

ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ НА ФОНЕ ГОРМОНАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ У ЖЕНЩИН. ПОЗИЦИЯ КАРДИОЛОГА

Горлова И. А., Омельченко М. Ю., Соколова Л. А.,
Бондаренко Б. Б.

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр имени
В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской
Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Горлова Ирина Александровна,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
E-mail: iagorlova@list.ru

Статья поступила в редакцию 16.04.2020
и принята к печати 18.07.2020.

Резюме

Тромбоэмболические осложнения, лежащие в основе острых сердечно-сосудистых событий, являются частой причиной инвалидизации и смертности. Среди факторов, увеличивающих их риск в женской популяции, существенное место отводится приему лекарственных препаратов, содержащих половые гормоны. У контрацептивных препаратов основной контрацептивной активностью обладает гестаген, а эстроген выполняет вспомогательную функцию контроля менструального цикла. В препаратах, используемых для терапии в период менопаузы, основным активным веществом является эстроген. Прогестин при этом обеспечивает профилактику гиперплазии эндометрия. Несмотря на интенсивные поиски оптимальных, эффективных и безопасных схем применения комбинированных гормональных препаратов, риск тромботических осложнений у пациенток, использующих эти средства как в лечебных целях, так и в качестве контрацепции, по-прежнему остается высоким. В статье приведены клинические наблюдения, которые свидетельствуют о том, что назначение гормональной терапии должно обсуждаться и согласовываться с кардиологами, врачами общей практики, а также о необходимости информирования пациенток в отношении возможных кардиоваскулярных осложнений такой терапии.

Ключевые слова: гестаген, гиперкоагуляция, гормональная терапия, комбинированные оральные контрацептивы, тромбоэмболия, эстроген.

Для цитирования: Горлова И.А., Омельченко М.Ю., Соколова Л.А. и др. Тромбоэмболические осложнения на фоне гормональной терапии у женщин. Позиция кардиолога. Трансляционная медицина. 2020;7(4): 6-11. DOI: 10.18705/2311-4495-2020-7-4-6-11

THROMBOEMBOLIC COMPLICATIONS OF HORMONAL THERAPY IN WOMEN. POSITION OF CARDIOLOGIST

Gorlova I. A., Omelchenko M. Yu., Sokolova L. A.,
Bondarenko B. B.

Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author:

Gorlova Irina A.,
Almazov National Medical Research Centre,
Akkuratova str. 2, Saint Petersburg, Russia,
197341.
E-mail: iagorlova@list.ru

Received 16 April 2020; accepted 18 July 2020.

Abstract

Thromboembolic complications is a frequent cause of acute cardiovascular events, disability and mortality. Among the factors that increase their risk in the female population using of medications, containing sex hormones is of high significance. In oral contraceptives the main — contraceptive activity belongs to gestagen, while estrogen performs an auxiliary function of menstrual cycle control. In medications used for therapy during menopause the main active substance is estrogen. Progestin provides prevention of endometrial hyperplasia. Despite the intensive search for optimal effective and safe schemes of combined hormonal drugs, the risk of thrombotic complications in patients using them both for therapeutic purposes and as contraception remains high. The article provides clinical observations illustrating the administration of hormonal therapy to women is reasonable to be discussed and agreed with cardiologists and/or general practitioners, and the patients would be informed about possible cardiovascular complications of such therapy for an adequate selfcontrol.

Key words: combined oral contraceptives, estrogen hormone therapy, gestagen, hypercoagulation, thromboembolism.

For citation: Gorlova IA, Omelchenko MYu, Sokolova LA, et al. Thromboembolic complications of hormonal therapy in women. Position of cardiologist. Translyatsionnaya meditsina=Translational Medicine. 2020;7(4): 6-11. (In Russ.). DOI: 10.18705/2311-4495-2020-7-4-6-11

Список сокращений: АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время, ВТЭ — венозные тромбоэмболии, ГП — гормональные препараты, КОК — комбинированный оральные контрацептив, МНО — международное нормализованное отношение, ПМЖА — передняя межжелудочковая артерия, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ТГВ — тромбоз глубоких вен, ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии, ТЭО — тромбоэмболические осложнения.

Сохраняющаяся высокая инвалидизация и смертность от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) связаны, главным образом, с развитием тромботических осложнений. Признано, что оба вида тромбоза, лежащие в основе острых сер-

дечно-сосудистых событий (артериальный и венозный) имеют много общего в происхождении, но отличаются по патофизиологии и последствиями [1–4]. Тромботическая обструкция артерий приводит к острой ишемии тканей с развитием некроза, наиболее значимыми и частыми клиническими вариантами которого являются инфаркт миокарда и инсульт. Венозный тромбоз проявляется такими осложнениями, как тромбоз глубоких вен (ТГВ) и тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА). Известно, что смертность от ССЗ, независимо от пола, увеличивается с возрастом, и у женщин репродуктивного периода жизни абсолютный риск фатальных тромботических осложнений низок. Среди факторов, увеличивающих их риск в этой молодой популяции, существенное место отводится приему

лекарственных препаратов, содержащих половые гормоны. Со времени появления первого комбинированного орального контрацептива (КОК), накопленные клинические данные свидетельствуют о высоком риске тромбоэмболических осложнений (ТЭО) у женщин, принимающих эти средства [5].

Артериальные и венозные осложнения при использовании гормональных препаратов (ГП) имеют разные механизмы развития и клиническую значимость. Артериальные тромботические осложнения ассоциируются главным образом с факторами риска возникновения и прогрессирования атеросклероза: дислипидемией, артериальной гипертензией, сахарным диабетом, ожирением, курением и др. [6]. Если частота артериальных осложнений связывается с метаболическими эффектами препаратов, то вероятность развития венозных осложнений в большей степени зависит от влияния ГП на гемостаз [4, 7]. В обоих случаях принципиальное значение имеют сопутствующие факторы риска у пациентки, выявление которых позволяет существенно снизить распространенность побочных эффектов ГП. В частности, это касается влияния курения на риск развития артериального тромбоза у женщин, принимающих ГП, в зависимости от возраста. У некурящих женщин в возрасте до 35 лет на протяжении года возможен один смертельный случай от сосудистой катастрофы на 1 000 700 пациенток, принимающих КОК (0,06 случая на 100 000 женщин/лет. Среди курящих, не пользующихся КОК, этот риск выше в 29 раз. Женщины старше 35 лет также имеют повышенный риск — один вероятный случай тромбоза на 33 000 женщин/лет. Но реальное повышение опасности наблюдается при сочетании факторов возраста и курения: риск тромбоза в такой ситуации увеличивается до одного случая на 5150 женщин/лет [1, 2, 8].

Артериальные осложнения чаще встречаются в постменопаузальном возрасте, тогда как частота венозных осложнений высока как у женщин, использующих КОК, так и у получающих менопаузальную гормональную терапию. Патогенез венозных тромбоэмболий традиционно обсуждается с позиции теории Вирхова [выделения триады факторов, объединенных его именем: замедление тока крови, изменение сосудистой стенки (дисфункция эндотелия) и усиление свертывания крови] [9]. Прием оральных контрацептивов, как и заместительная гормонотерапия, расцениваются в числе факторов, определяющих умеренную степень риска венозных тромбоэмболий (ВТЭ), характеризующуюся отношением шансов 2:9 [9, 10].

В современном лекарственном арсенале отсутствуют ГП, обеспечивающие снижение кардиова-

скулярного риска. Так, при применении ГП последних поколений продемонстрировано уменьшение частоты артериальных тромботических осложнений, но при этом отмечался более высокий риск венозной тромбоэмболии. Все комбинированные ГП увеличивают риск ВТЭ [11], которая является основным побочным эффектом современных ГП [12]. Половые гормональные средства вызывают значительные изменения уровней белков коагуляционного, антикоагуляционного и фибринолитического каскада. Спонтанное патологическое тромбообразование связано с избыточной активацией системы гемостаза. При этом артериальный тромбоз главным образом ассоциируется с повышением агрегации тромбоцитов, в меньшей степени — с нарушениями коагуляционной системы крови [2]. У женщин, принимающих ГП, даже при развитии инфаркта миокарда процессы атеросклероза бывают выражены незначительно, и тромбоз коронарных сосудов (артериальный тромбоз) возможен при отсутствии значимых атеросклеротических поражений [9, 13]. Отмечено, что женщинам с преждевременной или ранней менопаузой (до 42 лет) (спонтанной или хирургической) свойственен удвоенный риск возникновения тромботических осложнений — ишемического инсульта, инфаркта миокарда, в отличие от женщин с более поздней менопаузой [14]. В опубликованном в 2016 году метаанализе 32 исследований, обобщившем 310 329 наблюдений, взаимосвязь ранней менопаузы с развитием ишемической болезни сердца (ИБС) и высокой смертностью на ее фоне нашла убедительное подтверждение [15].

В качестве примера приводим следующее клиническое наблюдение.

Пациентка Х., 48 лет, обратилась 21.09.2017 в удовлетворительном состоянии с целью уточнения дальнейшей врачебной тактики.

С юности отмечала повышение АД; в настоящее время АД контролируется на уровне 120/80 мм рт. ст. 14.03.2017 без предшествующей стенокардии возник острый коронарный синдром, констатирован проникающий инфаркт миокарда переднебоковой стенки левого желудочка. При выполнении коронарной ангиографии 14.03.2017 выявлена тромботическая окклюзия передней межжелудочковой артерии (ПМЖА) без стенозов в других коронарных артериях. Одномоментно выполнена тромбоаспирация, ангиопластика (РТСА) со стентированием ПМЖА. Проводимая терапия: тикагрелор 90 мг × 2 раза, ацетилсалициловая кислота 100 мг, бисопролол 2,5 мг, пантопразол 40 мг, спиронолактон 25 мг, аторвастатин 40 мг, периндоприл 2,5 мг (заменен на кандесартан 4 мг в связи с появлением кашля).

Гинекологический анамнез: 4 беременности (одна искусственно прерванная, в двух случаях самопроизвольное прерывание беременности в сроки 13 недель и 30 недель, причина не выяснена, одни роды двойней естественным путем). Менопауза с 35 лет, с этого времени получала ГП — препарат Диане 35 (2 мг ципротерона ацетата и 0,035 мг этинилэстрадиола) до августа 2016 года, когда была переведена на дюфастон (дидрогестерон — производное прогестерона). Вредные привычки — курила до 14.03.2017.

Наследственность: у отца тромбозы глубоких вен нижних конечностей, умер в 54 года от инфаркта миокарда. Трудовая деятельность связана с эмоциональным перенапряжением.

Объективно: состояние удовлетворительное. Телосложение правильное. Избыточного питания (рост 162 см, вес 85 кг, ИМТ 32,44 кг/м²). Кожные покровы, видимые слизистые чистые. Сердечно-сосудистая система: пульс 72 уд/мин, ритмичный. Артериальное давление: 115/70 мм рт. ст. Тоны сердца приглушены. Дыхание везикулярное. Живот мягкий, безболезненный. Печень не увеличена, край умеренной плотности, поверхность гладкая. Селезенка не увеличена.

Данные обследования: ОХС 3,71 ммоль/л; ЛПОНП 0,35 ммоль/л; ЛПНП 2,01 ммоль/л; ЛПВП 1,35 ммоль/л; ТГ 1,17 ммоль/л; глюкоза 5,35 ммоль/л; креатинин 63,2 мкмоль/л; СКФ 93 мл/мин/1,73 м²; АЛТ 10,2 Ед/л; АСТ 16,2 Ед/л.

ЭКГ 11.09.2017: ритм синусовый, ЧСС 68 уд/мин. Очаговые изменения переднебоковой стенки.

Эхокардиография 22.11.2017: ЛП 38 мм; КДР ЛЖ 53 мм; КДО ЛЖ 113 мл; КСО 51 мл; УО 62 мл; ИММЛЖ 126 г/м²; ПЖ 26 мм; рЛА 29,8 мм рт. ст., ФВ 55 % (по Симпсону). Акинезия верхушки и верхушечных сегментов циркулярно, срединного и базального сегментов передней стенки ЛЖ.

Таким образом, у женщины 48 лет с отягощенной наследственностью, множественными факторами риска сердечно-сосудистых осложнений при приеме ГП на фоне ранней менопаузы развился острый инфаркт миокарда тромботической природы без значимого атеросклеротического поражения коронарных артерий.

Роль компонентов ГП зависит от цели их применения [16]. У контрацептивных препаратов основной контрацептивной активностью обладает гестаген, а эстроген выполняет вспомогательную функцию контроля менструального цикла. В препаратах, используемых для терапии в период менопаузы, основным активным веществом является эстроген. Прогестин при этом обеспечивает профилактику гиперплазии эндометрия.

ВТЭ, связанная с применением КОК, редко встречается у молодых женщин, тем не менее тяжелые клинические последствия требуют особого внимания к данной проблеме.

Под нашим наблюдением находилась пациентка Б., 23 года, обратившаяся к кардиологу в связи с появлением приступов учащенного сердцебиения. Из анамнеза заболевания известно, что с ноября 2017 года после консультации гинеколога, в связи с нарушениями менструального цикла по типу олигоменореи, начала прием низкодозированного комбинированного препарата Ярина (этинилэстрадиол 30 мкг + дроспиренон 3 мг). С этого времени отмечает повышение АД до 149/94 мм рт. ст., судороги в икроножных мышцах, ощущение сердцебиения. По рекомендации гинеколога проведено дополнительное обследование: при биохимическом анализе крови выявлено повышение D-димера до 2,05 мкг FEU/мл (норма 0,00–0,55), фибриногена до 4,34 г/л (норма 1,8–3,5). Анти-тромбин III, АЧТВ, МНО — в пределах нормальных значений. При проведении мультиспиральной компьютерной томографии органов грудной клетки с внутривенным болюсным контрастированием 02.02.2018 диагностирован тромбоз в сегментарной ветви А6 левой легочной артерии. При ультразвуковом дуплексном сканировании с цветным доплеровским картированием магистральных вен нижних конечностей 02.02.2018 убедительных признаков текущего или перенесенного тромбоза магистральных вен не выявлено. Для исключения антифосфолипидного синдрома проведены иммуноферментные реакции: определены антинуклеарный фактор на Нер-2-клетках, IgG антитела к β 2-гликопротеину и к кардиолипину, IgM — результаты отрицательные.

При объективном обследовании: состояние удовлетворительное. Несколько избыточного питания (при росте 170 см, вес 75 кг, ИМТ 26,0 кг/м²). Сердечно-сосудистая система: пульс 68 уд/мин, ритмичный. Артериальное давление 110/70 мм рт. ст. Тоны сердца ясные, чистые. Дыхание везикулярное. Живот при поверхностной пальпации мягкий, безболезненный. Печень не увеличена, край умеренной плотности, поверхность печени гладкая. Селезенка не увеличена.

Таким образом, наиболее вероятной причиной развития ТЭЛА у пациентки 23 лет явился прием ГП, назначенных в связи с нарушением менструального цикла.

Учитывая сохраняющийся высокий риск ТЭО при приеме КОК у женщин, продолжают интен-

сивные разработки новых схем и методик приема ГП. Со времени начала их внедрения в клиническую практику прошло почти полвека. Гормональная контрацепция развивалась в трех основных направлениях: снижение дозы эстрогенного компонента (этинилэстрадиола), поиск новых высокоселективных прогестагенов, разработка и усовершенствование режимов приема КОК. Обнаружение прямой зависимости риска развития как артериальных, так и венозных ТЭО от дозы эстрогенов определило переход к использованию низкодозовых препаратов. В случаях возникновения в этих условиях ТЭО должна предполагаться вероятность наличия у женщин генетической предрасположенности (тромбофилии), антифосфолипидного синдрома, гипергомоцистеинемии, что требует выполнения специальных исследований [17].

Переход с высокодозированных на низкодозированные содержания эстрогенного компонента ГП привел к существенному уменьшению тромботического потенциала КОК, определившего снижение на 75 % частоты венозных тромбозов [8, 17].

Риск развития ВТЭ при приеме гормональных препаратов в первую очередь обязан вазодилатирующему эффекту эстрогенов, сопровождающемуся замедлением венозного кровотока [18]. При этом под влиянием эстрогенов наблюдается увеличение концентрации VIII фактора свертываемости крови, снижение уровней естественного ингибитора коагуляции — антитромбина III, собственного тромболитического компонента протеина С и усиление образования тромбина, что в итоге ведет к увеличению эндогенного тромбинового потенциала [19]. Наибольший риск развития ВТЭ-осложнений связывается с использованием конъюгированного лошадиного эстрогена и более высоких доз эстрадиола. Снижение дозы эстрогенного компонента ГП позволило уменьшить риск развития побочных реакций, а главное ТЭО.

Тем не менее полностью нивелировать риск тромбозов снижением дозы этинилэстрадиола не удалось. Относительный риск артериального тромбоза при использовании низкодозированных КОК (30–40 мкг этинилэстрадиола) в популяции женщин от 15 до 49 лет остается повышенным в 1,5–2 раза [1]. Использование КОК, содержащих аналоги натурального эстрадиола (17 β -эстрадиола), сопровождается меньшими изменениями гемостаза по сравнению с препаратами, в состав которых входит этинилэстрадиол. Однако и при использовании этих низкодозовых комбинаций ГП сохраняется риск развития тромботических осложнений. В качестве примера приводим следующее наблюдение.

Пациентка Ж., 28 лет, обратилась для уточнения диагноза. Жалоб на момент осмотра не предъявляла. Известно, что в марте 2016 года на фоне полного благополучия перенесла ТЭЛА, инфаркт-пневмонию S8 правого лёгкого. При обследовании в стационаре выявлен флеботромбоз илеофemorального сегмента слева, в связи с чем получает ривароксабан в дозе 20 мг. Хронические заболевания, вредные привычки отрицает. Наследственность не отягощена. В течение 4 лет принимает низкодозированный монофазный пероральный эстроген-гестагенный контрацептивный препарат Ярина. При обследовании был исключен антифосфолипидный синдром как возможная причина ТЭЛА.

Таким образом, развитие флеботромбоза и ТЭЛА у женщины 28 лет связано с длительным приемом низкодозового КОК с целью контрацепции.

Что касается перспективности еще одного направления разработки наиболее безопасных КОК — поиска новых высокоселективных прогестагенов, то возможность влияния прогестагенного компонента на риск тромбозов вызывает много споров. Противоречивые данные о влиянии гестагенов на гемостаз связаны, прежде всего, с тем, что группа этих препаратов неоднородна. Гестаген кроме собственного рецептора может связываться и влиять на работу «родственных» рецепторов — андрогенного, глюкокортикоидного и минералокортикоидного, оказывая как агонистическое, так и антагонистическое действие [13, 20]. Перечисленные свойства могут отражаться на эффектах прогестина на коагуляцию. Гестагены III–IV поколения [III — гестоден, дезогестрел, норгестимат, IV (новые) — дроспиринон] оказались более тромбогенными по сравнению с препаратами ранних поколений (левоноргестрел). Кроме того, недостаточно изучены эффекты прогестинов в отношении сосудистой стенки, то есть компонента, вносящего значительный вклад в формирование риска артериального тромбоза.

Таким образом, несмотря на интенсивные поиски оптимальных, эффективных и безопасных схем применения комбинированных ГП, риск тромботических осложнений у пациенток, использующих эти средства как в лечебных целях, так и в качестве КОК, по-прежнему остается высоким. Приведенные нами клинические наблюдения свидетельствуют о том, что возможность применения такого рода средств должна обсуждаться и согласовываться с участием кардиологов, врачей общей практики. При сборе анамнеза у женщин необходимо уточнение факта возможного приема гормональных препаратов, так как сами пациенты часто не информированы в отношении возможных кар-

диоваскулярных осложнений такой терапии и не сообщают об этом кардиологам и врачам общей практики. Поэтому при решении вопроса о приеме ГП пациентка нуждается в обязательном детальном ознакомлении с возможными рисками и угрозами здоровью.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциально-го конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

- Shishkova VN. Modern oral contraception and risk of thrombosis. Zhurnal mezhdunarodnoj mediciny=Journal of the international medicine. 2013;1(2):56–61. In Russian [Шишкова В.Н. Современная оральная контрацепция и риск тромбозов. Журнал международной медицины. 2013;1(2):56–61].
- Cagnacci A. Hormonal contraception: venous and arterial disease. Eur. J. Contracept. Reprod. Health Care. 2017;22(3): 191–199.
- Muka T, Oliver-Williams C, Kunutsor S, et al. Association of age at onset of menopause and time since onset of menopause with cardiovascular outcomes, intermediate vascular triats, and all-cause mortality: a systematic review and meta-analysis. JAMA Cardiol. 2016;1(7):767–776.
- Kuznetsova IV, Sukhanova GA. Contraception and risk of arterial thrombosis. RMZh. Mother and child. 2013;23(21):1128–1133. In Russian [Кузнецова И.В., Суханова Г.А. Контрацепция и риск артериального тромбоза. РМЖ. Мать и дитя. 2013;23(21):1128–1133].
- van Hylckama Vlieg A, Middeldorp S. Hormone therapies and venous thromboembolism: where are we now? J. Thromb. Haemost. 2011;9(2):257–266.
- Barsoum MK, Heit JA, Ashrani AA, et al. Is progestin an independent risk factor for incident venous thromboembolism? A population-based case-control study. Thromb. Res. 2010;126(5):373–378.
- Stocco B, Fumagalli HF, Franceschini SA, et al. Comparative study of the effects of combined oral contraceptives in hemostatic variables: an observational preliminary study. Medicine. 2015; 94(4): e385.
- Scarabin P-Y. Hormone therapy and venous thromboembolism among postmenopausal women. Front. Horm. Res. 2014; 43: 21–32.
- Siegerink B, Maino A, Algra A, et al. Hypercoagulability and the risk of myocardial infarction and ischemic stroke in young women. J. Thromb. Haemost. 2015; 13(9): 1568–1575.
- Anderson Jr FA, Spenser FA. Risk factors for venous thromboembolism. Circulation. 2003;107 (23 Suppl 1): I9–16.
- Farris M, Bastianelli C, Rosato E, et al. Pharmacodynamics of combined estrogen-progestin oral contraceptives: 2. Effects on hemostasis. Expert. Rev. Clin. Pharmacol. 2017; 10(10): 1129–1144.
- Canonico M. Hormone therapy and risk of venous thromboembolism among postmenopausal women. Maturitas. 2015; 82(3): 304–307.
- Africander D, Verhoog N, Hapgood JP. Molecular mechanisms of steroid receptor-mediated actions by synthetic progestins used in HRT and contraception. Steroids. 2011; 76(7): 636–652.
- Atsma F, Bartelink M-LEL, Grobbee DE, et al. Postmenopausal status and early menopause as independent risk factors for cardiovascular disease: a meta-analysis. Menopause. 2006; 13(2): 265–279.
- Kuznetsov MR, Papysheva OV. Menopausal hormone therapy and venous thromboembolic complications: what is the relationship? Doctor.Py. 2019;11(166):68–73. [Кузнецов М.Р., Папышева О.В. Менопаузальная гормональная терапия и венозные тромбоэмболические осложнения: какова взаимосвязь? Доктор.Ру. 2019;11(166):68–73].
- Palacios S, Mejía A. Progestogen safety and tolerance in hormonal replacement therapy. Expert. Opin. Drug Saf. 2016;15(11):1515–1525.
- Lidegaard Ø. Severely biased review of studies assessing the risk of venous thrombosis in users of drospirenone-containing oral contraceptives. BJOG. 2018; 125(8): 929–931.
- Salobir BG, Keber I, Vrabic L. A randomized, placebo-controlled trial of the effects of continuous combined hormone replacement therapy on coagulation and fibrinolytic systems in healthy postmenopausal women. Fertil. Steril. 2002; 78(6): 1178–1183.
- Ceballos C, Ribes C, Amado JA, et al. Venous endothelial function in postmenopausal women who are receiving long-term estrogen and progestagen therapy. Fertil. Steril. 2000;74(2):268–273.
- Regidor PA, Colli E, Schindler AE. Drospirenone as estrogen-free pill and hemostasis: coagulatory study results comparing a novel 4 mg formulation in a 24 + 4 cycle with desogestrel 75 µg per day. Gynecol. Endocrinol. 2016;32(9):749–751.

Информация об авторах:

Горлова Ирина Александровна, к.м.н., научный сотрудник НИЛ профилактической кардиологии, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Омельченко Марина Юрьевна, к.м.н., научный сотрудник НИЛ профилактической кардиологии, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Соколова Людмила Андреевна, д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник НИЛ профилактической кардиологии, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Бондаренко Борис Борисович, д.м.н., профессор, главный научный сотрудник НИЛ профилактической кардиологии, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

Author information:

Gorlova Irina A., PhD, Research Associate, Department of Preventive Cardiology, Almazov National Medical Research Centre;

Omelchenko Marina Yu., PhD, Research Associate, Department of Preventive Cardiology, Almazov National Medical Research Centre;

Sokolova Lyudmila A., Dr. Sci., Professor, Leading Research Associate, Department of Preventive Cardiology, Almazov National Medical Research Centre;

Bondarenko Boris B., Dr. Sci., Professor, Chief Research Associate, Department of Preventive Cardiology, Almazov National Medical Research Centre.