

Žena a iktus

Woman and Stroke

Souhrn

Cévní mozkové příhody jsou závažná a častá onemocnění. Podle posledních randomizovaných klinických studií a experimentálních výzkumů má výskyt i charakter iktů u obou pohlaví určité odlišnosti. Je to věková distribuce, specifické rizikové faktory iktu (těhotenství, orální antikoncepce, postmenopauzální hormonální substituce, migréna) a odlišná distribuce aterosklerotických stenotizujících změn mozkových tepen. V primární prevenci cerebrovasikulárních příhod byl u žen 45letých a starších zjištěn statisticky významný přínos kyseliny acetylsalicylové a jsou určité zvláštnosti mezi pohlavími u akutní léčby (intraarteriální trombolýza) i u sekundární prevence. Ústřední postavení v těchto odlišnostech má estrogen a kolísání jeho hladiny v menstruačním cyklu, v premenopauze a menopauze. Estrogen moduluje tvorbu endoteliálních faktorů, udržuje vazodilataci, antiproliferativní a antiadhezivní vlastnosti endotelu. Estrogen tlumí zánět, ale také ovlivňuje hemostázu a zvyšuje riziko žilní tromboembolie. Působí většinou zprostředkovaně vazbou na specifické receptory a jeho působení ovlivňuje genový polymorfismus.

Abstract

Brains strokes are serious and frequent disorders. According to randomised clinical studies and experimental research, there are differences between the sexes in terms of incidence and nature of strokes, specifically with respect to age distribution, specific stroke risk factors (pregnancy, oral contraception, postmenopausal hormone replacement therapy and migraine) and different distribution or atherosclerotic stenosing changes in cerebral arteries. Statistically significant benefit of acetylsalicylic acid has been recorded primary prevention in women aged 45 and above and there are also certain differences between the sexes both in terms of acute treatment (intra-arterial thrombolysis) and secondary prevention. Estrogen and the fluctuation of its level during the menstrual cycle, in menopause and postmenopause, play a central role in the above differences. Estrogen modulates the formation of endothelial factors, maintains vasodilatation, and the antiproliferative and antiadhesive properties of the endothelium. Estrogen suppresses inflammation and also influences haemostasis and increases the risk of venous thromboembolia. It mostly acts via the bond to specific receptors and its action is influenced by gene polymorphism.

Z. Kalita

Neurologické oddělení, Krajská nemocnice T. Bati, a.s., Zlín



doc. MUDr. Zbyněk Kalita, CSc.
Neurologické oddělení
Krajská nemocnice T. Bati a.s.
Havlíčkovo nábřeží 600
762 75 Zlín
e-mail: kalita@bnzlin.cz

Přijato k recenzi: 28. 3. 2007

Přijato do tisku: 29. 1. 2008

Klíčová slova

cévní mozková příhoda – těhotenství – hormonální léčba – kyselina acetylsalicylová – estrogen – neurovaskulární jednotka – genový polymorfismus

Key words

brain stroke – pregnancy – hormone therapy – acetylsalicylic acid – estrogen – neurovascular unit – gene polymorphism

Úvod

Postižení mozku je v Evropě, podle WHO prezentovaných epidemiologických údajů z roku 2000, hlavním zdravotním problémem. Významnou kategorií těchto onemocnění jsou cévní mozkové příhody (dále CMP nebo iktus) s prevalencí 1 milion osob a ročními náklady 22 miliard [1].

Výskyt a průběh iktů je u obou pohlaví do určité míry odlišný. Rizikové faktory iktu, výskyt a četnost iktů a jejich průběh má u žen určité specifika. Výsledný stav po iktu je u žen horší než u mužů [2]. Podle celosvětových statistik WHO je u žen hlavní příčinou invalidity ve věkové kategorii nad 45 let a jednou z hlavních příčin úmrtí. [3]. I když se iktus vyskytuje častěji u mužů, je úmrtnost na iktus vyšší u žen [4,5]. Např. v USA připadá z celkového počtu úmrtí na CMP 61,5 % žen [5].

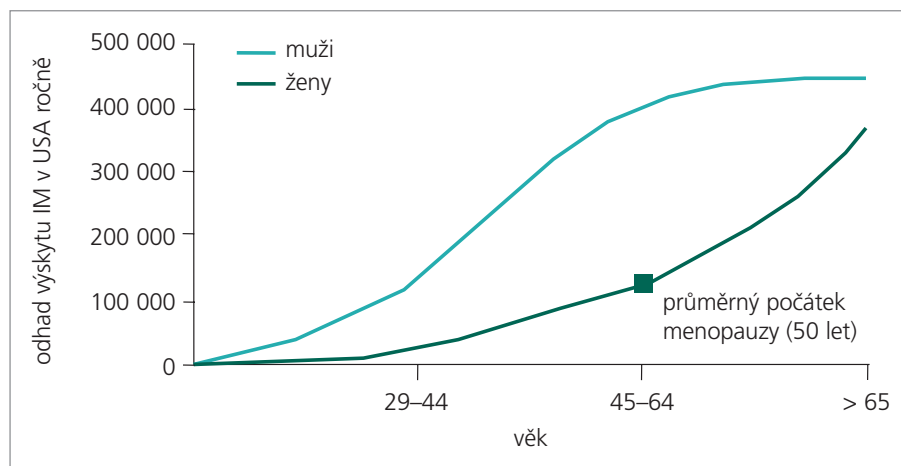
Zatímco symptomy cévních mozkových příhod a koncept akutní péče je shodný pro obě pohlaví, zjistily se určité rozdíly v rizikových faktorech i v možnostech primární prevence, v léčbě a v sekundární prevenci.

Rizikové faktory iktu (RF)

Pohlaví, které je neovlivnitelným RF iktu, představuje odlišnou míru rizika. Iktus se vyskytuje u mužů častěji než u žen, výskyt iktu je u mužů specifitěji věkově vázán (je vyšší poměr věkově vázané incidence CMP) s výjimkou věkové kategorie 35–44 let a nad 85 let, kdy je výskyt iktů u žen mírně častější [6].

Kouření (a to i pasivní) je významnějším rizikovým faktorem pro vývoj, růst a rupturu aneuryzmatu u žen, subarachnoidální hemoragie (SAH) se vyskytuje u žen častěji, a zejména ve věku nad 50 let [7,8]. Např. v 6 studiích (s výjimkou finských studií) byla incidence SAH 1,6krát vyšší u žen než u mužů, nebo ženy tvořily 55 až 60 % ze souboru všech nemocných s rupturou aneuryzmatu [8]. Také „vhodná“ denní dávka konzumace alkoholu, která podle studií snižuje kardiovaskulární riziko, je u žen poloviční proti mužům [9].

Ženy mají navíc specifické rizikové faktory iktu. Vedle těhotenství se uvádí hormonální léčba (orální hormonální antikoncepce – OC), postmenopauzální hormonální substituce (HRT – Hormone



Graf 1. Porovnání výskytu IM mezi muži a ženami [14].

Replacement Therapy) [2]. Pro ženy je typičtějším rizikovým faktorem iktu také migréna s aurou [5,9].

Nedávná metaanalýza 36 studií nezjistila zvýšené riziko iktu u žen užívajících **hormonální antikoncepci** obsahující malou dávku estrogenu (pod 50 µg), i když jsou pochybnosti o rizikovosti OC obsahující nízkou dávku estrogenu, riziko iktu zvyšuje souběh dalších RF, zejména kouření [9]. Přes nepopíratelné výhody pro uživatelky (snížení výskytu kolorektálního karcinomu, revmatoidní artritidy, Alzheimerovy nemoci apod) je užívání OC z hlediska rizika vaskulárních příhod v premenopauze (po 40. roce života ženy spojeném s postupujícím vyhasínáním funkcí ovaria) problematické [10]. I nízké dávky estrogenu (etinylestradiol), které jsou základní součástí kombinované hormonální antikoncepce, mohou indukovat hypertenzi a u uživatelek OC je např. riziko vzniku tromboembolické nemoci (TEN) 3 až 4krát vyšší [11] a zvyšuje i riziko CMP a infarktu myokardu (IM) [10]. Riziko TEN ovlivňuje i druh estrogenu, rizikovější je gestogen, dezogestrel a cyproteron acetát [11]. Podle českého doporučení v souladu s WHO o předpisu kombinované orální antikoncepce z r. 2004 je užívání OC u žen s anamnézou cerebrovaskulární příhody spojeno s nepřijatelným zdravotním rizikem [12].

I když je u mužů vyšší poměr věkově vázané incidence iktů než u žen, s výjimkou věkové kategorie 35 až 44letých a u žen starších 85 let, je u žen výskyt ischemické

CMP i IM častější po menopauze [13]. Skutečnost, že u žen se vyskytuje IM později než u mužů (graf 1) [14] se vysvětluje ochranným vlivem estrogenu. Je proto užívání **postmenopauzální hormonální substituce** v menopauze také výhodné i pro snížení cerebrovaskulárního rizika?

Podle starších observačních studií i experimentálních pozorování HRT snižovala riziko vaskulárních příhod [5]. Následovaly klinické randomizované studie, které měly tato zjištění ověřit. Studie Women's Estrogen for Stroke Trial (WEST) [15] měla zjistit přínos HRT v sekundární prevenci po iktu. Během prvních 6 měsíců trvání studie se riziko vzniku iktu u žen užívajících HRT zvýšilo. V The Heart and Estrogen/Progesterone Replacement Study (HERS) Trial [16] byla zkoušena HRT u postmenopauzálních žen, které prodělaly infarkt myokardu a ani tato studie neprokázala snížení rizika iktu. Cílem the Women's Health Initiative (WHI) [17] bylo zjistit význam hormonální terapie v primární prevenci kardiovaskulárních onemocnění u postmenopauzálních žen, a to jak u žen s intaktní dělohou, tak u žen po hysterektomii. Studie byla předčasně ukončena pro absolutní nárůst iktů u aktivně léčených žen [5]. Jaké jsou závěry všech těchto studií s OC a HRT pro klinická doporučení a praxi:

a) Není dokázáno, že OC (< 50 µg estrogenu) zvyšuje riziko iktu u žen s nízkým vaskulárním rizikem [9], případně je velmi nízké [6]. Riziko ale zvyšují další rizikové faktory, zejména kouření nebo výskyt

tromboembolické příhody v minulosti [6,9].

b) Randomizované studie s HRT prokázaly, že tato hormonální léčba zvyšuje výskyt ischemického iktu a iktus má u těchto žen těžší průběh. Postmenopauzální hormonální léčba (s estrogenem a s nebo bez progesteronu) se proto nedoporučuje v primární prevenci iktu [6].

Informace ze studie prověřující účinek molekul selektivního estrogenového receptoru u postmenopauzálních žen s osteoporózou, podle které se prokázalo snížení výskytu kardiovaskulárních a cerebrovaskulárních příhod u žen s vysokým vaskulárním rizikem [18], se musí ověřit dalšími studiemi.

Migréna, která se vyskytuje hlavně u žen, je dalším možným RF. Vzniká na podkladě chronicko-intermittentní neurovaskulární poruchy a povaha této neurovaskulární dysfunkce a zvýšená četnost ischemických iktů u mladých žen trpících migrénami s aurou poukázala na vztah tohoto typu migrény k riziku ischemického iktu [6]. I když většina studií nezjistila u žen starších 60 let asociaci mezi migrénou a ischemickou CMP [19], migréna s aurou je provázána aktivací koagulačního systému a vzestupem dalších protrombotických a vazodilatačních faktorů a několik klinických studií tuto nepříznivou korelaci s výskytem iktu potvrdilo. I poslední velká prospektivní kohortová studie s téměř 28 tisíci ženami prokázala, že migréna s aurou zvyšuje riziko všech závažných kardiovaskulárních příhod včetně ischemického iktu i vaskulární smrti, zatímco migréna bez aury nezvyšuje riziko žádné vaskulární příhody [20] a migréna s aurou je pokládána za rizikový faktor akutní CMP [8,21]. U žen s migrénou s aurou se uvádí poměr pravděpodobnosti (odds ratio – OR) vzniku iktu od 1,48 po 6,2; podle metaanalýzy 6 velkých studií je průměrný OR 2,08. Podle této metaanalýzy je u 20- až 44letých žen riziko 17%, nejčastěji jde o tzv. tiché infarkty, které se vyskytují zejména v zadní cirkulaci (7krát častěji). Z patofyziologického hlediska se vysvětluje vznik ischemických infarktů vedle aktivace koagulačního systému i zvýšenou aktivací destiček a sklonem k tvorbě des-

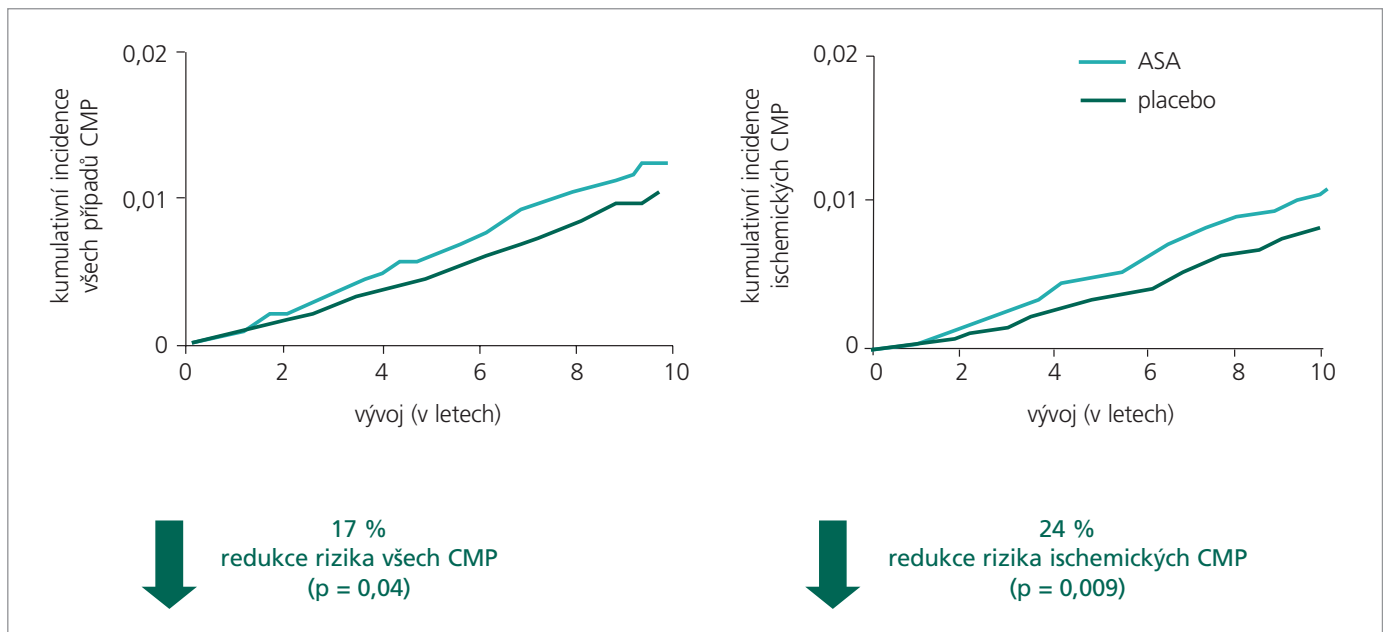
tičkových – makrofágových agregací. Při auře dochází k redukcí mozkového krevního proudu, krevního objemu a oligemii zejména v zadní cirkulaci. Poukazuje se také na asociaci žen trpících migrénou s aurou a výskytem tichých infarktů s častější přítomností otevřeného foramen ovale [19].

Těhotenství je dalším specifickým rizikovým faktorem CMP u žen. I když výskyt iktu u těhotné ženy je málo častý, jde o velmi závažnou příhodu, která významně ovlivňuje její další život, incidence se odhaduje na 5 iktů na 100 tisíc rodiček [22]. V populační studii bylo riziko u žen v poporodní době vyšší (OR 8,7) [23], odhaduje se, že polovina iktů vzniká po porodu. Podle některých studií je nejčastější příčinou ischemického iktu v těhotenství a po porodu kardiembolická etiologie, např. související ze změnami nitrohrudního tlaku v těhotenství a během porodu, které zvyšují riziko paradoxní embolizace při otevřeném foramen ovale. Další příčinou embolizace z kardiálního zdroje může být tzv. těhotenská kardiomyopatie (peripartum cardiomyopathy), která se vyskytuje v posledním měsíci těhotenství, nebo v prvních 5 měsících po porodu, u které může dojít ke snížení ejekční frakce s formováním trombu v levé srdeční komoře a s možností embolizace do mozkové cirkulace (výskyt zhruba u 10 % nemocných s touto kardiomyopatií) [22]. Rizikovými faktory pro vznik iktu v těhotenství jsou vedle vyššího věku (nad 35 let), černé rasy a obecných rizikových faktorů (hypertenze, diabetes mellitus) také vícečetná gravidita, porod císařským řezem, poporodní infekce, preeklampsie a eklampsie. Dále se uvádí kouření, abúzus alkoholu a drog, migréna, lupus erythematodes, srpkovitá anémie, trombofilie apod [23]. Všechny tyto faktory mohou provokovat vznik ischemického nebo hemoragického iktu během těhotenství a v poporodní době.

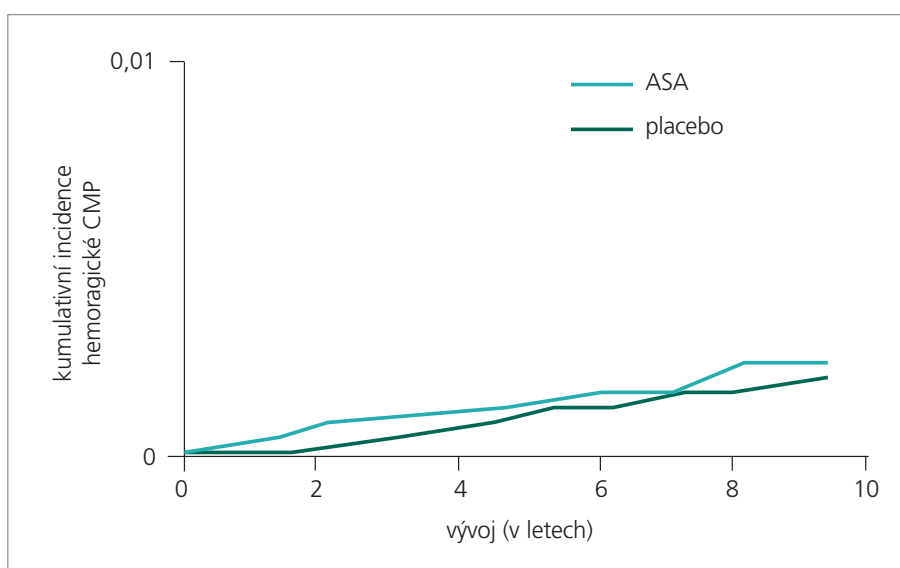
Specifickým rizikem pro vznik ischemické CMP je preeklampsie. Je to s těhotenstvím spojený systémový syndrom neznámé etiologie. Např. v USA postihuje 3 až 8 % těhotných [24] a naopak u 25 až 45 % žen s iktem v těhotenství je přítomna preeklampsie nebo eklampsie. Výskyt pre-

eklampsie v přibuzenstvu představuje až 3krát vyšší riziko manifestace preeklampsie u těhotné, zvýšené riziko platí i pro výskyt kardiovaskulárních rizikových faktorů v blízkém přibuzenstvu, i pro výskyt kardiálního onemocnění nebo iktu. Tyto údaje svědčí o tom, že rizikové genetické faktory jsou stejné jak pro preeklampsii, tak aterosklerózu a u preeklampsie, stejně jako u aterosklerózy, je hlavním patofyziologickým stavem endoteliální dysfunkce. Systémovou endoteliální dysfunkci u preeklampsie navozují uvolněné vazoaktivní mediátory vyplavované do systémové cirkulace z hypoxické placenty. Nejvýznamnějšími angiogenními mediátory preeklampsie jsou vaskulární endoteliální růstový faktor (VEGF) a Flt-1 (s-Flt-1). VEGF zvyšuje tvorbu oxidu dusnatého a prostacyklinu, a tak podporuje vazodilataci, a naopak s-Flt-1 je antagonist VEGF i placen-tárního růstového faktoru [2]. Na podkladě současných znalostí je možné vysvětlit spojení preeklampsie a iktu následovně. Za prvé preeklampsie/eklampsie spojená s iktem je komplex onemocnění zprostředkovaný geneticky determinovanou endotelopatií a trombofilií, za druhé preeklampsie/eklampsie asociovaná s hemoragickým iktem je spojena s těžkou poruchou autoregulace, která může být geneticky podmíněná, za třetí jde o klinickou manifestaci poporodní angiopatie, která je variantou preeklampsie/eklampsie a vede k poruše mozkové autoregulace [25] a za čtvrté jde o změny vaskulární biologie asociované s preeklampsií a gestační hypertenzí, které zvyšují riziko ischemického iktu po porodu a šestinedělí [2]. Ve studii SPYW (Stroke Prevention in Young Women Study) se prokázalo, že se u žen s prodělanou preeklampsií zvyšuje průkazně pravděpodobnost výskytu ischemického iktu v dalším životě ženy. Proto by měla být preeklampsie důvodem k mnohaleté dispenzarizaci těchto žen s monitorováním rizik CMP [24].

Přibližně 2 % iktů vznikajících v těhotenství jsou způsobena trombózou cerebrálních sinů (CTS – Cerebral Venous Thrombosis) [23]. Obvykle se CTS vyskytuje v šestinedělí nebo při užívání OC [2], další významnou příčinou jsou hyperkoagulační stavy (nachází se u 15 % nemoc-



Graf 2. Signifikantní snížení rizika iktu v primární prevenci nízkými dávkami ASA u 45letých a starších žen [26].



Graf 3. ASA v primární prevenci nezvyšuje riziko hemoragického iktu [26].

ných s CTS) a koagulopatie, zejména rezistence aktivovaného proteinu C [22]. I když se v těhotenství vyskytuje CTS vzácně, jde o závažný stav s mortalitou mezi 4–36 %, nejčastější příčinou úmrtí je mozkový edém s transtentoriální hernií [2].

Primární prevence cévních mozkových příhod

Užitečnost kyseliny acetylsalicylové (ASA) v primární prevenci iktů prověřovaly 2 stu-

die, jedna u mužů a druhá u žen. Zatímco studie u mužů (Physician's Health Study) nezjistila při užívání ASA snížení rizika iktu, největší a nejdelší primárně preventivní studie u žen (Women's Health Study) prokázala, že nízké dávky ASA průkazně snižují riziko iktu u 45letých žen a starších [2,26]. O 17 % snižují riziko všech cévních mozkových příhod a o 24 % všech prvních ischemických iktů (graf 2) a signifikantně nezvyšují riziko hemoragického iktu (graf 3). U žen 65letých a starších je

přínos nízkých dávek ASA v primární prevenci ještě výraznější. ASA u této věkové kategorie snižuje signifikantně riziko ischemických iktů o 30 %, riziko IM o 34 % a nesignifikantně o 22 % riziko všech iktů [26,27]. Odlišnou účinnost ASA související s pohlavím potvrdila i metaanalýza 6 studií hodnotící ASA proti placebo v primární prevenci. ASA snížila významně incidenci IM jen u mužů a naopak neovlivnila výskyt iktů a u žen ASA neovlivnila výskyt IM, ale snížila výskyt iktů [27].

Asymptomatická karotická stenóza vyšší než 50 % se v Cardiovascular Health Study zjistila častěji u mužů starších 65 let než u žen (v 7 % proti 5 %) [28]. Podle mnoha studií je karotická endarterektomie (CEA) u asymptomatické stenózy (zúžení cévy o více než 60 %) pro ženy méně přínosná, méně snižuje riziko vzniku iktu (prokázáno např. ve studii The Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study) [29,30], a toto konstatování uvádí i poslední evropské doporučení managementu CMP [8,30]. Podle souhrnných analýz z randomizovaných studií je u žen také operační riziko vyšší (i když není rozdíl v operační mortalitě) a naopak rizikovost asymptomatické stenózy pro vznik iktu je u žen nižší [31,32]. Vyšší výskyt časných komplikací po CEA u žen se vysvětluje anatomickými zvláštnostmi (délkou krku ve vztahu k menší

výšce žen) a odlišným průměrem společně a vnitřní krkavice, který je i po adjustování k výšce menší u žen [33]. U žen byl prokázán malý přínos CEA jen u asymptomatických stenóz 70–99 %. Metaanalýzy, které ověřovaly dlouhodobý přínos CEA (po 5 letech), zjistily statisticky průkaznou užitečnost CEA jen u mužů [31,32] a i když se může příznivý účinek operace u žen projevit po mnohem delší době [8], není operace asymptomatické stenózy u žen všeobecně opodstatněná [34]. Rovněž vývoj a charakter nestabilního plátu v krkavicích je u obou pohlaví odlišný, a to může vysvětlit vyšší rizikovitost této patologie pro vznik iktu u mužů [35]. S odlišnou distribucí aterosklerózy mozkových tepen u mužů a žen souvisí i jiná procenta subtypů ischemického iktu a závažnost průběhu. U žen se udává vyšší výskyt symptomatické intrakraniální stenózy než u mužů [36]. Intrakraniální stenóza 70 % a vyšší zvyšuje u žen také riziko recidivy [37], i když tato souvislost byla ve studii WASID (Warfarin versus Aspirin for Symptomatic Intracranial Disease) [6] na hranici signifikantnosti. Naopak jedna z posledních studií [38] prokázala vyšší procento symptomatické intrakraniální stenózy u mužů (statisticky nevýznamně) a větší pravděpodobnost kardoembolického iktu než u žen.

Léčba akutní fáze ischemického iktu

Několik studií, které hodnotily léčbu a výsledný stav po iktu, upozornilo na rozdíly ve výsledném stavu mezi muži a ženami [39,40]. Podle kombinované analýzy klinických studií s tkáňovým aktivátorem plazminogenu (tPA) se zjistila odlišná účinnost tPA a rozdílný výsledný klinický stav po iktu v závislosti na pohlaví [41]. Např. analýza studie PROACT-2 (Pro-Urokinase for Acute Cerebral Thrombolism-2), srovnávající výsledky léčby u obou pohlaví, prokázala u žen s ischemickým iktem v povodí střední mozkové tepny vyšší účinnost intraarteriální trombolýzy (dvojnásobně vyšší absolutní přínos této léčby proti mužům) [42].

Sekundární prevence ischemického iktu

Léčivem první volby v sekundární prevenci po ischemickém iktu je kyselina acetylsalicylová (ASA), užívá se nejčastěji a je považována za zlatý standard protidestičkové léčby [43]. Studie s ASA nezjistily na jedné straně pohlavně vázané rozdíly v účinnosti a na druhé straně uvádějí vyšší výskyt aspirinové rezistence u žen [44]. Klinický význam aspirinové rezistence není zatím jednoznačně objasněn, protože současně užívané testy mají různou senzitivitu a nemusí být ani shoda ve vyhodnocení 3 testů u non-respondentního pacienta [43, 45]. V poslední době se opět diskutuje o pohlavně vázané odlišné účinnosti ASA v sekundární prevenci po ischemické CMP/TIA. Současné údaje svědčí o nižší inhibici destičkové agregace kyselinou acetylsalicylovou u žen [46] a byly prokázány na pohlaví závislé rozdíly ve farmakokinetice a farmakodynamice ASA. U žen byla prokázána pomalejší clearance ASA a její vyšší koncentrace v krevním oběhu, ASA u mužů účinněji inhibuje agregaci destiček navozenou kyselinou arachidonovou (prokázáno ve studii s 1 300 zdravými dobrovolníky) [27]. Destičková aktivita je ovlivněna odlišným účinkem hlavních hormonů – testosteronem u mužů a estrogenem u žen. Destičkovou agregaci u žen výrazně ovlivňuje kolísání hladin estrogenu v menstruačním cyklu, během těhotenství a pokles hladiny estrogenu v menopauze [47]. In vitro studie konstatují rozdíly u indukované aktivace destiček adenozindifosfátem po jejich expozici estradiolu [48]. I když se všeobecně uznává, že neexistuje průkazný rozdíl v účinnosti ASA mezi oběma pohlavími [42], výše uvedené, i když limitované údaje, nastolují otázku, zda je účinnost protidestičkové léčby u obou pohlaví skutečně stejná.

Význam estrogenu v cévní patologii mozkové ischemie
Ústřední roli, která vysvětluje pohlavně vázané odlišnosti u rizikových faktorů CMP/TIA, v primární a sekundární prevenci a v léčbě iktu, má estrogen, který je významný i v prevenci aterosklerotických vaskulárních onemocnění [48]. Význam estrogenu v cévní patologii mozkové ischemie se v posledních 10 letech intenzivně studuje. Podle posledních experimentálních studií pohlavní hormony různě ovliv-

ňují XX a XY buňky a je dokázáno, že jak buněčná odpověď na poranění (i ischemii), tak cesty zániku buněk jsou pohlavně specifické [2]. Proto je účinek léků používaných v léčbě a prevenci CMP (zjištěno pro β -blokátory, ACE-inhibitory, digitalis, ASA, statiny a některá antiarytmika) různě přínosný pro muže a ženy, i když je tento farmakodynamický dopad obecně mírný [47]. Experimentální práce také prokázaly, že estrogen moduluje tvorbu endoteliálních faktorů (včetně oxidu dusnatého – NO, endotelinu-1), angiotenzin-konvertujícího enzymu, metabolitů kyseliny arachidonové (prostacyklinu, tromboxanu), radikálů aj [2,47]. Účinek estrogenu na endotel je zprostředkován vazbou na 1 nebo 2 prokázané receptory (estrogen receptor α , ERS1 a estrogen receptor β , ERS2) [2]. Zatímco 17α -estradiol neovlivňuje funkci destiček, 17β -estradiol má významnou úlohu v inhibici agregace lidských destiček in vitro. Pravděpodobně redukuje Ca^{2+} metabolismus se zvýšením tvorby cyklického guanozinmonofosfátu, která je dependentní na NO [48]. Tyto změny probíhají rychle, během minut, neovlivní izolovaně jen endotel, ale i další buňky neurovaskulární jednotky [2]. Buňkami v neurovaskulární jednotce jsou také astrocyty a mikroglie [49], jejich počet a vlastnosti se podle experimentálních studií poněkud liší podle pohlaví. Např. jedna z posledních experimentálních studií prokazuje odlišný počet astrocytů a mikroglie u samců a samic [50] a jsou také důkazy o tom, že samčí a samičí astrocyty reagují na ischemii odlišně [51]. Jako součásti hematoencefalické bariéry (HEB) ovlivňují její permeabilitu a podléjí se na imunitní odpovědi, která je spuštěna poškozením a uvolněné cytoaktivní faktory podporují zánět [49,52]. Následující zánětlivá kaskáda významně poškozuje propustnost HEB, podporuje infiltraci leukocytů do mozkové tkáně a rozšiřuje zánětlivou odezvu na sousední buněčně elementy mozku. Stejně podněty, které iniciují zánětlivou kaskádu, indukují tvorbu protizánětlivých cytokinů [52]. Estrogeny ovlivňují funkce makrofágů a imunitní odpověď [2]. Schopnost imunitních buněk reagovat na estrogen může ovlivnit specifický genový polymorfismus, jakým je

přítomnost alely *APOE4*. *APOE* je gen, který kóduje lipidový transportní protein zvaný apolipoprotein E (apoE) a mimo jiné slouží k transportu cholesterolu a lipidů do buněk mozku a reguluje imunitní funkce. Gen *APOE* se vyskytuje ve 3 izoformách (*APOE2*, *APOE3*, *APOE4*) a nově bylo zjištěno, že přítomnost alely genu *APOE4*, který je znám jako rizikový faktor Alzheimerovy nemoci, ruší protizánětlivé působení estrogenů [53]. U 14 % žen se zjistila exprese genu *APOE4*, zatímco u většiny se vyskytuje „normální“ *APOE3* a tato skutečnost může vysvětlit odlišnou reakci estrogenu u některých žen [2].

U mužů a žen je rovněž jiný význam hodnoty zánětlivých biomarkerů, hlavně C-reaktivního proteinu (CRP) [2]. Zvýšený CRP je asociován s vyšším rizikem vzniku kardiovaskulárních příhod včetně iktu a jeho hodnota je vyšší u žen a rovněž je vyšší u postmenopauzálních žen užívajících HRT [54]. Estrogen ovlivňuje hemostázu a zvyšuje riziko žilní tromboembolie (VTE). Hormonální léčba (estrogen sám nebo v kombinaci s progesteronem) zvyšuje podle různých studií riziko VTE 2 až 6krát [55]. Estrogen také ovlivňuje různé markery aktivace trombózy. I když působí také antitromboticky, protože snižuje inhibitor tkáňového aktivátoru plazminogenu, jeho hlavní účinky jsou protrombotické [56, 57]. Přes tyto dílčí údaje není zatím znám přesný mechanismus působení estrogenu, který zvyšuje riziko venózní nebo arteriální trombotické příhody [2].

Závěr

V přehledném referátu jsou uvedeny hlavní odlišnosti mezi oběma pohlavími, které ovlivňují riziko kardiovaskulární a cerebrovaskulární příhody, jejich primární a sekundární prevenci i léčbu. V současné době je prokázáno, že ASA užívaná v primární prevenci CMP má význam jen u žen. Rovněž indikace CEA u asymptomatické stenózy krkavice je u žen více relativní než u mužů a musíme při případné indikaci zvažovat další vaskulární rizika a okolnosti. Další pozorování v experimentálních i klinických studiích je nutné ověřit prospektivními kontrolovanými pohlavně diferencovanými studiemi. Je potřebné přesněji specifikovat, zda konkrétní žena je vhod-

ným kandidátem pro hormonální léčbu, zvážit míru jejího kardiovaskulárního rizika a zhodnotit přínos zahájení protekce nízkými dávkami ASA současně s perorální nebo transdermální hormonální léčbou. Výzkum by se měl zaměřit na ovlivnění rizika iktu po vysazení léčby estrogenem/progestinem a na zjištění, zda různé aplikační hormonální formy (např. transvaginální vs transdermální) snižují nebo zvyšují riziko iktu, případně jaký mají vliv na vznik trombózy nebo zánětu. Je potřebné zjišťovat vhodné zánětlivé markery, které budou predikovat riziko prvního iktu u postmenopauzálních žen, případně riziko recidivy CMP u přežívajících. Měla by se ověřit klinická užitečnost statinů u žen, a dalších léků, které snižují hladiny zánětlivých markerů [2], protože statiny, podle současných doporučení, jsou léčiva, která mohou modifikovat zánětlivé markery a snižovat riziko vaskulárních příhod [58].

Literatura

- Olesen J, Baker MG, Freund T, di Luca M, Mendlewicz J, Ragan I et al. Consensus document on European brain research. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006; 77(Suppl 1): i1–i49.
- Bushnell CD, Hurn P, Colton C, Miller VM, del Zoppo G, Elkind MS et al. 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.
- Kalita Z. Epidemiologie cévních mozkových příhod. In: Kalita Z et al. *Akutní cévní mozkové příhody*. Diagnostika, patofyziologie, management. Praha: Maxdorf 2006: 6–19.
- UZIS ČR. Zemřelí 2005. Praha: UZIS ČR 2006.
- American Heart Association. *Heart Disease and Stroke Statistics – 2004 Update*. Dallas, Texas: American Heart Association 2003.
- Goldstein LB, Adams R, Alberts MJ, Appel LJ, Brass LM, Bushnell CD et al. Primary prevention of ischemic stroke: a guideline from American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council. *Stroke* 2006; 37: 1583–1633.
- Kalita Z. Subarachnoidální hemoragie. In: Kalita Z et al. *Akutní cévní mozkové pří-*

hody. Diagnostika, patofyziologie, management. Maxdorf: Praha 2006: 443–461.

8. Weir B. Unruptured intracranial aneurysms: a review. *J Neurosurg* 2002; 96: 3–42.

9. Kalita Z. Rizikové faktory ischemického iktu a primární prevence. In: Kalita Z et al. *Akutní cévní mozkové příhody*. Diagnostika, patofyziologie, management. Maxdorf: Praha 2006: 111–151.

10. Kořenek A. Hormonální kontracepce v premenopauze – úvod. *Moderní gynekologie a porodnictví* 2003; 12(Suppl 4): 712–716.

11. Unzeiting V. Aktivita hormonů a jejich vliv na organismus uživatelky kombinované orální antikoncepce (COC). *Moderní gynekologie a porodnictví* 2005; 14(Suppl 1): 3–10.

12. Čepický P. Doporučení WHO k užívání kombinované hormonální antikoncepce 2004. *Moderní gynekologie a porodnictví* 2005; 14(Suppl 1): 11–22.

13. Sacco RL, Boden-Albala B, Gan R, Chen X, Kargman DE, Shea S et al. Stroke incidence among white, black, and Hispanic resident of an urban community: the Northern Manhattan Stroke Study. *Am J Epidemiol* 1998; 147: 259–268.

14. Wenger NK. Coronary heart disease and women: magnitude of the problem. *Cardiol Rev* 2002; 10: 211–213.

15. Viscoli CM, Brass LM, Kernan WN, Sarrel PM, Suissa S, Horwitz RI. A clinical trial of estrogen-replacement therapy after ischemic stroke. *N Engl J Med* 2001; 345: 1243–1249.

16. Simon JA, Hsia J, Cauley JA, Richards C, Hartus F, Fong J et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of stroke: The Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS). *Circulation* 2001; 103: 638–642.

17. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML et al. Risk and benefit of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288: 321–333.

18. Barrett-Connor E, Grady D, Sashegyi A, Anderson PW, Cox DA, Hossowski K et al. Raloxifene and cardiovascular events in osteoporotic postmenopausal women: four-year results from the MORE (Multiple

- outcomes of raloxifene evaluation) randomized trial. *JAMA* 2002; 287: 847–857.
19. Mosek A, Marom R, Korczyn AD, Bornstein N. A history of migraine is not a risk factor to develop an ischemic stroke in the elderly. *Headache* 2001; 41: 339–401.
20. Kurth T, Gaziano JM, Cook NR, Logroscino G, Diener HC, Buring JE. Migraine and risk of cardiovascular disease in women. *JAMA* 2006; 296: 283–291.
21. Milhaud D, Bogousslavsky J, van Melle G, Liot P. Ischemic stroke and active migraine. *Neurology* 2001; 57: 1805–1811.
22. Kittner SJ, Helms A. Pregnancy and stroke. *MedLink Neurology* [online]. 2006. Dostupné z <<http://www.medlink.com/medlinkcontent.asp>>.
23. James A, Bushnell CD, Jamison M, Myers E. Incidence and risk factors for stroke in puerperium. *Obstet Gynecol* 2005; 106: 509–516.
24. Singhal AB. Postpartum angiopathy with reversible posterior leukoencephalopathy. *Arch Neurol* 2004; 61: 411–416.
25. Brown DW, Dueker N, Jamieson DJ, Cole JW, Wozniak MA, Stern BJ et al. Preeclampsia and risk of ischemic stroke among young women: result from the Stroke Prevention in Young Women Study. *Stroke* 2006; 37: 1055–1059.
26. Ridker PM, Cook NR, Lee IM, Gordon D, Gaziano JM, Manson JE et al. A randomized trial of low-dose aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2005; 352: 1293–1304.
27. Campbell CL, Smyth S, Montalescot G, Steinhubl S. Aspirin dose for prevention of cardiovascular disease: a systematic review. *JAMA* 2007; 297: 2018–2024.
28. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Kittner SJ, Bond MG, Wolfson SK jr et al. Distribution and correlates of sonographically detected carotid artery disease in Cardiovascular Health Study. The CHS Collaborative Research Group. *Stroke* 1992; 23: 1752–1760.
29. Goldstein LB, Adams R, Becker K, Furberg CD, Borelick PB, Hadamenos G et al. Primary prevention of ischemic stroke: A statement for healthcare professional from the Stroke Council of the American Heart Association. *Stroke* 2001; 32: 280–299.
30. Hack W, Kaste M, Bogousslavsky J, Brainin M, Chamorro A, Lees K et al. European Stroke Initiative recommendations for Stroke Management-update 2003. *Cerebrovasc Dis* 2003; 16: 311–337.
31. Goldstein LB, Samsa GP, Matchar DB, Oddone EZ. Multicenter review of preoperative risk factors for endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis. *Stroke* 1998; 29: 750–753.
32. Sternbach Y, Perler BA. The influence of female gender on the outcome for carotid endarterectomy: a challenge to the ACAS findings. *Surgery* 2000; 127: 272–275.
33. Krejza J, Arkuszewski M, Kasner SE, Weigle J, Ustymowicz A, Hurst RW et al. Carotid artery diameter in men and women and the relation to body and neck size. *Stroke* 2006; 37: 1103–1105.
34. Rothwell PM, Goldstein LB. Carotid endarterectomy for asymptomatic carotid stenosis: asymptomatic carotid surgery trial. *Stroke* 2004; 35: 2425–2427.
35. Schulz UG, Rothwell PM. Sex differences in carotid bifurcation anatomy and the distribution of atherosclerotic plaque. *Stroke* 2001; 32: 1525–1531.
36. Caplan LR, Gorelick PB, Hier DB. Race, sex and occlusive cerebrovascular disease: a review. *Stroke* 1986; 17: 648–654.
37. Kasner SE, Chimowitz MI, Lynn MJ, Howlett-Smith H, Stern BJ, Hertzberg VS et al. Predictors of ischemic stroke in the territory of a symptomatic intracranial arterial stenosis. *Circulation* 2006; 113: 555–563.
38. Wityk RJ, Lehman D, Klag M, Coresh J, Ahn H, Litt B. Race and sex differences in the distribution of cerebral atherosclerosis. *Stroke* 1996; 27: 1974–1980.
39. Ramani S, Byrne-Logan S, Freud KM, Ash A, Yu W, Moskowitz MA. Gender differences in treatment of cerebrovascular disease. *J Am Geriatr Soc* 2000; 48: 741–745.
40. Niewada M, Kobayashi A, Sandercock PA, Kamiński B, Członkowska A. Influence of gender on baseline features and clinical outcomes among 17,370 patients with confirmed ischaemic stroke in the international stroke trial. *Neuroepidemiology* 2004; 24: 123–128.
41. Kent DM, Price LL, Ringleb P, Hill MD, Selker HP. Sex-based differences in response to recombinant tissue plasminogen activator in acute ischemic stroke: a pooled analysis of randomized clinical trials. *Stroke* 2005; 36: 62–65.
42. Hill MD, Kent DM, Hinchey J, Rowley H, Buchan AM, Wechsler LR et al. Sex-based differences in the effect of intra-arterial treatment of stroke: analysis of the PROACT-2 study. *Stroke* 2006; 37: 2322–2325.
43. Kalita Z. Sekundární prevence ischemických cévních mozkových příhod/TIA. In: Kalita Z et al. *Akutní cévní mozkové příhody. Diagnostika, patofyziologie, management.* Praha: Maxdorf 2006: 337–396.
44. Rothwell PM, Coull AJ, Silver LE, Fairhead JF, Giles MF, Lovelock CE et al. Population-based study of event-rate, incidence, case fatality, and mortality for all acute vascular events in all arterial territories (Oxford Vascular Study). *Lancet* 2005; 366: 1773–1783.
45. Harrison P, Segal H, Blasbery K, Furtado C, Silver L, Rothwell PM. Screening for aspirin responsiveness after transient ischemic attack and stroke: comparison of 2 point-of-care platelet function tests with optical aggregometry. *Stroke* 2005; 36: 1001–1105.
46. Cavallari LH, Helgason CM, Brace LD, Viana MA, Nutescu EA. Sex difference in the antiplatelet effect of aspirin in patients with stroke. *Ann Pharmacotherapy* 2006; 40: 812–817.
47. Jochmann N, Stangl K, Garbe E, Baumann G, Stangl V. Female-specific aspects in the pharmacotherapy of chronic cardiovascular diseases. *Eur Heart J* 2005; 26: 1585–1595.
48. Nakano Y, Oshima T, Matsuura H, Kajiyama G, Kambe M. Effect of 17beta-estradiol on inhibition of platelet aggregation in vitro is mediated by an increase in NO synthesis. *Arteriosclerosis Thromb Vasc Biol* 1998; 18: 961–967.
49. Kalita Z. Endotel – jeho úloha v patofyziologii iktu. In: Kalita Z et al. *Akutní cévní mozkové příhody. Diagnostika, patofyziologie, management.* Praha: Maxdorf 2006: 197–208.
50. Mouton PR, Long JM, Lei DL, Howard V, Junker M, Calhoun M et al. Age and gender effects on microglia and astrocyte numbers in brains of mice. *Brain Res* 2002; 956: 30–35.

51. Zhang L, Li B, Zhao W, Chang YH, Ma W, Dragan M et al. Sex-related differences in MAPKs activation in rat astrocytes: effects of estrogen on cell death. *Brain Res Mol Brain Res* 2002; 103: 1–11.
52. Kalita Z. Ateroskleróza. In: Kalita Z et al. Akutní cévní mozkové příhody. Diagnostika, patofyziologie, management. Praha: Maxdorf 2006: 208–218.
53. Colton CA, Brown CM, Vitek MP. Sex steroids, APOE genotype and the innate immune system. *Neurobiol Aging* 2005; 26: 363–372.
54. Pradhan AD, Manson JE, Rossouw JE, Siscovick DS, Mouton CP, Rifai N et al. Inflammatory biomarkers, hormone replacement therapy, and incident coronary heart disease: prospective analysis from the Women's Health Initiative observational study. *JAMA* 2002; 288: 980–987.
55. Cushman M, Kuller LH, Prentice R, Rodabough R, Psaty BM, Stafford RS et al. Estrogen plus progestin and risk of venous thrombosis. *JAMA* 2004; 292: 1573–1580.
56. Cushman M, Meilahn EN, Psaty BM, Kuller LH, Dobs AS, Tracy RP. Hormone replacement therapy, inflammation, and hemostasis in elderly women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19: 893–899.
57. Scarabin PY, Alhenc-Gelas M, Plu-Bureau G, Taisne P, Agher R, Aich M. Effect of oral and transdermal estrogen/progesterone regimens on blood coagulation and fibrinolysis in postmenopausal women: A randomized controlled trial. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17: 3071–3078.
58. Fortmann SP, Ford E, Criqui M, Folsom AR, Hartus T, Hong Y et al. CDC/AHA Workshop on Markers of Inflammation and Cardiovascular Disease: Application to Clinical and Public Health Practice: report from the population science discussion group. *Circulation* 2004; 110: 554–559.

SOUTĚŽ I COMPETITION

Česká neurologická společnost ČLS JEP (dále ČNS) vyhlašuje každoroční

soutěž o nejlepší publikace

předcházejícího roku uveřejněné členy společnosti

1. Cena ČNS za vynikající originální práci
2. Cena ČNS za vynikající krátké sdělení či kazuistiku
3. Cena ČNS za vynikající monografii či učební text
4. Hennerova cena ČNS pro mladé autory do 35 let za vynikající originální práci roku
5. Mimořádná cena ČNS

Přihlašování prací do soutěže

Publikaci do soutěže přihlašuje první autor. Přihláška do soutěže obsahuje průvodní dopis, ve kterém autor prohlásí, že splňuje výše uvedená kritéria, a přihlašovanou práci. Časopisecké práce se podávají buď ve formě jedné fotokopie a nebo ve formě kvalitní digitální verze v PDF formátu (jako příloha e-mailu) a v případě publikace v časopise s trvale volným přístupem je možno dodat pouze internetovou adresu. Papírová verze nebo kniha se podává v jedné kopii (přihlášené práce se nevracejí). Přihláška také musí obsahovat přesné adresy, na kterých je autor k dosažení, adresu pro e-mailovou komunikaci a telefonní čísla. Přihlášky do soutěže se podávají na adresu sekretariátu ČNS. Sekretariát potvrdí přijetí přihlášky.

Uzávěrka přihlášek je 30. 6. 2008.

Podrobné informace o publikacích, které mohou být do soutěže přijaty, o jejich autorech a o vyhodnocování přihlášených prací, jsou na stránkách společnosti <http://www.czech-neuro.cz>.