

Рациональная контрацепция: как свести риск к минимуму?

П.А.Кирющенко[✉], М.А.Тамбовцева

ФГБУ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И.Кулакова Минздрава России.
117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4

Применение комбинированных оральных контрацептивов, даже низко- и микродозированных, должно основываться на индивидуальной оценке степени риска развития тромботических осложнений. Целесообразно сочетать комбинированные оральные контрацептивы с поливитаминными комплексами, оказывающими влияние на систему гемостаза, в первую очередь сосудисто-эндотелиальный компонент (Дуовит® для женщин). Лечебное применение комбинированных оральных контрацептивов у женщин группы высокого риска по реализации тромбозов возможно одновременно с противотромботическими средствами (препаратами гепаринового ряда).

Ключевые слова: гормональная контрацепция, факторы риска, венозные тромбозы, осложнения, поливитаминные комплексы.
[✉]masba-kirmail@mail.ru

Для цитирования: Кирющенко ПА, Тамбовцева МА. Рациональная контрацепция: как свести к минимуму? Гинекология. 2015; 17 (2): 41–44.

Rational contraception: minimizing the risks

PAKiryushchenkov[✉], MATambovtseva

Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology of the Ministry of Health of the Russian Federation.
117997, Russian Federation, Moscow, ul. Akademika Oparina, d. 4

The use of COCs, even low- and microdosed should be based on an individual assessment of the risk of thrombotic complications. It is advisable to combine the COC together with multivitamin complexes that affect the hemostatic system in the first place, vascular endothelial component (Duovit® for women). The therapeutic use of COCs in women high risk of VTE may together with antithrombotic drugs (heparin and LMWH).

Key words: hormonal contraception, risk factors, venous thromboembolism, multivitamin complexes.

[✉]masba-kirmail@mail.ru

For citation: Kiryushchenkov PA, Tambovtseva MA. Rational contraception: minimizing the risks. Gynecology. 2015; 17 (2): 41–44.

Комбинированные оральные контрацептивы (КОК) – один из наиболее эффективных и часто используемых методов предохранения от нежелательной беременности. Данные препараты применяют более 100 млн женщин во всем мире [1, 2]. В России использование КОК в последние годы превышает 10% (11,0–13,4%, по данным Минздрава России, 2011) в связи с высокой контрацептивной эффективностью, доступностью, адекватным контролем менструального цикла (МЦ), безопасностью для большинства соматически здоровых женщин. Наибольшее распространение получили низкодозированные эстроген-гестагенные КОК. Кроме того, КОК являются средством регуляции МЦ, профилактики и лечения целой группы гинекологических заболеваний [3, 4].

Классификация гормональных контрацептивов

Первые КОК стали применяться еще в начале 1960-х годов, однако к 1967 г. Британский комитет по безопасности лекарственных средств зарегистрировал более 1 тыс. случаев развития тромбозов на фоне применения данных препаратов. На тот момент КОК содержали высокие дозы гормонов – 150 мкг местранола, связанного с прогестинами, такими как ацетат норэтистерон или норэтиндрон, что приводило к тромбозам, связанным с осложнениями (ТЭО) [5, 6]. За последние 50 лет КОК резко изменились. Современные препараты данной группы содержат 15–50 мкг эстрогенного компонента. Таким образом, по содержанию этинилэстрадиола (ЭЭ) КОК подразделяют на:

- высокодозированные (более 35 мкг);
- низкодозированные (30–35 мкг);
- микродозированные (20 мкг).

Кроме того, КОК бывают: монофазные – все таблетки, входящие в упаковку, имеют один и тот же состав; многофазные (двухфазные, трехфазные) – в упаковке, рассчитанной на цикл приема, содержится 2 или 3 вида таблеток разного цвета, различающихся по количеству эстрогенного и гестагенного компонентов. Ступенчатая дозировка вызывает в органах-мишенях (матка, молочные железы) циклические процессы, напоминающие таковые при нормальном МЦ. Современные гормональные контрацептивы различаются не только по составу и дозе стероидных компонентов, но и по методу их введения в организм:

- 1) пероральный;
- 2) парентеральный с помощью рилизинг-систем – влагалищный, внутриматочный, чрескожный и подкожный.

По структуре гестагенного компонента КОК подразделяют на I, II и III поколения. К I поколению принято относить препараты, содержащие норэтистерон и его производные, ко II – контрацептивы, в составе которых имеется левоноргестрел, к III – препараты с прогестагенами последнего поколения, такими как гестоден, дезогестрел, диеногест и др. Однако в настоящий момент деление по поколениям неактуально. В январе 2014 г. Европейское агентство по лекарственным средствам (European Medicines Agency) опубликовало новую классификацию в зависимости от конкретной молекулы прогестина, входящей в состав КОК.

Понятие тромбофилии

Термины «тромбофилия» и «повышенная свертываемость крови» часто используют как синонимы, в то время как на самом деле эти понятия различны. Повышенная свертываемость крови, или гиперкоагуляционный синдром, – это лабораторный феномен, посредством которого специальными методами анализа системы гемостаза распознаются активация тромбоцитов и процессы образования фибрина, подавление фибринолитических реакций, повреждение эндотелия кровеносных сосудов. Зачастую понятие «тромбофилия» подменяется понятием «факторы тромбозного риска». Все это дает основание ввести понятие «состояние тромботической готовности», предложенное А.П.Момотом [7]. Состояние тромботической готовности объединяет лабораторно выявляемую гиперкоагуляцию, высокий уровень маркеров внутрисосудистого свертывания крови, а также ряд клинических признаков предтромбоза (увеличение вязкости крови, замедление кровотока по данным дуплексного ангиосканирования венозного кровотока, тромбирование иглы при венопункции). Соответственно, реализация этой готовности при сохраняющихся факторах риска на фоне приема эстроген-гестагенных препаратов с высокой вероятностью способна проявиться сосудистой катастрофой (тромбозом). Таким образом, тромбофилия не является болезнью, но представляет собой патологическое состояние, вызванное комбинацией врожденных и/или приобретенных факто-

Таблица 1. Балльная система оценки факторов риска развития тромбозов

I. Анамнестические данные:	Баллы
• семейный тромботический анамнез	5
• развитие первого эпизода тромбоза в возрасте до 40 лет	
• нетипичная локализация тромбоза (в мезентериальных, почечных, портальных, церебральных венах)	
• ТЭО после травм и операций	
• тромбозы и рецидивирующие тромбозы во время беременности и после родов	
• рецидивирующие венозные тромбозы при лечении антикоагулянтами, терапии эстроген-гестагенными препаратами	
II. Соматические факторы:	
• возраст более 35 лет	1
• курение	
• многократные внутривенные манипуляции	2
• артериальная гипертензия	
• нефротический синдром	
• метаболический синдром	
• дегидратация	
• ожирение	3
• варикозное расширение вен ног	
• объемные оперативные вмешательства (в том числе и кесарево сечение)	
• сахарный диабет типа 1	4
• длительная иммобилизация	
• злокачественные заболевания	
• инфекционно-воспалительные состояния в активной фазе	
III. Акушерско-гинекологические осложнения:	
• несколько неудачных попыток экстракорпорального оплодотворения	1
• многоплодная беременность	2
• синдром гиперстимуляции яичников	
• гормональная контрацепция и заместительная гормональная терапия	3
• наличие в прошлом 2 и более потерь беременности ранних сроков	
• миома матки больших размеров; множественная миома матки	
• повторные оперативные вмешательства	4
• наличие в прошлом тяжелых осложнений беременности (тяжелых форм преэклампсии, внутриутробной гибели плода)	

ров риска, реализованных развитием тромбоза, объективные сведения о котором могут быть получены в настоящий момент или по данным индивидуального анамнеза.

Факторы риска, предрасполагающие к возникновению тромбозов

При оценке степени вероятности развития тромбозов при использовании гормональных контрацептивов важен учет факторов риска. Частой клинической ситуацией является сочетание нескольких факторов риска у одной пациентки. Нами с учетом имеющихся литературных данных была предложена система оценки факторов риска развития тромбозов, отраженная в табл. 1 [8–11, 26]. При наличии 5 баллов и более риск развития тромботических осложнений следует расценивать как высокий. Таким образом, группу высокого риска по анамнестическим данным составляют женщины, имеющие семейный и личный тромботический анамнез: развитие первого эпизода тромбоза в возрасте до 40 лет; нетипичная локализация тромбоза (в мезентериальных, почечных, портальных, церебральных венах); тромботические осложнения после травм и опера-

Таблица 2. Оценка степени риска осложнений беременности при тромбофилических полиморфизмах

Генетические факторы риска	Баллы
Гетерозиготный полиморфизм I/D в гене PLAT	0
Гетерозиготный полиморфизм G/A в гене фибриногена	
Гетерозиготные полиморфизмы в генах GPIIa, GP Ia и PAI-1	
Гомозиготный полиморфизм I/I в гене PLAT	1
Гомозиготный полиморфизм A/A в гене фибриногена	
Гетерозиготный полиморфизм C677-T в гене MTHFR	2
Гомозиготный полиморфизм в генах GPIIa, GP Ia и PAI-1	
Гомозиготный полиморфизм C677-T в гене MTHFR	3
Гетерозиготный полиморфизм фактора V Лейден	
Гетерозиготный полиморфизм G20210-A в гене протромбина	4
Гомозиготный полиморфизм фактора V Лейден	
Гомозиготный полиморфизм G20210-A в гене протромбина	

ций; тромбозы и рецидивирующие тромбозы во время беременности и после родов; рецидивирующие венозные тромбозы при лечении антикоагулянтами, терапии эстроген-гестагенными препаратами. Умеренная степень риска имеет место при миоме матки больших размеров и множественной миоме матки (особенно при наличии дегенеративных изменений в узлах), повторные оперативные вмешательства. Низким фактором риска развития сердечно-сосудистых осложнений являются курение, ожирение, возраст старше 35 лет. Однако при их сочетании с наличием сахарного диабета, гипертонии и другой соматической патологии вероятность развития тромбозов увеличивается в 5–10 раз. В последнее время многие исследователи уделяют особое внимание наследственным факторам, предрасполагающим к возникновению нарушений в системе гемостаза и тромботическим осложнениям. Среди них значимыми являются дефицит протеинов C и S; антитромбина III; аномалия V (мутация Лейдена) и II (мутация в гене протромбина) факторов свертывания крови. Однако следует обращать внимание на сочетание полиморфизмов в генах тромбофилии. Поэтому по результатам генетического обследования также необходимо оценить риск развития тромботических осложнений по балльной шкале, представленной в табл. 2: в группу высокого риска входят женщины с 4 баллами и выше, умеренного риска – с 2–3 баллами, на низкий риск указывает наличие 0–1 балла [9, 12]. Стоит отметить также ведущую роль наличия антифосфолипидного синдрома и циркуляции антифосфолипидных антител в структуре тромбозов, обусловленной патологией гемостаза [13]. Наиболее опасным сочетанием является ассоциация антифосфолипидного синдрома с одним или несколькими факторами риска, предрасполагающими к тромбозам. В связи с этим при высоком риске развития ТЭО КОК, как правило, не назначаются. При умеренном риске проводится дополнительное детальное обследование пациентки для решения вопроса о возможности использования того или иного средства.

Влияние эстрогенов и гестагенов на систему гемостаза

К настоящему времени достаточно подробно изучены КОК-зависимые изменения разных параметров гемостаза. Эстрогены после первичного прохождения через печень стимулируют синтез большинства прокоагулянтных факторов (фибриногена, протромбина, плазминогена, факторов VII, IX, X и XII), вызывая их незначительное увеличение на 10–20% [14]. Механизмы, предрасполагающие к ТЭО под

Таблица 3. Риск возникновения ВТЭ разных видов гормональной контрацепции

	Виды гормональной контрацепции, отношение шансов (95% ДИ)						
	Гестоден (+30 мкг ЭЭ)	Дезогестрел (+30 мкг ЭЭ)	Норгестимат (+35 мкг ЭЭ)	Дроспиренон (+35 мкг ЭЭ)	Ципротерон ацетат (+35 мкг ЭЭ)	Вагинальное противозачаточное кольцо	Трансдермальные рилизинг-системы
B. Stegeman и соавт., 2013	–	–	1,2 (0,9–1,5)	1,7 (1,4–2,2)	1,8 (1,4–2,3)	1,7 (1,3–2,3)	1,5 (1,2–1,8)
G. Plu-Bureau и соавт., 2013	1,5 (1,2–2,0)	1,8 (1,4–2,2)	1,0 (0,7–1,3)	1,6 (1,2–2,1)	1,6 (1,1–2,2)	–	–

влиянием гормональных препаратов, затрагивают не только плазменный коагуляционный, но и клеточный механизм, сосудисто-тромбоцитарное звено гемостаза. Наблюдается повышение активности тромбоцитов в виде дисбаланса между тромбоксаном А₂ и простаглицлином. В то же время снижается активность естественных антикоагулянтов, таких как антитромбин III, системы протеинов С и S. И, наконец, использование КОК повышает фибринолитическую активность крови. Происходит повышение уровня тканевого активатора плазминогена и концентрации плазминогена, при этом концентрация и активность ингибитора активатора плазминогена (РАI-1) уменьшается [15]. Позднее стало известно, что развитию ТЭО при приеме гормональной контрацепции может способствовать не только эстрогенный, но и гестагенный компонент препаратов, который является причиной спазма сосудов в месте повреждения эндотелия и нарушения целостности стенки сосуда. При этом антикоагуляционный потенциал меняется на прокоагуляционный с высвобождением ряда тканевых факторов, что ведет к развитию артериального тромбоза [16].

Однако окончательно неясно, будет ли эффект оральных контрацептивов иметь клинические последствия на параметры гемостаза, поскольку нет убедительных доказательств, что указанные изменения в системе свертывания крови приводят к ТЭО. Считается, что у здоровых женщин в возрасте до 40 лет при отсутствии наследственных и приобретенных факторов риска тромбозов клинически значимого влияния на состояние системы гемостаза при использовании современных низкодозированных и микродозированных КОК не выявлено [17].

Венозные тромбоэмболии при использовании КОК

Риск ТЭО при использовании пероральных гормональных контрацептивов изучен достаточно подробно. Однако даже низкодозированные препараты, содержащие 15–35 мкг ЭЭ, повышают риск развития венозных тромбоэмболий (ВТЭ) и артериального тромбоза по сравнению с женщинами, не применяющими гормональной контрацепции [18]. Так у небеременных женщин, не использующих пероральные контрацептивы, риск развития ВТЭ составляет от 1 до 5 случаев на 10 тыс. женщино-лет. У женщин, применяющих контрацептивы, риск ВТЭ составляет от 3 до 9 случаев на 10 тыс. женщино-лет. Наибольший риск развития осложнений наблюдается в первый год применения гормональной контрацепции [14]. Так, относительный риск (ОР) венозного тромбоза при пероральном применении левоноргестрела в сочетании с 30–40 мкг ЭЭ до 1 года составляет 4,25 (3,17–5,69), 1–4 года – 3,07 (2,28–4,13), более 4 лет – 2,71 (2,06–3,58) [5]. Было выполнено несколько метаанализов для оценки взаимосвязи ВТЭ с разными типами КОК [19–23]. В табл. 3 представлен риск возникновения ВТЭ среди пациенток, которые получают 30–35 мкг ЭЭ с разными типами прогестинов по сравнению с КОК, содержащими левоноргестрел при приеме разных видов гормональной контрацепции. Материалом послужил метаанализ V.Stegeman и соавт. [19] и данные G.Plu-Bureau и соавт. [21]. В публикации V.Stegeman и соавт. было проанализировано 26 исследований, где было доказано, что использование КОК повышает риск ВТЭ по сравнению с женщинами, не получавшими контрацептивы (ОР 3,5; 95% доверительный интервал – ДИ 2,9–4,3).

Использование парентеральных КОК с помощью рилизинг-систем также ассоциировалось с высоким риском ТЭО. Так, ОР при применении пластыря с NGMN по сравнению с женщинами, не использующими КОК, составил 7,9 (95% ДИ 3,5–17,7), с использующими пероральные контрацептивы – 2,3 (95% ДИ 1–5,2). У женщин, использующих влагалищное кольцо с ЕТОН, ОР составили соответственно 6,5 (95% ДИ 4,7–8,9) и 1,9 (95% ДИ 1,3–2,7) [5]. Полученные результаты показали относительное повышение риска венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО) при использовании эстроген-гестагенных рилизинг-систем в сравнении с пероральными комбинированными контрацептивами.

Методы профилактики ВТЭО при использовании КОК

При наличии умеренного риска ВТЭО у женщин, принимающих КОК, нужно проводить адекватную профилактику:

1. Изменение образа жизни пациентки: соблюдение диеты, отказ от курения.
2. Избегание длительной иммобилизации, оперативных вмешательств, длительных (более 4 ч) перелетов, так как это является повышенным фактором риска развития тромбоза глубоких вен, даже у людей, не имеющих прямой предрасположенности. При этом желательно использовать эластичные чулки с профилактической целью.
3. Рекомендуется применение дополнительного источника витаминов и минеральных веществ для всех женщин на протяжении всего приема КОК, особенно при нарушениях обмена фолиевой кислоты, причинами которых являются: генетические дефекты ферментов фолатного цикла (MTHFR, MTR, MTRR); дефицит фолиевой кислоты; дефицит витаминов В₆ и В₁₂. Следует учитывать, что длительное применение пероральных контрацептивов способно изменять метаболизм витамина В₆ и фолиевой кислоты за счет нарушения процессов всасывания, утилизации, депонирования и экскреции витаминов. Витамины В₆ и В₁₂ играют положительную роль в углеводном обмене и оказывают благоприятное влияние на функцию печени, способствуют поддержанию структуры и функций костей, зубов, десен. Витамин В₁ нормализует деятельность сердца, а В₂ способствует процессам регенерации тканей. В целом витамины группы В способствуют нормальному функционированию нервной системы [24]. Как показало проведенное недавно в Иране исследование, прием витаминов С и Е может защитить женщин, использующих оральные контрацептивы, от повышенной оксидантной нагрузки [25]. При приеме эстроген-гестагенных препаратов необходимо дополнительное применение и микроэлементов, которые играют важную роль в организме: входят в состав рецепторного аппарата клетки, белков-переносчиков, влияют на активность ферментов и гормонов, участвуя в их синтезе, на состоянии разных звеньев иммунитета и оказывают антиоксидантный эффект. Усвоение витаминов и минеральных комплексов из препаратов значительно выше, чем из продуктов, в которых они находятся в связанной форме. Прием поливитаминовых препаратов во время или после еды обеспечивает их эффективное взаимодействие со всеми компонентами пищи. Одним из наиболее сбалансированных препаратов является Дуовит® (KRKA, Словения) – поливитаминовый комплекс, разработанный с точным соблюдением дозировок, необходимых для восполнения потребности женщин в витаминах и минералах.
4. Стоит помнить, что в случаях использования КОК в лечебных целях (дисфункциональные маточные кровотечения и др.) у женщин группы высокого риска по ВТЭО следует дополнительно назначать низкомолекулярные гепарины на весь период использования гормональных препаратов.

Выводы

Использование КОК должно основываться на индивидуальной оценке факторов риска по развитию ТЭО. Следует признать оптимальным совместное использование КОК с поливитаминовыми препаратами (Дуовит® для женщин), оказывающими благоприятное действие на показатели системы гемостаза, в первую очередь на функцию эндотелия. При повышенном риске ТЭО использование КОК с лечебной целью возможно только в комбинации с противотромботическими средствами (низкомолекулярными гепаринами).

Сведения об авторах

Кирющенков Петр Александрович – д-р мед. наук, рук. группы клинической гемостазиологии ФГБУ НЦАГиП им. акад. В.И.Кулакова. E-mail: masha-kirmail@mail.ru

Тамбовцева Маргарита Александровна – мл. науч. сотр. группы клинической гемостазиологии ФГБУ НЦАГиП им. акад. В.И.Кулакова. E-mail: tambovtsevamr@mail.ru

Литература/References

1. Kubba A, Guillebaud J, Anderson RA, MacGregor EA. *Contraception. Lancet* 2000; 356 (9245): 1913–9.
2. Peititi DB. *Clinical practice. Combination estrogen-progestin oral contraceptives. N Engl J Med* 2003; 349 (15): 1443–50.
3. *Руководство по контрацепции. Под ред. В.Н.Приленской. М.: МЕДпресс-информ, 2006. / Rukovodstvo po kontratsepsii. Pod red. V.N.Prilepskoi. M.: MEDpress-inform, 2006. [in Russian]*
4. Carpenter SEK, Rock JA. *Paediatric and Adolescent Gynecology. Philadelphia: Lippincott WW, 2000.*
5. Lidegaard O, Nielsen LH, Skovlund CW, Lokkegaard E. *Venous thrombosis in users of non-oral hormonal contraception: follow-up study, Denmark 2001–2010. BMJ* 2012; 344: 2990–8.
6. Reid R, Leyland N, Wolfman W et al. *SOGC clinical practice guidelines: Oral contraceptives and the risk of venous thromboembolism: an update: no. 252, December 2010. Int J Gynaecol Obstet* 2011; 112 (3): 252–6.
7. Момот АП, Тараненко ИА, Цыпкина ЛП. Эволюция представлений о тромбофилии и ее роли в проблемах репродукции человека. *Акуш. и гинекол.* 2013; 2: 4–9. / Momoĭ AP, Taranenko IA, Tsyĭkina LP. *Evolutsiia predstavlenii o trombofilii i ee roli v problemakh reprodukcii cheloveka. Akush. i ginekol.* 2013; 2: 4–9. [in Russian]
8. James AH, Tapson VF, Goldhaber SZ. *Thrombosis during pregnancy and the postpartum period. Am J Obstet Gynecol* 2005; 193 (1): 216–9.
9. Folkeringa N, Brouwer JLP, Korteweg F et al. *High risk of pregnancy-related venous thromboembolism in women with multiple thrombophilic defects. Br J Haematol* 2007; 138 (1): 110–6.
10. Ray JG, Chan WS. *Deep vein thrombosis during pregnancy and the puerperium: a meta-analysis of the period of risk and the leg of presentation. Obstet Gynecol Surv* 1999; 54 (4): 265–71.
11. Sanson BJ, Simioni P, Tormene D et al. *The incidence of venous thromboembolism in asymptomatic carriers of a deficiency of antithrombin, protein C, or protein S: a prospective cohort study. Blood* 1999; 94 (11): 3702–6.
12. Зайнуллина М.С., Корнюшина Е.А., Бикмуллина Д.Р. Тромбофилия: этиологический фактор или патогенетический аспект осложненного течения беременности? *Журн. акушерства и женских болезней.* 2010; LIX (1): 18–30. / Zainulina MS, Kornushina EA, Bikmullina DR. *Trombofilia: etiologicheskiĭ aspekt oslozbnennogo techeniia beremennosti? Zhurn. akusherstva i zhenских болезней.* 2010; LIX (1): 18–30. [in Russian]
13. Sammaritano LR. *Contraception in patients with systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome. Lupus* 2014; 23 (12): 1242–5.
14. Hugon-Rodin J, Gompel A, Plu-Bureau G. *Epidemiology of hormonal contraceptives-related venous thromboembolism. Eur J Endocrinol* 2014; 171 (6): R221–30.
15. Tchaikotskiĭ SN, Rosing J. *Mechanisms of estrogen-induced venous thromboembolism. Thromb Res* 2010; 126 (1): 5–11.
16. Perrot-Appinat M, Cohen-Solal K, Milgrom E, Finet M. *Progesterone receptor expression in human saphenous veins. Circulation* 1995; 92 (10): 2975–83.
17. Veljković M, Popović J. *Venous thromboembolism and oral contraception. Med Pregl* 2010; 63 (5–6): 376–9.
18. Sidney S, Peititi DB, Soff GA et al. *Venous thromboembolic disease in users of low-estrogen combined estrogen-progestin oral contraceptives. Contraception* 2004; 70: 3–10.
19. Stegeman BH, de Bastos M, Rosendaal FR et al. *Different combined oral contraceptives and the risk of venous thrombosis: systematic review and network meta-analysis. BMJ* 2013; 347: j5298.
20. De Bastos M, Stegeman BH, Rosendaal FR et al. *Combined oral contraceptives: venous thrombosis. Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014; 3: CD010813.
21. Plu-Bureau G, Maitrot-Mantelet L, Hugon-Rodin J, Canonico M. *Hormonal contraceptives and venous thromboembolism: an epidemiological update. Best Practice & Research. Clin Endocrinol Metab* 2013; 27 (1): 25–34.
22. Martinez F, Ramirez I, Perez-Campos E et al. *Venous and pulmonary thromboembolism and combined hormonal contraceptives. Systematic review and meta-analysis. Eur J Contracept Reprod Health Care* 2012; 17 (1): 7–29.
23. Wu CQ, Grandi SM, Filion KB et al. *Drospirenone-containing oral contraceptive pills and the risk of venous and arterial thrombosis: a systematic review. BJOG: an Int J Obstet Gynaecol* 2013; 120 (7): 801–10.
24. Ших Е.В. Взаимодействие компонентов витаминно-минеральных комплексов и рациональная витаминотерапия. *Consilium Medicum.* 2004; 6 (12). / Shikh EV. *Vzaimodeistvie komponentov vitaminno-mineralnykh kompleksov i ratsional'naiia vitaminoterapiia. Consilium Medicum.* 2004; 6 (12). [in Russian]
25. Zal F, Mostafawi-Pour Z, Amini F, Heidari A. *Effect of vitamin E and C supplements on lipid peroxidation and GSH-dependent antioxidant enzyme status in the blood of women consuming oral contraceptives. Contraception* 2012; 86 (1): 62–6.
26. Кирющенков ПА, Шмаков РГ, Андамова Е.В., Тамбовцева МА. Алгоритм клинико-гемостазиологического обследования в акушерско-гинекологической практике. *Акуш. и гинекол.* 2013; 1: 101–6. / Kiriuschenkov PA, Shmakov RG, Andamova EV, Tamboutseva MA. *Algoritm kliniko-gemostaziologicheskogo obsledovaniia v akushersko-ginekologicheskoi praktike. Akush. i ginekol.* 2013; 1: 101–6. [in Russian]