

Тромботические риски у женщин в различные периоды ЖИЗНИ

Д.м.н., профессор
Кузнецов Максим Робертович
г. Москва

Информация о раскрытии финансовой заинтересованности

Настоящим лектор подтверждает, что получает гонорары за консультационные услуги в области научной и педагогической деятельности (образовательные услуги, научные статьи, участие в экспертных советах, участие в исследованиях и др.) от следующих компаний : MSD. Данная презентация поддерживается компанией MSD.

Лекция проводится при поддержке компании ООО «МСД Фармасьютикалс».

Эта информация предоставлена в качестве информационной и образовательной поддержки врачей и отражает мнение докладчиков, которое не обязательно отражает точку зрения Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ, USA, и других подразделений компании.

В связи с различиями в требованиях регулирующих инстанций в разных странах, зарегистрированные показания и способы применения препаратов, упоминающихся в данной презентации, могут варьировать.

Перед назначением любых препаратов, пожалуйста, ознакомьтесь с локальными инструкциями по медицинскому применению, предоставляемыми компаниями-производителями.

Полные инструкции по медицинскому применению доступны по запросу.

ООО "МСД Фармасьютикалс", Россия, 119021, г. Москва, Тимура Фрунзе, 11 стр. 1,
Тел.: +7 (495) 916 71 00, Факс: +7 (495) 916 70 94, www.msd.ru

Каждая **5-я женщина** в России **боится** приема
гормональных препаратов из-за осложнений со
стороны сердечно-сосудистой системы

Контрацепция

Лечение
гинекологических
заболеваний

Лечение
климактерического
синдрома

Патогенез тромбоза

Триада Вирхова

- Повреждение сосудистой стенки
 - характерно преимущественно для артерий
- Изменение тока крови
 - для артерий: с ламинарного на турбулентный
 - для вен: замедление кровотока (гиподинамия, неврологический дефицит, *хроническая венозная недостаточность и др.*)
- Сдвиг гемостаза в сторону тромбообразования
 - врожденные и приобретенные тромбофилии

Патогенез тромбоза

Сдвиг гемостаза в сторону
тромбообразования

Патогенез тромбоза

Тромбофилия – необычная склонность к тромбообразованию с ранним возрастным началом, сочетающаяся с отягощенным семейным анамнезом и высокой вероятностью рецидива тромбоза

APCR/Factor V Leiden

Мутация – значимость для эволюции

- Появление у одного из наших предков 20-30 тыс.лет назад
- В ранней истории популяции мутации в гене фактора V давали определенные преимущества в эволюционном плане, а именно препятствие опасной для жизни кровопотери

Современная классификация тромбофилий

Врожденные (семейные и первичные) тромбофилии

Дефицит Антитромбина III	Безусловно подтвержденные данные
Дефицит протеина C	
Дефицит протеина S	
Резистентность фактора Va к активированному протеину C	
Мутация фактора V Лейден	
Мутация протромбина (20210A)	
Гомоцистинурия, гипергомоцистеинемия – патология метаболизма метионина	Подтвержденные данные
Повышение активности: фибриногена, факторов II, VIII, IX, XI	
Дисфибриногенемия	
Гипоплазминогенемия и дисплазминогенемия	
Серповидно-клеточная анемия	Слабо подтвержденные данные
Снижение уровня виамин К-зависимого белка Z и Z-зависимого ингибитора	
Снижение уровня ингибитора пути тканевого фактора (TFPI)	
Дефицит тканевого активатора плазминогена (t-PA)	
Высокий уровень ингибитора активатора плазминогена 1 типа (PAI-1)	Нет подтверждающих данных
Полиморфизм фактора XIII (Val34Leu)	
Повышенный уровень активированного тромбином ингибитора фибринолиза (TAFI)	

Современная классификация тромбофилий

Приобретенная или вторичная тромбофилия

Активный рак (включая миелопролиферативные и миелодиспластические заболевания)

Наличие антифосфолипидных антител в достаточном титре (волчаночные, антикардиолипиновые, анти- $\beta 2$ и др.)

Аутоиммунные нарушения

Гепарин-индуцированная тромбоцитопения

Ночная пароксизмальная гемоглобинурия

Инфекция (пневмония, сепсис, мочевых путей, ВИЧ)

Гипергомоцистеинемии

Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура

Дислипидемия, ожирение

Микроальбуминурия, нефротический синдром

Обезвоживание

ДВС-синдром

Беременность, послеродовой период

Химиотерапия

Терапия эстрогенами или прогестероном

Прием селективных модуляторов рецепторов эстрогена (тамоксифена и рапоксифена)

APCR/Factor V Leiden

- 30% риск реализации в течение жизни
- Встречаемость в европейской популяции 3-10%
- При беременности 10-кратное увеличение ВТЭО
- При беременности является причиной 40% ВТЭО
- Риск ВТЭО гетерозиготы – 0,2%
- Риск ВТЭО гомозиготы – 16-17%

Мутация гена протромбина G20210A

- 10% риск реализации в течение жизни
- Встречаемость в европейской популяции 23%
- При беременности 17-кратное увеличение ВТЭО
- При беременности является причиной 17% ВТЭО
- Риск ВТЭО гетерозиготы – 0,5%
- Риск ВТЭО гомозиготы – 15%

Патогенез тромбоза

Замедление тока венозной крови

Гендерные особенности регуляции венозного тонуса



- ◆ Доказана **различная** выработка АГ2, АЦХ, КСІ, агонистов адренергической системы под воздействием половых гормонов у мужчины и женщины
- ◆ Влияние **мужских половых гормонов – констриктивное**
- ◆ В обсервационных исследованиях показан **венодилатирующий эффект яичниковых гормонов**

Raffetto et al., 2010; Xia & Khalil, 2010; Goodrich & Wood 1966; Davis et al., 1989; Steiner et al., 1986; Varbiro et al., 2001; Nekooeian & Pang 2000; Martin et al., 2005-2019

Гендерные особенности регуляции венозного тонуса



- ◆ Назначение эстрогенов и прогестерона в постоянном режиме после овариоэктомии (животные модели) снижает миогенный тонус подкожных вен.
- ◆ Терапия 17- β -эстрадиолом увеличивает среднее циркуляторное давление наполнения, но не среднее артериальное давление, что косвенно доказывает большее влияние половых гормонов на венозную, а не артериальную стенку.

Raffetto et al., 2010; Xia & Khalil, 2010; Goodrich & Wood 1966; Davis et al., 1989; Steiner et al., 1986; Varbiro et al., 2001; Nekooeian & Pang 2000; Martin et al., 2005

Хроническая венозная недостаточность –

патологическое состояние, характеризующееся застоем или извращением кровотока в венозной системе нижних конечностей

Хроническая венозная недостаточность

Варикозная болезнь
Посттромбофлебитическая болезнь
Артерио-венозные свищи
Гипо- и аплазия глубоких вен

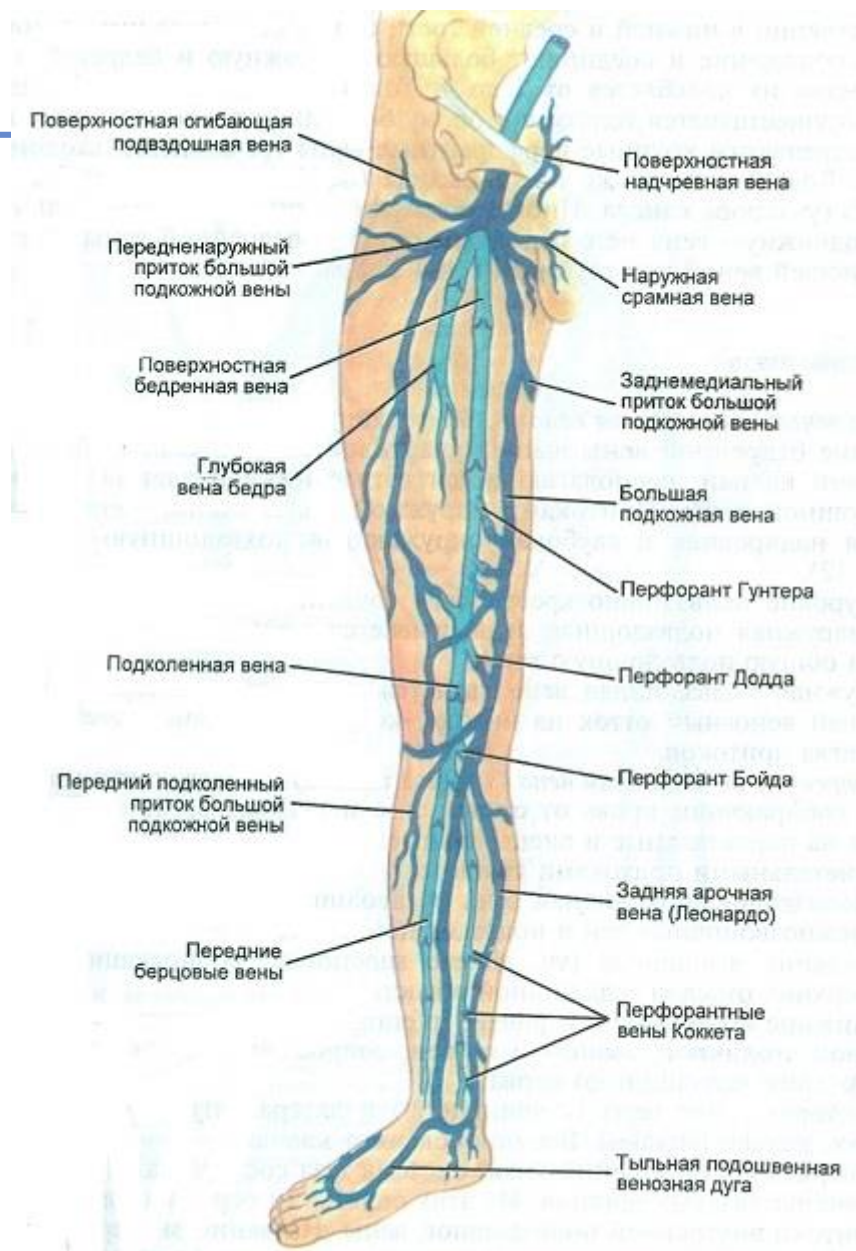
Анатомо-физиологические аспекты

Венозная система нижних конечностей представлена тремя четко взаимодействующими составляющими:

- Глубокие вены голени и бедра
- Большая и малая подкожные вены
 - Перфорантные вены

Анатомо-физиологические аспекты

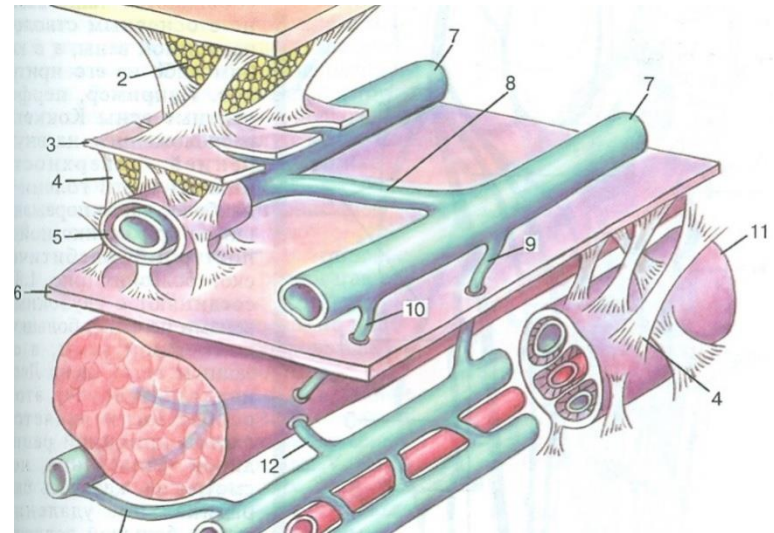




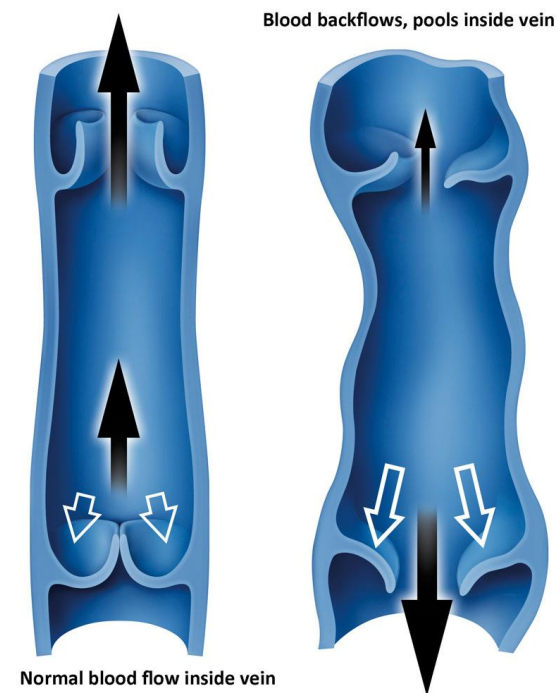
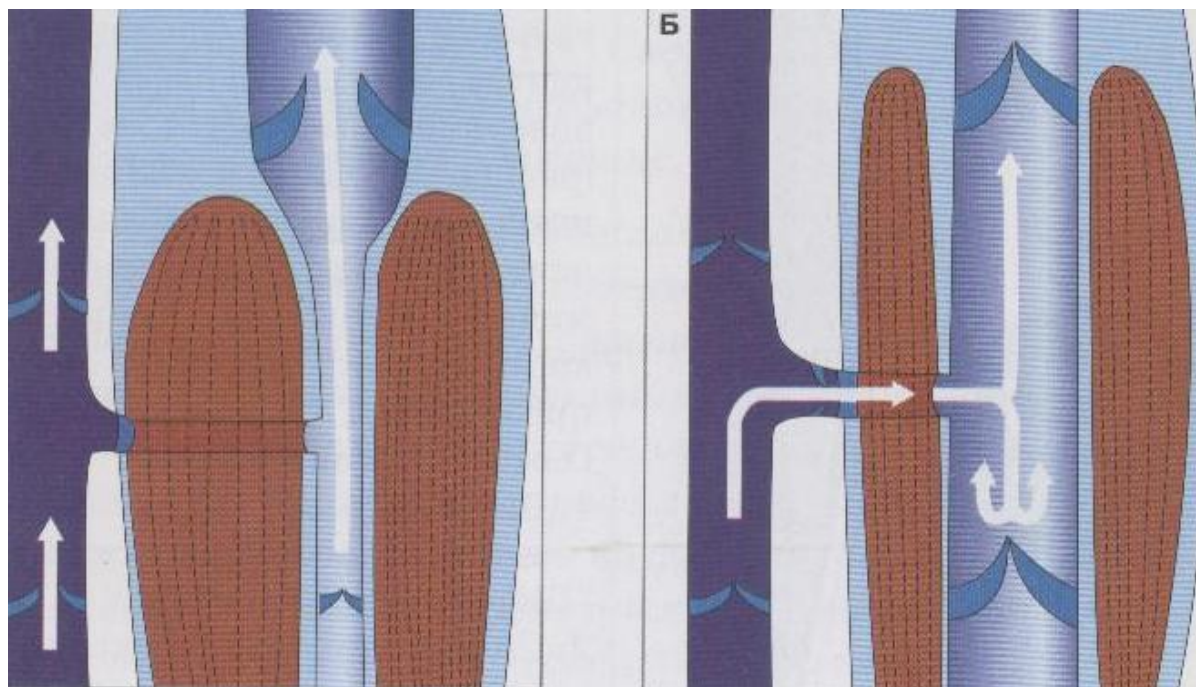
Основной отток венозной крови (85-90%)

осуществляется по глубокой венозной системе.

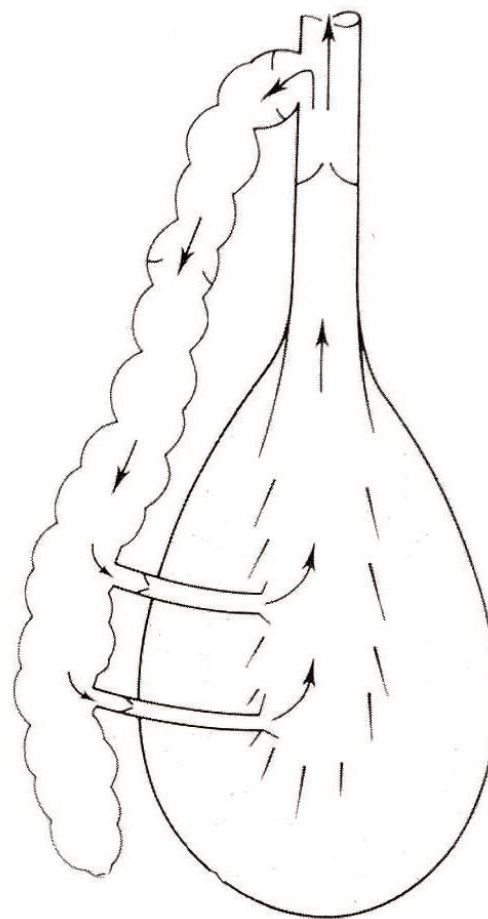
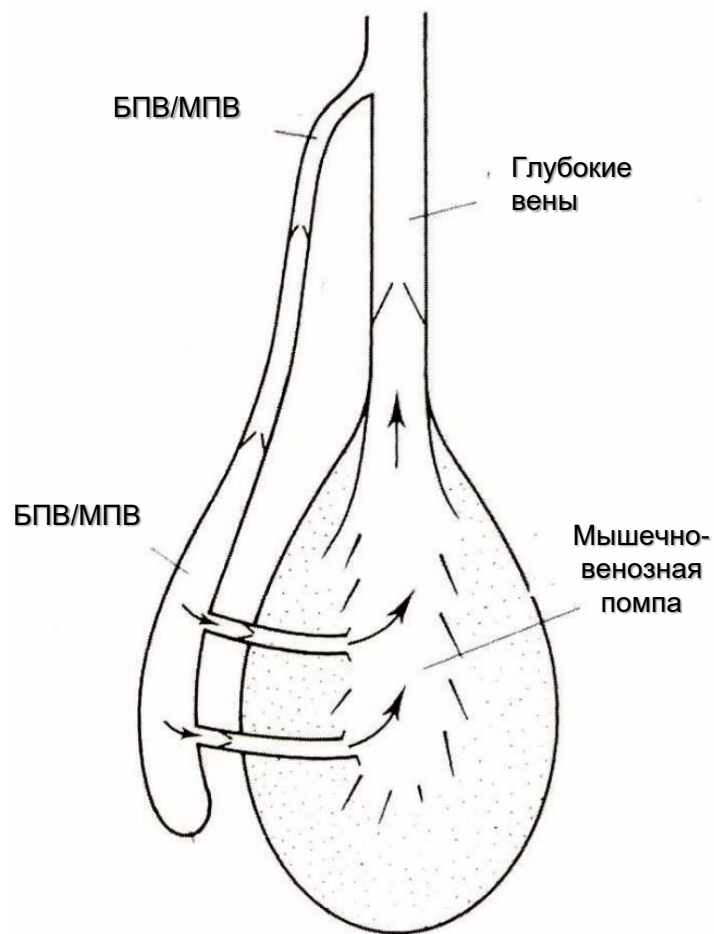
Объем кровотока в поверхностных венах составляет не более 10-15%. Подкожные вены собирают кровь из надфасциальных тканей, а затем по многочисленным перфорантам она поступает в глубокие магистрали.



Основы венозной гемодинамики



Роль в патогенезе заболевания



Степень хронической венозной недостаточности (СЕАР):

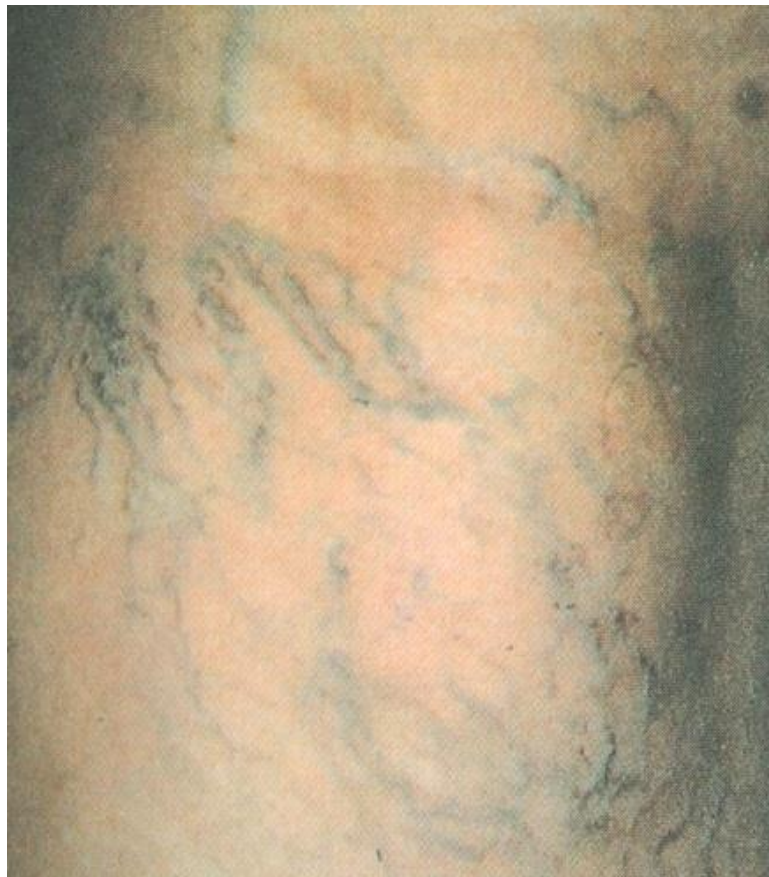
- **0- отсутствие симптомов болезни вен**
- **1 – телеангиэктозии и ретикулярные вены**
- **2 – варикозно-расширенные вены**
- **3 – Отек**
- **4 – Кожные изменения, обусловленные заболеванием вен (пигментация, венозная экзема, липодерматосклероз)**
- **5 – Кожные изменения, указанные выше и зажившая язва**
- **6 – Кожные изменения, указанные выше и активная язва**

Телеангиэктозии



Изображение взято из открытых источников

Ретикулярный варикоз



Изображение взято из открытых источников

Варикозно-расширенные вены



Изображение взято из открытых источников

Варикозно расширенные вены и пигментация



Изображение взято из открытых источников

Варикозная трофическая язва



Изображение взято из открытых источников



Изображение взято из открытых источников

Врождённая слабость соединительной ткани

- Варикозная болезнь
- Плоскостопие
- Грыжи
- Геморрой
- И много чего ещё...

Наличие предрасполагающего фактора
не тождественно его 100% реализации!

Основы венозной гемодинамики



25 мм рт. ст.



70 мм рт. ст.



12–18 мм рт. ст.

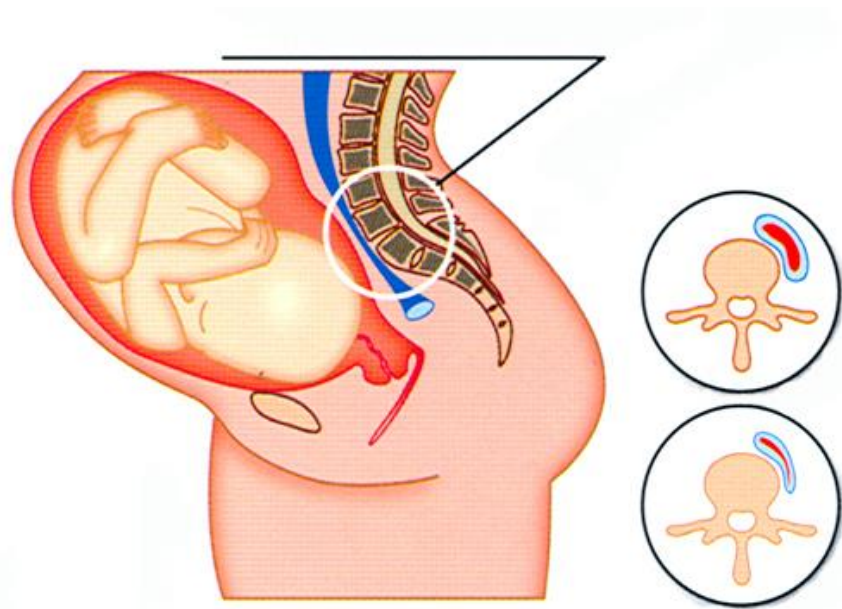


56 мм рт. ст.



85 мм рт. ст.

Нижняя полая вена при беременности



Изображение взято из открытых источников

Врождённая слабость соединительной ткани



Изображение взято из открытых источников

Острый венозный тромбоз

Поражение глубоких вен –
флеботромбоз

Поражение подкожных вен –
тромбофлебит

ОСТРЫЙ ВАРИКОТРОМБОФЛЕБИТ

Клиническая СИМПТОМАТИКА



Гиперемия



Инфильтрат



Болезненность

Изображение взято из открытых источников

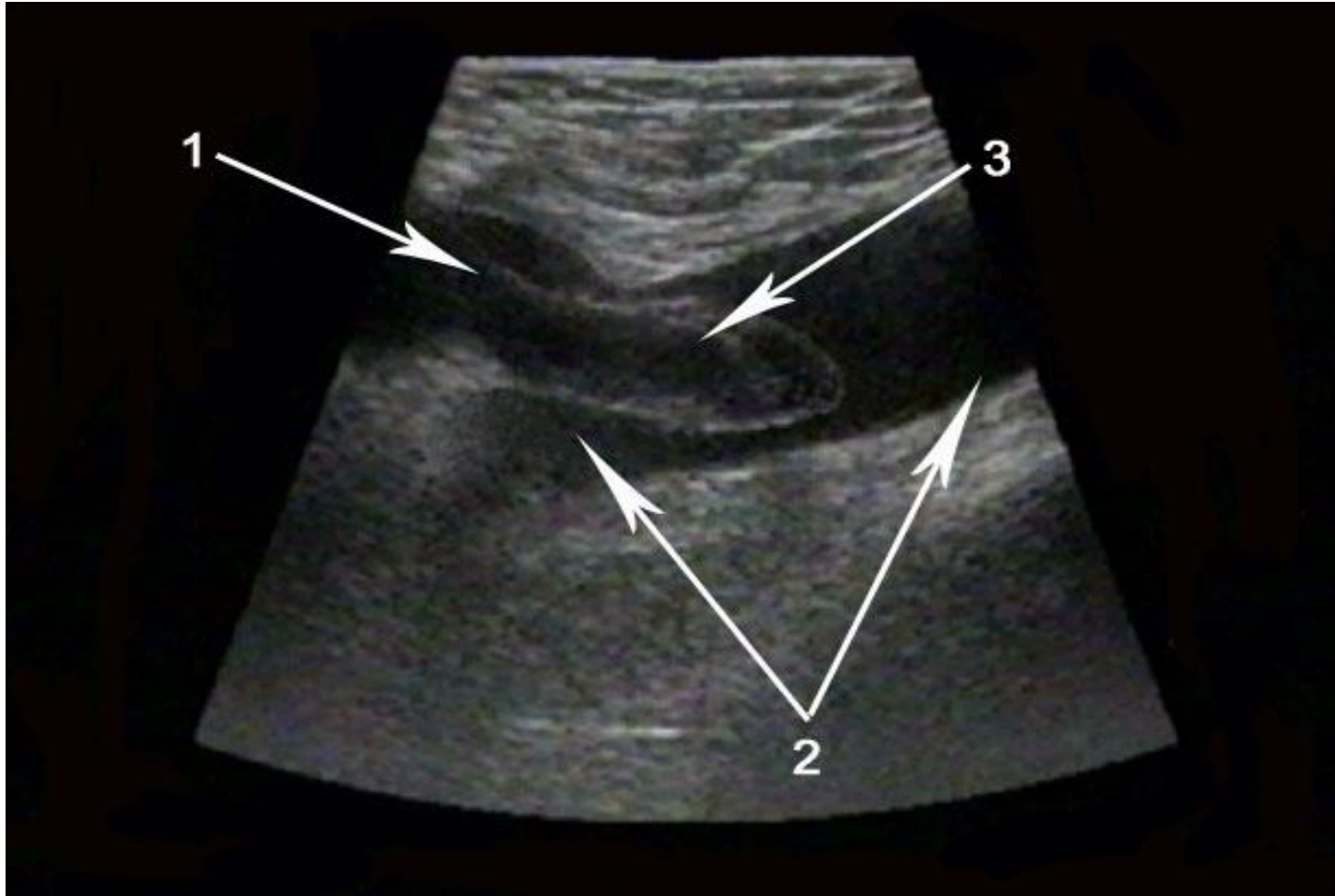


ОСТРЫЙ ВАРИКОТРОМБОФЛЕБИТ



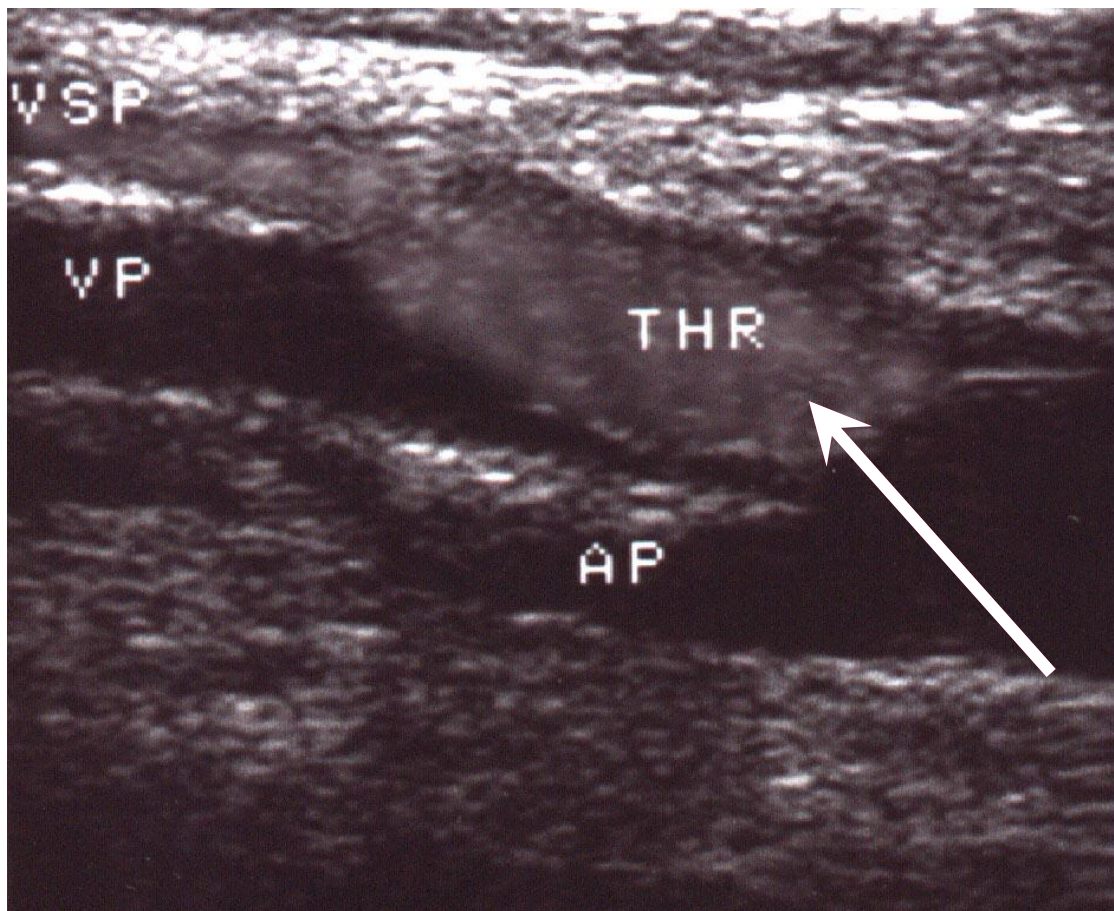
Тромбоз большой подкожной вены до устья

ОСТРЫЙ ВАРИКОТРОМБОФЛЕБИТ



Сафенофеморальный тромбоз

ОСТРЫЙ ВАРИКОТРОМБОФЛЕБИТ

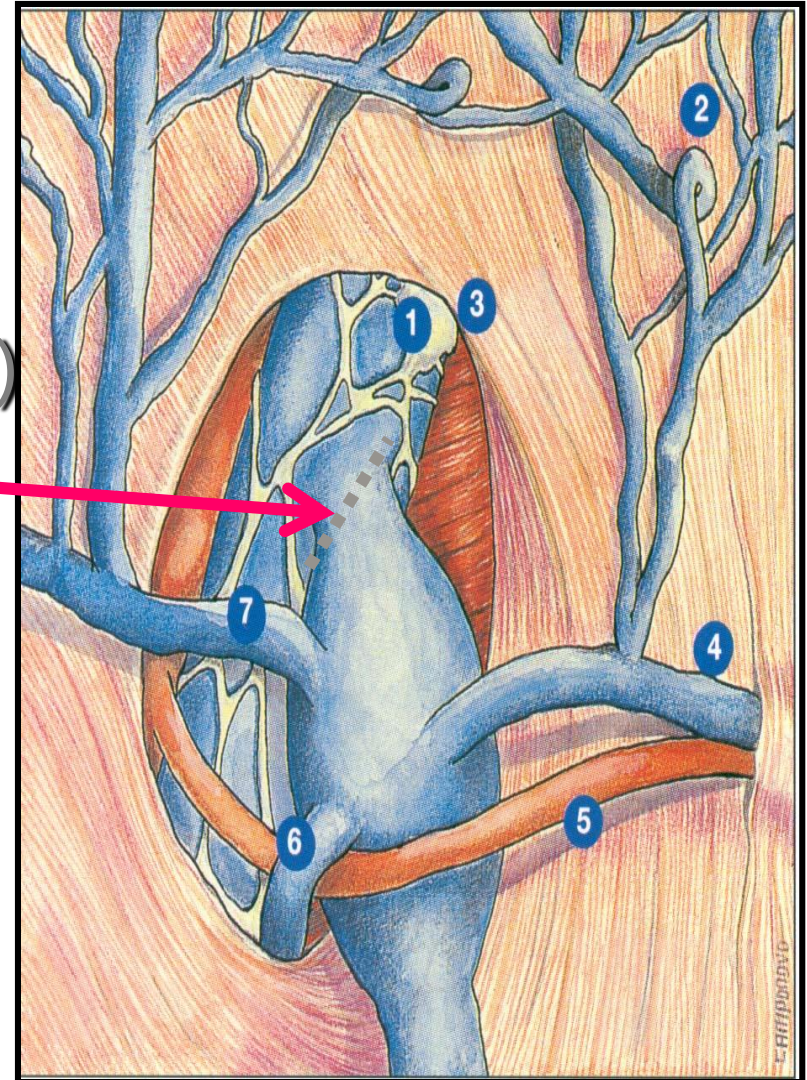


Сафенопоплитеальный тромбоз

ОСТРЫЙ ВАРИКОТРОМБОФЛЕБИТ

Кроссэктомия

(уровень пересечения v.s.m.)



Илиофemorальный флeботромбоз

Клиническая симптоматика



Отёк



Цианоз и усиленный
венозный рисунок



Болезненность по
ходу глубоких вен



Изображение взято из открытых источников

Клинические проявления ТГВ зависят от локализации, распространенности и длительности заболевания



Изображение взято из открытых источников

Иногда первым первыми признаками ТГВ являются
симптомы ТЭЛА

Оценка вероятности ТГВ у пациента

Для клинической диагностики может быть использован индекс Wells (таблица), отражающий вероятность наличия у пациента ТГВ нижних конечностей^{1,2}

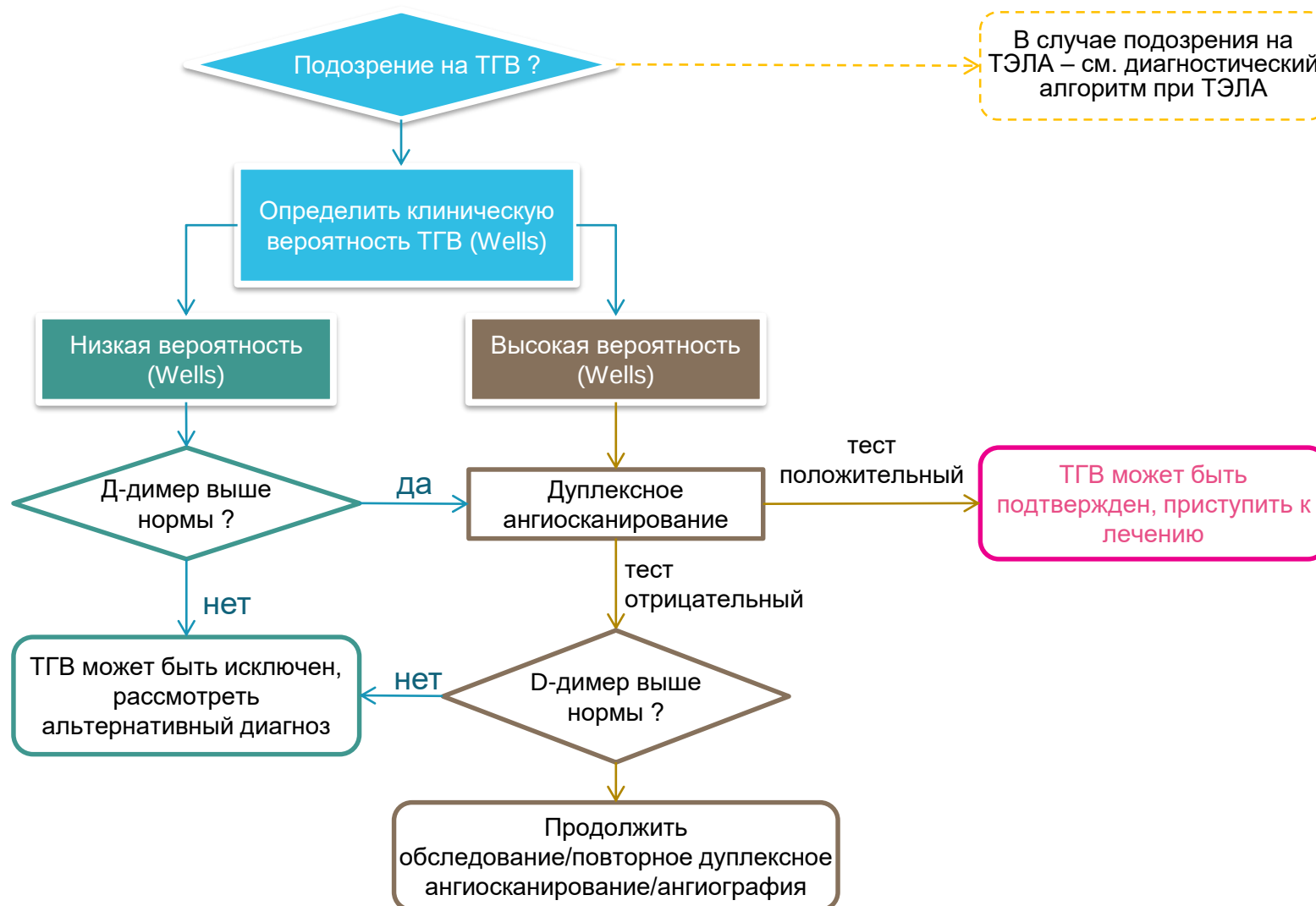
Клинический фактор	Баллы	
Активный рак (в настоящее время или в предшествующие 6 месяцев)	+1	
Параличи, парезы или иммобилизация нижней(их) конечности(ей)	+1	
Постельный режим > 3 дней или большая операция в течение предшествующих 12 недель	+1	
Локальная болезненность при пальпации по ходу глубоких вен	+1	
Распространенный отек ноги	+1	
Отек голени ≥ 3 см по сравнению со здоровой ногой (измеряется на 10 см ниже бугристости большеберцовой кости)	+1	
Отек с ямкой на больной ноге	+1	
Расширенные коллатеральные поверхностные вены (не варикозные)	+1	
Раннее подтвержденный ТГВ	+1	
Альтернативный диагноз также или более вероятен, чем ТГВ	−2	
Сумма баллов	Интерпретация	Частота выявления ТГВ
1 и менее	Диагноз маловероятен	5,5%
2 и более	Диагноз вероятен	28,0%

1. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбозмболических осложнений (ВТЭО).

Флебология №4, выпуск 2, 2015, том 9

2. NICE clinical guideline 144

Алгоритм диагностики пациентов с ВТЭО

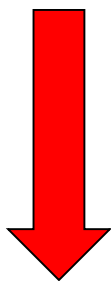


ВТЭО – венозные тромбозмболические осложнения

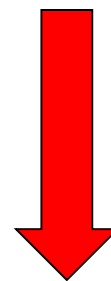
Dupras D, Bluhm J, Felty C, Hansen C, Johnson T, Lim K, Maddali S, Marshall P, Messner P, Skeik N. Institute for Clinical Systems Improvement. Venous Thromboembolism Diagnosis and Treatment. <http://bit.ly/VTE0113>. Updated January 2013.

Oxford Handbook for the Foundation Programme

Острый венозный тромбоз

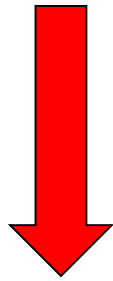


ТЭЛА

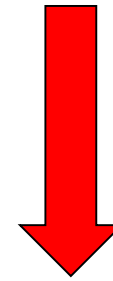


Синяя флегмозия
(венозная гангрена)

Острый венозный тромбоз



Фатальная ТЭЛА



Хроническое легочное сердце

ТРОМБОЗ ГЛУБОКИХ ВЕН

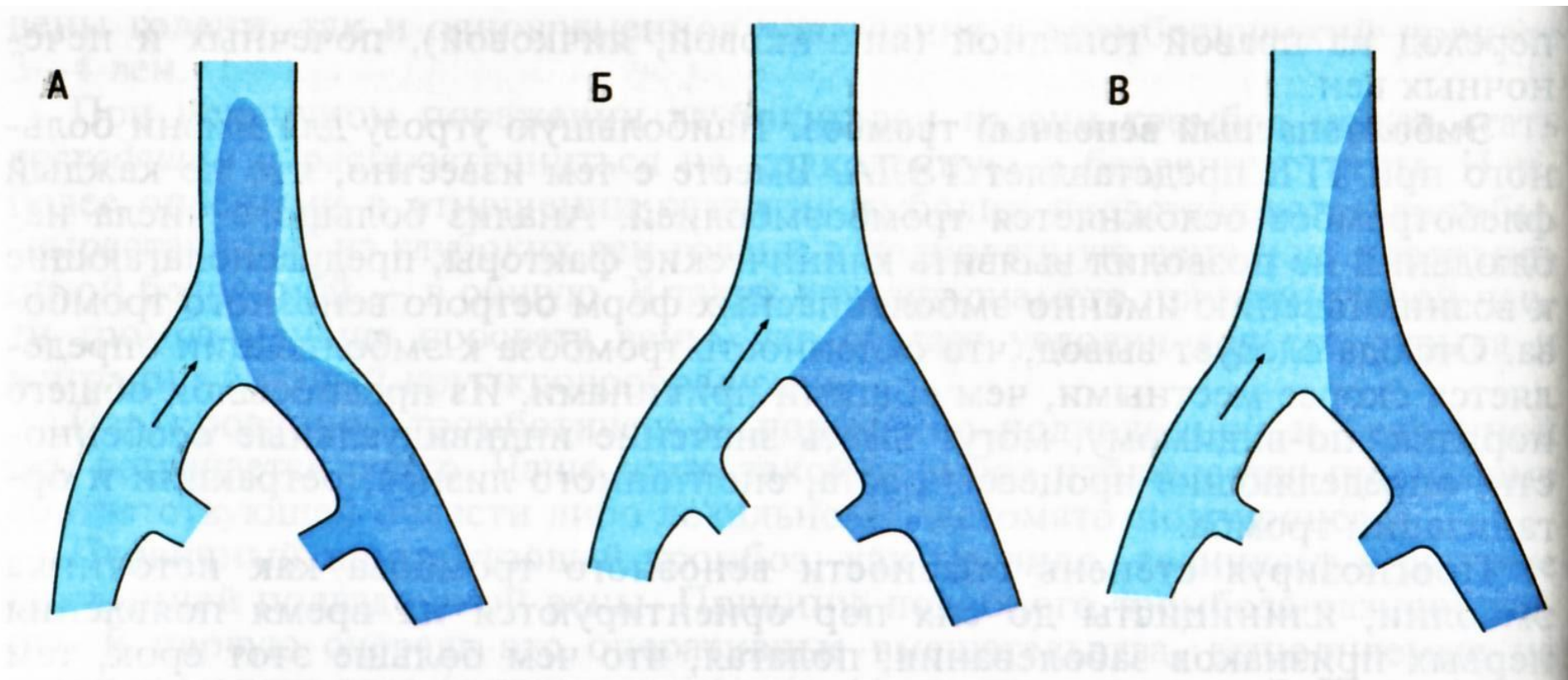
1. Эмболоопасный (флотирующий).

2. Неэмболоопасный:

а. Пристеночный

б. Окклюзивный

Типы венозного тромбоза



Острый венозный тромбоз



Острый тромбоз бедренной вены

Острый венозный тромбоз



Тромбоз нижней полой вены

Острый венозный тромбоз



Тромбоз суральной вены

Острый венозный тромбоз



Флотирующий
тромб
нижней поллой
вены

Острый венозный тромбоз



Интерна-тип
тромбоза
подвздошной
вены

Патогенез тромбоза

Влияние КГК на возможное развитие
венозного тромбоза

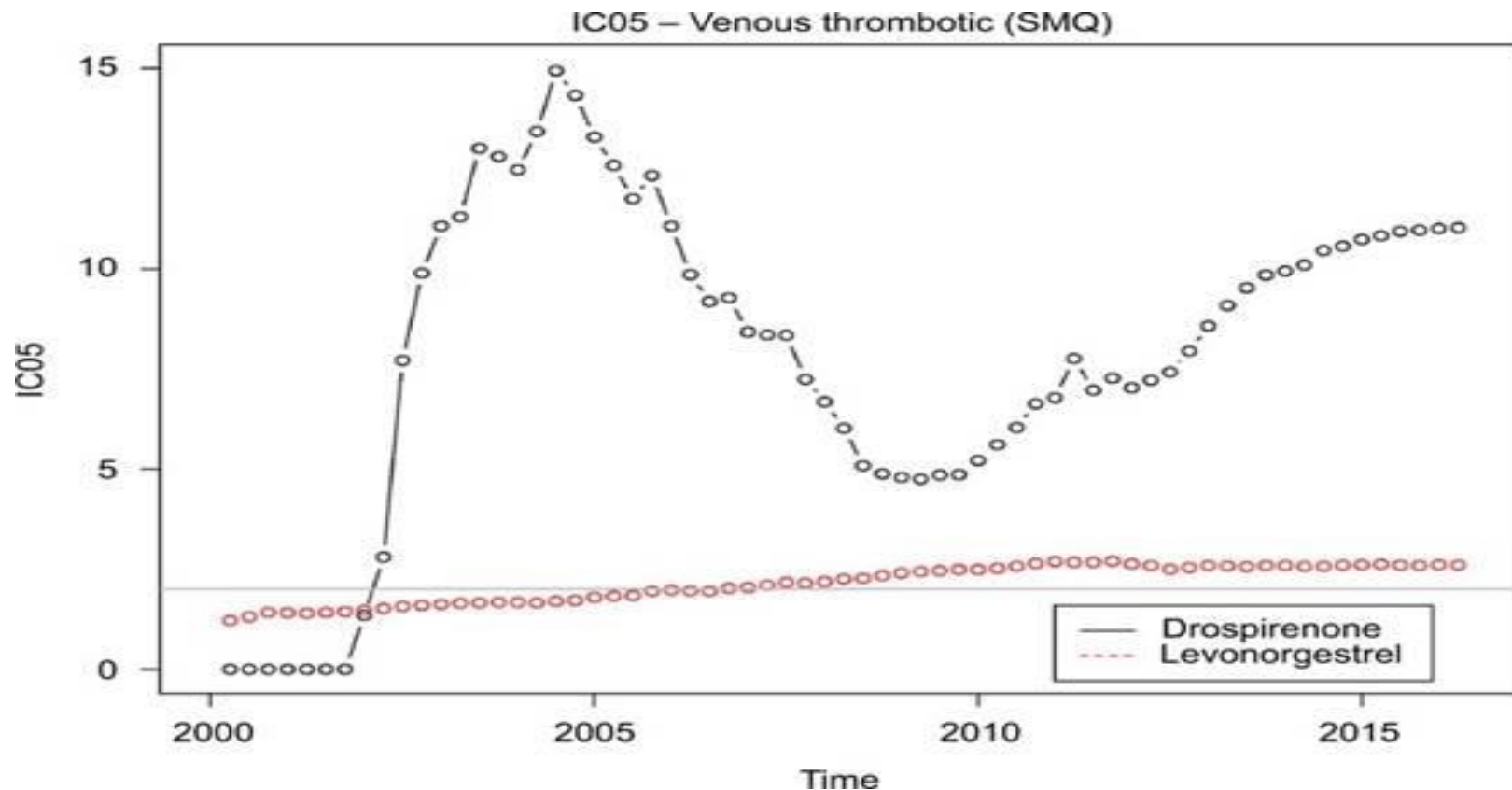
Риски гормональной контрацепции

Необходимо помнить о повышенном риске венозного тромбоза, и в случае выбора КОКов назначать самые безопасные препараты с минимальной дозой эстрогенов и оптимальным прогестином.

КОК и риск венозного тромбоза: Кокрановский систематический обзор (2014)

КОК (препараты и доза)	Риск тромбоза, ОР (95% ДИ)
50 мкг этинилэстрадиола + левоноргестрел	5,2 (3,4-7,9)
30 мкг этинилэстрадиола + дезогестрел	4,3 (3,3-5,6)
35 мкг этинилэстрадиола + ципротерона ацетат	3,9 (2,7-5,5)
30 мкг этинилэстрадиола + дроспиренон	3,9 (2,7-5,5)
30 мкг этинилэстрадиола + гестоден	3,7 (2,8-4,9)
20 мкг этинилэстрадиола + дезогестрел	3,4 (2,5-4,6)
30 мкг этинилэстрадиола + левоноргестрел	2,4 (1,8-3,2)
35 мкг этинилэстрадиола + норгестимат	2,4 (1,7-3,3)
20 мкг этинилэстрадиола + левоноргестрел	2,2 (1,3-3,6)
20 мкг этинилэстрадиола + гестоден	2,2 (1,4-3,2)

Риск венозных тромбозов повышен на препаратах с синтетическими гестагенами в 2-15 раз по сравнению с популяционным¹



Необходимо очень внимательно оценивать риск тромбозов перед назначением препаратов с дроспиреноном, так как это позволяет сократить риск в 2-3 раза (сейчас он примерно в 10 раз выше популяционного)¹

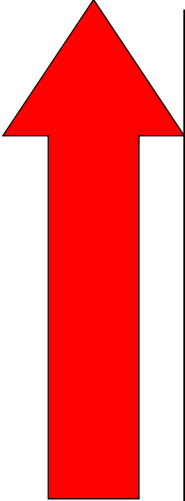
1. Madigan D., Shin J. Drospirenone-containing oral contraceptives and venous thromboembolism: an analysis of the FAERS database // Open Access Journal of Contraception 2018;9 29–32.

Неблагоприятные эффекты этинилэстрадиола



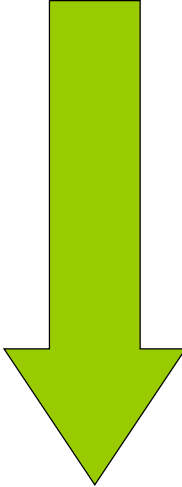
Изменение гемостаза при приеме эстрогенов

Нарушение баланса между протромботической и фибринолитической активностью:



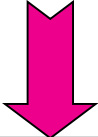
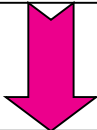
Активность и концентрация прокоагулянтов:

- фибриногена, F VII,
- F II, F VIII, F XII
- фактора Виллебранда
- РФМК и Д-димеры

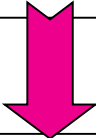


Активность фибринолитической системы:

- AT-III и Ps
- APC-резистентность
- ↑ PAI-1



Усиливается агрегация и адгезия тромбоцитов



ПРОТРОМБОТИЧЕСКОЕ СОСТОЯНИЕ

Риск венозных тромбозов при приеме КГК



Риск артериальных тромбозов при приеме гормональных контрацептивов

Артериальные тромбозы (инфаркт, инсульт)
при приеме КГК, содержащих ≤ 35 мкг ЭЭ, у молодых
здоровых женщин встречаются
крайне редко

- Частота артериальных тромбозов повышается только при сочетании КОК с дополнительными факторами риска
 - курение
 - возраст старше 40 лет
 - гипертензия
 - гиперлипидемия
 - сахарный диабет
 - тромбофилия

НоваРинг - степень системного воздействия



Дизайн исследования: открытое, рандомизированное исследование по сравнению фармакокинетики ЭЭ в вагинальном кольце (15 мкг ЭЭ/день), пластыре (20 мкг ЭЭ/день) и КОК (30 мкг ЭЭ в день), 24 здоровые женщины 18-40 лет после 2–8 недель синхронизации на КОК (21+7), женщины были разделены в 3 группы: кольцо (n=8), пластырь (n=8), КОК (n=8).

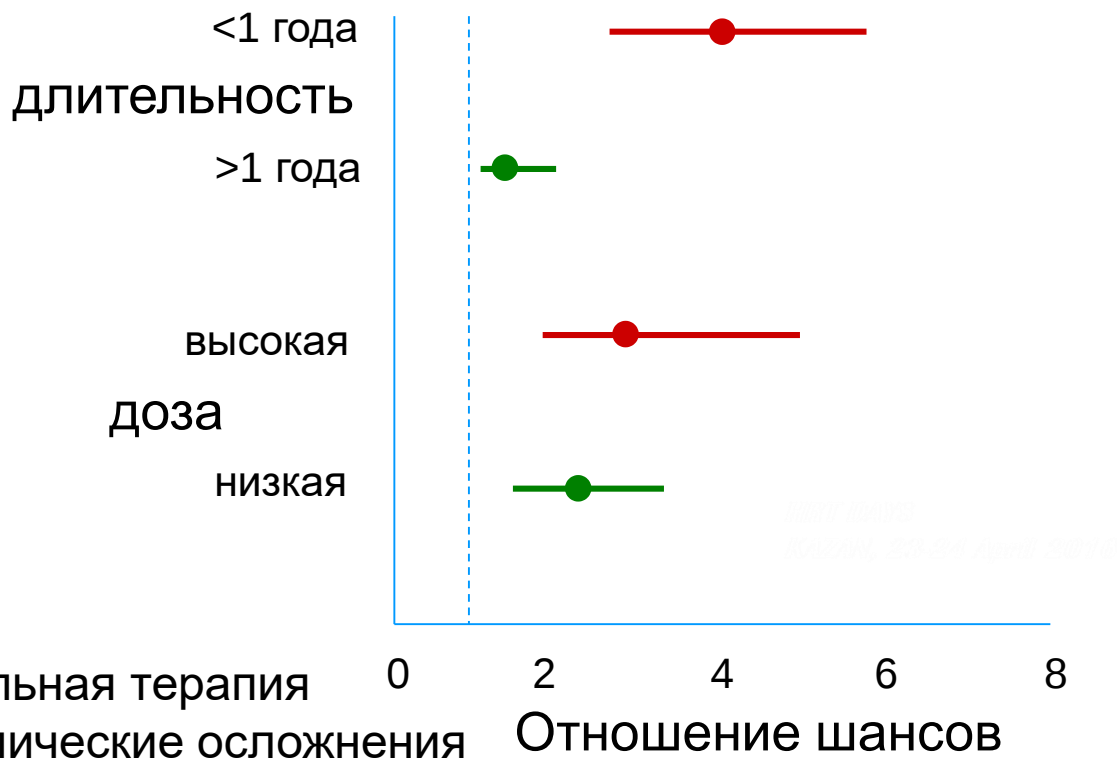
Патогенез тромбоза

Влияние МГТ на возможное развитие
венозного тромбоза

ПЕРОРАЛЬНАЯ МГТ И ВТЭО

Длительность и доза ЗГТ

- ◆ Риск ВТЭО повышен в течение первого года терапии
- ◆ Риск ВТЭО зависит от дозы
- ◆ Эффект ЗГТ меньше выражен по сравнению с ОК



Oger and Scarabin. Assessment of the risk for venous thromboembolism among users of hormone replacement therapy. *Drugs Aging* 1999; 14: 55-61

Waselenko et al. Women with thrombophilia: assessing the risks for thrombosis with oral contraceptives or hormone replacement therapy. *Semin Thromb Hemost* 1998; 24 suppl: 33-39

Фокус на безопасности гестагенов при пероральной и трансдермальной МГТ¹⁻⁴

Потребности и особенности пациентки	Дидрогестерон	Прогестерон
Одобен МЗ РФ при МГТ	+	+
Сохраняет положительный эффект эндогенных эстрогенов	+	+
Сохраняет положительный эффект эндогенных андрогенов	+	± ^b
Разрешён при риске тромбозов	+	—
Разрешён при раке молочной железы	+	—
Не ухудшает углеводный обмен и гликемический профиль при сахарном диабете	+	± ^c
Приём препарата не зависит от приёма пищи и состояния микрофлоры кишечника	+	—
Можно принимать вместе с препаратами любых других групп – не влияет на их эффективность	+	—
Можно назначать пациенткам с фоточувствительностью	+	—
Можно назначать пациенткам с мигренью и эпилепсией	+	—

Дидрогестерон селективен в отношении рецепторов прогестерона, что снижает вероятность побочных эффектов и лекарственного взаимодействия¹⁻⁴

+ да; ± с ограничениями; - нет

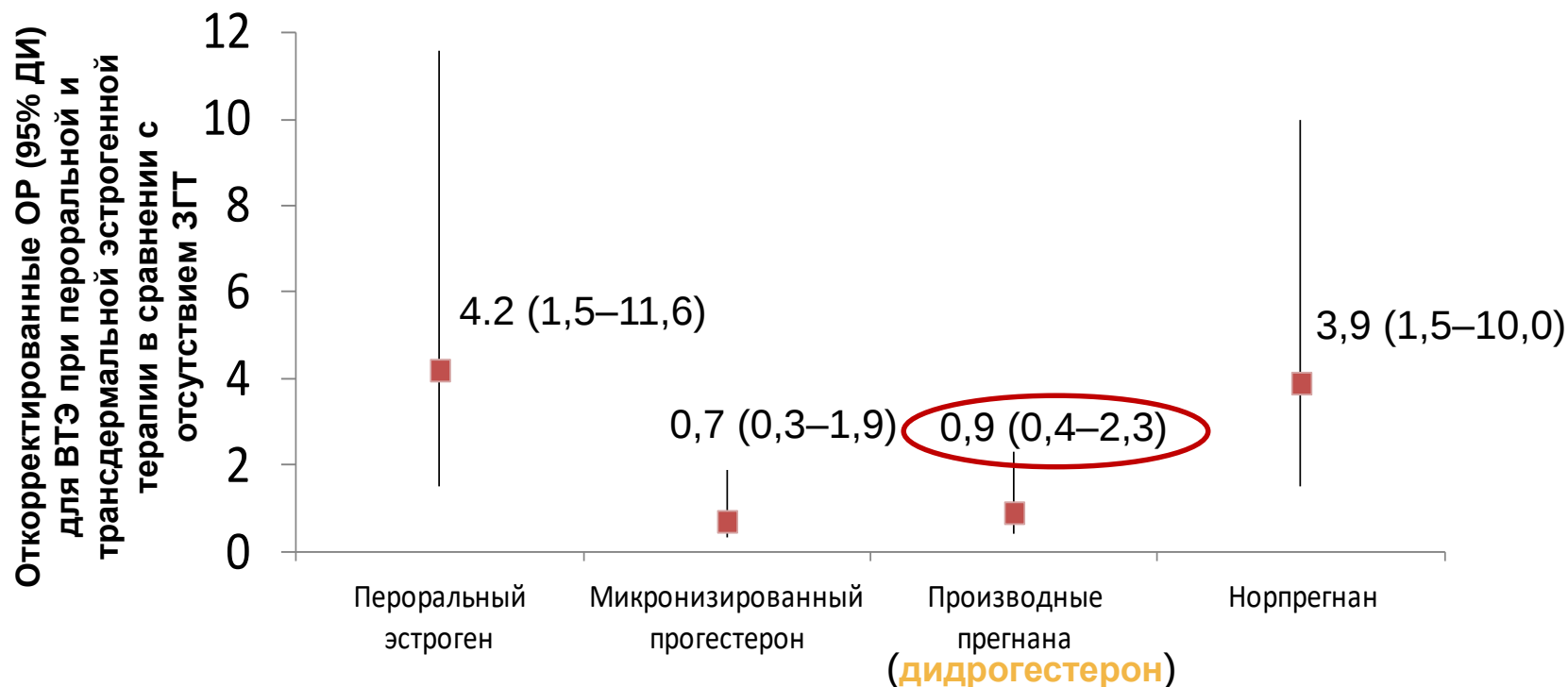
а - В обычной дозировке; b - дидрогестерон имеет менее выраженное антиандрогенное действие, чем прогестерон, а КОКи с антиандрогенными

прогестинами обладают выраженным антиандрогенным эффектом⁵; с — нельзя при сахарном диабете с осложнениями, могут влиять на гипогликемическую терапию
 1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Дюфастон® от 26.02.2018, таблетки покрытые пленочной оболочкой. 2. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Утрожестан® от 16.06.2017. 3. Schindler AE. Maturitas 2009; 65S: S3–S11. 4. Сайт grls.rosminzdrav.ru, доступ 20.08.2018.

Риск тромбозмболии, связанный с разными прогестагенами

Исследование «случай-контроль» ESTHER

271 случаев ВТЭ подряд (средний возраст: 61,6 лет) и 610 контрольных случаев (средний возраст: 61,5 лет)



➔ Микронизированный прогестерон и производные прегнана, не повышают риск венозного тромбоза

Прогестагены: рецептор-связывающая активность

- Все прогестагены оказывают протективное действие на эндометрий
- Однако разные препараты прогестагенов обладают разной рецептор-связывающей активностью

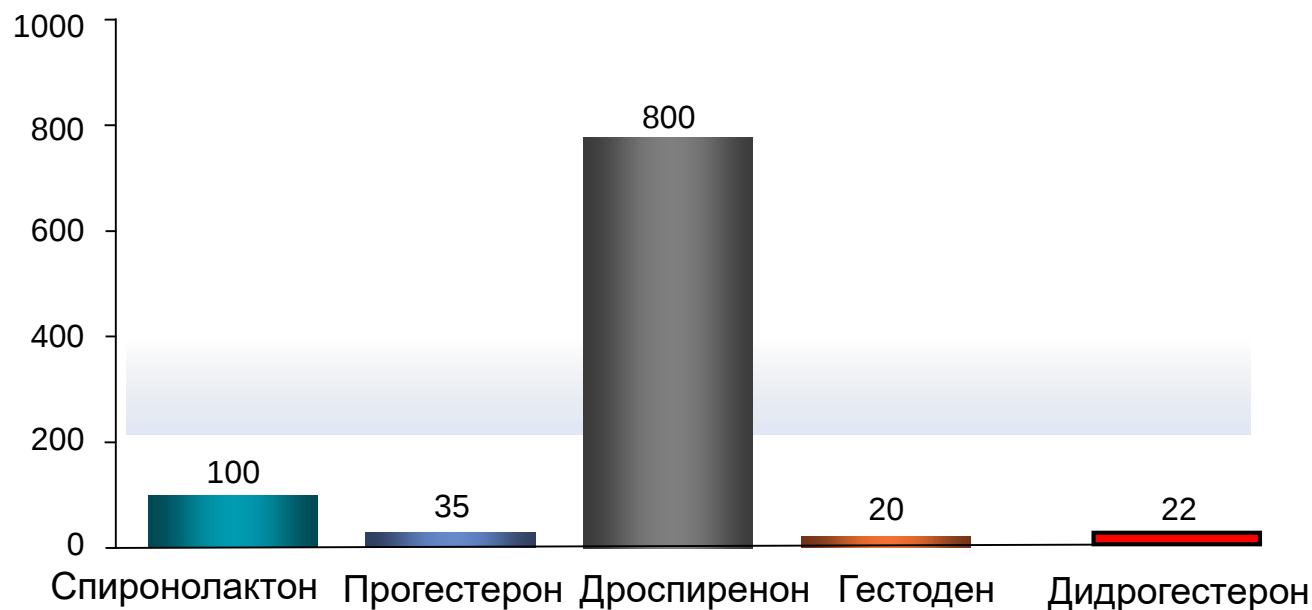
Прогестаген	Прогестагенная	Эстрогенная	Андрогенная	Анти-андрогенная	Глюкокортикоидная	Анти-минералокортикоидная
Дидрогестерон	+	—	—	±	—	±
Дроспиренон	+	—	—	+	—	+
Прогестерон	+	—	—	±	+	+
МПА*	+	—	±	—	+	—
Норэтистерон	+	+	+	—	—	—

+ эффективен; ± слабо эффективен; — не эффективен

Тип прогестагена имеет значение

*МПА- медроксипрогестерона ацетат

Антиминералокортикоидная активность различных гестагенов



Losert W et al. Arzneimittelforschung 1985;35(2):459-71

Все ли гестагены одинаковы?

Дидрогестерон vs дроспиренон в составе МГТ

	Дидрогестерон	Дроспиренон
Гестаген выбора в МГТ	Да ^{1,2,3}	Нет ^{2,3}
Селективность и выраженность действия	Селективное действие на прогестероновые рецепторы, очень высокая афинность к рецепторам (профилактика гиперпластических процессов) ^{7,10}	Неселективное действие – кроме прогестероновых связывается с андрогенными, минералкортикоидными рецепторами и др. ^{6,7}
Увеличение риска артериальных и венозных тромбозов	Нет ¹⁰ , а при минимальных дозах эстрогенов (в составе Фемостон® мини) – снижает риск тромбозов	Один из самых тромбогенных гестагенов в гормональной терапии ⁹ , в т.ч. усиливает агрегацию тромбоцитов ⁸

1. Менопауза и климактерическое состояние у женщины. Клинические рекомендации РООГ. КР117. 2016. – 45 с.
2. R.J. Baber et al. 2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy. Climacteric, 19:2, 109-150.
3. The 2017 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society / Menopause: The Journal of The North American Menopause Society. - Vol. 24, No. 7, pp. 728-753
4. Инструкция по медицинскому применению препарата Фемостон® 1 и Фемостон® 2 от 06.12.2016
5. Инструкция по медицинскому применению препарата Фемостон® конти от 29.09.2016 и Фемостон® мини от 26.07.2016
6. Инструкция по медицинскому применению препарата Анжелик® 1 и Анжелик® Микро 2 от 05.09.2017
7. Schindler AE. Classification and pharmacology of progestins. Maturitas 2003;46(S1):7–16.
8. Fan X, et al. Drospirenone enhances GPIIb-IX-V-mediated platelet activation. J Thromb Haemost. 2015;13(10):1918-24
9. Bastos M. et al. Combined oral contraceptives: venous thrombosis. Cochrane Database Syst Rev. 2014 Mar 3;(3):CD010813
10. Инструкция по медицинскому применению препарата Дюфастон® от 26.07.2017
11. Goddard IF et al. Effects of low and high dose oestradiol and dydrogesterone therapy on insulin and lipoprotein metabolism in healthy postmenopausal women. Clin Endocrinol (Oxf) 2004;60:541–9.
12. Cieraad D et al. Clinical study comparing the effects of sequential hormone replacement therapy with oestradiol/dydrogesterone and conjugated equine oestrogen/norgestrel on lipids and symptoms. Arch Gynecol Obstet 2006;274:74–80.
13. Van Iltersum FJ et al. Ambulatory--not office--blood pressures decline during hormone replacement therapy in healthy postmenopausal women. Am J Hypertens 1998;11:1147–52.

Спасибо за внимание!