

СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ЭСТРОГЕНИНДУЦИРОВАННЫХ ТРОМБОТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ И ХРОНИЧЕСКОЙ ВЕНОЗНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА

[Т. А. Эмедова](#), [С. В. Мишенина](#), [П. Г. Мадонов](#)

*ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава
России (г. Новосибирск)*

В работе представлен обзор основных факторов риска применения комбинированных оральных контрацептивов (КОК) и связанных с ним осложнений, обзор современных методов лечения хронической венозной недостаточности и тромботических заболеваний у женщин, принимающих КОК. Показаны перспективы применения иммобилизованных субтилизинов для лечения эстрогениндуцированных хронической венозной недостаточности и тромботических заболеваний.

Ключевые слова: комбинированные оральные контрацептивы, хроническая венозная недостаточность, тромботические осложнения, иммобилизованные субтилизины.

Эмедова Татьяна Анновна — заочный аспирант кафедры акушерства и гинекологии ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет», контактный телефон: 8 (383) 267-94-11

Мишенина Светлана Владимировна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры фармакологии, клинической фармакологии и доказательной медицины ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет», рабочий телефон: 8 (383) 236-09-02, e-mail: m-svetlana@ngs.ru

Мадонов Павел Геннадьевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой фармакологии, клинической фармакологии и доказательной медицины ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет», рабочий телефон: 8 (383) 236-09-02, e-mail: madonov@scpb.ru

Применение эстрогенсодержащих лекарственных препаратов (ЭСЛП) становится рутинной практикой как в работе врача-гинеколога, так и в обыденной жизни многих женщин. В случае применения этих препаратов с целью заместительной гормональной терапии это становится вынужденной необходимостью, а в случае применения с контрацептивной целью есть необходимость тщательного сопоставления необходимости их применения с риском возникновения осложнений [1, 2]. У женщин репродуктивного возраста подавляющее большинство случаев применения ЭСЛП, — это гормональная контрацепция. По данным официальной статистики, в настоящее время гормональные контрацептивы принимают почти 4 млн женщин [3]. Общеизвестно, что помимо контрацепции КОК способны нормализовать менструальную функцию, уменьшать симптомы предменструального напряжения и даже проявления угревой болезни. Их используют в комплексе реабилитационных мероприятий после острых воспалительных заболеваний органов малого таза, в составе постабортной реабилитации. Широкое распространение получили комбинированные оральные контрацептивы (КОК), прогестагенный компонент которых обладает антиандрогенной активностью: производные прогестерона (ципротерона ацетат, хлормадинона ацетат), 19-норстероидов (диеногест), спиронолактона (дроспиренон).

Таким образом, КОК с высокой степенью обоснованности можно считать самой массовой фармакологической технологией в гинекологической практике у женщин репродуктивного возраста. Однако применение КОК является достаточно тревожным, поскольку у ЭСЛП есть класс-специфические осложнения, обусловленные как воздействием на сосудистую стенку, так и нарушениям в системе гемостаза. Эстрогены приводят к дегенеративным изменениям венозной стенки, стимулируя гипертрофию интимы и меди, вызывают десквамацию эндотелия. Печёночный метаболизм эстрогенов стимулирует синтез фибриногена, протромбина, плазминогена, VII, IX, X и XII факторов свёртывания крови, вызывая их увеличение на 10-20 % [4]. Тромботические осложнения возникают не только после приёма эстрогенсодержащих препаратов, но и гестагенов из-за их способности вызывать вазоспазм и повреждение эндотелия. При введении гестагенов в организм антикоагуляционный потенциал крови меняется на прокоагуляционный с высвобождением ряда тканевых факторов, что ведет к развитию артериального тромбоза.

В современной гинекологии появился термин — менеджмент побочных эффектов комбинированной гормональной контрацепции [5]. Существуют международные рекомендации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) в помощь практическому врачу к использованию методов контрацепции для эффективного управления побочными эффектами комбинированных гормональных контрацептивов, снижения частоты необоснованных вмешательств и/или отмены препаратов, а также повышения удовлетворенности пациентов от выбранного ими метода контрацепции [6]. Анализ материалов Первой Всемирной конференции по контрацепции, сексуальному и репродуктивному здоровью демонстрирует озабоченность врачей-гинекологов частыми побочными эффектами гормональных контрацептивов, особенно содержащих чистые гестагены. Самое серьезное осложнение приема КОК — венозная тромбоэмболия. Имеются данные, указывающие, что степень риска неодинакова для разных препаратов, что обусловлено гестагенным компонентом КОК, а именно, что более новые прогестагены ведут к относительно увеличению риска до 1,4-2,2 раз в сравнении с левоноргестрелом.

В работе [7] проведен анализ базы данных статей PubMed, опубликованных по сентябрь

2014 года. В анализ включены первичные исследования, в которых представлены случаи возникновения тромбоза поверхностных вен (ТПВ) или варикозного расширения вен у женщин, которые принимают оральные контрацептивы (ОК) по сравнению с женщинами, не использующими ОК. Отношение шансов 43,0 (95 % доверительный интервал (ДИ) 15,5–119,3) среди женщин с ТПВ, использующих ОК, по сравнению с женщинами без ТПВ. Женщины с варикозным расширением вен имели повышенный уровень риска венозной тромбоэмболии (ВТЭ) при использовании ОК (1,85 на 1000 женщин-лет, по сравнению с женщинами без варикозного расширения вен (0,84 за 1000 женщин-лет). Это исследование также показало, что женщины с варикозным расширением вен, принимающие ОК, имели повышенный уровень ТПВ (10,63 за 1000 женщин-лет), по сравнению с теми, кто не принимал ОК, но имели варикозное расширение вен (7,59 за 1000 женщин-лет).

Совершенно удручающие сведения приведены в статье [8], где показано, что КОК придают шестикратное увеличение риска развития ВТЭ по сравнению с женщинами, не принимающими их. Женщины младше 35 лет должны принимать КОК с низким риском, т. е. прогестины второго поколения, с низкой дозой эстрогена. Применение КОК существенно не снижает риск тромботических осложнений, несмотря на уменьшение дозы эстрогенов. Даже низкодозированные КОК (содержание этинилэстрадиола 15–35 мкг) повышают риск развития венозных и артериальных тромбозов в 2 и более раза [9, 10]. Использование КОК увеличивает риск венозного тромбоза по сравнению с неиспользованием (относительный риск 3,5; 95 % доверительный интервал 2,9–4,3). Относительный риск венозного тромбоза в КОК с 30–35 мкг этинилэстрадиола и гестодена, дезогестрела, ацетат ципротерона, дроспиренона или был похожим или на 50–80 % выше, чем для КОК с левоноргестрелом. Доза, связанная с эффектом этинилэстрадиола, была получена путем исследования гестодена, дезогестрела, левоноргестрела, более высокие дозы существенно связаны с высоким риском тромбоза [11]. КОК, содержащие этинил-эстрадиол с прогестагеном третьего поколения повышают свертываемость крови, ускоряют ЛПО в крови и снижают ее антиоксидантную активность. Значительнее сдвиги при использовании диеногеста [12]. У женщин, получающих гормональные контрацептивы с антиандрогенным действием при дозе этинилэстрадиола 20 мкг, выявлено снижение фибринолиза через 1 месяц после начала приема. При дозе 35 мкг этинилэстрадиола, кроме того, повышается общая свертываемость крови и снижается антикоагулянтный потенциал. Эти изменения сохраняются в течение 6-ти циклов наблюдения [13]. Таким образом, установлена совершенно отчетливая закономерность, что приём КОК опасен не только у женщин с сопутствующей патологией, но у и здоровых.

Особенно тревожно выглядит факт приёма эстрогенных препаратов женщинами с высоким фактором риска тромботических осложнений. В современной гемостазиологии появился термин «состояние тромботической готовности», который детализует процесс патологического тромбообразования у женщин [14]. Для клинического использования разработаны специальные таблицы, позволяющие объективизировать риск появления тромботических осложнений у женщин, использующих КОК [15].

Анализируя вышеперечисленные обстоятельства, можно смело считать, что женщина, принимающая КОК, оказывается в достаточно опасной, порой даже жизнеугрожающей ситуации. Принимая во внимание приверженность гинекологов к назначению КОК, было бы совершенно уместно ожидать от них варианты лечения и профилактики эстрогениндуцированных тромботических заболеваний и хронической венозной недостаточности (ХВН). Причём, их лечение должно быть по возможности таким же

простым и комплаентным, как и применение КОК. Однако в настоящее время такой фармакологической технологии в арсенале гинекологов нет. В случае возникновения ХВН широко используются только венотонические препараты (флеботоники) и компрессионный трикотаж.

Надо отдать должное активности сосудистых хирургов, ими предложены многие способы применения этих препаратов у женщин с осложнениями приёма КОК [16, 17]. Все флеботоники обладают очень схожими фармакологическими эффектами, поскольку представляют собой биофлавоноидные фракции с венотонизирующей и антиоксидантной активностью. Флеботоники хорошо переносятся больными, удобны в применении, но у них нет значимого противовоспалительного эффекта, они не влияют на реологические свойства крови, не обладают антикоагулянтным и тромболитическим действием. Их применение не отслеживает всех патогенетических звеньев развития ХВН и тромботических осложнений. Как правило, в случае возникновения тяжёлых форм ХВН лечение становится комплексным с включением в состав терапии противовоспалительных и реологически активных препаратов, а это, в свою очередь, увеличивает вероятность дополнительных осложнений, свойственных этим группам препаратов. Когда у женщины, принимающей КОК, возникает тромботическое осложнение, лечебная тактика становится многокомпонентной с применением достаточно мощной антикоагулянтной, антиагрегационной терапии, вплоть до хирургических вмешательств. Таким образом, сложившаяся практика лечения эстрогениндуцированной ХВН и тромботических осложнений далека от совершенства, обходится дорого для женщин в прямом и переносном смысле, и тем самым, существенно уменьшает приверженность приёму КОК.

Между тем, на фармацевтическом рынке есть новый оригинальный, отечественный лекарственный препарат Тромбовазим[®], который по своим фармакологическим свойствам практически идеально подходит для лечения эстрогениндуцированных ХВН и тромботических осложнений. В качестве активного фармакологического агента в Тромбовазиме[®] используется протеолитический фермент субтилизин. Применение субтилизинов в медицине со времени их углублённого изучения выглядело очень перспективно, и по мере нарастания объёма научно-исследовательской информации о них расширялись перспективы их применения в клинической практике [18–20]. Субтилизины практически идеальные тромболитики за счёт того, что они осуществляют протеолиз только тех белков, которые утратили свою нативную структуру либо вследствие полимеризации, как фибрин, либо вследствие разрушения химического строения, как детрит клеточных белков. Более того, уникальные свойства субтилизинов исключают протеолиз факторов свёртывания крови, что делает их введение в организм безопасным с позиции риска геморрагического синдрома.

Проблема терапевтически значимой энтеральной биодоступности субтилизинов была решена посредством электронно-лучевой модификации, заключающейся в пегилировании молекулы белка с помощью потока ускоренных электронов [21–23]. Схематично данную технологию можно представить как точечное прикрепление к глобуле белка «ворсинок» полиэтиленгликоля (ПЭГа) за счёт образования карбонильной группировки на молекуле ПЭГа и аминной группировки на молекуле белка. Таким образом, возникает химическая связь — основание Шиффа, индуцированное одномоментным радикало-образованием под воздействием потока ускоренных электронов. Поскольку ПЭГ обладает высокой степенью гидрофильности, у пегилированного белка появляются принципиально новые физико-химические свойства. Одна молекула ПЭГ способна связывать 2–3 молекулы воды, при присоединении нескольких молекул ПЭГ формируется «водное облако» вокруг

пегелированной молекулы белка, тем самым увеличивая ее гидродинамический радиус. В результате существенно повышается растворимость и биодоступность модифицированной белковой молекулы. Молекулы ПЭГа защищают белок от опсонизирующих факторов и фагоцитоза, обеспечивая «невидимость» для системы мононуклеарных фагоцитов, иммуноглобулинов и факторов комплемента за счет перекрытия антигенных детерминант. По технологии электронно-лучевого пегелирования в настоящий момент производится единственный лекарственный препарат — Тромбовазим® (ЗАО «Сибирский центр фармакологии и биотехнологии», г. Новосибирск). В радиационной химии существует узаконенный термин — электронно-лучевая иммобилизация, поэтому фармакологически активный агент Тромбовазима® — это иммобилизованный субтилизин.

На этапе доклинических исследований проводились масштабные эксперименты при внутривенном и пероральном путях введения препарата. Изучение фармакологических свойств иммобилизованных субтилизинов позволило сделать вывод, что клинически значимыми являются следующие механизмы действия лекарственного препарата Тромбовазим®: тромболитический, связанный с непосредственным воздействием на фибрин и клеточную массу тромба; антитромботический, связанный с препятствием полимеризации фибрина и снижением адгезии тромбоцитов; противовоспалительный и кардиопротективный. Неспецифическая противовоспалительная активность выражается в уменьшении проявлений эндотелиальной дисфункции [24].

Регистрационные клинические исследования пероральной формы препарата Тромбовазим® проводились у больных с ХВН. Отмечен комплексный терапевтический эффект. Прежде всего, при пероральном применении происходило уменьшение размеров имеющихся тромбов, уменьшение отёка нижних конечностей и болевого синдрома. Увеличивалась скорость и объём венозного и лимфатического оттока. Тромбовазим® не влиял на нормальные показатели гемостаза, по механизму действия он хорошо совместим с флеботониками, и при их совместном использовании отмечается более выраженный терапевтический эффект. Первый опыт применения у пациенток с ХВН, сформировавшейся на фоне применения гормональной заместительной терапии и гормональных оральных контрацептивов, заключался в анализе применения препарата у 13-ти женщин в возрасте от 18 до 75 лет с клиническими проявлениями ХВН. Суточная доза препарата составила 1600 ЕД, длительность приёма — 14 дней. После проведения курса терапии с применением препарата Тромбовазим® у всех пациенток, включенных в исследование, была отмечена положительная динамика по модифицированной шкале СЕАР и повышение толерантности к физическим нагрузкам. После проведения терапии препаратом Тромбовазим® отмечалась нормализация показателей свертывающей системы крови, статистически значимое уменьшение уровня маркеров тромбинемии. По результатам исследования установлено, что Тромбовазим® является эффективным и безопасным препаратом для лечения ХВН и дисгормональных тромбофилических состояний у женщин на фоне длительного приема гормональной заместительной терапии и гормональных контрацептивов [25].

Однако, масштабных, статистически достоверных исследований в данной нозологической группе до сих пор проведено не было. Потенциальные потребители препарата Тромбовазим® — женщины детородного возраста, а это требует информации и о возможных рисках влияния иммобилизованных субтилизинов на репродуктивную систему женщины и на эмбриогенез. В этой связи необходимы исследования параметров репродуктивной токсичности препарата Тромбовазим®, которые в настоящее время не представлены, а это, в свою очередь, вызывает существенные ограничения

к применению в гинекологической практике. В современной фармакологии для полноценного изучения лекарственного препарата необходимо проведение экспериментальных исследований по репродуктивной токсичности. В данных исследованиях оценивается способность вещества оказывать токсическое воздействие на репродуктивные органы с последующим снижением половой функции и способности к размножению, а также патологическое воздействие на развитие потомства. Для этого проводятся эксперименты на различных животных, преимущественно грызунах. Результаты экспериментов по репродуктивной токсичности дают возможность, во-первых, оценить риск применения препарата и предотвратить развитие бесплодия у пациентов, во-вторых, исключить негативное влияние на плод с последующим влиянием на новорожденного ребенка. В результате, если репродуктивная токсичность вещества превышает допустимые нормы, будет изменена концепция применения препарата, внесены дополнительные сведения в инструкцию по медицинскому применению. При этом выявленные неблагоприятные параметры репродуктивной токсичности не означают отзыв лекарственного препарата из обращения. Эта ситуация инициирует дополнительные доклинические исследования по выявлению дозы, при которой сохраняется необходимый терапевтический эффект, а репродуктивная токсичность не манифестирует [26].

В заключении следует сказать, что в настоящее время проблема эффективного и безопасного лечения эстрогениндуцированных тромботических заболеваний и ХВН не решена. Следовательно, применение КОК нельзя считать безопасным для женщины не только с позиции потенциального риска возникновения осложнений, но и с позиции отсутствия высокоэффективной фармакологической технологии их лечения и профилактики. Весьма перспективно выглядит применение в этой нозологической группе лекарственных препаратов на основе иммобилизованных субтилизинов. Для разработки и внедрения эффективного и безопасного лечения эстрогениндуцированных тромботических заболеваний и ХВН с помощью иммобилизованных субтилизинов необходимо проведение исследований по репродуктивной токсичности и обобщения опыта клинического применения.

Список литературы

1. Шишкова В. Безопасность гормональных контрацептивов : риск тромбозов и метаболические нарушения / В. Шишкова // Врач. — 2013. — № 7. — С. 13-18.
2. Шишкова В. Н. Современная оральная контрацепция и риск тромбозов / В. Н. Шишкова // Здоровье женщины. — 2013. — № 10 (86). — С. 71.
3. Здравоохранение в России — 2011 г. Федеральная служба государственной статистики [Электронный ресурс]. — Режим доступа : (http://www.gks.ru/bgd/regl/b11_34/Main.ht). — Дата обращения : 24.10.2015.
4. Hugon-Rodin J. Epidemiology of hormonal contraceptives-related venous thromboembolism / J. Hugon-Rodin, A. Gompel, G. Plu-Bureau // Eur. J. Endocrinol. — 2014. — Vol. 171 (6). — P. R221—230.
5. Гребенникова Г. А. Менеджмент побочных эффектов комбинированной гормональной контрацепции (обзор международных рекомендаций) / Г. А. Гребенникова // Репродуктивная медицина. — 2014. — № 3-4 (20). — С. 107-109.
6. Радецкая Л. Е. Проблемы современной контрацепции и пути их решения / Л. Е. Радецкая // Охрана материнства и детства. — 2013. — № 2 (22). — С. 61-65.
7. Tepper N. K. Superficial venous disease and combined hormonal contraceptives : a systematic review [Электронный ресурс] / N. K. Tepper, P. A. Marchbanks, K. M. Curtis // Contraception. — 2015. — Режим доступа : (PII: S0010-7824(15)00128-6). — Дата

обращения : 10.09.2015.

8. Lidegaard Ø. Hormonal contraception, thrombosis and age / Ø. Lidegaard // *Expert Opin Drug Saf.* — 2014. — Vol. 13 (10). — P. 1353-60.
9. Hugon-Rodin J. Epidemiology of hormonal contraceptives-related venous thromboembolism / J. Hugon-Rodin, A. Gompel, G. Plu-Bureau // *Eur. J. Endocrinol.* — 2014. — Vol. 171 (6). — P. R221–230.
10. Venous thrombosis in users of non-oral hormonal contraception : follow-upstudy, Denmark 2001-2010 / O. Lidegaard [et al.] // *BMJ.* — 2012. — Vol. 344. — P. 2990-2998.
11. Different combined oral contraceptives and the risk of venous thrombosis : systematic review and network meta-analysis / B. H. Stegeman [et al.] // *BMJ.* — 2013. — Vol. 12. — P. 347.
12. Гемокоагуляция и липидпероксидация у женщин, принимавших половые стероиды с этинилэстрадиолом и прогестагенами / А. Ш. Бышевский [и др.] // *Вестн. ЮУрГУ.* — 2012. — № 28. — С. 58-62.
13. Хвощина Т. Н. Профилактика нарушений гемокоагуляции у женщин, принимающих контрацептивы с антиандрогенным эффектом : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Т. Н. Хвощина. — Тюмень, 2014.
14. Момот А. П. Эволюция представлений о тромбофилии и ее роли в проблемах репродукции человека / А. П. Момот, И. А. Тараненко, Л. П. Цывкина // *Акушерство и гинекология.* — 2013. — № 2. — С. 4-9.
15. Кирющенков П. А. Рациональная контрацепция : как свести риск к минимуму? / П. А. Кирющенков, М. А. Тамбовцева // *Гинекология.* — 2015. — № 17 (2). — С. 41-44.
16. Цуканов Ю. Т. Опыт 6-месячного применения экстракта красных листьев винограда при гормониндуцированной флебопатии / Ю. Т. Цуканов, А. Ю. Цуканов // *Ангиология и сосудистая хирургия.* — 2014. — Т. 20, № 3. — С. 102-107.
17. Медикаментозная коррекция негативных флеботропных эффектов гормонзаместительной терапии у женщин / Ю. Т. Цуканов [и др.] // *Ангиология и сосудистая хирургия.* — 2009. — Т. 15, № 3. — С. 87-91.
18. Kotb E. Activity assessment of microbial fibrinolytic enzymes / E. Kotb // *Appl. Microbiol. Biotechnol.* — 2013. — Vol. 97, N 15. — P. 6647-6665.
19. Antithrombotic effects of a newly purified fibrinolytic protease from *Urechis unicinctus* / Bi Qingqing [et al.] // *Thrombosis Research.* — 2013. — Vol. 132, N 2. — P. e135—e144.
20. Тромболитическая и фибринолитическая активность бактериальных протеаз / Ю. В. Данилова [и др.] // *Клеточная трансплантология и тканевая инженерия.* — 2012. — Т. 7, № 3. — С. 49-51.
21. Мадонов П. Г. Фармакологические свойства и клинические эффекты белково-полимерных лекарственных средств, созданных электронно-лучевым синтезом : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / П. Г. Мадонов. — Томск, 2012.
22. Электронно-лучевая модификация препаратов белковой природы для улучшения их фармакологических свойств [Электронный ресурс] / П. Г. Мадонов [и др.] // *Медицина и образование в Сибири : сетевое научное издание.* — 2013. — № 4. — Режим доступа : (http://ngmu.ru/cozo/mos/article/text_full.php?id=1115). — Дата обращения : 30.09.2015.
23. Нанотехнологии в фармакологии / А. М. Дыгай [и др.]. — М. : Изд-во РАМН, 2011.
24. О состоянии эндотелия при остром инфаркте миокарда до и после приема Тромбовазима / Е. И. Буевич [и др.] // *Тромбоз, гемостаз и реология.* — 2009. — № 3. — С. 33-37.
25. Эффективность применения препарата Тромбовазим при хронической венозной недостаточности на фоне применения гормональной заместительной терапии

и гормональных оральных контрацептивов / П. Г. Мадонов [и др.] // Сб. материалов XVII Российского национального конгресса «Человек и лекарство» : тез. докл. — М., 2010. — С. 175.

26. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств / Под ред. А. Н. Миронова, Н. Д. Бунатян [и др.]. — М. : ЗАО «Гриф и К», 2012.

MODERN OPPORTUNITIES OF TREATMENT OF ESTROGEN INDUCED THROMBOTIC DISEASES AND CHRONIC VENOUS INSUFFICIENCY AT WOMEN OF GENESIAL AGE

[T. A. Emedova](#), [S. V. Mishenina](#), [P. G. Madonov](#)

SBEI HPE «Novosibirsk State Medical University of Ministry of Health» (Novosibirsk)

In the work the review of major factors of risk of application of the combined oral contraceptives (COC) and the related complications, the review of modern methods of treatment of chronic venous insufficiency and thrombotic diseases at the women taking COC is presented. Prospects of application of the immobilized subtilisin for treatment the estrogen induced chronic venous insufficiency and thrombotic of diseases are shown.

Keywords: combined oral contraceptives, chronic venous insufficiency, thrombotic complications, immobilized subtilisin.

About authors:

Emedova Tatyana Annavna — correspondence post-graduate student of obstetrics and gynecology chair at SBEI HPE «Novosibirsk State Medical University of Ministry of Health», contact phone: 8 (383) 267-94-11

Mishenina Svetlana Vladimirovna — candidate of medical science, assistant professor of pharmacology, clinical pharmacology and evidential medicine chair at SBEI HPE «Novosibirsk State Medical University of Ministry of Health», office phone: 8 (383) 236-09-02, e-mail: m-svetlana@ngs.ru

Madonov Pavel Gennadevich — doctor of medical science, professor, head of pharmacology, clinical pharmacology and evidential medicine chair at SBEI HPE «Novosibirsk State Medical University of Ministry of Health», office phone: 8 (383) 236-09-02, e-mail: madonov@scpb.ru

List of the Literature:

1. Shishkova V. Safety of hormonal contraceptives : risk of clottages and metabolic disturbances / V. Shishkova // Doctor. — 2013. — N 7. — P. 13-18.
2. Shishkova V. N. Modern oral contraception and risk of clottages / V. N. Shishkova // Health of the woman. — 2013. — N 10 (86). — P. 71.
3. Health care in Russia — 2011. Federal State Statistics Service [electron resource]. — Access mode : (http://www.gks.ru/bgd/regl/b11_34/Main.ht). — Access date : 24.10.2015.
4. Hugon-Rodin J. Epidemiology of hormonal contraceptives-related venous thromboembolism / J. Hugon-Rodin, A. Gompel, G. Plu-Bureau // Eur. J. Endocrinol. — 2014. — Vol. 171 (6). — P. R221–230.
5. Grebennikova G. A. Guidance of side effects of the combined hormonal contraception (the

- review of the international references) / G. A. Grebennikova // *Genesial medicine*. — 2014. — N 3-4 (20). — P. 107-109.
6. Radetskaya L. E. Problems of modern contraception and method of their decision / L. E. Radetskaya // *Protection of maternity and childhood*. — 2013. — N 2 (22). — P. 61-65.
 7. Tepper N. K. Superficial venous disease and combined hormonal contraceptives : systematic review [electron resource] / N. K. Tepper, P. A. Marchbanks, K. M. Curtis // *Contraception*. — 2015. — Access mode : (PII:S0010-7824(15)00128-6). — Access date : 10.09.2015.
 8. Lidegaard Ø. Hormonal contraception, thrombosis and age / Ø. Lidegaard // *Expert Opin Drug Saf*. — 2014. — Vol. 13 (10). — P. 1353-60.
 9. Hugon-Rodin J. Epidemiology of hormonal contraceptives-related venous thromboembolism / J. Hugon-Rodin, A. Gompel, G. Plu-Bureau // *Eur. J. Endocrinol*. — 2014. — Vol. 171 (6). — P. R221-230.
 10. Venous thrombosis in users of non-oral hormonal contraception : follow-up study, Denmark 2001-2010 / O. Lidegaard [et al.] // *BMJ*. — 2012. — Vol. 344. — P. 2990-2998.
 11. Different combined oral contraceptives and the risk of venous thrombosis: systematic review and network meta-analysis / B. H. Stegeman [et al.] // *BMJ*. — 2013. — Vol. 12. — P. 347.
 12. A hemocoagulation and a lipid peroxidation at the women taking sexual steroids with etinilestradioly and progestogens / A. Sh. Byshevsky [et al.] // *Bulletin of YUrSU*. — 2012. — N 28. — P. 58-62.
 13. Khvoshchina T. N. Prophylaxis of disturbances of a hemocoagulation at the women taking contraceptives with anti-androgenic effect : theses. ... cand. of medical science / T. N. Khvoshchina. — Tyumen, 2014.
 14. Momot A. P. Evolution of ideas of a thrombophilia and its role in problems of a reproduction of the person / A. P. Momot, I. A. Taranenko, L. P. Tsyvkin // *Obstetrics and gynecology*. — 2013. — N 2. — P. 4-9.
 15. Kiryushchenkov P. A. Rational contraception : how to minimize risk? / P. A. Kiryushchenkov, M. A. Tambovtseva // *Gynecology*. — 2015. — N 17 (2). — P. 41-44.
 16. Tsukanov Y. T. Experience of 6-month use of extract of red leaves of grapes at a hormone induced phlebotomy / Y. T. Tsukanov, A. Y. Tsukanov // *Angiology and vascular surgery*. — 2014. — Vol. 20, N 3. — P. 102-107.
 17. Medicamental correction negative phlebotropic effects of hormone supportive therapy at women / Y. T. Tsukanov [et al.] // *Angiology and vascular surgery*. — 2009. — Vol. 15, N 3. — P. 87-91.
 18. Kotb E. Activity assessment of microbial fibrinolytic enzymes / E. Kotb // *Appl. Microbiol. Biotechnol*. — 2013. — Vol. 97, N 15. — P. 6647-6665.
 19. Antithrombotic effects of a newly purified fibrinolytic protease from *Urechis unicinctus* / Bi Qingqing [et al.] // *Thrombosis Research*. — 2013. — Vol. 132, N 2. — R. e135-e144.
 20. Thrombolytic and fibrinolytic activity of bacterial proteases / Y. V. Danilova [et al.] // *Cellular transplantology and fabric engineering*. — 2012. — Vol. 7, N 3. — P. 49-51.
 21. Madonov P. G. Pharmacological properties and clinical effects of the albuminous and polymeric medicines framed by electron beam synthesis : theses ... doctor of medical science / P. G. Madonov. — Tomsk, 2012.
 22. Electron beam modification of preparations of the albuminous nature for improvement of their pharmacological properties [electron resource] / P. G. Madonov [et al.] // *Medicine and education in Siberia : online scientific publication*. — 2013. — N 4. — Access mode : (http://ngmu.ru/cozo/mos/article/text_full.php?id=1115). — Access date : 30.09.2015.
 23. Nanotechnologies in pharmacology / A. M. Dygay [et al.]. — M. : Publishing house of the

Russian Academy of Medical Science, 2011.

24. About a condition of endothelium at an acute myocardial infarction before reception Thrombovasim / E. I. Buyevich [et al.] // Clottage, hemostasis and rheology. — 2009. — N 3. — P. 33-37.
25. Efficiency of application of a preparation Thrombovazim at a chronic venous failure against application of hormonal replacement therapy and hormonal oral contraceptives / P. G. Madonov [et al.] // Sb. materials XVII of the Russian national congress «Person and medicine» : theses. — M., 2010. — P. 175.
26. The guide to carrying out preclinical researches of medicines / Under the editorship of A. N. Mironov, N. D. Bunatyan [et al.]. — M. : JSC «Grif & C», 2012.