

ОТ ДАННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ К КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ: ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ ТРОМБОТИЧЕСКИХ РИСКОВ ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ ОРАЛЬНЫХ И НЕОРАЛЬНЫХ КОМБИНИРОВАННЫХ ГОРМОНАЛЬНЫХ КОНТРАЦЕПТИВОВ

Т.Ф. ТАТАРЧУК

д. мед. н., профессор,
член-корр. НАМН Украины,
заместитель директора
по научной работе,
заведующая отделением
эндокринной гинекологии
Института педиатрии,
акушерства и гинекологии
НАМН Украины

Т.Н. ТУТЧЕНКО

к. мед. н., научный сотрудник
отделения эндокринной
гинекологии Института
педиатрии, акушерства
и гинекологии
НАМН Украины

Н.В. ЯРОЦКАЯ

младший научный
сотрудник отделения
эндокринной гинекологии
Института педиатрии,
акушерства и гинекологии
НАМН Украины

ВСТУПЛЕНИЕ

Служба планирования семьи (ПС) обеспечивает отдельным индивидам и супружеским парам возможность: предупреждение нежелательной беременности, рождение желанных детей, регуляция перерывов между беременностями, выбор периода времени рождения ребенка в зависимости от возраста родителей и другие факторы, контроль количества детей в семье. Основным путем достижения этих целей является применение различных методов контрацепции.

Комбинированные гормональные препараты приобрели статус наиболее популярного метода обратимой контрацепции благодаря высокой эффективности, разнообразию форм (пероральные, трансдермальные, импланты, вагинальные) и режимов использования, а также большому числу непротивопоказательных преимуществ (длительный протективный эффект от рака эндометрия и яичников, уменьшение менструальной кровопотери, болей и др.) [1]. С момента внедрения в медицинскую практику в 1960 году первого комбинированного гормонального контрацептива (КГК) продолжается постоянное совершенствование данной группы препаратов в поиске оптимального соотношения эффективности и без-

опасности. Благодаря этому гормональные контрацептивы являются одной из наиболее всесторонне изученных групп медикаментозных средств, их побочные эффекты предсказуемы и доступны точному прогнозированию, на основании чего разработаны четкие критерии возможности их применения и противопоказаний к таковому для различных групп населения.

Четкая регламентация применения всех контрацептивных средств, в том числе эстроген-гестагенных, представлена в виде постоянно обновляющихся в соответствии с новыми данными критериев приемлемости ВООЗ, лежащими в основе локальных нормативных документов по вопросам планирования семьи во всем мире [2]. При условии строгого соблюдения критериев приемлемости ВООЗ комбинированные гормональные препараты являются высокоэффективным и безопасным средством контрацепции. Правильное консультирование женщин позволяет предупреждать и эффективно решать вопросы большинства ожидаемых побочных эффектов КГК (кровомазания, головные боли и т. п.).

Несмотря на значительную эволюцию КГК, вопрос связи с ними повышенного риска тромбозов остается актуальным ввиду

серьезности этого состояния. И хотя даже при 2–3-разовом повышении относительного риска, абсолютный риск тромбоэмболий, обусловленных приемом КГК, является крайне низким (1–3 случая на 10 000 женщин-лет), эта проблема продолжает быть в фокусе внимания практикующих врачей, организаторов здравоохранения, пациентов и является предметом многочисленных исследований.

ПРИЧИНЫ И ФАКТОРЫ РИСКА ВЕНОЗНОЙ ТРОМБОЭМБОЛИИ (ВТЭ)

Венозная тромбоэмболия (ВТЭ) – мультифакторное заболевание, средняя частота которого составляет 50 случаев на 100 000 в год для людей в возрасте 25 лет и 120 случаев на 100 000 в год для людей в 50 лет. Основное осложнение ВТЭ – эмболия легочной артерии, приводящая к летальному исходу в 1–2% случаев [3].

Причины повышенного риска тромбоэмболических явлений у женщин репродуктивного возраста на фоне приема КГК не до конца ясны. Изначально гиперкоагуляцию на фоне КГК приписывали исключительно эстрогенному компоненту, позднее исследования показали ее связь и с прогестогенной составляющей [1, 4, 5]. Вероятно, это обусловлено тем, что многие метаболические эффекты эстрогенов и прогестогенов противонаправлены и взаимно влияют на биотрансформацию друг друга. Есть данные о том, что синтетические эстрогены после их первичного прохождения через печень повышают синтез большинства прокоагулянтных факторов, в то время как уровень антитромбина III снижается, повышается фибринолитическая активность крови, возрастает тенденция к агрегации тромбоцитов [4, 5]. Однако такие эффекты у женщин репродуктивного возраста были установлены для достаточно высоких доз синтетических эстрогенов, которые не применяются в современных контрацептивах уже несколько десятилетий.

Вероятно, дело в том, что различные реакции организма на протяжении применения КГК связаны не только с дозами половых стероидов, но и с генетически детерминированными особенностями их метаболизма, а также приобретенной и врожденной (истинные тромбофилии) склонностью организма к развитию тромботических явлений [4, 5, 6].

Так, в одном из недавно опубликованных исследований была продемонстрирована связь наличия измененного варианта гена UGT2B7 с повышенной частотой тромбозов на фоне приема комбинированных оральных контрацептивов (КОК). Фермент, кодируемый геном UGT2B7, играет важную роль в конъюгации и последующей элиминации различных

ксенобиотиков и биотрансформации эстрогенов [4]. Скорее всего, это не единственный фактор измененного метаболизма половых стероидов, оказывающий косвенное влияние на коагуляцию, в связи с чем данное направление научных поисков является перспективным, обещая в будущем возможность еще более индивидуализированного подхода к выбору метода контрацепции с позиций безопасности. В этой связи перспективным является применение неоральных форм комбинированных гормональных контрацептивов, компоненты которых не требуют первичного прохождения через печень.

На сегодня выделен ряд состояний, характеризующихся изменениями в системе коагуляции, предрасполагающих к развитию тромбозов, – тромбофилий. Как правило, тромбофилия – это комбинированное состояние, возникающее вследствие действия нескольких патогенетических факторов. К наследственным тромбофилиям относятся дефицит антитромбина, протеинов С и S, лейденская мутация (фактора V), протромбин G20210A [5, 6]. К тромбофилиям смешанной этиологии относятся гипергомоцистеинемия, повышенный уровень факторов VIII, IX, XI, дисфибриногенемия, резистентность APC (при отсутствии лейденской мутации) [5, 6]. Учитывая высокую стоимость лабораторных генетических исследований, они не применяются в качестве скрининга перед назначением гормональной контрацепции. Указанием на наличие скрытой тромбофилии могут являться такие данные личного и семейного анамнеза, как тромботические эпизоды в молодом и юношеском возрасте, тромботические осложнения после травм/операций, рецидивирующие венозные тромбозы до 30 лет. Таким образом, тщательное изучение анамнестических данных, указывающих на тромбофилию, позволяет существенно снизить частоту тромботических осложнений, однако не избежать их полностью [5].

Кроме того, доказано, что некоторые соматические заболевания, а также транзиторные состояния сопровождаются изменениями в сложном процессе свертывающе-противосвертывающей системы крови, что стало причиной рассмотрения их как универсальных факторов риска тромбоэмболических событий и включения в ряд противопоказаний для приема КГК. Зачастую встречающееся сочетание таких факторов может значительно увеличивать риск тромбозов и их тяжесть. Так, указания на тромбофлебиты поверхностных вен свидетельствуют о склонности к заболеваниям вен и служат противопоказанием к применению КГК. Наличие неосложненного варикозного расширения вен не является противопоказанием к применению КГК с со-



Согласно результатам клинических исследований, на фоне использования вагинального кольца, по сравнению с КОК, отсутствует повышенный риск тромбоэмболий

Категория	С учетом клинических данных	При недостатке клинических данных
1	Состояние, при котором нет ограничений к применению того или иного метода контрацепции Метод можно использовать при любых обстоятельствах	ДА Метод можно использовать
2	Состояние, при котором преимущества метода в целом превосходят теоретически обоснованный или доказанный риск В большинстве случаев метод можно использовать	
3	Состояние, при котором теоретический или доказанный риск в целом превосходит преимущества метода Как правило, метод не рекомендуют, если существуют более приемлемые и доступные способы контрацепции	НЕТ Метод не следует использовать
4	Состояние, которое представляет неприемлемо высокий риск для здоровья при использовании данного метода контрацепции Метод не рекомендуется к применению	

ТАБЛИЦА 1.
КАТЕГОРИИ
ПРИЕМЛЕМОСТИ
МЕТОДОВ
КОНТРАЦЕПЦИИ ВОЗ

держанием менее 35 мкг этинилэстрадиола, однако они могут являться фактором риска тромбоза при ожирении или малоподвижном образе жизни женщины [2].

Доказанные факторы риска и их комбинации, которые в сочетании с приемом КГК создают опасность развития тромбоэмболических явлений, в документе «Медицинские критерии приемлемости методов контрацепции» представлены в категориях «3» и «4» для различных разновидностей препаратов и групп населения (табл. 1) [1, 2, 7].

Таким образом, согласно «Медицинским критериям приемлемости методов контрацепции», ввиду высокого риска развития тромботических осложнений эстрогенсодержащие КГК не следует назначать женщинам с:

- артериальным или венозным тромбозом в анамнезе;
- мигренями с аурой;
- ишемической болезнью сердца;
- гипертонической болезнью (сист. АД \geq 160 мм рт. ст., диаст. АД \geq 100 мм рт. ст.);
- церебральной ишемией, особенно локальной (перенесенные инсульты и преходящие нарушения мозгового кровообращения);
- наследственной тромбофилией, семейной гиперлипидемией, ожирением;
- заболеваниями печени (до нормализации функции);
- сахарным диабетом (с явлениями ретинопатии или нарушением функции почек);
- заболеваниями, развившимися или осложнившимися в период предыдущей беременности (герпес, гемолитикоуремический синдром, хорез, отосклероз);
- установленным или подозреваемым раком молочных желез или эстрогензависимыми новообразованиями;
- в первые шесть месяцев после родов;
- при курении более 15 сигарет в день в возрасте старше 35 лет;
- при планируемых хирургических операциях с длительной иммобилизацией.

По данным различных авторов, относительный риск несут в себе следующие заболевания и состояния:

- пороки сердца, особенно с легочной гипертензией или риском тромбоза;
- ожирение;
- курение, мигренеподобные головные боли;
- сахарный диабет (даже в компенсированной форме);
- инсулинорезистентность, метаболический синдром;
- лейомиома матки больших размеров;
- трофобластическая болезнь;
- хронические системные заболевания (болезнь Крона, синдром мальабсорбции, хронические заболевания почек);
- серповидно-клеточная анемия;
- предполагаемое хирургическое вмешательство;
- длительная иммобилизация и трансатлантические перелеты.

Комбинация двух и более факторов риска должна рассматриваться как абсолютное противопоказание к назначению КГК [2, 5, 7].

ЧТО ГОВОРЯТ ИССЛЕДОВАНИЯ О РИСКЕ ВТЭ НА ФОНЕ ПРИЕМА КОМБИНИРОВАННЫХ ГОРМОНАЛЬНЫХ КОНТРАЦЕПТИВОВ?

История изучения тромботических осложнений КГК начинается с 1961 г., когда были опубликованы первые сообщения о тромбоэмболиях у женщин, применяющих КОК [8, 9]. В то время доза эстрогенного компонента рассматривалась как основная и единственная причина развития тромбозов, что стимулировало создание все более и более низкодозированных препаратов в последующие десятилетия. В поиске дополнительных не-контрацептивных преимуществ и улучшения переносимости были созданы новые поколения низкодозированных препаратов с различными прогестогенными компонентами.

Дальнейшие наблюдения показали, что риск тромботических осложнений зависит не только от эстрогенного компонента КОК, но и от прогестогенной составляющей препарата. На сегодняшний день известно, что препараты третьего поколения в большей степени повышают риски артериальных тромботических осложнений по сравнению с артериальными.

Вопросу рисков тромбоэмболии на фоне применения различных поколений и форм гормональных контрацептивов в последние десятилетия было посвящено множество эпидемиологических исследований. Основной методологической сложностью исследования связи КГК с тромбоемболическими событиями является низкая частота этой патологии среди женщин репродуктивного возраста (1–3 случая на 10 000 женщинолет), что требует включения в исследование большого количества участниц для получения статистически значимых результатов. Этот же факт делает сложным проведение проспективных контролируемых исследований [10].

Для более полного представления о современном состоянии вопроса рассмотрим результаты систематического обзора и мета-анализа A. Baratloo и соавторов, опубликованного в январе 2014 года в журнале *Emergency* [11].

Весь массив публикаций по данному вопросу с 2000 по 2012 годы был проанализирован двумя независимыми экспертами. Учитывая гетерогенность рассмотренных исследований, данные представлены в виде обобщенных соотношений шансов. Авторами было проанализировано 17 исследований типа случай-контроль и три когортных исследования. Результаты работы были представлены в следующих категориях.

Влияние КОК на частоту ВТЭ без учета поколений препаратов

Систематический обзор 19 исследований показал, что, по сравнению с женщинами, не использующими КГК, относительный риск ВТЭ у женщин, использующих их, составил от 1,32 до 8,45. Отсутствие повышенного относительного риска репортировалось лишь в одном исследовании. По данным мета-анализа, риск ВТЭ на фоне КОК был в 3 раза выше по сравнению с таковым при отсутствии приема КОК (ОР = 3,13; 95% ДИ: 2,61–3,65).

Влияние на частоту ВТЭ КОК первого поколения (норэтиндроновый прогестоген).

Все 5 исследований (4 случай-контроль и одно когортное) показали значительное повышение относительного риска ВТЭ – 1,57–8,1. По данным мета-анализа, риск ВТЭ на фоне КОК был в 3,5 раза выше по сравнению с таковым при отсутствии приема КОК (ОР = 3,48; 95% ДИ: 2,01–4,94).

Влияние на частоту ВТЭ КОК второго поколения (менее 50 мкг ЭЭ и норэтиндрон- или левоноргестрелоподобные прогестогены).

Восемь исследований (6 случай-контроль и 2 когортных) показали увеличение вероятности тромбозов: ОР = 3,08; 95% ДИ: 2,43–3,74).

Влияние на частоту ВТЭ КОК третьего поколения (содержащие гестоден, дезогестрел, норгестимат, диеногест и низкие дозы ЭЭ).

Причиной создания препаратов третьего поколения явилось желание снизить андрогензависимые побочные эффекты прогестагенов, оказывающих отрицательное воздействие на метаболизм инсулина, глюкозы, липидов и приводящих к повышенному риску развития сердечно-сосудистых заболеваний [1]. Однако, вопреки ожиданиям, результаты большинства исследований показали не меньшую, а большую частоту ВТЭ, ассоциированную с приемом этих препаратов. Семь исследований (включали 2 536 993 женщины, которые использовали КОК, и 10 703 127 не использовавших) были посвящены исключительно оценке препаратов третьего поколения в свете влияния на риск ВТЭ. Из них 5 были по типу случай-контроль и 2 когортных. В исследованиях случай-контроль ОР составил 4,74 (95% ДИ: 3,42–6,08), в когортных – 4,0–4,47. Обобщенный ОР – 4,35 (95% ДИ: 3,69–5,01).

Возможно, повышенная частота тромбозов на фоне приема низкодозированных КОК третьего поколения связана не столько со свойствами препаратов, сколько с тем, что они, ввиду низких доз эстрогенов и метаболически нейтральных прогестагенов, назначались пациенткам, имеющим упомянутые выше в этой статье сочетания факторов риска.

Кроме того, необходимо отметить следующие важные закономерности, наблюдавшиеся в большинстве исследований:

- ❖ несмотря на то, что повышение относительного риска (ОР) тромбозов на фоне КОК выглядит значительным, абсолютный риск остается малым и составляет 1–3 случая на 10 000 женщинолет;
- ❖ риск ВТЭ наиболее высок в течение первых 6–12 месяцев от начала использования КОК и снижается по мере увеличения длительности их применения;
- ❖ частота ВТЭ выше при использовании КОК женщинами в возрасте 40–49 лет по сравнению с более молодыми женщинами.

Особое внимание медицинской общности в последние годы привлечено к сообщениям о наиболее повышенном риске ВТЭ на фоне приема препаратов, содержащих дроспиренон и ципротерона ацетат. По данным различных наблюдательных исследований, риск ВТЭ при приеме этих препаратов был в среднем в 2 раза больше по сравнению с таковым у женщин, принимавших препара-



Риск ВТЭ на фоне КГК уменьшается с увеличением длительности использования, максимальный риск наблюдается в течение первых 6–12 месяцев приема

ты с левоноргестрелом (12–16). В частности, по данным исследования Danish cohort study (2001–09), в котором у 8 010 290 женщин наблюдения было зарегистрировано 4 246 первичных тромбоэмболических событий, из которых 2 847 (67%) были подтверждены. По сравнению с отсутствием гормональной контрацепции, на фоне КОК, содержащих 30–40 мкг этинилэстрадиола и с левоноргестрелом, риск ВТЭ был повышен в 2,9 раза (95% ДИ: 2,2–3,8), с дезогестрелом – в 6,6 раза (95% ДИ: 5,6–7,8), с гестоденом – в 6,2 раза (95% ДИ: 5,6–7,0), с дроспиреноном – в 6,4 раза (95% ДИ: 5,4–7,5) [17].

В то же время, по данным проспективных когортных исследований, по требованию European Medicine Agency (EMA) и Food and Drug Administration (FDA), такие результаты не были подтверждены [18, 19].

Существует мнение, что наблюдаемая повышенная частота тромбозов на фоне приема низкодозированных комбинированных гормональных контрацептивов третьего и четвертого поколений связана не непосредственно со свойствами препаратов, а с тем, что они, ввиду низких доз эстрогенов и метаболически нейтральных прогестогенов, а также в погоне за непротивопоказательными эффектами (уменьшение акне, гирсутизма) назначались пациенткам, имеющим упомянутые выше в этой статье сочетания факторов риска (ожирение, повышенное артериальное давление). Кроме того, хорошая информированность о потенциальных сердечно-сосудистых рисках вследствие приема КГК может отражаться в росте количества диагностических процедур и, как следствие, большем количестве диагностированных случаев ВТЭ.

ЧТО ГОВОРЯТ ИССЛЕДОВАНИЯ О РИСКЕ ВТЭ ПРИ ПРИЕМЕ НЕОРАЛЬНЫХ (ВАГИНАЛЬНОЕ КОЛЬЦО, ПЛАСТЫРЬ) КОМБИНИРОВАННЫХ КОНТРАЦЕПТИВОВ?

Проблема тромбоэмболий на фоне приема неоральных комбинированных гормональных контрацептивов (НОКГК) изучалась менее экстенсивно, чем в случае с КОК. В систематическом обзоре F. Martínez и соавторов, опубликованном в European Journal Contraception Reproductive Health Care в феврале 2012 года, было установлено, что риски тромбоэмболий на фоне приема контрацептивных препаратов, содержащих норгестимат и норелгестромин, не отличались для оральных и неоральных форм [20]. Результаты исследования так называемой Дацкой когорты заставили специалистов обратить более пристальное внимание на профиль безопасности неоральных форм КГК. Это исследование было основано на анализе регистра рецептов в Дании за период с 2001 по 2010 годы. За 9 429 128 женщинолет наблюдения было зарегистрировано 3 434 подтвержденных случая ВТЭ. Результаты анализа показали, что с учетом возрастного фактора у женщин, использовавших гормональный пластырь, относительный риск ВТЭ составлял 7,9 (95% ДИ: 3,5–17,7), а вагинальное кольцо – 6,5 (95% ДИ: 4,7–8,9) по сравнению с женщинами, не использовавшими гормональную контрацепцию. По сравнению же с пользователями КОК с левоноргестрелом риск ВТЭ при применении пластыря был повышен в 2,3 раза (95% ДИ: 1,0–5,2), а вагинального кольца – в 1,9 раза (95% ДИ: 1,3–2,7) [17].

Вероятно, что, как и в случае с КОК третьего и четвертого поколений, повышенный риск тромбоэмболий на фоне неоральных НОКГК в этом исследовании был связан с тем, что их назначали именно пациенткам с повышенными рисками тромбоза, рассчитывая на их гипотетически более благоприятный в плане сердечно-сосудистых осложнений профиль.

В свете резонансных результатов Дацкой когорты (O. Lidegaard, 2012) особый интерес представляет исследование J. Dinger и соавт., 2013 (Трансатлантическое исследование кардиоваскулярной безопасности гормонального контрацептива Новаринг), целью которого было сравнение сердечно-сосудистых рисков при краткосрочном и долгосрочном применении вагинального кольца с этоноргестрелом (120 мкг) и этинилэстрадиолом (15 мкг) и при применении различных КОК [21]. Это было крупное, многоцентровое, проспективное, контролируемое, неинтервенционное исследование с активным наблюдением, проводившееся в США и пяти странах Европы. В нем принимали участие следующие группы: женщины, которые ранее не применяли вагинальное кольцо; женщины, ранее не принимавшие КОК (начинающие, сменившие метод контрацепции и вернувшиеся к предыдущему). В состав групп вошло 33 295 женщин, применяющих вагинальное кольцо или КОК, наблюдающихся в 1 661 исследовательском центре. Медицинское наблюдение после окончания активной фазы исследования продолжалось в течение 2–4 лет. Основными объектами исследования были сердечно-сосудистые заболевания, особенно венозная и артериальная тромбоэмболия. Эти исходы оценивались лечащими врачами, а затем решение выносил независимый консилиум. Необходимо подчеркнуть, что неинтервенционный характер исследования заключался в том, что женщины включались в него уже после того, как решение о приеме того или иного препарата было ими принято в результате консультации с лечащим врачом. Назначение контрацептивных средств проводилось по рутинным клиническим протоколам, в связи с чем в исследование были включены и женщины, имеющие относительные риски развития тромбоэмболий.

Отдельно сравнивали риск тромбоэмболий на фоне применения гормонального кольца и КОК с дезогестрелом, гестоденом или дроспиреноном, а также КОК без этих компонентов (субкогорты).

Результаты исследования показали, что частота ВТЭ среди женщин, использовавших вагинальные кольца, и женщин, принимавших КОК, составила соответственно 8,3 и 9,2 на 10 000 женщинолет репродуктивного возраста. Регрессионный анализ Кокса показал, что общий и скорректированный относительный риск венозной тромбоэмболии для женщин, применявших вагинальные кольца по сравнению с принимавшими КОК, был 0,9 и 0,8 (95% ДИ: 0,5–1,6 и 0,5–1,5), а также –0,8 и 0,7 (95% ДИ: 0,2–2,5 и 0,2–2,3) для артериальной тромбоэмболии. Всего за период исследования было зарегистрировано 57 случаев тромбоэмболии с равным распределением в группах женщин, использовавших вагинальное кольцо (19 случаев, или 8,7 на 10 000 женщинолет) и использовавших КОК (26 случаев, или 9,2 на 10 000 женщинолет). Из 11 случаев тромбозов у женщин, не использующих гормональную контрацепцию, 5 были связаны с беременностью и родами. Относительный риск тромбоэмболий легочной артерии на фоне вагинального кольца был ниже по сравнению с таковым у

женщин, получавших КОК: 1,3 (95% ДИ: 0,3–1,8) против 2,8 (95% ДИ: 1,2–5,6). Анализ частоты тромбоемболий с учетом субкогорт КОК не содержащие и содержащие дезогестрел, гестоден или дроспиренон и содержащие) также не выявил существенных отличий в субкогортах и в группе применения вагинального кольца.

Таким образом, риск ВТЭ на фоне применения вагинального кольца и КОК в данном проспективном контролируемом исследовании статистически не отличался.

Помимо большого количества участниц и проспективного направления, к преимуществам Трансатлантического исследования кардиоваскулярной безопасности Новаринг относятся: минимальная потеря случаев наблюдения пациенток даже при смене ими лечащих врачей; наличие достаточно полной информации о факторах риска тромбозов у пациенток.

Основываясь на превосходстве методологии Трансатлантического исследования, можно утверждать, что его результаты свидетельствуют об отсутствии повышенного по сравнению с КОК риска тромбоемболий на фоне использования вагинального кольца. Такие преимущества вагинального кольца, как ультранизкая доза эстрогена, отсутствие первичного пассажа через печень, доказанная способность лучшего контроля менструальноподобных выделений, удобство применения и высокая эффективность, позволяют именно этой форме контрацепции удовлетворять потребности широкого круга женщин [22]. При строгом соблюдении критериев приемлемости использования и активном выявлении факторов риска тромбозов вагинальный гормональный контрацептив Новаринг обладает высоким профилем безопасности, в том числе в отношении кардиоваскулярных рисков.

ЧТО ЭТО ВСЕ ЗНАЧИТ ДЛЯ ПРАКТИЧЕСКОГО ВРАЧА? ОЦЕНКА ВЫШЕИЗЛОЖЕННЫХ ДАННЫХ ЭКСПЕРТАМИ

Противоречия, обусловленные резонансными результатами многочисленных исследований, посвященных проблеме связи тромбозов с использованием комбинированных гормональных контрацептивов третьего и четвертого поколений на фоне активного участия СМИ в их освещении способствовали развитию атмосферы неуверенности, недоверия и тревожности среди врачей и пациенток. Этот факт побудил ведущих экспертов во главе с президентом Европейского общества контрацепции Johannes Bitzer к созданию обращения к медицинским и немедицинским специалистам, сталкивающимся с данным вопросом [23]. Эта публикация была размещена в *Journal of Family Planning and Reproductive Health Care* 2013 и активно цитировалась различными медицинскими ресурсами.

Авторы обращения просят читателей рассматривать имеющиеся результаты исследований взвешенно и критично, приводя как довод исторический факт так называемого эффекта “pill scare”, когда в 1995 году отказ от применения гормональной контрацепции, основанный на данных исследований о повышенном риске тромбозов, привел к значительному повышению числа аборт [8, 9]. Коллектив авторов обращает внимание на то, что результаты исследований всегда подвержены той или иной погрешности, поэтому не должны рассматриваться изолированно. Их ценность раскрывается только при рассмотрении через призму клинической практики и здравого смысла с позиций максимального соблюдения интересов пациентки.

Рассматривая проблему на таких основаниях, медицинская тактика в вопросе тромбоемболических рисков, связанных с КГК, должна базироваться на следующих положениях:

1. Данные эпидемиологических исследований о повышенных рисках тромбоемболий на фоне комбинированных гормональных контрацептивов не являются поводом для отказа от использования этой группы медицинских препаратов в целом, поскольку польза от их приема значительно превышает риски.

2. Несмотря на повышенный относительный риск тромбозов на фоне КГК, по сравнению с отсутствием их использования, абсолютный риск для женщин репродуктивного возраста низок (1–3 случая на 10 000 женщин-лет). Даже на фоне приема КОК третьего и четвертого поколений абсолютный риск ВТЭ составляет 4–6 на 10 000 женщин в год [24–27]. На фоне беременности и в послеродовом периоде абсолютный риск ВТЭ значительно выше: 29–30 случаев на 10 000 женщин [25]. Кроме того, по данным исследований, риск летальных исходов в следствие ВТЭ на фоне приема КГК также низок: при ОР, равном 2, вероятность смерти от ВТЭ увеличивается на один случай на 100 000 женщин, что намного меньше, чем вероятность смерти от других причин [26].

3. Риск ВТЭ на фоне КГК уменьшается с увеличением длительности использования, максимальный риск наблюдается в течение первых 6–12 месяцев приема. В свете этих данных перерывы, или так называемый «отдых» от приема КОК, несут в себе потенциальное повышение риска ВТЭ при отсутствии каких-либо доказанных преимуществ (дополнение автора) [24–27].

4. На сегодняшний день единственным путем, позволяющим избежать повышения риска тромбозов, обусловленных приемом КГК, является тщательное изучение факторов риска пациенток. Нередки случаи безосновательного приписывания более высокого профиля безопасности тем или иным препаратам (КОК новых поколений, неоральные формы КГК) и, как результат, назначение их пациенткам с относительными или даже абсолютными противопоказаниями. Возможно, именно это явление было одной из причин повышенной частоты ВТЭ на фоне приема комбинированных гормональных контрацептивов в ряде исследований.

ВЫВОДЫ

Таким образом, при четком соблюдении критериев приемлемости и адекватной оценке факторов риска применение комбинированных гормональных контрацептивов, в том числе вагинального кольца Новаринг, сопровождается клинически незначительным риском тромбоемболий, а преимущества этих препаратов для репродуктивного здоровья значительно превышают риски сердечно-сосудистых осложнений.

«Данный материал предоставлен компанией MSD в качестве профессиональной поддержки для специалистов в области медицины. Информация, относящаяся к любому продукту (продуктам), может быть не согласована с информацией по медицинскому применению данного продукта. Просим ознакомиться с полной информацией по медицинскому применению продукта для получения официально утвержденной информации по получению продукта, обсуждаемым в данной публикации, до их назначения пациенткам.»

WOMN-1117681-0000

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Жилка Н.Я., Вовк І.Б.
Планування сім'ї. Навчальний посібник // Київ. – 2010. – 300 с.
Zhylka, N.Y. Vovk, I.B.
«Family planning.» Education manual. Kyiv (2010): 300.
2. World Health Organization.
«Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use, 4th edition.» Geneva: WHO (2009), [http://www.who.int/reproductive_health/publications/mec/family_planning/9789241563888/en/index.html].
3. «Venous thromboembolism in women: a specific reproductive health risk.» Hum. Reprod. Update first published online July 3 (2013).
4. Stegeman, B.
«Hormonal contraceptives and venous thrombosis.» Department of Thrombosis and Hemostasis, Faculty of Medicine, Leiden University Library (LUMC), Leiden University, (2013).
5. Шишкова В.Н.
Подводные камни современной контрацепции: фокус на риск тромбозов и метаболические нарушения // Журнал Земский врач. – 2012. – Т.3. – №14.
Shishkova, V.N.
«Pitfalls of modern contraception: focus on the risk of thrombosis and metabolic disorders.» Journal Zemsky Doctor, 3(14) (2012).
6. Samuel, Z.
«Goldhaber Risk Factors for Venous Thromboembolism.» Journal of the American College of Cardiology, 56 (1) (2010).
7. Медицинские критерии приемлемости методов контрацепции. Что нового в мире? Информационно-образовательный вестник «Здоровье семьи». – 2011, №1.
«Medical criteria of eligibility for contraceptive methods. What's new in the world?» Information and Education Gazette «Family Health» (1) (2011).
8. Skjeldestad, F.E.
«Increased number of induced abortions in Norway after media coverage of adverse vascular events from the use of third-generation oral contraceptives.» Contraception, 55 (1997):11–14.
9. Goodyear-Smith, A. Arroll, B.
«Termination of pregnancy following panic-stopping of oral contraceptives.» Contraception, 66 (2002):163–167.
10. Stegeman, B.H. et al.
«Different combined oral contraceptives and the risk of venous thrombosis: systematic review and network meta-analysis.» BMJ, (2013).
11. Baratloo, A. et al.
«The Risk of Venous Thromboembolism with Different Generation of Oral Contraceptives; a Systematic Review and Meta-Analysis.» Emergency, (2) (2014).
12. Lidegaard, Ø. Løkkegaard, E. Svendsen, AL. et al.
«Hormonal contraception and risk of venous thromboembolism: national follow-up study.» BMJ, 339 (2009):b2890.
13. van Hylckama Vlieg, A. Helmerhorst, FM. Vandenbroucke, JP. et al.
«The venous thrombotic risk of oral contraceptives, effects of estrogen dose and progestagen type: results of the MEGA case-control study.» BMJ, 339 (2009):b2921.
14. Jick, SS. Hernandez, RK.
«Risk of non-fatal venous thromboembolism in women using oral contraceptives containing drospirenone compared with women using oral contraceptives containing levonorgestrel: case-control study using United States claims data.» BMJ, 340 (2011):d2151.
15. Parkin, L. Sharples, K. Hernandez, RK. et al.
«Risk of venous thromboembolism in users of oral contraceptives containing drospirenone or levonorgestrel: nested case-control study based on UK General Practice Research Database.» BMJ, 340 (2011):d2139.
16. Lidegaard, Ø. Nielsen, L.H. Skovlund, C.W. et al.
«Risk of venous thromboembolism from use of oral contraceptives containing different progestogens and oestrogen doses: Danish cohort study, 2001–9.» BMJ, 343 (2011):d6423.
17. Lidegaard, Ø. Milsom, I. Geirssons, R.T. et al.
«Hormonal contraception and venous thromboembolism.» Acta Obstet Gynecol Scand, 91(2012):769–778.
18. Dinger, J.C. Heinemann, L.A.J. Kuhl-Habich, D.
«The safety of a drospirenone-containing oral contraceptive: final results from the European Active Surveillance Study on Oral Contraceptives based on 142,475 women-years of observation.» Contraception, 75(2007): 344–354.
19. Seeger, J.D. Loughlin, J. Eng, P.M. et al.
«Risk of thromboembolism in women taking ethinylestradiol / drospirenone and other oral contraceptives.» Obstet Gynecol, 110 (2007):587–593.
20. Martínez, F. et al.
«Venous and pulmonary thromboembolism and combined hormonal contraceptives. Systematic review and meta-analysis.» Eur J Contracept Reprod Health Care. Feb;17(1) (2012): 7–29.
21. Dinger, J. Möhner, S. Heinemann, K.
Cardiovascular Risk Associated With the Use of an Etonogestrel-Containing Vaginal Ring. Obstetrics & Gynecology: 2013 Oct; 122(4): 800-808 doi: 10.1097/AOG.0b013e3182a5ec6b
22. Milsom, I. Lete, I. Bjertnaes, A. Rokstad, K. Lindh, I. Gruber, C.J. et al.
«Effects on cycle control and bodyweight of the combined contraceptive ring, NuvaRing, versus and oral contraceptive containing 30 µg ethinyl estradiol and 3 mg drospirenone.» Human Reproduction, 21(2006): 2304–11.
23. Bitzer, J. et al.
«Statement on combined hormonal contraceptives containing third or fourth-generation progestogens or cyproterone acetate, and the associated risk of thromboembolism.» Journal of Family Planning and Reproductive Health Care, 0(2013): 1–4.
24. Heinemann, K. Heinemann, L.A.
«Comparative risks of venous thromboembolism among users of oral contraceptives containing drospirenone and levonorgestrel.» J Fam Plann Reprod Health Care, 37 (2011):132–135.
25. Reid, R.L. Westhoff, C. Mansour, D. et al.
«Oral contraceptives and venous thromboembolism – Consensus opinion from an international workshop held in Berlin, Germany in December 2009.» J Fam Plann Reprod Health Care, 36 (2010):117–122.
26. Jensen, J.T. Trussell, J.
«Communicating risk: does scientific debate compromise safety.» Contraception, 86 (2012):327–329.
27. Dinger, J. Shapiro, S.
«Combined oral contraceptives, venous thromboembolism, and the problem of interpreting large but incomplete datasets.» J Fam Plann Reprod Health Care, 38 (2012):2–6.



ВІД ДОСЛІДЖЕНЬ ДО КЛІНІЧНОЇ ПРАКТИКИ: ПОГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ ТРОМБОТИЧНИХ РИЗИКІВ ПРИ ВИКОРИСТАННІ ОРАЛЬНИХ І НЕОРАЛЬНИХ КОМБІНОВАНИХ ГОРМОНАЛЬНИХ КОНТРАЦЕПТИВІВ

Т.Ф. Татарчук, д. мед. н., професор, член-кор. НАМН України, заступник директора з наукової роботи, завідувача відділенням ендокринної гінекології інституту педіатрії, акушерства та гінекології НАМН України

Т.Н. Тутченко, к. мед. н., науковий співробітник відділення ендокринної гінекології інституту педіатрії, акушерства та гінекології НАМН України

Н.В. Яроцкая, молодший науковий співробітник відділення ендокринної гінекології інституту педіатрії, акушерства та гінекології НАМН України

Дана стаття являє собою огляд сучасної наукової літератури, присвяченої питанням впливу оральних і неоральних форм комбінованих гормональних контрацептивів на ризик тромботичних ускладнень. На підставі вивчених даних був зроблений висновок про те, що при чіткому дотриманні критеріїв прийнятності та адекватної оцінки факторів ризику застосування комбінованих гормональних контрацептивів, у тому числі вагінального кільця Новаринг, є клінічно незначний ризик тромбоемболій, а переваги цих препаратів для репродуктивного здоров'я значно перевищують ризики серцево-судинних ускладнень.

Так, абсолютний ризик використання комбінованих гормональних контрацептивів для жінок репродуктивного віку вкрай низький (1–3 випадки на 10 000 жінок). Ризик летальних результатів в наслідок венозної тромбоемболії при прийомі комбінованих гормональних контрацептивів також низький: при відносному ризику, рівному 2, ймовірність смерті від венозної тромбоемболії збільшується на 1 випадок на 100 000 жінок. Ризик венозної тромбоемболії зростає при вагітності та в післяпологовому періоді: 29–30 випадків на 10 000 жінок.

Ключові слова: комбіновані гормональні контрацептиви, венозна тромбоемболія, відносний ризик, Новаринг.

FROM RESEARCH TO CLINICAL PRACTICE: VIEWPOINT ON THE PROBLEM OF THROMBOTIC RISKS IN THE USE OF ORAL AND NONORAL COMBINED HORMONAL CONTRACEPTIVES

T.F. Tatarchuk, MD, professor, corresponding member of NAMS of Ukraine, Deputy Director for Research Work, Chief of the Endocrine Gynecology Department, Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology, NAMS of Ukraine

T.N. Tutchenko, PhD, scientific researcher, Department of Endocrine Gynecology, Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology, NAMS of Ukraine

N.V. Yarotskaya, junior researcher, Department of Endocrine Gynecology, Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology, NAMS of Ukraine

This paper is a review of contemporary scientific publications that deal with association of oral and non-oral forms of combined hormonal contraceptives with thrombotic events risk. Basing on the data analyzed, the following conclusion was made: in case of accurate adherence to medical eligibility criteria and adequate risk factors evaluation the use of combined hormonal contraceptives including vaginal ring NuvaRing leads to clinically nonsignificant thrombosis risk while the benefits of these medications overweigh risks of cardiovascular events.

Thus, the absolute risk of the use of combined hormonal contraceptives for women of reproductive age is extremely low (1-3 cases per 10 000 women). The risk of deaths as a result of venous thromboembolism while taking combined hormonal contraceptives is also low: the probability of death from venous thromboembolism is increased to 1 in 100 000 women if a relative risk level is 2. Increased risk of venous thromboembolism during pregnancy and the postpartum period are 29–30 cases per 10 000 women.

Key words: combined hormonal contraceptives, venous thromboembolism, relative risk, NuvaRing.



УКРАЇНЬКА АСОЦІАЦІЯ РЕПРОДУКТИВНОЇ МЕДИЦИНИ


МІЖНАРОДНИЙ СИМПОЗИУМ
З ПИТАНЬ РЕПРОДУКТИВНОЇ
МЕДИЦИНИ

**“ТЕОРІЯ І ПРАКТИКА
РЕПРОДУКЦІЇ
ЛЮДИНИ”**

**20 – 22 червня 2014
м. Київ**

**Українська асоціація репродуктивної медицини
радо запрошує Вас взяти участь у Міжнародному
симпозіумі з питань репродуктивної медицини «Теорія
та практика репродукції людини», присвяченому
60-річчю першого вдалого запліднення *in vitro*
в лабораторних умовах в Україні.
Дата та місце проведення: 20-22 червня 2014 р.,
м. Київ, Пуща-Водиця, вул. М. Юнкерова, 20,
Конгрес-готель «Пуща»**

УКРАЇНЬКА АСОЦІАЦІЯ РЕПРОДУКТИВНОЇ МЕДИЦИНИ
тел. +380 (372) 585511
факс +380 (372)585511
www.uarm.org.ua
uarm.kiev@gmail.com



УКРАЇНЬКА АСОЦІАЦІЯ
РЕПРОДУКТИВНОЇ МЕДИЦИНИ