

Ішемічний інсульт у жінок молодого віку на тлі прийому оральних контрацептивів

Г. С. Трепет¹, Л. М. Трепет², П. О. Самчук¹, Я. А. Гаврилюк³

¹Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ

²КНП «Свято-Михайлівська клінічна лікарня м. Києва»

³Інститут вертебології та реабілітації, м. Київ

Комбіновані оральні контрацептиви (ОК) – це жіночі гормональні препарати, які містять естроген і прогестерон. Вони доступні вже понад 50 років, і значення цього винаходу важко переоцінити. На сьогодні їх застосовують понад 100 млн жінок, а в Західній Європі та США близько 80% представниць фертильного віку можна вважати такими, що коли-небудь приймали їх. Однак застосування ОК, як і будь-яких гормональних засобів, пов'язане з ризиком розвитку ускладнень. Одним із найтяжчих є ішемічний інсульт.

Естрогени – це група стероїдних гормонів, які природно синтезуються в яєчниках та існують у трьох формах: естрон, естрадіол та естріол. Встановлено, що естрогени, зв'язуючись із рецепторами, розташованими в різних тканинах, зокрема в паренхімі головного мозку, можуть чинити не лише позитивний ефект. Вплив естрогену на структуру судинної стінки чинить потенційно шкідливий ефект: протромботичний та прозапальний. Це відбувається внаслідок стимуляції росту ендотеліальних клітин та інгібування проліферації клітин гладких м'язів, що призводить до потовщення та зменшення еластичності стінки кровоносних судин.

Мета дослідження: аналіз впливу застосування ОК на тяжкість перебігу ішемічного інсульту у жінок молодого віку. **Матеріали та методи.** На базі відділення цереброваскулярної патології Комунального некомерційного підприємства «Свято-Михайлівська клінічна лікарня м. Києва» у період 2017–2024 рр. було обстежено 45 жінок віком від 19 до 35 років (середній вік – $27,2 \pm 1,6$ року) в гострому періоді мозкового ішемічного інсульту. Пацієнток розподілено на дві групи: I група – 30 жінок, які приймали ОК, та II група (контрольна) – 15 учасниць без анамнезу застосування ОК. На момент госпіталізації всі пацієнтки I групи приймали ОК в дозуванні не більше 3 мг естрогену на добу та 3 мг прогестагенів. Тривалість прийому ОК в середньому становила від 6 міс. до 1 року. Лише в одній пацієнтки в анамнезі була відміна застосування ОК за 3 міс. до госпіталізації. Вираженість неврологічного дефіциту оцінювали за шкалою National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS).

Результати. У 15 (50,5%) пацієнток I групи виявлено такі фактори ризику ішемічного інсульту: у 2 (6,6%) – вроджена вада серця (відкрите овальне вікно розміром до 2,5 мм); у 4 (13,3%) – активне куріння (не менше 10 сигарет на добу); у 2 (6,6%) – підвищені рівні загального холестерину, ліпопротеїнів низької щільності, тригліцеридів, індексу атерогенності; у 2 (6,6%) – артеріальний тиск на момент госпіталізації вище ніж 140/90 мм рт. ст., але не більше 150/90 мм рт. ст., без встановленого діагнозу артеріальної гіпертензії (АГ) в анамнезі; у 4 (13,3%) – мігрень без аури; в 1 (3,3%) – фібриляція передсердь, ще в 1 (3,3%) – ожиріння. Атеросклеротичного ураження брахіоцефальних судин, ішемічної хвороби серця (ІХС), цукрового діабету (ЦД) в I групі не зафіксовано.

У II групі 12 (80,3%) пацієнток мали такі фактори ризику: у 10 (66,6%) – АГ; у 7 (46,6%) – атеросклероз із дисліпідемією; у 5 (33,3%) – ІХС; у 5 (33,3%) – фібриляція передсердь; у 2 (13,3%) – ЦД; у 4 (26,6%) – ожиріння; у 5 (33,3%) – куріння в анамнезі. Вроджених вад серця та мігрені в анамнезі пацієнток II групи не виявлено.

За шкалою NIHSS відзначалося вірогідне збільшення неврологічного дефіциту: у I групі – $12,1 \pm 2,3$ бала, що відповідає інсульту середнього ступеня тяжкості; у II групі – $4,3 \pm 3,6$ бала, що свідчить про легкий інсульт ($p < 0,05$).

Висновки. Застосування ОК у жінок молодого віку за наявності таких факторів ризику, як АГ, дисліпідемія, ожиріння, куріння, фібриляція передсердь, відкрите овальне вікно, мігрень, впливає на тяжкість перебігу ішемічного інсульту.

Ключові слова: оральні контрацептиви, естрогени, ішемічний інсульт, фактори ризику ішемічного інсульту, артеріальна гіпертензія.

Ischemic stroke in young women taking oral contraceptives

H. S. Trepet, L. M. Trepet, P. O. Samchuk, Y. A. Gavryliuk

Combined oral contraceptives (OCs) are female hormonal drugs that contain estrogen and progesterone. They have been available for more than 50 years, and the impact of this invention is hard to overestimate. Today, more than 100 million women use them, and in Western Europe and the United States, about 80% of women of reproductive age can be considered to have ever used them. However, the use of OCS, like any hormonal drugs, is associated with a risk of complications. One of the most serious is ischemic stroke.

Estrogens are a group of steroid hormones that are naturally synthesized in the ovaries and exist in three forms: estrone, estradiol and estrinol. It has been established that estrogens, by binding to receptors which are located in various tissues, including the brain parenchyma, have not only a positive effect. The effect of estrogen on the vascular wall structure has a potentially harmful effect: prothrombotic and proinflammatory. This occurs by stimulating of endothelial cells growth and inhibition of smooth muscle cells proliferation, which leads to thickening and decreased elasticity of the blood vessel wall.

The objective: to analyze the effect of OC use on the severity of ischaemic stroke in young women.

Materials and methods. 45 women in the acute period of cerebral ischemic stroke aged 19 to 35 years (mean age – 27.2 ± 1.6 years) were examined at the Department of Cerebrovascular Pathology of Municipal non-profit enterprise “St. Michael's Clinical Hospital of Kyiv” from 2017 to 2024. The patients were divided into two groups: I group – 30 women who took OCs, and II group (control one) – 15 women who did not use OCs in history. At the time of hospitalization, all patients in I group were taking OCs in a dosage of no more than 3 mg of estrogen per day and 3 mg of progestogens. The duration of OC use was on average from 6 months to 1 year. Only one patient had a history of OC discontinuation 3 months before hospitalization. The severity of neurological deficit was assessed using the National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS).

Results. In I group 15 (50.5%) patients had the following risk factors for ischaemic stroke: in 2 (6.6%) patients – congenital heart disease (an open oval window up to 2.5 mm); in 4 (13.3%) – active smoking (at least 10 cigarettes per day); in 2 (6.6%) – elevated levels of total cholesterol, low-density lipoproteins, triglycerides, atherogenicity index; in 2 (6.6%) – blood pressure higher than 140/90 mmHg at the time of hospitalization, but not higher than 150/90 mmHg, without the history of arterial hypertension (AH) diagnosis; in 4 (13.3%) – migraine without aura; in 1 (3.3%) – atrial fibrillation, and in 1 (3.3%) – obesity. Atherosclerotic lesions of brachiocephalic vessels, coronary heart disease (CHD), diabetes mellitus (DM) were not detected in I group.

In I group 12 (80.3%) patients had the following risk factors: 10 (66.6%) patients had AH; 7 (46.6%) – atherosclerosis with dyslipidaemia; 5 (33.3%) – CHD; 5 (33.3%) – atrial fibrillation; 2 (13.3%) – DM; 4 (26.6%) – obesity; 5 (33.3%) – a history of smoking. A history of congenital heart defects and migraine was not detected in patients of II group.

There was a significant increase in neurological deficit according to the NIHSS: in I group – 12.1 ± 2.3 points, which corresponds to moderate stroke, in II group – 4.3 ± 3.6 points, which corresponds to mild stroke ($p < 0.05$).

Conclusions. The use of OCs in young women with of risk factors such as arterial hypertension, dyslipidaemia, obesity, smoking, atrial fibrillation, open oval window, and migraine affects the severity of ischaemic stroke.

Keywords: oral contraceptives, estrogens, ischemic stroke, risk factors for ischaemic stroke, arterial hypertension.

На сьогодні близько 100 мільйонів жінок у світі використовують екзогенні гормони у вигляді оральних контрацептивів (ОК) або замісної гормональної терапії [1, 2]. Згідно з результатами дослідження 2024 року [26], ОК застосовують лише 15,8% опитаних українських респонденток. За даними деяких авторів, ризик інсульту при застосуванні ОК в середньому зростає втричі [24]. Проте на сьогодні недостатньо доказів для точної оцінки ризиків виникнення ішемічного інсульту на тлі прийому ОК з урахуванням дози, демографічних даних (вік, стать), генетичної схильності, тривалості застосування та відміни препарату, супутніх серцево-судинних факторів ризику (артеріальна гіпертензія (АГ), цукровий діабет (ЦД), дисліпідемія, ожиріння, підвищений індекс маси тіла, куріння, фібриляція передсердь, підтверджена ішемічна хвороба серця, наявність механічних або біологічних клапанів, низька фракція викиду < 35%, симптоматичне захворювання периферичних артерій, онкологічні захворювання, мігрень з аурую та без неї, зловживання алкоголем), супутнього прийому лікарських засобів (антиагреганти, антикоагулянти, антигіпертензивні засоби, гіполіпідемічні препарати, інсулін і пероральні антидіабетики), механізму виникнення інсульту, клінічного перебігу, а також віддалених наслідків ішемічного інсульту, що стався на тлі прийому ОК [3].

У різних вікових групах жінок репродуктивного віку поширеність факторів ризику становить: 10% мають підвищений артеріальний тиск (18–44 роки), 15% – підвищений рівень холестерину (20–45 років), 3% – ЦД II типу [4, 5].

Абсолютними протипоказаннями до застосування ОК є тромбози в анамнезі, ішемічна хвороба серця, рак молочної залози, а також вік понад 35 років у жінок, які вкурюють понад 15 сигарет на день.

Згідно з медичними критеріями Всесвітньої організації охорони здоров'я, існують чіткі протипоказання до застосування контрацептивів у заміжніх жінок віком понад 35 років, які народили 1 або більше живих дітей, серед яких: контрольована гіпертензія

(категорія 3) – 12,1%; великі хірургічні втручання з тривалою іммобілізацією – 4,7%; мігрень з аурую в будь-якому віці – 4,2%; грудне вигодовування в перші 6 міс. після пологів – 4,0%; ЦД з ускладненнями (категорія 4) – 3,2% [6].

В опублікованому у 2022 році дослідженні встановлено, що перший рік застосування ОК супроводжується зростанням ризику будь-якого інсульту, зокрема ішемічного інсульту та субарахноїдального крововиливу, причому ця тенденція зберігалася впродовж усього періоду застосування та після припинення прийому [7].

Данське дослідження демонструє дозозалежний ефект: справжній відносний ризик ішемічного інсульту серед користувачів ОК із низьким вмістом естрогену (30 мкг) порівняно з тими, хто не застосовує ОК, не перевищує 2,5 [8].

Естроген – це ліпофільний стероїдний гормон, який може легко дифундувати через клітинні мембрани, зокрема через гематоенцефалічний бар'єр. Природно, естроген синтезується з холестерину в яєчниках та існує в трьох формах: естрон, естрадіол і естріол. Зокрема, естрадіол представлений як 17α - і 17β -естрадіол, з яких останній є найпоширенішим і найпотужнішим гормоном жіночих статевих залоз, йому поступаються естрон і естріол. Нещодавно було доведено, що роль естрогену не обмежується лише репродуктивною функцією. Через кровотік естроген поширюється в різні тканини, зокрема серцево-судинну, імунну та центральну нервову системи, де він виявляє різноманітні ефекти [9–13].

Естроген здійснює свої функції шляхом зв'язування з рецепторами естрогену, присутніми в кількох тканинах, зокрема в паренхімі головного мозку. На сьогодні ідентифіковано 3 типи рецепторів естрогену: α , β і G-білкові рецептори. Повідомляється, що естроген опосередковує свої ефекти через два сигнальні шляхи. Перший – геномний шлях, який включає α - і β -рецептори: після зв'язування естрогену з рецепторами активований рецептор утворює гомодимер,

що транспортується в клітинне ядро, де реалізується його дія. Другий механізм – негеномний, при якому димер ліганду може розташовуватися в цитоплазмі або на мембрані, активуючи низку протеїніназ і фосфатаз [13–18].

Доведено вплив естрогену на структуру судинної стінки: гормон чинить потенційний шкідливий вплив шляхом прискорення росту ендотеліальних клітин судин і пригнічення проліферації клітин гладких м'язів судин через регуляцію транскрипції відповідних генів, що в підсумку призводить до потовщення та зниження еластичності стінки кровоносних судин, а також виявляє протромботичний та прозапальний ефект [19, 20].

Існують дані, що черезшкірний шлях введення, на відміну від перорального, дозволяє уникнути метаболізму «першого проходження» естрогену в печінці. Це знижує ризик взаємодії з факторами згортання крові, цитокинами запалення та білком, що зв'язує статеві гормони, тим самим знижуючи ризик венозної тромбоемболії, яка часто спостерігається при пероральному прийомі естрогенів [21].

Встановлено, що жінки з усіма групами крові, крім першої, мають вищий ризик тромботичних подій. Кодування генетичного локусу груп крові є фактором ризику тромботичних подій, зокрема інсульту, особливо раннього ішемічного. Крім того, інші генетичні протромботичні фактори, як-от лейденська мутація фактора V і мутація протромбіну G20210A, підвищують тромботичний ризик при застосуванні ОК [22, 23].

Мета дослідження: аналіз впливу застосування ОК на тяжкість перебігу ішемічного інсульту у жінок молодого віку.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

На базі відділення цереброваскулярної патології КНП «Свято-Михайлівська клінічна лікарня м. Києва» в період із 2017 по 2024 рр. було обстежено 45 жінок віком від 19 до 35 років (середній вік – $27,2 \pm 1,6$ року) у гострому періоді мозкового ішемічного інсульту. Пацієнтки були розподілені на дві групи: I група – 30 жінок з анамнезом прийому ОК, II група (контрольна) – 15 учасниць, які в анамнезі ОК не застосовували.

На момент госпіталізації всі пацієнтки I групи приймали ОК в дозуванні не більше 3 мг естрогену на добу та 3 мг прогестагенів. Тривалість прийому ОК в середньому становила від 6 міс. до 1 року. Лише в однієї пацієнтки в анамнезі зазначено припинення прийому ОК за 3 міс. до госпіталізації.

Усім пацієнткам на момент надходження виконали інструментальні методи діагностики інсульту: комп'ютерна томографія (КТ) / магнітно-резонансна томографія (МРТ) головного мозку, МР / КТ-ангіографія, доплерографічне дослідження судин голови та шиї, електрокардіографія, ультразвукове дослідження серця та вен нижніх кінцівок. Додатково проводилася лабораторна діагностика: визначення тромбінового часу; активованого часткового тромбінового часу; міжнародного нормалізованого співвідношення; загальний аналіз крові та сечі; ліпідограма; визначення рівнів антифосфоліпідних антитіл, гомоцистеїну, D-димеру, С-реактивного білка.

Вираженість неврологічного дефіциту оцінювали за шкалою NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale) [25]:

- до 5 балів – легкий інсульт;
- 6–13 балів – інсульт середньої тяжкості;
- 14–20 балів – тяжкий інсульт;
- понад 20 балів – дуже тяжкий інсульт.

Ступінь інвалідизації визначали за шкалою Ренкіна:

- 0 балів – відсутність симптомів;
- 1 – відсутність суттєвої функціональної неспроможності (попри наявність симптомів), збережена здатність до виконання повсякденних обов'язків і буденної активності;
- 2 – легке порушення функціональної спроможності, нездатність до минулої активності, але збережена здатність до обслуговування власних потреб без сторонньої допомоги;
- 3 – помірне порушення функціональної спроможності, необхідність деякої сторонньої допомоги, збережена здатність ходити самостійно;
- 4 – помірно тяжке порушення функціональної спроможності, нездатність ходити без сторонньої допомоги й самостійно задовольняти фізіологічні потреби;
- 5 – тяжка функціональна неспроможність, прикутість до ліжка, нетримання сечі та калу, потреба в постійному нагляді та догляді [27].

Рівень функціональної залежності оцінювали за індексом Бартел:

- 0–20 балів – повна залежність;
- 21–60 – виражена залежність;
- 61–90 – помірна залежність;
- 91–99 – легка залежність [28].

Порушення ковтання оцінювали за шкалою дисфагії.

Під час дослідження використовувалися статистичні методи: розрахунок стандартного відхилення, оцінка достовірності результатів за t-критерієм Стюдента. Достовірним вважали значення при $p < 0,05$. Також проводилися розрахунки відношення шансів (ВШ) і відносного ризику (ВР).

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

В анамнезі у пацієнток I групи серед 30 жінок у 15 (50,5%) виявлено такі фактори ризику ішемічного інсульту: у 2 (6,6%) пацієнток із вродженою вадою серця – відкрите овальне вікно розміром до 2,5 мм; 4 (13,3%) мали анамнез куріння (не менше 10 сигарет на добу); у 2 (6,6%) спостерігалися підвищені рівні загального холестерину, ліпопротеїнів низької щільності, тригліцеридів та індексу атерогенності; у 2 (6,6%) – артеріальний тиск на момент госпіталізації перевищував 140/90 мм рт. ст., але не вище ніж 150/90 мм рт. ст., при цьому діагноз АГ в анамнезі відсутній; у 4 (13,3%) – анамнез мігрені без аури; в 1 (3,3%) учасниці була наявна фібриляція передсердь; ще 1 (3,3%) мала ожиріння. Атеросклеротичні ураження брахіоцефальних судин, ішемічну хворобу серця (ІХС), ЦД у I групі не виявлено.

У II групі 12 (80,3%) учасниць мали такий розподіл факторів ризику: у 10 (66,6%) жінок – АГ; у 7 (46,6%) –

атеросклероз із дисліпідемією; у 5 (33,3%) – ІХС; у 5 (33,3%) – фібриляція передсердь; у 2 (13,3%) – ЦДІ; у 4 (26,6%) – ожиріння; у 5 (33,3%) – анамнез куріння. Вроджених вад серця та мігрені в анамнезі пацієнток II групи не виявлено.

Серед супутніх неврологічних симптомів у 24 (80,5%) учасниць I групи були зафіксовані прояви дисфункції вегетативної нервової системи у вигляді вегето-судинної дистонії, симпато-адреналових кризів. У 9 (30,5%) жінок – в анамнезі ознаки церебрального ангіоспазму за результатами доплерографії судин голови та шиї, які тривало фіксувалися протягом усього періоду прийому ОК. У 21 (70,5%) – стійкий цефалгічний синдром у вигляді головного болю напруги, мігренозного головного болю. У 27 (90,5%) – супутні тривожні та депресивні розлади, зафіксовані за допомогою госпітальної шкали тривоги та депресії.

Серед 30 пацієнток I групи 28 (93,3%) перенесли інсульт середньої тяжкості, 2 (6,7%) – легкий інсульт. З 15 учасниць II групи 11 (73,3%) перенесли легкий інсульт, 4 (26,7%) – інсульт середньої тяжкості. Відзначалося вірогідне збільшення неврологічного дефіциту за шкалою NIHSS: у I групі середній бал становив $12,1 \pm 2,3$, що відповідає інсульту середнього ступеня тяжкості, у II групі – $4,3 \pm 3,6$, що відповідає легкому інсульту ($p < 0,05$). ВПІ = 38,5; ВР = 3,57; 95% довірчий інтервал [0,68–0,98].

За даними КТ / МРТ головного мозку, у I групі 27 (90,5%) учасниць мали переважно субкортикальну локалізацію вогнищ інфаркту мозку, 3 (9,5%) – локалізацію вогнищ у мозочку. У неврологічному статусі пацієнток, які приймали ОК, переважали порушення мовлення за типом моторної афазії – у 24 (80,5%) жінок, парези кінцівок із переважанням у руці – у 24 (80,5%). Вираженої загально мозкової симптоматики та стовбурових симптомів не зафіксовано. В 1 (3,3%) пацієнтки виявлено тромбоз лівої внутрішньої сонної артерії, моторну афазію, плегію правої руки та глибокий парез правої ноги. Ще 1 (3,3%) жінка мала тромбоз задньої нижньої мозочкової артерії з розвитком альтернуального синдрому Валленберга – Захарченка, мозочковою атаксією, чутливими розладами та вираженою дисфагією, що потребувало встановлення назогастрального зонду.

У II групі 12 (80,3%) учасниць мали субкортикальну локалізацію вогнищ інфаркту мозку, 3 (19,7%) – локалізацію вогнищ у вертебрально-базиллярному басейні. У неврологічному статусі переважали моторні розлади у вигляді моно- або геміпарезів кінцівок – у 12 (80,5%) пацієнток, дизартрії – у 6 (40,5%) та/або сенсорні порушення у вигляді геміанестезії – у 6 (40,5%), а також симптоми ураження координаторної системи, що проявлялися мозочковою атаксією, переважно статичною – у 5 (33,3%) жінок.

На момент виписки зі стаціонару, у середньому на 14-й день, рівень інвалідизації за шкалою Ренкіна в I групі становив $2,7 \pm 1,4$ бала, у II групі – $3,9 \pm 1,6$ бала.

Ступінь функціональної залежності за індексом Бартел у I групі становив у середньому $88,2 \pm 4,1$ бала,

у II групі – $68,3 \pm 10,2$ бала, що відповідало помірній залежності від сторонньої допомоги.

Аналіз результатів свідчить, що ймовірність тяжкого перебігу ішемічного інсульту в учасниць, які приймають ОК та мають супутні фактори ризику, перевищує таку ймовірність у пацієнток, які не застосовують ОК. Застосування ОК підвищує ймовірність тяжкого інсульту в 38,5 раза.

Аналіз показників ВР продемонстрував, що співвідношення ймовірності інсульту з тяжким та легким перебігом у I та II групах становить 3,57. Це означає, що ймовірність тяжкого перебігу в I групі вища, ніж у II. Це також підтверджується обчисленням ймовірності тяжкого інсульту залежно від застосування ОК: у I групі вона становить 28%, у II – 4%.

Порівняння результатів цієї наукової роботи щодо впливу ОК на тяжкість перебігу інсульту, залежно від наявності у пацієнток факторів ризику цього ускладнення, з даними інших науковців, які досліджували ризики виникнення судинної катастрофи залежно від дозування естрогену, свідчить про те, що вищі дози естрогену значно збільшують ризик як ішемічного, так і геморагічного інсульту. Більша тривалість застосування ОК значно підвищувала ризик ішемічного інсульту, водночас ризик геморагічного інсульту був незначним. Натомість збільшення тривалості припинення прийому ОК асоціюється зі значним зниженням ризику як ішемічного, так і геморагічного інсульту. Ці результати підтверджують важливу роль дози естрогену та тривалості застосування ОК у підвищенні ризику інсульту, що слід враховувати при формуванні інструкцій із застосування ОК, профілактиці та лікуванні цереброваскулярних захворювань [3].

У цьому дослідженні не враховувався вплив різних форм ОК: таблетованих препаратів; ін'єкцій медроксипрогестерону ацетату; лікарських засобів, що містять лише прогестерон; імплантатів прогестерону й комбінованих контрацептивних пластирів.

Численні попередні дослідження були присвячені вивченню взаємозв'язку між застосуванням ОК та ризиком розвитку серцево-судинних захворювань, зокрема інфаркту міокарда, венозного тромбозу і гіпертонії. Проте лише в одному з них систематично проаналізовано дозозалежний ефект між тривалістю застосування ОК та ризиком розвитку гіпертонії.

Наскільки нам відомо, поточне дослідження є першим метааналізом типу «доза – відповідь», присвяченим вивченню зв'язку між застосуванням ОК та ризиком розвитку інсульту. Цей аналіз має кілька обмежень. По-перше, головним є обмежений розмір вибірки. Збільшення кількості учасників дозволило б здійснити аналіз з урахуванням дози естрогену. По-друге, досліджувана популяція була обмежена жінками європейського походження з невеликого географічного регіону. Розширення аналізу на більш різноманітні групи населення є важливим. По-третє, поточне дослідження не включало полігенну оцінку ризику тромбозу глибоких вен. Існують дані, що полігенний ризик тромбозу глибоких вен сильніше асоціюється з раннім початком ішемічного інсульту

порівняно з пізнім, що свідчить про більш виражену роль тромбоемболічних механізмів у ранньому початку ішемічного інсульту [7]. Враховуючи, що ОК можуть впливати як на венозний, так і на артеріальний тромбоз, включення до моделі оцінки ризику венозного тромбозу може додатково покращити стратифікацію ризику.

Таким чином, ішемічний інсульт у молодих жінок, які приймають гормональні контрацептиви, часто спричинений невідомими емболічними механізмами інсульту, що свідчить про наявність індукованого гормонами протромботичного стану. Їхній зв'язок із гіперліпідемією та АГ може вказувати на те, що моніторинг і лікування параметрів ліпідів та артеріального тиску у таких пацієнток може суттєво знизити ризик розвитку інсульту.

Результати дослідження підтверджують важливість ретельної оцінки профілю факторів ризику інсульту перед початком застосування гормональної контрацепції.

ВИСНОВКИ

Застосування ОК у жінок молодого віку за наявності у них таких факторів ризику, як АГ, дисліпідемія, ожиріння, куріння, фібриляція передсердь, відкрите овальне вікно та мігрень, впливає на тяжкість перебігу ішемічного інсульту. У таких випадках необхідний постійний контроль артеріального тиску, показників електрокардіограми, згортання крові, ліпідограми, рівня глюкози крові, а також регулярні огляди у лікаря з метою своєчасної корекції терапії та запобігання інсульту як можливого ускладнення.

Відомості про авторів

Трепет Ганна Сергіївна – Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ; тел.: (097) 139-21-72. E-mail: anna.trepet12@gmail.com

ORCID: 0000-0001-8300-7117

Трепет Лариса Миколаївна – КНП «Свято-Михайлівська клінічна лікарня м. Києва»; тел.: (097) 035-67-85. E-mail: trepet.larysa@gmail.com

ORCID: 0009-0006-4458-2227

Самчук Павло Олександрович – Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ; тел.: (097) 951-86-75. E-mail: doctorspa@ukr.net

ORCID: 0000-0001-6164-8634

Гаврилюк Яна Андріївна – Інститут вертебрології та реабілітації, м. Київ; тел.: (099) 214-50-68. E-mail: yana.havryliuk.1@gmail.com

ORCID: 0009-0003-3296-6950

Information about the authors

Trepet Hanna S. – Bohomolets National Medical University, Kyiv; tel: (097) 139-21-72. E-mail: anna.trepet12@gmail.com

ORCID: 0000-0001-8300-7117

Trepet Larysa M. – MNPE “St. Michael’s Clinical Hospital of Kyiv”; tel.: (097) 035-67-85. E-mail: trepet.larysa@gmail.com

ORCID: 0009-0006-4458-2227

Samchuk Pavlo O. – Bohomolets National Medical University, Kyiv; tel.: (097) 951-86-75. E-mail: doctorspa@ukr.net

ORCID: 0000-0001-6164-8634

Havryliuk Yana A. – Institute of vertebrology and rehabilitation, Kyiv; tel.: (099) 214-50-68. E-mail: yana.havryliuk.1@gmail.com

ORCID: 0009-0003-3296-6950

ПОСИЛАННЯ

- Hampson E. Oral contraceptives in the central nervous system: Basic pharmacology, methodological considerations, and current state of the field. *Front Neuroendocrinol.* 2023;68:101040. doi: 10.1016/j.yfme.2022.101040.
- Genazzani AR, Fidicicchi T, Arduini D, Giannini A, Simoncini T. Hormonal and natural contraceptives: A review on efficacy and risks of different methods for an informed choice. *Gynecol Endocrinol.* 2023;39(1):2247093. doi: 10.1080/09513590.2023.2247093.
- Correia P, Machado S, Meyer I, Amiguet M, Eskandari A, Michel P. Ischemic stroke on hormonal contraceptives: Characteristics, mechanisms and outcome. *Eur Stroke J.* 2021;6(2):205-12. doi: 10.1177/23969873211019586.
- Spritzer PM. Contraception in the context of PCOS. *Med Sci (Paris).* 2022;38(2):177-81. doi: 10.1051/med-sci/2022002.
- Hayes DK, Robbins CL, Ko JY. Trends in selected chronic conditions and related risk factors among women of reproductive age: behavioral risk factor surveillance system, 2011–2017. *J Womens Health (Larchmt).* 2020;29(12):1576-85. doi: 10.1089/jwh.2019.8275.
- Assiri GA, Bannan DF, Alshehri GH, Alshyhani M, Almatr W, Mahmoud MA. The contraindications to combined oral contraceptives among reproductive-aged women in an obstetrics and gynaecology clinic: A single-centre cross-sectional study. *Int J Environ Res Public Health.* 2022;19(3):1567. doi: 10.3390/ijerph19031567.
- Johansson T, Fowler P, Ek WE, Skalkidou A, Karlsson T, Johansson Å. Oral contraceptives, hormone replacement therapy, and stroke risk. *Stroke.* 2022;53(10):3107-15. doi: 10.1161/STROKEAHA.121.038659.
- Li F, Zhu L, Zhang J, He H, Qin Y, Cheng Y, et al. Oral contraceptive use and increased risk of stroke: A dose-response meta-analysis of observational studies. *Front Neurol.* 2019;10:993. doi: 10.3389/fneur.2019.00993.
- Hao D, Li J, Wang J, Meng Y, Zhao Z, Zhang C, et al. Non-classical estrogen signaling in ovarian cancer improves chemo-sensitivity and patients outcome. *Theranostics.* 2019;9(13):3952-65. doi: 10.7150/thno.30814.
- Shen G, Ren H, Shang Q, Zhang Z, Zhao W, Yu X, et al. miR-128 plays a critical role in murine osteoclastogenesis and estrogen deficiency-induced bone loss. *Theranostics.* 2020;10(10):4334-48. doi: 10.7150/thno.42982.
- Hornung J, Lewis CA, Demtl B. Sex hormones and human brain function. *Handb Clin Neurol.* 2020;175:195-207. doi: 10.1016/B978-0-444-64123-6.00014-X.
- Tang X, Fang M, Cheng R, Zhang Z, Wang Y, Shen C, et al. Iron-deficiency and estrogen are associated with ischemic stroke by up-regulating transferrin to induce hypercoagulability. *Circ Res.* 2020;127(5):651-63. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.119.316453.
- Rexrode KM, Madsen TE, Yu AYX, Carcel C, Lichtman JH, Miller EC. The impact of sex and gender on stroke. *Circ Res.* 2022;130(4):512-28. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.121.319915.
- Yang M, Liu Q, Huang T, Tan W, Qu L, Chen T, et al. Dysfunction of estrogen-related receptor alpha-dependent hepatic VLDL secretion contributes to sex disparity in NAFLD/NASH development. *Theranostics.* 2020;10(24):10874-91. doi: 10.7150/thno.47037.
- Wang Z, Xie R, Yang X, Yin H, Li X, Liu T, et al. Female mice lacking ERβ display excitatory/inhibitory synaptic imbalance to drive the pathogenesis of temporal lobe epilepsy. *Theranostics.* 2021;11(12):6074-89. doi: 10.7150/thno.56331.
- Wang XW, Yuan LJ, Yang Y, Zhang M, Chen WF. IGF-1 inhibits MPTP/MP-P+-induced autophagy on dopaminergic neurons through the IGF-1R/PI3K-Akt-

- mTOR pathway and GPER. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2020;319(4):734-43. doi: 10.1152/ajpendo.00071.2020.
17. Ma Y, Niu E, Xie F, Liu M, Sun M, Peng Y, et al. Electroacupuncture re-activates estrogen receptors to restore the neuroprotective effect of estrogen against cerebral ischemic stroke in long-term ovariectomized rats. Brain Behav. 2021;11(10):e2316. doi: 10.1002/brb3.2316.
18. Khan MZI, Uzair M, Nazli A, Chen JZ. An overview on Estrogen receptors signaling and its ligands in breast cancer. Eur J Med Chem. 2022;241:114658. doi: 10.1016/j.ejmech.2022.114658.
19. Acosta-Martínez M. Shaping microglial phenotypes through estrogen receptors: Relevance to sex-specific neuroinflammatory responses to brain injury and disease. J Pharmacol Exp Ther. 2020;375(1):223-36. doi: 10.1124/jpet.119.264598.
20. Cho YE, Lee H, Bae HR, Kim H, Yun S, Vorn R, et al. Circulating immune cell landscape in patients who had mild ischaemic stroke. Stroke Vasc Neurol. 2022;7(4):319-27. doi: 10.1136/svn-2021-001224.
21. Goldštajn MŠ, Mikuš M, Ferrari FA, Bosco M, Uccella S, Noventa M, et al. Effects of transdermal versus oral hormone replacement therapy in postmenopause: a systematic review. Arch Gynecol Obstet. 2023;307(6):1727-45. doi: 10.1007/s00404-022-06647-5.
22. Lin F, Tomppo L, Gaynor B, Ryan K, Cole JW, Mitchell BD, et al. Genomic risk scores and oral contraceptive-associated ischemic stroke risk: a call for collaboration. Front Stroke. 2023;2:1143372. doi: 10.3389/fstro.2023.1143372.
23. Jaworek T, Xu H, Gaynor BJ, Cole JW, Rannikmäe K, Stanne TM, et al. Contribution of common genetic variants to risk of early-onset ischemic stroke. Neurology. 2022;99(16):e1738-54. doi: 10.1212/WNL.000000000000201006.
24. Stadnik SM. Stroke in pregnant women: assessing the risks [Internet]. Health-ua.com. 2022;60-61(1-2). Available from: <https://health-ua.com/neurology/insult/70280-nsult-uvagtnih-otcrnyuyuchi-riziki>.
25. Odderson IR. The national institutes of health stroke scale and its importance in acute stroke management. Phys Med Rehabil Clin N Am. 1999;10(4):787-800.
26. Korniets N, Tertychna-Teliuk S, Hryshyna O, Krasnopol'ska Y, Priadko R, Kulyk S. Contraception as a factor for preserving women's reproductive health during war. Reprod Health Woman. 2024;(8):96-105. doi: 10.30841/2708-8731.8.2024.320092.
27. Rankin J. Cerebral vascular accidents in patients over the age of 60. II. Prognosis. Scott Med J. 1957;2(5):200-15. doi: 10.1177/003693305700200504.
28. Mahoney FI, Barthel DW. Functional evaluation: The Barthel index. Md State Med J. 1965;14:61-5.

Стаття надійшла до редакції 06.01.2025. – Дата першого рішення 10.01.2025. – Стаття подана до друку 14.02.2025