

Оценить риск развития  
тромбозов у женщин  
репродуктивного возраста ( 18-49  
лет) принимающих оральный  
контрацептив (этинилэстрадиол  
35 мкг)

Выполнила: **Мадирова Маржангул**

Проверила: **Кошмаганбетова Г.К.**

# АКТУАЛЬНОСТЬ

- С момента введения комбинированных пероральных противозачаточных таблеток, препарат стал одним из самых популярных методов контроля над рождаемостью. Эти таблетки содержат два типа женских гормонов, **эстрогена** и **прогестерона**. При правильном использовании частота отказов (то есть возникновение нежелательной беременности) составляет менее одного на 100 женщин в год. Было обнаружено, что, несмотря на их надежность, оральные противозачаточные таблетки повышают риск образования кровяного сгустка в артерии, т. е. Артериальный тромбоз (сердечный приступ или инсульт). Поскольку артериальный тромбоз редко встречается у молодых женщин, и существует множество типов оральных контрацептивных таблеток, размер риска неясен. Кроме того, неизвестно влияние различных типов прогестеронов или различных доз эстрогена на риск развития тромбоза артерий.

# Цель

- Оценить риск развития тромбозов у женщин репродуктивного возраста ( 18-49 лет) принимающих оральный контрацептив

# Задачи

1. Произвести литературный обзор .
2. Определение групп пациентов генеральной совокупности для формирования выборки.
3. Путем рандомизации распределить пациентов на 2 группы : получающие этинил эстрадиол и группа ничего не принимающие, но были текущими пользователями внутриматочного устройства. Контрацептивный механизм действия медного внутриматочного устройства не включает гормональных или гемодинамических эффектов

# ДИЗАИН

- Обсервационные. Аналитические. Когортные

# Выборка

- Простая случайная
- Исследование проводилось на базе клиники планирования семьи
- Сначала все пациенты, состоящие на учете были пронумерованы от 1 до 700, затем при помощи генератора случайных чисел в компьютере были отобраны 340 пациентов в возрасте 18-49 лет.
- И создали 2 группы(1:1)
- 1 группа: получала этинилэстрадиол в дозе 35 мкг
- 2 группа: ничего

# Критерии включения

- Пациенты в возрасте от 18 до 49 лет
- Относительно здоровые женщины в репродуктивном возрасте
- Не принимающие другие гормональные препараты

# Критерии исключения

- Пациенты младше 18 и старше 49
- гиперхолестеринемия
- Гипертония
- Диабет
- Наклонности к заболеванию вен
- нарушение функции почек
- история курения
- ожирение (индекс массы тела > 28)
- положительный тест на беременность
- использование любой гормональной контрацепции в предыдущем 12 месяцев
- Лабораторные анализы: ОАК, Биохимический анализ, коагулограмма
- Инструментальные исследования: ЭКГ. ЭХОКГ. УЗИ ОБП.
- Оценка эндотелиальных функции при помощи Ангиографии. Коронарографии



# Этические аспекты

- ✓ Одобрено КЭ
- ✓ Информированное согласие с полным раскрытием всей необходимой информацией (на понятном языке, согласие написано на 2 языках – казахском и русском), крупный шрифт
- ✓ Имеют право отказаться на любой стадии исследования
- ✓ Действие в интересах пациента
- ✓ Полезность для пациента и общества

# Исследовательский вопрос

Влияет ли прием этинилэстрадиола на тромбообразование у женщин в репродуктивном возрасте по сравнению с не принимающими данный препарат, но с наличием внутриматочного устройства?

## PICO

**P** – Женщины в репродуктивном возрасте

**I** – прием этинилэстрадиола 35 мкг per os

**C** – нет, наличие внутриматочного устройства

**O** – образование тромбоземболии

- **Combined oral contraceptives: the risk of myocardial infarction and ischemic stroke.**

- [Roach RE<sup>1</sup>](#), [Helmerhorst FM](#), [Lijfering WM](#), [Stijnen T](#), [Algra A](#), [Dekkers OM](#).

- **Author information**

- **Abstract**

- **BACKGROUND:**

- Combined oral contraceptives (COCs) have been associated with an increased risk of arterial thrombosis, i.e. myocardial infarction or ischemic stroke. However, as these diseases are rare in young women and as many types of combined oral contraception exist, the magnitude of the risk and the effect of different hormonal contents of COC preparations remain unclear.

- **OBJECTIVES:**

- To estimate the risk of myocardial infarction or ischemic stroke in users compared with non-users of different types, doses and generations of combined oral contraception.

- **SEARCH METHODS:**

- We searched electronic databases (MEDLINE (1966 to July 08, 2015), EMBASE (1980 to July 08, 2015), Popline (1970 to July 08, 2015) and LILACS (1985 to July 08, 2015) for eligible studies, without language restrictions.

- **SELECTION CRITERIA:**

- We included observational studies that recruited women in the reproductive age group (18 to 50 years) and compared the risk of myocardial infarction or ischemic stroke between users and non-users of COCs.

- **DATA COLLECTION AND ANALYSIS:**

- Two review authors independently selected relevant studies and extracted data. We pooled relative risks (RR) (combined odds ratios and one incidence rate ratio), and 95% confidence intervals (CIs) for myocardial infarction or ischemic stroke in users versus non-users of COCs. We combined the outcomes of myocardial infarction and ischemic stroke and also analysed these outcomes separately. Analyses were stratified according to estrogen dose and progestagen type.

- **MAIN RESULTS:**

- In total, we identified 1298 publications through the search strategy. We included 28 publications reporting on 24 studies. COC users were at increased risk of myocardial infarction or ischemic stroke compared with non-users: relative risk (RR) 1.6 (95% CI 1.3-1.9). These RRs were similar for myocardial infarction (1.6, 95% CI 1.2 to 2.1) and ischemic stroke (1.7, 95% CI 1.5 to 1.9). The risks did not vary clearly according to the generation of progestagen or according to progestagen type. When we stratified preparations according to estrogen dose, the risk of myocardial infarction or ischemic stroke seemed to increase with higher doses of estrogen.

- **AUTHORS' CONCLUSIONS:**

- This meta-analysis showed that the risk of myocardial infarction or ischemic stroke was 1.6-fold increased in women using COCs. The risk was highest for pills with > 50 microgram estrogen. When combined with the results of studies on the risk of venous thrombosis in COC users, it seems that the COC pill containing levonorgestrel and 30 µg of estrogen is the safest oral form of hormonal contraception.

- **Комбинированные оральные контрацептивы: риск инфаркта миокарда и ишемического инсульта.**
- Roach RE1, Helmerhorst FM, Lijfering WM, Stijnen T, Algra A, Dekkers OM.

## Абстрактные

**ЗАДНИЙ ПЛАН:** Комбинированные оральные контрацептивы (КОК) были связаны с повышенным риском развития артериального тромбоза, то есть инфаркта миокарда или ишемического инсульта. Однако, поскольку эти заболевания редки у молодых женщин и существует множество видов комбинированной оральной контрацепции, величина риска и влияние различных гормональных компонентов препаратов СОС остаются неясными.

**ЦЕЛИ:** Оценить риск инфаркта миокарда или ишемического инсульта у пользователей по сравнению с не-пользователями разных типов, дозами и поколениями комбинированной оральной контрацепции.

**ПОИСКОВЫЕ МЕТОДЫ:** Мы искали электронные базы данных (MEDLINE (с 1966 по 08 июля 2015 г.), EMBASE (с 1980 по 08 июля 2015 г.), Popline (с 1970 по 08 июля 2015 г.) и LILACS (с 1985 по 08 июля 2015 г.) для подходящих исследований, без языка ограничения.

**КРИТЕРИЙ ВЫБОРА:** Мы включили наблюдательные исследования, в которых набирали женщин в репродуктивной возрастной группе (от 18 до 50 лет), и сравнивали риск инфаркта миокарда или ишемического инсульта между пользователями и лицами, не являющимися пользователями КОК.

**СБОР И АНАЛИЗ ДАННЫХ:** Два автора обзора независимо выбрали соответствующие исследования и извлекли данные. Мы объединили относительные риски (I) (комбинированные коэффициенты шансов и одно отношение заболеваемости) и 95% доверительных интервалов (ИИ) для инфаркта миокарда или ишемического инсульта у пользователей по сравнению с не пользователями СОС. Мы объединили результаты инфаркта миокарда и ишемического инсульта и также анализировали эти результаты отдельно. Анализ был стратифицирован в соответствии с дозой эстрогена и прогестагенным типом.

**ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ:** В общей сложности мы определили 1298 публикаций в рамках стратегии поиска. Мы включили 28 публикаций, посвященных 24 исследованиям. СОС-пользователи подвергались повышенному риску инфаркта миокарда или ишемического инсульта по сравнению с не-пользователями: относительный риск (RR) 1,6 (95% ДИ 1,3-1,9). Эти RR были похожи для инфаркта миокарда (1,6, 95% ДИ от 1,2 до 2,1) и ишемический инсульт (1,7, 95% ДИ от 1,5 до 1,9). Риски не менялись четко в зависимости от генерации прогестагена или по типу прогестагена. Когда мы стратифицировали препараты в соответствии с дозой эстрогена, риск инфаркта миокарда или ишемического инсульта, казалось, увеличивался при более высоких дозах эстрогена. **ВЫВОДЫ АВТОРОВ:** Этот метаанализ показал, что риск инфаркта миокарда или ишемического инсульта был в 1,6 раза выше у женщин с использованием КОК. Риск был самым высоким для таблеток с > 50 мкг эстрогена. В сочетании с результатами исследований по поводу риска венозного

# Исследовательский вопрос по статье

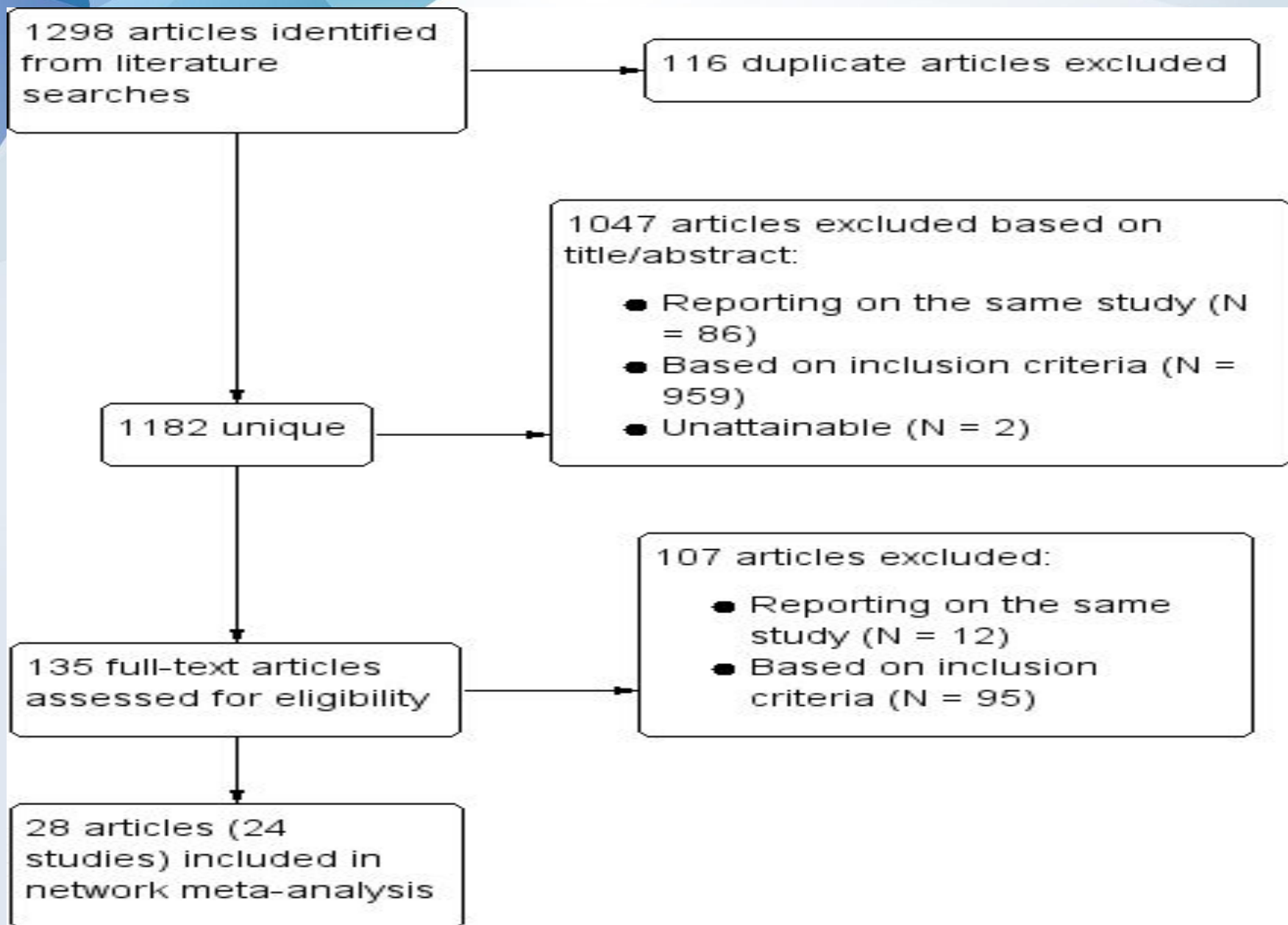
Приводит ли прием комбинированных ОК к ишемическому инсульту и инфаркту миокарда у женщин репродуктивного возраста по сравнению с не принимающими КОК?

## **PICO**

- P – женщины репродуктивного возраста
- I – прием КОК
- C – не принимают
- O – оценка риска ишемического инсульта и инфаркта миокарда

# ДИЗАЙН ИССЛЕД-Я ПО СТАТЬЕ

- Систематический обзор. Мета анализ.



Study	Publication year	Study design	Outcome <sup>a</sup>
<a href="#">Adam 1981.</a>	1981	Case control	Myocardial infarction
<a href="#">Aznar 2004</a>	2004	Case control	Ischemic stroke
<a href="#">Chang 1999</a>	1999	Case control	Ischemic stroke
<a href="#">Dunn 1999</a>	1999	Case control	Myocardial infarction
<a href="#">Heinemann 1998/Lewis 1997.</a>	1998/1997	Case control	Both
<a href="#">Jick 1978</a>	1978	Case control	Myocardial infarction
<a href="#">Kemmeren 2002/Tanis 2001</a>	2002/2001	Case control	Both
<a href="#">Krueger 1980</a>	1981	Case control	Myocardial infarction
<a href="#">La Vecchia 1987</a>	1987	Case control	Myocardial infarction
<a href="#">Lidegaard 2012a</a>	2012	Cohort	Both
<a href="#">MacClellan 2007.</a>	2007	Case control	Ischemic stroke
<a href="#">Mann 1975a/Mann 1975b</a>	1975/1976	Case control	Myocardial infarction
<a href="#">Mann 1975b</a>	1975	Case control	Myocardial infarction
<a href="#">Martinelli 2006</a>	2006	Case control	Ischemic stroke
<a href="#">Nightingale 2004</a>	2004	Nested case control	Ischemic stroke
<a href="#">Owen-Smith 1998</a>	1998	Case control	Ischemic stroke
<a href="#">Pettiti 1996</a>	1997	Case control	Ischemic stroke
<a href="#">Pezzini 2007</a>	2007	Case control	Ischemic stroke
<a href="#">Rosenberg 1976a</a>	1976	Case control	Myocardial infarction
<a href="#">Rosenberg 2001</a>	2001	Case control	Myocardial infarction
<a href="#">Schwartz 1997</a>	1998	Case control	Ischemic stroke
<a href="#">Sidney 1998</a>	1998	Case control	Myocardial infarction
<a href="#">Shapiro 1979/Slone 1981</a>	1981/1981	Case control	Myocardial infarction
<a href="#">Tzourio 1995</a>	1995	Case control	Ischemic stroke



# критерии включения по статье

Участниками были женщины в репродуктивной возрастной группе (от 18 до 50 лет), которые либо использовали, либо не использовали КОК.

# критерии исключения по статье

- женщины использующие постменопаузальную гормональную терапию, неинвазивные контрацептивы или противозачаточные средства, содержащие только прогестаген.

# Литература

1. Burkman RT. Current perspectives on OCs. *Dialogues in Contraception*. 2001;6:15-7. [ Links ]
2. Jordan WM. Pulmonary embolism. *Lancet*. 1961;1146-47. [ Links ]
3. Lorentz IT. Parietal lesion and "Enavid". *Br Med J*. 1962;2:1191. [ Links ]
4. Spitzer WO, Lewis MA, Heinemann LA, Thorogood M, MacRae KD. Third generation oral contraceptives and risk of venous thromboembolic disorders: an international case-control study. Transnational Research Group on Oral Contraceptives and the Health of Young Women. *BMJ*. 1996;312:83-8. [ Links ]
5. World Health Organization Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Contraception. Effect of different progestagens in low oestrogen oral contraceptives on venous thromboembolic disease. *Lancet*. 1995;346:1582-8. [ Links ]
6. Gross PL, Aird WC. The Endothelium and Thrombosis. *Semin Thromb Hemost*. 2000;26:463-78. [ Links ]
7. Broeders MAW, Tangelder GJ, Slaaf DW, Reneman RS, Mirjam GA, Egbrink OD. Endogenous nitric oxide protects against thromboembolism in venules but not in arterioles. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1998;18:139-45. [ Links ]
8. Lin PH, Johnson K, Pullium JK, Bush L, Conklin BS, Chen C, et al. L-Arginine improves endothelial vasoreactivity and reduces thrombogenicity after thrombolysis in experimental deep venous thrombosis. *J Vasc Surg*. 2003;38:1396-403. [ Links ]
9. Kuvin J, Patel A, Karas R. Need for standardization of non-invasive assessment of vascular endothelial function. *Am Heart J*. 2001;141:327-8. [ Links ]
10. Vallance P, Collier J, Moncada S. Nitric oxide synthetase from L-arginine mediates endothelium dependent vasodilation in human veins in vivo. *Cardiovasc Res*. 1989;23:1053-7. [ Links ]
11. Aellig WH. Use of a linear variable differential transformer to measure compliance of human hand veins in situ [proceedings]. *Br J Clin Pharmacol*. 1979;8:395. [ Links ]
12. Aellig WH. Clinical pharmacology, physiology and pathophysiology of superficial veins—1. *Br J Clin Pharmacol*. 1994;38:181-96 [ Links ]
13. Aellig WH. Clinical pharmacology, physiology and pathophysiology of superficial veins—2. *Br J Clin Pharmacol*. 1994;38:289-305. [ Links ]
14. Grossmann M, Abiose A, Tangphao O, Blaschke TF, Hoffman BB. Morphine induced venodilation in humans. *Clin Pharmacol Ther*. 1996;60:554-60. [ Links ]
15. Grossmann M, Dobrev D, Kirch W. Amiodarone causes endothelium-dependent vasodilation in human hand veins in vivo. *Clin Pharmacol Ther*. 1998;64:302-11. [ Links ]
16. Grossmann M, Dobrev D, Himmel HM, Kirch W. Local venous response to N-desethylamiodarone in humans. *Clin Pharmacol Ther*. 2000;67:22-31. [ Links ]
17. Grossmann M, Matthias A, Dobrev D, Siffert W, Kirch W. Heterogeneity in hand veins responses to acetylcholine is not associated with polymorphisms in the G-protein [beta]<sub>3</sub>-subunit (C825T) and endothelial nitric oxide synthase (G894T) genes but with serum low density lipoprotein cholesterol. *Pharmacogenetics*. 2001;11:307-16. [ Links ]
18. Grossmann M, Dobrev D, Himmel H, Ravens U, Kirch W. Hypertension Ascorbic Acid-Induced Modulation of Venous Tone in Humans. *Hypertension*. 2001;37:949-54. [ Links ]
19. Schindler C, Grossmann M, Dobrev D, Francke K, Ravens U, Kirch W. Reproducibility of dorsal hand vein responses to phenylephrine and prostaglandin F2 alpha using the dorsal hand vein compliance method. *J Clin Pharmacol*. 2003;43:228-36. [ Links ]
20. Sousa MG, Yugar-Toledo JC, Rubira, MC. H. Ascorbic acid improves impaired venous and arterial endothelium-dependent function. *Acta Pharmacol Sinica*. 2005;26:447-52.