1. **Введение**

20-й век ознаменовался появлением химических, механических и хирургических методов контрацепции , обладающих большой эффективностью. Выбор метода предохранения менялся с появлением все более эффективных и безопасных для здоровья женщины методик , среди которых сегодня одной из наиболее совершенных является оральная гормональная контрацепция .

Факт , что Россия занимает 2-е место по частоте искусственных абортов , говорит об отсутствии системы сексуального образования , достаточной информации о контрацепции и службе планирования семьи . Аборт являлся для женщины наиболее доступным методом регулирования рождаемости .Поэтому более половины случаев гибели женщин в связи с беременностью и родами составляют осложнения , связанные с абортами .Наблюдается значительная частота гинекологических заболеваний, развитие которых имеет прямую связь с перенесенными абортами .

Опыт ряда ближневосточных и европейских стран показывает , что наличие сильной правительственной власти может серьезно влиять на распространение контрацепции . Особенно это выражено при наличии отрицательного отношения к этому доминирующей в стране религии . Другим важным фактором отношения к контрацепции служит экономическая политика правительства в условиях перенаселения или же в условиях экономического спада .

**II. Критерии выбора методa контрацепции**

Спектр современных методов контрацепции включает различные гормональные контрацептивы (комбинированные эстроген-гестагенные и только прогестагенные средства), внутриматочную, хирургическую, барьерную контрацепцию, спермициды и естественные методы плани­рования семьи.

В состав комбинированных оральных контрацептивов (КОК) вхо­дят синтетические аналоги женских половых гормонов — эстрогенов и прогестерона. Современные КОК — это низкодозированные препа­раты, содержащие не более 35 мкг этинилэстрадиола. Применявшие­ся ранее средства с высоким содержанием этинилэстрадиола, значи­тельно повышавшие риск тромбоэмболических осложнений, в настоя­щее время с целью предохранения от беременности не используются. К только прогестагенным контрацептивам относятся: оральные проге­стагенные контрацептивы (мини-пили), инъекционные препараты и кап­сулы для подкожного введения Норплант. Все эти средства не содер­жат эстрогенного компонента.

Для внутриматочной контрацепции в настоящее время преимуще­ственно применяются медьсодержащие внутриматочные средства (ВМС). Также существуют гормоновыделяющие внутриматочные кон­трацептивы с левоноргестрелом. Стерилизация относится к необрати­мым методам хирургической контрацепции. Добровольная стерилиза­ция, при соответствующих условиях, разрешена в нашей стране с 1993г. Средствами барьерной контрацепции, предохраняющими не только от нежелательной беременности, но и от заболеваний, передающихся половым путем (ЗППП), являются мужские и женские презервативы, влагалищные диафрагмы. Некоторую защиту от ЗППП обеспечивают также спермициды, в состав которых входят вещества, инактивирующие сперматозоиды. Естественные методы планирования семьи (ЕМПС) включают календарный, симптотермальный, метод лактаци­онной аменореи и некоторые другие.

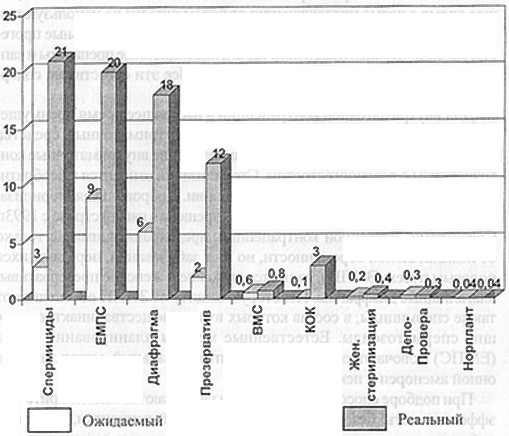
При подборе способа контрацепции учитываются многие критерии:

эффективность, безопасность для конкретной пациентки, побочные действия, неконтрацептивныс эффекты, обратимость метода, доступ­ность, стоимость и другие критерии, в том числе, социального и лич­ного характера.

Ведущим критерием выбора метода контрацепции является эф­фективность. Для характеристики эффективности метода принято использовать индекс Перля, показывающий процент контрацептив­ных неудач при использовании метода в течение одного года. На рисунке представлены индексы Перля для различных методов контра­цепции.

Для некоторых методов ожидаемая и реальная эффективность су­щественно различается, что связано с соблюдением правил использо­вания метода. Наибольшие различия между ожидаемой и реальной эффективностью имеют барьерные средства, спермициды и ЕМПС.

*Ожидамый и реальный индекс Перля при применении разных методов контрацепции*



Высокую надежность обеспечивают гормональная, внутриматочная контрацепция, стерилизация. Реальная и ожидаемая эффектив­ность полностью совпадают при использовании Депо-Провера и Норпланта .

При выборе метода контрацепции следует учитывать, что в зави­симости от механизма действия надежность предохранения от вне­маточной беременности может не совпадать с эффективностью пре­дупреждения маточной беременности. Из обратимых методов кон­трацепции защиту от внематочной беременности наиболее надеж­но обеспечивают средства, которые подавляют овуляцию, а именно — КОК или инъекционный контрацептив Депо-Провера. Напротив, негормональные ВМС и некоторые чисто прогестагенные препара­ты, (мини-пили и Норплант) в меньшей степени защищают от вне­маточной беременности.

Безопасность контрацептива является следующим важным кри­терием выбора. Для ее оценки необходимо выяснить наличие абсо­лютных противопоказаний для использования определенного мето­да, а также состояний, требующих дополнительных исследований перед назначением или в процессе применения контрацептивного средства.

При отсутствии каких-либо специфических проблем, современ­ные контрацептивные методы, за исключением ВМС и доброволь­ной стерилизации, не требуют дополнительного обследования па­циентки перед началом их использования. Это связано с тем, что современные низкодозированные КОК и прогестагенные контрацеп­тивы не вызывают серьезных осложнений и могут применяться здо­ровыми женщинами вплоть до наступления менопаузы.

За последние годы детально изучено влияние низкодозирован­ных КОК на тромботический и атеросклеротический механизмы развития сердечно-сосудистой патологии. Установлено, что эти пре­параты не приводят к серьезным нарушениям в системе гемостаза, так как возникающее повышение некоторых факторов свертывания (фибриногена, тромбина, факторов 7 и 10) полностью компенсиру­ется ускоренным фибринолизом .

Современные гормональные контрацептивы в большинстве слу­чаев не оказывают выраженного влияния на липидный профиль, а низкодозированные КОК с прогестагенами третьего поколения мо­гут даже снижать его атерогенность, что объясняется низкой андрогенной активностью прогестагенов и частичным преобладанием эстрогенных эффектов этих препаратов.

Не следует забывать, что женщины с соматическими проблема­ми особо нуждаются в контрацепции. И хотя при этом могут быть ограничения в выборе методов контрацепции, необходимо помнить, что риск, связанный с использованием определенного контрацепти­ва, должен быть соотнесен с риском беременности. Для пациентки с экстрагенитальной патологией наступление незапланированной беременности может явиться более опасным для здоровья и жизни.

Для пациентки с экстрагенитальной патологией наступление незапланированной беременности может явиться более опасным для здоровья и жизни.Побочные действия контрацептивов, как правило, не представ­ляют опасности для здоровья женщины. При применении современ­ных низкодозированных КОК побочные действия (тошнота, нагрубание молочных желез, изменение настроения, нарушение менст­руального цикла) встречаются нечасто и, как правило, проходят в течение первых трех циклов приема препарата. Однако они могут существенно влиять на отношение пациентки к методу.

Применение прогестагенных средств сопровождается более зна­чительной частотой побочных эффектов в виде нарушений менстру­ального цикла (продолжительные или обильные кровянистые вы­деления, аменорея). Все они связаны с механизмом действия проге­стагенных препаратов, являются обратимыми и не опасны для здо­ровья женщины.

При подборе метода контрацепции важно учитывать положитель­ные нсконтрацептивные эффекты. Наиболее широким спектром нсконтрацсптивных эффектов обладают средства гормональной кон­трацепции. При длительном приеме препаратов снижается относи­тельный риск рака эндометрия, доброкачественных и злокачествен­ных новообразований яичников, доброкачественных заболеваний молочных желез, миомы матки, эндометриоза. Использование гор­мональных контрацептивов предохраняет женщину от возникнове­ния острых воспалительных заболеваний органов малого таза. Кро­ме профилактического эффекта, эти препараты имеют лечебное дей­ствие при анемии, предменструальном синдроме, дисфункциональных маточных кровотечениях.

Важным неконтрацептивным эффектом барьерных методов яв­ляется защита от ЗППП, в том числе, от гонореи, хламидиоза, микоплазмоза, трихомониаза, герпетичсской и цитомегаловирусной инфекции, гепатита В, СПИДа. Барьерные методы контрацепции обеспечивают профилактику заболеваний шейки матки, в том чис­ле, злокачественных новообразований, в развитии которых важное значение имеет вирусная инъекция.

Обратимость метода учитывается в связи с репродуктивными планами супружеской пары. Необратимыми методами контрацеп­ции являются хирургические. Все остальные методы обратимы, при­чем фертильность после отмены препарата восстанавливается, как правило, быстро. Исключение составляет инъекционный препарат Депо-Провера, после применения которого обычно наблюдается за­держка восстановления фертильности сроком от 6 месяцев до 1,5 лет.

Наряду с медицинскими, определенное значение имеют крите­рии, влияющие на личное отношение пациентки к методу контра­цепции, такие, как конфиденциальность, цена, отношение полового партнера, удобство использования. Их также необходимо учитывать при индивидуальном подборе метода контрацепции.

**III. Комбинированная оральная контрацепция**

С целью гормональной контрацепции используются синтетичес­кие аналоги женских половых гормонов — эстрогенов и прогестерона, структура которых близка к натуральным, а активность значи­тельно выше. Это позволяет получить контрацептивный эффект при применении их в очень низких дозах. В зависимости от состава и метода применения различают следующие гормональные средства:

комбинированные оральные контрацептивы (КОК) и препараты, содержащие только прогестагены (оральные прогестагенные кон­трацептивы, пролонгированный инъекционный контрацептив Депо-Провера, подкожный имплант Норплант). Гормональные препара­ты входят также в состав гормоновыдеяяющих внутриматочных кон­трацептивов и некоторых средств барьерной контрацепции.

Благодаря своей эффективности и удобству использования гор­мональная контрацепция широко распространена во всем мире. По данным ВОЗ, ее ежегодно применяют от 100 до 120 млн. женщин. Комбинированные оральные контрацептивы являются высокоэффек­тивными и обратимыми средствами предохранения от беременнос­ти. Индекс Перля современных КОК составляет 0,05—1,0 на 100 женщин/лет и зависит, главным обра­зом, от соблюдения правил приема препарата.

**1. Преимущества метода**

Достоинствами КОК являются высокая эффективность, просто­та применения, обратимость, наличие благоприятных неконтрацеп­тивных эффектов. По данным многолетних эпидемиологических исследований отмечено, что прием КОК ведет к значительному сни­жению числа гинекологических и некоторых других заболеваний. В частности, уменьшается относительный риск развития рака эндо­метрия (в среднем на 60%), рака яичников (в среднем на 40%), доб­рокачественных новообразований яичников, эктопической беремен­ности, миом матки, эндомстриоза, альгодисменореи, предменстру-ального синдрома, воспалительных заболеваний органов малого таза, мастопатий, железодефицитной анемии. Имеются данные о снижении риска ревматоидного артрита, пептической язвы желудка и постменопаузального остеопороза .

Одной из предполагаемых причин развития рака яичников явля­ется так называемая "непрерывная овуляция", т.е. состояние, отра­жающее высокую функциональную активность яичников. Постоян­ные изменения в эпителии, рост фолликулов, происходящие в ак­тивно "работающих" яичниках, могут привести к неконтролируе­мому росту эпителия и, в конечном итоге, к развитию рака. КОК подавляют активность яичников, предотвращая развитие злокаче­ственных новообразований в течение 10 и более лет после оконча­ния приема препарата. Условием для длительной защиты от рака яичников является прием препарата в течение одного-двух лет. В ряде случаев защитный эффект КОК наблюдается у женщин, при­нимавших препарат всего в течение 6 месяцев . Рак яичников является ведущей причиной смертности у женщин от зло­качественных новообразований гениталий, в связи с чем использо­вание КОК у женщин с высоким риском этого заболевания открыва­ет широкие перспективы для снижения частоты рака яичников.

При применении низкодозированных КОК эндометрий находит­ся в относительно неактивном состоянии, поэтому у женщин, при­нимающих контрацептивные препараты, риск рака эндометрия зна­чительно снижен. Прием КОК даже в течение одного года защища­ет от рака эндометрия на протяжении 15 лет после окончания ис­пользования метода.

Большинство доброкачественных образований яичников у женщин молодого возраста являются функциональными (фолликулярные кис­ты или кисты желтого тела). Применение КОК ведет к снижению ак­тивности яичников, а следовательно, и к уменьшению числа функцио­нальных овариальных образований.

Ранее существовала точка зрения, что КОК за счет эстрогенного компонента могут стимулировать рост миоматозных узлов. Однако, достаточно высокий уровень эндогенных эстрогенов, продуцируемых яичниками в течение обычного менструального цикла, более суще­ственно влияет на рост миомы матки, чем низкие дозы гормона, вхо­дящего в состав КОК. По рекомендациям ВОЗ (1996), миома матки не является фактором, ограничивающим применение низкодозированных КОК.

Симптомы альгодисменореи в значительной степени обуслов­лены сокращением маточной мускулатуры в ответ на увеличиваю­щийся уровень простагландинов, вырабатываемых в эндометрии перед началом менструации. При применении КОК уровень про­стагландинов повышается незначительно и поэтому у 40—50% пользователей КОК наступает облегчение симптомов альгодисме­нореи .

В развитии предменструального синдрома имеют значение иземенеаие уровней эндогенных эстрогенов и прогестерона, реакция на маточные сокращения и, возможно, увеличение уровня простаг­ландинов, поступающих из эндометрия в кровяное русло. Примене­ние КОК облегчает течение предменструального синдрома за счет снижения выработки эндогенных половых стероидов и уменьше­ния местной продукции простагландинов в эндометрии.

До настоящего времени не выявлено отрица­тельного или положительного воздействия КОК на риск развития рака молочных желез.

Уплотнение цервикальной слизи, связанное с влиянием прогестагенного компонента КОК, снижает риск развития острых бакте­риальных заболеваний органов малого таза на 50% .Этот эффект менее выражен в отношении хламидийной инфекции. Однако, воздействие на цервикальную слизь держится недолго, поэтому защитное действие в отношении воспа­лительных заболеваний органов малого таза заканчивается вместе с прекращением приема КОК.

Внематочная беременность до сих пор остается одной из причин материнской смертности. Использование КОК ведет к снижению риска развития этого состояния на 90% по сравнению с женщинами, не использующими контрацептивных средств .

КОК с прогестагенами третьего поколения могут использовать­ся для лечения акне. Активность сальных желез стимулируется андрогенами и подавляется эстрогенами. Появление акне совпадает с увеличением уровня андрогенов в крови у подростков. Однако, ис­чезновение акне в постпубсртатном возрасте не соответствует про­тивоположным изменениям в гормональном статусе. Большинство больных с акне имеют нормальный уровень циркулирующих андро­генов. У женщин с тяжелым течением акне отмечается низкий уро­вень циркулирующего ГСПС (глобулина, связывающего половые стероиды). Так как акне наблюдаются только у отдельных индиви­дуумов, резонно предположить, что имеет место повышенная мест­ная чувствительность сальных желез к андрогенам. Определенную роль в развитии данного заболевания играет также ускоренный периферический переход тестостерона в более активную форму — дигидротестостерон. В связи с тем, что повышенная андрогенная активность (или чувствительность к андрогенам) является одним из этиологических факторов, совершенно закономерно использование антиандрогснных препаратов для лечения акне.

Антиандрогенный эффект КОК, содержащих прогестагены третьего поколения, объясняется снижением синтеза андрогенов из-за ингибиции овуляции, а также превалированием эстрогенных эффектов этинилэстрадиола над андрогенными (антиэстро-генными) эффектами прогестагенов. Действие препаратов связано с эстрогенобусловленным повышением уровня глобулина, связывающего половые стероиды, в результате чего проис­ходит снижение уровня свободного тестостерона в крови.

Поэтому, несмотря на то, что акне не является показанием к назначению КОК, представляется резонным рекомендовать КОК женщинам, страдающим акне, особенно если им требуется контрацепция.

**2. Безопасность ОГК**

Одним из важных требуемых для ОГК показателей является безопасность — под безопасностью ОГК подразумевается степень их влияния на ряд органов и систем организма. Каковы же эти наиболее важные органы и системы? Их можно перечислить в следующем порядке:

⎯ липидный метаболизм;

— карбогидратный метаболизм;

— система гемостаза;

⎯ система регуляции артериального давления.

Пристального внимания для оценки безопасности препарата заслуживают сосудисто-циркуляторная система, минеральный обмен, иммунная и центральная нервная системы и ряд других.

Отмечено, что у женщин, принимающих ОГК, наблюдаются изменения в плазме крови таких функциональных показателей активности щитовидной железы, как протеиносвязывающий иодин (РВI), а также глобулина, связывающего тироксин (ТВG), что объясняется воздействием эстрогенного компонента ОГК. Однако, даже при длительном приеме современных низкодозных комбинаций не отмечено появления симптомов гипо- или гипертиреиодизма.

В первые 2—3 месяца приема ОГК возможны изменения в сторону повышения плазменного уровня гормонов коры надпочечников, но спустя 4—5 месяцев после начала приема восстанавливается их изначальный .уровень. Проспективные клинические исследования, посвященные влиянию ОГК на функцию коры надпочечников, позволяют сделать заключение о практическом отсвтствии такового влияния при длительном приеме современных ОГК .

Изменения карбогидратного метаболизма при приеме ОГК имеют весьма важное значение. В литературе также можно встретить указания на изменение при приеме ОГК таких биохимических показателей карбогидратного метаболизма, как гиперглицеридемия, гиперпируватемия, гиперинсулинизм, увеличение уровней меди, цинка и железа в сыворотке крови, а также повышение способности сыворотки крови связывать железо и др. Известно, что прием эстрогенов, входящих в состав стероидных противозачаточных комбинаций повышает уровень глюкозы и, соответственно, инсулина в крови и снижает толерантность к ней, что, в ряде случаев может привести к резистентности к инсулину — фактору высокого риска сердечно-сосудистых осложнений. Многочисленные исследования, проведенные отечественными и зарубежными авторами продемонстрировали, что при назначении ОГК, содержащих менее 35 мкг ЕЕ, практическое отсутствие изменений сахарной кривой.

Несмотря на некоторое увеличение общего уровня глюкозы крови при приеме ОГК, метаболический ее профиль не изменяется, демонстрируя обычную сахарную кривую. Практическое значение этого состоит в том, что сегодня сахарный диабет, который до недавнего времени являлся абсолютным противопоказанием к назначению ОГК, на основании данных о практическом отсутствии влияния современных низкодозных препаратов на карбогидратный метаболизм, может быть переведен из разряда абсолютных в разряд относительных противопоказаний.

В противоположность эстрогенам, прогестагены повышают толерантность к глюкозе, причем степень этого повышения зависит и от типа гестагена, и от его дозы — наибольшее увеличение приходится на долю стероидов с повышенной андрогеничностью — например, дериватов нандролона, в частности, на медроксипрогестерона ацетат. Подобные комбинации в ряде случаев способны провоцировать клиническое развитие ранее латентно протекавшего сахарного диабета, что в два раза увеличивает риск инфаркта миокарда. Препараты, содержащие гестагены третьего поколения, обладают минимальным (по мнении) некоторых авторов не обладают вовсе) влиянием на карбогидратный метаболизм, т.е. на уровни глюкозы крови, инсулина, гемоглобина А1С.. Однако следует учитывать и то, что эти препараты способствуют повышению потребности в инсулине у женщин с сахарным диабетом. Тем не менее, необходимость небольшого увеличения дозы инсулина является малой ценой для женщин, которым беременность обычно противопоказана.

Некоторые изменения функциональных показателей щитовидной железы также могут иметь место при приеме ОГК — обычно это повышение уровней йодосвязывающего протеина (РВI) и тироксиносвязывающего глобулина в плазме крови — последнее напрямую связано с действием эстрогенного компонента ОГК. Тем не менее, не существует доказательств развития гипо- или гипер-тиреиодизма при использовании данного метода контрацепции.

Как уже указывалось выше, важным в оценке степени безопасности ОГК является и определение изменений величины артериального давления. Известно, что в течение первых 3 месяцев приема возможно увеличение концентрации альдостерона в плазме крови и отдельные случаи повышения артериального давления за счет активации системы ренин-ангиотезин-альдостерон. Однако, в дальнейшем, уровень альдостерона нормализуется и при приеме низкодозных препаратов, особенно третьего поколения, величина АД практически не изменяется, что позволило перевести гипертонию 1 ст. из разряда абсолютных противопоказаний к приему ОГК в разряд относительных.

Некоторые из гестагенов третьего поколения из-за антиминералокортикоидного действия не обладают подобным эффектом и могут снижать риск развития артериальной гипертонии. При наблюдении за женщиной в течение первых трех месяцев приема ОГК, в адаптационную фазу, можно выявить пациенток с подобной склонностью к гипертензивным эпизодам и вовремя сменить им метод контрацепции, тем более, что данная склонность всегда является обратимой.

Интересные находки были обнаружены при исследовании влияния ОГК на структуру эндометрия при приеме низкодозных ОГК. При электронномикроскопическом исследовании биопсий эндометрия при приеме левоноргестрелсодержащих препаратов было обнаружено наличие значительного отека стромы, метоплазии, кровоизлияний, формирования тромбов, деструкции эпителиальных и стромальных клеточных элементов, повышенной продукции карбогидратов. Это демонстрирует отсутствие компенсаторного воздействия эстрогенов на негативное влияние левоноргестрела на эндометрий. При исследовании образцов ткани от пациенток, принимавших дезогестрел- или норгестиматсодержащие ОГК картина была несколько иной: незначительный отек стромы, кровоизлияния и тромбы практически отсутствовали, а формирования микрополипов не отмечалось.

Секреторная трансформация эндометрии не нарушалась, отсутствовали поверхностные повреждения и дефекты формирования микрососудов. Гистохимический анализ подтвердил наличие минимальных повреждений клеточных секреторных элементов и коллагеновых фибрилл стромы. Также в поле зрения отсутствовали атрофически измененные эндометриальные железы. Вышеизложенное демонстрирует уникальный клинический эффект препаратов, содержащих прогестагены третьего поколения на эндометрий, он может служить объяснением низкой частоты развития аменорреи при приеме данных гормональных комбинаций. Возможны при приеме ОГК:

- гипертриглицеридемия;

- повышение секреции гормона роста;

- увеличение уровней плазменной меди, цинка и железа,

а также  железосвязывающей способности плазмы;

- повышение уровней макроглобулинов, трансферрина, альбумина и иммуноглобулинов.

**3. Противопоказания к применению.**

**Абсолютные противопоказания к ОГК**

1. Период лактации менее 6 недель после родов ( для комбинированных ОГК )
2. Подтвержденная или предполагаемая беременность ( Несмотря на то, что некоторые авторы считают , что беременность , наступившая на фоне приема ОГК, должна быть прервана , если женщина моложе 30 лет , прием ОГК на фоне беременности , по мнению большинства , никак не может служить показанием для производства аборта )
3. Сердечно-сосудистые заболевания ( в том числе заболевания клапанного аппарата сердца , легочная гипертензия , ИБС , стенокардия , атерогенные нарушения липидного обмена , артериальный и венозный тромбоз , особенно тромбоз глубоких вен нижних конечностей )
4. Поражения сосудов головного мозга , особенно сосудов Вилизиева круга из-за увеличения риска инсульта .
5. Заболевания печени ( симптоматическая желтуха , вирусный гепатит , синдром Дюбина-Джонсона , синдром Ротора )
6. Опухоли печени ( гепатоцеллюлярная аденома , гепатома и т.д. )
7. Мигрени неясной этиологии и очаговые неврологические симптомы .
8. Кровотечения из половых путей неясной этиологии до выяснения их причины .
9. Гипертоническая болезнь 2А-3 степени .
10. Заболевания почек ( гломерулонефрит , пиелонефрит )
11. Злокачественные новообразования половых и эндокринных органов .
12. Длительная иммобилизация .
13. 4 недели до и 4 недели после лечения ( хирургического , склеротерапии ) при варикозном расширении вен нижних конечностей .
14. 4 недели до предстоящего полостного оперативного вмешательства .
15. Наличие тромботического анамнеза или заболеваний системы гемостаза , врожденная гемофилия , наличие волчаночного антикоагулянта , состояние после спленэктомии , тромбоцитопения .
16. Гемолико-уремический синдром .
17. Заболевания , предрасполагающие к тромбозам .
18. Избыточная масса тела ( от 30 % ) .
19. Прогрессирующий или длительно протекающий ( более 20 лет ) сахарный диабет с неврологическими и сосудистыми осложнениями , а также ринопатией .
20. Курение в возрасте 35 лет и старше ( т.к. курящие более 15 сигарет в день женщины относятся к группе повышенного риска сердечно-сосудистых заболеваний ) .
21. А также : рассеянный склероз , хорея , отосклероз , порфирия , гестационный герпес
22. Большинство авторов считают более целесообразным считать абсолютными : тяжелую степень ревматоидного артрита , волчаночный эритроцитоз , ангиомы , тяжелые иммунные заболевания , рост менее 150 см .

**Относительные противопоказания к ОГК**

1. Трофические язвы голеней.
2. Неосложненный сахарный диабет .
3. Гипертоническая болезнь 1ст. (ВОЗ класс 2) .
4. Заболевания печени , после которых не произошло нормализации параметров ее функций (персистирующий гепатит В и т.п. ).
5. эстрогенозависимые доброкачественные опухоли .
6. Перенесенный 5 и более лет назад рак молочной железы без признаков рецидирования .
7. Гиперхолистеринемия .
8. Гиперпролактинемия .
9. Эпилепсия .
10. Заболевания почек со снижением фильтрирующей их способности .
11. Желчно-каменная болезнь в остром периоде или же периоде медикаментозной терапии .
12. Избыточная масса тела (10-30%).
13. Недавно перенесенное трофобластическое заболевание .
14. Употребление ряда наркотических веществ .
15. Состояния, при которых пациентка не способна адекватно воспринять и следовать порядку приема ОГК ( олигофрения , психические заболевания в периоде обострения ,алкоголизм ).

**Заболевания , наличие которых требуется особого внимания , при назначении метода контрацепции**

бронхиальная астма ;

болезнь Джильберта ( врожденная гипербилирубинемия );

болезнь Ходжкина ;

рассеянный склероз ;

миастения ;

пигментный ретинит ;

ревматоидный артрит ;

почечный диализ;

тиреотоксикоз;

саркоидоз;

талассемия.

**4.** **Осложнения при приеме ОГК**

Наиболее серьезными осложнениями при приеме ОГК при­нято считать развитие нарушений циркуляторной и коагуляционной систем организма (венозный тромбоз и тромбоэмболия, субарахноидальные кровоизлияния, инфаркт миокарда и т.д.), а также поражение печени (аденома). Спустя 4 года после начала широкого применения ОГК были опубликованы данные иссле­дований об изменении уровней коагуляционных факторов при назначении провышение уровней тестостерона может явиться причиной т. н. «внезапной смерти»,, в то время, как назначение невысоких доз эстрогенов (эстрадиола валериата) оказывает антитромботическое и сосудопротективное дейст­вие. Многочисленными эпидемиологическими исследованиями была доказана связь между приемом противозачаточных препа­ратов и повышенным риском тромбоэмболических осложнений. Однако, следует помнить, что любое эпидемиологическое иссле­дование в состоянии установить лишь связь между двумя собы­тиями, но не прямую причинную зависимость.

Понятие «сердечно-сосудистые осложнения» при приеме ОГК включает в себя довольно широкий спектр заболеваний сердца и сосудов — тем не менее, многие авторы включают «тромбо-эмболические осложнения» в эту подгруппу

Также снизился и риск цереброваскулярных поражений, которые стали протекать в виде субарахноидальных кровоизлияний.

До настоящего времени сложной остается своевременная клиническая диагностика венозного тромбоза или легочной тромбоэмболии — в силу своей неспецифичности, только около 1% всех венозных тромбозов диагностируются на ранней стадии своего развития. Поэтому обычно обнаруживается связь между приемом ОГК и фатальными тромбоэмболическими осложнениями.

До недавнего времени считалось, что при приеме ОГК третьего поколения риск развития как артериальных, так и венозных тромботических осложнений исключительно низкий даже по сравнению со стероидными комбинациями предыдущих поколений. Исключение составляли курящие женщины старше 35 лет. Было определено, что использование низкодозных ОГК имеет лишь весьма короткое повышение риска сосудистых осложнений (особенно инфаркта миокарда), объясняемое потенциальным прогрессированием атеросклеротических изменений сосудистых стенок. Таким образом, основной причиной развития тромботических осложнений считалась повышенная доза эстрогенного

компонента ОГК.

В 1988 году появились данные о том, что доза эстрогенов не является единственным определяющим повышенный риск венозного тромбоза и сердечно-сосудистых осложнений фактором — определенную роль может играть и прогестаген . Эти данные включали в себя выводы о том, что если эстрогены вызывают повышение коагуляции, то гестагены способны неблагоприятно воздействовать на метаболизм липидов.

Появившиеся в 1995 году данные некоторых эпидемиологических исследований были обращены к роли прогестагенов во влиянии на риск сосудистых осложнений у женщин, применяющих оральные контрацептивы. Эти изменения включали в себя подъ­ем уровня протромбина плазмы крови, проконвертина (фактор VII), действующего в префазе коагуляции антигемофильного гло­булина (фактор VIII), а также факторов Кристмаса и Стюарт-Провера (IX и Х соответственно). Проведенные в Великобри­тании мультицентерные исследования показали статисти­чески достоверную зависимость частоты развития венозного тромбоза, пульмональной тромбоэмболии, церебрального и коронального тромбозов от приема ОГК .

Были опубликованы данные о том, что риск развития церебральной ишемии и ин­сульта у женщин, принимающих ОГК в 9 раз выше такового у женщин, не применяющих гормональных препаратов. Было до­казано, что основную роль в развитии подобных осложнений играет количественный фактор входящих в состав ОГК эстрогенов. Причем количество этих осложнений снижалось одновре­менно со снижением дозы эстрогенов со 150 мкг этинилэстради-ола или местранола до 50 мкг. Дальнейшее снижение дозы эстрогенного компонента до принятых сегодня 30—35 мкг свело риск развития тромботических осложнений до минимума. Пока­зано, что риск смерти от вышеназванной причины при приеме ОГК существенно зависит и от возраста пациентки: так, если в возрасте 15—25 лет этот риск оценивается в 1,3, то у 35-летних он уже равен 6,9, а в 40—44 года составляет 24,5.Интересной находкой явился также и тот факт, что женщины с I(0) группой крови имеют в три раза больше шансов избежать тромботических осложнений при приеме ОГК, чем пациентки с другими группами.

Таким образом, риск развития тромботических осложнений при приеме ОГК зависит, в первую очередь, от дозы входящих в их состав гормонов (в основном эстрогенов), а также от наличия других факторов риска (курение в возрасте старше 35 лет, гиперлипидемия, повышение артериального давления и т.д.).

Негативная роль тестостерона в развитии сердечно-сосудис­тых заболеваний и высоком уровне связанной с ними смертнос­ти впервые была описана в 1948 г.. Позже были приве­дены доказательства того, что подах исследовательской группы ВОЗ, сделанных на заседании в ноябре 1997 года. В приведенных ниже выводах содержится осторожная и, можно сказать, противоречивая оценка, отражающая жаркие споры ученых по этому вопросу. Хотя в выводах отмечается, что прием ОГК с прогестагенами третьего поколения может быть связан с несколько более высоким риском венозного тромбоза, так же отмечается, что употребление ОГК практически не создает дополнительной угрозы для некурящих женщин и тех, кто не подвергается воздействию других факторов риска возникновения сердечно-сосудистых заболеваний . Последние исследования не подтвердили первоначальное мнение о якобы более высоком риске венозного тромбоза для прогестагенов 3-го поколения .

**5. ОГК и гемостаз.**

Эпидемиологическая связь между ОГК, особенно ранних поколений и тромбоэмболическими поражениями была подтверождена многочисленными клиническими и экспериментальными работами, посвященными влянию последних на систему гемостаза.

На сегодняшний день выяснена природа артериальных повреждений — она связана с образованием кровяных агрегаций в результате повреждения стенки сосуда. Более частой причиной тромбоэмболических поражений является, бесспорно, атеросклероз. Тромбоз вен, особенно нижних конечностей, где чаще имеется замедление кровотока, в основном связан с нарушениями в системе гемостаза, хотя склеротические бляшки также играют определенную роль в его развитии. В литературе имеются указания на различные факторы, определяющие гиперкоагуляцию, которые могут участвовать в развитии как артериального, так и венозного тромбозов. Например, снижение уровней антитромбина III может быть одной из причин развития как венозного, так и артериального тромбоза. Тем не менее, известно, что артериальный тромбоз чрезвычайно редок у пациенток с конгенитальным дефицитом антитромбина III . Таким образом, действие эстрогенов и гестагенов должно быть основано на воздействии, как на эндотелий или формирование сосудистых бляшек, так и на систему коагуляции в целом для объяснения возможной причины развития сердечнососудистых осложнений при приеме ОГК. Однако было доказано, что прямая роль ОГК в формировании атеросклеротических бляшек весьма мала. Еще в 70-х годах было показано, что в крайне редких случаях экзогенное введение эстрогенов способно вызвать пролиферацию эндотелия без образования тромбов, однако из-за единичности подобных наблюдений теория прямого действия половых стероидов была отвергнута. Позже была определена весьма существенная роль клеток эндотелия сосудов в местной регуляции гемостаза. На сегодняшний день известно, что поверхность неповрежденного сосудистого эпителия имеет антикоагуляционный потенциал, обусловленный наличием тромбомодулина или гепариноподобных молекул. При повреждении антикоагуляционный потенциал эпителия меняется на прокоагуляционный с высвобождением ряда тканевых факторов, возможно влияющих на белки межклеточного пространства, которые играют роль в клеточной адгезии и формировании тромбов. На сегодняшний день вопрос — каково влияние эстрогенов или гестагенов (в том числе ряда таковых третьего поколения) на данный механизм регуляции гемостаза — остается недостаточно выясненным и требует дальнейшего изучения.

Как известно, гемостаз состоит из двух взаимоуравновешивающих друг друга компонентов — это свертывающая система, способствующая образованию фибрина и фибринолитическая система, растворяющая этот фибрин. Прием гормональных противозачаточных таблеток повышает активность свертывающей системы, но это повышение зависит от дозы гормонов. Рассмотрим влияние ОГК на обе эти системы.

Свертывающая система крови в основном действует путем активации перехода протромбина в тромбин с одновременным превращением фибриногена в фибрин. Активаторами подобного перехода служат ряд ставших энзимами проэнзимов (протромбин, факторы X, IX, VII, XI, XII и прекалликреин), а также кофакторы, регулирующие ферментную специфичность (факторы V, VIII, тканевой фактор, высокомолекулярный кинино-ген). В противовес этим изменениям одновременно включаются два ингибирующих фактора — ингибитор протеиназы антитромбин III и белков С и S. Нарушение этого механизма на каком-либо этапе ведет к развитию про- или антикоагуляционного патологического состояния, что подтверждается повышением риска тромбоза у пациенток с врожденным дефицитом данных факторов .

Еще в начале 70-х годов было описано снижение уровня антитромбина III у женщин, принимавших ОГК, однако, в дальнейшем было доказано, что этот уровень даже при длительном приеме половых стероидов редко достигает 60% от нормы . С появлением в арсенале врача новых низкодозных ОГК эти изменения и вовсе стали исключительно редки .

Таким образом, минимальные изменения уровней антитромбинаIII и свободного протеина 8 (до 10% и 20% соответственно), а также отсутствие значимых изменений фибринопептида А (наиболее информативного маркера коагуляционной активности) при приеме препаратов третьего поколения не вызывает увеличения риска тромбоза — не обнаружено существенных различий во влиянии на факторы гемостаза между последними .

Фибринолитическая система является второй составной частью гемостатического баланса организма, в которой плазминоген превращается в плазмин. Одним из основных активаторов этого процесса является энзим клеток эндотелия — активатор тканевого плазминогена (Т-РА). Рядом исследователей было обнаружено, что снижение уровней плазминогена ТРА и повышение такового ингибитора активатора плазминогена (РАI) обуславливает увеличение риска развития тромбоэмболических осложнений при приеме. Такая активность может быть проконтролирована путем измерения количества конечного субстрата гемостатического процесса — продуктов деградации фибрина (FbDPs). В работах, в которых это количество было определено, был сделан вывод о том, что у женщин, принимавших высокодозные ОГК (50 и более мкг ЕЕ), уровень FbDPs повышался более, чем на 100%, что подтверждало заявление о зависимости риска развития тромбоэмболических осложнений от дозы гормонов в ОГК .

Таким образом, исследования последних лет не дают основания предположить, что прием ОГК обуславливает активацию лишь свертывающей системы. Однако, такая активация в большей степени имеет место при назначении препаратов, содержащих 50 мкг ЕЕ. В то же время не имеется достаточных объяснений эпидемиологической связи между их приемом и увеличением числа тромбоэмболических поражений, даже при использовании новейших низкодозных комбинаций. Одним из предположений может служить нераспознанный врачом дефект системы гемостаза, например врожденный дефицит антитромбина III и протеинов С и S, который можно было бы предположить при тщательном сборе анамнеза, особенно семейной его части. В рекомендациях Европейского общества контрацепции также дан совет для минимизации риска тромбоэмболических осложнений назначать только низкодозные современные противозачаточные препараты, а также отменять прием этих комбинаций перед предстоящими оперативными вмешательствами.

**6. Сосудистые осложне****ния**

Они, как правило, связываются с изменениями липидного обмена. Ряд гестагенов, особенно производных 19-нортестостерона, повышают содержание в сыворотке крови фракции липопротеинов низкой плотности (ЛНП) при одновременном снижении фракции липопротеинов высокой плотности (ЛВП), что является признанным фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний.

Риск развития сердечно-сосудистых осложнений при приеме ОГК напрямую связывается с изменениями уровней липопротеинов сыворотки крови — в последнее десятилетие было опубликовано более 100 работ, посвященных этим изменениям.

В экспериментальных исследованиях, посвященных роли липопротеинов в формировании различных сердечно-сосудистых осложнений, было продемонстрировано, что избыточный уровень ЛНП обладает атерогенным действием на сосудистую систему, стимулируя образование атеросклеротических бляшек интимы сосудов и, как следствие, тромбообразование в области пораженных частей сосудов, приводя в конечном итоге к инфарктам и инсультам. ЛВП, в противоположность первым, обладают сосудопротективным, антиатерогенным действием, способствуя элиминации атеросклеротических наложений и снижая, таким образом, риск вышеуказанных заболеваний.

Полученные данные о негативном действии прогестагенов на липидный метаболизм (повышение уровней ЛНП с одновременным снижением таковых ЛВП) были подтверждены целым рядом работ, в основном эти выводы относились к устаревшим высокодозным ОГК первого и второго поколений, содержащим высокоандрогеничные прогестагены.

По полученным в результате исследований данным следует, что все современные низкодозные ОГК, вне зависимости от фазности, снижают уровень ЛНП, а трехфазные норгестиматсодержащие комбинации дополнительно снижают на 3—4% и соотношение ЛНП/ЛВП, которое является важнейшим фактором риска развития сердечно-сосудистых осложнений (чем ниже это соотношение, тем ниже риск). Также было продемонстрировано достоверное снижение уровней ЛНП и незначительное, но постоянное повышение таковых ЛВП в течение первых трех циклов приема препаратов третьего поколения.

Следует заметить, что зависимость между изменениями липидного метаболизма при приеме ОГК и повышением риска сердечно-сосудистых заболеваний не является прямой, т.е. каждый из трех основных классов липопротеинов содержит целый ряд отдельных субфракций, обладающих различными биологическими характеристиками, а большинство работ, посвященных их роли в развитии сердечно-сосудистой патологии, было проведено в основном на мужчинах, гораздо чаще, чем на молодых женщинах. Известно, что эстрогены обладают прямым защитным действием в отношении сосудистых стенок, что предохраняет их от атероматозных поражений. При введении эстрогенов существенно увеличивается уровень ЛВП, что также является защитным фактором против сердечно-сосудистых заболеваний. Таким образом, положительное действие эстрогенов на метаболизм липидов может сбалансировать неблагоприятное действие гестагенов, особенно обладающих высокой степенью андрогеничности.

Современные низкодозные ОГК созданы на основе баланса сосудопротективного действия эстрогенов по отношению к действию гестагенного компонента ОГК — препараты последнего поколения отличаются высокой степенью безопасности в отношении сердечно-сосудистых заболеваний, обусловленной их хорошей компонентной сбалансированностью.

Изменения величины артериального давления также является одним из важных параметров в оценке безопасности того или иного препарата. Это обусловлено тесной взаимосвязью между повышением АД и развитием различных сосудистых осложнений (от кратковременной ишемии ткани головного мозга до тяжелых инсультов и субарахноидальных кровоизлияний). Стоит вспомнить, что еще относительно недавно в руководствах по гинекологии повышенное артериальное давление описывалось как абсолютное противопоказание к применению ОГК. Это предписание было оправдано высоким содержанием стероидных компонентов в препаратах и опытом наблюдений за возникающими осложнениями в первые десятилетия широкого использования комбинированных противозачаточных препаратов. Однако, с появлением в арсенале врача ОГК, содержащих высокоселективные прогестагены последнего поколения (гестоден, норгестимат и дезогестрел), а также низкие дозы эстрогенов, подобное однозначное отношение к их применению у пациенток с повышенным артериальным давлением изменилось — в ряде случаев это состояние перешло из разряда абсолютных в разряд относительных противопоказаний. Это обуславливалось появлением данных о практическом отсутствии влияния современных ОГК на параметры как систолического, так и диастолического артериального давления .

Аллергические осложнения при использовании ОГК (как правило, это экзема или уртикарная сыпь) встречаются не чаще, чем при приеме других медикаментов, и предотвращение их появления требует лишь внимательного сбора анамнеза.

**7. Побочные эффекты при приеме ОГК**

Побочные эффекты — это развивающиеся при использовании контрацептивов симптомы или состояния, которые, хотя и причиняют неудобства, тем не менее, не способны угрожать здоровью пациенток. Проведенный нами опрос врачей женских консультаций в ряде крупных городов России показал, что зачастую даже они не видят четкой разницы между осложнениями и побочными эффектами при приеме ОГК. На сегодняшний день, к сожалению, не существует какого-либо контрацептива, не обладающего тем или иным побочным действием и основным принципом индивидуального подбора ОГК является назначение пациентке минимальной дозы стероидов, которая, в то же время обеспечивала бы высокую надежность и безопасность метода.

Несмотря на весьма существенно пониженную дозировку входящих в состав ОГК стероидов, обусловившую снижение частоты развития побочных эффектов, по данным различных авторов, в Восточной Европе частота их появления при применении современных ОГК в среднем составляет от 3% до 30%.

По существующей общепринятой классификации побочные эффекты ОГК можно подразделить на малые (минорные) и серьезные (мажорные) состояния.

***Малые (минорные)* *побочные* *эффекты* ОГК**

головные боли;

кровянистые межменструальные выделения и кровотечения;

нагрубание молочных желез;

тошнота;

анорексия;

аменорея;

головокружение;

увеличение массы тела;

гирсутизм;

метеоризм;

акне;

хлоазма,

кожные высыпания;

судороги в икроножных мышцах и мышцах живота;

лабильность настроения;

пастозность конечностей.

Достоверно чаще встречаются побочные эффекты гастроин-тестинальной, нервной и гормональной природы. На фоне подавления овуляции ОГК не вызывает удивления тот факт, что многие жалобы пациенток в первых циклах их приема сходны с таковыми у беременных (тошнота, анорексия, а также вегетативная симптоматика — головная боль, лабильность настроения и проч.).

Боли и судороги в икроножных мышцах и мышцах живота встречаются довольно редко (2% от всех побочных эффектов).

Возможным кожным побочным эффектом может явиться появление телеангиоэктазий, узелковой эритемы и фотосенсибилизации. Крайне редко можно наблюдать алопецию. Все перечисленные состояния также быстро проходят после отмены препарата.

В отношении инфекций в настоящее время имеется предположение, что женщины, применяющие гормональные контрацептивы, чаще страдают от таких вирусных инфекций, как ветряная оспа, инфекций респираторного и мочевого тракта, а также теносиновиитами и некоторыми формами аллергического полиартрита. Однако работы последних лет показали отсутствие подобных побочных эффектов на органы мочевого тракта. Ранее высказывавшиеся предположения об увеличении частоты заболевания болезнью Крона (негрануломатозной формы) не нашли своего подтверждения. Одним из наименее желательных малых побочных эффектов в глазах женщины является изменения массы тела, как правило, в сторону его увеличения. Это объясняется тем, что большинство прогестагенов первого и второго поколений обладают довольно высокой анаболической активностью — появление гестагенов третьего поколения, практически не обладающим указанным действием, во многом может определить частоту снижения этого побочного эффекта. Отеки и пастозности конечностей также частично имеют в своей природе анаболический эффект стероидов на водно-солевой баланс организма, также, как и нагрубание молочных желез, вызываемое гиперэстрогенемией. Следует помнить, что подобная симптоматика может являться и ранними признаками беременности. Для ведения указанных побочных эффектов необходима в ряде случаев смена ОГК на более прогестагендоминантную комбинацию, а при выраженном проявлении необходимо решить вопрос о смене метода контрацепции.

Известно, что ряд входящих в состав ОГК прогестагенов обладают и довольно выраженной андрогенной активностью — особенно это характерно для высокодозных ОГК первого и второго поколений. Тем не менее, при приеме подобных ОГК маскулинизация наблюдается исключительно редко, более частым побочным эффектом данной природы является появление угревой сыпи. Препараты третьего поколения, особенно содержащие нор-гестимат и дезогестрел, не только не вызывают подобных эффектов, но и обладают благоприятным антиандрогенным профилем.

Появление мажущих межменструальных выделений или прорывных кровотечений также является одним из часто развивающихся побочных эффектов. Именно кровотечения являются одной из наиболее частых причин прекращения приема ОГК. Они чаще наблюдаются у женщин, принимающих низкодозные ОГК, однако реже, чем у женщин, не принимающих гормональных контрацептивов вовсе.

Известно, что состояние депрессии может отражать дефицит связывания катехоламинов с андрогенными рецепторами головного мозга. В данном случае этот дефицит вполне объясним повышением активности моноаминооксидазы в тканях головного мозга. В некоторых работах отмечалось, что подобное увеличение активности моноаминооксидазы вызывается влиянием прогестерона. В этих исследованиях было показано большое увеличение активности моноаминооксидазы плазмы крови при одновременном назначении как эстрогенов, так и прогестагенов у женщин с аменореей, по сравнению с таковым при приеме одних эстрогенов. Однако, следует учитывать, что активность плазматической или тканевой моноаминооксидазы не всегда коррелирует с таковой центральной нервной системы. Более того, на сегодняшний день существует мнение, что теория зависимости частоты развития депрессии от степени андрогеничности прогестагенного компонента ОГК является весьма дискутабельной и нуждается в дальнейшем углубленном исследовании.

Другая теория развития депрессии при приеме ОГК, выдвинутая еще в 1973 году, ставит ее появление в зависимость от снижения в тканях ЦНС уровня 5-гидрокситриптамина. Ряд авторов отмечал выраженное изменение метаболизма триптофана на уровне продукции кинуренинаниацина с повышением почечной экскреции некоторых метаболитов, в частности, ксантиуриновой кислоты у женщин, принимавших комбинированные ОГК. Сопутствующим фактором этому являются изменения превращения пиродоксаль фосфата из витамина В6. На основании зависимости развития депрессии с недостатком витамина В6 было предложено компенсировать дефицит этого витамина женщинам, имеющим предрасположенность к развитию этого состояния , а также использовать этот метод как лечебный фактор в терапии уже развившейся депрессии у пациенток, принимающих ОГК. В качестве схемы лечения было предложено снижение дозы прогестагена и назначение пиродоксина (В6) по 50 мг/сут .

Как и любой другой побочный эффект ОГК, депрессия является обратимым состоянием, ее симптомы исчезают при отмене препарата, и на сегодняшний день точно определено, что прием ОГК не связан с развитием хронических психозов. Более вероятно, что развитие депрессии при приеме подавляющих овуляцию половых стероидов является следствием не только прямого влияния гормонов, но и повышенной индивидуальной чувствительности пациентки и зависит от дозы гормонов (особенно про-гестагенов), входящих в состав ОГК. Снижение либидо, по мнению одних авторов, является вторичным по отношению к развившейся депрессии. По другой теории, изменения сексуального влечения являются отражением прямого действия экзогенных гормонов (прогестагенов) на уровень моноаминоксидазы ЦНС. Также имелись высказывания о том, что снижение либидо может быть объяснено снижением продукции андрогенов в яичниках под воздействием стероидов. В некоторых наблюдениях при приеме ОГК имело ме сто не снижение, а усиление либидо, вызванное чувством защищенности от нежеланной беременности, что является дополнительным доказательством психогенной природы этого состояния.

Этиологией аменореи после приема ОГК принято считать нарушение циклической секреции релизинг гормонов гипоталамусом и гонадотропных гормонов передней долей гипофиза, которая развивается под влиянием обратной связи при введении экзогенных стероидов в сочетании с некоторыми эндометриальными факторами. К этим факторам относится и истончение эндометрия при длительном приеме некоторых ОГК.

Отмечено, что эти побочные эффекты чаще всего встречаются в первые месяцы приема препарата и являются адаптационной реакцией организма на введение стероидов. При развитии минорных побочных эффектов прекращения приема ОГК, как правило, не требуется. Однако, в случае наличия тех или иных симптомов, доставляющих неудобства и беспокоящих пациентку свыше 3 месяцев, необходимо решить вопрос о целесообразности применения данной гормональной комбинации, заменив ее другой или же предложить другой метод контрацепции.

Многочисленные проведенные исследования продемонстрировали прямую зависимость частоты развития побочных эффектов от дозы и типа содержащихся в ОГК гормонов. В таблице представлена зависимость частоты развития побочных эффектов от дозы стероидов.

**Частота развития побочных эффектов в зависимости от дозы**

**стероидов в ОГК**

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Гестаген, | Эстроген | Тошнота | Прибавка | | Кровотечения | | Аменорея |
| мкг | мкг |  | | веса | |  |  |
| 500 | 150 | +++++ | | +++++ | | ++ | +++++ |
| 250 | 75 | +++ | | +++ | | +++ | +++ |
| 150 | 50 | ++ | | + | | ++ | + |
| 150 | 35 | + | | + | | ++ | + |

Из приведенных данных следует, что при снижении дозы гормональных компонентов наблюдается прогрессирующее снижение развития побочных эффектов, имеющих как эстрогенную, так и прогестагенную природу.

Не менее показательным является и снижение их частоты развития и интенсивности при применении современных низкодозных препаратов, содержащих прогестагены третьего поколения, особенно в отношении андрогенозависимых побочных эффектов, которые, по некоторым данным являются причиной отказа от продолжения приема ОГК в 20—25% случаев.

Известно, что показатель изменения уровней глобулина, связывающего половые стероиды (SHBG) является индикатором степени андрогенности того или иного прогестагена и напрямую связан с уровнем свободного тестостерона, от величины которого, в свою очередь, зависит проявление ряда побочных эффектов (увеличение массы тела, появление акне и т.п.).

Прогестагены с большей андрогенностью подавляют индуцированное эстрогенами увеличение уровня SHBG. Комбинации, содержащие прогестагены третьего поколения (гестоден, дезогестрел и норгестимат), которые обладают минимальной андрогенностью, напротив, обуславливают увеличение уровней последнего. Преимущество ОГК, содержащих именно прогестагены третьего поколения очевидно выражается на примере снижения проявлений гиперандрогении (акне, себорея), что обуславливается вышеназванным характерным именно для этих прогестагенов минимальным андрогенным действием.

***Серьезные (мажорные) побочные эффекты***

односторонние болевые ощущения и отек икроножной области;

острые болевые ощущения в области грудины;

боли в мезогастральной области;

сильные и длительные головные боли по типу мигрени, гемикрания;

затруднение дыхания, кашель с мокротой, содержащей прожилки крови;

коллаптоидные состояния;

выпадение полей зрения;

обильные и болезненные высыпания на коже;

затруднение речи;

желтуха;

резкие повышения артериального давления.

Имеются сведения, что прием ОГК повышает частоту развития мигреней — это действие связывают с изменениями уровней половых стероидов при приеме противозачаточных таблеток. Эти изменения могут оказывать существенное влияние на симпатический контроль тонуса мозговых сосудов. Особо опасными являются мигрени ограниченной (фокальной) локализации, гемикрании с признаками ишемии ткани головного мозга.

Настораживать должно уже появление первого серьезного приступа мигрени, особенно протекающей по типу «крещендо» (т.е. усиливающиеся по времени). Довольно часто подобные мигрени сопровождаются односторонней потерей болевой и тактильной чувствительности, сужением полей зрения, дисфагией. Само по себе появление болей по типу мигрени, обуславливаемое сужением мозговых сосудов, уже является фактором риска развития тромботического или геморрагического инсульта тканей головного мозга.

Женщины, анамнестически предрасположенные к мигреням, при консультировании должны получать ОГК с наименьшей дозой эстрогенного компонента, а также должны быть предупреждены, что некоторые ОГК, содержащие дезогестрел и гестоден, по некоторым данным, имеют повышенный риск развития вышеописанных осложнений.

Известно, что применение ингибиторов овуляции, имеющих в структуре атом углерода в позиции 17 в ряде случаев способно оказывать гепатотоксический эффект, что может быть клинически определено желтухой, кожным зудом, а также изменением лабораторных показателей уровней печеночных трансаминаз и фосфатаз. Поражения печени при приеме ОГК как правило, манифестируется появлением желтухи (стероидная иктеричность), однако это побочное действие ОГК является довольно редким событием.. Учитывая зависимость функций печени от метаболизма гормонов в организм, следует помнить, что наличие патологии печени в анамнезе пациентки такой, как идиопатическая желтуха, кожный зуд при беременности, синдромы Ротора или Дюбин-Джонсона, наличие хронического персистирующего гепатита В могут спровоцировать манифестацию данного побочного эффекта и их необходимо учитывать в процессе консультирования по вопросам назначения ОГК.

Следует помнить, что появление даже одного из мажорных побочных эффектов требует немедленного прекращения приема ОГК и тщательного обследования пациентки. Рекомендуется исследовать в обязательном порядке уровни билирубина сыворотки крови, печеночных трансаминаз, холестерина и его фракций, активности антитромбина III, а также провести тесты крови с нагрузкой ментолом, двойной сахарной нагрузкой. При возможности желательно и определение тимоловой пробы, общего анализа крови и мочи.

Несмотря на то, что перечисленные минорные побочные эффекты (в отличие от мажорных) не представляют угрозы здоровью женщины, тем не менее они, наряду с канцерофобией, являются наиболее часто встревающейся причиной отказа от выбранного метода предохранения. Не следует забывать и то, что довольно часто некоторые побочные эффекты при приеме ОГК имеют чисто психическую природу, связанную с получением неадекватной информации о сущности и особенностях метода. Оральная гормональная контрацепция является относительно новым методом контроля рождаемости и, как все новое, нередко подвержена нападкам как со стороны ученых и врачей, так и со стороны обывателей.

Особой проблемой является квалифицированное консультирование в клиниках планирования семьи и женских консультациях по вопросу побочных эффектов. Персонал, даже будучи знаком с методами контрацепции, зачастую недостаточно компетентен в вопросе терапии побочных эффектов, вызванных применением этих методов. Это приводит как к недооценке значения побочных эффектов для пациентки, так и к чересчур радикальным методам лечения (кюретаж при кровянистых выделениях и кровотечениях, отмена препаратов). Необходимыми являются знания особенностей проявления побочных эффектов ОГК, ибо несвоевременная и неквалифицированная помощь ставит не только

под угрозу здоровье пациентки, но и репутацию врача, лечебного учреждения и программу планирования семьи в целом.

Обязательным является информирование пациентки в процессе рекомендации того или иного метода контрацепции не только о его преимуществах, но и о побочных эффектах, причем необходимым является объяснение их природы и рекомендуемое при развитии данных эффектов поведение. Ряд авторов показали, что женщины, информированные о возможных побочных эффектах, в 3 раза реже отказывались от применения метода, чем те, кто не был поставлен о них в известность. Положительное влияние на длительность применения выбранного метода контрацепции может иметь рекомендация простых решений для лечения побочных эффектов, например, прием анальгетиков при головных болях или теплый компресс при менструальных болях. Кроме того, следует объяснить, в каких случаях следует обратиться за консультацией к врачу (наличие симптомов побочных эффектов свыше 3 месяцев, стойкая аменорея и т.п.). В практике Международной ассоциации планирования семьи применяется 3-х этапный подход к терапии побочных эффектов .

*Этап 1.* Установление вероятной причины симптомов. Необходимо исключить другие состояния, способные вызвать сходную клиническую картину (беременность, инфекционные и воспалительные заболевания органов малого таза). При выявлении такого состояния 'необходимо решить вопрос о целесообразности дальнейшего приема ОГК и назначить соответствующий курс лечения.

К примеру, в случае развития аменореи, тошноты и подтвержденной беременности, следует объяснить, что подобное возможно, проинформировать об отсутствии вреда для плода, прекратить прием ОГК и решать вопрос о пролонгировании беременности. Если тесты на беременность оказались отрицательными, а тошнота беспокоит женщину, ей следует объяснить, что тошнота возможна в течение первых 3-х месяцев приема из-за адаптации организма к гормонам, содержащимся в ОГК и дать совет принимать таблетки после еды или перед сном, когда мала вероятность, что она заметит тошноту. Если в анамнезе пациентки, жалующейся на тошноту, имеются указания на заболевания желудка, желчных путей или печени, следует провести клиническое обследование этих систем для исключения их влияния на генез симптома. Также при появлении тошноты следует поинтересоваться составом принимаемых ОГК — препараты, содержащие более 35 мкг этинилэстрадиола, достоверно чаще вызывают тошноту по сравнению с низкодозными комбинациями. При подтверждении приема высокодозного препарата рекомендуется переход на ОГК с более низкой дозой гормонов или на чистый прогестаген.

*Этап 2.* При уточнении природы симптомов и окончательном решении об их связи с ОГК, необходимо тщательно разъяснить пациентке причину развития того или иного симптома (например, адаптация к экзогенным стероидам), возможную длительность его проявления и попытаться совместно найти способ уменьшить психологическое и прочее беспокойство. Особенно важным является объяснить женщине нецелесообразность прекращения приема препарата. При необходимости можно рекомендовать курс симптоматической терапии с помощью лекарств.

*Этап* 3. Если женщина продолжает предъявлять жалобы на побочные эффекты или настаивает на прекращении применения ОГК, необходимо дать ей полную информацию о доступных альтернативных методах контрацепции (эффективность, механизм действия, побочные эффекты), чтобы тем самым помочь ей сделать осознанный выбор.

В повседневной клинической практике терапии побочных эффектов, связанных с приемом ОГК, необходимо ориентироваться как в причине развития того или иного симптома в зависимости от его гормональной природы, так и в путях нивелирования нежелательного эффекта. Учитывая особенности России (значимые географические, экологические и проч. территориальные) различия, в ряде случаев при развитии побочных эффектов показано изменение рекомендованного ОГК в зависимости от гормонального генеза симптомов.

**8. Терапия** **побочных эффектов ОГК в зависимости от причины их развития**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Побочный эффект | Возможная причина развития | Лечение |
| депрессия | действие гестагенов | ОГК с низкой до- |
|  |  | зой гестагенов, пи- |
|  |  | родоксин (В6) по 50 |
|  |  | мг в течение 2 мес. |
| прибавка веса |  |  |
| быстрая, | действие эстрогенов | ниакодозные ОГК |
| незначительная |  | (3 поколение) |
| умеренная, но | действие андрогенов | ОГК с низкой |
| существенная |  | дозой гестагенов |
| акне | действие андрогенов | ОГК с низкой |
|  |  | андрогенностью |
|  |  | гестагена (3 поко- |
|  |  | ление) |
| тошнота | действие эстрогенов | низкодозные ОГК |
|  |  | (3 поколение) |
| приливы | дефицит эстрогенов, | ОГК с большим |
|  | высокая доза гестагенов | содержанием |
|  |  | эстрогенов и |
|  |  | пониженной дозой |
|  |  | гестагенов |
| мигрень | высокая доза эстрогенов | низкодозные ОГК |
|  |  | (3 поколение) |
| сухость влагалища | дефицит эстрогенов | высокодозные ОГК |
| нагрубание молочных | избыток эстрогенов | низкодозные ОГК |
| желез |  | (3 поколение) |
| гипертрихоз | действие андрогенов | препараты с |
|  |  | низкой андроген- |
|  |  | ностью гестагенов |
|  |  | (3 поколение) |
| утомляемость | действие гестагенов | ОГК с низким |
|  |  | содержанием |
|  |  | гестагенов |

**IV. Прогестагенные средства контрацепции**

Прогестагенные средства предохранения от беременности объеди­няют гормональные контрацептивы, в состав которых входят только прогестагены. К этой группе относятся:

— оральные Прогестагенные контрацептивы (ОПК), называемые мини-пили;

— инъекционные препараты (в России зарегистрирован препарат Депо-Провера);

— подкожный имплант Норплант.

Прогестагенные контрацептивы относятся к современным, высо­коэффективным и безопасным средствам предохранения от беремен­ности.

Состав препаратов определяет ряд преимуществ этой группы кон­трацептивов:

— возможность использования при наличии противопоказаний к применению эстрогснов;

— возможность применения в период лактации;

— наличие неконтрацептивных эффектов, наиболее важными из которых являются профилактика патологии эндометрия, в т.ч. рака эндометрия; снижение риска воспалительных заболеваний органов малого таза, доброкачественных заболеваний молочных желез; Про­гестагенные контрацептивы могут уменьшать боли в период мен­струаций, а также имеют значение в профилактике и лечении желе-зодефицитной анемии;

— использование инъекционных контрацептивов и Норпланта для пролонгированной контрацепции.

**V.** **Внутриматочные средства контрацепции**

Внутриматочная контрацепция — это метод пролонгированног го и обратимого предохранения от беременности с помощью спе­циальных средств, введенных в матку. За счет высокого контрацеп­тивного э4)фекта (индекс Перля составляет менее 1,0 на 100 жен­щин) и возможности их использования от 2—5 до 10 лет, в зависи­мости от модели, медьсодержащие внутриматочные средства (ВМС) являются одним из наиболее распространенных методов контрацеп­ции. ВМС используют более 100 миллионов женщин, причем 70% из них проживают в Китае. Метод также распространен в странах Азии, некоторых скандинавских странах, в России.

Первое упоминание об использовании ВМС с целью предохра­нения от беременности относится к античным временам. В 1909 году немецким гинекологом Рихтером впервые описано ВМС в виде коль­ца из кишки шелковистого червя. В последующем форма ВМС была самой разной: в виде колец, петель, зонтика, спирали, буквы "Т" и т.д. Материалы, из которых изготавливали ВМС, были также раз­личны — от стали до пластмассы. В 1965 году Липпс применил для ВМС гибкую пластмассу, что позволило вводить контрацептив без предварительного расширения цсрвикального канала. В дальнейшем экспериментальные исследования показали, что добавление меди в ВМС обеспечивает дополнительный контрацептивный эффект. Это привело к созданию целой серии медьсодержащих ВМС: СиТ-200 и СиТ-380, Мультилоуд Си-375, Нова-Т. Цифра, входящая в обозна­чение ВМС, указывает площадь меди в кв.мм. Чем больше пло­щадь меди, тем длительнее срок использования ВМС. Введение меди позволило уменьшить размеры ВМС, что повлекло снижение час­тоты болевого симптома и нарушений менструальной функции. С 1989 года, согласно рекомендациям ВОЗ, применение "петель" Лип пса и других инертных ВМС не рекомендуется в связи с более низ кой эффективностью и высокой частотой различных осложнений *прг.* их введении и использовании. В 1970 году возникла идея внутриматочного введения прогестсрона, что явилось предпосылкой для комбинации двух видов контрацепции — внутриматочной и гормональ ной, с целью уменьшения недостатков и увеличения преимущества

каждого из них. Так появилась ВМС "Прогестасерт". Эта ВМС не получила распространения из-за кратковременности использования (1 год) и достаточно дорогой цены. С 1975 по 1990 год разрабатыва­лась новая гормональная силиконовая спираль, названная "Лево-нова", выделяющая 20 мкг левоноргестрела в сутки, что обеспечи­вает максимальный контрацептивный эффект в течение 5 лет и уст­раняет многие нежелательные побочные эффекты инертных и медь­содержащих ВМС.

Преимуществами внутриматочной контрацепции являются:

— высокая эффективность,

— немедленный контрацептивный эффект,

—долговременное использование (для Соррсг-Т380А — 10 лет),

— быстрое восстановление фсртильности после извлечения ВМС,

— отсутствие связи с половым актом,

— возможность применения в период лактации,

— конфиденциальность метода,

— низкая стоимость метода,

— прогестиновыс ВМС уменьшают менструальные боли и кро-вопотсрю, снижают риск возникновения внематочной беременнос­ти, воспалительных заболеваний органов малого таза а также пролиферативных процессов эндометрия.

***Механизм действия ВМС***

Большинство исследователей считают, что ВМС предотвра­щают оплодотворение, препятствуя соединению яйцеклетки со сперматозоидами за счет уменьшения числа и активности спер­матозоидов, достигающих маточных труб. Суммируя предполо­жительные механизмы действия ВМС, можно заключить, что до наступления оплодотворения ВМС оказывает следующие кон­трацептивные эффекты:

— уменьшает активность и выживаемость сперматозоидов, при­чем добавление меди усиливает сперматотоксический эффект;

— усиливает спермицидный эффект слизи эндометрия за счет увеличения количества лизоцима и продуктов его распада, что про­исходит в связи с полиморфноядерной лейкоцитарной инфильтра­цией эндометрия в ответ на инородное тело;

— уменьшает срок жизни яйцеклетки. В случае оплодотворения яйцеклетки наступлению беременнос­ти препятствуют следующие механизмы:

— ВМС вызывает усиление перистальтики маточных труб, что ведет к ускоренному попаданию яйцеклетки в матку, когда еще нет готовности тро4юбласта и слизистой матки к имплантации.

— ВМС вызывает асептическое воспаление, приводящее к акти­вации фосфатаз, изменению концентрации гликогена и нарушению имплантации яйцеклетки.

Контрацептивное действие гормоносодсржащих ВМС обуслов­лено постоянным выделением гсстагснов, что ведет к угнетению проли4)еративных процессов в эндометрии вплоть до атрофии. Суп-рессия эндометрия вызывает уменьшение менструальной кровопо­тери от 60 до 80 %, ay 15 *%* женщин даже развивается аменорея, проходящая после удаления ВМС. Снижение менструальной кро­вопотери приводит к улучшению баланса железа и повышению ге­моглобина. Снижение кровопотери, "неактивное" состояние эндо­метрия, увеличение вязкости слизи под действием гсстагснов обес­печивают снижение риска воспалительных заболеваний органов малого таза. Ингибирующсе влияние левоноргестрсла на эндомет­рий и продукцию простагландинов объясняет уменьшение симптомов альгодисменореи. Кроме того, особенно в первый год примене­ния, нарушается овуляция, поэтому частота наступления беремен­ности при применении гормоновыделяющих ВМС еще ниже, чем у медьсодержащих (Luukkainen Т. 1993).

***Недостатки метода***

*—* увеличение менструальной кровопотери, а иногда и болей (для негормональных ВМС) в первые месяцы после введения ВМС,

— возможны мажущие кровянистые выделения до и после месячных,

— у женщин группы риска по ЗППП возможно возникновение

взот,

— недостаточное предохранение от внематочной беременности (кроме гормоносодержащих ВМС),

— возможна перфорация матки (1—1,5 на 1000 введений),

— возможна экспульсия ВМС,

— требуется осмотр гинеколога и обследование на инфекцию перед введением ВМС,

— требуется процедура введения и удаления ВМС в условиях гинекологического кабинета -

1. **Выводы**
2. В связи с особенностями механизма действия гормональных контрацептивов , для длительного применения , рекомендуется обследование гормональной и иммунной системы женщины , а также тщательное изучение анамнеза .
3. С точки зрения эффективности комбинированные оральные контрацептивы являются методом выбора в подростковом возрасте , однако учитывая безопасность , переносимость и доступность метода наибольшее предпочтения должно отдаваться барьерным методам контрацепции в сочетании со спермицидами . Для женщин старшего репродуктивного возраста существует достаточно широкий выбор методов и средств контрацепции , позволяющий оптимально удовлетворить индивидуальные потребности каждой женщины , а также осуществить профилактику некоторых видов возрастной патологии , обусловленной гормональными изменениями .

**3.**  Число лиц возраста очень низки. В этом же плане употребление оральных контрацептивов практически не создает до полнительной, страдающих сердечно-сосудистыми заболеваниями, и смертность от них среди женщин репродуктивного угрозы для некурящих женщин и тех, кто не подвергается воздействию других факторов риска возникновения сердечно-сосудистых заболеваний. В этой группе женщин, пользующихся оральными контрацептивами, степень риска возникновения инфаркта миокарда не повышается независимо от возраста. Имеющиеся данные исключают вывод о том, что риск развития инфаркта миокарда связан с типом прогестагена в комбинированных оральных контрацептивах.

Среди некурящих женщин, не страдающих гипертонией, относительный риск возникновения ишемии и инсульта, сопутствующий применению оральных контрацептивов, в полтора раза выше, чем среди женщин, не пользующихся ими.

Среди не страдающих гипертонией некурящих женщин в возрасте до 35 лет вероятность заболевания инсультом не возросла;применение оральных контрацептивов повышает степень вероятности инсульта с возрастом.

Среди женщин, пользующихся противозачаточными таблетками, риск заболеть ВТЭ невысок, но все же он в 3—6 раз выше, чем у тех, кто ими не пользуется. Степень риска является наивысшей в первый год применения оральных контрацептивов и остается высокой после прекращения их применения.

Исследования последних лет не дают основания предположить, что прием ОГК обуславливает активацию лишь свертывающей системы. Однако, такая активация в большей степени имеет место при назначении препаратов, содержащих 50 мкг ЕЕ.

В работах, посвященных новейшим гормональным комбинациям, отмечалось, что их прием не влияет на содержание общего холестерина крови, но повышает концентрацию триглицеридов и уровень ЛВП.

Эстрогены обладают сосудопротективным действием в отношении атеросклеротических изменений кровяного русла.

На основании данных можно сделать заключение об отсутствии влияния современных ОГК на величину артериального давления, что значительно расширяет группу пациенток, для которых может быть рекомендован их прием.

**4.** На сегодняшний день, к сожалению, не существует какого-либо контрацептива, не обладающего тем или иным побочным действием и основным принципом индивидуального подбора ОГК является назначение пациентке минимальной дозы стероидов, которая, в то же время обеспечивала бы высокую надежность и безопасность метода. Известно, что побочные эффекты оказывают выраженное влияние на выбор пациентками метода контрацепции, хотя выраженность их проявления во многом зависит от индивидуальной чувствительности. Одним из основных объяснений прекращения приема препарата является именно наличие беспокоящего женщину того или иного побочного эффекта. Использование контрацептивов требует регулярного врачебного контроля .

|  |  |
| --- | --- |
|  |  |
|  |  |

.

.

Изменение настроения наблюдается чаще при приеме высокодо-зированных КОК. Эта жалоба может быть объяснена изменениями метаболизма триптофана. В этих случаях показано применение пи-ридоксина в средних терапевтических дозах. Применение низкодо­зированных КОК значительно реже вызывает развитие депрессив­ных состояний. Более того, некоторые женщины с депрессией чув­ствуют облегчение при приеме КОК, т.к. у них исчезает страх неже­лательной беременности.

Транзиторная артериальная гипертензия возникает примерно у 5% женщин. После отмены препарата давление, как правило, быст­ро снижается. Патогенез гипертензии связан с воздействием эстро-гснов на систему ренин-ангиотензин-альдостерон.

Повышение содержания билирубина и щелочной фосфотазы на фоне приема КОК возникает не более чем у 2% женщин. При ис­пользовании КОК встречаются временные нарушения толерантнос­ти к глюкозе. Эти изменения обратимы и быстро исчезают после отмены КОК.

***КОК и факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний***

В настоящее время не вызывает сомнений, что воздействие КОК на сердечно-сосудистую систему зависит от доз стероидных гормо­нов, входящих в их состав (5,20,41). Результаты первых исследова­ний, выполненных в конце 60-х — начале 70-х годов, показали, что применение высокодозированных КОК в 2—5 раз увеличивает от­носительный риск развития сердечно-сосудистых заболеваний (4, 53, 56). Выявленное повышение частоты сердечно-сосудистой патоло­гии изначально связывали с отрицательным воздействием высокой дозы эстрогенного компонента на показатели гемостаза (10, 53).

При изучении коронарных ангиограмм у женщин, перенесших инфаркт миокарда, Engel и соавт. (31) нашли распространенный ате­росклероз у 36% женщин, использовавших КОК. В то же время у женщин, не применявших гормональную контрацепцию, атероск­лероз наблюдался в 80% случаев (то есть в 2 раза чаще). Эти дан­ные подтверждают ведущую роль тромботического фактора в раз­

витии инфаркта миокарда у женщин, получавших высокодозирован-ные КОК. Мнение о том, что патология сердечно-сосудистой сис­темы при применении высокодозированных КОК имеет скорее тром-ботический, чем атеросклеротический генез, поддерживает боль­шинство исследователей (20, 44, 60).

В последнее время с контрацептивной целью используются толь­ко низкодозированные КОК, в которых содержание этинилэстради-ола не превышает 35 мкг. Влиянию этих препаратов на тромботи-ческий и атеросклеротический факторы риска развития патологии сердечно-сосудистой системы посвящено большое число исследо­ваний, результаты которых представлены ниже.

Как известно, гемостаз, т.е. остановка кровотечения при поврежде­нии кровеносного сосуда, достигается, главным образом, благодаря образованию кровяного тромба в результате взаимодействия компо­нентов плазмы, тромбоцитов и сосудистой стенки. К основным компо­нентам, ведущим к образованию тромба, относятся 13 факторов свер­тывания крови, в том числе, фибриноген и тромбин, являющийся ос­новным ферментом в расщеплении фибриногена и превращении его в нерастворимый фибрин — основу кровяного тромба (2, 34).

Образование тромба и возможность его спонтанного лизиса за­висят не только от активности факторов свертывания, но и от состо­яния фибринолитической системы и содержания естественных ан­тикоагулянтов. Центральным в звене ферментативного фибриноли-за является процесс активации плазминогена с образованием актив­ного плазмина, который, в свою очередь, вызывает деградацию фиб­рина. Основным индуктором этого процесса служит тканевой акти­ватор плазминогена (ТАП), а основным ингибитором — а2антиплазмин, который быстро и необратимо нейтрализует цир­кулирующий плазмин. К естественным антикоагулянтам относятся:

антитромбин-Ш, главной задачей которого является инактивация тромбина, а также система протеин С — протеин S. Две системы — коагуляция и фибринолиз — действуют сбалансирование, поддер­живая нормальный кровоток в органах и тканях.

В ряде исследований, выполненных в начале 90-х годов, было показано, что при применении низкодозированных КОК увеличива­ется содержание фибриногена (по данным разных авторов, от 10%

до 20%), тромбина, факторов VII и Х . Было установилено, что возрастает не только количество фактора VII, но и его функциональная активность. Эти изменения, вероят­но, являются результатом стимулирующего действия эстрогенов на синтез протеинов в печени . Увеличение коагуляционной актив­ности крови за счет повышения уровней фибриногена, тромбина, факторов VII и Х влияет на относительный риск развития сердечно-­сосудистых заболеваний.

В то же время имеются сведения, указывающие на то, что при при­менении низкодозированных КОК возрастает активность ТАЛ, основ­ного индуктора фибринолиза . Это объясняется значительным снижением активности и количества ингибитора активатора плазминогена (ИАП) . Баланс между активностью ТАЛ и его специфичес­кого ингибитора склоняется в пользу ускорения фибринолиза.

Таким образом, низкодозированные КОК влияют на увеличение уровней фибриногена, тромбина, факторов VII и X. Принципиаль­но важно, что наблюдающиеся изменения компенсируются ускорен­ным фибринолизом. Данные современной литературы о влиянии КОК на содержание естественных антикоагулянтов доста­точно противоречивы. Антитромбин III обеспечивает половину антикоагуляционной активности крови. Со снижением его уровня не менее, чем на 50% связывают возможность развития тромботических осложнений .По данным некоторых исследователей, при­менение высокодозированных КОК приводит к снижению активно­сти антитромбина III на 80 %, тем самым значительно увеличивая риск развития тромбоза. При использовании низкодозированных КОК содержание антитромбина III снижается не более, чем на 10% . КОК, в состав которых входят прогестагены третьего поколе­ния, практически не вызывают изменений уровня антитромбина III . Наряду с этим некоторые авторы в ходе приема низко­дозированных КОК отметили увеличение содержания антитромби­на III и протеина С. Таким образом, можно утверждать, что низко­дозированные КОК с прогестагенами третьего поколения не ока­зывают значимого влияния на содержание естественных антикоа­гулянтов, либо даже увеличивают их концентрацию, чем достигает­ся компенсация повышенной коагуляционной активности крови.

Следует подчеркнуть, что изменения показателей свертывающей системы крови возникают, в основном, в первый месяц приема КОК, и остаются на этом уровне независимо от длительности примене­ния препарата . Показатели свертывающей системы крови воз­вращаются к своему первоначальному уровню через два месяца пос­ле отмены контрацептива. В настоящее время является общеприз­нанным мнение о том, что изменения в системе гемостаза, возника­ющие под воздействием низкодозированных КОК, не имеют клини­ческого значения для здоровых женщин.

В последнее время появились сведения о малоизвестных факто­рах риска. К ним относятся врожденные аномалии системы гемос­таза: дефицит ингибиторов коагуляции (антитромбина III, протеи­нов С и S), а также мутация гена, ответственного за синтез фактора V . При сочетании врожденных аномалий системы гемоста­за с назначением КОК относительный риск тромботических ослож­нений, по данным некоторых авторов , увеличивается в 8 раз. В этих случаях прием КОК провоцирует проявления скрытого дефи­цита ингибиторов коагуляции. Предложения о проведении скрининга врожденных аномалий системы гемостаза не нашли практического применения в связи с низкой частотой данной патологии. В резуль­тате проведенных статистических расчетов выявили, что из 5,5 миллионов жительниц Германии, использую­щих КОК, только у 92 женщин существует вероятность развития тромботических осложнений в связи с врожденными аномалиями системы гемостаза .

Роль прогестагенного компонента КОК в развитии тромботичес­ких осложнений активно обсуждается в последнее время. Вопрос о том, влияют ли прогестагены на показатели гемостаза, до сих пор остается неясным. В декабре 1995 г. — январе 1996г. были опубли­кованы результаты нескольких исследований, посвященных возмож­ному влиянию прогестагенов третьего поколения (гестоден, дезоге-стрел) на риск венозной тромбоэмболии . Большое вни­мание обсуждению данной проблемы было уделено на 4-м Конгрес­се Европейского общества контрацепции (1996 г.). Отмечено, что при изучении зависимости риска венозной тромбоэмболии от вида КОК не принимались во внимание некоторые объективные факто-

ры, способные существенно повлиять на результаты проведенных исследований . Так, например, после появления на миро­вом фармацевтическом рынке КОК с прогестагенами третьего по­коления, обладающих целым рядом бесспорно положительных ха­рактеристик по сравнению со своими предшественниками, эти пре­параты стали широко назначаться женщинам, имеющим факторы риска заболеваний сердечно-сосудистой системы. Кроме этого, многие женщины, применявшие КОК с прогестагенами второго по­коления и имевшие в анамнезе тромботические осложнения в связи с приемом этих препаратов или в связи с беременностью, прекрати­ли прием контрацептивов и, таким образом, не вошли в статистику данных исследований.

Большинство исследователей и врачей во всем мире обеспокое­ны освещением в средствах массовой информации данных о связи КОК, в состав которых входят прогестагены третьего поколения, с повышенным риском тромбоэмболических осложнений, так как пе­реход пациенток от использования КОК с прогестагенами третьего поколения к использованию КОК с лсвоноргестрелом может при­нести, несомненно, больший вред здоровью женщин .

В развитии сердечно-сосудистых заболеваний, наряду с тромботи-ческим, важным является атеросклеротичсский фактор. Развитие атеросклеротического повреждения сосудов во многом связано с наруше­нием баланса липопротеидов плазмы крови, являющихся транспорт­ной формой липидов. Выделяют следующие классы липопротеидов:

— липопротеиды высокой плотности (ЛВП), которые осуществ­ляют транспорт холестерина из тканей организма, в частности, из стенки артерий и обладают доказанным антиатерогенным эффектом;

— липопротеиды низкой плотности (ЛНП), которые переносят холестерин из печени в ткани организма, в том числе, в стенку арте­рий, и оказывают значительное атерогсннос действие;

— липопротеиды очень низкой плотности (ЛОНП), имеющие наи­большую атсрогенность.

Белковые молекулы, принимающие участие в формировании ли­попротеидов, называются апопротеинами. Апопротеины-Al, явля­ющиеся наиболее важным белковым компонентом ЛВП, обладают антиатерогенным эффектом, а апопротеины-В, участвующие в по­

строении молекул ЛНП, являются атерогенными факторами .

Увеличение холестерина ЛНП является ведущим фак­тором развития атеросклероза. Низкий уровень холестерина ЛВП отражает повышенный риск и, наоборот, высокий его уро­вень свидетельствует о состоянии, препятствующем развитию ате­росклероза и ИБС. Наиболее неблагоприятным является сочетание высокого уровня ЛНП с низким уровнем ЛВП.

Многими авторами было показано, что на липидный обмен влия­ет как доза эстрогсна, так вид и доза прогестагена, входящих в со­став гормонального контрацептива . КОК с прогестагенами второго поколения могут оказывать неблагоприятное воздействие на липидный профиль, которое обусловлено, в первую очередь, вли­янием прогестагенного компонента. У женщин, применявших КОК с лсвоноргестрелом в дозе, превышающей 0,15 мг, отмечалось дос­товерное увеличение ЛНП и снижение ЛВП. Механизм этих изменений, скорее всего, связан с высокой андрогенной активнос­тью данного прогестагена, вызывающего активацию печеночных липаз и замедленный синтез апопротеина-А1.

Наряду с этим было отмечено, что эстрогенный компонент КОК благоприятно воздействует на липидный профиль, вызывая снижение ЛНП и рост ЛВП. Роль эстрогенов в профилактике атеросклеротических осложнений широко обсуждается в современной литерату­ре. В эксперименте на животных, несмотря на отрицательное действие прогестагенного компонента, проявляющееся в снижении ЛВП, использование КОК не увеличи­вает риск развития атеросклероза. Количество атеросклеротических бляшек в коронарных сосудах у животных, получавших КОК с этини-лэстрадиолом, было в 4 раза меньше, чем у животных, не получавших КОК, что свидетельствует о протективном влиянии этинилэстрадиола. Считается, что эстрогены обладают выраженным стимулирующим влиянием на рецепторы, связывающие ЛНП в печени. Кроме того, они обладают защитным действием на артериальную стенку, предотвра­щая фиксацию на ней ЛНП .

При изучении влияния современных низкодозированных КОК, содержащих прогестагены третьего поколения (дезогестрел, гестоден, норгестимат), было показано, что они обладают минимальным

влиянием на метаболизм липидов . Исследования показали, что при применении КОК с прогестагенами третьего поколения содер­жание ЛНП не изменяется, либо даже незначительно снижается (59). В первую очередь, это связано с низкой андрогенной активно­стью прогестагенов третьего поколения. Кроме того, частичное пре­обладание эстрогенных эффектов низкодозированных препаратов положительно влияет на содержание ХЛВП.

Таким образом, данные литературы убедительно показывают, что применение низкодозированных КОК у здоровых женщин не приво­дит к клинически значимым изменениям в гемостазе, так как увели­чение коагуляционной активности компенсируется ускоренным фибринолизом. В большинстве случаев эти препараты не оказывают выраженного влияния и на липидный профиль, а КОК с прогестаге­нами третьего поколения в некоторых случаях даже снижают его атерогенность.

***Оральные Прогестагенные контрацептивы (мини-пили)***

В настоящее время в большинстве мини-пили используются проге­стагены, являющиеся производными 19-норстероидов (норэтистерон, линестренол, этинодиол диацетат, а также левоноргестрел). Доза син­тетических гсстагенов в составе большинства мини-пили в несколько раз меньше, чем в комбинированных оральных контрацептивах (табл.7).

64

*Таблица 7 Состав оральных прогестагенных контрацептивов*

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| препарат | фирма/страна производитель | прогестагеи | содержание, мг |
| Микролют | Schering Германия | левоноргестрел | 0,03 |
| Микронор | Cilag Швейцария | норзтистерон | 0,35 |
| Оврет | Wyeth-Ledcrle США | норгестрел | 0,075 |
| Экслютоп | Organon Нидерланды | линестренол | 0,5 |

Прогестагенные оральные контрацептивы относятся к высоко­эффективным средствам контрацепции. Индекс Перля для мини-пили составляет 0,9—4,0 на 100 женщин/лет. В связи с тем, что максимальный контрацептивный эффект наступает через 3—4 часа после приема таблетки и прекращается через 24 часа, для достиже­ния эффективности очень важно соблюдение режима приема препа­рата. Примерно половина беременностей на фоне приема мини-пили наступает вследствие нарушения правил их приема. Отмечена за­висимость эффективности метода от возраста женщины. Индекс Псрля при использовании мини-пили женщинами в возрасте 25— 29 лет составляет 3,1 на 100 женщин/лет, а в возрастной группе 45 лет и старше — 0,3 на 100 женщин/лет.

Механизм действия мини-пили включает морфологические из­менения эндометрия, сгущение цервикальной слизи и подавление овуляции (6, 12). Прием мини-пили вызывает ановуляцию пример­но в 60% менструальных циклов за счет частичного или полного подавления пика ЛГ. Морфологические изменения эндометрия со­здают неблагоприятные условия для имплантации оплодотворенной яйцеклетки. Под влиянием прогестагенов, входящих в состав мини-пили, происходит сгущение цервикальной слизи, препятствующее проникновению сперматозоидов в полость матки. Некоторые авто-

**Изменен****ия величины артериального давления при приеме ОГК, содержащих прогестагены третьего поколения**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Средняя | До начала приема | 3 цикла | 6 циклов |
| величина АД | ОГК |  |  |
| Систолическое |  |  |  |
| давление (ммНg) | 112.7 | 113.7 | |
| Диастолическое |  |  |  |
| давление (ммНg) | 71.4 | 72.0 | 72.3 |

В ряде случаев для успешного лечения побочных эффектов необходимо проведение дифференциальной диагностики с другими патологическими состояниями. Особенно это важно при консультировании пациенток с межменструальными кровянистыми выделениями из половых путей. Напомним, что подобные кровотечения могут вызываться целым рядом причин. Среди них: ошибка в приеме ОГК; нарушение абсорбции ОГК (диарея и рвота); прием препаратов, снижающих уровень содержащихся в ОГК гормонов; вегетарианская диета (нарушение рецикла эстрогенов) (5ар1ге М., СотЬтес1 ога1 соп1гасер1юп. Соп1гасер11оп апс1 5ехиа1йу т Ьеа11.Ь апй (Паеаае. МсОгауу Н111. Ьопйоп., 1990); недостаточная для контроля цикла доза стероидов; период адаптации организма к ОГК (первые 3 месяца).

Дальнейшую дифференциальную диагностику следует проводить со следующими заболеваниями: заболевания наружных половых органов (цервици'., злокачественные опухоли); нарушенная беременность маточная; эктопическая беременность.

Очевидно, что во многих случаях альтернативой отмене ОГК и замене его другим методом контрацепции при развитии побочных эффектов является назначение современных низкодоз-ных препаратов (доза этинилэстрадиола 30—35 мкг), содержащих гестагены с низкой андрогенностыо (норгестимат, гестоден, дезогестрел). Обычно назначение этих препаратов как альтернатива ранее рекомендованным ОГК второго поколения позволяет купировать беспокоющую пациентку симптоматику и сохранить ее как потребителя оральной гормональной контрацепции. Примером этого может являться снижение частоты появления такого исключительно важного для любой пациентки прогестагенозависимого побочного эффекта, как постоянное увеличение массы тела. Именно этот симптом оказывает весьма существенное влияние на приемлемость гормональной контрацепции на бытовом уровне и печальный опыт более старших женщин, применявших в свое время высокоандрогеничные ОГК (ин-фекундин, норколут и др.) предостерегает современных потенциальных пациенток (особенно юных) от использования гормональных препаратов вообще. Опыт работы с ОГК, содержащими гестоден, дезогестрел и норгестимат, для которых развитие андрогенозависимых побочных эффектов не характерно, демонстрирует практическое отсутствие влияния на показатели массы тела (рис. 6).

Отсутствие изменения массы тела имеет исключительно важную роль в пропагандировании современных методов контроля рождаемости, ибо сведения о положительном влиянии ОГК на уровни НЬВ, антитромбина III и проч. не имеют в глазах пациенток клиник планирования семьи столь существенного значения, как вышеприведенные цифры в сочетании с информированием о канцеропротективном действии и положительном эффекте на кожу. Полное информирование консультируемых пациенток о перечисленных ранее достоинствах современных гормональных препаратов способно значительно повысить приемлемость этого метода.