

Udar mózgu u kobiet

W SKRÓCIE

Udar mózgu jest główną przyczyną niepełnosprawności w Stanach Zjednoczonych. Na całym świecie jest to problem 15 mln osób. W badaniach prowadzonych w różnych krajach wykazano różnice pomiędzy płciami pod względem zapadalności, chorobowości, umieralności oraz rokowania w tej chorobie. W większości grup wiekowych poniżej 85. r.ż. ryzyko udaru mózgu jest wyższe u mężczyzn, powyżej 85. r.ż. natomiast znacznie większe u kobiet. Wyniki zakończonych niedawno badań sugerują, że powrót do normalnego funkcjonowania po udarze mózgu jest trudniejszy u kobiet niż u mężczyzn. Może wpływać na to wiele czynników, w tym różnice związane z chorobami współistniejącymi, intensywnością leczenia w ostrej fazie, interwencjami prewencyjnymi, wsparciem na poziomie socjalnym oraz nasileniem depresji. Konieczne są dalsze badania nad różnicami pomiędzy płciami w zapadalności, metodach leczenia i rokowaniu po udarze, by poprawić powrót pacjentek do normalnego funkcjonowania.

Wprowadzenie

Udar mózgu jest po chorobach układu krążenia oraz nowotworach złośliwych trzecią przyczyną umieralności oraz wiodącą przyczyną niepełnosprawności w Stanach Zjednoczonych. Przez większą część życia mężczyźni cechują się wyższą niż kobiety zapadalnością na udar mózgu, jednak po 85. r.ż. częściej chorują kobiety (ryc. 1),¹ co powoduje zwiększenie niepełnosprawności oraz umieralności w grupie kobiet w podeszłym wieku. Wyniki kilku badań sugerują, że u kobiet leczenie stosowane w ramach pierwotnej i wtórnej prewencji udaru mózgu oraz w jego ostrej fazie jest mniej intensywne niż u mężczyzn. U kobiet, bez względu na wiek i obecność chorób towarzyszących oraz stopień sprawności przed udarem, częściej stwierdza się przy tym depresję, pogorszenie jakości życia, potrzebę dodatkowej opieki. W miarę starzenia się społeczeństwa kobiety w podeszłym wieku będą stanowiły coraz większy odsetek chorych po przebytych udarach mózgu, dlatego coraz większego znaczenia nabiera znajomość omawianych różnic i uwzględnienie ich w postępowaniu. Płeć może mieć również wpływ na

skuteczność leków stosowanych w zapobieganiu udarowi mózgu i leczeniu go oraz na efektywność rehabilitacji. Zdefiniowanie różnic pozwoli dostosować terapię do określonych potrzeb i poprawi sprawność funkcjonowania kobiet po udarze. W artykule przedstawiono dane odzwierciedlające odrębności obu płci w leczeniu oraz rekonwalescencji po udarze mózgu. Niektóre z nich mogą wynikać z różnic w „biologii płci”. Mamy nadzieję, że lepsze ich zrozumienie umożliwi wdrożenie optymalnych sposobów prewencji i leczenia.

Zapadalność i chorobowość

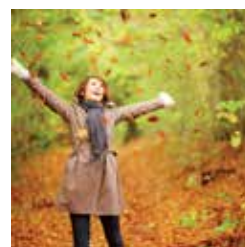
Dawniej płeć męska uważana była za czynnik ryzyka udaru mózgu, jednak ze względu na dłuższy oczekiwany okres życia kobiet większość zgonów związanych z udarem mózgu notuje się obecnie u nich.² Każdego roku odnotowuje się o 55 tys. więcej przypadków wystąpienia udaru u kobiet niż u mężczyzn. Chociaż w większości grup wiekowych współczynnik zapadalności jest wyższy u mężczyzn, po 85. r.ż. na udar zapada znacząco więcej kobiet (tab. 1, ryc. 1).¹ Wraz ze starzeniem się społeczeństwa omawiane różnice między

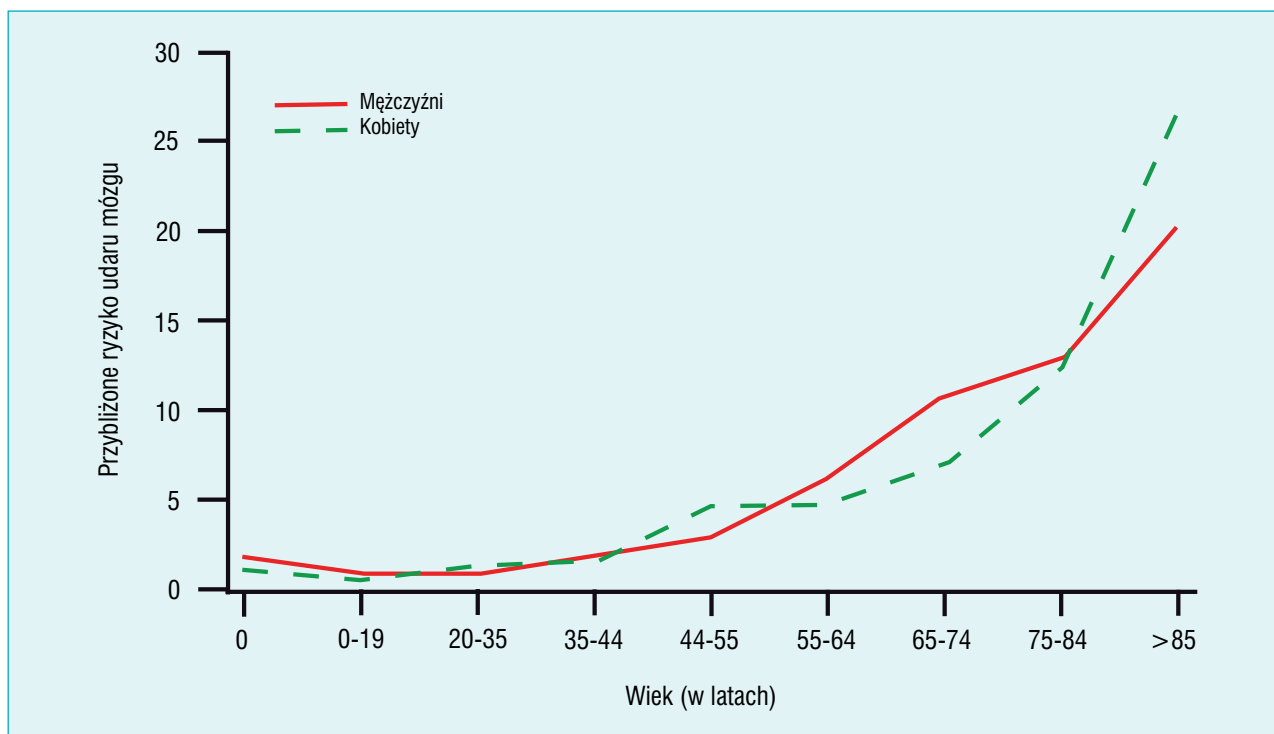
Rebecca W. Persky,
Lisa Christine Turtzo,
Louise D. McCullough

Departments of Neurology
and Neuroscience, University
of Connecticut Health Center,
Farmington, USA

Stroke in Women:
Disparities and Outcomes
Curr Cardiol Rep 2010;12:6-13

Tłum. lek. Piotr Niewiński





Rycina 1. Przybliżone ryzyko udaru mózgu w zależności od wieku i płci. Zestawiono dane z dostępnych źródeł w celu oszacowania przybliżonego ryzyka udaru w ciągu życia.^{1,6,48-50}

płciami zwiększą się: oszacowano, że w 2050 r. 60% pacjentów z udarem mózgu stanowić będą kobiety.² Ponadto kobiety częściej niż mężczyźni doznają powtórnego udaru mózgu w ciągu 5 lat od pierwszego, co zauważono zarówno u chorych młodszych (40-69 lat, 33% v. 22%), jak i starszych (>70 lat, 33% v. 28%).³ Współczynnik chorobowości kształtuje się podobnie. W metaanalizie danych z 13 badań epidemiologicznych (ze standaryzacją według wieku) częstość udaru mózgu była o 41% większa u mężczyzn niż u kobiet, natomiast powyżej 85. r.ż. te proporcje były odwrócone.⁴ Zależności te mogą się jednak zmieniać w związku z rosnącą zapadalnością na udar mózgu wśród młodszych kobiet. W niedawnym badaniu odnotowano, że w grupie wiekowej między 45. a 54. r.ż. udaru doznawały częściej kobiety niż mężczyźni, co może być wynikiem coraz częstszego występowania otyłości oraz zespołu metabolicznego u kobiet w średnim wieku.⁵

Stopień ciężkości udaru mózgu, umieralność i śmiertelność

Dane dotyczące istnienia różnic między stopniem ciężkości udaru mózgu u mężczyzn i kobiet są sprzeczne. Według niektórych badań u kobiet jest on wyższy niż u mężczyzn,^{4,6} podczas gdy w innych nie stwierdzono znaczących różnic między płciami.^{7,8} Z drugiej strony większość badaczy jest zgodna, że stopień niepełnosprawności, umieralność i śmiertelność są większe u kobiet, na co ma wpływ starszy ich wiek w chwili wystąpienia udaru.² Od 2005 r. udar mózgu był przyczyną 1 na 17 zgonów w Stanach Zjednoczonych, przy czym 60% umierających z jego powodu stanowiły kobiety (tab. 1).¹ Ten nieproporcjonalny rozkład współczynnika

umieralności wynika przede wszystkim z bardziej zaawansowanego wieku kobiet w momencie zachorowania oraz z faktu, że kobiety żyją dłużej. Badania standaryzowane wg wieku wskazują jednak na nieznacznie niższą umieralność wśród kobiet ogółem,² chociaż w grupie powyżej 85. r.ż. nadal notuje się o 15% wyższą umieralność z powodu udaru wśród kobiet.⁹ W licznych badaniach wykazano, że odsetek kobiet umierających z powodu udaru mózgu gwałtownie wzrasta.^{2,9}

W kilku badaniach, w których określano współczynnik śmiertelności w zależności od płci, nie stwierdzono istotnej różnicy między mężczyznami i kobietami lub wykazano nieznacznie wyższą jego wartość u kobiet.² W zestawieniu licznych badań stwierdzono wyższy współczynnik śmiertelności u kobiet w 26 z 31 badań, w których obserwowano następstwa udaru u pacjentów przez 28 lub 30 dni po jego wystąpieniu.⁴ W badaniu International Stroke Trial wykazano wyższy współczynnik śmiertelności u kobiet po 14 dniach i 6 miesiącach po udarze, ale kiedy porównywane grupy ujednotwiono pod względem wieku i chorób współistniejących nie stwierdzono wyższego współczynnika śmiertelności u kobiet 6 miesięcy po udarze.³ W przeprowadzonym przez Women's Health Organization projekcie MONICA (Multinational Monitoring of Trends and Determinants in Cardiovascular Disease), w którym obserwowano pacjentów przez 28 dni po udarze mózgu, wykazano taki sam lub wyższy współczynnik śmiertelności u kobiet w porównaniu z mężczyznami.² W przeprowadzonej niedawno analizie Framingham Heart Study nie wykazano istotnej różnicy w śmiertelności w 30-, 90- i 180-dniowej obserwacji.⁷ Za zwiększony odsetek umieralności u kobiet są w znacznym stopniu odpowiedzialne

wyjściowe różnice pomiędzy mężczyznami i kobietami (np. pod względem wieku, chorób współistniejących, stopnia ciężkości udaru mózgu oraz stopnia niepełnosprawności przed jego wystąpieniem). Jednak nawet gdy wykluczmy wpływ tych czynników, sprawność funkcjonowania po udarze mózgu u kobiet nadal pozostaje gorsza.¹⁰

Objawy, podtypy i przebieg kliniczny udaru mózgu

W badaniach wykazano różnice między kobietami i mężczyznami pod względem chorób, które występowały przed udarem mózgu, podtypu udaru oraz charakteru objawów początkowych. U kobiet, które doznały udaru częściej występowało nadciśnienie tętnicze i migotanie przedsionków, podczas gdy u mężczyzn częściej choroby serca, zaburzenia lipidowe, cukrzyca, zawał mięśnia sercowego, choroby naczyń obwodowych; mężczyźni częściej też nadużywają alkoholu i palą tytoń.^{2,8,11} Migotanie przedsionków zwiększa ryzyko udaru mózgu skorygowane względem wieku 4,8-krotnie,³ jest ono jednak zależne od płci. Chociaż u mężczyzn we wszystkich grupach wiekowych stwierdza się częstsze występowanie migotania przedsionków,¹² kobiety z migotaniem niezwiązanym z wadą zastawkową mają 2-krotnie wyższe ryzyko udaru mózgu w porównaniu z mężczyznami z tym samym schorzeniem.² U kobiet z chorobą niedokrwinną serca i migotaniem przedsionków obserwuje się 5-krotnie wyższe ryzyko udaru mózgu w porównaniu do osób zdrowych, podczas gdy u mężczyzn z tymi czynnikami ryzyka jest ono zwiększone tylko 2-krotnie.¹¹ W badaniu, w którym uczestniczyło 780 pacjentów z migotaniem przedsionków leczonych przeciwzakrzepowo, niedokrwienno udar mózgu wystąpił u 40 chorych, a współczynnik ryzyka względnego u kobiet względem mężczyzn wynosił 2,0 (95% CI, 1,3-3,1).¹³ Ponadto stopień ciężkości udaru mózgu oraz niepełnosprawności po jego wystąpieniu był wyższy u kobiet niż u mężczyzn, mimo równie skutecznego leczenia przeciwzakrzepowego.¹³ W obserwacji pacjentów, u których na krótko przed włączeniem do badania odstawiono leki przeciwzakrzepowe, wykazano, że u kobiet częściej występują powikłania zakrzepowo-zatorowe niż u mężczyzn.³ Niestety, mimo że kobiety z migotaniem przedsionków mają wyższe ryzyko udaru mózgu, wiele z nich nie jest świadoma zagrożenia. W niedawno przeprowadzonym badaniu ankietowym zapytano 215 kobiet, wśród których dominowały osoby rasy kaukaskiej, dobrze zarabiające i wykształcone, czy uważają swoje schorzenia za czynniki ryzyka udaru mózgu.¹⁴ Tylko 5,4% z nich uznało za czynnik ryzyka migotanie przedsionków, a 15,5% – chorobę serca.¹⁴ W tej sytuacji szczególnego znaczenia nabiera edukacja pacjentów z grupy wysokiego ryzyka dotycząca możliwych konsekwencji ich schorzeń, zwłaszcza że możliwe jest dziś leczenie chorych w ostrej fazie choroby.

Podobnie jak w przypadku schorzeń kardiologicznych¹⁵ u kobiet częściej niż u mężczyzn udar mózgu objawia się w sposób nietypowy.¹⁶ Wśród 461 pacjentów z amerykańskiego stanu Michigan 51,8% kobiet i 43,9% mężczyzn zgłaszało niecharakterystyczne objawy, najczęściej były to zaburzenia świadomości. Pozostałe

nietypowe objawy to: ból i zawroty głowy oraz inne, niesklasyfikowane objawy neurologiczne i nieneurologiczne.^{3,16} Prawdopodobieństwo wystąpienia przynajmniej jednego nietypowego objawu było 1,42-krotnie większe u kobiet niż u mężczyzn.¹⁶ W innych badaniach nie wykazano różnic pomiędzy płciami pod względem występowania typowych początkowych objawów udaru mózgu.¹⁷ W kolejnym badaniu stwierdzono, że chociaż u kobiet udar mózgu może częściej objawiać się w sposób nietypowy, różnice te nie miały wpływu na sposób leczenia ani na czas jego rozpoczęcia.¹⁸

Dane dotyczące różnic w występowaniu poszczególnych podtypów udaru mózgu pomiędzy obu płciami są rozbieżne, zauważono jednak, że u kobiet częściej występują udary pochodzenia sercowo-zatorowego^{3,4,17} oraz krwotok podpajęczynówkowy.⁴ Również dane dotyczące innych podtypów udaru różnią się: w niektórych badaniach nie wykazano różnic między mężczyznami a kobietami,⁷ w innych obserwowano, że u mężczyzn częściej występuje udar spowodowany chorobą dużych i małych naczyń, podobnie jak krwotok śródmózgowy.⁴ Bardzo ważne jest, aby wyjaśnić wszelkie różnice w etiologii udaru, mogą one bowiem prowadzić do zmiany postępowania w ostrej fazie lub wprowadzenia odmiennych interwencji zapobiegawczych.

Zapobieganie

Różnice w skuteczności leczenia farmakologicznego

Leki powszechnie stosowane w prewencji udaru mózgu mogą mieć swoiste dla płci efekty działania.³ Może to odzwierciedlać rozbieżności w metabolizmie lub dawkowaniu leku, zależne od płci interakcje z hormonami steroidowymi lub inne różnice związane z płcią. Należy wziąć pod uwagę organizujący wpływ hormonów steroidowych (w okresie prenatalnym i neonatalnym) oraz ich działanie aktywizujące (począwszy od okresu dojrzewania płciowego aż do menopauzy), jak również wpływ działania samych chromosomów płciowych na udar mózgu. W czasie rozwoju płeć chromosomalna (XX lub XY) programuje komórki do reagowania w określony sposób na stres niedokrwienno. Wydaje się, że noworodki płci żeńskiej mają „wrodzony” fenotyp neuroprotektynny, prawdopodobnie związany po części z wczesną ekspozycją na działanie hormonów, ale być może również z udziałem genów obecnych na chromosomie X.¹⁹ Co ciekawe, u kobiet z zespołem Turnera (posiadających tylko jeden chromosom X) częściej obserwuje się występowanie udaru mózgu, nadciśnienia tętniczego i choroby niedokrwiennej serca, nawet jeśli stosują one suplementację estrogenową.²⁰ Odkrycie to sugeruje, że obecność drugiego chromosomu X zmniejsza ryzyko udaru lub obecność chromosomu Y zwiększa wrażliwość na niedokrwienie. W niedawno opublikowanej pracy przedstawiono dane, z których wynika, że liczne geny na drugim chromosomie X unikają „inaktywacji”, co może skutkować znacznym zróżnicowaniem, jeśli chodzi o ryzyko udaru mózgu oraz stopień uszkodzeń spowodowanych niedokrwieniem.²¹ „Chromosomalne” podłoże podatności na udar oraz wpływ hormonów na uwarunkowania genetyczne staną się w przyszłości ważnym obszarem badań.

Tabela 1. Różnice w chorobowości, zapadalności, niepełnosprawności i umieralności po udarze mózgu między mężczyznami i kobietami w Stanach Zjednoczonych

	Kobiety	Mężczyźni
Chorobowość (dane z 2005 r.)	3,9 mln	2,6 mln
Średni wiek, w którym wystąpił pierwszy udar (lata)	72,9	68,6
Zapadalność		
55-64 lata	-	o 25% wyższa
65-74 lata	-	o 50% wyższa
75-84 lata	o 25% wyższa	-
Niepełnosprawność: 3-6 miesięcy po udarze, niezdolność do samodzielnego wykonania (%)		
Jedzenie	15	9
Ubieranie się	37	20
Utrzymywanie higieny osobistej	32	17
Przemieszczanie się z łóżka na krzesło	32	13
Chodzenie	32	18
Umieralność (dane z 2005 r.)	86 993	56 586

Na podstawie American Heart Association¹, Appelros i wsp.⁴ oraz Petrea i wsp.⁷

Prewencja pierwotna

Naukowcy dopiero niedawno rozpoczęli badania porównujące skuteczność leków u obu płci w prewencji i leczeniu udaru mózgu. W badaniu Women's Health Study oceniano skuteczność kwasu acetylosalicylowego w prewencji pierwotnej chorób układu krążenia u zdrowych kobiet powyżej 45. r.ż.³ W grupie otrzymującej lek zmniejszyło się o 24% ryzyko niedokrwiennego udaru mózgu, nie stwierdzono natomiast obniżenia ryzyka powikłań kardiologicznych. W podobnym badaniu kohortowym, w którym brali udział wyłącznie mężczyźni (Physicians' Health Study), zanotowano istotną redukcję ryzyka chorób serca, nie obserwowano natomiast zmniejszenia ryzyka udaru mózgu.³ Podobne wyniki przyniosła metaanaliza sześciu randomizowanych badań: u kobiet kwas acetylosalicylowy stosowany w prewencji pierwotnej zmniejszał o 17% ryzyko udaru niedokrwiennego, nie miał natomiast wpływu na to ryzyko u mężczyzn.² Z drugiej strony takie leczenie zmniejszyło o 32% ryzyko zawału mięśnia sercowego u mężczyzn, nie miało zaś wpływu na to ryzyko u kobiet. Nadal nie jest jasny powód rozbieżności w objawach chorób naczyniowych.² Badanie nowych leków, w tym antyagregacyjnych, pod kątem możliwych różnic w działaniu u obu płci pozwoli zoptymalizować leczenie.

Prewencja wtórna

Odmienne czynniki ryzyka u mężczyzn i kobiet mogą wymagać różnego podejścia do prewencji wtórnej udaru mózgu. U kobiet, które doznały udaru mózgu, częściej występowało nadciśnienie tętnicze i migotanie przedsionków.^{2,8,11} Mimo to, jak wykazano w jednym z ostatnio przeprowadzonych badań, kobiety rzadziej otrzymują leki z grupy inhibitorów ACE po udarze mózgu.²² Dane co do istnienia różnic w leczeniu antyagregacyjnym i przeciwzakrzepowym u mężczyzn i kobiet po udarze mózgu są rozbież-

ne.^{2,8,22} W niektórych obszarach geograficznych badania nie wykazały różnic,^{1,13} podczas gdy w innych odnotowano odmienne sposoby terapii u mężczyzn i kobiet.^{2,8,17} Może to wynikać z różnych metod postępowania przyjętych w danym rejonie. Niezależnie od płci pacjenci obciążeni czynnikami ryzyka, takimi jak nadciśnienie tętnicze czy migotanie przedsionków, powinni otrzymywać odpowiednie leczenie prewencyjne.

Zaburzenia gospodarki lipidowej u osób hospitalizowanych z powodu udaru mózgu są zwykle intensywniej leczone u mężczyzn, co może być spowodowane częstszym niż u kobiet występowaniem dyslipidemii w momencie pojawienia się pierwszych objawów choroby. Przyjmowanie statyn po hospitalizacji częściej zaleca się mężczyznom niż kobietom;²² w niektórych badaniach wykazano jednak, że zaleca się je z podobną częstością u obu płci, co sugeruje, że istnieją regionalne różnice w sposobach leczenia.² Kobiety częściej mają wyższe stężenie cholesterolu HDL, a stężenie cholesterolu LDL zwykle nie wzrasta u nich aż do okresu pomenopauzalnego (średnio o 2 mg/dl między 40. a 60. r.ż.), wiek staje się więc istotnym czynnikiem zakłócającym wyniki powyższych badań²³ i rzadsze przepisywanie statyn, zwłaszcza u młodszych kobiet, może być uzasadnione. Warto podkreślić, że triglicerydy (wysokie stężenie triglicerydów/niskie stężenie cholesterolu HDL; zespół metaboliczny) mogą być ważniejszym czynnikiem ryzyka naczyniowego, chociaż ich wpływ na ryzyko udaru mózgu nie został dokładnie określony. Nie ma wątpliwości, że korzyści ze stosowania statyn w prewencji zespołów wieńcowych są takie same u kobiet i mężczyzn²⁴ i prawdopodobnie dotyczy to również udaru mózgu.

Płeć, hormony i hormonalna terapia zastępcza

Dane z badań przedklinicznych sugerują, że stres niedokrwienny uruchamia odmienne szlaki śmierci komórkowej w komórkach

XY i XX.³ Jeśli doniesienia te potwierdzą się w badaniach klinicznych, konieczne może stać się stworzenie różnych, swoistych dla płci, metod farmakoterapii, bowiem ten sam lek może chronić osoby jednej płci i być szkodliwy dla osób płci odmiernej, jeśli celem jego działania będą niewłaściwe szlaki przemian. Większość badań na ten temat jest wciąż w fazie laboratoryjnej,²⁵ a ich znaczenie dla pacjentów z udarem mózgu nie jest znane. Z dużych badań prowadzonych w ciągu ostatnich 5 lat dowiedzieliśmy się więcej na temat wpływu hormonów płciowych na udar mózgu.²⁵ Cięża jest również wyjątkowym „czynnikiem ryzyka” udaru: odsetek udarów niedokrwiennych (RR, 0,7) i krwotocznych (RR, 2,5) mózgu w okresie okołoporodowym znacząco wzrasta.²⁶ Kobiety ze stanem przedzucawkowym mają zwiększone ryzyko udaru mózgu przez co najmniej rok po zakończeniu ciąży, co sugeruje wpływ czynników hormonalnych na ryzyko długoterminowe.²⁷ Dzieci matek, u których wystąpił stan przedzucawkowy, również mają zwiększone ryzyko udaru mózgu jako osoby dorosłe.²⁸

Ryzyko udaru u kobiet w okresie przedmenopauzalnym jest mniejsze niż u mężczyzn w podobnym wieku lub u kobiet w wieku pomenopauzalnym. Te epidemiologiczne różnice przypisywane są ochronnemu działaniu estrogenów.^{26,29} W badaniach na gryzoniach, u których wywoływano udar mózgu, wielokrotnie okazywało się, że samice doznają mniejszej szkody niż samce.³ To ochronne działanie można było odwrócić przez usunięcie jajników i przywrócić przez suplementację estrogenów.³

Na podstawie dużych badań klinicznych prowadzonych w ciągu ostatnich 5 lat nie udało się jednak potwierdzić korzystnego działania estrogenów w populacji narażonych na wystąpienie udaru mózgu kobiet w okresie pomenopauzalnym. Można to tłumaczyć na wiele sposobów, między innymi różnym dawkowaniem i czasem stosowania hormonów, jak również ograniczeniami związanymi ze stosowanymi w badaniach przedklinicznych modelami (leczenie sztucznie wywołanego udaru mózgu, prowadzenie badań na młodych zwierzętach, głównie na gryzoniach). Na przykład w badaniu WHI (Women’s Health Initiative) stwierdzono większą zapadalność na udar mózgu wśród zdrowych kobiet, u których stosowano hormonalną terapię zastępczą (HTZ) niż w grupie przyjmującej placebo.³⁰ W poprzednich badaniach obserwacyjnych większość kobiet stosujących HTZ rozpoczęła terapię we wczesnym okresie menopauzy w celu kontroli objawów niedoboru estrogenów, podczas gdy w badaniu WHI średnio 12 lat po menopauzie (średni wiek rozpoczęcia: 63,3 lata).³¹ Ponadto w niedawnym badaniu Lisabeth i wsp.³² wykazali, że kobiety, które zakończyły miesiączkowanie między 42. a 54. r.ż., mają niższe ryzyko udaru mózgu (ryzyko względne 0,50) niż te, u których menopauza rozpoczęła się wcześniej – poniżej 42. r.ż., co sugeruje, że czas ekspozycji na hormony płciowe wpływa na ryzyko udaru mózgu.

Estrogeny działają prozapalnie w obszarach zajętych procesem miażdżycowym,^{3,33,34} co sprzyja powstawaniu zakrzepicy i stanu zapalnego w patologicznie zmienionych naczyniach krwionośnych, zwłaszcza jeśli stosowane są w dawkach większych niż fizjologiczne. To szkodliwe działanie estrogenów obserwowano w badaniu the Nurses’ Health Study: duże dawki estrogenów w mniejszym

stopniu zabezpieczały przed chorobami naczyniowymi i sprzyjały występowaniu udaru mózgu.³⁵ Ich działanie prozapalne odzwierciedla również stężenie białka C-reaktywnego, będącego wskaźnikiem ryzyka naczyniowego. Stężenie tego białka było podwyższone u 65% zdrowych kobiet (>65. r.ż.) przyjmujących przez 12 tygodni estrogeny w dużych dawkach (1 mg/24h) oraz utrzymywało się na wyższym poziomie (niż u kobiet otrzymujących placebo) u 92% z nich nawet po 12 tygodniach od zakończenia leczenia.³⁶

Ze względu na zróżnicowany (od przeciwmiażdżycowego do sprzyjającego rozwojowi miażdżycy) wpływ HTZ/substytucyjnej terapii estrogenowej na naczynia krwionośne zaplanowano badanie KEEPS (Kronos Early Estrogen Prevention Study), by ocenić, czy zastosowanie HTZ w małych dawkach w początkowej fazie rozwoju miażdżycy przynosi istotne korzyści. Jest to wielośrodkowe badanie z randomizacją nad stosowaniem HTZ u kobiet po niedawno przebytej menopauzie, które przyjmują doustne lub przekskórne preparaty estrogenowe oraz okresowo – mikronizowany progesteron. Obserwacja potrwa 5 lat, a za pierwotny punkt końcowy przyjęto grubość kompleksu błony środkowej i wewnętrznej tętnicy szyjnej wspólnej mierzoną za pomocą ultrasonografii dwuwymiarowej (B-mode).³³ Obecnie trwa ponadto rekrutacja pacjentów do badania ELITE (Early Versus Late Intervention Trial With Estradiol), w którym będzie oceniany doustny preparat 17-beta-estradiolu (vs. placebo) u kobiet po menopauzie z uwzględnieniem liczonego w latach czasu, który minął od menopauzy. Przewiduje się, że stosowanie estrogenów zredukuje rozwój wczesnych zmian miażdżycowych, jeśli leczenie zostanie rozpoczęte wkrótce po menopauzie, kiedy śródbłonek naczyń jest stosunkowo niezmienny.

Leczenie w ostrej fazie udaru

Na podstawie badania GWTG-Stroke (Get with the Guidelines-Stroke) przeprowadzono analizę różnic pomiędzy płciami w zakresie wewnątrzszpitalnej opieki nad chorym z udarem mózgu. Kobiety dłużej czekały na konsultację po dotarciu na izbę przyjęć oraz stosowano u nich mniej intensywną diagnostykę i leczenie już po przyjęciu do szpitala.^{10,18,22} W jednym z ostatnio przeprowadzonych badań stwierdzono, że u kobiet czas oczekiwania na konsultację (*door-to-doctor time*) był dłuższy o 11%, a na badania obrazowe (*door-to-image time*) o 15% niż w przypadku mężczyzn.¹⁸ Różnice te mogą mieć ogromne znaczenie, ponieważ dysponujemy tylko jedną skuteczną metodą leczenia pacjentów ze świeżym udarem niedokrwiennym mózgu – tkankowym aktywatorem plazminogenu (tPA), a okno terapeutyczne, w którym lek ten może być zastosowany, jest niezwykle wąskie. Jedną z możliwych przyczyn opisywanych różnic (choć biorąc pod uwagę ostatnie doniesienia, wydaje się to mało prawdopodobne)²⁸ mogą być nietypowe wczesne objawy udaru mózgu u kobiet, które opóźniają właściwe rozpoznanie.¹⁶ Kobiety mogą też później trafiać do szpitala. W jednym z badań wykazano 3-krotnie wyższe ryzyko opóźnienia w dotarciu do szpitala u kobiet ze świeżym udarem mózgu niż u mężczyzn,³⁷ co mogło zwiększyć odsetek kobiet, które nie kwalifikują się do leczenia

trombolitycznego. W kilku badaniach nad świadomością zdrowotną kobiet stwierdzono, że mimo pewnej poprawy wciąż istnieją znaczące różnice między przekonaniem kobiet a rzeczywistym ryzykiem chorób układu krążenia i udaru mózgu; istnieją również społeczne oraz behawioralne czynniki mające wpływ na zbyt późne zgłaszanie się do szpitala.^{14,38}

Doniesienia co do częstości stosowania leczenia trombolitycznego w zależności od płci są sprzeczne. W dwóch badaniach stwierdzono, że u kobiet spełniających kryteria dla wdrożenia leczenia trombolitycznego stosowano od 46% do 60% rzadziej dożylnie tPA niż u spełniających te same kryteria mężczyzn; w badaniach tych obserwowano jednak duże zróżnicowanie w odsetku osób spełniających kryteria oraz otrzymujących tPA dożylnie w zależności od szpitala w danym regionie.^{39,40} Podobne wyniki przyniosła niedawno przeprowadzona metaanaliza badań.⁴¹ Co ciekawe, z analizy danych pochodzących z badań przeprowadzonych w 32 akademickich ośrodkach medycznych wynika, że kobiety i mężczyźni mają takie samo prawdopodobieństwo otrzymania dożylnie tPA (po skorygowaniu względem ryzyka),⁴² co sugeruje, że różnice pomiędzy płciami mogą się zmniejszać – zwłaszcza w dużych ośrodkach klinicznych.

Według danych American Heart Association opartych na wynikach badania GWTG-Stroke 71,8% mężczyzn i 68% kobiet, zgłaszających się w ciągu 2 h od początku objawów, otrzymuje dożylnie tPA. Różnica między płciami zwiększa się u chorych zgłaszających się w ciągu 3 h od początku objawów (59,4% v. 55,4%).¹ Te rozbieżności są niepokojące, zwłaszcza w świetle wyników dwóch ostatnio przeprowadzonych badań, w których stwierdzono, że korzyść ze stosowania tPA jest większa u kobiet niż mężczyzn. Podawanie tego leku może poprawić rokowanie u kobiet, dotychczas gorsze niż u mężczyzn.^{43,44}

Zwężenie tętnic szyjnych

Różnice związane z płcią występują również w przypadku innych (poza tPA) metod leczenia udaru mózgu. Płec żeńska jest uważana za czynnik ryzyka przy chirurgicznych zabiegach endarterektomii tętnic szyjnych.³ W pierwszym badaniu klinicznym dotyczącym endarterektomii tętnic szyjnych – ACAS (Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study) – wykazano, że ryzyko zgonu oraz okołozabiegowego udaru mózgu wynosi 3,6% u kobiet i 1,7% u mężczyzn, co potwierdziło się również w późniejszych badaniach.⁴⁵ Jest więc zrozumiałe, że u kobiet zabieg ten wykonywany jest rzadziej (0,3% v. 1,5%). Korzyści z przeprowadzenia endarterektomii tętnic szyjnych u kobiet, które przebyły przemijający atak niedokrwienności lub niewywołujący inwalidztwa udar mózgu, wydają się zmniejszać wraz z opóźnieniem zabiegu, jeśli przeprowadzony jest w okresie do 2 tygodni od wystąpienia epizodu mózgowego, a następnie maleją gwałtownie.³ Niektórzy badacze sugerują, że wynika to z mniejszego rozmiaru tętnic szyjnych u kobiet niż u mężczyzn (o 40%),⁴⁵ co może tłumaczyć brak różnic pomiędzy obu płciami w przeprowadzonym niedawno badaniu CREST (Carotid Revascularization Endarterectomy Versus Stenting Trial) [porównującym chirurgiczną endarterektomię

z plastyką przezskórną tętnic szyjnych – przyp. tłum.], w którym u kobiet obserwowano podobne jak u mężczyzn ryzyko zgonu lub udaru mózgu (4,5% v. 4,2%).⁴⁵

Jakość opieki medycznej

Dane z dużego badania GWTG-Stroke pozwoliły wykryć niewielkie różnice w leczeniu mężczyzn i kobiet po udarze mózgu w Stanach Zjednoczonych. Niestety opieka medyczna w przypadku kobiet rzadziej była prawidłowa (66,3% v. 71,1%; OR, 0,86; 95% CI, 0,85-0,87) i miały one mniejsze szanse na wypisanie ze szpitala (41,0% v. 49,5%; OR, 0,84; 95% CI, 0,83-0,85) niż mężczyźni.¹⁰ Różnice te powinny być ściśle obserwowane w ciągu następnego dziesięciolecia, zwłaszcza wobec starzenia się społeczeństwa i wzrostu liczby kobiet narażonych na udar mózgu.

Rokowanie i niepełnosprawność

Jednymi z najbardziej uderzających rozbieżności pomiędzy kobietami i mężczyznami są różnice w stopniu niepełnosprawności oraz szybkości powrotu do zdrowia po udarze mózgu. Na podstawie niedawno przeprowadzonej analizy Framingham Heart Study wykazano, że kobiety są w większym stopniu niepełnosprawne w zakresie różnych aktywności życiowych (np. jedzenia, ubierania się, utrzymywania higieny osobistej, przemieszczania się z łóżka na krzesło i chodzenia) podczas ostrej fazy udaru oraz w 3-6 miesięcy po udarze mózgu (tab. 1).⁷ W wielokrotnie przeprowadzanych w ostatnim czasie badaniach, oceniających sprawność chorych w oparciu o skalę Barthel, stwierdzono, że mniej kobiet zachowało samodzielność w zakresie codziennych czynności życiowych.² Kobiety są również częściej wypisywane do zakładów opiekuńczo-pielęgnacyjnych lub hospicjów.^{2,7} Jeśli jednak uwzględnić sprawność codziennego funkcjonowania przed udarem mózgu, w dwóch badaniach nie stwierdzono zależnych od płci różnic w osiągnięciu niezależności w zakresie podstawowych aktywności życiowych, a istniejące rozbieżności przypisywano zaawansowanemu wiekowi i niskiej sprawności fizycznej przed udarem mózgu.^{2,46}

Istotnym problemem u pacjentów po udarze mózgu może być depresja, która częściej występuje u kobiet. Może ona upośledzać proces powrotu do zdrowia oraz pogarszać jakość życia. W fazie początkowej poziomu depresji jest podobny u obu płci; jednak w badaniu TAIST (Tinzaparin in Acute Ischemic Stroke Trial) wykazano, że nawet jeśli uwzględnić wiek, ciężkość udaru i obecność chorób współistniejących, jakość życia u kobiet po udarze mózgu jest gorsza – szczególnie w zakresie zdrowia psychicznego.⁴⁷ Ze względu na to, że udar mózgu u kobiet występuje w starszym wieku, w sytuacji gdy często mieszkają samotnie i mają mniejsze wsparcie z zewnątrz, po wypisaniu ze szpitala częściej umieszczane są w ośrodkach leczniczo-opiekuńczych.^{2,3} Bazując na tych obserwacjach, rozpoczęto badania nad społecznymi czynnikami związanymi z ryzykiem zachorowania na udar mózgu oraz powrotem do zdrowia po nim.

Podsumowanie

W miarę starzenia się społeczeństwa zapadalność i umieralność na udar mózgu wśród kobiet będzie stale wzrastać. Należy zwró-

cić uwagę na wiele aspektów, w których mogą występować różnice między kobietami i mężczyznami. Dotyczy to objawów, leczenia i opieki długoterminowej nad pacjentami z udarem mózgu. Uwzględnienie ich umożliwi wdrożenie właściwej prewencji, a także optymalizację leczenia ostrej fazy i diagnostyki udaru mózgu. U kobiet istnieje większe prawdopodobieństwo niepełnosprawności po udarze mózgu. W piśmiennictwie wskazuje się, że może to wynikać z faktu, iż u kobiet udar mózgu występuje w starszym wieku i już przed udarem mają one mniejszą sprawność funkcjonalną niż mężczyźni; jednak nawet gdy porównamy ze sobą grupy chorych w podobnym wieku, ogólna sprawność funkcjonalna jest gorsza u kobiet niż u mężczyzn. Na te różnice w procesie powrotu do sprawnego funkcjonowania między obu płciami może wpływać oddziaływanie odmiennych hormonów płciowych, czynniki społeczne oraz choroby towarzyszące. Coraz większego znaczenia w kontekście obserwowanych różnic nabiera „biologia płci”. Stosowanie odmiennych metod postępowania u kobiet (np. interwencje socjalne, leczenie depresji) może po-

prawić wyniki leczenia. Również metody rehabilitacji mogą wymagać dopasowania do specyficznych potrzeb kobiet po przebytym udarze mózgu.

Dr McCullough otrzymuje granty z National Institute of Neurological Diseases and Stroke (R01NS050505 i NS055215). Nie zgłoszono innych konfliktów interesów w związku z artykułem.

Adres do korespondencji: Rebecca W. Persky, Lisa Christine Turtzo, Louise D. McCullough, Departments of Neurology and Neuroscience, University of Connecticut Health Center, 263 Farmington Avenue, Farmington, CT 06030, USA, e-mail: lmcullough@uchc.edu

© Copyright 2010 Current Medicine Group LLC, a division of Springer Science & Business Media LLC i Medical Tribune Polska Sp. z o.o. Wszystkie prawa zastrzeżone w języku polskim i angielskim. Żadna część niniejszej publikacji nie może być gdziekolwiek ani w jakikolwiek sposób wykorzystywana bez pisemnej zgody Current Medicine Group LLC i Medical Tribune Polska Sp. z o.o. All rights reserved. No part of this publication may be reproduced, stored in any information retrieval system, or transmitted in an electronic or other form without prior written permission of Current Medicine Group LLC and Medical Tribune Polska.

Piśmiennictwo:

1. American Heart Association: Heart Disease and Stroke Statistics – 2009 Update. Dallas, TX: American Heart Association; 2009.
2. Reeves MJ, Bushnell CD, Howard G, et al. Sex differences in stroke: epidemiology, clinical presentation, medical care, and outcomes. *Lancet Neurol* 2008;7:915-926.
3. Turtzo LC, McCullough LD. Sex differences in stroke. *Cerebrovasc Dis* 2008;26:462-474.
4. Appelros P, Stegmayr B, Terent A. Sex differences in stroke epidemiology: a systematic review. *Stroke* 2009;40:1082-1090.
5. Towfighi A, Saver JL, Engelhardt R, et al. A midlife stroke surge among women in the United States. *Neurology* 2007;69:1898-1904.
6. Roquer J, Campello AR, Gomis M. Sex differences in first-ever acute stroke. *Stroke* 2003;34:1581-1585.
7. Petrea RE, Beiser AS, Seshadri S, et al. Gender differences in stroke incidence and post-stroke disability in the Framingham Heart Study. *Stroke* 2009;40:1032-1037.
8. Smith DB, Murphy P, Santos P, et al. Gender differences in Colorado stroke registry. *Stroke* 2009;40:1078-1081.
9. Lewsey JD, Gillies M, Jhund PS, et al. Sex differences in incidence, mortality, and survival in individuals with stroke in Scotland, 1986 to 2005. *Stroke* 2009;40:1038-1043.
10. Reeves MJ, Fonarow GC, Zhao X, et al. Quality of care in women with ischemic stroke in the GWTG program. *Stroke* 2009;40:1127-1133.
11. Lane DA, Lip GYH. Female gender is a risk factor for stroke and thromboembolism in atrial fibrillation patients. *Thromb Haemost* 2009;101:802-805.
12. Humphries KH, Kerr CR, Connolly SJ, et al. New-onset atrial fibrillation: sex differences in presentation, treatment and outcome. *Circulation* 2001;103:2365-2370.
13. Poli D, Antonucci E, Grifoni E, et al. Gender differences in stroke risk of atrial fibrillation patients on oral anticoagulant treatment. *Thromb Haemost* 2009;101:938-942.
14. Dearborn JL, McCullough LD. Perception of risk and knowledge of risk factors in women at high risk for stroke. *Stroke* 2009;40:1181-1186.
15. Huxley VH. Sex and the cardiovascular system: the intriguing tale of how women and men regulate cardiovascular function differently. *Adv Physiol Educ* 2007;31:17-22.
16. Lisabeth LD, Brown DL, Hughes R, et al. Acute stroke symptoms: comparing women and men. *Stroke* 2009;40:2031-2036.
17. Stuart-Shor EM, Wellenius GA, Dellolaco DM, et al. Gender differences in presenting and prodromal stroke symptoms. *Stroke* 2009;40:1121-1126.
18. Gargano JW, Wehner S, Reeves MJ. Do presenting symptoms explain sex differences in emergency department delays among patients with acute stroke? *Stroke* 2009;40:1114-1120.
19. Becker JB, Arnold AP, Berkley JD, et al. Strategies and methods for research on sex difference in brain and behavior. *Endocrinology* 2005;146:1650-1673.
20. Gravholt CH, Juul S, Naeraa RW, et al. Morbidity in Turner syndrome. *J Clin Epidemiol* 1998;2:147-158.
21. Carell L, Willard HF. X-inactivation profile reveals extensive variability in X-linked gene expression in females. *Nature* 2005;434:400-404.
22. McInnes C, McAlpine C, Walters M. Effect of gender on stroke management in Glasgow. *Age Ageing* 2008;37:220-222.
23. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III): Third Report of the National Cholesterol Educational Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation* 2002;106:3143-3421.
24. LaRosa JC, He J, Vupputuri S. Effect of statins on risk of coronary disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 1999;282:2340-2346.
25. McCullough LD, Koerner IP, Hurn PD. Chapter 8 Effects of gender and sex steroids on ischemic injury. *Handb Clin Neurol* 2008;92:149-169.
26. Kittner SJ, Stern BJ, Feeser BR, et al. Stroke in pregnancy. *N Engl J Med* 1996;335:768-774.
27. Tang CH, Wu CS, Lee TH, et al. Preeclampsia-eclampsia and the risk of stroke among peripartum in Taiwan. *Stroke* 2009;40:1162-1168.
28. Kajantie E, Eriksson JG, Osmond C, et al. Pre-eclampsia is associated with increased risk of stroke in the adult offspring: the Helsinki birth cohort study. *Stroke* 2009;40:1176-1180.
29. Paganini-Hill A. Hormone replacement therapy and stroke: risk, protection, or no effect? *Maturitas* 2001;38:243-261.
30. 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;289:2673-2684.
31. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288:321-333.
32. Lisabeth LD, Beiser AS, Brown DL, et al. Age at natural menopause and risk of ischemic stroke: the Framingham Heart Study. *Stroke* 2009;40:1044-1049.
33. Harman SM, Brinton EA, Cedars M, et al. KEEPS: the Kronos Early Estrogen Prevention Study. *Climacteric* 2005;8:3-12.
34. Suzuki S, Brown CM, Dela Cruz CD, et al. Timing of estrogen therapy after ovariectomy dictates the efficacy of its neuroprotective and anti-inflammatory actions. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007;104:6013-6018.
35. Grodstein F, Manson JE, Colditz GA, et al. A prospective, observational study of postmenopausal hormone therapy and primary prevention of cardiovascular disease. *Ann Intern Med* 2000;133:933-941.
36. Prestwood KM, Unson C, Kulldorff M, et al. The effect of different doses of 17beta-estradiol on C-reactive protein, interleukin-6, and lipids in older women. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2004;59:827-832.
37. Mandelzweig L, Goldbourt U, Boyko V, et al. Perceptual, social, and behavioral factors associated with delays in seeking medical care in patients with symptoms of acute stroke. *Stroke* 2006;37:1248-1253.
38. Menon SC, Pandey DK, Morgenstern LB. Critical factors determining access to acute stroke care. *Neurology* 1998;51:427-432.
39. Gargano JW, Wehner S, Reeves M. Sex differences in acute stroke care in a statewide stroke registry. *Stroke* 2008;39:24-29.
40. Deng YZ, Reeves MJ, Jacobs BS, et al. IV tissue plasminogen activator use in acute stroke: experience from a statewide registry. *Neurology* 2006;66:306-312.
41. Reeves M, Bhatt A, Jajou P, et al. Sex differences in the use of intravenous rt-PA thrombolysis treatment for acute ischemic stroke. A meta-analysis. *Stroke* 2009;40:1743-1749.
42. Allen NB, Myers D, Watanabe E, et al. Utilization of intravenous tissue plasminogen activator for ischemic stroke: are there sex differences? *Cerebrovasc Dis* 2009;27:254-258.
43. Kent DM, Buchan AM, Hill MD. The gender effect in stroke thrombolysis: of CASES, controls, and treatment-effect modification. *Neurology* 2008;71:1080-1083.
44. Meseguer E, Mazighi M, Labreuche J, et al. Outcomes of intravenous recombinant tissue

plasminogen activator therapy according to gender: a clinical registry study and systematic review. *Stroke* 2009;40:2104-2110.

45. Howard VJ, Voeks JH, Lutsep HL, et al. Does sex matter? Thirtyday stroke and death rates after carotid artery stenting in women versus men: results from the carotid revascularization endarterectomy versus stenting trial (CREST) lead-in phase. *Stroke* 2009;40:1140-1147.
46. Turaj W, Slowik A, Wnuk M, et al. Gender-related differences in diagnostic evaluation and outcome of ischemic stroke in Poland. *Stroke* 2009;40:980-982.
47. Gray LJ, Sprigg N, Bath PM, et al. Sex differences in quality of life in stroke survivors: data

from the Tinzaparin in Acute Ischaemic Stroke Trial (TAIST). *Stroke* 2007;38:2960-2964.

48. Raju TN, Nelson KB, Ferriero K, et al. Ischemic perinatal stroke: summary of a workshop sponsored by the National Institute of Child Health and Human Development and the National Institute of Neurological Disorders and Stroke. *Pediatrics* 2007;120:609-616.
49. Bernard TJ, Goldenberg NA. Pediatric arterial ischemic stroke. *Pediatr Clin North Am* 2008;55:323-338.
50. Putalaa J, Metso AJ, Metso TM, et al. Analysis of 1008 consecutive patients aged 15-49 with first-ever ischemic stroke: the Helsinki young stroke registry. *Stroke* 2009;40:1195-1203.



Komentarz:

**Prof. dr hab. med.
Adam Stępień**
Klinika Neurologii, Wojskowy
Instytut Medyczny, Warszawa

Od lat panuje przekonanie, że udar mózgu występuje głównie u mężczyzn. Przedstawiony artykuł obala ten pogląd. Jak dowodzi badanie Framingham Heart Study, rzeczywistość częściej doznają go mężczyźni niż kobiety, ale dotyczy to tylko osób do 80. r.ż., w starszej grupie natomiast częściej występuje u kobiet (13,79 v. 6,84/1000). Notuje się również większą umieralność kobiet doznających udaru niż mężczyzn, zarówno w okresie wczesnym, jak i późniejszym. Nieco inny jest rozkład sercowo-naczyniowych czynników ryzyka udaru: u kobiet częściej występuje migotanie przedsionków oraz nadciśnienie tętnicze, co – jak podkreślają autorki – ma wpływ na postępowanie prewencyjne.

W naszej populacji, wg badań prowadzonych w Klinice Neurologii WIM, pacjenci z migotaniem przedsionków w wielu przypadkach nie są leczeni przeciwzakrzepowo, a jeśli są, to wskaźnik INR u około 1/3 jest nieterapeutyczny. Jak pokazują ostatnie badania, jest to bardzo niebezpieczne, gdyż w takiej sytuacji leki działają wręcz odwrotnie – prozakrzepowo. Dość powszechnie uważa się, że u chorych powyżej 75. r.ż. wskaźnik INR może być w dolnych granicach zaleceń terapeutycznych (2,0-2,5), gdyż w tej grupie wiekowej wzrasta ryzyko powikłań krwotocznych.¹ Wydaje się jednak, że decyzja o utrzymywaniu wskaźnika na niskim poziomie powinna być uważnie rozpatrzona pod względem korzyści i zagrożeń wynikających z tak prowadzonej terapii.

Do niedawna uważało się, że to ciśnienie rozkurczowe jest decydującym czynnikiem ryzyka sercowo-naczyniowego, ale już w ostatniej dekadzie w zaleceniach leczenia nadciśnienia tętniczego przyjmuje się, że ważniejszym czynnikiem prognostycznym jest ciśnienie skurczowe. Ciśnienie rozkurczowe stopniowo wzrasta do 8. dekady życia, jednak później stabilizuje

się, podczas gdy ciśnienie skurczowe wzrasta, zwłaszcza po 65. r.ż., i jest wprost proporcjonalnie skorelowane ze wzrostem ryzyka zachorowania na udar mózgu. Podwyższone ciśnienie skurczowe u ludzi starszych jest dość powszechne, odnotowuje się je bowiem u ponad 25% osób powyżej 80. r.ż. Jak dowodzi badanie Framingham Heart Study, nadciśnienie tętnicze zwiększa ryzyko udaru 2-krotnie u mężczyzn i 1,5-krotnie u kobiet.

Związek pomiędzy stężeniem lipidów w surowicy a udarem mózgu nie jest do końca ustalony, ale badania nad wpływem leczenia statynami na ryzyko zawału pokazały, że taka terapia zmniejsza także ryzyko udaru mózgu.¹ Nie obserwowano przy tym zależności od płci różnic w korzystnym wpływie statyn. Różnice w częstości występowania udaru u kobiet i mężczyzn badano również wśród chorych na cukrzycę. W badaniu populacyjnym przeprowadzonym w Rancho Bernardo w Kalifornii dowiedziano, że współczynnik ryzyka udaru w tej grupie, po uwzględnieniu oddziaływania innych czynników ryzyka chorób sercowo-naczyniowych, wynosi u mężczyzn 1,8, zaś u kobiet 2,2.²

Czynnikami ryzyka udaru niedokrwiennego u kobiet, zwłaszcza młodych, jest także migrena z aurą. Zostało to potwierdzone w obserwacjach klinicznych i badaniach wieloośrodkowych.³ Szacuje się, że liczba udarów mózgu w przebiegu migreny wynosi rocznie 15/100 tys. kobiet.⁴ Dowiedziano, że u kobiet przed 45. r.ż. migrena z aurą zwiększa ryzyko udaru niedokrwiennego 3,8-8,4-krotnie.⁵ W innym badaniu, stanowiącym przegląd systematyczny i metaanalizę 14 innych badań obserwacyjnych, ryzyko względne wystąpienia udaru niedokrwiennego u osób chorujących na migrenę wynosiło 8,72 (CI 5,05-15,05).⁶

W jednym z kontrolowanych badań obserwowano wzrost ryzyka udaru u kobiet chorujących na migrenę z aurą niezależnie od wieku.⁷ Ponieważ środki antykoncepcyjne zwiększają ryzyko udaru, kobietom chorującym na migrenę zaleca się tylko takie, które zawierają estrogeny w małej dawce (<50 µg).⁸ Ryzyko udaru u kobiet przyjmujących środki antykoncepcyjne nowej generacji, z niską dawką estrogenów, wynosi 1,53 (95% CI, 0,71-3,31).⁹

Ryzyko udaru wzrasta także u kobiet długo chorujących na migrenę (>12 lat), u których napady występują często (>12 razy w roku).⁵ W grupie chorych do 55. r.ż. ryzyko to było wyższe niż w starszej grupie wiekowej.

Innym czynnikiem ryzyka udaru mózgu u młodych kobiet jest zespół antyfosfolipidowy, w którym stwierdza się także migrenę oraz niedokrwienne uszkodzenie mózgu.¹⁰ Palenie ty-

toniu w połączeniu ze stosowaniem doustnych środków antykoncepcyjnych również zwiększa ryzyko udaru niedokrwienego, co jest szczególnie widoczne w grupie kobiet powyżej 35. r.ż.¹¹ Obydwa czynniki zwiększają także prawdopodobieństwo wystąpienia krwawienia podpajęczynówkowego. Ryzyko względne krwawienia podpajęczynówkowego zwiększa się 4-krotnie u kobiet palących umiarkowane ilości papierosów i ponad 9,8-krotnie u kobiet palących ponad 25 papierosów dziennie. Związek pomiędzy tymi czynnikami a udarem krwotocznym u kobiet nie został ostatecznie potwierdzony.

Mamy także sprzeczne doniesienia dotyczące związku picia alkoholu z wystąpieniem udaru. Alkohol w niewielkich ilościach działa ochronnie, jednak ryzyko wzrasta wraz z ich zwiększaniem się.

Piśmiennictwo

1. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomized placebo controlled trial. *Lancet* 2002;360:7-22.
2. Barrett CF, Khaw KT. Diabetes mellitus: an independent risk factor for stroke? *Am J Epidemiol* 1988;128:116-123.
3. Buring JE, Hebert P, Romero J, et al. Migraine and subsequent risk of stroke in the Physicians' Health Study. *Arch Neurol* 1995;52:129-34.
4. Dinner HC. Current treatment in neurology: Headache. ENS, Barcelona 2004.
5. Donaghy M, Chang CL, Poulter N. Duration, frequency, recency and type of migraine and the RSC of ischaemic stroke in women of childbearing age. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002;73:747-750.
6. Etrinan M, Takkouche B, Insoma FC, et al. Risk of ischaemic stroke in people with migraine: systematic review and meta-analysis of observational studies. *Br Med J* 2005;330:63-65.
7. Carolei A, Marini C, De Matteis G. History of migraine and risk of cerebral ischaemia in young adults. The Italian National Research Council Study Group on Stroke in the Young. *Lancet* 1996;347:1503-1506.
8. Parnetti L, Parciaroni M, Gallai V. Headache and ischemic stroke. *J Headache Pain* 2002;3:15-20.
9. WHO Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. Ischemic stroke and combined oral contraceptives. *Lancet* 1996;348:498-505.
10. Chabriat H, Vahedi K, Iba-Zizen MT. Clinical spectrum of CADASIL: a study of seven families. *Lancet* 1995;346:937-939.
11. Layde PM, Beral V. Further analyses of mortality in oral contraceptive users. *Lancet* 1981;1(8219):541-546.