

HORMONÁLNÍ SUBSTITUČNÍ TERAPIE A DEMENCE

MUDr. Martin Vališ¹, MUDr. Jiří Masopust², MUDr. Ing. Aleš Urban²

¹Neurologická klinika LF UK a FN Hradec Králové

²Psychiatrická klinika LF UK a FN Hradec Králové

Riziko rozvoje Alzheimerovy choroby se zdá být u postmenopauzálních žen vyšší než u mužů. Mnohé studie naznačují, že estrogény hrají významnou roli v etiopatogenezi Alzheimerovy demence (AD). Jedním z faktorů, který je spojován s AD, je pokles ovariální hormonální funkce u postmenopauzálních žen. Opakovaně bylo popsáno zlepšení kognitivních funkcí a snížení incidence tohoto onemocnění u postmenopauzálních žen s estrogenní substituací (1, 5, 15). Dosud byl přijímán názor, že postmenopauzální substituace má pozitivní protektivní účinek na rozvoj demence. Jedním z dalších důvodů k indikaci hormonální substituční terapie (HRT) u žen by tedy bylo možné snížení rizika vzniku demence. Vysoké dávky HRT vedly k významnému zlepšení bdělosti a paměti (2). Podávání estrogenu ale vnímáme jako možnou prevenci AD, ne však její léčbu.

Mechanismus, jímž estrogény ovlivňují neuronové funkce u AD, zahrnuje regionální zvýšení krevního průtoku, působení na metabolismus glukózy a snížení koncentrace neurotoxických forem β -amyloidu 42. Neuroprotektivní vliv estrogenu je dán pravděpodobně rezistencí vůči neurodegeneraci způsobené β -amyloidem zvýšením exprese antiapoptotického proteinu Bcl-xL (9). Syntéza ostatních neuroendokrinních peptidů, jako jsou tyreotropin uvolňující hormon (TRH), gonadotropin uvolňující hormon (GnRH), faktor uvolňující růstový hormon (GHRH) a somatostatin, se s věkem snižuje (12).

Studie zkoumající riziko rozvoje demence u žen po menopauze mají rozporuplné výsledky. Podle novějších nálezů je pravděpodobné, že HRT může ovlivnit incidenci demence jak ve smyslu snížení, tak i zvýšení (7).

Rozsáhlá studie WHIMS (Women's Health Initiative Memory study) publikovaná v roce 2003 přinesla pozoruhodné závěry o zvýšení rizika rozvoje demence u žen nad 65 let věku. Účastnice studie užívající kombinaci estrogenu a progestinu měly 2× vyšší výskyt demence než placebo skupina v odpovídajícím věkovém rozmezí. Ve čtyřleté studii z 2 229 žen užívajících hormonální substituaci byla u 40 z nich klinicky stanovena diagnóza Alzheimerovy choroby a v placebo skupině bylo z 2 303 žen diagnostikováno jen 21 s touto chorobou (10, 11).

Riziko vzniku onemocnění se obecně zdvojnásobuje každých 5 let od 65 let (7). Na základě těchto výsledků lze říci, že riziko vzniku onemocnění u 65leté ženy užívající estrogen s progestinem je stejné jako u 70leté ženy bez hormonální sub-

stituce (6). Otázkou je, co to znamená pro mladší ženy užívající hormonální substituaci. U žen mladších 65 let je všeobecné riziko rozvoje demence velmi nízké (8).

Tématem vlivu kombinované terapie estrogenem a progestinem na četnost výskytu cévních mozkových příhod (CMP) u žen po menopauze se zabývala studie WHI (14). Multicentrické randomizované placebem kontrolované studie se účastnilo 16 608 žen ve věku od 50 do 79 let. Riziko vzniku všech CMP bylo v podskupině užívající HRT ve srovnání s podskupinou užívající placebo o více než 30 % vyšší. Riziko vzniku ischemické CMP bylo vyšší dokonce o 44 % bez ohledu na věk. Protichůdné výsledky přinesly studie zabývající se vlivem HRT na ischemickou chorobu srdeční (13).

Proč kombinace hormonů zvyšuje incidenci demence dosud není jasné. Jedním z možných vysvětlení je rozdílnost mechanismu účinku monoterapie estrogény od kombinované hormonální terapie. Design studie WHIMS nebyl plánován k odpovědi na uvedená překvapivá zjištění. Jednou z možných teorií je vliv na iniciaci krevní srážlivosti v plicním oběhu a následnou možnost mikroembolizace do mozku. Důsledkem jsou takzvané vícečetné, cerebrální „silent“ infarkty, jež unikají běžným zobrazovacím metodám. Tyto infarkty mohou být jednou z příčin rozvoje kognitivní dysfunkce až dementiálního syndromu a spouštěcím mechanismem pro další neurodegenerativní postižení mozku (4).

Nové poznatky bude nutné podrobit dalšímu klinickému a časovému zhodnocení. Je nezbytné provedení dalších rozsáhlých dvojité slepých studií.

Literatura

1. Birge SJ. The role of estrogen in the treatment of Alzheimer's disease. *Neurology* 1997; 48 (Suppl 7): 36-41.
2. De Souza EB. Corticotropin releasing factor receptor, physiology, pharmacology, biochemistry and role in central nervous system and immune disorders. *Psychoneuroendocrinol* 1995; 20: 789-819.
3. Francis PT, Cross AJ, Bownen MD. Neurotransmitters and neuropeptides. In: Terry RD, Katzman R, Bick KL eds. *Alzheimer's disease*. New York: Raven Press 1994; 247-261.
4. Grossman RI, Yousem DM. *Neuroradiology*. St. Louis: Mosby 1994; 232-235.
5. Jiráček R. Farmakoterapie kognitivních funkcí u demencí se zaměřením na Alzheimerovu chorobu - současné možnosti a perspektivy. *Remedia* 1997; 7: 92-96.
6. Jorm AF, Korten AE, Henderson AS. The prevalence of dementia: a quantitative integration of the literature. *Acta Psych Scand* 1987; 76: 465-479.
7. Mulnard RA, Cotman CW, Kawas C, et al. Estrogen replacement therapy for treatment of mild to moderate Alzheimer's disease: a randomised controlled trial. *Alzheimer's Disease Cooperative Study*. *JAMA* 2000; 286: 1007-1015.
8. Ott A, Bretelet MMB, Van Harskamp F et al. Prevalence of Alzheimer's disease and vascular dementia, association with education. The Rotterdam study. *BMJ* 1995; 310: 970-973.

9. Pike CJ. Estrogen modulates neuronal Bcl-xL expression and beta apoptosis amyloid-induced, relevance to Alzheimer's disease. *Psychiatry Res* 1999; 85: 71-80.
10. Rapp SR, Espeland MA, Shumaker SA et al. Effect of estrogen plus progestin on global cognitive function in postmenopausal women: The Women's Health Initiative Memory Study: a randomised controlled trial. *JAMA* 2003; 289: 2663-2672.
11. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, et al. 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.
12. Shumaker SA, Legault C, Thal L, et al. WHIMS Investigators: Estrogen plus progestin and the incidence of dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women: the Women's Health Initiative Memory study: a randomised controlled trial. *JAMA* 2003; 289: 2651-2662.
13. Singh VK. Neuroautoimmunity pathogenetic implication for Alzheimer's disease. *Gerontology* 1997; 43: 79-94.
14. 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.
15. Whalley LJ, Struth MA. The prevention of cognitive decline in late life. *Alzheimer's Research* 1997; 11 (Suppl 4): 35-38.