

УДК 615.256.51

Д.Е. ШИЛИН

ФПК медицинских работников ФГБОУ ВПО РУДН

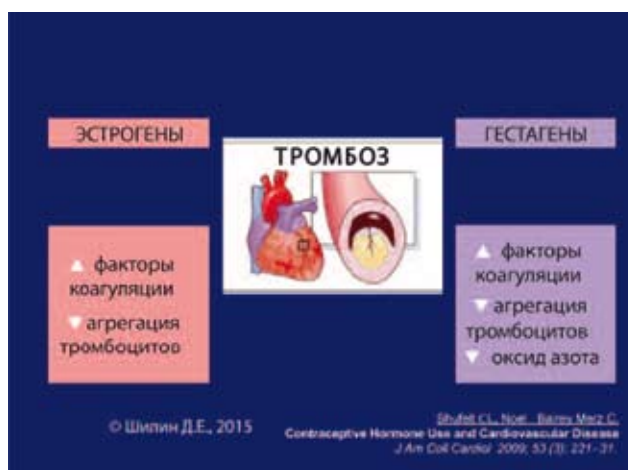
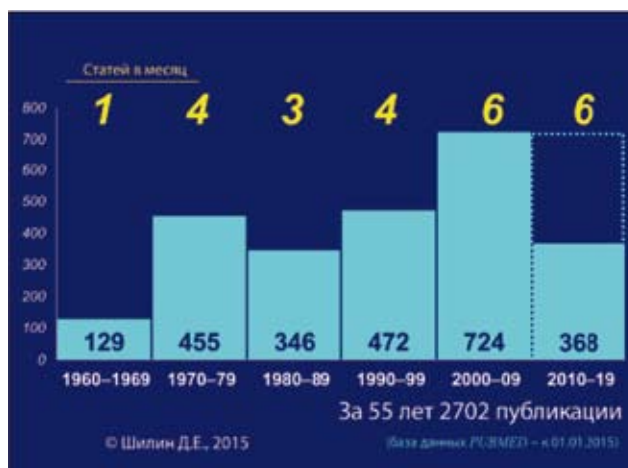
## ЭСТРОГЕН-ГЕСТАГЕННЫЕ КОНТРАЦЕПТИВЫ: НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ВРАЧА В ОЦЕНКЕ ПРИЕМЛЕМОСТИ



**В** начале своего доклада профессор Д.Е. Шилин обратил внимание коллег на то, что 2015 г. – юбилейный для гормональной контрацепции: за 55 лет человечество сделало огромный шаг вперед, начав применять вполне безопасную и весьма эффективную таблетку не только для защиты от нежеланной беременности, но и для профилактики, а также лечения многих распространенных гинекологических заболеваний. Однако проблема венозной тромбоэмболии (ВТЭ), первый случай которой был описан уже через год после старта эры гормональной контрацепции (W. Jordan, 1961), и в последние годы вызывает особый интерес ученых и практикующих врачей (рис. 1).

С позиций нормальной физиологии сбалансированного гемостаза, и у натуральных эстрогенов, и у эндогенного прогестерона доказано наличие как прокоагулянтных, так и дезагрегантных эффектов (рис. 2). В ряду новых документов, появившихся в 2014 г., Кокрановское сообщество опубликовало экспертный обзор, касающийся клинических исследований влияния синтетических гормонов (в составе комбинированных оральных контрацептивов – КОК) на риск ВТЭ. Из этого метаанализа (de Bastos и соавт., 2014) следует, что КОК последних поколений повышают тромбофилический риск по-разному: не столько из-за дозы этинилэстрадиола (клинически значимой разницы между микро- и низкодозированными КОК нет), сколько из-за отличий гестагенного компонента в их составе (рис. 3). И так, выявить идеальный в плане абсолютного отсутствия тромботического риска КОК пока не удалось: препараты последних поколений (III и IV) имеют даже чуть более высокий риск ВТЭ по отношению к левоноргестрел (ЛНГ)-содержащим КОК II поколения (рис. 3). У последних этот риск, хотя и утроен в сравнении со спонтанным, реально может проявиться чрезвычайно редко – лишь в 1 из примерно 1700 случаев (против 1:5000 в контроле).

Тем не менее именно в последние 5 лет появились весьма обнадеживающие в этом плане сообщения, позволившие предположить, что потенциальным кандидатом на роль вовсе нетромбогенного эстроген-гестагенного контрацептива может быть низкодозированный КОК, содержащий хлормадинона ацетат – ХМА (рис. 4, 5). Для



клинической практики стоит учитывать, что Белара – это именно тот ХМА-содержащий контрацептив, у которого при использовании в течение двух десятилетий более чем в 40 странах мира никакой тромботической опасности до сих пор не установлено! Многоцентровое европейское исследование по прямой сравнительной оценке тромбофилического

		Референсные группы			
		КОНТРОЛЬ		КОК: поколение	
		1	1	2	2
КОНТРОЛЬ		1	-	-	-
Положение	1	3,2 (2,0-5,1)	1	-	-
	2	2,8 (2,0-4,1)	0,9 (0,6-1,4)	1	-
	3	3,8 (2,7-5,4)	1,2 (0,8-1,9)	1,3 (1,0-1,8)	-

© Шилин Д.Е., 2015 Combined oral contraceptives: venous thrombosis (Review) 11 2014 The Cochrane Collaboration.



8 наблюдательных исследований с ХМА  
85 952 женщины = 416 534 циклов  
**32 041** женщино-лет  
7 случаев ВТЭ или  
ХМА: 2 ВТЭ на 10 тыс. жил **против**  
ЛНГ: —6 ВТЭ на 10 тыс. жил  
...во данных литературы...

Европейское многоцентровое исследование риска ВТЭ на КОК с прямым сравнением ХМА и ЛНГ (2015-2016)

© Шилин Д.Е., 2015

**АБСОЛЮТНОЕ ПРОТИВОПОКАЗАНИЕ для назначения КОК**

ранее уже перенесенный венозный тромбоз (ТЭЛА, тромбоз ГВ НК, др.)

© Шилин Д.Е., 2015

- ВОЗРАСТ СТАРШЕ 35 ЛЕТ**
- ОЖИРЕНИЕ**  
индекс массы тела > 30 кг/м<sup>2</sup>
- ДЛИТЕЛЬНАЯ ИММОБИЛИЗАЦИЯ** из-за операций (полостных, на нижних конечностях, на малом тазе, нейрохирургии), серьезных травм, частых длительных перелетов (более 4 ч)
- СЕМЕЙНЫЙ АНАМНЕЗ ВЕНОЗНЫХ ТРОМБОЗОВ**  
у родных братьев/сестер, родителей (особенно до 50 лет)
- 5 ЗАБОЛЕВАНИЙ С ВЫСОКИМ РИСКОМ ТРОМБОЗОВ**  
онкология, системная красная волчанка, болезнь Крона/НЯК, гемолитико-уремический синдром, серповидноклеточная анемия

© Шилин Д.Е., 2015 EMA-2014

**2014**

EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE · MEDICINES · HEALTH

16 January 2014  
EMA/35484/2014

Benefits of combined hormonal contraceptives continue to outweigh risks

**ПОЛЬЗА ОТ КОК ПРОДОЛЖАЕТ ПЕРЕВЕШИВАТЬ РИСК**  
(резолюция Европейского медицинского агентства от 16.01.2014)

© Шилин Д.Е., 2015

риска при применении данного контрацептива в сравнении с ЛНГ-содержащими КОК завершится в 2018 г., а до тех пор практикующий врач может руководствоваться резолюцией Европейского медицинского агентства (2014 г.). Согласно ей, ровно как и ранее в соответствии с другими экспертными рекомендациями [международными критериями приемлемости (Всемирная организация здравоохранения, 2004-10) и национальным руководством по контрацепции (2012 г.)],

после корректного исключения абсолютных противопоказаний (рис. 6) и с учетом индивидуальных факторов риска (рис. 7) любой современный КОК остается в активном арсенале врачей и пациенток, поскольку в целом польза от данных препаратов продолжает перевешивать любые риски (рис. 8).

Важно упомянуть весьма скрупулезное лабораторное исследование гемостазиологической безопасности Беларуси

(Winkler и соавт., 1999), в котором зафиксировано небольшое повышение свертывающей активности крови, уравновешиваемое усилением противосвертывающих факторов и активацией фибринолитической системы. Изменения этих маркеров были небольшими, а все средние значения оставались в пределах нормального диапазона. Поэтому был сделан вывод, что Белара не оказывает клинически значимого влияния на общий коагулологический статус. Кроме того, прогестагенный компонент препарата ХМА обладает антиандрогенными свойствами (Д. Шилин, 2010-14), что способствует дополнительному наряду с контрацептивным результатом, благоприятному и клинически очевидному косметическому воздействию на кожу и волосы. Препарат стабилизирует менструальный цикл, хорошо переносится и не вызывает отрицательных влияний на обмен веществ и массу тела.

Процитированные исследования положены в копилку большой доказательной базы, касающейся широкомасштаб-

ного изучения тромбоземболической безопасности ХМА-содержащего контрацептива Белары.

В заключение доклада профессор Д.Е. Шилин резюмировал:

1. Спонтанный риск ВТЭ у молодых здоровых женщин очень низок, поэтому на этапе индивидуального подбора КОК при финальной оценке тромбофилической безопасности врачебное решение принимается на основании относительной вероятности тромбоза, но с учетом абсолютного риска события (как правило, минимального).

2. КОК последних поколений повышают абсолютный риск по-разному: не столько из-за различий в дозе этинилэстра-диола (низко-/микродозированные), сколько из-за отличий гестагенного компонента.

3. Минимальный тромбофилический риск установлен у КОК II поколения (ЛНГ).

4. Потенциально НЕтромбогенным КОК может быть низкодозированный препарат, содержащий ХМА (Белара).

*www.con-med.ru*