

УДК 616.151.1/5-097.35-073.27

І.О. Родіонова

Серія клінічних спостережень венозних тромбозів у жінок, які приймали комбіновані оральні контрацептиви

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

Ukrainian Journal Health of Woman. 2025. 5(180): 95-100; doi: 10.15574/HW.2025.5(180).95100

For citation: Rodionova IO. (2025). A series of clinical observations of venous thrombosis in women taking combined oral contraceptives. Ukrainian Journal Health of Woman. 5(180): 95-100. doi: 10.15574/HW.2025.5(180).95100

Мета – проаналізувати питання комплексної оцінки ризику венозної тромбоемболії (ВТЕ) при призначенні комбінованих гормональних контрацептивів (КГК), визначити значення генетичних, клінічних та лабораторних чинників ризику, включно з тромбофіліями та іншими показниками гемостазу, і обґрунтувати підходи до індивідуального прийняття рішення щодо безпечного застосування КГК.

Проаналізовано питання комплексної оцінки ризику ВТЕ при призначенні КГК. Обґрунтовано, що клінічні характеристики пацієнтки (ефективність і переносимість) не є достатніми; має бути врахований ризик ВТЕ, зокрема з огляду на генетичні фактори, такі як мутація фактора V Лейден, дефіцит антикоагулянтів (антитромбіну, протеїнів C та S) та інші лабораторні показники гемостазу. Показано, що наявність гетерозиготної мутації Лейден підвищує ризик ВТЕ у 30 разів, а гомозиготної – до 100 разів при одночасному прийомі КГК. У випадках із наявною «тяжкою» тромбофілією (дефіцит антитромбіну, протеїну C та S) рекомендовано уникати застосування КГК із етинілестрадіолом. Водночас відсутність спадкової тромбофілії не усуває ризику тромбозу, оскільки ситуаційні фактори (підвищення рівня факторів згортання, скорочення активованого часткового тромбопластинового часу на тлі надлишкової ваги, куріння, варикозного розширення вен нижніх кінцівок або тривалої іммобілізації) суттєво підвищують імовірність ВТЕ. Авторка наголошує, що прийняття рішення про гормональну контрацепцію має базуватися на комплексній індивідуальній оцінці тромботичного ризику з урахуванням генетичних, клінічних та лабораторних чинників. Як простий та доступний скринінг-тест перед призначенням контрацептивів запропоновано оцінювати активований частковий тромбопластиновий час.

Дослідження проводилося відповідно до принципів Гельсінської декларації. Від усіх учасників було отримано інформовану згоду.

Авторка заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: венозна тромбоемболія, комбінована оральна контрацепція, фактор V Лейден, гіперкоагуляція, активований частковий тромбопластиновий час, ризик тромбозу.

A series of clinical observations of venous thrombosis in women taking combined oral contraceptives

I.O. Rodionova

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

Aim – to analyze the issue of comprehensive assessment of the risk of venous thromboembolism (VTE) when prescribing combined hormonal contraceptives (CHCs), to determine the significance of genetic, clinical and laboratory risk factors, including thrombophilias and other indicators of hemostasis, and to justify approaches to individual decision-making regarding the safe use of CHCs.

The article analyzes the issues of comprehensive assessment of the risk of VTE when prescribing CHCs. It is justified that the patient's clinical characteristics – efficacy and tolerability – are not sufficient; the risk of VTE should be taken into account, in particular, taking into account genetic factors such as factor V Leiden mutation, anticoagulant deficiencies: antithrombin, protein C and S; other laboratory indicators of hemostasis. It has been shown that the presence of a heterozygous Leiden mutation increases the risk of VTE by 30 times, and homozygous – up to 100 times when taking combined hormonal contraception. In cases with existing «severe» thrombophilia (antithrombin, protein C and S deficiency), try to avoid the use of combined oral contraceptives with ethinylestradiol. At the same time, the absence of hereditary thrombophilia does not eliminate the risk of thrombosis, namely situational factors, such as increased levels of clotting factors, a shortened activated partial thromboplastin time due to being overweight, smoking, varicose veins of the lower extremities, or prolonged immobilization increases the likelihood of VTE. The author emphasizes that the decision to use hormonal contraception should be based on a comprehensive individual assessment of thrombotic risk, taking into account genetic, clinical and laboratory factors and suggests evaluating the activated partial thromboplastin time as a simple, accessible, and fairly informative screening test before prescribing contraceptives.

The study was conducted in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki. The informed consent was obtained from all participants. The author declares no conflict of interest.

Keywords: venous thromboembolism, combined oral contraception, factor V Leiden, hypercoagulation, activated partial thromboplastin time, risk of thrombosis.

Вступ

Гормональна контрацептивна терапія (естрогени та/або прогестагени) у різних лікарських формах може сприяти виникненню венозної тромбоемболії (ВТЕ). Тромбогенність

комбінованих гормональних контрацептивів (КГК) зумовлена змінами з боку судинної стінки та активацією факторів згортання крові; вона залежить як від дози естрогену, так і від типу прогестину. Відомо, що препарати на основі прогестину, зазвичай зумовлюють менший ризик ВТЕ.

Проте, згідно з дослідженнями, депо-медрокси-прогестерону ацетат підвищує ризик ВТЕ, на відміну від внутрішньоматкової системи з левоноргестрелом та низькодозованих таблеток, що містять лише прогестин [7].

Коли на початку 1960-х років оральні контрацептиви стали загальнодоступними, їх використання почало стрімко зростати, і вже до 2019 року понад 150 млн жінок у всьому світі використовували протизаплідні таблетки [24].

Докази, які свідчили про зв'язок пероральних контрацептивів із підвищеним ризиком венозної тромбоемболії (ВТЕ), з'явилися дуже швидко після їх виходу на ринок. Перший випадок ВТЕ був зареєстрований у 1961 році у 40-річної жінки, якій призначали комбінацію 150 мкг местранолу та 10 мг норетинодрелу для лікування ендометріозу [10,21]. Ця комбінація естрогену з прогестагеном ознаменувала початок ери КГК, які спочатку застосовувалися лише перорально.

У наступні роки повідомлялося, що частота ВТЕ була вищою при застосуванні препаратів, що містили понад 50 мкг местранолу, або етинілестрадіолу (ЕЕ), порівняно із препаратами з нижчим дозуванням [9]. Після оприлюднення цих даних Британський комітет із безпеки лікарських засобів, опублікував заяву, в якій зазначалося, що доза ЕЕ в пероральних контрацептивах безпосередньо пов'язана з підвищеним ризиком ВТЕ [27]. Дозування ЕЕ з часом було зменшено з 75 мкг до 50 мкг, а згодом – до 30 та 20 мкг. Наразі деякі КГК містять лише 10 мкг ЕЕ [16]. Було доведено вплив КГК із вмістом 50 та 30 мкг ЕЕ на скорочення часу згортання крові, що супроводжувалося пригніченням фібринолізу та підвищенням активації тромбоцитів; ці зміни були прямо пропорційними дозі ЕЕ.

Підвищена активація тромбоцитів, зростання рівнів факторів II, VII, VIII, IX та X, фібриногену та розчинного фібрину, а також зниження рівня антитромбіну були менш вираженими при застосуванні КГК із концентрацією етинілестрадіолу 30 мкг [3,16,21,28].

Прогестагенова сполука у складі пероральних контрацептивів також змінювалася з часом у процесі фармакомодуляцій, спрямованих на поєднання з естрогенами, андрогенами, глюкокортикоїдами або мінералокортикоїдами [29]. Дійсно, ендогенний прогестерон, що синтезується в жовтому тілі яєчників, має антиестрогенну, антиандрогенну та антимінералокортикоїдну активність [2].

У 1990-х роках було вперше доведено, що ВТЕ щорічно вражає 1 людину з 1000 серед тих, хто має обтяжений сімейний анамнез щодо тромбофілії [5]. На той час досліджувана спадкова тромбофілія включала дефіцит антитромбіну, протеїну С та протеїну S і становила лише від 5 до 10% випадків тромбозів [5]. Це свідчило про те, що інші генетичні дефекти, які сприяють розвитку ВТЕ, ще не ідентифіковані. Водночас доза естрогенного компонента тривалий час залишалася незмінною, причому більшість КГК містили ЕЕ. Хоча з метою покращення переносимості та розширення вибору КГК, зроблено спроби замінити ЕЕ натуральним естрадіолом [1,30].

На сьогодні доведені п'ять основних варіантів спадкової тромбофілії, які можна розділити на дві категорії: мутації з набуттям функції та мутації з втратою функції.

До мутацій із набуттям функції належать мутація гена протромбіну (G20210A) та фактора V Лейден, які є найчастішими генетичними факторами ризику в європеїдній популяції. Поширеність мутації G20210A сягає 2%, а мутації FV Лейден – 5%. Натомість у популяціях Африки та Азії вони трапляються значно рідше [8]. Ризик розвитку ВТЕ за наявності цих мутацій зростає у 3–7 разів у гетерозиготних носіїв, тоді як у гомозиготних осіб він може перевищувати базовий ризик у 30–80 разів [15].

Мутації, що призводять до втрати функції, спричиняють дефіцит протеїну С, протеїну S та антитромбіну. Такі стани трапляються рідше (менше ніж у 1% популяції), проте зумовлюють зростання ризику ВТЕ у 10–50 разів [15]. Наявність однієї з вищезазначених мутацій у поєднанні із прийомом КГК спричиняє синергічний протромботичний ефект [11].

На сьогодні, згідно з рекомендаціями ВООЗ, тромбофілії поділяють на «легкі» (дефіцит фактора V Лейден та мутація протромбіну G20210A) та «тяжкі» (дефіцит антитромбіну, протеїну С та S, а також подвійна гетерозиготність за фактором V Лейден та протромбіном G20210A). У жінок, які використовують КГК і мають «легку» або «тяжку» тромбофілію, ризик ВТЕ зростає відповідно у 6 та 7 разів. З огляду на дані когортних досліджень, жінкам із «тяжкою» тромбофілією використання КГК не рекомендується. Натомість при «легкій» тромбофілії ризик ВТЕ вважається помірним. За відсутності інших факторів ризику (наприклад, обтяженого сімейного анамнезу), жінкам з «лег-

кою» тромбофілією можна пропонувати КГК, якщо не знайдено прийнятної альтернативи [26]. Згідно з настановами Американського товариства гематологів (2023 рік), проводити скринінг на тромбофілію у всіх жінок перед призначенням КГК не рекомендується. Індивідуальне тестування доцільне лише у випадках, коли жінка має обтяжений сімейний анамнез або виявлені дефіцити антитромбіну чи протеїнів С або S. У таких ситуаціях рекомендовано за можливості утриматися від призначення КГК [18,26].

Наводимо клінічні випадки виникнення ВТЕ в пацієток, які приймали КГК із лікувальною метою, маючи невизначену групу ризику щодо тромбофілії.

Клінічний випадок 1

На консультацію до лікаря-гематолога звернулася *пацієнтка Г.*, 35 років, зі скаргами на біль у лівій паховій ділянці під час фізичного навантаження (ходьба) або тривалого сидіння.

З анамнезу відомо, що рік тому в пацієнтки сталася тромбоемболія легеневої артерії (ТЕЛА). Після стаціонарного лікування в кардіологічному відділенні їй призначено ривароксабан у дозі 20 мг на добу, який вона приймала протягом року. Через 4 місяці після завершення курсу лікування та припинення прийому ривароксабану пацієнтка знову стала відчувати біль у лівій паховій ділянці. Вона звернулася на консультацію до судинного хірурга, який встановив діагноз: Тромбофілія? Недостатність клапанів лівої гонадної вени. Тазове венозне повнокров'я. Стан після ТЕЛА (травень 2024 р.). Для подальшого обстеження пацієнтку направлено на консультацію до лікаря-гематолога.

Додатково з анамнезу з'ясовано, що жінка перебувала під наглядом гінеколога та протягом 8 місяців до виникнення ТЕЛА приймала КГК, що містив 0,02 мг етинілестрадіолу та 3 мг дроспіренону.

Обстеження, призначені лікарем-гематологом для підтвердження наявності клінічно значущої тромбофілії, виявили гетерозиготне носійство мутації фактора V Лейден. Показники загального аналізу крові та коагулограми перебували в межах референтних значень за винятком активованого часткового тромбoplastинного часу (АЧТЧ). Цей показник був дещо скороченим при обох вимірюваннях (21,3 с та 21,6 с при нижній межі референтного значення 22,7 с).

За результатами проведених досліджень підтверджено наявність клінічно значущої тромбофілії, а пацієнтка віднесена до групи високого ризику.

Клінічний випадок 2

Пацієнтка І., 42 років, направлена судинним хірургом на консультацію до лікаря-гематолога перед планованим оперативним втручанням – емболізацією судин матки.

З анамнезу відомо, що жінка мала 7 випадків завмерлої вагітності на ранніх термінах; лише восьма вагітність завершилася народженням здорової дитини.

Після пологів пацієнтка звернулася на консультацію до гінеколога зі скаргами на порушення менструального циклу. З лікувальною метою їй призначено КГК, що містить етинілестрадіол (0,02 мг) та дроспіренон (3 мг). Через 6 місяців прийому препарату у пацієнтки розвинувся перший епізод тромбозу глибоких вен (ТГВ) лівої нижньої кінцівки. Судинним хірургом було призначено терапію ривароксабаном.

Через 3 місяці на тлі прийому ривароксабану виникли мено- та метрорагії, у зв'язку з чим пацієнтці було призначено транексамову кислоту з гемостатичною метою. Через місяць від початку гемостатичної терапії стався другий епізод ТГВ (правої нижньої кінцівки), що знову потребувало призначення ривароксабану. Проте через 2 місяці лікування антикоагулянтами знову виникла потреба у призначенні транексамової кислоти через менорагії. Після третього епізоду ТГВ пацієнтку було скеровано до гематолога для корекції залізодефіцитної анемії та верифікації клінічно значущої тромбофілії, та до судинного хірурга для вирішення питання емболізації судин матки.

При проведенні обстеження виявлено гетерозиготне носійство мутації фактора V Лейден. Із сімейного анамнезу з'ясовано, що батько пацієнтки помер у віці 42 роки від ТЕЛА. У бабусі по лінії батька також мала місце ТЕЛА. На підставі отриманих даних пацієнтку було віднесено до групи високого ризику тромбофілії; їй рекомендовано пожиттєву антикоагулянтну терапію.

Клінічний випадок 3

Пацієнтка Ф., 56 років, скерована судинним хірургом до гематолога після серії рецидивуючих ТГВ нижніх кінцівок. Тромботичні ускладнення

виникли на тлі прийому КГК, призначених з метою корекції симптомів передчасної менопаузи.

З анамнезу відомо, що в пацієнтки діагностовано флеботромбоз лівої гомілки, правої гомілки, а також повторний флеботромбоз із локалізацією у верхній третині правого стегна.

На момент огляду пацієнтка скаржилася на тяжкість у ногах, що посилювалася ввечері після фізичного навантаження, та періодичні судоми. Протягом останніх 8 місяців пацієнтка отримувала ривароксабан 20 мг на добу.

З анамнезу життя з'ясовано, у віці 42 років для лікування аменореї їй призначено препарат, який містив етинілестрадіол (30 мкг) та левоноргестрел (150 мкг). Перший епізод ТГВ стався через 5 місяців після початку прийому цього препарату.

Із сімейного анамнезу встановлено: батько пацієнтки переніс ТЕЛА в 50 років і був прооперований з приводу тромбофлебіту вен обох нижніх кінцівок. У матері у віці 45 років діагностовано гостре порушення мозкового кровообігу та також ТЕЛА.

При проведенні обстежень призначених гематологом виявлено дефіцит протеїну С. На підставі отриманих даних підтверджено наявність клінічно значущої тромбофілії та рекомендовано довічну антикоагулянтну терапію.

Описані випадки демонструють, що скринінг на наявність клінічно значущої тромбофілії є обов'язковим для пацієнток із обтяженим сімейним анамнезом (наявність тромбозів, інфарктів або інсультів у родичів першого ступеня спорідненості), особливо перед призначенням гормональної терапії.

Обговорення

При виборі методу контрацепції необхідно враховувати комплекс чинників: окрім ефективності, переносимості та додаткової користі для здоров'я, критичне значення має оцінка розвитку ВТЕ. Наразі цей ризик переважно оцінюється на основі клінічних характеристик, проте відсутній чіткий алгоритм, який би включав не лише показники коагулограми, а й специфічні лабораторні тести. Стандартом при призначенні КГК пацієнткам має стати першочергове виключення спадкової тромбофілії. Насамперед це стосується пацієнток із обтяженим сімейним анамнезом щодо ВТЕ або наявності інфарктів чи інсультів у родичів першого ступеня спорідненості у віці до 50 років [4,22]. Доведено, що обтяжений сімей-

ний анамнез щодо ВТЕ подвоює ризик розвитку тромботичних ускладнень, навіть за відсутності лабораторно підтверджених форм тромбофілії. Отже, застосування КГК у такої категорії жінок потребує особливої обережності [4].

Аналіз наведених клінічних випадків демонструє, що мутація фактора V (Лейден) є одним із основних генетичних чинників ризику розвитку ВТЕ, який обов'язково має бути врахований перед початком гормональної терапії [20]. Когортні дослідження довели високий абсолютний ризик ВТЕ у жінок, які приймали КГК на тлі дефіциту протеїнів С, S або антитромбіну. Такі пацієнтки належать до групи високого генетичного ризику, тому використання КГК для них є абсолютно протипоказаним [26].

Водночас слід зауважити, що наявність тромбозу у родичів першого ступеня спорідненості не завжди свідчить про високий індивідуальний ризик пацієнтки. Дані досліджень вказують на те, що поєднання генетичних чинників та обтяженого сімейного анамнезу зумовлює ймовірність розвитку ВТЕ у майбутньому лише у 30% випадків [6]. З іншого боку, відсутність маркерів спадкової тромбофілії не є гарантією захисту від тромботичних подій під час використання КГК, оскільки існують інші, зокрема набуті, чинники ризику [8].

Венозна тромбоемболія – це багатофакторне захворювання, виникнення якого залежить від взаємодії між генетичними дефектами та факторами навколишнього середовища [22]. Як наслідок, вплив таких обставин, як хірургічне втручання, травма, іммобілізація (зокрема гіпсова пов'язка, далекі подорожі/перельоти), вагітність або гормональна терапія, може спровокувати тромботичну подію незалежно від наявності генетичних мутацій. Це зумовлює необхідність ретельного обстеження пацієнтки для виключення хронічних захворювань органів та систем.

Стан гіперкоагуляції, як правило, спричинений високим рівнем факторів згортання крові (насамперед, XI, VIII, IX, II та фібриногену), що визнані факторами ризику венозної тромбоемболії. Ці фактори сукупно досліджуються за допомогою АЧТЧ. Для перевірки гіпотези про те, що вкорочення АЧТЧ збільшує ризик ВТЕ, було проведено дослідження «випадок–контроль» за участю 605 пацієнтів, направлених на тестування для підтвердження тромбофілії після документально підтвердженої ВТЕ, та 1290 осіб контрольної групи. Це дослідження довело, що плаз-

матична гіперкоагуляція є вагомим чинником ризику ВТЕ [12–14,17,19,25].

Дійсно, тест АЧТЧ відображає рівні факторів згортання крові контактної активації (фактор XII, прекалікреїн та високомолекулярний кініноген), внутрішнього (фактори XI, VIII, IX) та загального (фактор X, V, II та фібриноген) шляхів згортання крові. Підвищені рівні деяких із цих факторів згортання крові (XI, IX, VIII, II та фібриноген) вже були визначені як незалежні фактори ризику ВТЕ. Так, скорочений АЧТЧ пов'язаний із виникненням ВТЕ.

Таким чином, прокоагулянтний дисбаланс, виявлений за допомогою вкороченого АЧТЧ, свідчить про підвищений ризик ВТЕ незалежно від наявності спадкової тромбофілії. Низька вартість та простота виконання роблять цей тест перспективним інструментом для оцінки в проспективних дослідженнях [23].

Протягом останніх 60 років докладаються значні зусилля для зниження ризику ВТЕ, пов'язаної з прийомом КПК. Сьогодні основні стратегії спрямовані на забезпечення безпечного використання цих препаратів. Попри появу на ринку нових лікарських форм на основі естрадіолу та естетролу, комбінація етинілестрадіолу з левоноргестрелом усе одно потребує ретельної оцінки співвідношення «користь/ризик» перед призначенням КПК пацієнткам із групи високого ризику тромбофілії [11].»

Висновки

1. При виборі методу контрацепції необхідно оцінювати ризик ВТЕ нарівні з ефективністю та

переносимістю препарату. Така оцінка має включати як клінічні характеристики, так і лабораторні показники.

2. У жінок з «тяжкою» тромбофілією, насамперед із дефіцитом протеїну С та обтяженим сімейним анамнезом щодо ВТЕ, слід уникати застосування гормональної контрацепції.

3. Мутація фактора V Лейден належить до основних генетичних чинників ризику ВТЕ, особливо на тлі прийому КПК. Гетерозиготна мутація підвищує ризик розвитку тромбозу приблизно у 30 разів, гомозиготна – до 100 разів.

4. ВТЕ є багатофакторним захворюванням, що виникає внаслідок взаємодії генетичних дефектів та набутих чинників (операції, травми, вагітність, гормональна терапія тощо). Тому навіть за відсутності спадкової тромбофілії необхідно врахувати наявність супутніх хронічних захворювань.

5. Вкорочений АЧТЧ відображає прокоагулянтний дисбаланс і може виступати незалежним предиктором ризику ВТЕ. Завдяки простоті та низькій вартості цей тест доцільно розглядати як додатковий інструмент оцінки ризику перед призначенням гормональної контрацепції.

6. Авторка наголошує, що прийняття рішення про гормональну контрацепцію має базуватися на комплексній індивідуальній оцінці тромботичного ризику з урахуванням генетичних, клінічних та лабораторних чинників. Пропонується перед призначенням контрацептивів оцінювати АЧТЧ як простий, доступний та інформативний скринінг-тест.

Авторка заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

References/Література

- Ahrendt HJ, Makalova D, Parke S, Mellinger U, Mansour D. (2009). Bleeding Pattern and Cycle Control With an Estradiol-Based Oral Contraceptive: A Seven-Cycle, Randomized Comparative Trial of Estradiol Valerate/Dienogest and Ethinyl Estradiol/Levonorgestrel. *Contraception*. 80: 436-444. doi: 10.1016/j.contraception.2009.03.018.
- Blanco-Molina MA, Lozano M, Cano A, Cristobal I, Pallardo LP, Lete I. (2012). Progestin-Only Contraception and Venous Thromboembolism. *Thromb Res*. 129: e257-e262. doi: 10.1016/j.thromres.2012.02.042.
- Bonnar J. (1987). Coagulation Effects of Oral Contraception. *Am J Obstet Gynecol*. 157: 1042-1048. doi: 10.1016/S0002-9378(87)80129-1.
- Cosmi B, Legnani C, Bernardi F, Coccheri S, Palareti G. (2003). Role of Family History in Identifying Women With Thrombophilia and Higher Risk of Venous Thromboembolism During Oral Contraception. *Arch Intern Med*. 163(9):1105-9. doi: 10.1001/archinte.163.9.1105. Erratum in: *Arch Intern Med*. 2003 Aug 11-25; 163(15): 1778. PMID: 12742811.
- Dahlbäck B. (1994). Physiological Anticoagulation: Resistance to Activated Protein C and Venous Thromboembolism. *J Clin Invest*. 94: 923-927. doi: 10.1172/JCI117458.
- Hannaford PC. (2011). Epidemiology of the Contraceptive Pill and Venous Thromboembolism. *Thromb Res*. 127: S30-S34. doi: 10.1016/S0049-3848(11)70009-3.
- Hematology. (2024). Estrogen, progestin, and beyond: thrombotic risk and contraceptive choices. *ASH Education Program*. 2024(1): 644-651.
- Hotoleanu C. (2017). Genetic Risk Factors in Venous Thromboembolism. *Adv Exp Med Biol*. 906: 253-272. doi: 10.1007/5584_2016_120.
- Inman WHW, Vessey MP, Westerholm B, Englund A. (1970). Thromboembolic Disease and the Steroidal Content of Oral Contraceptives: A Report to the Committee on Safety of Drugs. *Br Med J*. 2: 209-209. doi: 10.1136/bmj.2.5703.203.
- Jordan WM, Anand JK. (1961). Pulmonary Embolism. *Lancet*. 278: 1146-1147. doi: 10.1016/S0140-6736(61)91061-3.

17. Khialani D, le Cessie S, Lijfering WM, Cannegieter SC, Rosendaal FR, van Hylckama Vlieg A. (2020). The Joint Effect of Genetic Risk Factors and Different Types of Combined Oral Contraceptives on Venous Thrombosis Risk. *Br J Haematol.* 191: 90-97. doi: 10.1111/bjh.16666.
18. Koster T, Blann AD, Briet E, Vandenbroucke JP, Rosendaal FR. (1995). Role of clotting factor VIII in effect of von Willebrand factor on occurrence of deep vein thrombosis. *Lancet.* 345: 152-155.
19. Koster T, Rosendaal FR, Reitsma PH, van der Velden PA, Briet E, Vandenbroucke JP. (1994). Factor VII and fibrinogen levels as risk factors for venous thrombosis: a case-control study of plasma levels and DNA polymorphism. The Leiden Thrombophilia Study (LETS). *Thromb Haemost.* 71: 719-722.
20. Kyrle PA, Minar E, Hirschl M et al. (2000). High plasma levels of factor VIII and the risk of recurrent venous thromboembolism. *New Engl J Med.* 343: 457-462.
21. Mannucci PM, Franchini M. (2015). Classic Thrombophilic Gene Variants. *Thromb Haemost.* 114: 885-889. doi: 10.1160/TH15-02-0141.
22. Meade TW, Haines AP, North WRS, Chakrabarti R, Howarth DJ, Stirling Y. (1977). Haemostatic, Lipid, and Blood-Pressure Profiles of Women on Oral Contraceptives Containing 50 µg or 30 µg Oestrogen. *Lancet.* 2(8045): 948-951. doi: 10.1016/S0140-6736(77)90888-1.
23. Meijers JCM, Tekelenburg WLH, Bouma BN, Bertina RM, Rosendaal FR. (2000). High levels of factor XI as a risk factor for venous thrombosis. *New Eng J Med.* 342: 696-701.
24. Middeldorp S, Nieuwlaat R, Baumann Kreuziger L, Coppens M, Houghton D et al. (2023). American Society of Hematology 2023 guidelines for management of venous thromboembolism: thrombophilia testing. *Blood Adv.* 22: 7101-7138. doi: 10.1182/bloodadvances.2023010177. PMID: 37195076; PMCID: PMC10709681.
25. Poort SR, Rosendaal FR, Reitsma PH, Bertina RM. (1996). A common genetic variation in the 3'-untranslated region of the prothrombin gene is associated with elevated plasma prothrombin levels and increase in venous thrombosis. *Blood.* 88: 3698-3703.
26. Rayamajhi S, Lopez Capa GS, Ligia CFR, Sunkara V et al. (2024). Massive Pulmonary Embolism Associated With Factor V Leiden Mutation in a Young Female on Oral Contraceptive Pills. *Thromb Haemost.* 16(6): e62451. doi: 10.7759/cureus.62451.
27. Stadel B. (1981). Oral Contraceptives and Cardiovascular Disease (First of Two Parts). *N Engl J Med.* 305: 612-618. doi: 10.1056/NEJM198109103051104.
28. Suchon P, Al Frouh F, Henneuse A, Ibrahim M, Brunet D, Barthelet MC et al. (2016). Risk Factors for Venous Thromboembolism in Women Under Combined Oral Contraceptive. The Pill Genetic Risk Monitoring (PILGRIM) Study. *Thromb Haemost.* 115: 135-142. doi: 10.1160/TH15-01-0045.
29. Tripodi A, Chantarangkul V, Martinelli I, Bucciarelli P, Mannucci PM. A shortened activated partial thromboplastin time is associated with the risk of venous thromboembolism. *Blood.* 2004 Dec 1;104(12):3631-4. doi: 10.1182/blood-2004-03-1042. Epub 2004 Aug 5. PMID: 15297315.
30. United Nations, Department of Economic and Social Affairs, Population Division. (2019). Contraceptive Use by Method. 2019: Data Booklet (ST/ESA/SER.A/435).
31. Van Hylckama A, van der Linden IK, Bertina RM, Rosendaal FR. (2000). High levels of factor IX increases the risk of venous thrombosis. *Blood.* 95: 3678-3682.
32. Van Vlijmen EFW, Wiewel-Verschueren S, Monster TBM, Meijer K. (2016). Combined oral contraceptives, thrombophilia and the risk of venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost.* 14(7): 1393-1403. doi: 10.1111/jth.13349.
33. Vessey MP, Inman WHW. (1973). Speculation About Mortality Trends From Venous Thromboembolism Disease in England and Wales and Their Relation to the Pattern of Oral Contraceptive Usage. *J Obstetrics Gynaecology Br Commonwealth.* 80: 562-566. doi: 10.1111/j.1471-0528.1973.tb15981.
34. Wessler S, Gitel SN, Wan LS, Pasternack BS. (1976). Estrogen-Containing Oral Contraceptives Agents: A Basis for Their Thrombogenicity. *JAMA.* 236: 2179-2182. doi: 10.1001/jama.1976.03270200017021.
35. Wiegatz I, Kuhl H. (2006). Metabolic and Clinical Effects of Progestogens. *Eur J Contracept Reprod Health Care.* 11: 153-161. doi: 10.1080/13625180600772741.
36. Zeun S, Lu M, Uddin A, Zeiler B, Morrison D, Blode H. (2009). Pharmacokinetics of an Oral Contraceptive Containing Oestradiol Valerate and Dienogest. *Eur J Contracept Reprod Health Care.* 14: 221-232. doi: 10.1080/13625180902850039.

Відомості про автора:

Родіонова Ірина Олександрівна – к.мед.н., доц. каф. внутрішньої медицини ННЦ «Інститут біології та медицини» КНУ ім. Т. Шевченка.

Адреса: Київ, вул. Володимирська, 64/13. <https://orcid.org/0000-0002-7893-8563>.

Стаття надійшла до редакції 22.07.2025 р.; прийнята до друку 30.10.2025 р.