



Тромботический риск при использовании гормональных контрацептивов

Предлагаем вашему вниманию обзор статьи одного из ведущих специалистов Центра по изучению нарушений свертываемости крови Дуйсберга (Германия) Н. Rott, в которой обобщена существующая на сегодняшний день информация касательно риска развития венозной тромбозной болезни (ВТЭ) на фоне применения гормональных контрацептивов в различных группах пациенток.

ВТЭ является одной из основных медицинских проблем в странах Европейского Союза (ЕС), поскольку именно с этой патологией связаны около 220 тыс. смертей ежегодно (Cohen A.N., 2007). Из гормональных методов контрацепции средствами первого выбора являются комбинированные оральные контрацептивы (КОК). Преимущества их применения заключаются в обеспечении надежной контрацепции, легкости использования, а также в наличии дополнительных непротивопоказательных эффектов у пациенток с акне, меноррагией и дисменореей. Около 60% всех женщин в возрасте от 16 до 30 лет в промышленно развитых странах ЕС используют КОК, которые обычно содержат этинилэстрадиол и прогестаген. Согласно статистическим данным, у женщин репродуктивного возраста, принимающих КОК с этинилэстрадиолом, риск развития ВТЭ в 6-8 раз выше, чем у тех, кто не использует гормональную контрацепцию. Зачастую ВТЭ имеет стертую клиническую картину, в результате чего эта патология часто остается недиагностированной, особенно у молодых пациенток.

Факторы риска ВТЭ у женщин

Наряду с применением гормональных контрацептивов существуют и другие факторы риска развития ВТЭ, такие как:

- возраст: у лиц до 40 лет ежегодный риск возникновения ВТЭ составляет 1 на 10 000 человек (скорее всего, реальный показатель намного выше вследствие недиагностированных случаев заболевания у молодых женщин), от 60 до 69 лет – 1 на 1000, старше 80 лет – 1 на 100 человек;
- ожирение (индекс массы тела ≥ 30 кг/м²), при котором риск ВТЭ возрастает в 3 раза;

- наличие варикозно расширенных вен, связанное с повышением риска ВТЭ в 1,5 раза;
- наследственные тромбофилии, например мутации гена V фактора (Leiden), протромбина и т.д., в различной степени повышающие вероятность развития ВТЭ (табл. 1);
- длительная иммобилизация, обусловленная хирургической операцией, травмой, продолжительным путешествием;
- курение;
- прием кортикостероидов.

Среди лиц, не использующих КОК, частота ВТЭ составляет 5-10 на 100 000 человек. Риск тромбозной болезни значительно повышается при наличии тромбофилических состояний (табл. 1). В первый год применения КОК риск ВТЭ является самым высоким. Кроме того, он выше у женщин, впервые начавших прием КОК. После первого года их использования отмечается снижение этого риска, однако он все равно остается повышенным по сравнению с общей популяцией. Риск развития ВТЭ становится аналогичным таковому в общей популяции через 8-12 нед после прекращения использования КОК. Таким образом, не рекомендуется отменять прием КОК перед выполнением плановой операции. Вместо этого женщинам, принимающим КОК, следует проводить медикаментозную профилактику тромбоза в послеоперационном периоде.

Риск ВТЭ при использовании КОК в зависимости от дозы эстрогена и типа прогестина

Риск ВТЭ на фоне приема КОК находится в прямой зависимости от дозы эстрогена и типа прогестина и таким образом различается у разных препаратов КОК.

Этинилэстрадиол и прогестины оказывают совершенно разное влияние на гемостаз. Прием этинилэстрадиола сопровождается активацией системы гемостаза: повышается уровень прокоагулянтов, снижается содержание антикоагулянтных факторов, особенно протеина S. В отличие от эстрогенов использование прогестинов приводит к повышению концентрации протеина S и фибринолитической активности крови (табл. 2).

Гормональные контрацептивы, содержащие этинилэстрадиол и левоноргестрел или норэтистерон, относятся к КОК второго

Таблица 1. Риск венозных тромбозов при различных видах тромбофилии в общей популяции и на фоне приема КОК (van Vlijmen E.F.W., 2011)

Вид тромбофилии	Относительный риск тромбоза глубоких вен в общей популяции	Относительный риск тромбоза глубоких вен при приеме КОК
Мутация гена V фактора (Leiden), гетерозиготы	5	16
Мутация гена V фактора (Leiden), гомозиготы	10	Намного выше, чем у гетерозигот. Недостаточно исследований
Мутация гена протромбина G20210A, гетерозиготы	3	6
Мутация гена протромбина G20210A, гомозиготы	Нет данных	Намного выше, чем у гетерозигот. Недостаточно исследований
Сочетание мутации гена протромбина G20210A, гетерозиготы и мутации гена V фактора (Leiden), гетерозиготы	4-15	8-17
Врожденный дефицит протеина S	5-11	5
Врожденный дефицит протеина C	3-15	6-24
Врожденный дефицит антитромбина	4-50 в зависимости от типа патологии (риск выше при типе I)	13
Повышение уровня фактора VIII	5-8	9-13
Антифосфолипидные антитела (волчаночный антикоагулянт, антитела к кардиолипинам, антитела к β_2 -гликопротеину I)	2-16 в зависимости от титра антител и их сочетания	Нет данных
Гипергомоцистеинемия	Риск возрастает в 1,3 раза при каждом повышении уровня гомоцистеина более 5 мкмоль/л	Нет данных
Уровень липопротеина (а) > 30 мг/дл	1,8	Нет данных
Полиморфизм гена метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR)	Не повышается	

Таблица 2. Влияние КОК и чисто прогестиновых контрацептивов (ЧПК) на показатели обмена и гемостаза

Показатель	КОК	ЧПК
Протеин S	↓	↑
Протромбина фрагмент 1, 2	↑	↓
Фактор VIII	↑	↓
Тканевой активатор плазминогена	↓	↑
Резистентность фактора Leiden к активированному протеину C	↓	-
Холестерин липопротеинов высокой плотности	↓	-
Холестерин липопротеинов низкой плотности	↑	-
Артериальное давление	↑	-

поколения; гестоден или дезогестрел – третьего; дроспиренон – четвертого. КОК, в состав которых в качестве гестагенного компонента входят ципротерона ацетат, хлормадинона ацетат или диеногест, называют антиандрогенными (табл. 3).

Применение КОК, содержащих левоноргестрел, связано с почти четырехкратным повышением риска ВТЭ (отношение шансов [ОШ] 3-6) по сравнению с таковым у женщин, не использующих гормональную контрацепцию. В то же время риск ВТЭ возрастает в 5,6 раза при приеме гестодена, в 6,3 – дроспиренона, в 6,8 – ципротерона ацетата, в 7,3 раза – дезогестрела (van Hylckama Vlieg A. et al., 2009). Таким образом, антиандрогенные КОК обладают самым высоким риском ВТЭ из всех препаратов данной группы.

Результаты перекрестного исследования показали, что фибринолитическая активность у женщин, принимающих КОК, снижена. При этом более выраженное снижение наблюдалось при приеме дезогестрелсодержащих КОК по сравнению с левоноргестрелсодержащими (Junge W. et al., 2011). Отмечено, что у лиц, использующих КОК с дезогестрелом, повышение активности некоторых факторов свертывания крови было более выраженным в сравнении с пациентками, принимающими левоноргестрелсодержащие КОК.



Таблица 3. Классификация гормональных контрацептивов

Контрацептив	Эстрогенный компонент	Прогестаген
КОК 2-го поколения	Этинилэстрадиол 20-35 мкг	Левоноргестрел или норэтистерон
КОК 3-го поколения	Этинилэстрадиол 20-35 мкг	Дезогестрел или гестоден
КОК 4-го поколения	Этинилэстрадиол 20-35 мкг	Дроспиренон
КОК с антиандрогенным эффектом	Этинилэстрадиол 30-50 мкг	Ципротерона ацетат, хлормадинона ацетат
Новые КОК	Эстрадиола валерат 1-3 мг	Диеногест
Вагинальное кольцо	Этинилэстрадиол 15 мкг/сут	Этоногестрел
Пластырь	Этинилэстрадиол 20 мкг/сут	Норэлгестромин
Мини-пили	Отсутствует	Левоноргестрел
Ингибитор овуляции без эстрогена	Отсутствует	Дезогестрел
Внутриматочная система	Отсутствует	Левоноргестрел
Посткоитальная контрацепция	Отсутствует	Левоноргестрел
Импланты с этоногестрелом	Отсутствует	Этоногестрел
Инъекционная форма медроксипрогестерона ацетата	Отсутствует	Медроксипрогестерона ацетат

Недавно были разработаны два новых КОК, не содержащих этинилэстрадиола. В состав одного из них вместо этинилэстрадиола входят эстрадиола валерат и диеногест. В ходе исследования было отмечено менее выраженное активирующее влияние данного препарата на процессы гемостаза (D-димер и протромбиновый фрагмент) и минимальное воздействие на метаболизм (уровень холестерина липопротеинов высокой плотности) по сравнению с КОК, содержащими этинилэстрадиол и левоноргестрел (Klipping C., 2011; Junge W. et al., 2011).

В состав второго КОК вместо этинилэстрадиола входит эстрадиол. Последний используется в составе заместительной гормональной терапии в течение многих лет и известен как эстроген с гораздо более низким риском развития ВТЭ, чем этинилэстрадиол. Новый КОК содержит эстрадиол в комбинации с номегестролом. Это сочетание оказывает меньшее влияние на гемостаз, так же как и на липидный и углеводный обмен, по сравнению с КОК с этинилэстрадиолом и левоноргестрелом. Пока остается неизвестным, сопровождаются ли эти изменения типа эстрогена значимым снижением риска тромбоза.

Трансдермальные/трансвагинальные контрацептивы

Трансдермальный контрацептивный пластырь и вагинальное противозачаточное кольцо содержат этинилэстрадиол и прогестаген. Существует ряд доказательств, свидетельствующих о том, что риск развития ВТЭ при применении этинилэстрадиола не зависит от способа его введения в организм. Даже трансвагинальное и трансдермальное использование этинилэстрадиола приводит к активации системы гемостаза и ассоциируется с риском тромбоза, аналогичным таковому при приеме КОК. Оба эти метода контрацепции

противопоказаны пациенткам с ВТЭ или тромбофилиями в анамнезе.

Риск развития ВТЭ при использовании чисто прогестиновых контрацептивов

Не существует никаких доказательств относительно активации систем гомеостаза при приеме ЧПК (табл. 2). Было проведено несколько крупных исследований, для того чтобы точно оценить риск развития ВТЭ, связанный с использованием гестагенных контрацептивов. В клиническом исследовании случай-контроль, проводимом экспертами ВОЗ в странах Африки, Азии, Европы и Латинской Америки, определяли риск сердечно-сосудистых заболеваний при применении оральных и инъекционных ЧПК. В общей сложности в исследование вошли 1137 пациенток с ВТЭ и 9997 женщин контрольной группы. Участницы обеих групп были сопоставимы по возрасту, индексу массы тела и количеству детей. Пациентки с развившейся ВТЭ также имели склонность к наличию других кардиоваскулярных факторов риска (артериальная гипертензия, сахарный диабет, ревматическая болезнь сердца) или были курильщиками. Существенного повышения риска развития ВТЭ при использовании любого ЧПК не отмечено.

ОШ касательно развития ВТЭ составило 1,74 у лиц, принимающих пероральные прогестиновые контрацептивы, (95% доверительный интервал [ДИ]: 0,76-3,99) и 2,19 (95% ДИ: 0,66-7,26) – у женщин, использующих инъекционные формы ЧПК. Несмотря на небольшое количество участниц, результаты исследования свидетельствуют о том, что применение ЧПК как перорально, так и в инъекциях сопровождается невысоким риском развития ВТЭ или отсутствием такового (World Health Organization, 1998; Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, 2004).



Согласно результатам другого исследования, инъекции депо медроксипрогестерона ацетата (ДМПА) ассоциировались с повышением риска ВТЭ в 3,6 раза (95% ДИ: 1,8-7,1) по сравнению с таковым у женщин, не использующих гормональные контрацептивы (van Hylckama Vlieg J.E., 2010). На сегодняшний день существует новая инъекционная форма ДМПА для подкожного применения, в которой содержатся две трети дозы для внутримышечного введения. До сих пор не ясно, сопровождается ли использование ДМПА в более низкой дозе снижением риска ВТЭ. Кроме того, нет данных относительно риска ВТЭ при применении норэтистерона энантата, другого инъекционного ЧПК.

В постмаркетинговом исследовании, проведенном в развивающихся странах, оценивали безопасность использования левоноргестрел-содержащих имплантов (Meirik O., 2001). Оно включало 7977 женщин, более 95% из которых находились под наблюдением в течение 5 лет. За это время был отмечен только один случай развития ВТЭ, повышения смертности не выявлено. На сегодняшний день нет данных относительно риска развития ВТЭ при применении импланта, содержащего этоноргестрел. Доказательства, полученные ранее в результате исследования случай-контроль, подтверждают отсутствие повышенного риска возникновения ВТЭ на фоне приема ЧПК (скорректированный относительный риск 1,3; 95% ДИ: 0,3-6,8) (Vasilakis C., 1999).

Согласно мнению van Hylckama Vlieg J.E. (2010), применение левоноргестрелвысвобожда-

ющей внутриматочной системы, скорее всего, не сопровождается повышенным риском развития ВТЭ.

Хотя применение КОК с дезогестрелом ассоциировалось с повышенным риском ВТЭ по сравнению с КОК, содержащими левоноргестрел или норэтистерон, при приеме таблетированных ЧПК с дезогестрелом не отмечено его возрастания. Тем не менее такие данные ограничены. В рандомизированном контролируемом двойном слепом исследовании, в котором оценивали применение в качестве контрацепции ЧПК с дезогестрелом и левоноргестрелом *per os*, не выявлено никаких клинически значимых изменений параметров гемостаза (Winkler U.H. et al., 1998).

Прием лекарственных средств, предназначенных для экстренной контрацепции (левоноргестрел в дозе 0,75 мг или улипристала ацетат в дозе 30 мг), не связан с повышением риска ВТЭ. Следовательно, эти препараты могут быть использованы у лиц с тромбофилией.

Назначение высоких доз прогестинов с лечебной целью

Применение прогестагенов в высоких дозах для лечения меноррагии ассоциировалось с повышением риска ВТЭ (скорректированный относительный риск 5,3; 95% ДИ: 1,5-18,7). Повторный анализ данных исследования World Health Organization Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception (2004) также показал возрастание риска ВТЭ при использовании прогестинов с лечебной целью (ОШ 5,92; 95% ДИ: 1,16-30,1).

Таблица 4. Медицинские критерии приемлемости использования контрацептивов* (ВОЗ, 2008)

Состояние	КОК, вагинальное кольцо, пластырь	ЧПК	ДМПА, норэтистерона энантат в инъекциях	Левоноргестрел-, этоноргестрел-содержащие импланты	Левоноргестрел-высвобождающая внутриматочная система
Тромбоз глубоких вен/тромбоз эмболия легких в анамнезе	4	2	2	2	2
Постоянный прием антикоагулянтов по поводу тромбоза глубоких вен/тромбоз эмболии легких в анамнезе	4	2	2	2	2
Семейный анамнез (родственники первой линии родства) отягощен наличием тромбоза глубоких вен/тромбоз эмболией легких	2	2	1	1	1

* Класс 1 – нет ограничений для использования метода контрацепции.

Класс 2 – преимущества использования метода в целом преобладают над теоретическим и практическим риском.

Класс 3 – теоретический или практический риск в целом преобладает над преимуществами использования метода.

Класс 4 – недопустимый риск для здоровья: использование данного метода не разрешено.



Риск развития ВТЭ во время беременности и в послеродовом периоде

Риск развития ВТЭ во время беременности и в послеродовом периоде значительно выше, чем при применении любых КОК. Общий риск ВТЭ у женщин, не страдающих тромбофилией, составил 0,73 (ДИ: 0,30-1,51); у лиц, имеющих одиночный или комбинированный генетический дефект, – соответственно 1,97 (ДИ: 0,94-3,63) и 7,65 (ДИ: 3,08-15,76) на 100 человеко-лет. Самый высокий риск ВТЭ определяется в послеродовом периоде, когда отношение рисков для этой патологии составляет 16,0 (ДИ: 8,0-32,2) на 100 человеко-лет. Абсолютный риск развития ВТЭ во время беременности/в послеродовом периоде у женщин, не склонных к тромбофилии, все же более высокий, чем у пациенток, использующих КОК.

Таким образом, прием различных по составу КОК сопровождается разной степенью риска развития ВТЭ. КОК с левоноргестрелом или норэтистероном рекомендованы в качестве контрацептивов первого выбора, как указано в соответствующих руководствах Голландии, Бельгии, Дании, Норвегии и Великобритании.

Учитывая все вышесказанное, на сегодняшний день пациенткам с тромбофилиями можно использовать следующие гормональные контрацептивы (табл. 4): ЧПК, медьсодержащую внутриматочную спираль или систему с левоноргестрелом, импланты с этоноргестрелом, средства для экстренной контрацепции, инъекции ДМПА в низких дозах.

Обзор подготовила Мария Арефьева

По материалам Н. Rott. Thrombotic risks of oral contraceptives // Curr Opin Obstet Gynecol 2012, 24: 235-240



ДАЙДЖЕСТ

Ученые разработали вакцину, способную избавить от рака яичников

Американские ученые разработали экспериментальную вакцину против рака яичников, которая вызывает противоопухолевый иммунный ответ. Вакцина, изготовленная с использованием клеток из собственной опухоли пациентки, оказала положительный эффект у 61% женщин с раком яичников III или IV стадии. Сначала исследователи выделили иммунные клетки из крови пациенток, затем создали индивидуальную вакцину для каждой больной. В результате у 19 женщин из 31 наблюдался клинический эффект. После лечения вакциной развивался противоопухолевый иммунный ответ. У восьми из 19 пациенток, находящихся на поддерживающей терапии, к концу исследования не наблюдалось явных признаков заболевания. У одной женщины не зафиксировано следов рака в течение 42 мес.

Как отметила ведущий автор исследования Лана Кадалафт (Lana Kandalaft), сама по себе вакцинация давала клинический эффект, равный 61%; при ее сочетании с поддерживающим лечением этот показатель составлял приблизительно 75%. Оба вида терапии сопровождались приемом бевацизумаба – препарата, который контролирует рост кровеносных сосудов. По словам Л. Кадалафт, исследователи предлагают пациенткам с раком яичников терапию с незначительными побочными эффектами и хорошим качеством жизни. Авторы будут продолжать работать над улучшением технологической платформы для создания вакцины и дальнейшего повышения ее эффективности.

По материалам: www.medpharmconnect.com

Смертность от рака шейки матки в ЕС снизилась на треть

По данным Европейского бюро ВОЗ, за последние 30 лет смертность от рака шейки матки в Европе снизилась на треть. Так, у женщин старше 65 лет этот показатель составляет 48%. Среди причин такой положительной динамики эксперты ВОЗ отмечают широкое распространение ранней диагностики данной патологии и успехи в ее лечении. Одним из путей снижения заболеваемости этим видом рака является вакцинация. Дело в том, что одна из главных причин данного заболевания – заражение вирусом папилломы человека, который передается через кожу, а также половым путем. В течение жизни этим вирусом заражаются три четверти сексуально активных женщин. По данным ВОЗ, вакцина предоставляет практически стопроцентную защиту от вируса папилломы человека. На сегодня она доступна в 21 стране Европейского региона. ВОЗ оказывает помощь тем государствам, которые решили внедрить у себя программы вакцинации, и регулярно проводит оценку их безопасности.

ВОЗ обращается к странам с призывом внедрять среди населения организованный скрининг на рак шейки матки, что может предупредить 80% случаев заболевания. В октябре 2011 г. более 100 экспертов и разработчиков программы из 42 стран и семи партнерских организаций собрались в Стамбуле (Турция), чтобы обсудить вопросы профилактики рака шейки матки в Европейском регионе. Участники совещания признали, что важна как вакцинация, так и скрининг: одно не исключает другое, и системы здравоохранения должны предоставлять обе эти услуги.

По материалам: www.remedium.ru

ГОЛОВНА ПОДІЯ РОКУ ДЛЯ ФАХІВЦІВ ГАЛУЗИ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я

IMF V МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ ФОРУМ

ІННОВАЦІЇ В МЕДИЦИНІ – ЗДОРОВ'Я НАЦІЇ

15–17 квітня 2014 року

КИЇВ ЕКСПО ПЛАЗА ufi
Київ, вул. Салютна, 2-6 (ст. метро «Нивки») ufi

За підтримки:

- Кабінету Міністрів України
- Комітету Верховної Ради України з питань охорони здоров'я
- Міністерства охорони здоров'я України
- Державної служби України з лікарських засобів

Партнери:



Організатори:

Національна академія медичних наук України



Співорганізатори:



Генеральний партнер: TOSHIBA
Leading Innovation >>

Офіційний партнер: Mercedes-Benz

Соціальний партнер: Україна Глобал



III МІЖНАРОДНИЙ
МЕДИЧНИЙ КОНГРЕС

ПІДВИЩЕННЯ КВАЛІФІКАЦІЇ,
НАУКОВО-ПРАКТИЧНІ ПРОГРАМИ

ШКОЛИ ТА МАЙСТЕР-КЛАСИ НА
ДІЮЧОМУ ОБЛАДНАННІ

ІННОВАЦІЇ ТА ТЕХНОЛОГІЇ

МІЖНАРОДНА УЧАСТЬ

УВЕСЬ СПЕКТР ОБЛАДНАННЯ,
ТЕХНІКИ, ІНСТРУМЕНТАРІЮ ДЛЯ
МЕДИЦИНИ

НОВИНКИ ФАРМАЦЕВТИЧНИХ
ПРЕПАРАТІВ

СТАНЬ ЧАСТИНОЮ МАСШТАБНОЇ МІЖНАРОДНОЇ ПОДІЇ!

З питань участі у Форумі:

+380 (44) 526-93-09

@ med@lmt.kiev.ua

З питань участі в науково-діловій програмі:

+380 (44) 526-92-89

@ marketing@lmt.kiev.ua

www.medforum.in.ua