udar mózgu, kobiety, czynniki ryzyka, menopauza

Udar mózgu u kobiet — skala problemu

W raporcie Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) z 2004 roku stwierdzono, że w Europie choroby naczyniowe są wiodącą przyczyną zgonów zarówno wśród mężczyzn, jak i kobiet. Przyjmuje się, że odpowiadają za 43% wszystkich zgonów mężczyzn i 55% zgonów kobiet, z czego 18% zgonów kobiet i 11% zgonów mężczyzn jest spowodowanych udarem mózgu [1]. Warto zauważyć, że w rozwiniętych krajach europejskich udar mózgu stanowi drugą przyczynę zgonów wśród kobiet i trzecią wśród mężczyzn [2]. Kompleks zagadnień związanych z udarem mózgu, dotyczący zarówno jego profilaktyki, jak i leczenia, ciągle nie zyskuje wystarczającej uwagi instytucji odpowiedzialnych za organizację i finansowanie opieki zdrowotnej. Nowotwory piersi, które silnie koncentrują uwagę mediów i organizatorów opieki zdrowotnej, są przyczyną 3% zgonów kobiet.

Ryzyko wystąpienia udaru niedokrwiennego mózgu (UNM) różni się istotnie u kobiet i u mężczyzn. Jest to szczególnie wyraźne w średnim wieku (45–74 lat), w którym ryzyko wystąpienia udaru jest istotnie mniejsze u kobiet niż u mężczyzn. Fakt, że wiek i płeć mają istotne znaczenie nie tylko w aspekcie zapadalności na UNM, ale i ryzyka

Adres do korespondencji: dr hab. med. Radosław Kaźmierski
Klinika Neurologii i Chorób Naczyniowych Układu Nerwowego
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego
ZOZ MSWiA im. prof. L. Bierkowskiego
ul. Dojazd 34, 60-631 Poznań
tel.: 0 61 8464 585, faks: 0 61 8474 134
e-mail: rkazmierski@ump.edu.pl
Polski Przegląd Neurologiczny 2009, tom 5, 1, 32–38
Wydawca: „Via Medica sp. z o.o.” sp.k.
Copyright © 2009 Via Medica

zgonu po udarze, potwierdzają dane zgromadzone w bazie Centrum Kontroli i Profilaktyki Chorób (*Centers for Disease Control and Prevention*) WONDER w Stanach Zjednoczonych ([hppt://wonder.cdc.gov/welcome.html](http://wonder.cdc.gov/welcome.html)). Ze zgromadzonych w tej bazie danych epidemiologicznych wynika, że o ile kobiety w przedziale wiekowym 45–74 lat cechuje istotnie (o 25–32%) niższe ryzyko zgonu po wystąpieniu udaru, to już u starszych osób różnica ta zaciera się, a w najstarszej grupie wiekowej — powyżej 85. roku życia — u kobiet stwierdza się o 12–14% wyższe ryzyko zgonu niż u mężczyzn w tym samym okresie życia [3].

W badaniu *International Stroke Trial* wykazano, że w całej populacji chorych na UNM ryzyko zgonu w ciągu 6 miesięcy od wystąpienia udaru jest wyższe u kobiet niż u mężczyzn i wynosi odpowiednio 24,5% i 19,3%. Wydaje się, że jest to w dużej mierze spowodowane starszym wiekiem zachorowania wśród kobiet [4]. Potwierdzają to dane pochodzące z badań epidemiologicznych przeprowadzonych w Stanach Zjednoczonych, w których stwierdzono, że w grupie poniżej 65. roku życia nie było różnic w zakresie liczby zgonów z powodu udaru wśród mężczyzn i kobiet, natomiast wśród osób w przedziale wiekowym 75–84 lat stwierdzono o 7500 więcej zgonów wśród kobiet, a u osób w grupie wiekowej powyżej 85 lat — nawet o blisko 26 000 [3].

Problem większej zapadalności na udar wśród kobiet będzie w przyszłości narastał wraz z dalszym wydłużaniem się życia. Szacuje się, że w najbliższych 30 latach stosunek liczby długowiecznych (żyjących > 85 lat) kobiet do mężczyzn będzie się zwiększał na korzyść kobiet. Konsekwencją będzie rosnący systematycznie wskaźnik zapadalności na UNM wśród starszych kobiet. Potwierdzają to symulacje epidemiologiczne, na przykład w Stanach Zjednoczonych w 2000 roku liczba udarów mózgu w populacji kaukaskiej wynosiła 82 000 wśród kobiet i 49 000 wśród mężczyzn. Szacuje się, że w roku 2050 będzie to odpowiednio 198 000 udarów u kobiet i 129 000 u mężczyzn [3].

Zagadnienie zapadalności na UNM wśród kobiet, z punktu widzenia epidemiologii, jest dość złożone. Jest to spowodowane między innymi faktem, że u kobiet występuje kilka czynników ryzyka udaru mózgu nieobecnych u mężczyzn. Są to:

- powikłania związane z ciążą i porodem;
- stosowanie hormonalnych środków antykoncepcyjnych oraz
- stosowanie hormonalnej terapii zastępczej (HTZ) w okresie przekwitania [5].

Teoretycznie działaniu estrogenów w okresie przedmenopauzalnym przypisuje się efekt ochronny w stosunku do rozwoju miażdżycy.

W aspekcie przedstawionych wyżej problemów epidemiologicznych, związanych ze starzeniem się społeczeństw, wprowadzenie HTZ do praktyki klinicznej spotkało się z dużymi nadziejami na „opóźnienie” zmian biologicznych związanych z wiekiem u kobiet w okresie okołomenopauzalnym, a tym samym — na zmniejszenie zapadalności na choroby naczyniowe (w tym choroby naczyniowe mózgu) wśród starszych kobiet. Jednak obecnie wiadomo już, że problem ten jest bardziej skomplikowany niż mogłoby się pierwotnie wydawać. Zagadnienie stosowania HTZ w okresie przekwitania budzi do dziś pewne kontrowersje. Wynikają one także z niepełnej wiedzy na temat mechanizmów modyfikujących ryzyko wystąpienia UNM u kobiet po menopauzie.

Z tego powodu zagadnieniu specyfiki okresu przekwitania oraz wpływu HTZ na ryzyko występowania chorób naczyniowych, ze szczególnym uwzględnieniem UNM, autorzy poświęcili dalszą część artykułu.

Fizjologia okresu przekwitania

Około 2–8 lat przed ostatnią miesiączką w życiu kobiety dochodzi do przyspieszonego zanikania komórek jajowych — okres ten nazywa się „premenopauzą”. Klinicznie premenopauza charakteryzuje się przede wszystkim pojawieniem się nieregularnych cykli miesięczkowych, co jest konsekwencją nieregularnej owulacji oraz różnej długości faz pęcherzykowej oraz lutealnej. Zaburzenia fazy lutealnej prowadzą, z kolei, do obniżenia stężenia progesteronu, co objawia się nieprawidłowymi krwawieniami. Od początku okresu premenopauzy zwiększa się przysadkowe wydzielanie hormonu follikulotropowego (FSH, *folicule stimulating hormone*). Wynika ono przede wszystkim z braku jajnikowej inhibiny, a nie estrogenów. Oznacza to, że stężenia FSH nie można traktować jako odzwierciedlenia braku estrogenów ani wskaźnika prawidłowej suplementacji estrogennej [6]. Dopiero około 6–12 miesięcy przed ostatnią miesiączką (menopauzą) dochodzi do stopniowego zmniejszania syntezy estrogenów [7]. Uważa się, że ich brak jest główną przyczyną objawów okresu klimakterium, czyli: objawów naczynioruchowych (uderzeń gorąca, zlewnych potów, zawrotów głowy, kołatania serca), zmian zanikowych w obrębie pochwy i dolnego odcinka układu moczowego oraz objawów psychicznych (zaburzenia nastroju, labilność emo-

cyjonalna, zaburzenia snu). Poza tym, ich niedobór powoduje zmniejszanie gęstości mineralnej kości oraz zmiany w profilu lipidowym.

Hormonalna terapia zastępcza

By złagodzić skutki niedoboru estrogenów u kobiet w okresie menopauzy, już pod koniec XIX wieku zastosowano z powodzeniem ekstrakt z jajnika w celu łagodzenia uderzeń gorąca, a w latach 30. XX wieku udało się wykorzystać wyizolowane estrogeny oraz ich pierwsze syntetyczne pochodne (etynylestradiol oraz stibestrol) w leczeniu kobiet po menopauzie. Od tego czasu można mówić o stosowaniu estrogennej terapii zastępczej (ETZ). Przeszła ona długą ewolucję, w której selekcjonowano preparaty o najlepszym profilu bezpieczeństwa, przy jednoczesnej maksymalizacji efektów korzystnych. We współczesnym ujęciu HTZ obejmuje wiele preparatów hormonalnych, na które składają się same estrogeny (ETZ) lub połączenie estrogenów z progestagenami. Progestageny można włączyć do terapii tylko okresowo (naśladując naturalny cykl miesięczkowy) lub podawać w sposób ciągły z estrogenami, co nazywa się odpowiednio „sekwencyjną” lub „ciągłą” terapią zastępczą. Głównym celem włączenia progestagenów do HTZ jest ochrona endometrium przed ciągłą stymulacją przez estrogeny, która może prowadzić do rozrostu błony śluzowej macicy i znacznie zwiększa ryzyko rozwoju raka. U kobiet po histerektomii nie stosuje się składnika progestagenowego.

Obecnie w HTZ/ETZ stosuje się różne substancje o działaniu estrogennym, lecz preferuje się preparaty pochodzenia naturalnego, które są dobrze tolerowane przez organizm i wykazują najbardziej fizjologiczne działanie. Należą do nich:

- estradiol, estron, estriol, końskie estrogeny: ekwilina, ekwilenina, hipulina i ich skoniugowane formy;
- związki estrogenów naturalnych; walerianian, bursztynian, propionian estradiolu *etc.*

Stosuje się również leczenie alternatywne — fitoestrogeny, czyli organiczne związki chemiczne zawarte w roślinach, działające w organizmie ludzkim podobnie do estrogenów, ale ze zdecydowanie mniejszą siłą. Preparaty hormonalne mogą być podawane systemowo (doustnie lub parenteralnie) lub miejscowo. Preparaty stosowane miejscowo występują najczęściej w postaci maści, żelu lub zestawów terapeutycznych i służą do leczenia atrofii błon śluzowych. Warto też zauważyć, że preparaty parenteralne, głównie transdermalne (choć prowadzi się także prace nad innymi drogami po-

dania — dopochwową, podjęzykową, podskórną i donosową) omijają metabolizm wątrobowy, co ogranicza działania niepożądane stosowania estrogenoterapii.

Kolejny podział HTZ dotyczy dawki stosowanych estrogenów. By minimalizować działania niepożądane, w ostatnich latach prowadzi się liczne badania z zastosowaniem niskodawkowej terapii hormonalnej, w której podaje się około połowy standardowej dawki estrogenów, oraz terapii ultraniskodawkowej, w której stosuje się około 1/3–1/4 dawki standardowej.

Wskazania i przeciwwskazania do hormonalnej terapii zastępczej

Głównym wskazaniem do stosowania HTZ w okresie pomenopauzalnym są nasilone objawy wypadowe, wynikające z niedoboru tych hormonów. W szczególności terapia pozwala na:

- zniesienie objawów naczynioruchowych; estrogeny są najskuteczniejszym znanym środkiem ograniczającym natężenie uderzeń gorąca, zwiększonej potliwości, czerwienia się twarzy i innych objawów nagłego rozszerzenia naczyń;
- złagodzenie zmian zanikowych błony śluzowej pochwy i cewki moczowej;
- złagodzenie objawów psychicznych zespołu klimakteryjnego oraz zaburzeń snu.

Stosowanie estrogenów wiąże się ze zmniejszeniem utraty masy kostnej i częstości złamań, dlatego osteoporoza grożąca dużym ryzykiem złamań także jest wskazaniem do zastosowania HTZ. Nie jest to jednak leczenie pierwszego rzutu w osteoporozie. Stosowanie hormonów zaleca się, jeżeli inne leki (przede wszystkim bisfosfoniany) są przeciwwskazane. Można ją także polecić kobietom, u których pożądane jest ich działanie plejotropowe.

Najważniejsze przeciwwskazania do HTZ obejmują następujące schorzenia: czynna choroba zakrzepowo-zatorowa, niewydolność wątroby, krwawienia z narządów płciowych o nieznanym przyczynie, nowotwory estrogenozależne, niestabilna choroba wieńcowa.

Działanie estrogenów na układ sercowo-naczyniowy

Estrogeny wywierają działanie przez dwa podtypy receptora estrogenowego (ER, *estrogen receptor*) — ER α oraz ER β , które podlegają ekspresji w wielu tkankach i narządach, w tym w układzie sercowo-naczyniowym [8]. Oddziaływanie estrogenów na naczynia przebiega dwutorowo, czyli poprzez oddziaływania genomowe (powolne), gdy połączenie

ligand-ER pełni bezpośrednio rolę czynnika transkrypcyjnego, i niegenomowe (szybkie), w którym transdukcja sygnału przebiega przez pobudzenie receptorów niespecyficznych.

Efekty genomowe estrogenów to przede wszystkim stymulacja proliferacji komórek śródbłonna, natomiast hamowanie dotyczy podziałów miocytów ściany naczyniowej. Ponadto działają one permissywnie na wazodylatację, zmniejszając syntezę receptora angiotensyny, a zwiększając syntezę tlenu azotu (NO, *nitric oxide*) i prostaglandyn.

Działanie niegenomowe (poprzez pobudzenie receptorów błonowych) jest dwojake — w komórkach endometrium wzrasta synteza NO, a jednocześnie miocyty poddane działaniu estrogenów są bardziej podatne na bodźce wazokonstrykcyjne [9].

Całkowity efekt *in vivo* działania estrogenów na ścianę naczyń wydaje się w znacznej mierze zależeć od wieku kobiety i stopnia rozwoju miażdżycy (tak zwana *timing hypothesis*). W przypadku nie naruszonej ściany naczyniowej lub w początkowych stadiach rozwoju blaszek miażdżycowych dominuje efekt wazodylatacyjny i ochronny przed postępowaniem aterosklerozy. W sytuacji, gdy blaszki miażdżycowe są już znacznie rozwinięte, estrogeny mogą zwiększać ryzyko ich destabilizacji. Wynika to między innymi z oddziaływania poprzez receptor estrogenowy — ER β , zwiększenia syntezy metaloproteinaz i działanie prozapalne. Hipoteza ta wyjaśnia obserwacje poczynione w badaniach klinicznych.

Dane pochodzące z badań klinicznych dotyczące wpływu hormonalnej terapii zastępczej na ryzyko udaru mózgu i zawału serca

Na podstawie wielu badań o charakterze obserwacyjnym uważano, że ETZ/HTZ wpływa pozytywnie na układ sercowo-naczyniowy, szczególnie na chorobę niedokrwienną serca oraz funkcje kognitywne.

Wyniki wczesnych badań obserwacyjnych, dotyczących choroby wieńcowej, przez wiele lat nie budziły większych kontrowersji, ponieważ były zgodne z ogólnie akceptowaną wiedzą na temat zjawiska mniejszej zapadalności kobiet przed menopauzą na główne powikłanie miażdżycy, jakim jest zawał serca.

Hormonalna terapia zastępcza w profilaktyce pierwotnej udaru niedokrwiennego mózgu

Wyniki badań obserwacyjnych, dotyczących wpływu HTZ wyłącznie na ryzyko wystąpienia UNM, nie były już tak jednoznaczne, jak podane

wyżej. W przeglądzie 14 badań, przeprowadzonych w latach 1980–2003, Bushnell i wsp. [5] znaleźli tylko jedno badanie, w którym HTZ zmniejszała ryzyko udaru, oraz jedno, w którym ryzyko to zwiększała. W pozostałych badaniach nie udało się stwierdzić statystycznie istotnego wpływu HTZ na ryzyko wystąpienia udaru [5]. Warto jednak zwrócić uwagę na analizy podgrup (subpopulacji) pacjentek. Stwierdzono na przykład, że HTZ może różnie wpływać na ryzyko wystąpienia UNM, zależnie od towarzyszących czynników ryzyka miażdżycy. U kobiet z nadciśnieniem tętniczym HTZ zwiększała ryzyko UNM w porównaniu z kobietami bez nadciśnienia [10].

Dopiero wyniki kilku dużych randomizowanych badań klinicznych, publikowane od 2001 roku, zmieniły poglądy na temat bezpieczeństwa stosowania HTZ w aspekcie chorób naczyniowych mózgu, co odbiło się szerokim echem zarówno w świecie medycznym, jak i w mediach.

Początkowo w *Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study* (HERS), obejmującym ponad 2300 pacjentek, zakwestionowano użyteczność HTZ jako prewencji pierwotnej choroby niedokrwiennej serca [11], a następnie w badaniu *Womens' Health Initiative* (WHI), obejmującym ponad 16 600 kobiet, wskazano na jej szkodliwe skutki [12]. Badanie WHI rozpoczęto w 1997 roku; porównywano w nim grupę leczoną koniugowanymi estrogenami (CEE, *conjugated estrogen*), podawanymi w standardowej dawce 0,625 mg na dobę, i medroksyprogesteronem (MPA, *medroxyprogesterone*) podawanymi w dawce 2,5 mg, z grupą przyjmującą placebo. Badanie to przerwano już po 5 latach, ze względu na zwiększone ryzyko choroby niedokrwiennej serca, udaru mózgu, zatorowości płucnej i raka piersi w grupie leczonej hormonami [12]. W badaniu WHI u starszych kobiet wykazano wyższe ryzyko powikłań naczyniowych, zarówno w odniesieniu do ryzyka wystąpienia zawału serca, jak i UNM. Stwierdzono 29-procentowy (ryzyko względne [RR, *relative risk*] 1,29; 95-proc. przedział ufności [CI, *confidence interval*], 1,10–1,77) wzrost RR wystąpienia zawału serca oraz aż 41-procentowy wzrost ryzyka UNM (RR 1,41; 95% CI, 1,07–1,85) [13].

Badanie WHI przełamało pewne stereotypy na temat ochronnego działania HTZ na układ naczyniowy, ale jednocześnie zostało poddane dość gruntownej krytyce naukowej. Podnoszono między innymi fakt, że HTZ włączano u kobiet w starszym wieku, podczas gdy zazwyczaj czyni się to w okresie występowania objawów menopauzy. Ponadto zauważono, że kobiety, u których stwierdzano

czynniki ryzyka miażdżycy, w badaniu tym były określane jako zdrowe; nie badano także stopnia zaawansowania miażdżycy, na przykład nie wykonywano nieinwazyjnych, a jednocześnie czułych z punktu widzenia epidemiologii, badań grubości kompleksu błony środkowej i wewnętrznej tętnic szyjnych (CIMT, *carotid intima-media thickness*) za pomocą ultrasonografii wysokiej rozdzielczości [14].

Późniejsze analizy poszczególnych subpopulacji badania WHI wykazały, że związek między stosowaniem HTZ a ryzykiem powikłań naczyniowych, w tym UNM, może przynajmniej w pewnym stopniu zależeć od wieku pacjentek oraz czasu stosowania terapii.

Wykazano, że u kobiet, u których HTZ włączono między 50. a 69. rokiem życia, nie odnotowuje się zwiększonej zapadalności na chorobę niedokrwinną serca. Współczynnik ryzyka (HR, *hazard ratio*) wynosił 0,93, a w grupie 60–69 lat — tylko 0,98 (wykazane korzyści nie osiągnęły poziomu istotności statystycznej). Nieznaczny, choć znamieny statystycznie, wzrost ryzyka odnotowano u kobiet powyżej 70. roku życia (HR 1,26). Poza tym ustalono, że ryzyko zdarzeń wieńcowych nie jest zwiększone u kobiet, które rozpoczęły HTZ mniej niż 10 lat po menopauzie (HR 0,76), a zwiększało się dopiero, gdy terapię wprowadzono później: po 10–19 latach od wystąpienia menopauzy HR wynosiło 1,10, a później niż po 20 latach — 1,28. Ponadto dowiedziono, że ryzyko wystąpienia udaru u kobiet leczonych HTZ wzrastało, gdy terapię stosowano dłużej niż 5 lat [15, 16].

Także kolejne badania, tym razem o charakterze obserwacyjnym — *Milion Women Study*, *Nurses' Health Study* (NHS) oraz analiza danych pochodzących z brytyjskiego rejestru lekarzy rodzinnych (GERD, *General Practice Research Database*) dostarczały podobnych wniosków o HTZ w odniesieniu do zwiększenia ryzyka rozwoju chorób naczyniowych u kobiet stosujących HTZ [15, 17, 18].

Podsumowując przegląd badań epidemiologicznych warto dodać, że bardzo obszerny, systematyczny przegląd bazy *Cochrane* — przeprowadzony w 2005 roku — wykazał, że HTZ jest związana z istotnie wyższym ryzykiem wystąpienia udaru mózgu w profilaktyce pierwotnej (tj. u kobiet bez UNM lub przemijającego napadu niedokrwinnego [TIA, *transient ischaemic attack*] w wywiadzie).

W wymienionych badaniach klinicznych udowodniono także, że estrogenno-progestagenowa terapia hormonalna zwiększa ryzyko rozwoju raka piersi (HR 1,24). Także pod tym względem stwierdzono, że bezpieczne wydaje się stosowanie HTZ

jedynie przez okres do 5 lat lub u kobiet poniżej 60. roku życia.

Hormonalna terapia zastępcza w profilaktyce wtórnej udaru niedokrwinnego mózgu

Kolejnym istotnym zagadnieniem jest włączanie HTZ u kobiet po przebytym UNM lub TIA.

Już w 2001 roku Viscoli i wsp. [19] wykazali, że estrogenowa terapia zastępcza (ETZ) nie tylko nie chroni przed kolejnym udarem w tej grupie kobiet, ale nawet zwiększa prawdopodobieństwo kolejnego udaru zakończony zgonem. W badaniu tym, o nazwie *Women's Estrogen for Stroke Trial* (WEST), wykazano wyższe ryzyko nawrotu udaru u kobiet poddanych HTZ (estradiol) niż w grupie, w której nie stosowano takiej terapii. Co więcej, kobiety objęte HTZ wykazywały nieznacznie większy deficyt neurologiczny po udarze [19]. Z kolei, w badaniu HERS dowiedziono, że kobiety z rozpoznaną wcześniej chorobą wieńcową, które stosowały złożoną HTZ (estrogen i progesteron), nie odnosiły korzyści z tego leczenia w zakresie obniżenia ryzyka zachorowania na UNM. Grupy objętej HTZ dotyczyło nieco większe niebezpieczeństwo wystąpienia udaru, jednak — ze względu na stosunkowo małe liczby bezwzględne — wartości te nie osiągnęły poziomu istotnego statystycznie [20]. W innym badaniu Anderson i wsp. [21] stwierdzili, że u kobiet z uprzednią histerektoomią, poddanych HTZ, stwierdzono wyższe ryzyko UNM niż w grupie otrzymującej placebo.

Następstwem ogłoszenia wyników tych badań była zdecydowana zmiana w stanowiskach ekspertów dotycząca terapii hormonalnej oraz ograniczeń jej stosowania. W konsekwencji zaobserwowano drastyczne zmniejszenie (wg Watsona i wsp. [22] — o ponad połowę) częstości stosowania terapii estrogenno-progestagennej.

Trzeba pamiętać, że we wspomnianych badaniach klinicznych wykazano także niewątpliwie korzyści ze stosowania HTZ i należy o nich pamiętać, podejmując decyzje dotyczące leczenia. Kobiety do 60. roku życia, stosujące preparaty estrogenno-progestagenne cechuje o 30% niższe ryzyko zgonu — jeśli weźmie się pod uwagę wszystkie przyczyny, a u kobiet starszych nie różni się ono istotnie w porównaniu z grupą przyjmującą placebo. Co więcej, HTZ wpływa pozytywnie na jakość życia oraz obniża ryzyko rozwoju raka jelita grubego, a także zmniejsza o 34% ryzyko złamania szyjki kości udowej i o 24% — wszystkich złamań związanych z osteoporozą u kobiet po menopauzie [13].

Czego nadal nie wiadomo o hormonalnej terapii zastępczej?

Zagadnienie HTZ nadal budzi emocje i kontrowersje, ponieważ, z jednej strony, leczenie to może poprawić jakość życia kobiet po menopauzie, a z drugiej — może zwiększać ryzyko wystąpienia wielu chorób istotnych społecznie. Niewątpliwie, zagadnienie to wymaga dalszych, intensywnych badań. Można przypuszczać, że wysiłki badawcze będą ukierunkowane na identyfikację podgrup kobiet, u których stosowanie HTZ wiązałoby się z przewagą korzystnych oddziaływań zdrowotnych, bez istotnego zwiększenia ryzyka wystąpienia chorób naczyniowych mózgu i serca. Jednym z czynników, na które z pewnością należy zwrócić uwagę, jest silna interakcja HTZ z istniejącymi, a silnie zmiennymi osobniczo, czynnikami ryzyka miażdżycy. Kolejny istotny czynnik to czas włączenia terapii i długość jej stosowania.

Najistotniejsze wydaje się jednak, że nadal nie ma wystarczającej wiedzy w zakresie:

- identyfikacji podgrup kobiet, które wykazywałyby istotnie zwiększone ryzyko udaru w przypadku stosowania HTZ. Jak autorzy podali wyżej, nie jest wykluczone, że stan układu naczyniowego warunkuje czasem niemal przeciwstawne oddziaływanie HTZ na rozwój miażdżycy — o ile u kobiet, których śródbłonek zachował sprawne mechanizmy regulujące napięcie ściany naczyń, a także wydolne mechanizmy przeciwzapalne, przeciwzakrzepowe i fibrynolityczne, terapia hormonalna może okazać się korzystna, o tyle u kobiet z niewydolnym czynnością śródbłonkiem może być wręcz czynnikiem ryzyka rozwoju miażdżycy;
- patofizjologicznych mechanizmów oddziaływania, związanych z wiekiem zmian hormonalnych na czynność ściany naczyniowej, w tym — wpływu zmian hormonalnych na komórki śródbłonka, stres oksydacyjny czy też funkcję mitochondriów;
- związanych z płcią różnic w odpowiedzi jednostki naczyniowo-nerwowej (*neurovascular unit*) na warunki niedotlenienia;
- uwarunkowań genetycznych, które mogą modyfikować odpowiedź na HTZ po menopauzie; znane są już dość istotne różnice etniczne, na przykład między białymi mieszkankami Stanów Zjednoczonych a osobami pochodzenia afroamerykańskiego — te ostatnie cechuje wyższe ryzyko wystąpienia chorób naczyniowych.

Dodatkowo warto zauważyć, że stosunkowo niewiele uwagi poświęcano wpływowi HTZ na ryzy-

ko wystąpienia poszczególnych typów UNM. To zagadnienie jest szczególnie trudne z epidemiologicznego punktu widzenia, ponieważ zachodzą tutaj silne interakcje leczenia hormonalnego z czynnikami ryzyka miażdżycy, na przykład kobiety pochodzenia afroamerykańskiego cechuje wyższe ryzyko wystąpienia udarów lakunarnych, ale jednocześnie znacznie wyższe ryzyko rozwoju zespołu metabolicznego. Wiadomo także, że stosowanie HTZ u osób obciążonych nadciśnieniem tętniczym istotnie zwiększa ryzyko UNM.

Nie w pełni jest także jeszcze poznana rola interakcji leków stosowanych w pierwotnej i wtórnej profilaktyce miażdżycy, na przykład statyn, leków przeciwplatekcyjnych czy też inhibitorów konwertazy angiotensyny, z preparatami hormonalnymi [5].

Wydaje się zatem, że konieczne jest opracowanie nowych kryteriów włączenia i wyłączenia HTZ, uwzględniających rodzaj stosowanych hormonów, wiek, w jakim HTZ jest włączana, oraz długość terapii. Przydatne byłoby także, już wcześniej postulowane, opracowanie standardów monitorowania rozwoju miażdżycy u kobiet poddanych HTZ. Spośród potencjalnie użytecznych w tym zakresie metod wymienia się obecnie: badanie CIMT za pomocą ultrasonografii, ocenę funkcji śródbłonka (np. metodą wazodylatacji tętnicy ramiennej po niedokrwienu [FMD, *flow mediated dilatation*], badania koagulologiczne. Pomocne okażą się zapewne także nowe markery biochemiczne funkcji śródbłonka oraz jednostki naczyniowo-nerwowej, a także nowoczesne metody obrazowania naczyń mózgu z użyciem nowych technik rezonansu magnetycznego.

Do czasu opracowania bardziej zindywidualizowanych wytycznych dotyczących włączania HTZ trzeba się jednak opierać na badaniach epidemiologicznych, które w populacji ogólnej nie wykazują korzyści ze stosowania HTZ w profilaktyce udaru mózgu.

Podsumowanie

W aktualnych wytycznych naukowych towarzystw europejskich (*European Stroke Organization*) [23], amerykańskich (*American Heart/Stroke Association*) [24] oraz polskich (Wytyczne Grupy Ekspertów POLKARD) [25] zgodnie stwierdza się, że:

- żaden rodzaj HTZ **nie** jest obecnie zalecany w profilaktyce pierwotnej chorób naczyniowych mózgu;
- w profilaktyce wtórnej u kobiet, które przebyły UNM lub TIA, hormonalna terapia zastępcza (estrogenami lub estrogenami i progesteronem) także **nie** jest zalecana.

Hormonalnej terapii zastępczej należy zaprzestać u kobiet, które ją stosowały, a u których wystąpił UNM lub TIA, jednak powinno się to odbywać stopniowo — najlepiej pod kontrolą specjalisty w zakresie ginekologii i położnictwa.

PIŚMIENNICTWO

- World Health Organization. Statistical Information System 2004. www.who.int/whosis/
- Stramba-Badiale M., Priori S.G. Gender-specific prescription for cardiovascular diseases? *Eur. Heart J.* 2005; 26: 1571–1572.
- Reeves M.J., Bushnell C.D., Howard G. i wsp. Sex differences in stroke: epidemiology, clinical presentation, medical care, and outcomes. *Lancet Neurol.* 2008; 7: 915–926.
- Niewada M., Kobayashi A., Sandercock P.A. i wsp. Influence of gender on baseline features and clinical outcomes among 17,370 patients with confirmed ischaemic stroke in the international stroke trial. *Neuroepidemiol.* 2005; 24: 1114–1119.
- Bushnell C.D., Hurn P., Colton C. i wsp. Advancing the Study of Stroke in Women. Summary and Recommendations for Future Research From an NINDS-Sponsored Multidisciplinary Working Group. *Stroke* 2006; 37: 2387–2399.
- Santoro N. The menopause transition: an update. *Hum. Reprod. Update* 2002; 8: 155–160.
- Sherman B.M., West J.H., Korenman S.G. The menopausal transition: analysis of LH, FSH, estradiol and progesterone concentrations during menstrual cycles of older women. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1976; 42: 629–636.
- Mosselman S., Polman J., Dijkema R. ER beta: identification and characterization of a novel human estrogen receptor. *FEBS Lett.* 1996; 392: 49–53.
- Lacka K., Czyżyk A. Hormony a układ sercowo-naczyniowy. *Endokrynol. Pol.* 2008; 59: 420–432.
- Lokkegaard F., Jovanovic Z., Heitmann B.L. i wsp. Increased risk of stroke in hypertensive women using hormone therapy. *Arch. Neurol.* 2003; 60: 1379–1384.
- Grady D., Herrington D., Bittner V. i wsp. 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.
- Rossouw J.E., Anderson G.L., Prentice R.L. i wsp. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288: 321–333.
- Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy post-menopausal women. Principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288: 321–333.
- Klaiber E.L., Vogel W., Rako S. A critique of the Women's Health Initiative hormone therapy study. *Fertil. Steril.* 2005; 84: 1589–1601.
- Tannen R.L., Weiner M.G., Xie D. i wsp. Perspectives on hormone replacement therapy: the Women's Health Initiative and new observational studies sampling the overall population. *Fertil. Steril.* 2008; 90: 258–264.
- Roussouw J.E., Prentice R.L., Manson J.E. i wsp. Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause *JAMA* 2007; 297: 1465–1477.
- Beral V. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2003; 362: 419–427.
- Chen W.Y., Manson J.E., Hankinson S.E. i wsp. Unopposed estrogen therapy and the risk of invasive breast cancer. *Arch. Intern. Med.* 2006; 166: 1027–1032.
- Viscoli C.M., Brass L.M., Kernan W.N. i wsp. A clinical trial of estrogen-replacement therapy after ischemic stroke. *N. Engl. J. Med.* 2001; 345: 1243–1249.
- Simon J.A., Hsia J., Cauley J.A. i wsp. Postmenopausal hormone therapy and risk of stroke. The Heart and Estrogen-progestin Replacement Study (HERS). *Circulation* 2001; 103: 638–642.
- Anderson G.L., Limacher M., Assaf A.R. i wsp. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291: 1701–1712.
- Watson J., Wise L., Green J. Prescribing of hormone therapy for menopause, tibolone, and bisphosphonates in women in the UK between 1991 and 2005. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2007; 63: 843–849.
- The European Stroke Organization (ESO) Executive Committee and the ESO Writing Committee. Guidelines for management of ischemic stroke and transient ischemic attack 2008. *Cerebrovasc. Dis.* 2008; 25: 457–507.
- Sacco R.L., Adams R., Albers G. i wsp. Guidelines for prevention of stroke in patients with ischemic stroke of transient ischemic attack: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association Council on Stroke: co-sponsored by the Council on Cardiovascular Radiology and Intervention: the American Academy of Neurology affirms the value of this guideline. *Stroke* 2006; 37: 577–617.
- Wytyczne Grupy Ekspertów Narodowego Programu Profilaktyki i Leczenia Chorób Układu Sercowo-Naczyniowego POLKARD. Postępowanie w udarze mózgu. *Neurol. Neurochir. Pol.* 2008; 4 (supl. 3): S255.