И.В. КУЗНЕЦОВА¹, д.м.н., профессор, Л.В. ЕВСЮКОВА², к.м.н., В.А. КОНОВАЛОВ², к.м.н.¹ ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет)² ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Минздрава России

КОМБИНИРОВАННАЯ ОРАЛЬНАЯ КОНТРАЦЕПЦИЯ

ЕСТЬ ЛИ РЕСУРС ДЛЯ РАСШИРЕНИЯ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ?

Комбинированные оральные контрацептивы (КОК) являются высокоэффективным методом предохранения от нежеланной беременности, но, к сожалению, ресурс их противозачаточного и терапевтического потенциала используется недостаточно, и около 40% беременностей во всем мире наступают незапланированно. Причинами отсутствия должного распространения КОК являются недостаточная осведомленность о полезных свойствах контрацепции наряду с преувеличенными опасениями негативных последствий приема гормонов как среди женщин, так и среди врачей. Преодолеть эту проблему можно только с помощью предоставления адекватной информации медицинским работникам относительно накопленных данных и доведения этой информации до потенциальных пользователей. В обзоре рассматриваются риски вероятных осложнений, а также профилактические и лечебные преимущества некоторых КОК. Группа КОК представлена препаратами, свойства которых могут существенно отличаться из-за различной дозы эстрогенного компонента и качественной характеристики прогестинов. Несмотря на появление новых комбинаций, заслуживают внимания КОК, данные об эффективности и безопасности которых подтверждает длительная практика применения.

Ключевые слова: комбинированные оральные контрацептивы, осложнения КОК, лечебные эффекты КОК, профилактические эффекты КОК, прогестины, дезогестрел.

I.V. KUZNETSOVA¹, MD, Prof., L.V. EVSYUKOVA², PhD in medicine, V.A. KONOVALOV², PhD in medicine¹ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Federal State Autonomous Educational Institution for Higher Education of the Ministry of Health of Russia (Sechenov University)² I.P. Pavlov Ryazan State Medical University, Federal State Autonomous Educational Institution for Higher Education of the Ministry of Health of Russia

COMBINED ORAL CONTRACEPTION: IS THERE A RESOURCE FOR INCREASED USE?

Combined oral contraceptives (COCs) are a highly effective method for preventing unintended pregnancy, but unfortunately, the resource of their contraceptive and therapeutic potential is not used enough, and global unintended pregnancies account for about 40%. The reasons for the lack of proper distribution of COCs are insufficient awareness of the beneficial properties of contraception, along with exaggerated fears of the adverse effects of hormone intake both among women and among doctors. This problem can only be overcome by providing adequate information to health professionals regarding the accumulated data and bringing this information to potential users. The review examines the risks of possible complications, as well as the preventive and therapeutic benefits of some COCs. The COC group is represented by preparations, which properties may differ significantly due to the different dose of the estrogen component and the qualitative characteristics of the progestins. Despite the launch of new combination drugs, COCs deserve high attention. Their efficacy and safety is confirmed by the long practical administration.

Keywords: combined oral contraceptives, complications of COC, therapeutic effects of COCs, preventive effects of COCs, progestins, desogestrelum.

Приблизительно 100 млн женщин ежедневно используют комбинированные оральные контрацептивы (КОК), чтобы предотвратить нежеланную беременность или воспользоваться лечебными свойствами гормонов [1], около 80% сексуально активных женщин планеты хотя бы раз в жизни принимали КОК [2]. Преимущества КОК хорошо известны и лежат далеко за пределами планирования семьи. Впечатляет хотя бы тот факт, что смертность от всех причин среди пользователей КОК оказалась на 12% меньше по сравнению с женщинами, никогда не принимавшими контрацептивы [3]. Улучшение качества жизни, психологический комфорт, принципиально иной уровень личной свободы дополняют палитру полезных характеристик лекарственных средств, уже более 50 лет применяемых женщинами во всем мире.

Польза КОК заключается прежде всего в возможности предотвращения нежеланной беременности и сохране-

ния тем самым здоровья женщин и их будущих детей. Половина незапланированных беременностей завершается искусственными абортами, физический и моральный вред которых трудно переоценить. Но и те нежданные беременности, которые заканчиваются родами (38% по данным 2014 г.), несут в себе риски негативных экономических, психологических и социальных последствий [4–7].

Удивительно, что осознание бремени нежеланных беременностей на личном, семейном и социальном уровнях практически не способствует снижению доли незапланированных зачатий. Согласно опубликованным в 2014 г. результатам исследования Института Гуттмахера (Guttmacher Institute), из 213 млн беременностей, наступивших в 2012 г., 40% были нежеланными, причем существенного изменения доли незапланированных зачатий не наблюдалось ни в зависимости от региона, ни с течением

нием времени за пятилетний период наблюдения [4]. Именно этот показатель, а не распространенность или частота применения противозачаточных методов отражает недостаточное использование потенциала контрацептивных средств.

Причин, мешающих достичь адекватного уровня применения КОК в популяции, немало: недостаточная информированность женщин и, к сожалению, врачей, опасения вредного воздействия КОК, иногда сильно преувеличенные, побочные эффекты, которые служат отказом от использования препаратов. И если бы «страшные гормоны» заменялись другими надежными средствами предохранения от беременности, например внутриматочной Cu-содержащей спиралью, кстати, тоже не лишенной риска осложнений, или менее надежными, но, безусловно, имеющими свои преимущества барьерными средствами... Нет, женщины предпочитают применять сомнительный метод прерванного полового акта, индекс Перля которого даже при идеальном использовании составляет 4, а в реальной жизни достигает 22 [8]. Между тем КОК, согласно медицинским критериям приемлемости методов контрацепции, являются одной из самых эффективных противозачаточных технологий, уступая с индексом Перля 0,3 при идеальном и 8 при типичном использовании только методам долговременной гормональной контрацепции, внутриматочной контрацепции и стерилизации [9].

Применение гормональных препаратов, бесспорно, связано с рядом побочных эффектов и нежелательных явлений, но в абсолютных числах даже серьезные осложнения отнюдь не выглядят устрашающими. Эпидемиологические исследования, в т. ч. крупное исследование,

проведенное в Дании с 1995 по 2009 г., показали, что из 10 000 женщин, принимающих КОК в течение года, только двое получают осложнения в виде артериального тромбоза (инфаркт миокарда или инсульт) и троим грозит венозный тромбоз (тромбоэмболия легочной артерии или тромбоз глубоких вен) [10, 11]. Разумеется, каждый индивидуальный случай тромбоэмболического осложнения у молодой женщины – это трагедия, и даже незначительное повышение риска сердечно-сосудистых заболеваний требует к себе внимания. Но ни артериальные, ни венозные тромбоэмболии не возникают исключительно по причине приема гормонального средства: КОК только реализуют существующую тромбофилическую предрасположенность. Свести к минимуму риски применения КОК в отношении тромбозов, а также других неблагоприятных последствий возможно при тщательном консультировании женщин и отказе от назначения данной группы препаратов при установлении III или IV категории приемлемости (табл.).

Приверженность к контрацептивному методу и продолжительность его применения принципиально важны с позиции предохранения от нежеланной беременности. Но реальная жизнь преподносит факты, которые далеки от наших ожиданий: 29–58% женщин меняют контрацептивные средства каждые три месяца, 7–20% сексуально активных женщин прекращают использование контрацепции, полагая, что уже не смогут забеременеть (в силу возраста, или нерегулярности половой жизни, или нарушений менструального цикла), 9–34% отказываются от применения метода по причине неудовлетворенности его использованием или возникновения побочных

Таблица. Противопоказания к использованию комбинированной гормональной контрацепции

Категория приемлемости III	Категория приемлемости IV
<ul style="list-style-type: none"> • Кормление грудью более 6 недель, но менее 6 месяцев после родов • Возраст 35 и более лет, курение менее 15 сигарет в день • Множественные факторы риска кардиоваскулярных заболеваний • Артериальная гипертензия в анамнезе • Адекватно контролируемая гипертензия • Артериальное давление: систолическое 140–159 мм рт. ст. или диастолическое 90–99 мм рт. ст. • Продолжение приема при мигрени без ауры (возраст менее 35 лет) • Начало приема при мигрени без ауры (возраст 35 лет и более) • Рак молочной железы в анамнезе с длительностью периода без признаков заболевания более 5 лет • Диабет, осложненный нефропатией/ретинопатией/нейропатией/ангиопатией • Заболевания желчного пузыря: текущие, на фоне медикаментозной терапии • КОК-зависимый холестаз в анамнезе • Продолжение приема во время острого или обострения хронического гепатита • Специфическая антиретровирусная терапия • Терапия некоторыми антиконвульсантами (фенитоин, карбамазепин, барбитураты, примидон, топирамат, окскарбазепин) • Терапия рифампицином и рифабутином 	<ul style="list-style-type: none"> • Кормление грудью менее 6 недель после родов • Возраст 35 и более лет, курение 15 и более сигарет в день • Артериальное давление: систолическое – 160 и более мм рт. ст., диастолическое – 100 и более мм рт. ст. • Сосудистые заболевания • Тромбоз глубоких вен или тромбоэмболия легочной артерии: анамnestические данные, текущее состояние, прием антикоагулянтов • Большие хирургические вмешательства с пролонгированной иммобилизацией • Установленные тромбогенные мутации • Текущая ишемическая болезнь сердца • Инсульт • Осложненные пороки сердца • Системная красная волчанка с антифосфолипидными антителами • Продолжение приема при мигрени без ауры (возраст 35 лет и более) • Мигрень без ауры • Текущий рак молочной железы • Диабет, осложненный нефропатией/ретинопатией/нейропатией/ангиопатией, при продолжительности течения более 20 лет • Инициация приема во время острого или обострения хронического гепатита • Тяжелый (декомпенсированный) цирроз печени • Гепатоцеллюлярная аденома/злокачественная опухоль печени

эффектов [12, 13]. В России частота отказов от КОК особенно высока и достигает максимума (68%) среди молодой популяции [14], в наибольшей степени нуждающейся в эффективном предохранении от беременности. В результате методом пользуются лишь 14% женщин репродуктивного возраста [15], что значительно уступает не только странам Западной Европы, но и нашим ближайшим соседям – Украине и Беларуси.

Причинами отказа от приема КОК обычно становятся побочные эффекты (нарушения настроения, снижение либидо, прибавка в весе, межменструальные кровяные выделения) или страх их возникновения [16]. И если серьезные нежелательные явления, возникающие в результате использования КОК, зависят в большей степени от дозы эстрогенного компонента, то большинство побочных реакций, приводящих к решению об отказе от метода, обусловлены прогестинами [17]. Однако дополнительные позитивные эффекты (контроль менструального цикла, снижение менструальной кровопотери, устранение дисменореи, лечение андрогензависимых дермопатий, проявлений предменструального синдрома и др.), которыми можно мотивировать женщин на продолжительное применение КОК, также зависят от дозы эстрогена и характеристик прогестина. Поэтому адекватный выбор гормональной контрацепции зависит не только от умения врача тщательно собрать анамнестические данные и оценить текущий статус пациентки, но и от его осведомленности о составе конкретных препаратов, выполненных с ними исследованиях и их «истории жизни» в клинической практике [18].

Как группа препаратов КОК имеют ряд превентивных и лечебных свойств, которые до сих пор недостаточно оценены. Гормональные противозачаточные средства обеспечивают профилактические эффекты, включая такие социально значимые результаты, как редукция риска рака эндометрия, яичников, колоректального рака и снижение смертности от всех причин [19–21].

Причинами отказа от приема КОК обычно становятся побочные эффекты (нарушения настроения, снижение либидо, прибавка в весе, межменструальные кровяные выделения) или страх их возникновения

Использование КОК обладает мощным ресурсом по предотвращению рака яичников, в т. ч. у женщин с генетической предрасположенностью [22]. Рак яичника диагностируется на поздних стадиях, что связано с неблагоприятным прогнозом, следовательно, профилактика заболевания приобретает особую значимость. Исходя из теории «непрерывной овуляции» развитие рака яичников можно предупредить с помощью подавления активности яичников и снижения уровня эстрогенной стимуляции в репродуктивном возрасте, то есть с помощью применения КОК [23]. Эта гипотеза была полностью подтверждена исследованиями: редукция риска находится в прямой зависимости от длительности использования КОК и

сохраняется более 30 лет после прекращения приема контрацептивов. Проведенный в 2008 г. метаанализ 45 исследований «случай – контроль» и когортных исследований показал снижение частоты рака яичника в пятилетний период на 29, 19 и 15% у женщин, прекративших прием КОК менее 10, 10–19, 20–29 лет назад [24]. Метаанализ 2013 г., объединивший наблюдательные исследования, опубликованные между 2000–2012 гг., выявил относительный риск (ОР) рака яичников, равный 0,73 (95% доверительный интервал, ДИ 0,66–0,81), у женщин, когда-либо принимавших КОК, по сравнению с женщинами, никогда их не использовавшими [25]. У пациенток, использовавших контрацептивы менее года, ОР равнялся 0,91 (95% ДИ 0,78–1,07), но уже после года применения риск снижался достоверно, составив при длительности приема 1–5 лет 0,77 (95% ДИ 0,66–0,89), 5–10 лет – 0,65 (95% ДИ 0,55–0,77), более 10 лет – 0,43 (95% ДИ 0,37–0,51). После прекращения контрацепции ОР сохранялся на уровне 0,41 (95% ДИ 0,34–0,50) до 10 лет, 0,65 (95% ДИ 0,56–0,74) – 10–20 лет, и только после 20 лет достоверность редукции ОР исчезала: 0,92 (95% ДИ 0,76–1,12) через 20–30 лет, 0,79 (95% ДИ 0,58–1,12) через 30 и более лет.

Аналогичные свидетельства снижения риска характеризуют развитие рака эндометрия у женщин, принимающих КОК [20]. Прием КОК редуцирует риск рака эндометрия в прямой зависимости от продолжительности применения, и это снижение сохраняется более 20 лет после окончания использования контрацепции. Метаанализ наблюдательных исследований сообщил об ОР, равном 0,57 (95% ДИ 0,43–0,77), и снижении абсолютного риска приблизительно на 1,77% у женщин, использовавших КОК, по сравнению с женщинами, никогда не применявшими данный метод контрацепции. При этом, в отличие от рака яичников, степень снижения риска рака эндометрия зависит от типа прогестина, входящего в состав препаратов: ОР составляет 0,39 (95% ДИ 0,25–0,60) и 0,2 (95% ДИ 0,1–0,43) для препаратов, содержащих прогестины с более низкой и более высокой прогестагенной активностью соответственно.

Гормональная контрацепция динамично развивается на протяжении последних 50 лет и предоставила за это время множество лекарственных средств, главным действующим компонентом которых являются прогестины – производные прогестерона, нортестостерона и спиролактона [26]. Производные нортестостерона, из которых до настоящего времени широко используются прогестин II поколения левоноргестрел и появившиеся в 80-е гг. прогестины III поколения дезогестрел и гестоден, имеют высокую прогестагенную активность и оптимально контролируют менструальный цикл и эндометрий. Дезогестрел и гестоден структурно близки к левоноргестрелу, но не обладают свойством последнего активировать рецепторы андрогенов, что позволяет нивелировать побочные вероятные эффекты производных нортестостерона, зависящие от вытеснения из соединения с глобулином, связывающим половые гормоны (ГСПГ), эндогенного тестостерона.

Выбор прогестинов с высокой прогестагенной активностью оптимален также в случаях необходимости контроля менструального цикла, под которым подразумевается достижение регулярных кровотечений отмены без межменструального кровомазания. Это актуально для женщин, страдающих от аномальных маточных кровотечений (АМК), по сей день остающихся одной из самых частых причин обращения за медицинской помощью [27].

Рак яичника диагностируется на поздних стадиях, что связано с неблагоприятным прогнозом, следовательно, профилактика заболевания приобретает особую значимость

Клинические исследования, систематизированные в двух Кохрановских обзорах, показали, что использование этинилэстрадиол-содержащих КОК пациентками с АМК позволяет снизить кровопотерю на 35–69% в зависимости от дозы эстрогена и типа прогестина, причем препараты, содержащие прогестин с сильной активностью в отношении эндометрия, предпочтительны [28]. Препараты, содержащие аналог натурального эстрадиола, более эффективны в контроле менструальной кровопотери, чем КОК с этинилэстрадиолом, и комбинация диеногеста с эстрадиола валератом в динамическом режиме дозирования имеет зарегистрированное показание к терапии обильных (тяжелых) менструальных кровотечений. Однако это показание относится только к кластеру обильных *регулярных* менструаций. В отношении остановки (гормональный гемостаз) острого АМК и контроля *нерегулярных* менструальных кровотечений (контроль менструального цикла) монофазные КОК, имеющие в своем составе сильный прогестаген и этинилэстрадиол, обладают преимуществами [29]. При учете этих внутригрупповых нюансов Международная федерация акушеров-гинекологов (FIGO) и Национальные общества акушеров-гинекологов признают всю лекарственную группу КОК одним из терапевтических средств при АМК, не связанных с органическими причинами, у женщин до наступления менопаузы [30–33].

Помня о необходимости дифференцировать причины АМК по категориям PALM-COEIN [32], важно понимать, что структурная патология матки или экстрагенитальные заболевания далеко не всегда являются препятствием к назначению КОК. Диагностированная врожденная коагулопатия считается независимым показанием к применению КОК даже при отсутствии сексуальной активности, поскольку повышение свертываемости крови при их приеме положительно влияет на течение основного заболевания. Рекомендация КОК сексуально активным женщинам после удаления полипа эндометрия вполне обоснованна и приемлема, так же как и после миомэктомии. Применение КОК существенно снижает риск рецидива простой гиперплазии эндометрия [34]. Во всех перечисленных ситуациях наиболее приемлемыми вариантами прогестинов в составе КОК остаются производные нортестостерона.

Вопрос о выборе дозы этинилэстрадиола лежит в плоскости переносимости препаратов и, соответственно, приверженности к их применению. Низкодозированные и микродозированные КОК не различаются по противозачаточному и терапевтическим эффектам, но могут иметь отличия в характеристиках побочных реакций. В свою очередь, спектр побочных реакций различается у молодых (до 24 лет) и взрослых женщин.

Благодаря наличию этинильного радикала этинилэстрадиол защищен от первичного метаболизма в печени, что определяет его активное влияние на синтез печеночных белков. В результате этого повышается свертываемость крови и увеличивается активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). Часть так называемых печеночных эффектов КОК имеет отчетливую зависимость от дозы этинилэстрадиола. Например, в противоположность КОК, содержащим более высокие дозы эстрогена, микродозированный КОК с дезогестрелом (КОК-ДЗГ), примером которого служит МОДЭЛЛЬ ОВУЛЕ, не влиял на уровни антитромбина III и оказывал минимальный эффект на фибриноген, фибринолитическую активность и продукты деградации фибрина. Другие факторы свертывания крови (плазминоген, активность t-PA, активность PAI и HRG) демонстрировали сохранение динамического равновесия между образованием и деградацией фибрина.

В то же время влияние микродозированного КОК-ДЗГ на секрецию ГСПГ выражалось в двукратном повышении уровня белка, что существенно не отличалось от роста концентрации белка во время приема низкодозированного КОК-ДЗГ. Другие связывающие протеины, например кортизол-связывающий протеин и церулоплазмин, также реагировали на прием эстрогенов: их повышение было обнаружено при использовании КОК-ДЗГ. В отношении других важных показателей метаболизма микродозированный КОК-ДЗГ (МОДЭЛЛЬ ОВУЛЕ) демонстрировал хороший профиль, не оказывая влияния на уровни глюкозы и инсулина, в отличие от чисто прогестагенной инъекционной контрацепции [35].

Для здоровых женщин особенности действия этинилэстрадиола не имеют клинического значения, но при наличии предрасположенности к тем или иным нарушениям возможно появление побочных реакций и даже осложнений, различающихся по частоте у женщин, применяющих КОК с 20 или 30 мкг эстрогенного компонента [36].

Одним из самых сложных аспектов консультирования молодых женщин является оценка тромбофилической предрасположенности, т. к. их личный анамнез еще не накопил достаточного количества событий, способных спровоцировать реализацию заложенного в генотипе риска. Следовательно, из соображений безопасности доза этинилэстрадиола в контрацептивных препаратах у подростков и молодежи должна быть снижена до минимально эффективной. Другим основанием для назначения микродозированных препаратов юным и молодым пользователям является уменьшение вероятности побочных реакций, которые часто становятся причиной отказа от контрацепции у данной категории пациенток.

Среди наиболее частых причин прекращения приема оральных контрацептивов женщины называют плохой контроль менструального цикла (межменструальные выделения, нерегулярные менструации), изменения настроения, тошноту, увеличение массы тела, нагрубание и болезненность молочных желез, головные боли, повышение артериального давления и задержку жидкости – часть из них зависит от эстрогенов. Микродоза этинилэстрадиола позволяет уменьшить вероятность развития таких побочных эффектов, как тошнота, масталгия, головная боль, артериальная гипертензия, отеки. Прибавка веса также может быть обусловлена задержкой жидкости и эстроген-зависимым увеличением уровня триглицеридов, поступающих в жировые депо. Потенциально применение микродозированных препаратов в меньшей степени ассоциировано с набором веса, чем прием низкодозированных КОК. Хотя серьезных оснований бояться увеличения массы тела нет, ее прибавка остается одним из главных страхов женщин, и во время консультирования предложение минимальных доз гормонов может убедить пациентку начать использование контрацепции [37].

Вопрос о выборе дозы этинилэстрадиола лежит в плоскости переносимости препаратов и, соответственно, приверженности к их применению. Низкодозированные и микродозированные КОК не различаются по противозачаточному и терапевтическим эффектам, но могут иметь отличия в характеристиках побочных реакций

Однако снижение дозы эстрогенного компонента приводит к усилению прогестагенных влияний на эндометрий и ухудшает контроль менструального цикла, а также связано с возможным появлением межменструальных кровотечений, что в свою очередь снижает приверженность к контрацепции и может стать причиной отказа от приема КОК. В контексте перечисленных особенностей дозы этинилэстрадиола осуществляется выбор КОК для молодых и взрослых женщин.

Физиологическая особенность подросткового периода состоит в высокой чувствительности половых органов к эндогенным гормонам и их синтетическим аналогам [38]. Вследствие этого для контроля эндометрия девушкам и молодым женщинам (в возрасте до 24 лет) обычно достаточно микродозы этинилэстрадиола. Вместе с тем подростки хуже переносят побочные эффекты КОК, обусловленные эстрогенным компонентом. Исходя из двух указанных обстоятельств, ВОЗ рекомендует микродозированные КОК, содержащие этинилэстрадиол 20 мкг/сут и менее, для предохранения от беременности у подростков и молодых женщин.

Женщины, перешагнувшие 35-летний рубеж жизни, составляют старшую возрастную группу пользователей контрацепции. Способность к зачатию сохраняется вплоть до менопаузы, и олигоменорея отнюдь не служит доказательством ановуляторных циклов. Вероятность наступле-

ния беременности в старшей фертильной группе хоть и снижается с возрастом, но остается достаточно высокой, чтобы задумываться о надежной контрацепции [39]. Уровень фертильности у возрастной категории женщин 35–44 лет косвенно отражает число аборт: по данным Росстата, за 2014 г. это количество составило почти 217 тыс., т.е. четвертую (!) часть прерываний беременности на территории России за один год.

Женщинам старше 35 лет при первичном назначении КОК рекомендуются препараты, содержащие микродозу этинилэстрадиола. Этот подход базируется прежде всего на представлениях о возрастном увеличении риска эстроген-зависимых осложнений. Но сам по себе возрастной фактор не может служить основанием для отказа от назначения КОК, поскольку комбинированная гормональная контрацепция сохраняет преимущества перед другими противозачаточными методами и в старшей возрастной группе.

Присутствие эстрогенного компонента позволяет применять КОК у женщин в периоде менопаузального перехода. В экспериментальной модели приливов жара этинилэстрадиол в дозе 0,1 мг/кг/сут предотвращал налосон-индуцированный подъем температуры с достоверной разницей по сравнению с контролем [40]. Наряду с этим, клиническая практика подтверждает способность КОК снижать выраженность и частоту климактерических симптомов. Эффекты этинилэстрадиола на костную ткань в экспериментальных исследованиях демонстрируют сохранение минеральной плотности кости (МПК) [41]. В клинических испытаниях были получены данные, подтверждающие повышение МПК [42], снижение интенсивности костного ремоделирования и улучшение физического мышечного статуса при использовании КОК женщинами в перименопаузе [43]. Но не стоит забывать, что основным компонентом КОК является прогестин, а единственным показанием к применению – контрацепция. Поэтому подменять менопаузальную гормональную терапию контрацепцией неправомерно. Женщины старшей фертильной группы могут принимать КОК вплоть до возраста естественной менопаузы. Более 90% женщин завершают менструальную функцию к 55 годам, поэтому в качестве возрастной границы использования гормональной контрацепции принят возраст 55 лет [44].

Таким образом, в переходных периодах жизни, то есть у подростков, молодых женщин и женщин старшего фертильного возраста, одним из наиболее приемлемых вариантов выбора КОК являются микродозированные препараты. Учитывая высокую частоту нарушений менструального цикла в пубертате и перименопаузе, можно рекомендовать данным категориям пациенток прием комбинации этинилэстрадиола и дезогестрела как хорошо проверенному многими годами использования средству гормональной контрацепции. Различные варианты КОК назначаются сексуально активным женщинам с нарушениями здоровья с целью лечения дисменореи, предменструальных симптомов, улучшения состояния кожи и др. [45]. При отсутствии дополнительных потребностей при наличии единственной цели предохранения от беремен-

ности микродозированный КОК-ДЗГ (МОДЭЛЛЬ ОВУЛЕ) может быть назначен как средство первой линии выбора контрацепции.

Выбор средства для гормональной контрацепции должен быть максимально индивидуализирован – нужно принимать во внимание исходный статус здоровья женщины и ее предпочтения [46]. Линейка препаратов

МОДЭЛЛЬ позволяет женщине и ее лечащему врачу определить наиболее подходящее средство, которое обеспечит приемлемость метода и надежную гарантию от незапланированной беременности.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.

ЛИТЕРАТУРА

- Alkema L, Kantorova V, Menozzi C, Biddlecom A. National, regional and global rates and trends in contraceptive prevalence and unmet need for family planning between 1990 and 2015: a systematic and comprehensive analysis. *Lancet*, 2013, 381(9878): 1642–1652.
- Daniels K, Daugherty J, Jones J. Current contraceptive status among women aged 15–44: United States, 2011–2013. NCHS Data Brief 2014, 173: 1–8.
- Hannafoord PC, Iversen L, Macfarlane TV, et al. Mortality among contraceptive pill users: cohort evidence from Royal College of General Practitioners' Oral Contraception Study. *BMJ*, 2010, 340: 927.
- Sedgh G, Singh S, Hussain R. Intended and unintended pregnancies worldwide in 2012 and recent trends. *Stud Fam Plann*, 2014, 45(3): 301–314.
- Bank J, Yun SC, Kim YM, Khang YH. Impact of unintended pregnancy on maternal mental health: a causal analysis using follow up data of the Panel Study on Korean Children (PSKC). *BMC Pregnancy Childbirth*, 2015, 15: 85.
- Tsui Amy O, McDonald-Mosley R, Burke AE. Family planning and the burden on unintended pregnancies. *Epidemiol Rev*, 2010, 32(1): 152–174.
- De La Rocherbrochard E, Joshi H. Children born after unplanned pregnancies and cognitive development at 3 years: social differentials in the United Kingdom Millenium Cohort. *Am J Epidemiol*, 2013, 178(6): 910–920.
- Kadir R, James AH. Reproductive health in women with bleeding disorders. Canada: World Federation of Hemophilia, 2009, 15 p.
- Национальные медицинские критерии приемлемости методов контрацепции. М., 2012, 16 с. /National medical eligibility criteria for contraceptive methods. M., 2012, 16 p
- Lidegaard O, Lokkegaard E, Svendsen AL, Agger C. Hormonal contraception and risk of venous thromboembolism: national follow-up study. *BMJ*, 2009, 339: b2890.
- Previtali E, Bucciarelli P, Passamonti SM, Martinelli I. Risk factors for venous and arterial thrombosis. *Blood Transfus*, 2011, 9: 120–138.
- Curtis S, Evans E, Sambisa W. Contraceptive discontinuation and unintended pregnancy: an imperfect relationship. *Int Perspect Sex Reprod Health*, 2011, 37(2): 58–66.
- Trussell J. Contraceptive failure in the United States. *Contraception*, 2011, 83(5): 397–404.
- Дикке Г.Б., Ерофеева Л.В. Контрацепция в современной России: применение и информированность (популяционное исследование). *Акушерство и гинекология*, 2016, 2: 105–110. Dicke GB, Erofeeva LV. Contraception in modern Russia: application and awareness (population research). *Akusherstvo i Ginekologiya*, 2016, 2: 105–110.
- Денисов Б.П. Применение контрацепции в России (по материалам выборочного обследования). *Докладная медицина и клиническая эпидемиология*, 2009, 1: 34–39. /Denisov BP. The use of contraception in Russia (based on a sample survey). *Dokladnaya Meditsina i Klinicheskaya Epidemiologiya*, 2009, 1: 34–39.
- Lindh I, Blohm F, Andersson-Ellström E, et al. Contraceptive use and pregnancy outcome in three generations of Swedish female teenagers from the same urban population. *Contraception*, 2009, 80: 163–169.
- Lawrie TA, Helmerhorst FM, Maitra NK, et al. Types of progestogens in combined oral contraception: effectiveness and side-effects. *Cochrane Database Syst Rev*, 2011, 11: CD004861.
- Dinger JC, Bardenheuer K, Assmann A. International Active Surveillance Study of Women Taking Oral Contraceptives (INAS-OC Study). *BMC Med Res Methodol*, 2009, 9: 77.
- Veljković M, Veljković S. The risk of breast, cervical, endometrial and ovarian cancer in oral contraceptive users. *Med Pregl*, 2010, 63(9–10): 657–661.
- Dossus L, Allen N, Kaaks R, et al. Reproductive risk factors and endometrial cancer: the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Int J Cancer*, 2010, 127(2): 442–451.
- Vessey M, Yeates D, Flynn S. Factors affecting mortality in a large cohort study with special reference to oral contraceptive use. *Contraception*, 2010, 82(3): 221–229.
- Moorman PG, Havrilesky LJ, Gierisch JM, et al. Oral contraceptives and risk of ovarian cancer and breast cancer among high-risk women: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Oncol*, 2013, 31: 4188–4198.
- Havrilesky LJ, Gierisch JM, Moorman PG, et al. Oral contraceptive use for the primary prevention of ovarian cancer. *Evid Rep Technol Assess (Full Rep)*, 2013, 212: 514.
- Beral V, Doll R, Hermon C, Peto R, Reeves G. Ovarian cancer and oral contraceptives: collaborative reanalysis of data from 45 epidemiological studies including 23,257 women with ovarian cancer and 87,303 controls. *Lancet*, 2008, 371: 303–314.
- Havrilesky LJ, Moorman PG, Lowery WJ, et al. Oral contraceptive pills as primary prevention for ovarian cancer: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol*, 2013, 122: 139–147.
- Sitruk-Ware R, Nath A, Mishell DR. Contraception technology: past, present and future. *Contraception*, 2013, 87(3): 319–330.
- Bonafede MM, Miller JD, Lukes AS et al. Retrospective database analysis of clinical outcomes and costs for treatment of abnormal uterine bleeding among women enrolled in US Medicaid programs. *Clinin Econom Outcom Res*, 2014, 6: 423–429.
- ACOG Practice Bulletin No. 136: Management of Abnormal Uterine Bleeding Associated With Ovulatory Dysfunction. *Obstet Gynecol*, 2013, 122: 176–185.
- ACOG. Management of acute abnormal uterine bleeding in non-pregnant women. Committee Opinion № 557. *Obstet Gynecol*, 2013, 121: 891–896.
- ACOG Practice Bulletin No. 136: Management of Abnormal Uterine Bleeding Associated With Ovulatory Dysfunction. *Obstet Gynecol*, 2013, 122: 176–185.
- ACOG. Management of acute abnormal uterine bleeding in non-pregnant women. Committee Opinion № 557. *Obstet Gynecol*, 2013, 121: 891–896.
- Munro MG, et al, for the FIGO Working Group on Menstrual Disorders. FIGO classification system (PALM-COEIN) for causes of abnormal uterine bleeding in nongravid women of reproductive age. *Intern J Gynecol Obstet*, 2011, 113: 3–13.
- SOGC. Abnormal Uterine Bleeding in Pre-Menopausal Women. *J Obstet Gynaecol Can*, 2013, 35(5 Suppl 1): 1–28.
- Chandra V, Kim JJ, Benbrook DM, Dwivedi A, Rai R. Therapeutic options for management of endometrial hyperplasia. *J Gynecol Oncol*, 2016, 27(1): e8.
- Berenson AB, van den Berg P, Williams KJ, Rahman M. Effect of injectable and oral contraceptives on glucose and insulin levels. *Obstet Gynecol*, 2011, 117(1): 41–47.
- Weill A, Dalichampt M, Raguideau F, Ricordeau Ph, et al. Low dose oestrogen combined oral contraception and risk of pulmonary embolism, stroke, and myocardial infarction in five million French women: cohort study. *BMJ*, 2016, 353: i2002.
- Mayeda ER, Torgal AH, Westhoff CL. Weight and Body Composition Changes During Oral Contraceptive Use in Obese and Normal Weight Women. *J Womens Health (Larchmt)*, 2014, 23(1): 38–43.
- Blum RW, Astone NM, Decker MR, et al. A conceptual framework for early adolescence: A platform for research. *Int J Adolesc Med Health*, 2014, 26: 321e31.
- Rothman KJ, Wise LA, Sørensen HT, Riis AH, Mikkelsen EM, Hatch EE. Volitional Determinants and Age-related Decline in Fecundability: A General Population Prospective Cohort Study in Denmark. *Fertil Steril*, 2013, 99(7): 1958–1964.
- Holinka CF, Brincat M, Coelingh Bennink HJT. Preventive effect of oral estrorel in a menopausal hot flash model. *Climacteric*, 2008, 11(Suppl 1): 15–21.
- Coelingh Bennink HJT, Heegaard A-M, Visser M, Holinka CF, Christiansen C. Oral bioavailability and bone-sparing effects of estrorel in an osteoporosis model. *Climacteric*, 2008, 11(Suppl 1): 2–14.
- Kannis JA, Adams J, Borgström F, et al. The cost-effectiveness of alendronate in the management of osteoporosis. *Bone*, 2008, 42(1): 4–15.
- Allali F, Mansouri L, Abourazzak F, et al. The effect of past use of oral contraceptive on bone mineral density, bone biochemical markers and muscle strength in healthy pre and post menopausal women. *BMC Women's Health*, 2009, 9: 31.
- Allen RH, Cwiak CA. Contraception for midlife women. *Menopause*, 2016, 23(1): 183–191.
- Schindler AE. Non-contraceptive benefits of oral hormonal contraceptives. *Int J Endocrinol Metab*, 2013, 11(1): 41–47.
- Кузнецова И.В. Персональный подбор гормональной контрацепции. *Гинекология*, 2017, 19(2): 36–44. /Kuznetsova IV. Personal choosing of hormonal contraceptives. *Ginekologiya*, 2017, 19 (2): 36–44.