



ГЗ “ЗМАПО МЗ України”
Кафедра акушерства и гинекологии

Тромбориски при применении гормональных препаратов

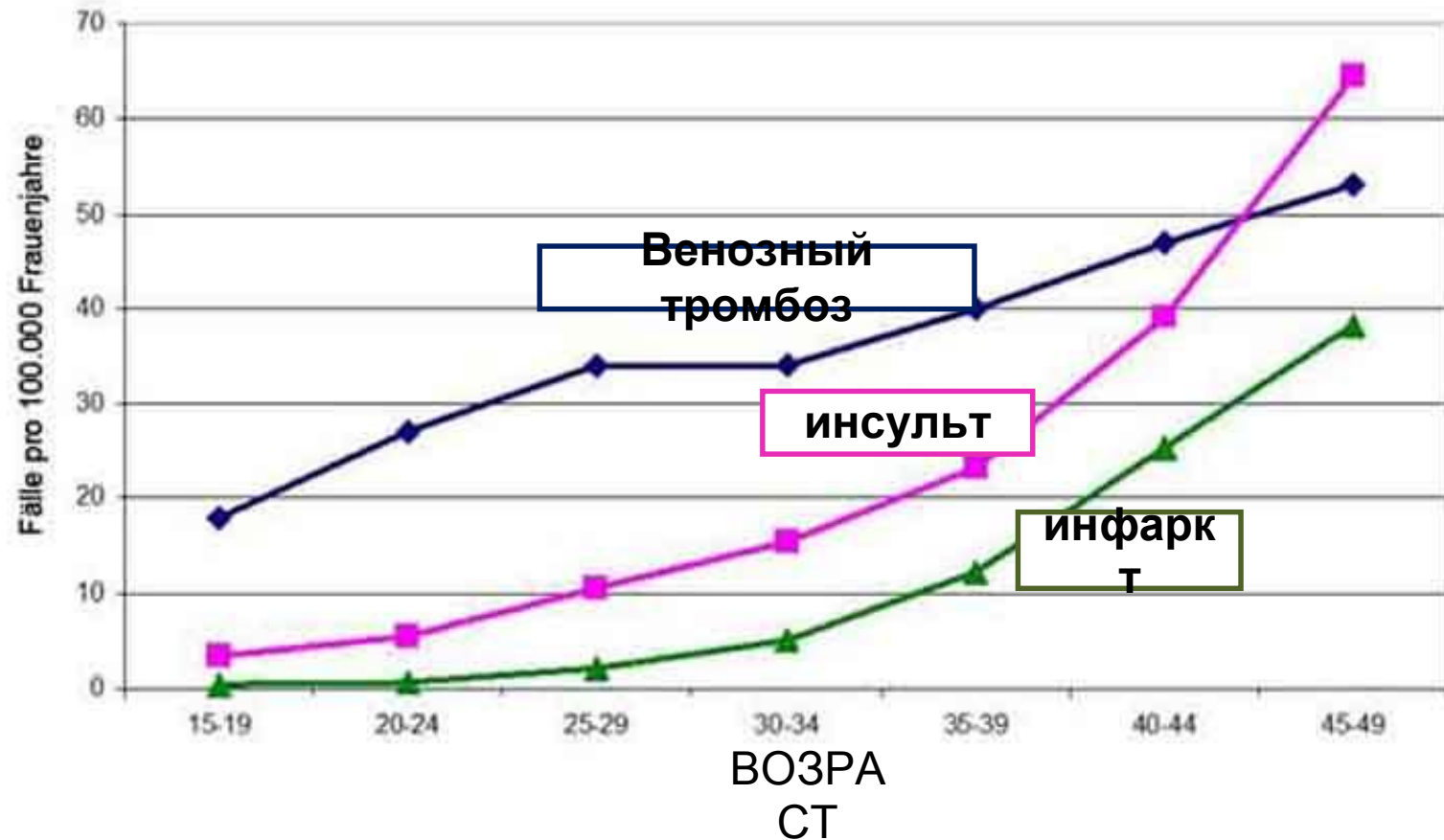
РЕЗНИЧЕНКО Г.И.

Заслуженный врач Украины,

д.мед.н., профессор

Встречаемость на 100 000 женщин

n. Lidegaard et al. BMJ und NEJM 2012



ТРИГГЕРЫ

Имобилизация
Операция
Эстрогены

**Врожденные
риски**

Фактор V Лейдена
Мутация Протромбина
AT III, дефицит
протеина C

**Приобретенные
риски**

ВОЗРАСТ
ОЖИРЕНИЕ
ФЛЕБИТ

ТРОМБОЗ

Распространенность врожденной тромбофилии (%)

	Среди доноров крови	Тромбозы в анамнезе	Тромбозы в анамнезе + положительный семейный анамнез
Мутация Фактора V	5,7	28	46
Дефицит протеина С	0,3	3,6	4,9
Дефицит АТ III	0,1	1,2	4,2
ВСЕГО	6,1	32,8	55,1

Рекомендации ЕМА: оценка риска

Координация (расписание)	ВТЭ (венозная ТЭ)	АТЭ (артериальная ТЭ)
До назначения	<ul style="list-style-type: none">•Индивидуальный и семейный анамнез,•Ожирение•Возраст + <ul style="list-style-type: none">•Относительный риск прогестогена (<i>vs</i> ЛНГ)	RR (<i>относительный риск</i>): <ul style="list-style-type: none">•Курение,•Ожирение•Возраст
Периодически в периоде наблюдения во время приема КОК	<ul style="list-style-type: none">•Иммобилизация,•Ожирение•Возраст	RR (<i>относительный риск</i>): <ul style="list-style-type: none">•Курение,•Ожирение•Возраст

ЛНГ - левоноргестрел

Венозная тромбоземболия и перспектива КОК⁵

Гестаген/ этинилэстрадиол	Частота ВТЭ на 100 000 женщин в год	Исследования
Беременность	60	EMA Pharmacovigilance Working Party, 2011
ЦПА/ЭЭ	70	Lidegaard, 2009
ДРСП/ЭЭ	23–30 и выше (<i>частота ВТЭ повышается в группах риска, у женщин с СПКЯ</i>)	Grandi S.M., 2013
ХМА/ЭЭ	16	Schramm G., 2002, 2003
Спонтанные случаи, не связанные с приемом КОК	5–10	EMA Pharmacovigilance Working Party, 2011

5. Reznichenko G.I. Effect of combined oral contraceptives on metabolic processes and the risk of venous thrombosis // *Жіночий лікар*. — 2016. — № 4(66). — С. 50–55.

СПКЯ и риск ВТЭ

■ Any PCOS ■ No PCOS

Распространенность ВТЭ на 100 000 женщин



СПКЯ

контроль

Рекомендации ЕМА: Признаки и симптомы

Факторы риска, признаки и симптомы

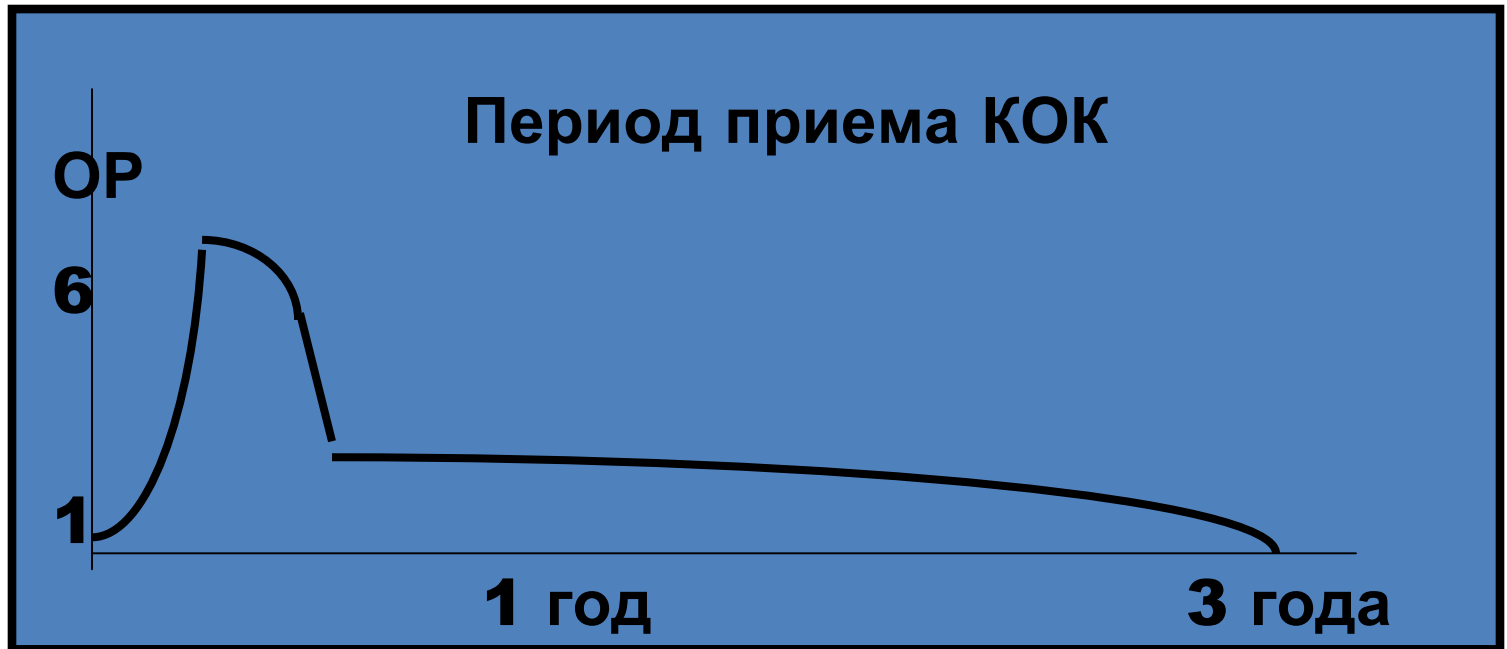
Координация (расписание)	ВТЭ (венозная ТЭ)	АТЭ (артериальная ТЭ)
До назначения и в периоде наблюдения при последующих визитах	Признаки и симптомы (<i>VTE и PE</i>) Риск во время начала приема и при повторного старте, риск иммобилизации	Признаки и симптомы (<i>MI,</i> <i>приступ ишемии</i>) Курение, Ожирение Возраст

Тромбофилия и КОК назначения

Персональный анамнез	Семейный анамнез	КОК	ВМС
положительно		НЕТ!	ВМС
отрицательно	положительно	нет	ВМС
отрицательно	отрицательно	ДА	

Относительный риск тромбозов и продолжительность приема КОК

- ЕМА, международное исследование ВОЗ



При рекомендациях применения гормональной контрацепции всегда должна быть тромбонастороженность

- Т.к. генетические тесты на тромбофилии проводятся только в группах риска (*рутинное проведение экономически и клинически нецелесообразно, в популяции высокий процент женщин с 1 из 4 генетических нарушений тромбообразования*), **ОСНОВНОЕ ВНИМАНИЕ** уделяется опросу женщин и выяснению их тромботического анамнеза.
- **Опрос женщин и выявление основных факторов риска тромбозов – первый шаг в правильном выборе КОК**



Medical eligibility criteria for contraceptive use
Fifth edition 2015

Executive summary

Medical eligibility criteria
for contraceptive use (MEC).
Improving the quality of care in
family planning.



Приемлемость методов контрацепции у женщин с позиции тромбогенного риска (ВОЗ, 2015)

Состояние	КОК	Чистые прогестин	ВМК	ЛНГ -
Возраст до 40 лет	1	1	1	1
Возраст > 40 лет	2	1	1	1
Курение				
Возраст < 35 лет	2	1	1	1
Возраст 35 лет и >	3	1	1	1
Менее 15 сигарет в день	3	1	1	1
15 и > сигарет в день	3	1	1	1
Прекратила курение < 1 года назад	3	1	1	1
Прекратила курение > 1 года назад	2	1	1	1
Женщины с тромбозом поверхностных вен				
Варикозное расширение вен	1	1	1	1
Тромбофлебит поверхностных вен нижних конечностей	2	1	1	1

Приемлемость методов контрацепции у женщин с позиции тромбогенного риска (ВОЗ, 2015)

Состояние	КОК	Чистые прогестин	ВМК	ЛНГ -
Женщины с отягощенным анамнезом по тромбозу глубоких вен				
Тромбоз глубоких вен или ТЭЛА в анамнезе <i>(сейчас без антикоагулянтной</i>	4	2	1	2
Острый тромбоз глубоких вен или	4	3	1	3
Тромбоз глубоких вен или ТЭЛА, стабилизация состояния на фоне антикоагулянтной терапии не менее 3 мес.	4	2	1	2
Женщины с инфарктом/инсультом в настоящий момент или в				
ИБС	4	3	1	Н 2 П 3
Инсульт	4	2	1	Н 2 П 3

Вопросы безопасности:

Тромбоэмболия при ГК

- Очень редко
< 10/10 000 женщино-лет
- Опасные для жизни

Плохой комплаенс

- Очень часто среди подростков и неопытных, начинающих пользователей
- Незапланированные беременности

3 простых шага для более безопасного применения препарата:

1. Избегать применения женщинами ГВР
2. Выбирать наиболее подходящие препараты (доза, состав, форма выпуска)

3. Не торопиться во время консультации

КОК и риск тромбозов

В некоторых исследованиях отмечается рост риска ВТЭ на фоне КОК с дроспиреноном, это может быть связано с назначением их при СПКЯ (*гиперандрогениях*) у женщин с избыточным весом и наличием других факторов тромбозов
(Okoroh 2012, Bird 2012)

**В 1995 году возникали
определенные опасения по
поводу безопасности приема КОК
с прогестинами 3 поколения,
которые достигли своего апогея в
2012 г**

Изменения в инструкции, продиктованные временем

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

1 NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Yaz 0.02 mg/ 3 mg film coated tablets

4.1 Therapeutic indications

Oral contraception.

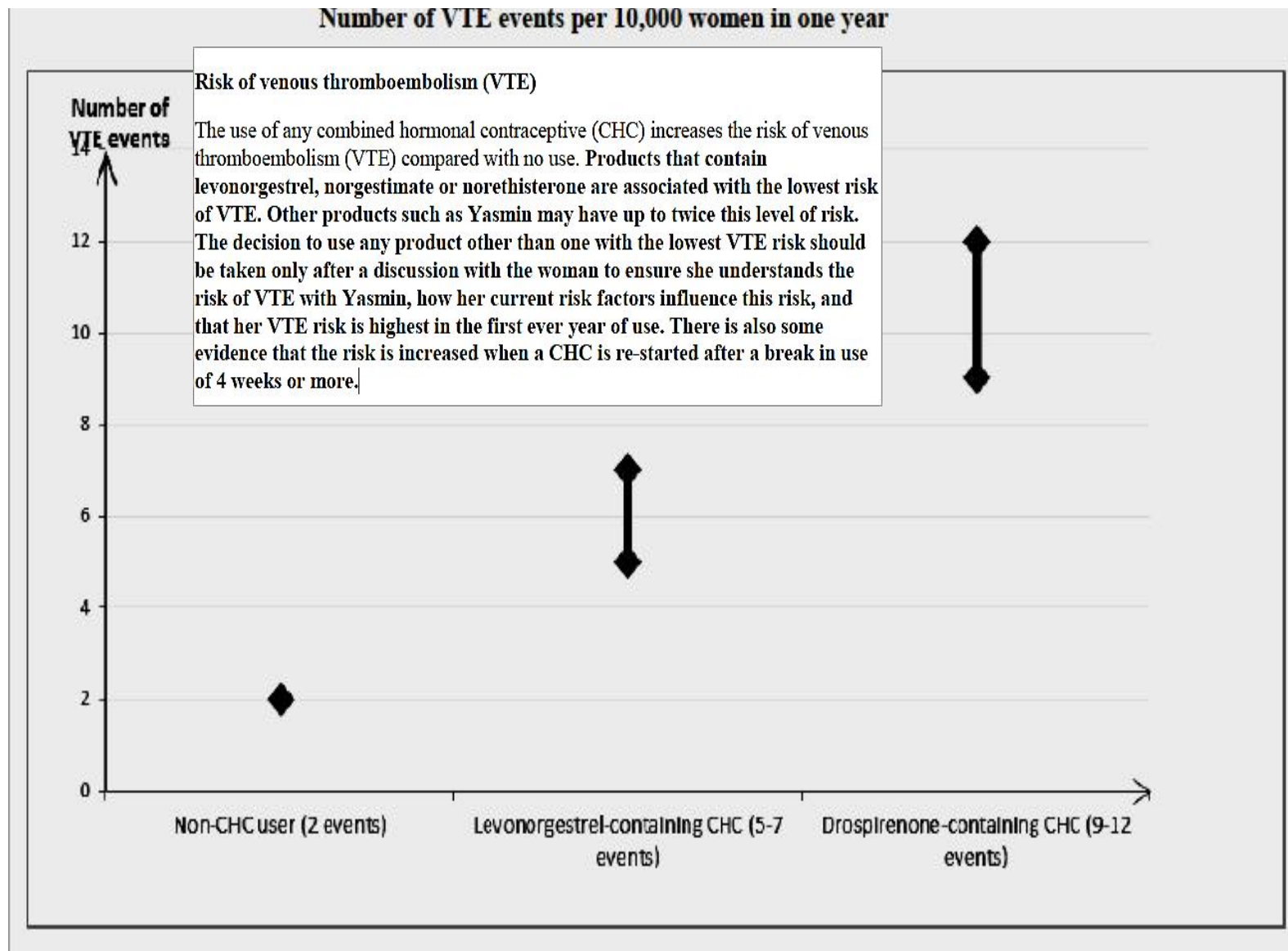
The decision to prescribe Yaz should take into consideration the individual woman's current risk factors, particularly those for venous thromboembolism (VTE), and how the risk of VTE with Yaz compares with other Combined Hormonal Contraceptives (CHCs) (see sections 4.3 and 4.4).

Epidemiological studies have shown that the risk of VTE for drospirenone-containing COCs is higher than for levonorgestrel-containing COCs (so-called second generation preparations) and may be similar to the risk for desogestrel/ gestodene-containing COCs (so-called third generation preparations).

Steady-State Conditions

During a treatment cycle, maximum steady-state concentrations of drospirenone in serum of about 70 ng/ml are reached after about 8 days of treatment. Serum drospirenone levels accumulated by a factor of about 3 as a consequence of the ratio of terminal half-life and dosing interval.

Изменения в инструкции обусловлены



Инструкция КОК с ДРСП в Европе *(требование ЕМА)*.

Раздел «Показания»

- **Пероральная контрацепция,**
- **Перед назначением КОК з ДРСП необходимо определить у женщин индивидуальные факторы риска венозных тромбозов (ВТЭ), а также сравнить риски венозной тромбозов при применении КОК с ДРСП с другими КОК (*см. разделы «Противопоказания» и «Особенности применения»*)**

Инструкция КОК с ДРСП в Европе *(требование ЕМА)*.

Раздел «Особенности применения»

- **Для КОК с ДРСП риск ВТЭ может быть в два раза выше, чем на фоне применения КОК с другими прогестинами***(левоноргестрелом, норгестиматом, гестоденом)*
- **Решение о применении КОК с ДРСП, который не принадлежит к группе препаратов с наименьшим риском возникновения ВТЭ должен быть принят после обсуждения с женщиной рисков ее ВТЭ и влияние их на прием КОК с ДРСП**
- **Предупредить женщину, что риски ВТЭ максимальны в первый год приема КОК с ДРСП...**

КОК с ХМА (БЕЛАРА)

Метаболическая нейтральность

- Положительное влияние на липидный профиль¹
- Отсутствие влияния на углеводный обмен, АД, массу тела²
- Применение у женщин старше 40 лет, учитывая противопоказания³

Метаболическая нейтральность

- В отличие от других гестагенов, ХМА потенцирует защитное действие эстрогенов на ССС³
- **Без существенного влияния на гемостаз⁴**

Оценка частоты встречаемости тромбоза глубоких вен

*2 мультицентровых, наблюдательных, постмаркетинговых исследования:
Schramm G, Steffens D 2003, Schramm G, Steffens 2002г.*

N=24 440 женщин,

N= 155 260 циклов

**Общая экспозиция Белары составила 11 943
женщин в год (13 циклов в год)**

Случаи тромботических осложнений – 2

**Расчетная частота встречаемости
тромботических осложнений 1.68 на 10 000
женщин в год (95% - ДИ[0.2638; 6.2771]) из**

расчета 13 циклов в год

Schramm G, Steffens D. A 12-month evaluation of the CMA-containing oral contraceptive Belara: efficacy, tolerability and antiandrogenic properties. Contraception. 2003 Apr;67(4):305-12.

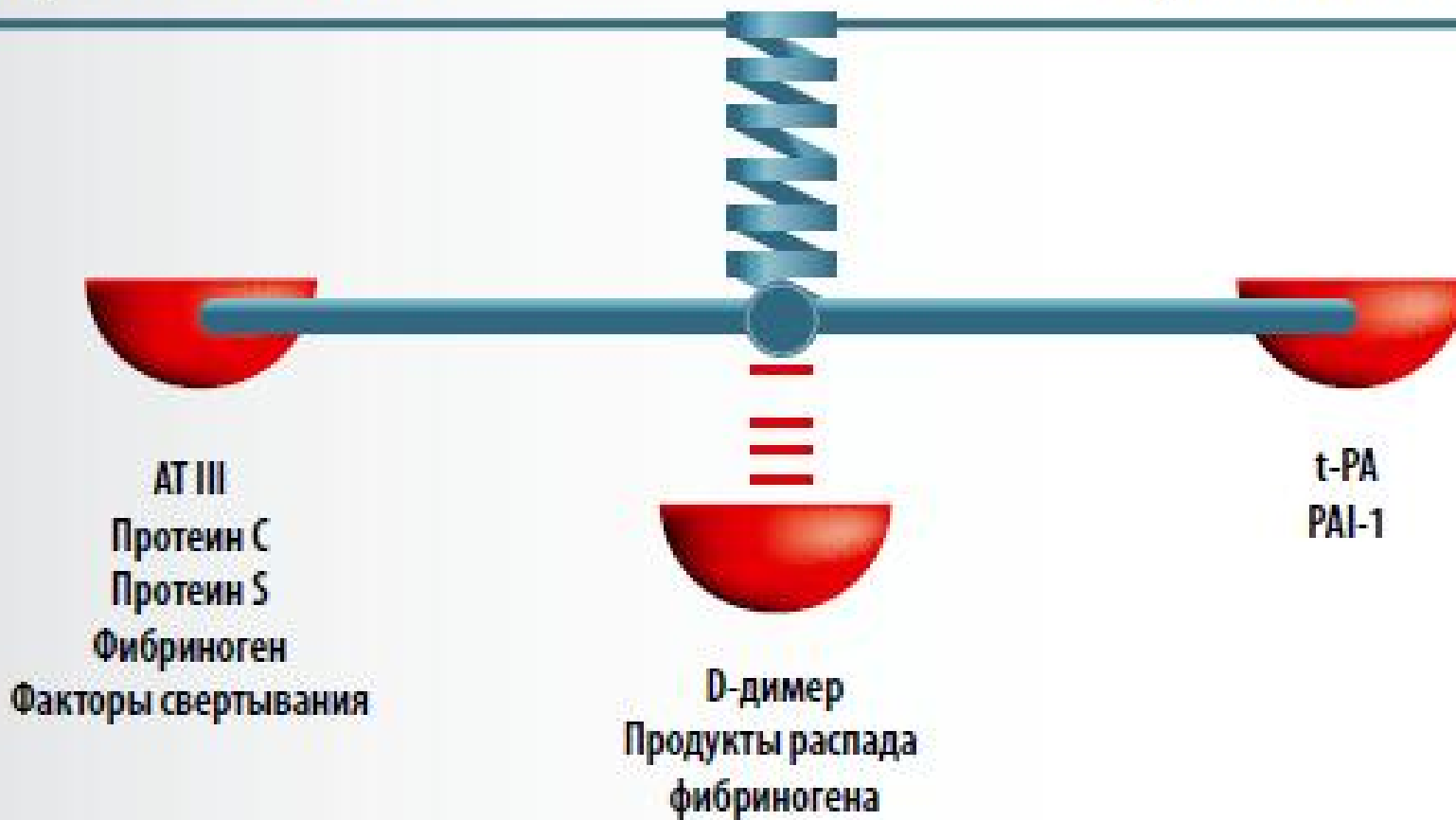
Schramm G, Steffens D. Contraceptive efficacy and tolerability of chlormadinone acetate 2mg/ethinylestradiol 0.03mg (Belara). Results of a post-marketing surveillance study. Clin Drug Invest. 2002;22:221-31.

Сводные данные по влиянию ХМА (Белары) на

гемостаз


Коагуляционная активность

Фибринолитическая активность



Отмечено сбалансированное функционирование коагуляционной системы: усиление прокоагуляционной активности сбалансировано коагуляционной и активацией фибринолитической активности, средние значения находились в пределах нормы

Schramm G, Steffens D. A 12-month evaluation of the CMA-containing oral contraceptive Belara: efficacy, tolerability and antiandrogenic properties. *Contraception*. 2003 Apr;67(4):305-12.

- 
- По состоянию на 2016 г. Комитет фармакологического надзора оценки рисков (PRAC) и ЕМА изучает безопасность КОК с хлормадином ацетатом (Белара®) как у здоровых женщин, так и в группах риска.⁷
 - По заключению Ассоциации акушеров-гинекологов, эндокринологов и репродуктологов Германии (2011), **КОК с ХМА (Белара®) имеет низкие риски ВТЭ,** как и ЛНГ-содержащие КОК.⁵
 - Белара® имеет минимальный риск развития тромбэмболических осложнений среди других КОК,
даже в группах риска.⁷

5. Reznichenko G.I. Effect of combined oral contraceptives on metabolic processes and the risk of venous thrombosis // *Жіночий лікар*. — 2016. — № 4(66). — С. 50-55. 7. *Conradt et al.* 2004.

Безопасность ХМА⁵

У ХМА отсутствует кумуляция дозы

(т. е. имеет прогнозируемый эффект при длительном приеме в отличие от ДРСП и ЦПА)⁶

ЦПА
ципротерон
а
ацетат

Концентрация ЦПА уменьшается двухфазно с 2-мя периодами полувыведения, кумуляция в сыворотке крови (коэффициент кумуляции 2–2,5)

ХМА
хлормадион
а
ацетат

ДРСП характеризуется низкой биодоступностью и высокой кумуляцией (увеличение концентрации в сыворотке крови приблизительно в 3 раза)

ДРСП
дроспиренон

Кумуляция:



накопление биологически активного вещества или вызываемых им эффектов при повторных воздействиях на организм



одна из причин возможных рисков непрогнозируемых эффектов⁵

Прогестин	Доза, мг	Биодоступность, %	Период полувыведения, часов	Время максимальной концентрации в плазме, часов	Кумулирующий фактор
ХМА	2	~100	34–39	1–2	НЕТ
ЦПА	2	~100	от 0,8 часа до 2,3 дней	1,6	2
ДРСП	3	76–85	31	1–2	~3

ХМА - благоприятный профиль безопасности



**Белара
имеет минимальный риск
развития
тромбоэмболических
осложнений среди других
КОК, да же в группах
риска****

*Общество гинекологов эндокринологов и
медицинской репродуктологии Германии и
профессиональная ассоциация гинекологов
Германии**

**German Society for Gynecological Endocrinology and Reproductive Medicine (DGGEF e.V.) and the Professional Association of German Gynaecologists (BVF e.V.), 2011*

*** Conard J, Plu-Bureau G, Bahi N, Horellou MH, Pelissier C, Thalabard JC. Progestogen-only contraception in women at high risk of venous thromboembolism.*

Contraception 2004;70:437-41



***Благодарю за
внимание!***