

КОМБИНИРОВАННЫЕ ОРАЛЬНЫЕ КОНТРАЦЕПТИВЫ И ВЕНОЗНЫЕ ТРОМБОЗЫ: СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ

Мамедова Э. И., Немцева Е. К.

Научный руководитель: к.м.н., доцент Ландарь Л.Н.
асс. Махалова Г.О.*

Оренбургский государственный медицинский университет, кафедра
фармакологии, *кафедра акушерства и гинекологии
г. Оренбург

Ключевые слова: контрацептивы, тромбофилии, тромбозы.

Резюме: в статье приводится материал о том, как комбинированные оральные контрацептивы влияют на венозные тромбозы. С точки зрения клинических исследований представлены свежие данные о том, как гормональные контрацептивы могут создавать сосудистые проблемы, какие усовершенствования имеются в современных группах КОК.

Resume: material about how kombinirovannye oralny contraceptives influence venous thromboses is given in article. From the point of view of clinical trials fresh data on how hormonal contraceptives can create vascular problems what improvements are available in the КОК modern groups are submitted.

Актуальность. Создатель первого контрацептива Грегори Пинкус в 1960 г. сказал «Пройдет полвека, и люди забудут о первой таблетке, потому что у них будут тысячи других таблеток и сотни других возможностей». И да, действительно, прошло чуть больше 50 лет, современная контрацептивная индустрия представляет женщинам большой выбор гормональных контрацептивов. В России – стране, которую традиционно отличает выраженная гормонофобическая ментальность, - по данным официальной статистики, в 2010 г. гормональные контрацептивы принимали 4 млн 658 тыс. женщин.[1] С самого начала истории создания оральных контрацептивов беспокойства выражались в отношении сердечно – сосудистых заболеваний и риска рака, но каждая публикация в мировых СМИ о предполагаемом риске создавала панику и значительно преувеличивала размер риска в соответствии с принципом: «хорошие новости, это когда нет новостей, а плохие новости – это то, что лучше всего продается».

Сам Грегори Пинкус описал первые случаи осложнения приема оральных контрацептивов (ОК) со стороны сердечно-сосудистой системы, описав случай тромбоэмболии легочной артерии. И на сегодняшний день нет сомнений, что ОК увеличивают риск тромбофилических осложнений.

Цель: выявить, на сколько актуальны данные о зависимости приема КОК и развития венозных тромбозов, а так же посмотреть какие гормональные препараты наиболее актуальны для женщин с рисками развития венозных тромбозов.

Задачи: проанализировать российскую и зарубежную литературу по КОК и венозным тромбозам.

Материалы и методы. Данные федеральной службы государственной статистики, исследования О. Lidegaard, проведенное в Дании, исследования Ingenix Database проведенного в США, исследования MEGA, проведенного в Голландии.

Результаты. Осложнения приема ОК можно разделить на 3 группы:

- *Венозные* - тромбоз глубоких вен, тромбоэмболия легочной артерии
- *Артериальные* - острый инфаркт миокарда
- *Церебральные* - инсульт

В отличие от артериальных и церебральных осложнений частота венозных тромбозов на фоне приема гормональных контрацептивов увеличивается. В этой связи большинство исследований, посвященных изучению влияния синтетических аналогов половых гормонов на систему свертывания крови, ограничивается областью венозных тромбоэмболических осложнений – тромбоэмболией легочной артерии и тромбозом глубоких вен [9]. К значимым факторам риска тромбозов, которые обозначены в отечественных и международных руководствах [3, Р. 1453-1472, 7, 9], традиционно относят:

- Возраст старше 35 лет;
- Антифосфолипидный синдром;
- Наследственные тромбофилии;
- Курение;
- Хирургические манипуляции;
- Малоподвижный образ жизни;
- Ожирение;
- Беременность;
- Послеродовый период.

Согласно данным современных исследований, наряду с сохранением коэффициента риска развития тромбофилических осложнений в пределах 2-2,5, уровень распространенности тромбозов как в популяции в целом, так и среди пользователей КОК возрос в 4 раза. Среди небеременных женщин, не принимавших КОК, риск развития составляет 4-5/ 10 000 женщин в год с двукратным его увеличением среди женщин, принимающих КОК до 9-10/ 10 000 женщин в год. [5, р.1731-1734] Возможно, это связано с эпидемическим распространением в настоящее время среди репродуктивного возраста таких доказанных факторов риска, как курение, ожирение и гиподинамия. Вместе с тем не стоит забывать, что риск возникновения венозного тромбоза во время беременности составляет 29/ 10 000 женщин в год, а в раннем послеродовом периоде он еще увеличивается, достигая 300-400/ 10 000 женщин в год [8, Р. 117-122]. В конечном счете, как один из наиболее широко применяемых и эффективных контрацептивных методов КОК, уменьшая частоту незапланированных беременностей, в социальном масштабе снижают ассоциированный с беременностью общий популяционный риск развития венозных тромбозов.

Исследование O. Lidegaard, проведенное в Дании, показало, что уменьшение дозы эстрогена с 0,30-0,40 мг до 0,20 мг в КОК, содержащих дезогестрел или гестоден, сопровождается снижением частоты возникновения венозных тромбозов на 18%. Однако в этой работе остались спорными вопросы качества диагностики венозного тромбоза, и ее результаты подверглись реанализу [12, Р. 1575-1582].

В США было проведено второе подобное исследование Ingenix Database, в ходе которого также сравнивались КОК, содержащие дроспиренон, и КОК,

содержащие другие гестагены. Его результаты также не выявили статистически значимой разницы в частоте возникновения венозных тромбозов при использовании КОК, содержащих разные гестагены [8].

В 2009 г. в Британском медицинском журнале были опубликованы две статьи, в которых было высказано мнение о том, что дроспиренон, по сравнению с другими гестагенами, повышает риск тромбозов. Анализ этих статей показал отсутствие статистической значимости выводов, обусловленное методическими ошибками и/или неправильной интерпретацией результатов [10, Р. 33-38].

В ходе голландского исследования MEGA [11] было установлено, что разница между дроспиренон содержащими и другими КОК не имеет статистической значимости. При этом препараты второго поколения (содержащие левоноргестрел) были определены как более безопасные. После нескольких оценок препарата, содержащего 20 мкг этинилэстрадиола (ЭЭ) и 3 мг дроспиренона (ДРСП), FDA заключила, что частота случаев венозных тромбозов у его потребителей в исследовании слишком мала, что не позволяет считать результаты статистически значимыми [8].

Так же возник вопрос о вероятности различного влияния препаратов, содержащих ДРСП, у женщин различных этнических групп. С целью его решения было проведено нерандомизированное тройное открытое исследование для изучения фармакокинетики ЭЭ и ДРСП среди представительниц европеоидной и японской рас. Результаты показали отсутствие или незначимые отличия в метаболизме препаратов среди женщин сравниваемых групп [4, Р. 211-213].

Выводы. Распространенной ошибкой в клинических и обсервационных исследованиях является недооценка факторов риска развития тромбофилических осложнений [2, с.448]. Появление препаратов, содержащих новые гестагены, обладающих неконтрацептивными эффектами, предусматривает их назначение женщинам с высоким риском тромбозов, как показывает клиническая практика. Этот факт повышает научно-практический интерес для дальнейших исследований, которые должны быть направлены на выявление и реализацию возможностей снижения риска этого заболевания.

Основным для практикующего врача является достоверный сбор анамнеза в соответствии с Медицинскими критериями приемлемости ВОЗ для класса КОК с целью оценки категорий риска. Женщинам группы риска рекомендуется назначать контрацептивы, содержащие только прогестаген [7]. В области дальнейших исследований, направленных на получение и уточнение доказательной базы по изучаемому вопросу, необходимо учитывать не только основные клинические параметры, но и роль генетических тромбофилий. Перспективно изучение возможных биохимических маркеров риска развития венозных тромбозов у женщин, принимающих КОК, что требует больших рандомизированных клинических исследований [6, Р. 1594-1600].

Литература

1. Здравоохранение в России – 2011 г. Федеральная служба государственной статистики.
2. Руководство по контрацепции под ред. В. Н. Прилепской. М.: МЕДпресс-информ, 2010.
3. ACOG practice bulletin. No. 73: Use of hormonal contraception in women with coexisting medical conditions//Obstet. Gynecol. 2006. Vol. 107. № 6.

4. Dinger J. C. Oral contraceptives and venous thromboembolism: old questions revisited // J. Fam. Plann. Reprod. Health care. 2009. Vol. 35 № 4.
5. Grimes D. A. Surrogate end points in women's health research: science, protoscience and pseudoscience / D.A. Grimes, K.A. Schulz, E. G. Raymond // Fertil. Steril. 2010. Vol. 93. № 6.
6. Impact of progestagens on activated protein C (APC) resistance among users of oral contraceptives / M. Alhens-Gelas [et al.] J Thromb. Haemost. 2004. Vol. 2. № 9.
7. Medical eligibility criteria for contraceptive use. 4th ed. World Health Organization. 2010.
8. Oral Contraceptives and Venous Thromboembolizm / R.L. Reid [et al.] // J. Fam. Plann. Reprod. Health Care. 2010. Vol. 36. № 3.
9. Shapiro S. Risk of venous thromboembolism among users of oral contraceptives: a review of two recently published studies / S. Shapir, J. Dinger // J. Fam. Plann. Reprod. Health Care. 2010. Vol. 36. № 1.
10. The venous thrombotic risk of oral contraceptives, effects of oestrogen dose and progestogen type: results of the MEGA case-control study / V.A. van Hylckama [et al.] // BMJ. 2009. Vol. 339. b2921.

Репозиторий БГМУ