

Подводные камни современной контрацепции: фокус на риск тромбозов и метаболические нарушения

В.Н. Шишкова

ГУ «Центр патологии речи и нейрореабилитации»

Опубликовано в журнале: «Земский врач» 2012, № 3(14), С. 5–11

В статье обоснована необходимость индивидуального подхода при назначении оральных контрацептивов, проанализированы возможные осложнения при их некорректном применении, даны рекомендации по локальной контрацепции.

Ключевые слова: тромбоз, метаболические нарушения, оральные контрацептивы, локальная контрацепция.

Тромбоэмболические осложнения и развитие патологического тромбообразования составляют сегодня одну из серьезных медицинских проблем. Ишемическая болезнь сердца, мозговой инсульт, тромбоэмболия легочной артерии, тромбозы глубоких вен – состояния, приводящие к тяжелой инвалидизации и гибели человека.

Причины, вызвавшие эти осложнения, многообразны. Это и большая группа пациентов с нарушениями сердечного ритма – фибрилляцией предсердий, которая может носить пароксизмальный, персистирующий или постоянный характер, а также пациенты, у которых тромбоэмболические осложнения вызваны лечебными антиаритмическими мероприятиями. Но существуют и другие причины, например наличие соматического и висцерального ожирения, гиперлипидемии, подагры, гипергомоцистеинемии, антифосфолипидного синдрома, малой подвижности или длительного постельного режима, развитие тромбоза глубоких вен нижних конечностей, а также генетически детерминированные изменения в системе гемостаза и, конечно, прием оральных контрацептивов (ОК).

Частой клинической ситуацией является сочетание нескольких факторов риска у одной пациентки, например ожирение, гиподинамия и прием ОК – тогда риск тромбоэмболических осложнений у нее наиболее высокий. Первичный лабораторный скрининг для выявления тромбофилий и отбор групп риска для профилактики тромбозов и тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) представлен в табл. 1.

Первичная профилактика, к сожалению, разработана далеко не для всех категорий риска. На сегодняшний день изменения в системе гемостаза при таких связанных с повышенным риском развития тромбоэмболических осложнений состояниях, как ожирение, метаболический синдром, сахарный диабет 2-го типа (СД 2-го типа), гиперлипидемия, нарушение обмена мочевой кислоты и прием ОК, находят лишь на стадии активного изучения.

Система гемостаза и развитие тромбофилии

Система гемостаза представляет собой совокупность механизмов, обеспечивающих сохранение жидкого состояния крови, предупреждение и остановку кровотечений, а также целостности кровеносных сосудов. В системе гемостаза принимают участие факторы свертывающей (коагуляционной), противосвертывающей (антикоагулянтной) и фибринолитической систем крови. Изменение функционального состояния одной из систем сопровождается компенсаторными сдвигами в деятельности другой. Нарушение функциональных взаимосвязей может привести к тяжелым патологическим состояниям организма, заключающимся или в повышенной кровоточивости, или во внутрисосудистом тромбообразовании. Последнее наиболее часто сопутствует развитию и прогрессированию сердечно-сосудистых заболеваний.

Как правило, тромбофилия – комбинированное состояние, возникающее вследствие действия нескольких патогенетических факторов. Так, согласно современным представлениям, ожирение, особенно при увеличении количества висцерального жира, характеризуется протромбогенными изменениями гемостаза и фибринолиза, что, в сочетании с другими патогенетическими проявлениями метаболического синдрома или СД 2-го типа, такими, как инсулинорезистентность, компенсаторная гиперинсулинемия, нарушения углеводного обмена, атерогенная дислипидемия, гиперури-

Таблица 1

Краткосрочные и хронические факторы риска венозного тромбоза (ВТЭ)

| Краткосрочные провоцирующие факторы | Хронические риск-факторы |
|-------------------------------------|---------------------------------------|
| Травмы ног | ВТЭ в анамнезе |
| Хирургические вмешательства | Сердечная недостаточность |
| Беременность | Обструктивная болезнь легких |
| Рак, метастазы | Мембранозный нефрит |
| Гипсование ног | Нефротический синдром |
| Иммобилизация более трех дней | Антифосфолипидный синдром |
| Воздушные перелеты более 12 ч | Тромбофилии, семейный анамнез |
| Оральные контрацептивы | Миелопролиферативные заболевания |
| Гормональная заместительная терапия | Пароксизмальная ночная гемоглобинурия |
| Острые инфекции (сепсис) | Легочная гипертензия |
| | Гемиплегия, параплегия |
| | Ожирение |
| | Болезнь Крона |
| | Венозная недостаточность |
| | Полиглобулия |
| | Эритроцитозы |

кемия и артериальная гипертензия, значительно увеличивает риск возникновения и прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе атеротромботического характера.

Среди протромбогенных изменений, сопутствующих ожирению, в настоящее время наиболее изученной является ассоциация гиперинсулинемии, инсулинорезистентности и висцерального ожирения с увеличением концентрации ингибитора активации плазминогена 1, приводящая к нарушению фибринолиза и к возрастанию риска атеротромбоза. Однако повышение данного показателя – далеко не единственный механизм развития протромбогенных нарушений у пациентов с метаболическими нарушениями и висцеральным ожирением, но в настоящее время данных в отношении наличия взаимосвязи других звеньев гемостаза и фибринолиза с висцеральным или соматическим ожирением и инсулинорезистентностью недостаточно для точного воспроизведения картины формирования нарушений гемостаза у данных пациентов. В нашей работе, проведенной в популяции пациентов с ожирением, метаболическим синдромом или СД, отмечено превалирование разнообразных нарушений в коагуляционном звене гемостаза, в сочетании со снижением защитных антикоагулянтных факторов [1].

Традиционное представление о гемостазе, сложившееся к середине 60-х годов XX ст., включает три отдельные системы: внутренний, внешний и общий пути свертывания крови. Для оценки состояния гемостаза в обычной клинической практике раньше использовали лишь протромбиновое время (ПВ) и частичное активированное тромбиновое время (АЧТВ). Считалось, что АЧТВ отражает внутренний и общий пути, а ПВ – внешний и общий пути свертывания крови. Тесты давали клиницистам полезную информацию о трех традиционных путях свертывания крови и широко использовались для контроля за адекватностью терапии непрямими (ПВ) и прямыми (АЧТВ) антикоагулянтами, но не были стандартизированы и не отражали функционального состояния гемостаза. Проблема стандартизации теста на ПВ в значительной степени была решена с внедрением в лабораторную диагностику показателя Международного нормализационного отношения (МНО). Однако проблемы оценки функционального состояния гемостаза и предсказания риска развития венозных тромбозов оставались нерешенными. С середины 60-х годов XX ст. стал складываться принципиально иной подход к оценке состояния гемостаза и возможностям профилактики и лечения тромбозов. Причиной этого послужили открытие основных прокоагулянтных и антикоагулянтных факторов гемостаза (антитромбина III, протенинов С и S, ингибитора активации плазминогена, тканевого активатора плазминогена, ингибитора тканевого активатора фибринолиза и др.) и выявление большого числа факторов риска возникновения венозных тромбозов, включая генетические дефекты многих факторов свертывания (истинные тромбофилии). К наследственным тромбофилиям относятся дефицит антитромбина, протенинов С и S, лейденовская мутация (фактора V), протромбин G20210A [2–4].

Проблема состоит в том, что целый ряд тромбофилий носит смешанный характер (как наследственный, так и приобретенный) или их природа неизвестна. К тромбофилиям смешанной/неизвестной этиологии относятся гипергомоцистемия, повышенный уровень факторов VIII, IX, XI, дисфибриногенемия, резистентность APC (в отсутствие лейденовской мутации) [3]. Практическая значимость выявления тромбофилий заключается в возможности оценки риска развития тромбозов и более адекватном контроле за дозами и длительностью приема традиционных антикоагулянтных препаратов.

Однако коррекция самих тромбофилий и, следовательно, лечение протромботических состояний пока остаются

нерешенными проблемами. Следовательно, необходимо как можно внимательнее и глубже изучать преморбидное состояние пациента в отношении риска развития тромбозов, особенно если это касается случаев ятрогенного вмешательства – приема препаратов, резко увеличивающих данный риск, например ОК.

Применение ОК и риск развития тромбоза

ОК подразделяются на препараты I, II и III поколения. Под препаратами I поколения принято понимать высокодозированные препараты, обычно содержащие 50 мкг этинилэстрадиола (ЭЭ) и норэтиндроновый прогестаген в дозе 1–2 мг. К препаратам II поколения относятся препараты, содержащие менее 50 мкг ЭЭ и норэтиндрон- или левоноргестрелоподобные прогестагены. Препараты III поколения содержат в своем составе новые прогестагены: гестоден, дезогестрел, диеногест [5].

История изучения тромботических осложнений ОК начинается с 1961 г., когда были опубликованы первые сообщения о тромбоэмболиях у женщин, применяющих ОК. Известно, что синтетические эстрогены после их первого прохождения через печень повышают синтез большинства прокоагулянтных факторов, в то время как уровень антитромбина III снижается, повышается фибринолитическая активность крови, возрастает тенденция к агрегации тромбоцитов. Указания на тромбофлебиты поверхностных вен свидетельствуют о наклонности к заболеваниям вен и служат противопоказанием к применению ОК. Наличие неосложненного варикозного расширения вен не является противопоказанием к применению ОК с содержанием менее 35 мкг ЭЭ, однако они могут являться фактором риска тромбоза при ожирении или малоподвижном образе жизни пациентки.

У применяющих ОК уровень абсолютного риска венозных тромбоэмболических осложнений небольшой, но он всегда в 3–6 раз выше, чем у неприменяющих. Абсолютный риск венозных тромбоэмболических осложнений при применении ОК растет с увеличением возраста, выраженности ожирения, при наличии недавно перенесенного хирургического вмешательства и других наследственных или приобретенных форм тромбофилии. В эпидемиологических исследованиях было установлено, что относительный риск фатального венозного тромбоза и ТЭЛА при приеме гормональных контрацептивов составляет 2,1; нефатального тромбоза глубоких вен – 3,8; поверхностного венозного тромбоза – 2,7. В то же время риск церебральных артериальных тромбозов (инсультов) в 1,8 раза выше при приеме ОК I поколения, в 2,37 раза выше при приеме ОК II поколения и в 1,32 раза выше при приеме препаратов III поколения. Было установлено, что препараты третьего поколения в большей степени повышают риски венозных тромботических осложнений по сравнению с артериальными. Прослеживается четкая зависимость между концентрацией ЭЭ и повышением риска тромботических осложнений: при концентрации в 50 мкг относительный риск составлял 2,65, в то же время при концентрации ЭЭ 40 мкг риск составлял 1,60. Дальнейшее снижение концентрации эстрогенного компонента привело к ожидаемому снижению риска тромботических осложнений [6–8].

В настоящее время результаты большинства исследований свидетельствуют, что при снижении дозы ЭЭ в ОК до 20–30 мкг частота осложнений резко снижается и показатели здоровья женщин, принимающих низкодозированные ОК, практически не отличаются от средних показателей в популяции. С конца 90-х годов XX ст. более 90% женщин во всем мире, применяющих ОК, используют именно препараты, содержащие 20–35 мкг ЭЭ.

Причиной создания препаратов III поколения явилось желание снизить андрогензависимые побочные эффекты

прогестагенов, оказывающих отрицательное воздействие на метаболизм инсулина, глюкозы, липидов и приводящих к повышенному риску развития сердечно-сосудистых заболеваний. ОК III поколения действительно не снижают концентрацию липидов высокой плотности (ЛПВП) по сравнению с высокодозированными препаратами ОК II поколения и не повышают концентрацию липидов низкой плотности (ЛПНП), было отмечено даже некоторое повышение концентрации ЛПВП. Однако через несколько лет после введения препаратов III поколения, содержащих дезогестрел и гестоден, было отмечено повышение частоты развития венозных тромбозов по сравнению с препаратами II поколения. В ходе дальнейших исследований установлено, что большинство тромбозов возникало на первом году приема препаратов, а врачи настоятельно рекомендовали препараты III поколения больным с повышенным риском развития тромбозов. Так, в Великобритании Farmer установил, что повышенный риск, связанный с приемом ОК III поколения, мог происходить из широкой популяризации препарата Мерсилон (20 мг ЭЭ и 150 мкг дезогестрела) среди женщин старше 35 лет с высоким риском венозных тромбозов [7].

ОК III поколения связывают с меньшим риском развития инфаркта миокарда, который изначально связывали с повышением в крови атерогенной фракции ЛПНП и снижением защитных ЛПВП. Однако Engel и соавторы выявили, что у женщин, принимающих ОК, процессы атеросклероза выражены значительно меньше, а у женщин с инфарктом имеет место именно тромбоз коронарных сосудов (артериальный тромбоз) при отсутствии атеросклеротических поражений. А.Д. Макария и соавторы предприняли попытку изучения роли генетических форм тромбофилии в структуре тромботических осложнений при приеме ОК II и III поколений. Исследование проводили в течение 18 мес. В основную группу включили более 800 женщин. На фоне приема комбинированных ОК практически у всех в исследуемой группе отмечали значительное повышение комплекса тромбин-антитромбин (ТАТ), фрагментов протромбина F1+2. В большинстве случаев отмечалось повышение концентрации D-димера и агрегационной активности тромбоцитов. Эти данные свидетельствуют об усилении тромботической готовности женщин при приеме гормональных контрацептивов на фоне предрасположенного наследственного или приобретенного дефекта системы гемостаза. Клинические проявления тромбофилии у нескольких обследованных женщин, включенных в исследование, развились уже на третьем месяце приема комбинированных ОК [7].

Данный пример показывает с точки зрения оценки распространенности гемостазиологических противопоказаний к применению гормональных контрацептивов. Кроме того, теперь становится ясно, как важно правильно оценить не только общесоматический, но и гемостатический статус женщины, прежде чем назначать комбинированные ОК. Принимая во внимание чрезвычайно высокую распространенность гормональной контрацепции, зачастую – бесконтрольное ее использование, следует учитывать, что, по данным, полученным в результате описанного выше исследования, от 3% до 10% женщин, желающих использовать гормональные контрацептивы, имеют гемостазиологические относительные или абсолютные к ним противопоказания.

Цереброваскулярные осложнения на фоне приема ОК как яркие клинические проявления артериального тромбоза заслуживают отдельного описания. У некурящих женщин, проверяющих артериальное давление и не страдающих артериальной гипертензией, при приеме ОК с низкой дозировкой стероидов риск ишемического инсульта в 1,5 раза выше,

чем у не пользующихся такой контрацепцией. Тромботический инсульт возникает в 6 раз чаще у принимающих ОК, чем у непринимавших. Риск выше для курящих в возрасте старше 35 лет, использующих высокодозированные препараты. Курение и гипертензия являются наиболее важными факторами риска субарахноидального кровоизлияния. Женщинам с артериальной гипертензией свойствен повышенный риск геморрагического инсульта. Относительный риск геморрагического инсульта у принимающих ОК при наличии артериальной гипертензии в 10 раз превышает риск у принимающих препараты, но не страдающих артериальной гипертензией [9, 10].

Влияние ОК на метаболические процессы

Влияние ОК на обмен веществ является результатом сложного взаимодействия компонентов препарата с метаболическими системами женского организма. При этом многие метаболические эффекты эстрогенов и прогестагенов противоположны, а кроме того, взаимно влияют на метаболизм друг друга. В частности, прогестагены снижают количество эстрогенных рецепторов в тканях (down-regulation), а также могут изменять активность цитохрома P450-зависимых ферментов в печени, что сказывается на активности всех метаболических процессов в организме [5].

Эстрогены и прогестагены оказывают противоположное воздействие на липиды крови. Прогестагены, особенно производные 19-нортестостерона, повышают уровень ЛПНП и снижают ЛПВП. Данный вероятный атерогенный эффект контролируется эстрогенами. Чистый эффект ОК на липиды зависит не только от их химической структуры, дозировки и способа применения, но также и от исходного уровня липидов у каждого индивидуума с учетом наследственности. Прогестагены III поколения (дезогестрел, гестоден, норгестимат) повышают или не изменяют уровень ЛПВП.

При приеме ОК нередко возникают жалобы на прибавку массы тела, которая может быть аналогична предменструальной прибавке, спровоцированной эстрогенами или вызванной прогестагенами и андрогенами гиперфагии. Повышение аппетита является основной причиной прибавки массы тела у женщин, принимающих ОК. Женщинам рекомендуется соблюдение диеты с ограничениями в потреблении жиров и частично углеводов, что в ряде случаев является достаточным для контроля избыточной массы тела, но все-таки большинству требуется помощь специалиста.

Крупные исследования последних лет продемонстрировали, что ОК оказывают антагонистический эффект по отношению к действию инсулина как у здоровых, так и у больных СД людей, т. е. усиливают инсулинорезистентность и могут вызвать нарушение толерантности к углеводам. Подобный эффект аналогичен действию прогестерона и андрогенов. Приблизительно у 3% женщин при приеме ОК диагностируют гипергликемию, которая является обратимой, и уровень глюкозы нормализуется после прекращения приема ОК. Факторами риска развития и усиления инсулинорезистентности во время приема ОК являются ожирение, возраст, наследственный СД и предшествующий гестационный диабет. У лиц, не страдающих СД, даже длительное применение ОК не приводит к появлению клинического диабета. ОК можно рекомендовать молодым женщинам с установленным СД при отсутствии развившихся сосудистых осложнений диабета и других дополнительных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, включая курение. Женщины с установленной ранее измененной толерантностью к глюкозе должны относиться к группе риска и находиться под наблюдением врача ввиду высокой вероятности развития клинического диабета. Монопрепараты, содержащие чистые прогестагены, оказывают значительно меньшее действие на углеводный

обмен, чем комбинированные ОК, и могут быть рекомендованы больным с СД.

При приеме ОК происходят некоторые изменения в уровнях витаминов и микроэлементов крови; уровни рибофлавина, витамина В₂, пиридоксина, цианокобаламина, витамина В₁₂ и цинка снижаются. Клиническими проявлениями дефицита витаминов являются снижение иммунитета, сексуальные расстройства, развитие анемии, нарушения со стороны кожи и слизистых оболочек, нервные расстройства. Дефицит купируется приемом витаминов. Уровень железа в крови повышается ввиду уменьшения объема менструальной кровопотери.

Влияние на печень и развитие холелитиаза

Известно также, что стероиды, входящие в состав ОК, в особенности ЭЭ и все 19-норстероиды, вызывают изменения функции печени и степени холестаза. У женщин с повышенной чувствительностью к стероидным контрацептивам появляется зуд и изменение цвета мочи через 10–15 дней после начала приема ОК.

Прием ОК противопоказан:

- при любых острых активных заболеваниях печени, при наличии желтухи или без нее. Если женщина принимает ОК, ей следует прекратить прием и использовать другие виды контрацепции. При инфекционном гепатите прием ОК может быть возобновлен только при восстановлении функции печени;

- указаниях на холестатическую желтуху в период беременности или хроническую желтуху (синдром Дубина–Джонсона и Ротора);

- порфирии.

Развитие желтухи на фоне приема ОК является показанием к прекращению приема ОК.

При болезнях желчного пузыря ОК не способствуют образованию камней, но могут ускорить этот процесс у предрасположенных к этому женщин, особенно с избыточной массой тела. ОК увеличивают насыщение желчи холестеринном, который становится менее растворимым. Повышение риска для большинства женщин незначительно и проявляется в первые шесть месяцев приема ОК; изменения полностью обратимы при прекращении приема ОК. Наличие камней в желчном пузыре в анамнезе или в настоящем является относительным противопоказанием к назначению ОК, при этом ОК могут быть назначены после проведения операции холецистэктомии [5].

Итоги длительного применения ОК в клинической практике и новые возможности безопасной контрацепции

Влияние ОК на состояние системы гомеостаза и их роль в генезе ятрогенных осложнений, связанных с нарушением свертываемости крови, интенсивно изучается последние 30 лет. Появление гормональных контрацептивов, их широкое и бесконтрольное применение, несбалансированность состава привело к увеличению количества сообщений об их неблагоприятном влиянии на состояние здоровья женщины. С каждым годом все более накапливается негативная статистика тромботических и тромбоэмболических осложнений в процессе гормональной контрацепции. Важно подчеркнуть, что полученные в последнее десятилетие данные о наследственных и приобретенных формах тромбофилии, их достаточная распространенность в популяции следует обязательно учитывать при выборе того или иного метода контрацепции и особенно при назначении гормональной контрацепции [10–12].

Несмотря на 40-летний опыт применения гормональных контрацептивов, проблемы, возникающие в связи с безопасностью их применения, продолжают оставаться предметом серьезных научных исследований. Следует признать, что

тромботические осложнения, весьма специфичные для ОК I поколения, явились важным фактором, стимулирующим улучшение качества ОК последующего поколения.

Имеющиеся в литературе данные о состоянии гемостаза на фоне гормональной контрацепции свидетельствуют о различной выраженности тромбогенной направленности у пациенток, применяющих ОК. Различные реакции организма на протяжении применения контрацепции связаны не только с дозами и лекарственными формами применяемых препаратов, но и с возможной неоднородностью индивидуальной реакции организма и продолжительностью приема.

ОК изменяют концентрации в плазме факторов коагуляционной и фибринолитической системы. Подобные изменения менее выражены при применении низкодозированных (20 мкг ЭЭ) препаратов или чистых прогестагенов. Результаты многих исследований свидетельствуют о трехкратном повышении риска венозного тромбоза у женщин, принимающих ОК. Однако следует учитывать тот факт, что препараты гормональных контрацептивов различных поколений по-разному изменяют риск тромботических осложнений в процессе приема. По данным исследований, проведенных в 90-х годах XX ст., риск развития венозного тромбоза при приеме гормональных контрацептивов увеличивается в 2–3 раза. Повышение риска тромботических осложнений раньше связывали только с эстрогенным компонентом ОК, однако результаты более поздних исследований свидетельствуют, что риск тромботических осложнений зависит не только от эстрогенного компонента ОК, но и от гестагенной составляющей препарата. Таким образом, правомерно говорить о сочетанном действии эстроген-гестаген-содержащих препаратов на систему гемостаза, которое может отличаться от действия отдельных компонентов.

Значительный риск тромботических и тромбоэмболических осложнений может наблюдаться при наличии у женщин врожденного или приобретенного тромбофилического состояния. Наследственные состояния, такие, как дефицит антитромбина III и мутации фактора V Лейдена, предрасполагают к развитию у женщин тромбоэмболии с источником в венах, особенно при приеме ОК. Распространенность наследственных заболеваний, таких, как дефицит антитромбина III и мутация фактора V Лейдена, достаточно высокая в популяции и составляет среди белых женщин около 5% [13, 14]. В этой ситуации воздействие дополнительного фактора – такого, как назначение гормональных ОК, многократно повышает риск тромботических осложнений. Поэтому при назначении ОК необходимо приложить усилия для выявления такой скрытой тромбофилии, указанием на наличие которой могут являться тромботические эпизоды в молодом и юношеском возрасте, тромботические осложнения после травм/операций, рецидивирующие венозные тромбозы до 30 лет и др.

Учитывая высокую стоимость лабораторных генетических исследований в качестве скрининга перед назначением гормональной контрацепции, следует внимательно изучать семейный и личный тромботический анамнез, наличие дополнительных факторов риска (курение, ожирение и пр.), однако хотя таким образом можно снизить риск тромботических осложнений, избежать их полностью не удастся. К сожалению, тот или иной генетический дефект, предрасполагающий к тромбозу, чаще всего в современной ситуации диагностируют уже после эпизода тромбоза.

Курение и возраст – это факторы, повышающие риск инсультов, так же, как и частоту смертельных исходов от осложнений тромбоза глубоких вен, эмболии легочной артерии и инфаркта миокарда. Женщины с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний, особенно курящие, должны

знать, что им необходимо прекратить прием ОК к 30–35 годам и перейти на более безопасную контрацепцию.

Таким образом, группу высокого риска развития тромботических осложнений составляют женщины:

- с артериальным или венозным тромбозом в анамнезе;
- с ишемической болезнью сердца, гипертонической болезнью или эпизодическим повышением артериального давления, не получающие постоянную антигипертензивную терапию;
- с церебральной ишемией, особенно локальной (перенесенные инсульты и преходящие нарушения мозгового кровообращения);
- с высоким риском тромбоза – наследственной тромбофилией, семейной гиперлипидемией, ожирением;
- с болезнями печени (до нормализации функции);
- с СД (с явлениями ретинопатии или нарушением функции почек);
- с болезнями, развившимися или осложнившимися в период предыдущей беременности (герпес, гемолитикоуремический синдром, хореза, отосклероз);
- с установленным или подозреваемым раком грудных желез или эстрогензависимыми новообразованиями;
- с патологическими кровотечениями из половых путей неясной этиологии;
- беременные, женщины в период лактации и в первые шесть месяцев после родов.

Относительный риск несут в себе следующие заболевания и состояния: пороки сердца, особенно с легочной гипертензией или риском тромбоза; ожирение; мигреноподобная головная боль; СД – даже в компенсированной форме, инсулинорезистентность, метаболический синдром; курение; возраст старше 35 лет; лейомиома матки; гиперпролактинемия; трофобластическая болезнь; хронические системные заболевания (болезнь Крона, синдром мальабсорбции, хронические заболевания почек); серповидно-клеточная анемия; предполагаемое хирургическое вмешательство; длительная иммобилизация. Комбинация двух и более факторов риска должна рассматриваться как абсолютное противопоказание к назначению ОК.

Учитывая все изложенные выше факты, с одной стороны, и распространенность наследственных и приобретенных нарушений в системе гемостаза – с другой, можно сделать вывод о целесообразности применения в достаточно большой популяции пациенток с высокими рисками более безопасных методов контрацепции.

Одним из преимущественных методов контрацепции в группе пациенток с обозначенными рисками или тех, которые в силу сложившихся жизненных обстоятельств не нуж-

даются в ежедневной контрацепции, – это применение местных средств контрацепции из класса спермицидов.

Современные локальные контрацептивы – спермициды представляют собой удачное сочетание свойств, которое, по мнению специалистов, является наиболее благоприятным: сперматоцидное действие, благоприятное воздействие на слизистую оболочку влагалища и вагинальную микрофлору. Самым известным и по праву завоевавшим лидерскую позицию среди данного вида контрацепции является препарат Фарматекс.

Фарматекс – эффективное и безопасное местное противозачаточное средство со спермицидным и умеренным бактерицидным действием, показан для использования женщинам, не ведущим регулярную половую жизнь или имеющих противопоказания к другим методам контрацепции. Механизм действия заключается как в непосредственном сперматоцидном действии, оказываемом бензалконием гидрохлоридом, так и антибактериальным действием, снижая в 4 раза риск заражения инфекциями, в том числе гонореей и сифилисом, хламидиозом. Также Фарматекс обладает дополнительно увлажняющим действием, увлажняя слизистую оболочку влагалища и предохраняя ее от механических повреждений, благоприятно воздействует на биоценоз влагалища.

При правильном использовании препарата Фарматекс индекс Перля составляет 1,2, т. е. это самый эффективный в своем классе контрацептивный препарат. Его безопасность обусловлена отсутствием общего воздействия на организм женщины – препарат не изменяет общего гормонального фона. Наглядно преимущества местной спермицидной контрацепции Фарматекса в сравнении с ОК приведены в табл. 2. Также удобным моментом в использовании этого препарата является наличие 4 форм его выпуска: крем, свечи, таблетки и капсулы.

Таким образом, местная контрацепция препаратом Фарматекс показана для любой женщины репродуктивного или перименопаузального возраста, не имеющей к этому противопоказаний, а также в случаях:

- наличия временных или абсолютных противопоказаний к применению пероральных контрацептивов или внутриматочной спирали;
- в период после родов и во время кормления грудью;
- после прерывания беременности;
- в период, предшествующий менопаузе;
- при необходимости эпизодического предохранения от беременности;
- при постоянном использовании пероральных контрацептивов в случае пропуска или опоздания в приеме таблетки;
- в качестве дополнительного метода контрацепции.

Таблица 2

Основные свойства спермицида Фарматекс

| Действующее вещество | Преимущества | Недостатки |
|----------------------|---|--|
| Белзакония хлорид | <ul style="list-style-type: none"> - Отсутствие системных эффектов - Безопасность - Возможность использования без ограничений - Любого возраст - Подходит к любому физиологическому состоянию женщины - Возможно применение при кормлении грудью - В период после аборта - При заболеваниях нет противопоказаний - Экономически выгоден - Снижает в 4 раза риск заражения инфекциями, в том числе гонореей и сифилисом, хламидиозом - Увлажняет, не снижает либидо - Хорошо действует на биоценоз влагалища - Индекс Перля 1,2 | <ul style="list-style-type: none"> - Ложное представление о недостаточной эффективности - Нельзя пользоваться мылом (непосредственно перед половым актом и после), снижается эффективность - Нельзя принимать ванны (до и сразу после полового акта) - Необходимо точно изучить инструкцию - Перед каждым половым актом необходимо повторно вводить препарат - Нельзя использовать при инфекциях, передающихся половым путем |

The questions of modern contraception. The focus on the risk of thromboses and metabolic violations
V.N. Shishkova

The individual approach is very important at the purpose of oral contraceptives. There are a lot of complications at the wrong application. The author recommends local contraception.

Key words: *thrombosis, metabolic violations, oral contraceptives, local contraception.*

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Шишкова В.Н., Ременник А.Ю., Зотова Л.И. Развитие основных нарушений гемостаза у пациентов с ожирением // Кардиология, 2012. – № 2 (52). – С. 59–65.
2. Verhaeghe R., DeMoerloose P., Eikenboom J.C. et al. Genetic and acquired risk factors of venous thromboembolism. In: Pulmonary Vascular Pathology: A Clinical Update. Eds. M. Demedts, M. Delcroix, R. Verhaeghe, G.M. Verleden. EurRespSoc 2004; 9.
3. Hemostasis and Thrombosis: Basis Principles and Clinical Practice. Ed. Robert W. Colmanetal. FourthEdition, 2001.
4. Момот А.П. Патология гемостаза. Принципы и алгоритмы клинико-лабораторной диагностики. – СПб.: Формат, 2006. – 209 с.
5. Прилепская В.Н. Руководство по контрацепции / Под ред. проф. В.Н. Прилепской. – М.: МЕДпресс-информ, 2006. – 400 с.
6. Carter C.J., Haemostasis and throm-

bosis in obstetrics and gynecology / C.J. Carter // London: Chapman and Hall. – 1992, № 7. – P. 234–236.
7. Макацария А.Д., Гормональная контрацепция и тромбофилические состояния / А.Д. Макацария, Р.А. Саидова, В.О. Бисадзе и др. – М.: Три-ада-Х, 2004. – 240 с.
8. Доброхотова Ю.Э. Проблема венозных тромбозмболизмов в гинекологической практике / Ю.Э. Доброхотова, С.А. Аллахвердиев // Вестник РУДН, серия «Медицина Акушерство и гинекология». – 2008. – № 5. – С. 368–376.
9. Pezzini A., Inherited thrombophilia and stratification of ischaemic stroke risk among users of oral contraceptives / A. Pezzini, M. Grassi, L. Iacoviello et al. // J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2007. – Vol. 78, № 3. – P. 271–216.
10. Daly E. Risk of venous thromboembolism in users of hormone replacement therapy / E. Daly, H.P. Vessey, H.H. Hawkins et al. // Lancet, 1996. – Vol. 348. – P. 977–978.
11. Pinter B., Continuation and compliance of contraceptive use / B. Pinter // Eur J Contracept Reprod Health Care, 2002. – Vol. 7, № 3. – P. 178–183.
12. Николаева М.Г. Генетические детерминанты тромбофилий в выборе метода гормональной контрацепции / Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – М., 2009.
13. Калашникова Е.А. Частота мутаций в генах V фактора (FV Leiden), протромбина (G20210A) и 5,10-метилентгидрофолатредуктазы (C677T) у русских / Е.А. Калашникова, С.Н. Кокаровцева, Т.Ф. Коваленко и др. // Медицинская генетика, 2006. – № 5 (7). – С. 27–29.
14. Капустин С.И. Молекулярно-генетические аспекты патогенеза венозного тромбозмболизма / Автореф. дисс. ... д-ра биол. наук. – СПб., 2007.

ПОЛІЖИНАКС вагінальні капсули
ПОЛІЖИНАКС ВІРГО емульсія для інтравагінального введення, в капсулах

Склад.

діючі речовини: 1 вагінальна капсула містить неоміцину сульфат 35 000 МО, поліміксину В сульфат 35 000 МО, ністатин 100 000 МО;

Фармакотерапевтична група.

Протимікробні та антисептичні засоби для застосування у гінекології. Код АТС G01A A50**.

Показання.

Поліжинакс. Лікування вагініту, спричиненого чутливими до препарату мікроорганізмами, у тому числі:
- бактеріальний вагініт, спричинений банальною піогенною мікрофлорою;

- рецидивуючий неспецифічний вагініт;
- вагініт, спричинений грибами роду Candida;
- вагініт, спричинений змішаною інфекцією.

З метою профілактики інфекційних ускладнень Поліжинакс рекомендується перед початком будь-якого хірургічного втручання на статевих органах, перед абортom, встановленням внутрішньоматкового засобу, перед і після діатермокоагуляції шийки матки, перед проведенням внутрішньоматкових та внутрішньоуретральних обстежень, перед пологами.

Поліжинакс Вірго. Лікування вагініту, вульвовагініту, цервіциту бактеріального, грибкового або змішаного, що спричинені чутливою до компонентів препарату флорою у незайманих дівчат.

Противпоказання.

Підвищена чутливість до одного з компонентів препарату, застосування сперміцидів під час лікування, використання діафрагми та латексних контрацептивів.

Спосіб застосування та дози.

Поліжинакс. Дорослим застосовувати інтравагінально ввечері перед сном 1 капсулу на добу. Курс лікування – 12 діб, профілактичний курс – 6 діб. Не припиняти лікування під час менструації. Поліжинакс Вірго. Одна капсула ввечері перед сном протягом 6 днів поспіль. Необхідно надрізати загострений кінець капсули ножицями. Після цього вміст капсули вводять інтравагінально. Не припиняти лікування під час менструації.

Побічні реакції.

При застосуванні препарату в рекомендованих дозах ризик виникнення небажаних ефектів є мінімальним. Побічні ефекти аміноглікозидів виявляються дуже рідко при їх вагінальному застосуванні. При локальному застосуванні препарату алергічні реакції (анафілактичний шок, кропив'янка), реакції місцевого подразнення та контактний дерматит бувають у поодиноких випадках.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

В клінічній практиці не відмічено мальформативних та фетотоксичних ефектів Поліжинаксу. Моніторинг вагітностей щодо дослідження всіх можливих побічних впливів недостатній, щоб виключити всі ризики. Тому застосування в період вагітності можливе лише за призначенням лікаря в тих випадках, коли очікувана користь для матері перевищує потенційний ризик для плода/дитини. В період лактації застосовувати з обережністю за показаннями.

Діти.

У дитячій практиці застосовується спеціальна лікарська форма – Поліжинакс Вірго.

Особливості застосування.

Щоб уникнути передавання захворювання, пацієнту необхідно попередити про користування окремими засобами особистої гігієни (мочалкою, рушником тощо), носіння білизни з натуральної бавовни. Під час лікування не користуватись гігієнічними тампонами, не використовувати контрацептивні ковпачки та презервативи з латексу та сперміциди. Для запобігання повторного зараження потрібне одночасне лікування статевого партнера.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Препарат може блокувати дію місцевих сперміцидних контрацептивів. Слід мати на увазі, що Поліжинакс при одночасному застосуванні з латексним презервативом підвищує ризик розриву останнього.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка. Властивості препарату складаються з властивостей, притаманних окремим скла-

довим: неоміцину сульфат – аміноглікозидний антибіотик, що чинить бактерицидну дію шляхом блокування функції бактеріального рибосом у широкого спектра грам-позитивних та грам-негативних мікроорганізмів: Corynebacterium spp., Staphylococcus spp., Mycobacterium tuberculosis, Enterococcus faecium, Escherichia coli, Enterobacter aerogenes, Haemophilus influenzae, Klebsiella pneumoniae, Pto-teus vulgaris тощо; поліміксину В сульфат – антибіотик поліпептидної природи, що діє бактерицидно відносно переважно грам-негативної флори, особливо Pseudomonas aeruginosa; чутливими є також штами E. coli, Schigellae, Klebsiellae, Pasteurellae, Serratiae, Staphylococcus spp., Enterobacter, Salmo-nellae, Haemophilus, Bordetella. Поліміксин В порушує осмотичну резистентність мембран бактерій, є також активним відносно збудників, які перебувають у стадії спокою. Ністатин – полієновий антибіотик, що діє фунгіцидно або фунгістатично шляхом зв'язування ергостеролу цитоплазматичної мембрани грибів. Проявляє активність відносно Candida spp., Histoplasma spp., Coccidioides spp., Cryptococcus spp., Aspergillus, Blastomyces dermatidis. Резистентність до діючих речовин Поліжинаксу розвивається рідко та повільно.

Диметилполісілоксан (диметикон 1000), що міститься у препараті як допоміжна речовина, є органічною сполукою з високою молекулярною масою, що має обволаючі властивості, протизапальну, репаративну та протисвербіжну дію, покращує трофічні процеси у слизовій оболонці піхви.

Термін придатності.

2 роки. Не застосовувати після закінчення терміну придатності, зазначеного на упаковці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. Завод Іннотера Шузі, Франція. INNOTHERA CHOUZY, France.
Рестраційні посвідчення № UA/10193/01 /01, UA/7254/01 /01.