

УДК 618.39-06./1-092

© В. И. Линников, Н. И. Бондаренко, 2011.

ВЛИЯНИЕ ОРАЛЬНЫХ КОНТРАЦЕПТИВОВ НА СИСТЕМУ ГЕМОСТАЗА И МЕТАБОЛИЗМ ЛИПИДОВ

В. И. Линников, Н. И. Бондаренко

*Кафедра акушерства и гинекологии №2 (зав. кафедрой – проф. А. А. Зелинский),
Одесский национальный медицинский университет, г. Одесса.*

EFFECT OF ORAL CONTRACEPTIVES ON THE HEMOSTATIC SYSTEM AND LIPID METABOLISM
V. I. Linnikov, N. I. Bondarenko

SUMMARY

This work studies the influence of a new oral contraceptive Cleira containing estradiol valerate and dianogest, on the hemostasis system and lipid metabolism. Representative of randomized studies, in 30 women taking the Cleira, and in 28 women taking triphasic OC, containing 30 and 40 mcg ethinylestradiol, of hemostasis thrombophilic markers and lipid profile revealed that Cleira does not affect thrombophilicity on procoagulant and thrombotic hemostasis, enhances atherogenic coefficient and thus reduces the risk of thromboembolism, ischemic complications, compared with the OC containing ethinylestradiol.

ВПЛИВ ОРАЛЬНИХ КОНТРАЦЕПТИВІВ НА СИСТЕМУ ГЕМОСТАЗУ ТА МЕТАБОЛІЗМ ЛІПІДІВ
В. І. Лінніков, Н. І. Бондаренко

РЕЗЮМЕ

Робота присвячена вивченню впливу нового орального контрацептиву Клайра, який містить естрадіола валерат та діногест, на систему гемостазу та метаболізм ліпідів. Репрезентованими рандомізованими дослідженнями у 30 жінок, які приймали препарат Клайра, та у 28 жінок, які приймали трьохфазні оральні контрацептиви (ОК) з вмістом 30 та 40 мкг етинілестрадіолу, системи гемостазу, тромбофілічних маркерів та ліпідограмами встановлено, що прийом препарату Клайра не впливає тромбофілічно на прокоагулянтну та тромбоцитарну ланки системи гемостазу, покращує атерогенний коефіцієнт і, тим самим, знижує ризик тромбоемболічних та ішемічних ускладнень у порівнянні з ОК, які містять етинілестрадіол.

Ключевые слова: оральные контрацептивы, Клайра, тромбофилия, метаболизм липидов.

Показатели гемостаза при приеме оральных контрацептивов (ОК) изменяются (обычно в пределах нормы), при этом отмечаются как неблагоприятные эффекты, проявляющиеся в снижении концентрации антикоагулянтных и повышении концентрации прокоагулянтных белков, так и благоприятные эффекты вследствие повышения активности системы фибринолиза.

В то же время при отсутствии или снижении протективного действия эстрогенов происходят значительные атерогенные сдвиги в липидном спектре: существенно увеличивается уровень липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), снижается уровень липопротеинов высокой плотности (ЛПВП). Наиболее информативным показателем риска атеросклероза является коэффициент атерогенности, который можно выразить в виде соотношения ЛПНП/ЛПВП. У лиц старше 30 лет он составляет 3,0-3,5, тогда как при ИБС достигает 4,0-7,0. Снижение уровня ЛПВП – доказанный фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний. Основная функция ЛПВП состоит в обеспечении транспорта холестерина из стенки сосудов в печень. Эстрадиол активирует синтез рецепторов ЛПНП, что способствует их захвату

печенью и снижению их концентрации в плазме [5]. Под влиянием ОК повышается продуцирование глобулинов печени, увеличивается содержание фибриногена, витамин К-зависимых факторов свертывания крови – протромбина, факторов VII, IX, X, XI, XII, XIII. Изолированное увеличение уровня факторов означает, что имеет место потенциальная гиперкоагуляция без признаков активации внутрисосудистого свертывания крови и тромбоза.

Повышение активации коагуляции при приеме ОК отражают такие маркеры тромбофилии, как увеличение концентрации фибринопептида А – «осколка» реакции превращения фибриногена в фибрин, F1+2 и ТАТ. При этом при приеме ОК возрастает уровень неактивного ТАТ, который появляется гораздо раньше, чем развивается внутрисосудистое фибринообразование.

Об активации процессов фибринолиза свидетельствует уменьшение уровня PAI-1, повышение содержания t-РА и плазминогена. Однако этот эффект не в состоянии компенсировать их прокоагулянтный эффект, в частности, увеличение APC-R и повышение генерации тромбина. Среди изменений в системе фибринолиза следует выделить повышение концент-

рации комплексов ТАГ и ПДФ, таких как D-димер. Отмечено, что индивидуальное соотношение между ТАГ и ПДФ не изменяется при приеме ОК. По-видимому, возникают определенные механизмы балансировки, которые, однако, довольно нестабильны [2].

За большинство побочных эффектов ОК на систему гемостаза, в основном, ответственны их эстрогенные компоненты. Прогестагены I поколения, к которым относится норэтистерон, «повышают» дозу эстрогенов, так как некоторые продукты их метаболизма обладают эстрогенной активностью. Другие прогестины практически не обладают какими-либо эффектами сами по себе, а лишь модулируют эффекты в комбинации с эстрогенами, проявляя антиэстрогенную или андрогенную активность. Выраженность изменений показателей гемостаза при приеме ОК зависит от дозы эстрогенного компонента. При этом, более выраженные изменения как в прокоагулянтном, так и в антикоагулянтном звеньях гемостаза наблюдаются при применении более высоких доз эстрогенов (КЭЭ 0,625 мг по сравнению с 1,25 мг) [3]. Низкодозированные препараты (30 мкг этинилэстрадиола (ЭЭ) и 150 мкг левоноргестрела) повышают уровень факторов VII и X в меньшей степени, чем препараты с более высокими дозами эстрогенов. О более выраженной активации коагуляции при применении высоких доз эстрогенов свидетельствует повышение уровня фибринопептида А до 96% в ходе приема препаратов III поколения, содержащих 30-35 мкг ЭЭ, и меньше – при приеме ОК, содержащих 20 мкг эстрадиола.

Оральные контрацептивы III поколения способствуют развитию приобретенной APC-R. Эта наиболее характерная особенность ОК III поколения связана с качественным изменением прогестагенного компонента. Только дезогестрелсодержащие ОК ингибируют фибринолиз через повышение уровня TAFI. Таким образом, ОК III поколения наносят двойной удар по системе гемостаза: не только активируют прокоагулянтные механизмы, но и блокируют фибринолиз. Это объясняет повышение риска ВТЭ при приеме ОК III поколения по сравнению с ОК II поколения. Как правило, тромботические осложнения при приеме ОК III поколения развиваются у женщин с предшествующей тромбофилией и, в особенности, с мутацией FV Leiden, когда изначально имеет место состояние APC-R. Если же изначально имеется генетический дефект фибринолиза (например, полиморфизм гена PAI-1 или TAFI), то риск тромбоза значительно возрастает. На некоторые показатели гемостаза ОК III поколения оказывают более выраженное действие. Так, например, в большей степени повышается концентрация витамин К-зависимых факторов VII, X и протромбина, растёт концентрация фибриногена, плазминогена, в большей степени снижается уровень PS. В то же время снижена активность PAI-1, причем этот эф-

фект более выражен у дезогестрелсодержащих ОК, чем у гестоденсодержащих [1].

Таким образом, эстрогены и гестагены в составе оральных контрацептивов обладают комплексным механизмом действия на показатели гемостаза. При этом прогестагенный компонент оказывает модулирующее влияние на эффекты эстрогенов. При сравнении влияния эстрадиола (2 мг) в комбинации с дидрогестероном (10 мг) (Фемостон) или с тримегестероном (новым 19-норпрегнановым производным) на показатели гемостаза у здоровых женщин в постменопаузе в обеих группах было выявлено снижение функции антикоагулянтной системы (снижение уровня PC, PS, AT III, увеличение APC-R), увеличение продукции тромбина (увеличение содержания F1+2). Однако, тенденция к гиперкоагуляции в большей степени уравнивалась при комбинации эстрадиола с тримегестероном вследствие более выраженной активации фибринолиза [3].

Механизмы влияния половых гормонов на систему гемостаза остаются и на сегодняшний день во многом неизвестными.

Остается неясным, влияют ли половые гормоны непосредственно на экспрессию факторов свертывания крови. До настоящего момента только промотор фактора XII выявлен как функционально отвечающий на воздействие эстрогенов.

На сегодняшний день существует несколько концепций, объясняющих неблагоприятное влияние гормональных препаратов в отношении развития тромботических осложнений:

* использование с целью контрацепции ЗГТ и синтетических препаратов, значительно отличающихся по составу и свойствам от натуральных эстрогенов и, возможно, обладающих вазопротективной активностью, а также значительная зависимость от дозы и пути введения;

* изменение показателей гемостаза, активация прокоагулянтных механизмов под влиянием гормональных препаратов;

* наличие преморбидного фона (атеросклероз, курение, сахарный диабет, приобретенные и генетические аномалии системы гемостаза (АФС, генетические мутации). При этом прием гормональных препаратов может сработать в качестве триггера, активизирующего процессы воспаления и коагуляции [2].

В контексте с вышесказанным вызывает определенный интерес появившийся на рынке несколько лет ОК, продукт компании Bayer Schering Pharma, препарат Клайра (эстрадиола валерат / диеногест), который содержит натуральный 17 β -эстрадиол – эстроген (Э), идентичный натуральному, вырабатываемому в организме женщины. Э – наиболее активный из натуральных эстрогенов, вырабатываемых яичниками [4].

Цели и задачи исследования: изучить влияние ОК на основе эстрадиола валерат и диеногеста на систему гемостаза и метаболизм липидов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование системы гемостаза производили на гемостазиологическом анализаторе Херст Беринг (Германия). Агрегацию тромбоцитов определяли при помощи агрегометра по методу R. Born. В качестве стимуляторов агрегации использовали раствор аденозиндифосфата (АДФ) в концентрации 1×10^{-3} М и ристомицин. Исследования тромбофилического состояния крови включали: выявления растворенных комплексов мономеров фибрина (РКМФ), а также молекулярных маркеров тромбофилии – ТАТ (фрагментов тромбин-антитромбин), F1+2 (фрагментов протромбина), D-димера (полимеризации фибрина). Липидограмму проводили тест-системами фирмы «Сотмех».

Нами проведены два клинических исследования для установления влияния препарата Клайра на гемостазиологические и метаболические параметры. В первом исследовании женщины в возрасте 18-50 лет рандомизированы в зависимости от применения препарата Клайра (n=30) или трехфазного ОК, содержащего 30 мкг ЭЭ / 50 мкг левоноргестрела (ЛНГ) – в 1-6-й дни, 40 мкг ЭЭ / 75 мкг ЛНГ – в 7-11-й дни, 30 мкг ЭЭ / 125 мкг ЛНГ – в 12-21-й дни и плацебо в 22-28-й дни (n=28) открытым методом. Препарат назначали в течение 10 циклов, чтобы проанализировать, кроме других вопросов, изменения параметров липидного обмена, гемостазиологических параметров и уровня глобулин-связывающих белков. Первичными целевыми параметрами были изменение уровня холестерина ЛПВП и ЛПНП от начального до 7-го цикла. Вторичные целевые параметры включали изменение уровня липидных и гемостазиологических параметров, в том числе маркеры активации фрагмента протромбина F1+2 и D-димера.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При применении препарата Клайра уровень холестерина ЛПВП от начального до 7-го цикла повысился в пределах $6,8 \pm 2,4\%$, снизился ЛПНП на $6,2 \pm 14,7\%$; при применении препарата, содержащего 30/40 мкг ЭЭ и 50-75-125 мкг ЛНГ – соответственно на $2,7 \pm 13,0\%$ и $3,2 \pm 16,9\%$. Во время обоих курсов приема наблюдали незначительные изменения других параметров липидного обмена. Уровень маркеров активации фрагмента протромбина F1+2 и D-димера в целом не изменился при применении препарата Клайра и составил соответственно $0,5 \pm 33,0\%$ и $0,9 \pm 39,7\%$; при применении ОК, содержащего 30/40 мкг ЭЭ и 50-75-125 мкг ЛНГ – соответственно $103 \pm 29,5\%$ и $47,4 \pm 67,9\%$. Однако, уровень этих маркеров при применении обоих препаратов зафиксирован в пределах нормы. Изменения других параметров гемостаза были незначительными и одинаковыми в двух группах. Во втором открытом перекрестном исследовании сравнивали эффективность препарата Клайра и монофазного ОК, содержащего 30 мкг ЭЭ и 150 мкг ЛНГ, в течение 4 циклов с участием 22 женщин в возрасте 19-48 лет. При применении препарата Клайра и ОК, содержа-

щего 30 мкг ЭЭ и 150 мкг ЛНГ, выявлены одинаковые абсолютные изменения протромбина F1+2 от начального до 4-го цикла – соответственно $0,1 \pm 0,1$ и $0,2 \pm 0,9$ мкг/мл. Однако при назначении препарата Клайра значительно меньше изменился уровень D-димера, чем при применении ОК, содержащего 30 мкг ЭЭ и 150 мкг ЛНГ – соответственно $0,4 \pm 0,1$ и $0,7 \pm 0,1$ мкг/мл ($p < 0,05$). Все параметры были в пределах нормы. В целом, оба препарата влияли незначительно на маркеры тромбофилии. Абсолютное изменение резистентности к активированному белку С было менее выражено при применении Клайры по сравнению с ОК, содержащим 30 мкг ЭЭ и 150 мкг ЛНГ ($0,05 \pm 0,30$ и $0,07 \pm 0,30$). Это способствовало тому, что чувствительность к активированному белку С превышала такую в норме после применения препарата, содержащего 30 мкг ЭЭ и 150 мкг ЛНГ. Результаты исследований свидетельствовали, что препарат Клайра практически не оказывает влияния на гемостазиологические и метаболические параметры. Несмотря на то, что при применении Клайры и ОК сравнения, содержащих ЭЭ/ЛНГ, изменения были небольшими и, в основном, не превышали норму, влияние препарата Клайра на различные гемостазиологические и метаболические параметры было менее выраженным.

ВЫВОДЫ

Оральный контрацептив (препарат Клайра) практически не оказывает тромбофилического влияния на прокоагулянтное и тромбоцитарное звенья системы гемостаза, снижает уровень ЛПНП и повышает уровень ЛПВП, улучшая их соотношение по сравнению с другими оральными контрацептивами, содержащими этинилэстрадиол, тем самым снижает риск возникновения тромбоэмболических, атеросклеротических осложнений, особенно в возрастных группах женщин с вредными привычками.

ЛИТЕРАТУРА

1. Макацария А. Д. Гормональная контрацепция и тромбофилические состояния / А. Д. Макацария, Р. А. Саидова. – М.: Триада-Х, 2004. – С. 201–206.
2. Макацария А. Д. Тромбозы и тромбоэмболии в акушерско-гинекологической клинике / Макацария А. Д., Бицадзе В. О., Акиншина С. В. – М.: МИА, 2007. – 1064 с.
3. Cano A. The mechanisms of thrombotic risk induced by hormone replacement therapy / A. Cano A., W. M. van Baal // *Maturitas*. – 2001. – Oct. 31. – Vol. 40 (1). – P. 17–38.
4. Metabolic effects of a new four – phasic pral contraceptive containing estradiol valerate and dienogest / S. Parke, G. G. Nahum, W. Junge [et al.] // *Obstet. Gynecol.* – 2008. – P. 11-14.
5. Prospective Randomized Study of Effects of Unopposed Estrogen Replacement therapy on markers of coagulation and inflammation in postmenopausal women / P. Luyer, S. Khosla, W. G. Owen [et al.] // *O. Clin. endocrinol. metab.* – 2001. – Vol. 86. – P. 3629–3634.