

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ КОМБИНИРОВАННЫХ ОРАЛЬНЫХ КОНТРАЦЕПТИВОВ И РИСК ТРОМБОЗОВ.

Мельник А.А., к.б.н.

Более 150 миллионов женщин в мире применяют гормональную контрацепцию (1). По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), одним из самых распространенных способов контроля рождаемости является прием комбинированных оральных контрацептивов (КОК). Использование КОК составляет значительную их долю, особенно в высокоразвитых странах. В некоторых странах более 80% женщин используют гормональные контрацептивы в течение репродуктивной жизни. На сегодняшний день гормональные контрацептивы, содержащие синтетические аналоги половых стероидов, во всем мире считаются самыми эффективными и популярными методами предохранения от нежелательной беременности (2). Кроме того, они оказывают существенное положительное влияние, как на репродуктивное здоровье женщины, так и на здоровье общества в целом (3). Крупнейшие и авторитетные мировые историки сошлись во мнении, что ни теория относительности, ни ядерная бомба, ни даже Интернет не оказали на общество XX века такого влияния как контрацептивная таблетка.

Краткая история гормональной контрацепции.

Годы	События
1921	Австрийский гинеколог Ludwig Haberlandt в своей работе «О гормональной стерилизации животных женского пола» установил, что имплантация ткани яичника и плацентарной ткани от беременных животных приводит к стерильности.
1929	Немецкий биохимик Adolf Fridrich Butenandt, при изучении соединений, извлеченных из яичников, выделил женский половой гормон эстрон в чистой кристаллической форме (4).
1930	Karl Heinrich Slotta использовал вытяжку желтого тела (сельскохозяйственных животных) в качестве лекарственного препарата, вызывающего искусственный климакс у женщин, страдающими болями во время месячных и реже – как контрацептивное средство.
1931	А. Butenandt открыл второй женский гормон – эстрадиол (5).
1934	А. Butenandt и его коллеги получили в кристаллическом виде прогестерон и доказали его блокирующее действие на разрыв фолликула и выход яйцеклетки (овуляцию).
1939	А. Butenandt синтезировал прогестерон из его исходного вещества – холестерина. Ученый удостоен Нобелевской премии с формулировкой за «работу по исследованию половых гормонов».
1941	Russel Marker синтезирует прогестерон из мексиканского Cabeza de negro.
1951	Carl Djerassi создает таблетированную форму синтетического прогестерона.
1952	Доктор G. Pincus предложил использовать прогестерон с целью предохранения от нежелательной беременности.
1953	Margaret Sanger обеспечивает финансирование доктора G. Pincus для продолжения разработки противозачаточной таблетки.
1954	Доктор G. Pincus и д-р John Rock в Бостоне начинают первые испытания под название «исследования фертильности» на

	людях своей таблетки (высокие дозы). Для того, чтобы таблетка казалась «естественной» в исследовании применяется схема: 21 день приема таблеток + 7 дней для обеспечения менструации.
1955	Объявлены результаты исследования.
1960	Enovid - первый препарат, который был предложен для повседневной врачебной практики в таблетированной форме. Содержал 15 мг норэтинодрела (синтетический прогестерон) и 0,15 мг местранола (синтетический эстроген). Эта дата считается началом истории развития КОК.
1960	Enovid утвержден FDA как контрацептив.
1961	Anovlar (Shering) - первый оральный контрацептив в Европе и Австралии.
1962	Зарегистрированы побочные явления Enovid (11 смертей, тромбоэмболии, сердечные приступы). Жалобы отклоняются как "преувеличенные". Считается, что «такой ценой женщина должна была платить» за контрацепцию.
Конец 1970-х	FDA обязало всех врачей предупреждать пациенток о том, что оральные контрацептивы несут риск рака и тромбоза.
1980-е	Начали производить таблетки с малой дозировкой. Оригинальные таблетки с высокой дозой удалены с рынка.
2000-е	Новые прогестины (диеногест, дроспиренон, ностерон, номегестролацетат).
2010-е	Использование натуральных эстрогенов (17β-эстрадиол и эстрадиол валерат).

Существуют две группы женских половых гормонов, отличающихся как по своей химической структуре, так и по биологической функции: эстрогены (главный представитель – эстрадиол) и прогестины (главный представитель – прогестерон). Секреция эстрогенов и прогестерона яичником носит циклический характер, зависящий от фазы полового цикла. Так, в первой фазе цикла в основном синтезируются эстрогены, а во второй – преимущественно прогестерон. Предшественником этих гормонов в организме является холестерин, который подвергается последовательным реакциям гидроксилирования, окисления и отщепления боковой цепи с образованием прегненолона. Завершается синтез эстрогенов реакцией ароматизации C19-стероидов (Рис.1).

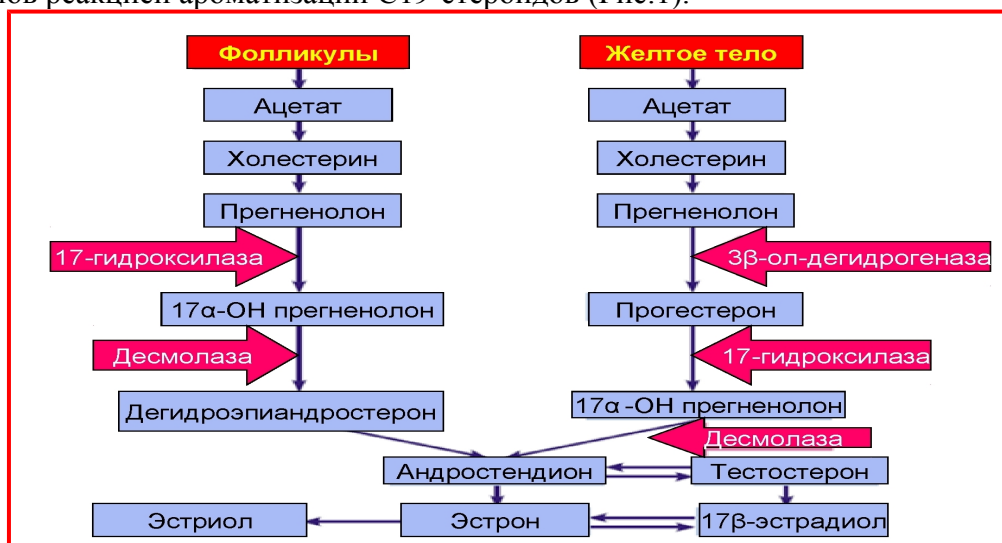


Рис.1. Биосинтез женских половых гормонов в фолликулиновую и лютеиновую фазы менструального цикла.

В медицинской практике широкое применение как противозачаточные средства получили синтетические препараты, обладающие эстрогенной и прогестагенной активностью. Вот уже более 50 лет женщины во всем мире активно пользуются гормональной контрацепцией.

Механизм противозачаточного действия КОК.

1. Подавление овуляции за счет блокирования обратной связи в системе гипоталамус-гипофиз-гонады, в результате чего затормаживаются фолликулогенез и овуляция. Основная роль в блокаде овуляции принадлежит прогестогенному компоненту, который блокирует выделение фолликулостимулирующего (ФСГ) и лютеинизирующего (ЛГ) гормонов. Отсутствие пиков ФСГ и ЛГ исключает возможность овуляции.
2. Увеличивается густота и вязкость цервикальной слизи, что затрудняет сперматозоидам прохождение шейки матки.
3. Утончение эндометрия (эндометрий с малой секреторной активностью и в нем не происходит циклических изменений).

Механизм действия эстрогенного и прогестагенного компонентов КОК.

Эстрогенный и гестагенный компоненты в составе гормональных контрацептивов выполняют разные функции.

Эстрогенный компонент потенцирует контрацептивный эффект прогестагена. Взаимодействуя с эстрогеновыми рецепторами в матке по механизму обратной связи он блокирует выброс ФСГ из передней доли гипофиза и предотвращает развитие доминантного фолликула. Основная функция эстрогеновой составляющей заключается в стабилизации эндометрия и обеспечении контроля менструального цикла.

Прогестагенный компонент обеспечивает непосредственную защиту от нежелательной беременности. Связываясь в матке с прогестероновыми рецепторами, он также по механизму отрицательной обратной связи подавляет секрецию ЛГ в передней доле гипофиза и предотвращает овуляцию. Дополнительными контрацептивными эффектами прогестагенов являются: повышение вязкости цервикальной слизи, препятствующее транспорту спермы и атрофические изменения эндометрия, обеспечивающие защиту от имплантации.

Комбинированные гормональные контрацептивы.

К комбинированным гормональным контрацептивам относятся таблетки, пластырь и вагинальное кольцо. В таблетках содержатся малые дозы двух гормонов – эстрогена и прогестина, являющихся искусственными аналогами естественных гормонов эстрогена и прогестерона.

Этинилэстрадиол.

В большинстве КОК эстрогенный компонент представлен этинилэстрадиолом (Рис.2). Это синтетический эстроген, по структуре сходный с эндогенным эстрадиолом, но отличный от него по метаболизму и биологической активности.

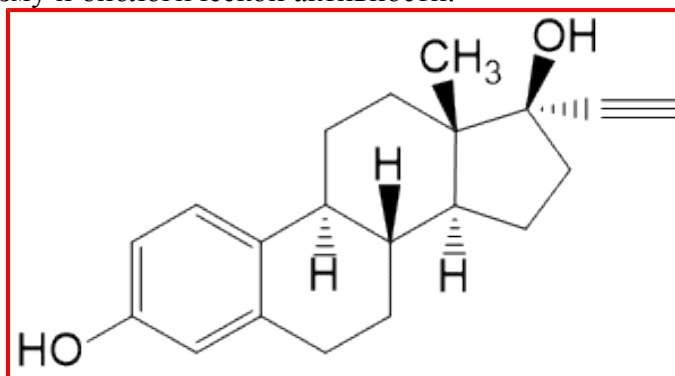


Рис.2. Структурная формула этинилэстрадиола.

В отличие от эндогенного эстрадиола синтетический этинилэстрадиол, за счет наличия у него дополнительной 17α-этинильной группы, подвергается длительной рециркуляции в

печени: деконъюгируется в желудочно-кишечном тракте, экскретируется в желчь, реабсорбируется в кровь и вновь возвращается в печень в активной форме. В результате происходит длительное взаимодействие этинилэстрадиола с печеночными ферментами, проявляющееся в сотни раз более выраженным влиянием на системные параметры в сравнении с эндогенным эстрадиолом. Поступая в кровь, этинилэстрадиол практически полностью связывается с альбуминами плазмы. В результате биодоступность этинилэстрадиола составляет около 45 % от исходной, что в несколько раз превышает биодоступность эндогенного эстрадиола. С особенностями метаболизма этинилэстрадиола (длительное взаимодействие с печеночными ферментами, наличие активного синтетического эстрогена в сыворотке крови) связано развитие таких нежелательных побочных эффектов, как тошнота, головная боль, болезненность молочных желез, прибавка массы тела, появление акне, влияние на свертывающую систему крови, уровень холестерина и инсулинорезистентность. Особенно выраженные эстрогензависимые побочные эффекты имели первые контрацептивные средства, содержащие 150 мкг этинилэстрадиола. С переходом на использование препаратов, содержащих в своем составе менее 40 мкг этинилэстрадиола, переносимость их значительно улучшилась и более чем в два раза снизилась частота развития тромбофилических осложнений. Все, используемые на сегодня препараты являются препаратами малой дозировки, содержащими 15, 20, 30 или 35 мкг ЭЭ. Минимальное количество этинилэстрадиола составляет 15–20 мкг в сутки, потому что дальнейшее снижение его дозы оказалось нецелесообразным в связи с ухудшением контроля цикла.

В зависимости от поступающей в организм суточной дозы этинилэстрадиола гормональные контрацептивы подразделяют на:

1. Высокодозированные (40 мкг этинилэстрадиола/сутки);
2. Низкодозированные (30-35 мкг этинилэстрадиола/сутки);
3. Микродозированные (15-20 мкг этинилэстрадиола/сутки)

Прогестагенный компонент.

В отличие от почти постоянной эстрогенной составляющей прогестагенный компонент в гормональных контрацептивах представлен целым рядом синтетических производных прогестерона, тестостерона и спиронолактона. К производным прогестерона относятся прегнаны (производные 17 α -гидроксипрогестерона) - медроксипрогестерона ацетат, мегестрола ацетат, хлормадинона ацетат, ципротерона ацетат и норпрегнаны (производные 19-норпрогестерона) - номегестрола ацетат, демегестон, промегестон и тримегестон. Производные тестостерона или 19-нортестостерона также подразделяются на 2 группы: эстраны — норэтистерон, норэтинодрел, линестренол и гонаны - норгестрел, левоноргестрел, дезогестрел, этногестрел, гестоден и норгестимат. В последние годы были созданы два гибридных прогестагена: производное тестостерона — диеногест и производное спиронолактона — дроспиренон.

Комбинированные гормональные контрацептивы и риск тромбоза.

Связь между тромбозом и оральными контрацептивами, которые содержат эстроген и прогестин впервые были отмечены в 1960-х годах, вскоре после того как эти препараты стали широко доступными (6). В последние годы выполнено несколько крупных международных исследований, оценивающих возможный риск венозной тромбоземболии при применении различных видов гормональных контрацептивов (7-11). Венозная тромбоземболия (ВТЭ) – заболевание, вызванное образованием кровяного сгустка в венах, ведущее к нарушению ее проходимости с возможным перемещением тромба в систему легочных артерий. Проявлениями ВТЭ являются тромбоз глубоких вен (ТГВ) и тромбоземболия легочной артерии (ТЭЛА). Было установлено, что вероятность осложнений повышается (преимущественно ТГВ), но значительно меньше, чем при беременности и в послеродовом периоде.

Эстроген, содержащийся в оральных контрацептивах, увеличивает концентрацию в плазме факторов II, VII, VIII, X, XII, фибриногена и ингибитор фибринолиза, активированный тромбином (ТАФИ), а также снижает уровни антитромбина III, протеина С и S (12,13) (Рис.3). Эстроген действует на фибринолиз через уменьшение ингибитора активатора плазминогена 1 (РАИ-1) и увеличение уровней плазминогена (14).

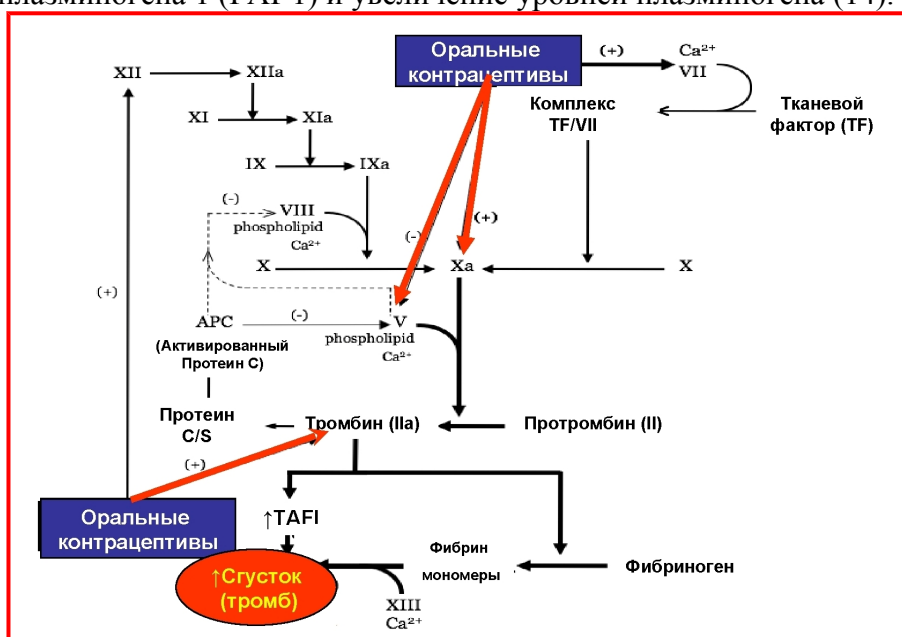


Рис.3. Влияние эстрогена на увеличение факторов свертывания в плазме.

Однако доказано, что повышение не всех факторов свертывания имеют одинаковую величину. Так, фактор VII, имеет наибольшую величину увеличения, а фактор VIII – наименьшую. Существует также эффект, который способствует уменьшению образования сгустка. Он заключается в небольшом снижении фактора V, который необходим для активации протромбина (II) и превращения его в тромбин (IIa). Фактор V фактически работает синергически с Протеином S для ингибирования фактора VIII (15). Таким образом, общий эффект КОК на систему коагуляции заключается в сдвиге в сторону образования сгустка и предотвращении растворения этого сгустка (Рис.4).

	Протромботический	Антитромботический
Прокоагулянты	↑ Фибриноген ↑ Фактор II ↑ Фактор VII ↑ Фактор VIII ↑ Фактор X ↑ Фрагмент протромбина 1+2 ↑Тромбин-антитромбин (ТАТ)	↓ Фактор V
Антикоагулянты	↓ Общий Протеин S ↓ Свободный протеин S ↓ Протеин С ↓ ТFPI (активность) ↓ ТFPI (антиген) ↓ АТ III	↑ Протеин С (антиген) ↑ Протеин С (активность)
Фибринолиз	↑ Д-димер ↑ Ингибитор Протеина С ↑ Плазминоген ↓ РАИ-1	

Рис.4. Изменения профиля коагуляции, связанные с действием комбинированных оральных контрацептивов.

Механизм влияния эстрогена на увеличение факторов свертываемости крови.

Эстроген, как и многие липофильные гормоны, влияет на транскрипцию генов различных белков. При этом, эстроген увеличивает концентрацию факторов свертывания в плазме путем увеличения транскрипции гена. Данный механизм является сложным и не полностью до конца ясным. Считается, что эстроген проникает через клеточную мембрану в конкретную ткань-мишень и внутри цитоплазмы связывается с ядерными рецепторами. Затем эстроген/ядерный рецепторный комплекс перемещается в ядро, где он распознается и связывается с определенными сайтами, называемыми элементами ответа на гормон или в данном случае «элементами ответа эстрогена». Далее, образовавшийся комплекс влияет на транскрипцию гена, позволяя РНК-полимеразе II транскрибировать белок определенной области ДНК (16-18). В данном случае эти новые белки являются факторами свертывания. Однако, так же как эстроген/ядерный рецепторный комплекс может влиять на транскрипцию гена, это взаимодействие может иметь противоположный эффект и подавлять транскрипцию гена. Степень влияния эстрогена на транскрипцию гена, к сожалению, более сложная и не ограничивается связыванием ядерного рецептора с ДНК. Эстроген, связанный с ядерными рецепторами (рецепторы эстрогенов), также регулирует экспрессию гена посредством взаимодействия белок-белок с другими факторами транскрипции. Этот эффект на экспрессию гена может привести к увеличению или уменьшению экспрессии генов. Кроме того, эстрогеновые рецепторы влияют на внутриклеточные сигнальные пути, такие как пути MAPK (митоген-активируемая протеинкиназа) и IP3 киназы (фосфатидилинозитид 3-киназа), которые также могут оказывать эффект на общую экспрессию генов. Поэтому высокие дозы эстрогена, представляют большой риск, связанный с образованием венозного тромба.

Комбинированные гормональные контрацептивы и риск тромбофилии.

По мнению Макацария А., тромбоз развивается при сочетании наследственной и приобретенной тромбофилии, усугубляющейся ятрогенными факторами (19). Тромбофилия - это наследственное или приобретенное патологическое состояние организма, которое характеризуется повышенной свертываемостью крови (гиперкоагуляцией) и предрасполагающее к патологическому тромбообразованию. Для тромбофилии характерна комбинация постоянных и/или временных факторов риска, реализованных развитием тромбоза, объективные сведения о которых могут быть получены в настоящий момент или по данным индивидуального анамнеза. В настоящее время выделено большое число первичных (генетически обусловленных) и вторичных (приобретенных, симптоматических) тромбофилий, отличающихся друг от друга по этиологии, характеру нарушений гемостаза, осложнениям и прогнозу.

Наследственная тромбофилия.

Наследственная тромбофилия представляет собой предрасположенность к тромбозу вследствие генетических дефектов как свертывающей, так и противосвертывающей (антикоагулянтной и фибринолитической) системы крови. Генетический анализ позволяет выявить полиморфизмы генов факторов и компонентов системы гемостаза, которые приводят к их аномальному синтезу или нарушению функциональной активности. Скрининг генетических особенностей тромбофилий помогает на раннем этапе выявить группу риска и внести соответствующие коррективы в тактику ведения пациентов. До 1993 г. считалось, что наследственная тромбофилия может быть обусловлена только дефицитом естественных антикоагулянтов (дефицит антитромбина III, Протеинов C и S). В 1993 г. впервые было установлено, что повышенная склонность к тромбообразованию связана с нарушением активности не только естественных антикоагулянтов, но и других компонентов системы гемостаза (20).

Приобретенная тромбофилия.

Приобретенные тромбофилии не наследуются и обычно начинаются в зрелом возрасте. К основным формам приобретенной тромбофилии, которые возникли в результате других

заболеваний или приема лекарственных препаратов относятся: возраст старше 40 лет, беременность, роды, хирургическое вмешательство, прием оральных контрацептивов, гормональная заместительная терапия, курение, ожирение, злокачественные опухоли, тромбоцитозы, СКВ и другие системные заболевания, патология печени, травмы, ожоги, эмоциональные стрессы, длительная иммобилизация, инфекции и др.

Лабораторные методы диагностики тромбофилии.

I. Дефицит природных антикоагулянтов и других факторов.

Для выявления наследственной/приобретенной тромбофилии в первую очередь исследуется эффект природных антикоагулянтов и других факторов (Табл.5).

Дефицит природных антикоагулянтов		
1.	Дефицит антитромбина III	- Наиболее тяжелая из всех наследственных тромбофилий; - Норма: 80-125%; - дефицит может быть врожденным или приобретенным; Метод определения: хромогенный.
2.	Дефицит Протеина C	- Идентифицировано более 160 мутаций гена Протеина C; Норма: 70-135% - дефицит может быть врожденным или приобретенным - Методы определения: клоттинговый (выявляется наибольшее количество дефектов), хромогенный, иммунологический.
3.	Дефицит Протеина S	- Идентифицировано более 130 мутаций гена Протеина S; - Возможен приобретенный дефицит; - С физиологической активностью коррелирует уровень свободного Протеина S; - Определение может быть функциональным (активность) или антигенным (общий или свободный Протеин S) - Нормальные значения: Активность Протеина S: 70-130% Антиген свободного протеина S: 6-14 мкг/мл Общий антиген протеина S: 20-40 мкг/мл
Другие факторы		
4.	Резистентность фактора V к активированному Протеину C (АПС-Р)	- Самая распространенная тромбофилия; - 30% случаев АПС-Р обусловлена мутацией фактора V Leiden (Arg506 →Gln506); - 60% случаев АПС-Р является приобретенной; - 10% случаев генетически детерминированы. Определение: клоттинговые тесты с плазмой пациента: 1. Тест резистентности фактора Va к АПС на основе модифицированного АЧТВ. 2. Тест на АПС-Р с дефицитной по фактору V плазмой.
5.	Фактор VIII	Норма: 50-150% Степень повышения риска тромбоза:

		< 150% - 1,0 150-180% - ↑ 2,8 раза > 180 % - ↑ 3,8 раза
6.	Гомоцистеин	Гомоцистеин является продуктом метаболизма метионина. Связан не только с риском венозных, но и артериальных тромбозов. Норма: 5 – 12 мкмоль/л Степень повышения риска тромбоза: 12 – 17,5 мкмоль/л - ↑ 2 раза 17,5 – 21 мкмоль/л - ↑ 2,4 раза > 21 мкмоль/л - ↑ 3,4 раза

Табл.5. Лабораторные тесты для исследования наследственной/приобретенной тромбофилии .

II. Генетические исследования.

Наиболее важными генетическими маркерами наследственной тромбофилии являются аллельные варианты генов, представленные в таблице 6.

Ген	Полиморфизм	Аллель	
		Нейтральный	Риск
F II-протромбин (фактор II свертывания крови)	F2: 20210 G>A	G/G	G/A, A/A
F V (фактор V свертывания крови, мутация Лейдена)	F5: 1691G>A	G/G	G/A, A/A
F VII (фактор VII свертывания крови)	F7: 10976 G>A	G/G	G/A, A/A
F XIII (фактор XIII свертывания крови)	F13A1: 163 G>T	G/G	G/T, T/T
FGB – фибриноген (фактор I свертывания крови)	FGB: 455 G>A	G/G	G/A, A/A
PAI-1 – (ингибитор тканевого активатора плазминогена)	PAI-1: 675 5G>4G	5G/5G	5G/4G, 4G/4G
ITGA2- интегрин α2 (тромбоцитарный рецептор к коллагену)	ITGA2: 807 C>T	C/C	C/T, T/T
ITGB3 - Интегрин β3 (тромбоцитарный рецептор фибриногена)	ITGB3: 1565 T>C	T/T	C/T, C/C
MTHFR- метилентетрагидрофолат-редуктаза	MTHFR: 677 C>T	C/C	C/T, T/T

Табл.6. Аллельные варианты генов как маркеры наследственной тромбофилии.

III. Антифосфолипидный синдром.

Критерии диагностики антифосфолипидного синдрома.

Клинические критерии.

Один и более эпизодов артериального, венозного тромбоза или тромбоза микрососудов любой локализации. Тромбоз должен быть объективно подтвержден.

Лабораторные критерии.

1. Наличие волчаночного антикоагулянта в плазме пациента в 2-х или более пробах с интервалом между исследованиями не менее 12 недель.

2. Наличие антител к кардиолипину (аКЛ) IgG и/или IgM–изотипов в сыворотке или плазме пациента в среднем или высоком титре (>40 GPL или MPL) с интервалом между исследованиями не менее 12 недель.

3. Наличие антител к β 2-GPI IgG и/или IgM–изотипов в сыворотке или плазме пациента в концентрациях выше 99-го перцентиля с интервалом между исследованиями не менее 12 недель.

Применение КОК и риски венозной тромбоэмболии.

Прием любых КОК связан с повышенным риском возникновения венозной тромбоэмболии по сравнению с женщинами не применяющими эти препараты (21). Эти риски зависят от дозы эстрогена, типа прогестина, возраста, семейной истории, наличия тромбофилии. Хотя ВТЭ могут возникнуть в любое время, тем не менее максимальный риск отмечается в течение первых 12 месяцев (особенно в первые 3 месяца) (22). Венозная тромбоэмболия приводит к летальному исходу в 1-2% случаев (23). Установлена прямая корреляция между частотой тромбоза и дозой эстрогенного компонента в гормональном контрацептиве. При использовании современных низкодозированных гормональных контрацептивов частота венозных тромбоэмболий составляет от 6 до 9,9 случаев на 10 тыс. женщин в год, что в 1,5–2 раза больше, чем у не применяющих гормональные контрацептивы женщин репродуктивного возраста. Наибольший вклад в развитие сосудистых венозных осложнений вносит патология свертывающей системы крови, причем как приобретенная (антифосфолипидный синдром), так и наследственная (мутация V фактора Лейдена, в гене протромбина, дефицит протеина C, S и антитромбина III). Самым неблагоприятным, увеличивающим риск венозных тромбоэмболий в 10–30 раз, является прием КОК у женщин с наследственной мутацией V фактора Лейдена и/или гена протромбина (Табл.7).

Фактор риска	Оценка риска	Оценка риска в комбинации с КОК
Фактор V Лейден гетерозигот	4-8 раз	28-35 раз
Протромбин G20210A гетерозигот	2-3 раза	16 раз

Табл.7. Оценки риска для некоторых распространенных протромботических факторов.

При назначении КОК многократно увеличивает риск тромботических осложнений. Поэтому необходимо проведение исследований для выявления скрытой тромбофилии, указанием на наличие которой могут являться тромботические эпизоды в молодом возрасте, тромботические осложнения после травм/операций, рецидивирующие венозные тромбозы до 30 лет и др. Комбинация двух и более факторов риска должна рассматриваться как абсолютное противопоказание к назначению КОК (Табл.8).

Ген	Полиморфизм	Баллы
PLAT	Гетерозиготный I/D	0
Фибриноген	Гетерозиготный G/A	
GP IIIa, GP Ia, PAI-1	Гетерозиготный	1
PLAT	Гомозиготный I/I	
Фибриноген	Гомозиготный A/A	2
MTHFR	Гетерозиготный C677T	
GP IIIa, GP Ia, PAI-1	Гомозиготный	3
MTHFR	Гомозиготный C677T	
Фактор V Лейден	Гетерозиготный	4
Протромбин	Гетерозиготный G20210A	
Фактор V Лейден	Гетерозиготный	4
Протромбин	Гомозиготный G20210A	

Табл.8. Полиморфизм генов и факторы риска (высокий риск – 4 балла и более, умеренный риск – 2-3 балла, низкий риск – 0-1 балл). Главный фактор риска - сочетание мутаций.

Выводы.

1. При приеме комбинированных оральных контрацептивов возрастает тромбогенный риск. Происходит увеличение факторов II, VII, VIII, X, фибриногена и снижение физиологических антикоагулянтов АТ III, Протеинов С и S.
2. Риск тромботических осложнений возрастает при наличии мутации фактора V (Leiden) в 35 раз, мутации протромбина G 20210A в 16 раз, мутации MTHFR в 8 раз, при полигенных мутациях (MTHFR + PAI-1 + GPIIa) более чем в 40 раз.
3. Для разных КОК характерен риск возникновения тромбоза, но одинаковая небезопасность применения.
4. Абсолютными противопоказаниями при приеме КОК являются наследственная тромбофилия с патологически высоким уровнем факторов свертывания крови.
5. Для подавляющего большинства здоровых женщин репродуктивного возраста преимущества КОК перевешивают риски серьезных нежелательных явлений.
6. Учитывая большую распространенность наследственных и приобретенных нарушений в системе гемостаза имеется целесообразность применения для пациенток с высокими рисками более безопасных методов контрацепции (например, негормональная контрацепция).
7. Врачам-клиницистам перед назначением КОК необходимо внимательно изучить семейный и личный тромботический анамнез, выявить дополнительные факторы риска (курение, гипертония, ожирение, диабет, сердечно-сосудистая патология и др.), что в дальнейшем может снизить риск тромботических осложнений.

ЛИТЕРАТУРА

1. World Health Organization. Cardiovascular disease and steroid hormone contraception. Report of a WHO Scientific Group. World Health Organ Tech Rep Ser 1998; 877: 1–89.
2. Burkman R, Bell C, Serfaty D. The evolution of combined oral contraception: improving the risk to benefit ratio. *Contraception*. 2011; 84:19–34.
3. Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR. *Williams Textbook of Endocrinology*. 11th edition, Elsevier Ltd., 2008.
4. Butenandt, A. (1929). "Über "Progynon" ein krystallisiertes weibliches Sexualhormon". *Die Naturwissenschaften*. 17 (45): 879–879.
5. Butenandt, A. (1931). "Über die chemische Untersuchung der Sexualhormone". *Zeitschrift für Angewandte Chemie*. 44 (46): 905.
6. Tyler ET. Oral contraception and venous thrombosis. *JAMA*. 1963;185(2):131–132.
7. Sidney S, Cheetham T, Frederick A, et al. Recent combined hormonal contraceptives (CHCs) and the risk of thromboembolism and other cardiovascular events in new users. *Contraception*. 2012; 87:93–100.
8. Lidegaard O, Nielsen LH, Skovlund CW, Lokkegaard E. Venous thrombosis in users of non-oral hormonal contraception: follow-up study, Denmark 2001–10, *BMJ*. 2012; 344:e2990.
9. Lidegaard O, Nielsen LH, Skovlund CW, et al. Risk of venous thromboembolism from use of oral contraceptives containing different progestogens and oestrogen doses: Danish cohort study, 2001–9. *BMJ* 2011; 343:d6423.
10. Parkin L, Sharples K, Hernandez R, Jick S. 2011. Risk of venous thromboembolism in users of oral contraceptives containing drospirenone or levonorgestrel: nested case-control study based on UK General Practice Research Database. *BMJ*. 2011; 342:d2139 doi:10. 1136/bmj. d2139.
11. Dinger J, Heinemann L, Kuhl-Habich D. The safety of a drospirenone-containing oral contraceptive: final results from the European Active Surveillance Study on oral contraceptives based on 142,475 women-years of observation. *Contraception*. 2007; 75(5):344–354.
12. Conard J. Biological coagulation findings in third-generation oral contraceptives. *Hum Reprod Update*. 1999;5(6):672– 680.

13. Oger E, Alhenc-Gelas M, Lacut K, et al. Differential effects of oral and transdermalestrogen/progesterone regimens on sensitivity to activated protein C among postmenopausal women: a randomized trial. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2003;23(9): 1671–1676.
14. Luyer MD, Khosla S, Owen WG, Miller VM. Prospective randomized study of effects of unopposed estrogen replacement therapy on markers of coagulation and inflammation in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(8):3629–3634.
15. Shen L, He X, Dahlback B. Synergistic cofactor function of factor V and protein S to activated protein C in the inactivation of the cofactor VIIIa-factor IXa complex - species specific interactions of components of the protein C anticoagulant system. *Thromb Haemost* 1997;78:1030-6.
16. Nilsson S, Makela S, Treuter E et al. Mechanisms of estrogen action. *Physiol Rev* 2001;81:1535-65.
17. Robinson-Rechavi M, Escriva Garcia H, Laudet V. The nuclear receptor superfamily. *J Cell Sci* 2003;116:585-6.
18. Kishimoto M, Fujiki R, Takezawa S et al. Nuclear receptor mediated gene regulation through chromatin remodeling and histone modifications. *Endocr J* 2006;53:157-72.
19. Макацария А. Д. и др. Фармакотерапия в акушерстве и гинекологии. Применение низкомолекулярных гепаринов в акушерской, гинекологической и онкологической практике / А. Д. Макацария, В. О. Бицадзе, С. В. Акиньшина // *Consilium Medicum.* 2005. Т. 7, № 7. С. 25–30.
20. Капустин С.И., Шмелева В.М., Сидорова Ж.Ю. и др. Молекулярные детерминанты наследственной тромбофилии: современное состояние и перспективы генодиагностики (обзор литературы). *Вестник гематологии.* 2011;VII(4):84–90.
21. Seaman HE, Vries CS, Farmer RD. The risk of venous thromboembolism in women prescribed cyproterone acetate in combination with ethinyl estradiol: a nested cohort analysis and case-control study. *Hum. Reprod.*, 2003, 18(3), 522–526.
22. Drife J. // *Gynecol. Forym.*-2000.-Vol.5.-P.16-20.
23. Drug Information for the Health Care Professional. USPDI, 2004, Micromex. Thonson healthcare.-P. 3451.