

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ ГОРМОНАЛЬНЫХ КОНТРАЦЕПТИВОВ

Е.В. Шмелева, Л.Е. Зиганинина, И.Г. Салихов

*Кафедра клинической фармакологии и фармакотерапии (зав. — проф. Л.Е. Зиганинина)
Казанской государственной медицинской академии последипломного образования,
кафедра госпитальной терапии (зав. — чл. корр. АНТ, проф. И.Г. Салихов)
Казанского государственного медицинского университета*

Сохранение здоровья женщин и обеспечение безопасного материнства — основная задача современной медицины. Одними из путей ее решения являются профилактика незапланированной беременности, снижение числа медицинских и криминальных абортов, материнской смертности после абортов [6, 12]. В России аборты занимают ведущее место в структуре реализации репродуктивной функции и репродуктивных потерь [12]. Последствия аборта — высокие материнская и младенческая заболеваемость и смертность, невынашивание беременности, бесплодие, осложненное течение последующей беременности и родов, ухудшение здоровья потомства и нации в целом — делают актуальным использование гормональных контрацептивов [3, 14].

Идея пероральной контрацепции зародилась очень давно. В 1960 г. Комиссия пищевых и лекарственных средств США разрешила выпуск и клиническое применение первого перорального контрацептива, производимого под торговым названием "Энovid-100" (150 мкг местранола и 10 мг норэтистерона ацетата) [29]. В России первым в начале 70-х годов появился венгерский препарат инфекундин. Создание контрацептивов ознаменовало собой завершение первого этапа в эволюции гормональных контрацептивов. В качестве прогестогенного компонента они содержали норэтинодрел, этинодиола диацетат, норэтинола ацетат. Эти противозачаточные таблетки характеризовались низким индексом Перля, высоким содержанием гормонов и опасными для жизни тромбоэмболическими осложнениями [11].

Целью дальнейшего совершенствования комбинированных гормональных контрацептивов было максимальное снижение частоты развития осложнений, что было достигнуто за счет уменьшения дозы эстрогенного компонента и введения в препараты новых гестагенов, что и определило создание гормональных контрацептивов II поколения (1972). В этих гормональных комбинациях доза эстрогенов составляла 30–35 мкг, в результате чего в 4 раза уменьшился возможный риск возникновения тромбозов [11, 29]. Прогестогенный компонент в препаратах II поколения представляли норэтистерон, норгестрел, левоноргестрел. Суточная доза эстрогенов в гормональных контрацептивах II поколения приблизилась к минимальной, необходимой для обеспечения эффективной контрацепции, поэтому возникла потребность в качественном совершенствовании гестагенного компонента, что выразилось в создании препаратов III поколения [11, 29].

В современных контрацептивных препаратах уровень гормонов по сравнению с таковым в 60-е годы прошлого века понижен у прогестогенного компонента на 90%, эстрогенного — на 70–80%. Гормональные контрацептивы являются одними из наиболее широко применяемых фармацевтических препаратов в мире [12, 32]. В настоящее время во всем мире их ис-

пользуют более 150 млн женщин [8]. Результаты многочисленных исследований по изучению их безопасности дают обнадеживающую информацию о том, что польза от приема контрацептивных препаратов намного превышает риск их использования [5, 11, 27]. Нет достоверной информации о влиянии пероральных контрацептивов на сопутствующую патологию внутренних органов и систем. Рекомендуется использовать низко- и микродозированные препараты. Высокودозированные гормональные контрацептивы можно применять кратковременно в целях контрацепции [12].

Недостаточно доказательств для полноценного сравнения монофазных и бифазных контрацептивных препаратов, не существует научного обоснования применения бифазных контрацептивов. Значительно больший опыт накоплен с монофазными препаратами [30]. Выбор прогестина, а не фазность препаратов важен при назначении перорального контрацептива [31].

Механизм действия пероральных гормональных контрацептивов заключается в подавлении овуляции. Основная роль в блокаде овуляции принадлежит прогестогенному компоненту, который по механизму обратной связи блокирует выделение гонадотропинов — фолликулостимулирующего (ФСГ) и лютеинизирующего (ЛГ) гормонов гипофиза. Отсутствие пиков ФСГ и ЛГ исключает возможность овуляции. Кроме того, и этинилэстрадиол, и синтетические прогестогены прямо угнетают фолликулез в яичниках. Изменение биохимических свойств и сгущение шеечной слизи препятствуют проникновению сперматозоидов в полость матки, что также обусловлено прогестогенным компонентом пероральных контрацептивов. При гормональной контрацепции эндометрий не достигает необходимой толщины, так как прогестоген препятствует пролиферации. Наблюдается ранняя и неполная секреторная трансформация. Поэтому даже при произошедших овуляции и оплодотворении яйцеклетка не может закрепиться в эндометрии и беременность не наступает. Контрацептивное действие гормональных контрацептивов обеспечивается главным образом за счет прогестогенного компонента. Этинилэстрадиол в составе контрацептива поддерживает пролиферацию эндометрия и тем самым обеспечивает контроль цикла (отсутствие промежуточных кровотечений при приеме пероральных контрацептивов). Кроме того, этинилэстрадиол необходим для замещения эндогенного эстрадиола, поскольку при приеме пероральных контрацептивов нет роста фолликула и, следовательно, эстрадиол в яичниках не вырабатывается [2, 10, 11].

Побочные эффекты чаще возникают в первые месяцы приема гормональных контрацептивов (у 10–40% женщин), в последующем их частота снижается до 5–10% [10, 12].

Современные гормональные контрацептивы весь-

ма редко вызывают серьезные осложнения [1, 10, 12]. Большинство из них установлено рядом ретроспективных исследований, однако лишь проспективные эпидемиологические исследования способны обосновать сбалансированную точку зрения на отрицательные и положительные эффекты гормональной контрацепции [10]. Рассмотрим наиболее часто встречающиеся побочные эффекты при приеме пероральной контрацепции: во-первых, эстрогензависимые – венозная тромбоэмболия, появление волчаночного антикоагулянта, ишемическая болезнь сердца, cerebrovasкулярные заболевания, инфекция мочевыводящих путей, артериальная гипертензия, изменение углеводного обмена, во-вторых, гестогензависимые – венозная тромбоэмболия, появление волчаночного антикоагулянта, ишемическая болезнь сердца, cerebrovasкулярные заболевания, инфекция мочевыводящих путей, риск развития послеродовой депрессии, изменение липидного обмена.

Прием гормональных контрацептивов у некоторых женщин активизирует свертывающую систему крови, ведет к развитию тромбозов и эмболий [5, 10]. Эпидемиологические исследования выявили связь использования комбинированных пероральных контрацептивов с повышенным риском возникновения тромбоэмболии глубоких вен и артерий [13, 18, 20]. В этих исследованиях частота венозной тромбоэмболии у женщин, принимавших гормональные контрацептивы с низким содержанием эстрогенов (<35 мкг этинилэстрадиола), составляла 20–44 случая на 100 тысяч женщин в год, однако степень риска различалась в зависимости от содержания прогестогена (для гормональных контрацептивов, содержащих левоноргестрел, частота равна приблизительно 20 случаям на 100 тысяч женщин в год). Среди женщин, не применявших пероральные контрацептивы, это значение составляло 5–10 случаев на 100 тысяч женщин в год [18]. Прием любых комбинированных пероральных контрацептивов связан с повышенным риском возникновения венозной тромбоэмболии по сравнению с таковым у женщин, не применяющих эти препараты [28]. Максимальный риск отмечается в течение первого года приема комбинированных гормональных контрацептивов [10, 17]. Венозная тромбоэмболия приводит к летальному исходу в 1–2 % случаев [18]. Установлена прямая корреляция между частотой тромбоза и дозой эстрогенного компонента в гормональном контрацептиве [6].

Наибольшая частота тромбоэмболических осложнений отмечена у женщин, принимавших пероральные контрацептивы и страдающих алиментарной гиперлипидемией, выраженным атеросклерозом, артериальной гипертензией, злоупотребляющих курением [5].

Гормональные контрацептивы повышают содержание в крови ряда факторов свертывания крови, а также компонентов системы фибринолиза. Особенно меняются уровни витаминов К-зависимых факторов II, VII, IX и X, при этом также усиливается агрегация тромбоцитов, снижается уровень антитромбина III (АТ III), уменьшается время свертывания – все это в совокупности способствует тромбообразованию [5, 10]. На фоне приема пероральных контрацептивов отмечается снижение фибринолитической активности крови, что замедляет лизис тромбов [6]. Снижение уровня плазминогена и повышение уровня ингибитора активатора плазминогена увеличивают риск тромбоэмболических осложнений при приеме гормональных контрацептивов [10].

Тромбозы и тромбоэмболии при приеме перо-

ральных контрацептивов могут быть проявлениями скрытых генетических форм тромбофилии. В связи с этим необходимо помнить, что рутинное определение протромбина не дает представления о системе гемостаза [9]. При подозрении на наличие латентных форм тромбофилии следует проводить специальное исследование гемостаза [12].

Прием гормональных контрацептивов является одним из корригируемых факторов риска возникновения волчаночного антикоагулянта. При циркуляции волчаночного антикоагулянта повышается риск венозных и/или артериальных тромбозов, различных форм акушерской патологии (в первую очередь привычное невынашивание беременности), тромбоцитопении (реже другие цитопении), а также широкого спектра неврологических, кожных, сердечно-сосудистых нарушений, характер и выраженность которых зависят от локализации тромбозов и окклюзий в соответствующих сосудистых бассейнах [7].

В 2004–2005 гг. в отделении планирования семьи и репродукции Республиканской клинической больницы МЗ РТ нами был проведен фармакоэпидемиологический анализ использования гормональных контрацептивов как фактора риска развития антифосфолипидного синдрома. Разработана индивидуальная карта обследования, в которую заносились данные анамнеза, общеклинического обследования и исследования системы гемостаза. Лабораторные исследования на выявление волчаночного антикоагулянта и антител к кардиолипину с использованием серийных тестов и коррекционных проб, проводили 120 женщинам один раз в месяц в течение всего периода беременности, если в анамнезе значился прием гормональных контрацептивов (150 мкг дезогестрела / 30 мкг этинилэстрадиола и 150 мкг дезогестрела / 20 мкг этинилэстрадиола) от 0,5 до 5 и более лет. У 12% беременных были выявлены волчаночный антикоагулянт и снижение уровня АТ III, у 7% – антитела к кардиолипину, у 5% – наличие волчаночного антикоагулянта и антитела к кардиолипину. У 100% обследованных наблюдалась спонтанная гиперагрегация тромбоцитов, а у 70% – спонтанная и индуцированная гиперагрегация тромбоцитов при стимуляции аденозиндифосфатом, адренилином, ристомидином и коллагеном. Эти данные подтверждают, что прием гормональных контрацептивов приводит к гиперагрегации тромбоцитов и, возможно, является предрасполагающим фактором риска появления волчаночного антикоагулянта в зависимости от срока приема контрацептива, поскольку явления гиперкоагуляции для I и II триместра беременности нехарактерны.

Необходимо отметить, что гормональный метод контрацепции является оптимальным для женщин с врожденными и наследственными дефектами гемостаза, поскольку он не только обеспечивает 100% контрацептивный эффект, но и снижает геморрагические проявления основного заболевания. Стимуляция системы гемостаза на фоне пероральной контрацепции способствует в значительной степени компенсации дефицита и достижению нового гемостатического уровня. Назначение эстроген-гестогенных препаратов позволяет регулировать менструальный цикл и снизить уровень нетрудоспособности в этой группе больных. В то же время следует особо отметить, что даже при наличии наследственного дефекта гемостаза не исключена возможность тромбофилических осложнений. Риск развития тромбофилии, обусловленной циркуляцией волчаночного антикоагулянта, снижением активности АТ III, активацией внутрисосудистого свертывания, является абсолютным противопоказанием к приему гормональной контрацепции [4].

Чем дольше женщина принимает пероральный контрацептив, тем чаще возникает артериальная гипертензия (АГ), через 5 лет частота ее развития возрастает в 1,5 – 3 раза. Установлено, что эстрогенный компонент гормональной контрацептивной терапии оказывает стимулирующее действие на миокард, вызывает гипертрофию, повышение ударного и минутного объемов сердца, активирует систему ренин-ангиотензин-альдостерон [6], что наряду с увеличением минутного объема крови ведет к развитию АГ у 2,5–6,0% женщин. Установлена взаимосвязь между дозой этинилэстрадиола и выраженностью АГ [6, 19]. Имеются данные, согласно которым в развитии этого осложнения большую роль играют наследственные факторы, увеличение массы тела, возраст старше 35 лет, гестозы в анамнезе, нарушения углеводного и липидного обменов, заболевания почек и др. [6].

При использовании гормональных контрацептивов большему риску инфаркта миокарда подвержены только те женщины, которые курят и/или имеют другие факторы риска (включая АГ, сахарный диабет, дислипидемию, ожирение и др.) [16, 19]. Комбинация гестогенного и эстрогенного компонентов способствует профилактике остеопороза, но усугубляет риск ИБС [18]. Ранее не наблюдалось увеличения риска развития цереброваскулярных заболеваний (инсульта) у женщин, применявших пероральные контрацептивы, в настоящее же время можно констатировать небольшой риск [1, 22]. Наиболее высокий риск отмечается у курящих женщин старше 35 лет, он ниже у тех женщин, которые принимают препараты с низкой дозировкой этинилэстрадиола [16].

Установлено, что эстрогенный компонент вызывает нарушение толерантности к глюкозе, приводит к изменениям в углеводном обмене, характерным для сахарного диабета, у 13–14% женщин [6]. Клинические наблюдения за женщинами, принимавшими гормональные контрацептивы, показывают, что состояние углеводного обмена изменяется у них неодинаково в зависимости от состава применяемых препаратов [5]. Диабетогенное действие контрацептивных препаратов связано с воздействием гестогенов. Изменение в углеводном обмене вызывают гестогены – производные 19-нортестостерона, в то время как производные 17-оксипрогестерона к подобным изменениям не приводят [18]. Но все же женщинам, страдающим сахарным диабетом, не рекомендуется использовать гормональные контрацептивы [5].

Влияние на липидный обмен у 10–20% женщин характеризуется увеличением концентрации в плазме крови холестерина, липопротеинов низкой плотности, триглицеридов и фосфолипидов. Выраженность указанных изменений липидного обмена зависит от особенностей и дозы гормональных компонентов в контрацептиве [6, 13]. В то время как эстрогены благоприятно влияют на показатели липидного обмена, некоторые прогестогены (производные норэргестромина) оказывают андрогенный эффект, включающий в себя прогрессирование атеросклероза за счет изменений уровня в крови холестерина и липопротеинов. Однако предшественник норэргестромина норгестимат оказывает положительное или нейтральное влияние на эти показатели [15].

У 25–30% женщин, принимавших пероральные контрацептивы с высокими дозами эстрогенного и прогестогенного компонентов, развивается инфекция мочевыводящих путей [5]. При длительном применении гормональных контрацептивов могут возникнуть дискинезия и гиперкинезия, а в дальнейшем гипотония и гипокинезия чашечно-лоханочной системы и

мочеточников, что обуславливает упорную бактериурию, так как стаз мочи ведет к локальной задержке микроорганизмов. Эти нарушения являются предрасполагающими факторами в развитии или активации латентно протекающего пиелонефрита [13].

Монотерапия эстрогенами женщин в постменопаузе повышает риск гиперплазии эндометрия пропорционально длительности лечения и дозе эстрогенов. Женщинам с интактной маткой следует назначать комбинированную терапию эстроген-прогестероном (Э+П). В течение одного года постоянной терапии Э+П возможны нерегулярные кровотечения, не вызывающие беспокойства, по истечении одного года – необходимы гистероскопия и биопсия эндометрия. Предпочтительна постоянная терапия Э+П (нециклическая), так как она вызывает меньше кровотечений при отмене [23].

Терапия пери- и постменопаузальных женщин эстрогенами или комбинацией Э+П не влияет на массу тела. Недостаточно сведений для заключения о влиянии на распределение/перераспределение жировой клетчатки [18].

К 2010 г. будут завершены исследования, результаты которых позволят сделать вывод о целесообразности применения эстрогенов для улучшения когнитивной функции у женщин с естественной и хирургической менопаузой [24] и при болезни Альцгеймера [25].

Норэтистерона энантат и другие длительно действующие прогестогенные контрацептивы необходимо осторожно использовать в послеродовом периоде, особенно у женщин с депрессией в анамнезе, так как они увеличивают риск развития послеродовой депрессии. Роль прогестерона в профилактике и лечении требует изучения в рандомизированных контролируемых исследованиях. Терапия эстрогенами может иметь скромное значение на поздних стадиях тяжелой послеродовой депрессии, их роль в профилактике рецидивирующей послеродовой депрессии не выяснена. Дальнейшие исследования маловероятны по этическим соображениям [21]. В то же время роль экзогенных гормонов до конца не изучена, а опубликованные данные достаточно противоречивы, что связано с отсутствием стандартных методологических подходов. Большое количество контрацептивных препаратов, применение их в разных соотношениях и режимах, использование различных доз затрудняют решение данной проблемы. В настоящее время оцениваются отдаленные результаты применения стероидных контрацептивов, содержащих относительно высокие дозы эстрогенов и прогестинов, многие из которых сняты с производства [5].

Основными критериями выбора гормонального контрацептива являются его эффективность и безопасность [13]. Правильная оценка факторов риска, показаний и противопоказаний позволяют использовать гормональные контрацептивные средства с максимальным эффектом [10].

ЛИТЕРАТУРА

1. Безопасность оральных контрацептивов: современный взгляд на распространенные опасения. // Out look.–1993.–№ 3.–С.1–6.
2. Бороян П.Г. Клиническая фармакология для акушеров-гинекологов.–М., 1997.
3. Кваша Е., Харьковская Т. // Население и общество.–2000.–С.46–50.
4. Кирия М.В. // Акуш. и гин.–1998.–№ 3.–С.38–41.

5. Корхов В.В. Контрацептивные средства. – СПб, 2000.
6. Мануилова И.А. Современные контрацептивные средства. – М., 1993.
7. Насонов Е.Л. Антифосфолипидный синдром. – М., 2004.
8. Прилепская В.Н., Назарова Н.М., Межевитинова Е.А. и др. // РМЖ – 2004. – №1. – С.9–11.
9. Пузырькова И.А. // Акуш. и гин. – 1999. – № 2. – С. 34–37.
10. Саидова Р.А., Макария А.Д., Джангидзе М.А. // РМЖ. – 1999. – № 18. – С.878–882.
11. Серов В.Н., Пауков С.В. Оральная гормональная контрацепция. – М., 1998.
12. Современные методы профилактики абортов. Научно-практическая программа. – М., 2004.
13. Шейхтман М.М. // Тер. арх. – 1999. – № 10. – С.65–70.
14. Abortion in the developining world / Edited by A., Munday, C. Indriso. Landon and Vistar Publication, New Delhi: Zed Books, 1998.
15. Burkman R. T. Jr., Kafrissen M.E., Olson W. // Acta Obstet Gynecol Scand Supple. – 1992. – Vol.156. – P.5–8.
16. Chang C.L., Donaghy M., Poulter N. // Brit. Med. J. – 1999. – Vol.318. – P.13–18.
17. Drié J. // Gynecol. Forym. – 2000. – Vol.5. – P.16–20.
18. Drug Information for the Health Care Professional. USPDI, 2004, Micromex. Thonson healthcare. – P. 3451.
19. Dunn N., Thorogood M., Faranher B. et al. // Brit. Med. J. – 1999. – Vol.318. – P.1579–1584.
20. Heinemann L.A.J., Lewis M.A., Spitzer W.O. et al. Thromboembolic stroke in young women // Contraception. – 1998. – Vol.57. – P.29–37.
21. Lawrie T.A., Herxheimer A., Dalton K. In: The Cochrane Library, Issue 3, 2002.
22. Lidgaard O. // Brit. Med. J. – 1995. – Vol.102. – P.1579–1584.
23. Lethaby A., Farquhar C., Sarkis A. et al. In: The Cochrane Library, Issue 3, 2002.
24. Richards M., Huppert F., Hogervorst E., Yaffe K. In: The Cochrane Library, Issue 3, 2002.
25. Richards M., Huppert F., Hogervorst E., Yaffe K. In: The Cochrane Library, Issue 3, 2002.
26. Reichman M.E., Judd J.T., Longcope C. et al. // J. Nat. Canc. Inst. YR: 1993 May 5. – Vol.85. – P.722–729.
27. Schnidler A.E. // Gynecol. Endocrinol. – 1999. – Vol.13. – P.35–40.
28. Seaman H.E., Vries C.S., Farmer R.D. // Hum. Reprod. – 2003. – №18 (3). – P.522–526.
29. Tyrer L. // Gynecol. Forym. – 2000. – Vol.5. – P.7–11.
30. Van Vliet HAAM, Grimes D.A., Helmerhorst F.M., Schulz K.F. In: The Cochrane Library, Issue 3, 2002.
31. WHO annual report. – Geneva, 2004.

Поступила 31.10.05.

УДК 613.84: 616.1

КУРЕНИЕ КАК ФАКТОР РИСКА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Л. Д. Зубаирова, Д. М. Зубаиров

Кафедра патофизиологии (зав. – проф. М. М. Миннебаев), кафедра биохимии (зав. – акад. АНТ, проф. Д. М. Зубаиров) Казанского государственного медицинского университета

Курение оказывает на здоровье множество негативных влияний, тем не менее наблюдается все более широкое его распространение. Эта пагубная привычка коррелирует с возникновением и прогрессированием коронарной болезни сердца, цереброваскулярных заболеваний [1, 3], расстройств периферического кровообращения, поражения вен нижних конечностей. Большинство врачей считают курение лишь фактором риска сердечно-сосудистой патологии, а не главным этиологическим стимулом ее развития. В действительности же речь идет о длительном, хроническом воздействии на организм человека как будто незначительных концентраций опасных химических соединений.

Зажженная сигарета – это “химическая фабрика”, производящая более четырех тысяч разнообразных корпускулярных и газообразных химических веществ и их соединений [5]. В газообразной части табачного дыма содержатся такие высокотоксические химические компоненты, как цианистый водород, метан, летучие нитраты, перекись азота, анилин, толуоидин, некоторые полициклические ароматические соединения углерода, ряд окисленных соединений – альдегидов, фенолов, кислот, сложных эфиров. Составными твердой части сигаретного дыма являются никотин и табачный деготь (смола). В последнем обнаружива-

ют простые и сложные фенолы, крезолы, пирен, бензпирен. При выкуривании 20 г табака образуется около 1 г дегтя.

Дым сигареты включает два потока: основной, который вдыхает курильщик, и дополнительный (побочный) поток дыма, который выделяется с конца зажженной сигареты между затяжками и содержит наибольшие концентрации тяжелых металлов – свинца, кадмия, никеля, полония, стронция. Они попадают в организм курильщика в виде аэрозоля биологически и химически активной формы. Тяжелые металлы способны к кумуляции, в организме курильщика происходит накопление содержания свинца и кадмия. Общее количество кадмия в интиме аорты курильщика прямо пропорционально интенсивности и длительности курения. У людей, выкуривающих более десяти сигарет в день в течение десяти лет и больше, тяжелые металлы (свинец, кадмий) в повышенных концентрациях обнаруживают даже в хрусталике глаза.

Традиционная точка зрения, что наибольший вред организму курильщика наносит никотин. Одновременно существует и другое мнение, согласно которому никотин – основная причина развития табакозависимости, но как самостоятельная химическая структура он не способен привести к развитию ни онкологических, ни сердечно-сосудистых заболеваний, свя-