

ЯК ЗАПОБІГТИ МОЖЛИВИМ РИЗИКАМ ВЕНОЗНИХ ТРОМБОЕМБОЛІЙ У ПАЦІЄНТОК ІЗ ГРУПИ РИЗИКУ ПО ТРОМБОФІЛІЇ, ЯКІ ПРИЙМАЮТЬ КОМБІНОВАНІ ГОРМОНАЛЬНІ КОНТРАЦЕПТИВИ?

I.O. Родіонова

ННЦ «Інститут біології та медицини»
Київського національного університету імені Тараса Шевченка

Резюме. У статті розглядається алгоритм діагностики претромботичного стану системи гемостазу для обґрунтованого призначення найбільш ефективних методів контрацепції лікарями різних спеціальностей із метою попередження виникнення венозних тромбоемболій.

Ключові слова: тромбофілія, комбіновані оральні контрацептиви, венозні тромбоемболії, тромбін, гіперкоагуляція.

How to prevent the possible risks of venous thromboembolism in patients at risk for thrombophilia who take combined hormonal contraceptives?

I.O. Rodionova

Educational and Scientific Centre «Institute of Biology and Medicine» of Taras Shevchenko National University of Kyiv

Abstract. The article considers the algorithm for diagnosing the prethrombotic state of the hemostasis system for the reasonable appointment of the most effective methods of contraception by doctors of various specialties in order to prevent venous thromboembolism.

Keywords: thrombophilia, combined oral contraceptives, venous thromboembolism, thrombin, hypercoagulation.



DOI: 10.31793/2709-7404.2022.3-1.23

© I.O. Родіонова

Вступ

Близько 9% жінок репродуктивного віку у всьому світі та 18% жінок у розвинених країнах використовують оральні контрацептиви. Усі сучасні комбіновані оральні контрацептиви мають однакову ефективність у запобіганні вагітності. Крім контрацептивної дії, ці препарати призначають також для лікування вугрів, себореї та легкого гірсутизму. Гормональні контрацептиви з лікувальною метою призначають і підліткам для лікування ендометріозу, пригнічення кіст яєчників при синдромі полікістозних яєчників, дисфункціональних маткових кровотечах. Окрім того, багато молодих жінок приймають ці ліки за показаннями, відмінними від контрацепції [1].

Загалом ці гормональні препарати, що зазвичай призначаються лікарями-гінекологам, добре переносяться, але, враховуючи наявність ускладнень, викликають серйозне занепокоєння громадськості. Останнім часом із побічних ефектів стали привертати більшу увагу венозні тромбоемболії.

Тому **метою** написання статті послужило те, що останніми роками почастишали ускладнення з боку системи гемостазу, насамперед у пацієнок із групи ризику по тромбофілії при прийомі комбінованих оральних контрацептивів.

Тромбофілія — це патологічний стан організму, при якому спостерігається схильність до тромбозу. У свою чергу, тромбофілія поділяється на спадкову та набуту форми.

Слід нагадати 3 механізми, які відносяться до тріади Вірхова та підвищують ризик тромбоутворення: руйнування ендотелію; венозний застій; підвищення прокоагулянтної активності білків крові [2]. Руйнування ендотелію часто відбувається при введенні катетера, а також при травмах, хірургічних втручаннях, опіках та токсинах. Звісно, що тканинний фактор відіграє важливу роль в ініціації процесу згортання крові, а в поєднанні з активованим фактором VII цей комплекс у подальшому активує FIX та FX. Згодом FIXa та FXa утворюють два комплекси з активованим FV й активованим FVIII відповідно, це призводить до перетворення протромбіну на тромбін.

Після утворення тромбіну відбувається розщеплення фібриногену з утворенням фібринового згустку, який потім розщеплюється фібринолітичною системою, основним ефектором якої є плазмін. При цьому вивільняються продукти деградації фібрину та D-димер.

Тромбін, у свою чергу, активує систему протеїну, а в подальшому активований протеїн

С утворює комплекс із протеїном S для інактивації фактора Va та фактора VIIIa, двох основних кофакторів внутрішнього (IXa-VIIIa) та протромбіназного (Xa-Va) комплексів [3].

Хоча генерація тромбіну регулюється інгібіторами протеаз, такими як антитромбін та інгібітор шляху тканинного фактора, широко відомий як TFPI, при спадковій або набутій тромбофілії відбуваються порушення і з боку фібринолітичної або протизгортальної системи, що призводить до підвищеного ризику венозної тромбоемболії. Прикладом можуть бути випадки, які пов'язані з мутацією в ділянці кодування фактора V, більш відомою як Лейденська мутація фактора V [4]. Ця мутація сприяє уповільненню інактивації FVa. Це додатково запобігає перетворенню FVa на функціональний кофактор активатора протеїну С, необхідний для інактивації FVIIIa, і, як наслідок, інактивація як FVa, так і FVIIIa затримується [5].

Відкриття цієї генетичної мутації опосередковано дозволило краще зрозуміти етіологію виникнення венозних тромбоемболій при прийомі комбінованих оральних контрацептивів у пацієнтів зі спадковою тромбофілією [4].

Крім того, схильність до гіперкоагуляції білків крові також сприяє виникненню венозного тромбозу та характеризується підвищеним рівнем прокоагулянтів, зниженням антикоагулянтної та фібринолітичної активності.

Перший випадок тромбоемболії було зареєстровано в 1961 р. у 40-річної жінки, якій для лікування ендометріозу було призначено Еновід® (комбінація зі 150 мкг местранолу та 10 мкг норетинодрилу) [6, 7]. Цей зв'язок естрогену з прогестагеном ознаменував початок ери комбінованих гормональних контрацептивів, які спочатку застосовувалися лише внутрішньо у вигляді таблеток.

У наступні роки помітили почастищення венозних тромбоемболій при прийомі комбінованих оральних контрацептивів, що містили більше ніж 50 мкг естрогену, або етинілестрадіолу, порівняно з іншими препаратами з меншими дозами [8]. З часом дозування естрогену було знижено до 30 і 20 мкг. У наш час деякі оральні контрацептиви містять 10 мкг етинілестрадіолу [9].

Проведені дослідження, які порівнювали вплив комбінованих оральних контрацептивів, що містили 50 та 30 мкг етинілестрадіолу, на систему згортання крові, фібринолізу та агрегацію тромбоцитів, підтвердили дозозалежний ефект естрогенів. Посилення агрегаційної активності тромбоцитів, підвищення рівня факторів

II, VII, VIII, IX і X, фібриногену та розчинного фібрину, а також зниження рівня антитромбіну спостерігалися при прийомі обох препаратів, але були менш виражені при прийомі 30 мкг етинілестрадіолу [8, 9].

Результати та обговорення

Пацієнтка Ф., 56 років, скерована на консультацію до гематолога судинним хірургом із метою підтвердження наявності клінічно значущої тромбофілії. Скарги пред'являла на тяжкість у ногах під час ходьби, судоми в ногах, відчуття «пекучих болів у п'ятах».

В анамнезі: лікування в лікаря-гінеколога у зв'язку з появою аменореї в 42 роки. Гінекологом був призначений низькодозований монофазний пероральний комбінований (естроген+гестаген) контрацептивний препарат, який пацієнтка приймала протягом 5 місяців. Після відміни препарату та проведення низки обстежень встановлено діагноз: дисфункція яєчників із призначенням іншого гормонального препарату — гестагену, який пацієнтка приймала протягом півроку, а в подальшому був призначений тривалий курс комбінованим трьохфазним пероральним низькодозованим контрацептивним препаратом.

На тлі проведення гормональної терапії в пацієнтки траплялися флеботромбози: лівої гомілки (квітень 2015 р.), правої гомілки (лютий 2016 р.), повторний флеботромбоз у верхній третині стегна правої гомілки (квітень 2016 р.).

Враховуючі ускладнення в процесі лікування, пацієнтці призначали різні антикоагулянтні та антиагрегантні препарати (нефракціонований гепарин п/к, кардіомагніл перорально).

На прийомі в гематолога при детальному зборі анамнезу виявлено, що мав місце обтяжений сімейний анамнез: у батька — ТЕЛА, був прооперований у зв'язку з тромбофлебітом обох ніг. У матері в молодому віці мало місце гостре порушення мозкового кровообігу та в подальшому ТЕЛА.

За рік до появи першого тромбозу, пацієнтка обстежувалася та лікувалася в НДІ кардіології з діагнозом вторинної метаболічної кардіоміопатії.

У загальному аналізі крові патологічних змін не виявлено (кількість тромбоцитів — $343 \times 10^9/\text{л}$).

У коагулограмі: протромбіновий час та тромбіновий у межах референтних значень, фібриноген — 3,0 г/л, також не перевищує

референтні значення, АЧТЧ дещо подовжений — 45,2 с (при верхній межі референтного значення до 40 с), РФМК — 4,0 (при нормі до 4,5), D-димер — 257 нг/мл (при нормі до 500 нг/мл).

За даними доплерографії судин нижніх кінцівок: УЗД — ознаки посттромбофлебітичної хвороби глибоких вен праворуч із повною реканалізацією.

Після генетичного обстеження виявлено поліморфізм генів фолатного циклу (гетерозиготна мутація гена метилентетрагідрофолатредуктази — МТГФР (677) С/Т) у поєднанні з носійством гетерозиготної мутації протромбіну (G20210A) G/A, фібриногену (–455) G/A та тромбоцитарного рецептора фібриногену GPIIIa T/C.

За результатами проведених обстежень у пацієнтки верифіковано спадкову тромбофілію, що зумовлена поєднаним носійством гетерозиготної мутації гена протромбіну (G20210A) G/A, поліморфізмом генів: МТГФР (677) С/Т, фібриногену (–455) G/A та тромбоцитарного рецептора фібриногену GPIIIa T/C.

Клінічно тромбофілія проявилася рецидивуючими тромбозами глибоких вен нижніх кінцівок (2015 р., лютий та квітень 2016 р.). Посттромбофлебітична хвороба правої нижньої кінцівки. Хронічна венозна недостатність, II ст.

Рекомендовано: проведення курсів первинної тромбoproфілактики, а саме прийом ривароксабану (корекція дози під контролем коагулограми), спостереження в судинного хірурга.

За минулі 5 років спостережень пацієнтка дотримувалась наданих рекомендацій, нових тромбозів не виявлено. Доза ривароксабану для щоденного прийому: 10 мг на добу.

Коли на початку 1960-х років оральні контрацептиви стали загальнодоступними, їх використання швидко зросло, і, за оцінками багатьох авторів, у 2019 році понад 150 мільйонів жінок у всьому світі використовували ці таблетки [10]. Хоча комбіновані гормональні контрацептиви, як правило, ефективні в запобіганні вагітності, вони мають побічні ефекти, такі як венозна тромбоемболія, та потенційно можуть призвести до смерті.

Докази того, що комбіновані оральні контрацептиви пов'язані з підвищеним ризиком венозних тромбоемболій, з'явилися незабаром після їх появи на ринку. Дозу естрогену, тобто етинілестрадіолу, було визначено як основну причину цього ризику. Також були синтезовані нові прогестини (наприклад, дезогестрел або гестоден), але їх слабка андрогенна активність

не дозволяла врівноважити ефект етинілестрадіолу, як це робили прогестини, насамперед левоноргестрел [11].

Численні дослідження оцінювали вплив комбінацій естрогенів на гемостаз і продемонстрували, що жінки, які приймали комбіновані оральні контрацептиви, страждали на резистентність активованого протеїну С до фактора V. Згодом Європейське агентство з лікарських засобів оновило свої рекомендації щодо клінічного дослідження стероїдних контрацептивів та рекомендувало оцінювати цей біологічний маркер [12].

У 2009 році в продаж надійшли комбіновані оральні контрацептиви, що містять естрадіол, і було встановлено, що використання цієї натуральної форми естрогену слабше впливає на синтез печінкових білків порівняно з етинілестрадіолом.

У 2021 року на ринку з'явився новий комбінований оральний контрацептив, з урахуванням нативного естрогену — естетрол. У поєднанні з дроспіреноном цей препарат продемонстрував незначний вплив на білки зсідання крові порівняно з іншими контрацептивними препаратами, що містять дроспіренон [13].

У наш час при призначенні контрацепції пацієнткам слід враховувати сімейним анамнез із метою верифікації спадкової та виключення або підтвердження набутої тромбофілії. При такій великій кількості пацієнтів, які приймають ці ліки, і при тому, що більшість із них використовують комбіновані препарати естрогену та прогестину, навіть невелике збільшення ризику серйозних побічних ефектів впливає на життя багатьох жінок. До того ж, оскільки протизаплідні засоби призначаються здоровим молодим жінкам із метою запобігання небажаній вагітності, виникнення ризику тромбоемболій має бути якнайменше [14].

За даними багатьох досліджень доведено, що естрогени посилюють претромботичні зміни білків та сприяють гіперкоагуляції крові. Згідно з метаболізмом естрогену, який відбувається в печінці, при пероральному прийомі гормонального контрацептиву спостерігається підвищення синтезу в печінці фактора VII, фактора X та фібриногену [15].

Хоча спочатку вважалося, що естроген є єдиним фактором, який підвищує ризик тромбоутворення, що викликаний прийомом контрацептиву, останні дослідження свідчать про подібний вплив деяких прогестинів. Набуття резистентності активованого протеїну С до фактора V (за оцінкою біохімічного аналізу *in*

vitro) вище в комбінованого орального контрацептиву: естрогену з дезогестрелом, ніж із левоноргестрелом, і пояснюється метаболізмом у печінці при пероральному прийомі [15].

Жінки, які приймали комбіновані контрацептиви з дезогестрелом, за даними багатьох досліджень, мали підвищені рівні прокоагулянтів (фактори VII, VIII та X) та знижені рівні антикоагулянтів (протеїн S та антитромбін) [16].

Ризики венозних тромбоемболій при прийомі гормональних препаратів варіюються залежно від дози естрогену, типу прогестину, віку пацієнтки, даних її сімейного анамнезу та інших факторів.

Однак слід розрізняти поняття про абсолютні та відносні ризики тромбозу в пацієток, які приймають гормональні контрацептиви. Так, відносний ризик тромбозу в цих пацієток у п'ять разів вищий, ніж у тих, хто їх не приймає взагалі [17]. Виникнення тромбоемболій у пацієток із групи ризику по тромбофілії в рази вище (наприклад, до 35 разів збільшується ризик для гетерозигот за фактором V Лейдена, які приймають ці препарати) [18].

Венозні тромбоемболії можуть виникнути в будь-який час у пацієток, яким призначена гормональна терапія, хоча ризик тромбоутворення максимальний протягом перших 12 місяців (особливо перших 3 місяців) при застосуванні контрацептивів, що пов'язано з впливом нового фактора ризику, особливо якщо наявні інші фактори ризику.

Що стосується виникнення набутої тромбофілії, то слід пам'ятати про антифосфоліпідний синдром, для якого характерна поява антифосфоліпідних антитіл, що становлять ризик розвитку тромбозу. Насамперед визначають наявність вовчакового антикоагулянту, антитіл до кардіоліпіну та до β_2 -глікопротеїну 1 [19].

Значне підвищення рівня гомоцистеїну в сироватці або сечі в поодиноких пацієнтів із гомоцистинурією розцінюється як претромботичний стан. Однак переважна більшість людей із підвищеним рівнем гомоцистеїну мають дієтичні розлади (наприклад, дефіцит фолієвої кислоти або вітаміну B_{12}), що можуть бути пов'язані з прийомом ліків (наприклад, метотрексату) або мати загальні генетичні причини, які не є претромботичними та не залежать одна від одної без підвищеного рівня гомоцистеїну [20].

Наприклад, часто спостерігається поліморфізм гена метилентетрагідрофолатредуктази (C677T), що до 50% трапляється у вигляді гетерозиготної мутації і лише в 30%

має гомозиготний тип успадкування [21], але наявність цього поліморфізму не пов'язана з ризиком тромбоутворення навіть при злегка підвищеному рівні гомоцистеїну в крові [22]. Крім того, намагання знизити рівень гомоцистеїну за допомогою прийому вітамінів групи В не впливає на частоту артеріальних [23, 24], або венозних [25] тромбозів.

У 1997 р. більшість дослідників повідомили про новий метод, що ґрунтується на безперервному вимірі утворення тромбіну в часі [26]. Аналіз утворення тромбіну базувався на здатності плазми генерувати тромбін із часом після активації згортання шляхом додавання фосфоліпідів, тканинного фактора та кальцію. Отримана крива утворення тромбіну відображала всі пре- та антикоагулянтні реакції, які мали місце як при утворенні тромбіну, так і при його інгібуванні.

Більшість вчених рекомендують проводити освітні заходи для підвищення обізнаності медичних працівників та жінок щодо протипоказань і факторів ризику венозних тромбоемболій. Так, у США існують Медичні критерії придатності для використання протизаплідних засобів [27]. Медичні критерії прийняті Всесвітньою організацією охорони здоров'я для використання протизаплідних засобів (п'яте видання, 2015 р.) [28].

У наш час ризик тромбоемболій оцінюється лише на підставі клінічних характеристик і не спирається на формальний алгоритм, що повинен включати лабораторні скринінг-тести на наявність порушень з боку коагуляційної ланки системи гемостазу. Слід пам'ятати про можливу наявність у пацієнтки спадкової тромбофілії та проводити молекулярно-генетичні дослідження [29, 30].

Лікарі-гінекологи намагаються оцінити ризик виникнення тромботичних ускладнень, але мають на увазі відносні ризики тромбоутворення. Однак для прийняття клінічних рішень набагато ціннішим є абсолютний тромботичний ризик, при якому необхідно враховувати вікову захворюваність на тромбоз, помножену на оцінку відносного ризику.

Частота тромбозів у підлітків (1-10 на 100 000 на рік) та жінок дітородного віку (10-46 на 100 000 на рік) [18, 31] є нижчою порівняно з жінками в пременопаузі, яким призначена менопаузальна гормональна терапія (83-123 на 100 000 на рік) [32].

Ще одним важливим питанням є підхід до молодшої жінки із позитивним сімейним анамнезом тромбозу. Якщо можливо, рекомендується

обстежити хворого члена сім'ї щодо встановлення тромбофілії, а не здорову пацієнтку.

Таким чином, більшість учених довели, що ризик тромбоутворення при прийомі оральних контрацептивів (відносний ризик у 3-5 разів підвищується) порівняно із ризиком тромбоутворення при незапланованій вагітності та в післяпологовому періоді (відносний ризик у 4,3-10 разів підвищується) [33-35], а також венозна тромбоемболія є однією з провідних причин материнської смертності у всьому світі. Тому слід розглядати питання про призначення альтернативних засобів контрацепції, переважно для пацієнток із високим ризиком тромбозу, та не виключати ролі інших факторів (наприклад, ожиріння та/або подорожі), що конкурують, а іноді підвищують ризик тромбоутворення порівняно з деякими спадковими тромбофіліями.

Пропозиція проведення глобальних скринінгових тестів перед початком протизаплідної терапії могла б значно знизити випадки венозних тромбозів. На жаль, на сьогодні щороку в Європі після використання комбінованих оральних контрацептивів кількість випадків первинних тромбоемболій перевищує 22 тис. [36].

Висновки

Зіткнувшись із вибором гормональної терапії в пацієнток із групи тромботичного ризику, нижче пропонується алгоритм щодо призначення контрацептивів.

1. Оцінити показання до гормональної терапії, а саме необхідність використання як естрогену, так і прогестину, а також якість альтернатив (наприклад, негормональної контрацепції).
2. Оцінити стан пацієнтки щодо наявності в неї факторів ризику тромбоутворення, успадкованих або набутих, та звернути увагу на її особистий анамнез тромбозу.
3. Запропонувати інформацію, яка пов'язана з ризиком тромбозів при вагітності пацієнток із групи ризику по тромбофілії, та обговорити заходи профілактики тромбоутворення.
4. Оцінити абсолютний ризик тромбозу для кожної окремої пацієнтки із застосуванням лабораторних методів дослідження системи гемостазу та обговорити з пацієнткою, що відомо про відносні ризики з урахуванням різних дозувань, типів гормонів та способів введення.

5. Поінформувати пацієнтку, якій призначена комбінована гормональна контрацепція, про заходи первинної профілактики тромбозу з метою зниження ризику венозних тромбоемболій.

Здатність оцінити та запобігти абсолютним і відносним ризикам тромбозу, а також узагальнити дані про конкретну гормональну терапію може допомогти лікарям різних спеціальностей у наданні оптимальної медичної допомоги підліткам та молодим жінкам.

Список використаної літератури

- Oger E, Alhenc-Gelas M, Lacut K, et al. Differential effects of oral and transdermal estrogen/progesterone regimens on sensitivity to activated protein C among postmenopausal women: a randomized trial. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2003;23(9):1671-1676.
- Schreijer AJ, Hoylaerts MF, Meijers JC, et al. Explanations for coagulation activation after air travel. *J Thromb Haemost.* 2010;8(5):971-978.
- Martinelli I, Bucciarelli P, Mannucci PM. Thrombotic risk factors: basic pathophysiology. *Crit Care Med.* 2010;38(2 suppl): S3-S9.
- Bertina RM, Koeleman BPC, Kostler T, Rosendaal FR, Dirven RJ, de Ronde H, et al. Mutation in Blood Coagulation Factor V Associated With Resistance to Activated Protein C. *Nature.* 1994;364:64-7. doi: 10.1038/369064a0
- Segers O, Castoldi E. Chapter 6 Factor V Leiden and Activated Protein C Resistance. *Adv Clin Chem.* 2009;49:121-57. doi: 10.1016/S0065-2423(09)49006-1
- Jordan WM, Anand JK. Pulmonary Embolism. *Lancet.* 1961;278:1146-7. doi: 10.1016/S0140-6736(61)91061-3
- Stadel B. Oral Contraceptives and Cardiovascular Disease (First of Two Parts). *N Engl J Med.* 1981;305:612-18. doi: 10.1056/NEJM198109103051104
- Bonnar J. Coagulation Effects of Oral Contraception. *Am J Obstet Gynecol.* 1987;157:1042-8. doi: 10.1016/S0002-9378(87)80129-1
- Meade TW, Haines AP, North WRS, Chakrabarti R, Howarth DJ, Stirling Y. Haemostatic, Lipid, and Blood-Pressure Profiles of Women on Oral Contraceptives Containing 50 µg or 30 µg Oestrogen. *Lancet.* 1977;948-51. doi: 10.1016/S0140-6736(77)90888-1
- Wiegatz I, Kuhl H. Metabolic and Clinical Effects of Progestogens. *Eur J Contracept Reprod Health Care.* 2006;11:153-61. doi: 10.1080/13625180600772741
- Lawrie TA, Helmerhorst FM, Maitra NK, Kulier R, Bloemenkamp K, Gulmezoglu AM. Types of Progestogens in Combined Oral Contraception: Effectiveness and Side-Effects. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;(5): CD004861. doi: 10.1002/14651858.CD004861
- Creinin MD, Jensen JT. Oral Contraceptive Generations — Time to Stop Using a Marketing Myth to Define Nomenclature. *Contraception.* 2020;102:143-4. doi: 10.1016/j.contraception.2020.05.017
- Fruzzetti F, Cagnacci A. Venous Thrombosis and Hormonal Contraception: What's New With Estradiol-Based Hormonal Contraceptives? *Open Access J Contracept.* 2020;9:75-9. doi: 10.2147/OAJC.S179673
- Regidor PA. The Clinical Relevance of Progestogens in Hormonal Contraception: Present Status and Future Developments. *Oncotarget.* 2021;9:34628-538. doi: 10.18632/oncotarget.26015
- Sitruk-Ware R. Pharmacological Profile of Progestins. *Maturitas.* 2008;61:151-7. doi: 10.1016/j.maturitas.2008.11.011
- Conard J. Biological coagulation findings in third-generation oral contraceptives. *Hum Reprod Update.* 1999;5(6):672-680.
- Blanco-Molina MA, Lozano M, Cano A, Cristobal I, Pallardo LP, Lete I. Progestin-Only Contraception and Venous Thromboembolism. *Thromb Res.* 2012;129:e257-62. doi: 10.1016/j.thromres.2012.02.042
- Vandenbroucke JP, Kostler T, Briet E, Reitsma PH, Bertina RM, Rosendaal FR. Increased risk of venous thrombosis in oral-contraceptive users who are carriers of factor V Leiden mutation. *Lancet.* 1994;344(8935):1453-1457.
- Morimont L, Dogné J-M, Douxfils J. Letter to the Editors-in-Chief in Response to the Article of Abou-Ismaïl, et al. Entitled «Estrogen and Thrombosis: A Bench to Bedside Review» (Thrombosis Research. 2020;192:40-51). *Thromb Res.* 2020;193:221-3. doi: 10.1016/j.thromres.2020.08.006
- Mudd SH, Skovby F, Levy HL, et al. The natural history of homocystinuria due to cystathionine beta-synthase deficiency. *Am J Hum Genet.* 1985;37(1):1-31.
- van Vliet HA, Frolich M, Christella M, Thomassen LG, Doggen CJ, Rosendaal FR, et al. Association Between Sex Hormone-Binding Globulin Levels and Activated Protein C Resistance in Explaining the Risk of Thrombosis in Users of Oral Contraceptives Containing Different Progestogens. *Hum Reprod.* 2005;20:563-8. doi: 10.1093/humrep/deh612
- European Medicines Agency. Guideline on Clinical Investigation of Steroid Contraceptives in Women — EMEA/CPMP/EWP/519/98 Rev. London: EMEA, 2005.
- Raps M, Helmerhorst F, Fleischer K, Thomassen S, Rosendaal F, Rosing J, et al. Sex Hormone-Binding Globulin as a Marker for the Thrombotic Risk of Hormonal Contraceptives. *J Thromb Haemost.* 2012;10:992-7. doi: 10.1111/j.1538-7836.2012.04720.x
- Stegeman BH, Helmerhorst FM, Vos HL, Rosendaal FR, Van Hylckama Vlieg A. Sex Hormone-Binding Globulin Levels Are Not Causally Related to Venous Thrombosis Risk in Women Not Using Hormonal Contraceptives. *J Thromb Haemost.* 2012;10:2061-7. doi: 10.1111/j.1538-7836.2012.04878.x
- Dahlbäck B. Physiological Anticoagulation: Resistance to Activated Protein C and Venous Thromboembolism. *J Clin Invest.* 1994;94:923-7. doi: 10.1172/JCI117458
- Nicolaes GA, Thomassen MC, Tans G, Rosing J, Hemker HC. Effect of Activated Protein C on Thrombin Generation and on the Thrombin Potential in Plasma of Normal and APC-Resistant Individuals. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 1997;8:28-38. doi: 10.1097/00001721-199701000-00006
- Center for Disease Control and Prevention. U.S. Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use. *MMWR Recomb Rep.* 2016;65.
- W.H. Organization. Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use. Geneva: WHO, 2015.
- Cosmi B, Legnani C, Bernardi F, Coccheri S, Palareti G. Role of Family History in Identifying Women With Thrombophilia and Higher Risk of Venous Thromboembolism During Oral Contraception. *Arch Intern Med.* 2003;163. doi: 10.1001/archinte.163.9.1105
- Suchon P, Al Frouh F, Henneuse A, Ibrahim M, Brunet D, Barthet MC, et al. Risk Factors for Venous Thromboembolism in Women Under Combined Oral Contraceptive. The Pill Genetic Risk Monitoring (PILGRIM) Study. *Thromb Haemost.* 2016;115:135-42. doi: 10.1160/TH15-01-0045
- Heit JA, Kobbervig CE, James AH, Petterson TM, Bailey KR, Melton LJ, 3rd Trends in the incidence of venous thromboembolism during pregnancy or postpartum: a 30-year population-based study. *Ann Intern Med.* 2005;143(10):697-706
- Silverstein MD, Heit JA, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ, 3rd Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a 25-year population-based study. *Arch Intern Med.* 1998;158(6):585-593
- Martinelli I, Legnani C, Bucciarelli P, Grandone E, De Stefano V, Mannucci PM. Risk of pregnancy-related venous thrombosis in carriers of severe inherited thrombophilia. *Thromb Haemost.* 2001;86(3):800-803

34. Hannaford PC. *Epidemiology of the Contraceptive Pill and Venous Thromboembolism*. *Thromb Res*. 2011;127: S30-4. doi: 10.1016/S0049-3848(11)70009-3
35. Hoteleanu C. *Genetic Risk Factors in Venous Thromboembolism*. *Adv Exp Med Biol*. 2017;906:253-72. doi: 10.1007/5584_2016_120
36. McDaid A, Logette E, Buchillier V, Muriset M, Suchon P, Pache TD, et al. *Risk Prediction of Developing Venous Thrombosis in Combined Oral Contraceptive Users*. *PLoS One*. 2017;12: e0182041. doi:10.1371/journal.pone.0182041

Для цитування: Родіонова ІО. Як запобігти можливим ризикам венозних тромбоемболій у пацієнтів із групи ризику по тромбофілії, які приймають комбіновані гормональні контрацептиви? *Терапевтика / імені професора М.М. Бережницького*. 2022;3(1):23-29. DOI: 10.31793/2709-7404.2022.3-1.23.

Адреса для листування: Родіонова Ірина Олександрівна, irodionova@ukr.net; КНУ імені Тараса Шевченка, ННЦ «Інститут біології та медицини», вул. Володимирська, 64/13, Київ, 01601, Україна.

Відомості про авторів: Родіонова Ірина Олександрівна, канд. мед. наук, доцентка кафедри внутрішньої медицини. ORCID: 0000-0002-7893-8563.

Особистий внесок: Родіонова І.О. — аналіз проблеми та результатів, написання статті.

Фінансування: Стаття підготовлена в рамках самофінансування.

Декларація з етики: Автор задекларувала відсутність конфлікту інтересів і фінансових зобов'язань.

Проходження статті: Надійшла до редакції 06.12.2021 року; перероблена 09.12.2021 року; прийнята до друку 15.12.2021 року; надрукована 31.03.2022 року.

For citation: Rodionova IO. How to prevent the possible risks of venous thromboembolism in patients at risk for thrombophilia who take combined hormonal contraceptives? *Terapevtyka / of professor M.M. Berezhnysky* 2022;3(1):23-29. DOI: 10.31793/2709-7404.2022.3-1.23.

Correspondence address: Rodionova Iryna Olexandrivna, irodionova@ukr.net; Educational and Scientific Centre «Institute of Biology and Medicine» of Taras Shevchenko National University of Kyiv, Volodymyrska street, 64/13, 01601, Ukraine.

Information about the authors: Rodionova Iryna Olexandrivna, PhD, Associate Professor of the Department of Internal Medicine of the Educational and Scientific Centre «Institute of Biology and Medicine» of Taras Shevchenko National University of Kyiv. ORCID: 0000-0002-7893-8563.

Personal contribution: Rodionova IO — analysis of the problem and results, writing an article.

Funding: The article was prepared in the framework of self-financing.

Declaration of Ethics: The author declare that there is no conflict of interest or financial obligations.

Article: Received 06 December 2021; revised on 09 December 2021; accepted 15 December 2021; published 31 March 2022.