

---

## Moteris, trombozė ir insultas

---

### D. Jatužis

Vilniaus universiteto  
Medicinos fakulteto  
Neurologijos ir  
neurochirurgijos klinikos  
Neurologijos centras

**Santrauka.** Moterys iki menopauzės yra kur kas geriau apsaugotos nuo insulto ir širdies-kraujagyslių sistemos ligų negu vyrai. Tačiau menopauzės laikotarpiu ši apsauga išnyksta, greičiausiai dėl ryškaus estrogenų kiekio mažėjimo. Eksperimentiniai darbai taip pat patvirtina, jog estrogenai pasižymi galingomis neuroprotekcinėmis savybėmis ir mažina ląstelių išeminių pažeidimą. Tačiau, kad ir kaip būtų keista, oraliniai kontraceptikai ir kombinuota pakeičiamoji hormonų terapija estrogenais ir progestiniais neapsaugo nuo insulto ir nepagerina juo sergančiųjų moterų prognozės – priklausomai nuo taikomų preparatų, genetinių rizikos veiksnių, netgi stebima padidėjusi veninės trombozės, miokardo infarkto ir insulto rizika. Todėl svarbi tolesnių mokslinių tyrimų užduotis – išsamiau išaiškinti pakeičiamosios hormonų terapijos, amžiaus, moters reprodukcinės būklės ir kitų lyčiai specifinių veiksnių įtaką insultui. Kita apžvalgos dalis skirta su nėštumu ir pogimdyminiu laikotarpiu susijusio insulto priežastims, prevencijai ir gydymui. Insulto rizika padidėja pogimdyminiu laikotarpiu, bet ne per patį nėštumą. Nemaža dalis jauno amžiaus žmonių insultų priežasčių įgauna reikšmę būtent nėštumo metu. Nėštumui specifinėms insulto priežastims priskiriama eklampsija, choriokarcinoma ir embolija vaisiaus vandenimis. Subarachnoidinės ir intracerebrinės kraujosruvos rizika gali padidėti ir nėštumo, ir pogimdyminiu periodais, o smegenų venų trombozė yra reikšmingai dažnesnė tik po gimdymo. Insulto diagnostikos ir gydymo principai nėštumo metu iš esmės nesikeičia. Straipsnyje taip pat apžvelgiami specialūs antitrombozinio gydymo nėštumo metu klausimai.

**Raktažodžiai:** insultas, trombozė, moteris, menopauzė, estrogenai, oraliniai kontraceptikai, pakeičiamoji hormonų terapija, nėštumas, pogimdyminis periodas

Neurologijos seminarai 2004; 3(21): 5–12

---

Moterys iki menopauzės yra kur kas geriau apsaugotos nuo aterosklerozės, insulto ir kitų širdies-kraujagyslių sistemos ligų negu vyrai. Tačiau menopauzės laikotarpiu šis moterų pranašumas išnyksta, o prognozė jau susirgus insultu (hospitalizacijos trukmė, mirštamumas, invalidizacija) tampa netgi blogesnė už vyrų [1]. Tokie lyčių skirtumai, kalbant apie sergamumą insultu ir tromboze įvairiose vyrų ir moterų amžiaus grupėse, aiškinami lytinių hormonų koncentracijos skirtumais ir nevienodais rizikos veiksniais. Išskirtinės moterų insulto priežastys arba rizikos veiksniai įvairiuose gyvenimo etapuose yra nėštumas ir gimdymas, dažnesnė negu tarp vyrų yra migrena, oralinių kontraceptikų ir pakeičiamosios hormonų terapijos vartojimas.

Įvairiose Europos šalyse lyginant vyrus ir moteris, pirmą kartą patyrusius insultą, nustatyta, jog susirgusios moterys yra vidutiniškai 5–6 metais vyresnės už vyrus. Ūmi-

niu insulto periodu tarp moterų dažnesnė koma ( $p<0,001$ ), paralyžiai ( $p<0,001$ ), afazija ( $p=0,001$ ), rijimo sutrikimai ( $p=0,005$ ) ir šlapimo nelaikymas ( $p<0,001$ ). Moterų invalidizacija po 3 mėnesių yra didesnė. Lyginant rizikos veiksnius, tarp moterų reikšmingai dažnesnė arterinė hipertenzija ( $p=0,007$ ) ir prieširdžių virpėjimas ( $p<0,001$ ) [2]. Moterų pirmojo insulto priežastis dažniau būna kardiogeninė embolija, tuo tarpu vyrams būdingesni ateroskleroziniai ir lakūniniai smegenų infarktai [3].

Menopauzės laikotarpiu didėjančio sergamumo insultu ir blogėjančios prognozės priežastimi laikomas lytinių hormonų koncentracijos kritimas, sukkeliantis įvairių metabolinių ir hemodinaminių pokyčių moters organizme. Kadangi eksperimentuose egzogeniniai estrogenai pasižymi galingomis neuroprotekcinėmis savybėmis ir apsaugo ląsteles nuo išeminio pažeidimo, o klinikinėje praktikoje naudojami estrogenai ir kombinuoti estrogenų-progestinų preparatai reikšmingai mažina mažo tankio lipoproteinų cholesterolio ir didina didelio tankio lipoproteinų cholesterolio koncentraciją, teoriškai jie taip pat turėtų mažinti širdies-kraujagyslių ligų riziką. Deja, dabartiniai oralinių kontraceptikų ir pakeičiamosios hormonų terapijos tyrimų

---

#### Adresas:

Dalius Jatužis  
Vilniaus universiteto ligoninės Santariškių klinikos,  
Neurologijos centras, Santariškių g. 2, 80661 Vilnius-21  
Tel./faksas (8-5) 2365 165; el. paštas: dalius.jatuzis@santa.lt

rezultatai šių preparatų apsauginio poveikio neįrodo, netgi priešingai – priklausomai nuo konkrečių preparatų, lydinčių rizikos veiksnių, genetinių faktorių veninės trombozės, miokardo infarkto ir insulto rizika gali netgi padidėti [4]. Kol kas negalima atsakyti, kas nulemia akivaizdžius prieštaravimus tarp teorinių samprotavimų, eksperimentinių tyrimų ir klinikinės patirties.

### Estrogenai ir insultas

Pastaruoju metu atlikta daug mokslinių tyrimų su gyvūnais, patvirtinančių, kad estrogenai gerina endotelio funkciją ir apsaugo nuo aterosklerozės, pasižymi priešuždegiminėmis ir neuroprotektinėmis savybėmis. S. J. Murphy ir kt., apžvelgdami naujausius insulto tyrimus su gyvūnais, pabrėžia, jog iki šiol kaip insulto modeliai dažniausiai tiriama graužikai. Tokių tyrimų rezultatai nedviprasmiškai rodo, kad iki menopauzės moteriškos lyties gyvūnų galvos smegenys savaiminio ar dirbtinai sukkelto insulto atvejais pažeidžiamos mažiau, o pačių gyvūnų mirštamumas nuo insulto mažesnis. Dar labiau apsaugoti gyvūnus nuo insulto sąlygoto pažeidimo galima skiriant egzogeninius estrogenus, ir atvirkščiai – lyčių skirtumai išnyksta, jei moteriškos lyties gyvūnams atliekama ovariektomija. Apmaudu, tačiau moterų klinikuose tyrimuose analogiškų gydymo estrogenais privalumų negaunama [5].

Estrogenai sumažina galvos smegenų pažeidimo plotą eksperimentinio išeminio insulto sąlygomis, slopindami citokinų išskyrimą ir uždegiminį atsaką, kurį skatina interleukinas-1beta – galingas uždegiminių prostaglandinų induktorius [6]. Laikina vidurinės smegenų arterijos okliuzija žiurkėms sukelia neuronų apoptozę ir išreikštą uždegiminį atsaką. Gydymas 17 beta-estradioliu (E2) sumažina tiek poišemines uždegimines reakcijas, tiek smegenų infarkto tūrį ir išeminį žievės pažeidimą [7]. Be to, E2 trukdo susidaryti aterosklerozinėms plokštelėms, slopindamas monocitų adheziją prie endotelio lastelių [8]. Klinikiniai stebėjimai taip pat patvirtina, kad moterims miego arterijoje plokštelių susidaro mažiau negu vyrams [9].

E2 nepraranda neuroprotektinių savybių ir sumažina infarkto tūrį daugiau kaip 50%, net pradėjus juo gydyti po 6 valandų nuo išemijos pradžios [10]. Remiantis tokiais rezultatais tikimasi, jog ūminio išeminio insulto atvejais estrogenai (E2) galėtų būti naudojami kaip neuroprotektoriai, siekiant prailginti laiką, per kurį galima saugiai ir efektyviai atlikti trombolizę [11]. Yra duomenų, jog neuroprotektinė-

mis ir neuroregeneracinėmis savybėmis ūminio išeminio ir trauminio centrinės nervų sistemos pažeidimo atvejais pasižymi ne tik estrogenai, bet ir progesteronas. Abu steroidiniai hormonai stabdo pažeidimo kaskadą, skatindami antioksidacinius ir neurotrofinius mechanizmus, slopindami ekscitotoksikozę, mažindami glutamato receptorių aktyvumą ir imuninį uždegimą, stimuliuodami aksoninę remielinizaciją, sinaptogenezę ir dendritų arborizaciją [12].

### Oraliniai kontraceptikai ir insultas

Nuo pat oraliųjų kontraceptikų (OK) atsiradimo rinkoje ir vartojimo pradžios kalbama apie jų sukeliamas įvairias komplikacijas, tarp jų – insultą, miokardo infarktą ir veninę tromboemboliją. Iš naujo į šią problemą tenka pažvelgti, sukūrus ir įdiegus į klinikinę praktiką naujos kartos OK, kuriuose yra kur kas mažesnės estrogenų ir progesterinų dozės.

Estrogenai didina krešėjimo faktorių gamybą, o progesterinai tam įtakos neturi. Vartojant OK didėja veninių trombozių rizika ir sergamumas jomis (1 lentelė). OK, turintys mažas estrogenų dozes (<35 mg etinilestradiolio), trombozinių komplikacijų atžvilgiu yra saugesni.

Arterinės trombozės ir išeminio insulto rizika vartojant OK didėja rūkančioms, turinčioms arterinę hipertenziją, migreną su aura ir vyresnėms nei 35 m. moterims [13]. 2000 metais paskelbtos metaanalizės duomenimis, išeminio insulto ir OK šansų santykis (OR) buvo apytiksliai lygus 2 [14]. Rizikos padidėjimas taip pat priklauso nuo kontraceptikų tipo: OK su mažomis estrogenų dozėmis padidina sergamumą insultu tarp vaisingo amžiaus moterų 1–2 atvejais 100 000 moterų per metus, o OK su didelėmis estrogenų dozėmis – 8 atvejais/100 000/m., nors insulto rizika vaisingo amžiaus moterims vis tiek išlieka nedidelė.

Pastaraisiais metais vis dažniau reiškiamas kritiškas požiūris į paplitusią nuomonę, jog OK didina insulto riziką. W. S. Chan ir kt. (2004) atlikta 1970–2000 metais skelbtų tyrimų rezultatų analizė pateikia prieštarigus duomenis. Apibendrinant kohorto tyrimus, OK vartojimas pasirodė nesusijęs su didesne insulto rizika (OR 0,95; 95% pasikliautiniai intervalai (PI) 0,51–1,78), tačiau atvejų-kontrolės (*case-control*) tyrimai patvirtino reikšmingą OK vartojimo ir trombozinio insulto rizikos sąryšį (OR 2,13; 95% PI 1,59–2,86). Dėl įvairių metodologinių trūkumų ir, vertinant absoliučiais skaičiais, mažo insultų skaičiaus ankstesniuose tyrimuose ryšys tarp naujųjų OK su mažomis estro-

1 lentelė. Veninių trombozių rizika ir sergamumas

Populiacija	Santykinė rizika	Sergamumas (atvejai/100 000 gyv./m.)
Jaunos moterys	1	4–5
Nėščios moterys	12	48–60
OK – didelės estrogenų dozės	6–10	24–50
OK – mažos estrogenų dozės	3–4	12–20
Leideno mutacija	6–8	24–40
Leideno mutacija + OK	30	120–150
Leideno mutacija (homozigotai)	80	320–400

OK – oraliniai kontraceptikai

genų dozėmis ir dažnesnių insultų tarp OK vartojančių moterų kelia abejonių [15]. Reikšmingo ryšio tarp mažų dozių OK vartojimo ir išeminio insulto padažnėjimo nenustatyta ir atliekant jaunų moterų tyrimą Australijoje [16].

Tarp anksčiau vartojusių OK moterų sergamumas širdies-kraujagyslių ligomis nedidėja.

### Menopauzė, pakeičiamoji hormonų terapija ir trombozė

Daugiau nei du dešimtmečius vyravo nuomonė, jog pakeičiamoji hormonų terapija (PHT) estrogenais gali sumažinti premenopauzėje ir menopauzėje esančių moterų sergamumą ir mirtingumą nuo širdies-kraujagyslių ligų; tai rodė ir ankstesnieji stebėjimo tyrimai. Atsižvelgiant į jų duomenis ir anksčiau minėtus eksperimentinius darbus, liudijančius estrogenų neuroprotekcinį ir priešaterosklerozinį poveikį, bandyta taikyti estrogenus insulto profilaktikai. WEST (*Women's Estrogen for Stroke Trial*) klinikinio tyrimo metu 664 menopauzėje esančios moterys po neseniai įvykusio insulto arba praėinančio smegenų išemijos priepuolio (PSIP) vartojo estrogenus antrinei insulto profilaktikai (1 mg estradiolio valerato per dieną). Deja, mirtingumas ir insulto pasikartojimo rizika per 2,8 gydymo ir stebėjimo metus nesumažėjo [17]. Atliekant prospektyvinius atsitiktinių imčių placebo kontroliuojamus tyrimus HERS and HERS II (*Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study*) PSIP ir insulto rizika, naudojant kombinuotą PHT estrogenais ir progestiniais, taip pat nesikeitė [18, 19]. Šiuose tyrimuose dalyvavo koronarine širdies liga sergančios moterys, kurių amžiaus vidurkis buvo 67 metai. Apibendrinus rezultatus paaiškėjo, kad PHT neapsaugojo nuo KŠL progresavimo, todėl buvo padaryta išvada, kad PHT netinka antrinei širdies-kraujagyslių ligų profilaktikai. Kitas tyrimas – *Nurses' Health Study* – patvirtino insulto rizikos didėjimo tendenciją, naudojant kombinuotą PHT estrogenais ir progestiniais: bet kokios rūšies insulto santykinė rizika pasirodė 45%, lyginant su nenaudojančiomis PHT moterimis [20]. Pagaliau Amerikoje neseniai baigtas didžiausias iki šiol atliktas Moterų sveikatos iniciatyvos (*Women's Health Initiative*; WHI) tyrimas sukėlė daug aštrių diskusijų visame pasaulyje ir privertė iš naujo pažvelgti ne tik į PHT teikiamus privalumus, bet ir į potencialius pavojus, nes gana nelauktai nustatė, kad moterims, po menopauzės laikotarpiu pakaitinei terapijai vartojančioms konjuguotų kumelių estrogenų ir medroksiprogesterono acetato kombinaciją, žymiai padidėja ne tik krūties vėžio, bet ir koronarinės širdies ligos, insulto, giliųjų venų trombozės bei plaučių arterijų tromboembolijos rizika. Nors vertinant absoliučiais skaičiais insultą patyrė palyginti nedaug moterų (1,8% moterų, vartojusių kombinuotą PHT, ir 1,3% vartojusių placebo; 79,8% insultų buvo išeminiai), rizikos santykis („*hazard ratio*“) susirgti išeminiu insultu vartojant PHT padidėjo iki 1,44 (95% PI, 1,09–1,90). Didesnė tikimybė patirti išeminį insultą stebėta visose moterų amžiaus ir kitų rizikos veiksnių grupėse [21]. Šio tyrimo rezultatai vertinami nevienareikšmiškai. Kritikai visų pirma akcentuoja, jog tyrimo metu nebuvo atsižvelgta į me-

nopauzės laikotarpio moterų klinikinius skirtumus, o visi estrogenai ir progestagenai nėra bioekvivalentiški, todėl galima teigti, kad HERS ir WHI tyrimų rezultatai – netinkamai atrinktos tiriamųjų moterų grupės padarinys [22]. WHI metu pakaitinei terapijai buvo skiriami preparatai su konjuguotais kumelių estrogenais ir medroksiprogesteronu, kurie Europoje dabar jau mažai vartojami. Koronarinės širdies ligos ir insulto rizikos augimas, skiriant kombinuotą PHT konjuguotais kumelių estrogenais ir medroksiprogesterono acetatu, gali būti susijęs su trigliceridų, C-reaktyvaus baltymo ir koaguliacijos faktoriaus VII koncentracijų padidėjimu. Kadangi kitoje WHI tyrimo dalyje, kurioje moterys gydytos vien estrogenais, didesnės rizikos sveikatai nenustatyta, keliama prielaida, kad neigiamiems rezultatams įtakos turėjo minėtas progestogenas. PHT, kurią sudaro genų inžinerijos būdu išvesti hormoniniai komponentai (1 mg estradiolio ir 0,5 mg noretisterono), tokio nepalankaus metabolinio poveikio neturi ir labiau tinka, kai yra kitų kraujagysles veikiančių rizikos veiksnių (pvz., cukrinis diabetas) [23].

Remiantis tokiais klinikinių tyrimų duomenimis, pasikutinėje Europos Insulto iniciatyvinės grupės rekomendacijų insulto prevencijai, diagnostikai ir gydymui redakcijoje (2003 m.) nurodoma, kad pakeičiamoji hormonų terapija (estrogenas/progestagenas) neturėtų būti skiriama pirminei ir antrinei galvos smegenų insulto profilaktikai [24].

Mažiau diskusijų sukelia teiginys, kad PHT vartojančioms moterims dažniau įvyksta veninės trombozės. Epidemiologinių tyrimų (HERS, WHI) duomenys patvirtina veninių trombozių ir tromboembolijų rizikos padidėjimą menopauzėje esančioms moterims, kurios naudoja estrogenų arba kombinuotą PHT: santykinė rizika svyruoja nuo 2 iki 3; didžiausia – pirmaisiais vartojimo metais (didesnė 4 kartus), tęsiant PHT vartojimą mažėja (didesnė mažiau kaip 2 kartus po trečiųjų metų) [18, 25]. Veninės trombozės ir veninės tromboembolijos rizika ypač padidėja (OR 5,4) pirmąsias 90 dienų po miokardo infarkto. Todėl Amerikos Širdies asociacija po miokardo infarkto rekomenduoja PHT nutraukti arba taikyti specifinę giliųjų venų trombozės profilaktiką [26].

Kadangi PHT turi nemažai privalumų ir jos atsisakyti nežadama, toliau atliekami nauji tyrimai ir ieškoma būdų, kaip identifikuoti protrombozines būkles ar kitus insulto rizikos veiksnius, kuriems esant PHT vartoti iš tiesų pernelg nesaugu. Pavyzdžiui, Danijoje vykusio tyrimo metu 1993 metais apklaustos 13 122 vyresnės kaip 44 metai medicinos seserys, iš kurių 28,0% vartojo PHT apklausos metu, o 14,3% buvo vartojusios anksčiau. 1998 metais suskaičiavus per 5 metus įvykusius insultus ir mirties atvejus nustatyta, jog apskritai PHT vartojimas nebuvo susijęs su didesne rizika, tačiau moterims, kurios turėjo arterinę hipertenziją, PHT padidino rizikos santykį iki 2,35, lyginant su turinčiomis hipertenziją, bet PHT nevartojančiomis moterimis (95% PI, 1,16–4,74). Ypač nepalankiai veikė kombinuota estrogenų-progestinų PHT – rizikos santykis 3,00 (95% PI, 1,33–6,76). Esant normaliam kraujo spaudimui su bet kokia PHT susijusio insulto rizikos padidėjimo nerasta [27]. Taip pat siekiama nustatyti ir įvertinti trombozė

ir tromboemboliją skatinančius prokoaguliacinius faktorius ir genetinius pakitimus, pvz., faktoriaus V Leideno mutaciją – rezistentiškumą aktyvintam proteinui C, kuri siejama su 20% jaunų žmonių veninės tromboembolijos atveju. Tačiau įprastinėje klinikinėje praktikoje prieš pradėdant vartoti PHT šie tyrimai kol kas neatliekami. Galbūt trombozės riziką galima sumažinti naudojant transdermines ir vaginalines PHT formas, nes didžiausią įtaką koaguliacijos faktoriams turi geriamieji estrogenai.

Apibendrinant galima teigti, jog šiuo metu PHT rekomenduojama skirti klimakso simptomų, bloginančių gyvenimo kokybę, korekcijai, bet ne insulto, širdies-kraujagyslių ar osteoporozės profilaktikai, kadangi tam yra ir kitų būdų [28].

### Nėštumas, trombozė ir insultas

Veninė tromboembolija yra svarbi gimdyvių sergamumo ir mirtingumo priežastis išsivysčiusiose šalyse: sergamumas yra 1 tromboembolijos atvejis 1000 gimdymų, iš kurių 1–2% yra mirtinos. Veninės trombozės rizika nėštumo metu padidėja 6–10 kartų, lyginant su kitais moters gyvenimo periodais panašiam amžiuje [29]. Veninės tromboembolijos rizika didesnė vyresnėms moterims ir toms, kurioms atliekamas cezario pjūvis. Kitiems rizikos veiksniams priskiriamas viršsvoris, daugkartiniai gimdymai ir imobilizacija, tromboembolijos anamnezė, paveldėtos arba įgytos trombofilinės būklės.

Arterinės trombozės nėštumo metu pasitaiko retai, tačiau gali sukelti labai sunkias pasekmes, ypač jei užsikemša galvos smegenų arterijos. Rizikos veiksniams priklauso motinos amžius, aterosklerozė, viršsvoris, hipertenzija ir rūkymas [30]. Arterinės trombozės rizika nėštumo metu yra didesnė, jei moteris anksčiau sirgo ar serga antifosfolipidinių antikūnų sindromu, esencialine trombocitemija ir policitemija [31]. Be to, arterijų ir venų trombozes bei persileidimus gali predisponuoti daugelis genetinių mutacijų, pvz., protrombiną koduojančio geno 20210A mutacija ir kt. Nustatyta nemažai protrombozinių žymenų (padidėjęs plazmos faktoriaus (F) VIII:C kiekis, hiperhomocisteinemia, hipercholesterolemija), kuriems pasireikšti turi įtakos ir genetiniai, ir įgyti komponentai. Vis dėlto nors šiuos biocheminius ir genetinius markerius, didinančius trombozių ir galbūt persileidimų riziką, nustatyti galima, tokie tyrimai rutininei nėščiųjų priežiūrai bent kol kas nerekomenduojami.

Vertinant kraujagyslių komplikacijų pasiskirstymą laiko požiūriu, didžiausia trombozės ir insulto rizika yra nėštumo pabaigoje ir pirmosiomis dienomis po gimdymo [32]. S. J. Kittner ir kt. (1996) nurodo, kad santykinė rizika nėštumo metu – 0,7; ankstyvu pogimdyminiu periodu – 8,7; didesnė rizika išlieka 6 savaites po gimdymo [33].

Švedų tyrimo duomenimis, III nėštumo trimestre veninės trombozės ir plaučių tromboembolijos santykinė rizika siekė atitinkamai 6,7 ir 2,7, lyginant su nenėščiomis arba ankstyvą nėštumą turinčiomis moterimis. Gimdymo laikotarpiu (nuo 2 dienų prieš gimdymą iki 1 dienos po gimdymo) visų kraujotakos ligų santykinė rizika dramatiškai pa-

didėjo: veninės trombozės – 115,1; plaučių tromboembolijos – 80,7; subarachnoidinės kraujosruvos – 46,9; intracerebrinės kraujosruvos – 95,0; smegenų infarkto – 33,8; miokardo infarkto – 27,0. Per likusį pirmųjų 6 savaičių po gimdymo laikotarpį visų minėtų kraujotakos ligų, išskyrus subarachnoidinę kraujosruvą, rizika mažėjo, bet vis dėlto išliko gerokai didesnė [34]. Tą patį patvirtina ir tyrimas Taivanyje: 67% insultų įvyko III trimestre ir pogimdyminiu periodu. Smegenų venų trombozė taip pat dažniausiai pasitaiko (73%) pogimdyminiu laikotarpiu. Taivano moterų sergamumas pirmą kartą įvykusių insultu nėštumo ir pogimdyminiu laikotarpiais (46,2 atvejų 100 000 nėštumų) pasirodė aukštesnis negu baltųjų moterų [35].

### Išeminis insultas

Dauguma insulto rizikos veiksnių yra tokie patys, kaip ir bendrojoje populiacijoje. Tačiau nemaža dalis jauno amžiaus žmonių insultų priežasčių įgauna reikšmę būtent nėštumo metu. Galvos smegenų kraujotakos ūminiai sutrikimai dažnesni vyresnio amžiaus nėščiosioms, esant sepsiui arba po atlikto cezario pjūvio [36].

Tiesioginės jų priežastys būna labai įvairios (2 lentelė). Tarp jų galima išskirti nespecifines ir specifines, su nėštumu susijusias insulto priežastis – eklampsiją, choriokarcinoma ir emboliją vaisiaus vandenimis.

Dažniausia nėštumui specifinė būklė – **eklampsijs**. Klasikiniam preeklampsinio-eklampsinio sindromo neurologiniams simptomams priklauso galvos skausmai, regos sutrikimai dėl tinklainės arba pakaušinių skilčių pažeidimo, sąmonės sutrikimai ir traukuliai. Kai kurioms pacientėms gali staiga atsirasti židininiai simptomai, primenantys insultą. Kadangi neurologiniai simptomai ir neurologiniai požymiai per keletą dienų arba savaičių dažniausiai atsistato ir tikros smegenų audinio išeminės nekrozės neįvyksta, pati eklampsija nelaikoma insultu, tačiau ji yra insulto (ypač hemoraginio) rizikos veiksnys. Eklampsijos klinikinis ir neurovizualinis požymius sukelia smegenų edema, atsirandanti dėl greitai pakilusio arterinio kraujo spaudimo, smegenų arteriolių spazmo, smegenų kraujotakos autoreguliacijos sutrikimo ir hematoencefalinio barjero pažeidimo. Sutrikusio kraujagyslių reaktyvumo (ir kartu vazospazmo) priežastimis laikomas padidėjęs jautrumas normaliai cirkuliuojančioms vazopresorinėms medžiagoms, vazodilatuojančių prostaglandinų trūkumas, endotelio ląstelių disfunkcija [37].

**Choriokarcinoma** yra tumoras – piktybinė trofoblasto transformacija. Dažniau vystosi po pūslinės išvisos, tačiau pasitaiko ir po normalaus arba ektoipinio nėštumo bei aborto. 20% atvejų choriokarcinoma metastazuoja į galvos smegenis. Smegenyse trofoblastai pažeidžia kraujagysles, kurios gali trombuotis ir sukelti pavienius arba daugybinius smegenų infarktus. Kitose kraujagyslėse formuojasi neoplastinės aneurizmos, kurioms plyšus vyksta kraujavimai į tumorą, aplinkui esančią smegenų parenchimą arba subarachnoidinį tarpą [38].

**Embolija vaisiaus vandenimis** – reta (1 : 20 000–80 000 gimdymų) ir labai sunki nėštumo komplikacija,

2 lentelė. Dažniausios insulto priežastys nėštumo ir pogimdyminiu periodais

**I. Arterinis išeminis insultas**

1. Kardioembolinės ligos

- reumatas, širdies vožtuvų protezai
- prieširdžių virpėjimas
- bakterinis ir nebakterinis endokarditas
- perigimdyminė kardiomiopatija
- mitralinio vožtuvo prolapsas
- paradoksinė embolija

2. Cerebrinės angiopatijos

- aterosklerozė
- arterijos disekacija
- fibroarūmeninė displazija
- cerebrinis vaskulitas: sisteminė raudonoji vilkligė, Takayasu liga, mazginis periarteritas, izoliuotas smegenų angiitas
- pogimdyminė cerebrinė angiopatija

3. Kraujo ligos

- pjautuvinių lastelių anemija
- Sneddon'o sindromas
- antifosfolipidinis sindromas
- trombozinė trombociteminė purpura
- homocistinurija
- antitrombino III, proteinų C ir S trūkumas
- diseminuota intravaskulinė koaguliacija

4. Kitos priežastys

- eklampsija
- choriokarcinoma
- embolija vaisiaus vandenimis, oro ir riebalų embolija
- piktnaudžiavimas vaistais
- Sheehan'o sindromas

**II. Smegenų venų trombozė**

- antitrombino III, proteinų C ir S trūkumas
- eklampsija
- pjautuvinių lastelių anemija
- paroksizminė naktinė hemoglobinurija
- homocistinurija

**III. Intrakranijinė kraujosruva**

- arterinė aneurizma
- arterioveninė malformacija
- eklampsija
- smegenų venų trombozė
- choriokarcinoma
- bakterinis endokarditas
- piktnaudžiavimas vaistais
- diseminuota intravaskulinė koaguliacija
- moyamoya liga
- kraujo ligos
- tumoras
- arterinė hipertenzija

Pagal Mas J-L, Lamy C. Stroke in pregnancy and the puerperium. *J Neurol* 1998; 245: 305–13.

dažnesnė vyresnio amžiaus gimdyvėms. Dauguma embolijų vaisiaus vandenimis įvyksta gimdymo metu. Staiga atsiranda dusulys, cianozė, hipotenzija, vėliau sutrinka širdies veikla ir kvėpavimas, dažnai atsiranda sunaudojimo koagulopatijos reiškiniai. 10–20% atvejų būna traukuliai. Klinika retai primena insultą, bet galimi ir židininiai neuro-

loginiai simptomai. Jos metu vaisiaus vandenų patenka į nėščiosios ar gimdyvės kraujotaką. Būna ir paradoksinė embolizacija vaisiaus vandenimis į moters galvos smegenų kraujagysles; patikimų duomenų apie jos dažnumą nėra.

**Pogimdyminė cerebrinė angiopatija** kliniškai primena subarachnoidinę kraujosruvą, tačiau smegenų skystis būna normalus arba jame nustatoma saikinga pleocitozė. Būdinga ūminė pradžia, praėjus kelioms val. – 1 mėn. po normalaus gimdymo: atsiranda stiprūs galvos skausmai, pykinimas arba vėmimas, traukuliai, kartais – židininiai simptomai. Angiografijos metu randami daugybiniai segmentiniai vidutinio dydžio smegenų arterijų susiaurėjimai. Kartais pasitaiko analogiški atvejai, nesusiję su gimdymu. Prognozė paprastai gera – greitas savaiminis pasveikimas [39].

**Nespecifinėms insulto priežastims** priskiriama daugelis kardiogeninę ir paradoksinę embolizaciją sukeliančių ligų ir kraujagyslių trombozė skatinančių protrombozinių būklių. Kai kurios iš jų nėštumo ir gimdymo metu debiutuoja arba paūmėja dažniau nei kitais periodais. Nėštumo metu padažnėja sisteminių ligų – sisteminės raudonosios vilkligės ir Takayasu arteriito – paūmėjimai, didėja reumato recidyvų rizika. Todėl visoms nėščiosioms, sirgusioms širdies reumatu, siūlomas profilaktinis gydymas antibiotikais. Esant protezuotiems širdies vožtuvams, nėštumo metu gresia nemažai komplikacijų – nėščiųjų mirštumumas siekia 2,9%, dažniausiai dėl vožtuvų trombozės [40]. Nepakankama antikoagulantų dozė arba jų neskyrimas didina tromboembolijų pavojų. Pirmąją savaitę po gimdymo dažniau pasitaiko kojų ir dubens giliųjų venų trombozė, todėl yra didesnė paradoksinės embolijos tikimybė. Dėl arterijų sienelių ištempimo ir potencialaus traumavimo sąrėmių metu ir gimdant natūraliais takais gali įvykti ekstrakranijinių miego ir slankstelių arterijų disekacijos. Daugelį patologinių nėštumų komplikuoja diseminuotos intravaskulinės koaguliacijos sindromas, kuris gali sukelti daugybinius išeminius ir hemoraginius insultus, fliktuojančią encefalopatiją dėl smulkių ir vidutinių arterijų okliuzijos. Nėštumo metu arba po gimdymo linksi debiutuoti trombozinė trombocitopeninė purpura, kurią gali būti sunku diferencijuoti su preeklampsija. Jai būdingi žieviniai arba giluminiai smegenų infarktai.

Plačiau paminėtinas **antifosfolipidinis (aFL) sindromas** – trombofilinė būklė, kuriai būdingos dauginės kraujagyslių (venų arba arterijų) trombozės ir pasikartojantys persileidimai jaunos moterims. Šis sindromas yra susijęs su laboratoriskai nustatomais aFL antikūniais [41]: lupus antikoagulianto antikūniais, antikardiolipino antikūniais ir anti-2-glikoproteino I antikūniais. aFL sindromas yra jaunų moterų nepriklausomas insulto rizikos veiksnys (OR1,88) [42]. aFL sindromo dažniausia klinikinė išraiška – veninės trombozės (ypač kojų giliųjų venų). Kitiems būdingiems požymiams priskiriama trombocitopenija (40–50%), hemolizinė anemija (14–23%), *livedo reticularis* (11–22%), inkstų pažeidimai ir arterinė hipertenzija. Kartojantis ankstyviems persileidimams ir patvirtinus aFL sindromą, nėščiosioms profilaktikai rekomenduojama skirti mažo molekulinio svorio heparino (nadroparino 0,4 ml 1–2 × d) ir aspirino mažų dozių kombinaciją

[43]. Nuo 14 iki 34 nėštumo savaitės galima skirti ir varfariną. Aspirino monoterapija trombozių pasikartojimo rizikos nesumažina.

### Antitrombozinis gydymas nėštumo metu

Aspirino, skiriamo I nėštumo trimestre, saugumas diskutuotinas. Jį vartojant kasdien, didėja apsigimimų rizika [44]. Nėštumo pabaigoje aspirinas gali skatinti motinos ir vaisiaus kraujosruvas, priešlaikinių arterinio latakų užsidarymą, pernešiojimą, gimdymo užsitęsimą. Mažas aspirino dozės (60–150 mg/d) II ir III nėštumo trimestre skirti galima.

Tinkamas antikoaguliantas neilgam vartojimui nėštumo metu yra heparinas. Jo didelė molekulė nepraeina per placentą ir nepatenka į pieną, nesukelia vaisiaus patologijos, o trumpas veikimas leidžia lengviau kontroliuoti dozavimą. Tačiau ilgalaikis nefrakcionuoto heparino skyrimas nėščiosioms didina osteoporozės riziką [45], be to, galimos alerginės reakcijos ir heparino indukuota trombocitopenija [46]. Mažo molekulinio svorio heparinai turi daugiau privalumų – jie patogiau dozuojami ir nesukelia osteopenijos. Hemoraginių komplikacijų dažnis (2%) tarp nėščiųjų nesiskiria nuo kitų hepariną vartojančių ligonių. Antikoaguliantus reikia nutraukti 24 val. prieš gimdymo skatinimą.

Netiesioginio veikimo antikoaguliantas varfarinas perena per placentą, sukelia embriopatijas (4–6%), skiriamas pirmajame nėštumo trimestre [47]), vaisiaus kraujavimas ir CNS patologiją [48], todėl nėštumo pradžioje ir pabaigoje nerekomenduojamas. Naujausiais duomenimis, vartojant varfariną per visą nėštumą embriopatijos pasitaiko apie 4%, savaiminiai persileidimai – 26%, vaisiaus žuvinimas – 6% atvejų [31]. Varfarinas nepatenka į motinos pieną, todėl laktacijos metu jį skirti galima.

Pagal 2001 m. priimtas tarptautines nuostatas nėščiosioms su mechaniniais vožtuvų protezais embolijų rizikai sumažinti rekomenduojamos trys gydymo galimybės: 1) nefrakcionuotas heparinas per visą nėštumą, skiriant į paodį kas 12 val. ir parenkant dozę, kuri prailgintų ADTL mažiausiai du kartus arba palaikytų anti-Xa heparino kiekį nuo 0,35 iki 0,70 U/mL; 2) mažo molekulinio svorio heparinas per visą nėštumą, dozę parenkant pagal svorį arba palaikant anti-Xa heparino kiekį, praėjus 4 val. po injekcijos, apie 1,0 U/L; 3) nefrakcionuotas heparinas arba mažo molekulinio svorio heparinas iki 13 savaitės, vėliau iki trečio trimestro vidurio skiriamas varfarinas, paskui vėl grįžtant prie heparino iki gimdymo. Hepariną reikia nutraukti prieš pat gimdymą. Po jo gydymas antikoaguliantais bet kuriuo atveju atnaujinamas ir tęsiamas toliau [49].

### Smegenų venų ir veninių ančių trombozė

Nėštumo ir pogimdyminiu laikotarpiu gana dažna: Europos ir Šiaurės Amerikos šalyse sergamumas svyruoja nuo 2 iki 60 (vidutiniškai apie 10–20) atvejų 100 000 gimdymų [32, 50], tuo tarpu sergamumas bendrojoje populiacijoje sudaro 4–8 atvejų 100 000 gyventojų. J. S. Jeng duomenimis, smegenų venų trombozei (SVT) tenka 39% su nėštu-

mu susijusių insultų, o tarp nesusijusių insultų SVT tesudaro 7% [35]. Nėštumo ir pogimdyminiu periodu įvyksta 5–20% visų smegenų venų trombozės (SVT) atvejų. Mažiau išsivysčiusiose šalyse nėštumas ir gimdymas kelia kur kas didesnę SVT pavojų, pvz., Indijoje SVT sergamumas siekia net 200–500 atvejų 100 000 gimdymų [51]; Meksikoje pogimdyminiu periodu įvyksta apie 60% visų SVT [52]. 80% SVT atvejų įvyksta antrą arba trečią savaitę po gimdymo.

Galimos SVT priežastys ir mechanizmai: trauminis veninių ančių ir smegenų venų endotelio pažeidimas gimdymo metu; hiperkoaguliacinė būklė; intracerebrinė kraujotaka; toksemija. Mažai išsivysčiusiose šalyse prisideda kiti rizikos veiksniai – pogimdyminės infekcijos ir dehidratacija. SVT gali kartotis kitų nėštumų metu. Gydymo pradžioje siūlomas heparinas [53], po to – kiti antikoaguliantai 2–3 mėnesius. Jei anksčiau yra buvę SVT arba kitokių trombozių, siūloma po gimdymo vieną mėnesį taikyti profilaktiką mažomis heparino dozėmis.

### Subarachnoidinė kraujosruva

Nėštumo metu moterų rizika susirgti subarachnoidine kraujosruva (SAK) padidėja 5 kartus. Sergamumas nėštumo ir pogimdyminiu periodu – 2–70 (vidutiniškai apie 20) SAK atvejų 100 000 gimdymų. Spontaniškos SAK sudaro 5–10% gimdyvių mirties priežasčių – tai trečioji pagal dažnumą neakušerinės kilmės nėščiųjų mirties priežastis [54].

Dažniausios SAK priežastys yra arterinių aneurizmų ir arterioveninių malformacijų (AVM) plyšimai. Kadangi aneurizmos plyšimo rizika auga kartu su nėštumo amžiumi, manoma, kad aneurizmos plyšimą gali skatinti hemodinaminiai, hormoniniai ar kiti fiziologiniai pokyčiai nėštumo metu. Per sąrėmius ir gimdymą bei pogimdyminiu laikotarpiu aneurizmos plyšta kur kas rečiau (atitinkamai 2% ir 8%) nei per patį nėštumą (90%) [55]. Todėl gimdymo būdas turėtų būti parenkamas pagal akušerines indikacijas. Nėra duomenų, jog cezario pjūvis pagerina motinos ir vaisiaus prognozę [55]. Jei nėštumo metu jau yra įvykusi SAK, pasikartojančio kraujavimo riziką gimdymo natūraliais takais metu galima sumažinti atliekant epidurinę nejautrą ir sutrumpinant antrąjį gimdymo periodą.

### Intracerebrinė kraujosruva

Sergamumo intracerebrine kraujosruva (ICK) nėštumo metu rodikliai – 4,6 atvejo 100 000 gimdymų [56]. ICK santykinė rizika nėštumo metu – 2,5; pogimdyminiu periodu – 28,3 [33]. Dažniausia ICK priežastimi laikoma eklampsija. Įvairaus dydžio kraujosruvos galvos smegenyse randamos 40% moterų, mirusių nuo eklampsijos [39] – nuo daugybinių smulkių petechijų žievėje iki masyvių hematomų su prasiveržimu į skilvelius arba subarachnoidinį tarpą. Provokuojantiems faktoriams priskiriama arterinė hipertenzija, vazospazmas, smegenų kraujotakos autoreguliacijos sutrikimas, koaguliacijos sutrikimai. Intraparenchimines kraujosruvas gali sukelti plyšusios AVM, tačiau, priešingai anksčiau vyravusiai nuomonei [57], pirmojo

kraujavimo rizika nėštumo metu praktiškai nepadidėja [58], o gimdymas natūraliais takais pavojaus nedidina.

**Insulto diagnostikos principai ir lignonų tyrimo taktika** nėštumo metu iš esmės nesikeičia. Radiologiniai tyrimai ir angiografija, esant būtinybei, turi būti atliekami. Jų teratogeninis poveikis galimas tik nėštumo pradžioje – 2–4 savaitę. Nėštumas nekeičia tolerancijos jodo kontrastiniams preparatams. Magnetinio rezonanso tomografija (MRT) artimo kenksmingo poveikio vaisiui neturi, o atoki rizika nėra pakankamai įvertinta. MRT tyrimui naudojamo paramagnetinio kontrasto gadolinio poveikis vaisiui lieka neaiškus. Įtariant kardiogeninę emboliją, galima atlikti ir transezofaginę echokardioskopiją.

Patyrusių insultą nėščiųjų gydymas turi būti planuojamas ir skiriamas laikantis bendrųjų visuotinai priimtų insulto diagnostikos ir gydymo algoritmų. Nereikia vengti mažų aspirino dozių, kurios gali apsaugoti pacientę nuo insulto pasikartojimo nėštumo metu. Gimdymo taktika turi būti parenkama taip, kad veninės ir arterinės trombozės rizika būtų kuo mažesnė, pvz., reikia vengti ilgai trunkančios gimdymo antrosios stadijos. Jei dėl hemiplegijos sumažėja lignonų judėjimo galimybės, trombozių profilaktikai tikslinga skirti mažo molekulinio svorio heparinus [31].

Plyšus aneurizmai arba AVM, operuojama pagal bendrusius neurochirurginius principus, taip pat galima taikyti endovaskulinį gydymą [58]. Stereotaksinė radioterapija netaikoma. Besimptominės, atsitiktinai nustatytos smegenų arterijų aneurizmos chirurginiu būdu gydomos, jei viršija 7–10 mm dydį [59]. Nustačius AVM iki pastojimo, nėštumą patartina atidėti iki apsisprendimo dėl AVM gydymo taktikos.

Gauta:  
2004 09 13

Priimta spaudai:  
2004 09 22

## Literatūra

1. Glader EL, Stegmayr B, Norrving B, et al. Sex differences in management and outcome after stroke: a Swedish national perspective. *Stroke* 2003; 34: 1970–5.
2. Di Carlo A, Lamassa M, Baldereschi M, et al. Sex differences in the clinical presentation, resource use, and 3-month outcome of acute stroke in Europe: data from a multicenter multinational hospital-based registry. *Stroke* 2003; 34: 1114–9.
3. Roquer J, Campello AR, Gomis M. Sex differences in first-ever acute stroke. *Stroke* 2003; 34: 1581–5.
4. Medina RA, Aranda E, Verdugo C, et al. The action of ovarian hormones in cardiovascular disease. *Biol Res* 2003; 36: 325–41.
5. Murphy SJ, McCullough LD, Smith JM. Stroke in the female: role of biological sex and estrogen. *ILAR J* 2004; 45: 147–59.
6. Ospina JA, Brevig HN, Krause DN, et al. Estrogen suppresses IL-1beta-mediated induction of COX-2 pathway in rat cerebral blood vessels. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2004; 286: H2010–9.
7. Wen Y, Yang S, Liu R, et al. Estrogen attenuates nuclear factor-kappa B activation induced by transient cerebral ischemia. *Brain Res* 2004; 1008: 147–54.
8. Mori M, Tsukahara F, Yoshioka T, et al. Suppression by 17beta-estradiol of monocyte adhesion to vascular endothelial cells is mediated by estrogen receptors. *Life Sci* 2004; 75: 599–609.
9. Iemolo F, Martiniuk A, Steinman DA, et al. Sex differences in carotid plaque and stenosis. *Stroke* 2004; 35: 477–81.
10. Yang SH, Liu R, Wu SS, et al. The use of estrogens and related compounds in the treatment of damage from cerebral ischemia. *Ann N Y Acad Sci* 2003; 1007: 101–7.
11. Fan T, Yang SH, Johnson E, et al. 17beta-estradiol extends ischemic thresholds and exerts neuroprotective effects in cerebral subcortex against transient focal cerebral ischemia in rats. *Brain Res* 2003; 993: 10–7.
12. Stein DG, Hoffman SW. Estrogen and progesterone as neuroprotective agents in the treatment of acute brain injuries. *Pediatr Rehabil* 2003; 6: 13–22.
13. Longstreth WT Jr, Swanson PD. Oral contraceptives and stroke. *Stroke* 1984; 15: 747–50.
14. Gillum LA, Mamidipudi SK, Johnston SC. Ischemic stroke risk with oral contraceptives: a meta-analysis. *JAMA* 2000; 284: 72–8.
15. Chan WS, Ray J, Wai EK, et al. Risk of stroke in women exposed to low-dose oral contraceptives: a critical evaluation of the evidence. *Arch Intern Med* 2004; 164: 741–7.
16. Siritho S, Thrift AG, McNeil JJ, et al. Risk of ischemic stroke among users of the oral contraceptive pill: The Melbourne Risk Factor Study (MERFS) Group. *Stroke* 2003; 34: 1575–80.
17. Viscoli CM, Brass LM, Kernan WN, et al. A clinical trial of estrogen-replacement therapy after ischemic stroke. *NEJM* 2001; 345: 1243–9.
18. Hulley S, Grady D, Bush T, et al. (for the HERS Research Group). Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS) Res Group. *JAMA* 1998; 280: 605–13.
19. Grady D, Herrington D, Bittner V, et al. Cardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy: Heart and Estrogen/progestin Replacement Study follow-up (HERS II). *JAMA* 2002; 288: 49–57.
20. 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: 933–41.
21. Wassertheil-Smoller S, Hendrix S, 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: 2673–84.
22. Genazzani AR, Gambacciani M, van der Mooren MJ, et al. Critical comments. *Maturitas* 2003; 44: 11–8.
23. McKenzie J, Jaap AJ, Gallacher S, et al. Metabolic, inflammatory and haemostatic effects of a low-dose continuous combined HRT in women with type 2 diabetes: potentially safer with respect to vascular risk? *Clin Endocrinol* 2003; 59: 682–9.
24. The European Stroke Initiative Executive Committee and the EUSI Writing Committee. European Stroke Initiative Recommendations for Stroke Management – Update 2003. *Cerebrovasc Dis* 2003; 16: 311–37.
25. Miller J, Chan BK, Nelson HD. Postmenopausal estrogen replacement and risk for venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2002; 136: 680–90.
26. Mosca L, Collins P, Herrington DM, et al. Hormone replacement therapy and cardiovascular disease: a statement for

- healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation* 2001; 104: 499–503.
27. Lokkegaard E, Jovanovic Z, Heitmann BL, et al. Increased risk of stroke in hypertensive women using hormone therapy: analyses based on the Danish Nurse Study. *Arch Neurol* 2003; 60: 1379–84.
  28. Žiobakas R, Ališauskas J. Pakeičiamosios hormonų terapijos perspektyvos. *Lietuvos akušerija ir ginekologija* 2003; 2: 110–6.
  29. Kujovich JL. Hormones and pregnancy: thromboembolic risks for women. *Br J Haematol* 2004; 126: 443–54.
  30. Walker ID. Arterial thromboembolism in pregnancy. *Best Practice & Research Clinical Haematology* 2003; 16: 297–310.
  31. Clark P, Greer IA. Prevention and treatment of arterial thrombosis in pregnancy. *Semin Thromb Hemost* 2003; 29: 155–64.
  32. Simolke GA, Cox SM, Cunningham FG. Cerebrovascular accidents complicating pregnancy and the puerperium. *Obstet Gynecol* 1991; 78:37–42.
  33. Kittner SJ, Stern BJ, Feeser BR, et al. Pregnancy and the risk of stroke. *N Engl J Med* 1996; 335: 768–74.
  34. Salonen Ros H, Lichtenstein P, Bellocco R, et al. Increased risks of circulatory diseases in late pregnancy and puerperium. *Epidemiology* 2001; 12: 456–60.
  35. Jeng JS, Tang SC, Yip PK. Incidence and etiologies of stroke during pregnancy and puerperium as evidenced in Taiwanese women. *Cerebrovasc Dis* 2004; 18: 290–5.
  36. Lanska D, Kryscio R. Risk factors for peripartum and postpartum stroke and intracranial venous thrombosis. *Stroke* 2000; 31: 1274–82.
  37. Roberts JM, Redman CWG. Pre-eclampsia: more than pregnancy-induced hypertension. *Lancet* 1993; 34: 1447–50.
  38. Weir B, Macdonald N, Mielke B. Intracranial vascular complications of choriocarcinoma. *Neurosurgery* 1978; 2: 138–42.
  39. Mas J-L, Lamy C. Stroke in pregnancy and the puerperium. *J Neurol* 1998; 245: 305–13.
  40. Chan W, Anand S, Ginsberg J. Anticoagulation of pregnant women with mechanical heart valves: a systematic review of the literature. *Arch Intern Med* 2000; 160: 191–6.
  41. Levine JS, Branch DW, Rauch J. Medical progress: the antiphospholipid syndrome. *NEJM* 2002; 346: 752–63.
  42. Brey RL, Stallworth CL, McGlasson DL, et al. Antiphospholipid antibodies and stroke in young women. *Stroke* 2002; 33: 2396–400.
  43. Tincani A, Branch W, Levy RA, et al. Treatment of pregnant patients with antiphospholipid syndrome. *Lupus* 2003; 12: 524–9.
  44. Hertz-Picciotto I, Hopenhayn-Rich C, Golub M, et al. The risks and benefits of taking aspirin during pregnancy. *Epidemiol Rev* 1990; 12: 108–48.
  45. Ginsberg J, Kowalchuk G, Hirsh J, et al. Heparin effect on bone density. *Thromb Haemost* 1990; 64: 286–9.
  46. Kelton J, Levine M. Heparin-induced thrombocytopenia. *Semin Thromb Hemost* 1986; 12: 59–62.
  47. Hall J, Pauli R, Wilson K. Maternal and fetal sequelae of anticoagulation during pregnancy. *Am J Med* 1980; 68: 122–40.
  48. Ginsberg JS, Hirsh J. Use of antithrombotic agents during pregnancy. *Chest* 1992; 102 [Suppl]: 385–90.
  49. Ginsberg J, Greer I, Hirsh J. Use of antithrombotic agents during pregnancy. *Chest* 2001; 119: 122S–131S.
  50. Carroll JD, Leak D, Lee HA. Cerebral venous thrombophlebitis in pregnancy and the puerperium. *Q J Med* 1966; 35: 347–68.
  51. Bansal BC, Gupta RR, Prakash C. Stroke during pregnancy and puerperium in young females below the age of 40 years as a result of cerebral venous/venous sinus thrombosis. *Jpn Heart J* 1980; 21: 171–83.
  52. Cantl C, Barinagarrementeria F. Cerebral venous thrombosis associated with pregnancy and puerperium. Review of 67 cases. *Stroke* 1993; 24: 1880–4.
  53. Donaldson JO, Lee NS. Arterial and venous stroke associated with pregnancy. In: Yerby MS, Devinsky O, eds. *Neurologic clinics. Neurologic complications of pregnancy*, vol 12. Philadelphia: Saunders, 1994; 583–99.
  54. Fox MW, Harms RW, Davis DH. Selected neurological complications of pregnancy. *Mayo Clin Proc* 1990; 65: 1595–618.
  55. Dias MS, Sekhar LN. Intracranial hemorrhage from aneurysms and arteriovenous malformations during pregnancy and the puerperium. *Neurosurgery* 1990; 27: 855–66.
  56. Sharshar T, Lamy C, Mas JL. Incidence and causes of strokes associated with pregnancy and puerperium. A study in public hospitals of Ile de France. *Stroke* 1995; 26: 930–6.
  57. Robinson JL, Hall CS, Sedzimir CB. Arteriovenous malformations, aneurysms, and pregnancy. *J Neurosurg* 1974; 41: 63–70.
  58. Horton JC, Chambers WA, Lyons SL, et al. Pregnancy and the risk of hemorrhage from cerebral arteriovenous malformations. *Neurosurgery* 1990; 27: 867–72.
  59. Wiebers DO. Subarachnoid hemorrhage in pregnancy. *Semin Neurol* 1988; 8: 226–9.

#### D. Jatužis

#### WOMEN, THROMBOSIS AND STROKE

#### Summary

Women are protected from stroke and cardiovascular disease relative to men until the years of menopause. This native protection is lost within the menopause, probably due to loss of estrogen with age. Evidence from the experimental studies suggests that estrogen is a potent neuroprotectant, demonstrating cell salvage from ischemic death pathways. In contrast, oral contraceptive use and combined estrogen and progesterone hormone replacement therapy have not proved to be beneficial in preventing stroke and improving outcome. In fact, depending on the preparation and the presence or absence of genetic risk factors, an increased risk of cardiovascular diseases such as venous thrombosis, myocardial infarction and stroke have been observed. Important research questions are focused on the effects of hormone replacement therapy, age, reproductive status, and identification of sex-specific risk factors. Another part of this review is devoted to the causes, prevention and management of strokes related to pregnancy and the puerperium. The risk of stroke is increased during the puerperium but not during pregnancy itself. Most of the known causes of ischaemic stroke in the young have been reported during the pregnancy. Pregnancy-specific causes include eclampsia, choriocarcinoma and amniotic fluid embolism. Pregnancy and puerperium may increase the risk of subarachnoid and intracerebral haemorrhage. The occurrence of cerebral venous thrombosis is clearly linked to the puerperal state. Stroke management in pregnancy in general should be the same as that in the non-pregnant state. Pregnancy-specific issues of antithrombotic preventive treatment are also discussed in this review.

**Keywords:** stroke, thrombosis, women, menopause, estrogens, oral contraceptives, hormone replacement therapy, pregnancy, puerperium.