

Контрацептивные и лечебные возможности эстроген-гестагенных препаратов

Т.В.Овсянникова^{✉1}, И.А.Куликов²

¹ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов». 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6;

²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова» Минздрава России. 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

В статье представлены данные о проблемах репродуктивного здоровья женщин позднего репродуктивного и перименопаузального возраста. Уточнены показания и оптимальные методы контрацепции в этом возрастном периоде. Отмечено, что индивидуальный подход и правильно выбранные комбинированные оральные контрацептивы (КОК) в позднем репродуктивном и перименопаузальном периодах обеспечивают надежную контрацепцию и обладают лечебным эффектом при гиперплазии эндометрия, дисменорее, аномальных маточных кровотечениях, гиперандрогении и предменструальном синдроме. Рассмотрены контрацептивные и лечебные аспекты применения препарата Линдинет 20. Назначение КОК с учетом возраста, гинекологических и экстрагенитальных заболеваний снижает частоту образования функциональных кист яичников и доброкачественных заболеваний молочных желез и риски развития рака яичников, эндометрия и колоректального рака в последующем.

✉dr.otoma@yandex.ru

Ключевые слова: контрацепция, поздний репродуктивный период, перименопауза, комбинированные оральные контрацептивы, факторы риска, гиперплазия эндометрия, кисты яичников, Линдинет 20, профилактика осложнений позднего репродуктивного и перименопаузального периода.

Для цитирования: Овсянникова Т.В., Куликов И.А. Контрацептивные и лечебные возможности эстроген-гестагенных препаратов. Гинекология. 2017; 19 (2): 5–8.

Contraceptive and medical possibilities of estrogen-hestagenic preparations

T.V.Ovsiannikova^{✉1}, I.A.Kulikov²

¹People's Friendship University of Russia. 117198, Russian Federation, Moscow, ul. Miklukho-Maklaia, d. 6;

²I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 119991, Russian Federation, Moscow, ul. Trubetskaia, d. 8, str. 2

The article presents data on reproductive health problems in women of late reproductive and perimenopausal age. The indications and optimal methods of contraception in this age period have been refined. It was noted that the individual approach and correctly selected COCs in the late reproductive and perimenopausal periods provide reliable contraception and have a curative effect in endometrial hyperplasia, dysmenorrhea, AMC, hyperandrogenism and PMS. Contraceptive and therapeutic aspects of the use of Lindineth 20 are considered. The use of COC with age, gynecological and extragenital diseases reduces the frequency of the formation of functional ovarian cysts and benign breast diseases and the risks of development of ovarian, endometrial and colorectal cancer in the future.

Key words: contraception, late reproductive period, perimenopause, combined oral contraceptives, risk factors, hyperplasia endometrium, ovarian cysts, Lindineth 20, prevention of late complications reproductive and perimenopausal periods.

✉dr.otoma@yandex.ru

For citation: Ovsiannikova T.V., Kulikov I.A. Contraceptive and medical possibilities of estrogen-hestagenic preparations. Gynecology. 2017; 19 (2): 5–8.

Согласно данным Росстата продолжительность жизни женщин в Российской Федерации в настоящее время составляет 72,3 года, что, соответственно, увеличивает процент женщин позднего репродуктивного и перименопаузального периодов. В настоящее время число женщин этой возрастной группы в России составляет более 21 млн [1, 2]. Пристальное внимание гинекологов к репродуктивному здоровью данных пациенток объясняется многочисленными и порой противоречивыми проблемами, когда приходится решать вопросы [3, 4]:

- контрацепции;
- лечения гинекологических заболеваний;
- восстановления репродуктивной функции;
- устранения ранних симптомов климактерия.

Актуальность **безопасной и эффективной контрацепции** в этой возрастной группе обусловлена тем, что риск наступления незапланированной беременности достаточно высок. Согласно статистическим данным европейских стран 50% женщин в возрасте 45 лет и 30% 45–55 лет сексуально активны и способны к зачатию, несмотря на периодическое нарушение менструального цикла (МЦ) [3, 5]. У женщин позднего репродуктивного перименопаузального периода в случае наступления беременности значительно повышается частота самопроизвольных аборт и хромосомных аномалий, осложнений после прерывания беременности и родов, а также показателей материнской заболеваемости и смертности. Большая часть незапланированных беременностей в этом возрасте заканчивается искусственным аборт. Частота осложнений после прерывания беременности в перименопаузе в 2–3 раза превышает таковую у женщин раннего репродуктивного возраста. Нередко возникают осложнения у женщин с миомой матки, генитальным эндометриозом, обостряются экстрагенитальные заболевания [3].

Показания к назначению контрацепции

Согласно критериям Всемирной организации здравоохранения (1998 г.) возраст женщины в качестве единственного фактора не может служить противопоказанием для использования доступных контрацептивных методов [6].

В показаниях *к назначению контрацептивных средств* у женщин позднего репродуктивного и перименопаузального возраста рекомендуется соблюдать следующие условия [1, 6]:

- если менопауза наступила в возрасте *до 50 лет*, контрацепция необходима в течение 2 лет после последней менструации;
- если менопауза наступила в возрасте *старше 50 лет* – контрацептивы назначаются в течение *1 года*;
- женщинам с преждевременной менопаузой, наступившей до 40 лет, показаны низко- и микродозированные комбинированные оральные контрацептивы (КОК), применение которых возможно до возраста естественной менопаузы при условии отсутствия медицинских противопоказаний.

Основными *требованиями* к контрацепции в этом возрастном периоде являются: надежность, минимальный риск развития метаболических нарушений, лечебный эффект при наличии гинекологических заболеваний и начальных симптомах климактерического синдрома и отсутствие противопоказаний. Выбор метода контрацепции у подавляющего большинства женщин после 40–45 лет нередко затруднен в связи с тем, что наблюдается накопление большого количества гинекологических и экстрагенитальных заболеваний [5, 7].

Преимуществами использования КОК у женщин в переходном периоде являются [1, 3, 4]:

- защита от нежелательной беременности;

- регуляция МЦ и профилактика гиперпластических процессов эндометрия (ГПЭ);
- сохранение минеральной плотности кости и снижение риска переломов;
- лечение аномальных маточных кровотечений (АМК) и дисменореи;
- купирование вазомоторных симптомов при нарушениях цикла;
- лечение предменструального синдрома (ПМС);
- профилактика рака эндометрия и рака яичников.

Перед назначением КОК рекомендуется индивидуально рассмотреть *факторы риска и оценить приемлемость метода* [6, 8, 9]. В руководстве «Национальные медицинские критерии приемлемости методов контрацепции» (2012 г.) разработана форма скрининга пациенток, желающих применять КОК. Данными многочисленных научных исследований установлено, что КОК безопасны и эффективны для большинства женщин, включая входящих в группу риска по инфекциям, передаваемым половым путем, и ВИЧ. Для некоторых пациенток применение КОК не рекомендуется по определенным медицинским показаниям, например при ишемической болезни сердца, инсульте и раке молочных желез [6].

Таким образом, с целью выбора оптимального метода гормональной контрацепции и во избежание нежелательных осложнений женщины, желающие пользоваться КОК, должны пройти обследование для уточнения отсутствия медицинских противопоказаний.

Критерии выбора контрацептивного препарата

Наиболее перспективными в настоящее время считают микродозированные КОК, которые, несмотря на появление контрацептивов с натуральными, но все же синтетическими эстрогенами, широко применяются у женщин позднего репродуктивного и перименопаузального периода [3, 10].

К этой группе КОК относится микронизированный монофазный эстроген-гестагенный препарат, содержащий 20 мкг этинилэстрадиола и 75 мкг гестодена (Линдинет 20). Особенностью этого контрацептива остается минимальное содержание эстрогенного компонента, что значительно уменьшает риск развития эстрогензависимых побочных эффектов, обеспечивая надежный контрацептивный эффект с первого цикла приема препарата. Индекс Перля при применении препарата Линдинет 20 составляет 0,15 и считается показателем его высокой контрацептивной активности [10].

Гестагенным компонентом является гестоден – производное 19-нортестостерона, превосходящий по силе и селективности действия не только природный гормон желтого тела прогестерон, но и другие синтетические гестагены. Гестоден обладает высокими селективностью в отношении прогестероновых рецепторов и прогестагенной активностью, не проявляет андрогенных свойств и практически не оказывает влияния на липидный и углеводный обмен. Гестоден при минимальной дозе 0,075 мг обладает максимальной клинической эффективностью по сравнению с другими прогестагенами III поколения. При приеме внутрь гестоден быстро и полностью всасывается [10].

Исследования отечественных и зарубежных авторов свидетельствуют о том, что низкодозированные КОК практически не оказывают метаболического эффекта на организм женщины. Отмечено положительное влияние этих препаратов на когнитивные процессы и улучшение памяти и настроения у женщин старшей возрастной группы [4, 5, 11].

Принципы терапии гинекологических заболеваний у женщин позднего репродуктивного возраста

Исследования последних лет свидетельствуют о том, что гинекологическими заболеваниями в активном репродуктивном возрасте страдают 40–60% женщин, и эта частота не имеет тенденции к снижению в поздние возрастные периоды. В основном это нарушения МЦ по типу аменореи и олигоменореи, АМК, ГПЭ, ПМС, дисменорея и ранние симптомы климактерия [7, 12].

Гормональные изменения позднего репродуктивного периода проявляются индивидуально у каждой женщины и начинаются с истощения фолликулярного аппарата яичников, угасания репродуктивной, а затем и менструальной функции. Интенсивная гибель фолликулов начинается после 35 лет. Если у 35-летней женщины пул фолликулов ежегодно уменьшается на 9%, то после 45 лет – на 30%. Интервал времени от начала снижения фолликулярного запаса до наступления менопаузы составляет 11–13 лет [13].

Несмотря на регулярные менструации и сохранение овуляторных циклов, содержание прогестерона в течение лютеиновой фазы цикла на первых этапах гормональных нарушений достоверно ниже, чем в раннем репродуктивном возрасте. С возрастом увеличивается количества ановуляторных циклов на фоне достоверного снижения уровня прогестерона проявляется у большинства женщин АМК в виде увеличения кровопотери и длительности менструальных кровотечений, а также появлением межменструальных кровянистых выделений разной интенсивности [5, 12].

Среди женщин с АМК в возрастной группе 40 лет и старше наблюдается трехкратное повышение риска пролиферативных заболеваний эндометрия. Это особенно четко прослеживается по динамике распространенности простой гиперплазии эндометрия – ГЭ (ГПЭ) в разных возрастных группах [5, 14, 15].

Развитие гиперпластических процессов стимулируют и поддерживают такие заболевания, как ожирение, сахарный диабет типа 2, синдром поликистозных яичников, длительные некомпенсированные нарушения МЦ (аменорея, олигоменорея), которые наиболее часто диагностируются в позднем и перименопаузальном периодах. Эти пациентки являются группой риска и требуют наблюдения и своевременного проведения адекватной терапии, которая в будущем может предотвратить развитие гиперпластических процессов эндометрия [15, 16].

В структуре гинекологических заболеваний ГПЭ составляют 5–10%, увеличиваясь у женщин с нарушениями МЦ. Частота атипической гиперплазии составляет 2–10% и является преимущественно в перименопаузальном и постменопаузальном периодах. Риск трансформации простой ГЭ незначителен и составляет менее 5% в течение 20 лет наблюдения, что не исключает необходимости проведения патогенетически обоснованной терапии независимо от возраста пациентки, которая заключается не только в ликвидации процесса, но и в коррекции тех патологических состояний, при которых ГЭ возникает [14–16].

До настоящего времени единые рекомендации в отношении лечения ГПЭ отсутствуют. Однако ведущие гинекологии считают, что терапия должна быть индивидуальной, комплексной и включать хирургические методы (гистероскопию и раздельное диагностическое выскабливание) с последующей медикаментозной терапией: КОК, прогестагены (инъекционные, левоноргестреловая рилизинг-система), агонисты гонадолиберина, антигонадотропины [15, 17].

Одной из первых линий в лечении у женщин позднего репродуктивного возраста являются монофазные КОК. Предпочтение отдают препаратам, содержащим прогестагены III поколения. Регуляция нарушенного МЦ и снижение менструальной кровопотери являются одновременно методами профилактики пролиферативных заболеваний эндометрия в дальнейшем [17, 18].

В этих случаях препаратом выбора может служить Линдинет 30, который назначается как для контрацепции, так и в лечебных целях у пациенток с дисменореей, ПМС, при нарушениях МЦ. Главное его достоинство – успешное лечение ГПЭ. Терапевтический эффект в основном обусловлен прогестагенным компонентом – гестоденом (75 мг), который обладает выраженным трансформирующим эффектом на гиперплазированный эндометрий. По сравнению с другими гестагенами этот препарат при минимальной дозе обеспечивает максимальный клинический эффект. Под влиянием препарата Линдинет 30 эндометрий подвергается быстрой регрессии в пролиферативной фазе цикла, происходит преждевременная секреторная трансформация желез, и развиваются регрессивные изменения

эндометрия, касающиеся в основном железистого компонента [10].

Применение монофазных КОК у женщин позднего репродуктивного и перименопаузального возраста вполне обосновано, так как прежде всего это лечение ГПЭ и надежная контрацепция на фоне проводимой терапии. Продолжение приема КОК после окончания лечения ГЭ – это регуляция нарушений МЦ (аменореи, синдрома поликистозных яичников), лечение ПМС, обильных маточных кровотечений и дисменореи [3, 4].

В настоящее время доказано, что КОК отвечают всем основным требованиям, предъявляемым к контрацепции у женщин позднего переходного периода и перименопаузы: обеспечивают надежную контрацепцию, обладают лечебным и протективным действием, имеют минимальный риск развития метаболических нарушений, предупреждают и нивелируют начальные симптомы климактерического синдрома [3, 19].

Линдинет 30 для лечения ГЭ без атипичии и сопутствующих гинекологических заболеваний, поддерживающих это состояние, назначается по стандартной схеме – 21 день приема, 7 дней перерыв. Длительность терапии составляет не менее 6 циклов. Эффективность терапии КОК при ГЭ без атипичии – 50–78% [15, 20].

Эффективность проведенной терапии оценивается по ультразвуковому исследованию органов малого таза через 3 и 6 мес от начала терапии препаратом Линдинет 30 и результатам морфологического исследования биоптатов эндометрия или аспирационной биопсии через 6 мес.

Индивидуальный подход и правильно выбранные КОК в позднем репродуктивном и перименопаузальном периоде не только обеспечивают надежную контрацепцию, но и обладают лечебным эффектом при ГПЭ, нарушениях МЦ, ПМС, дисменорее, АМК, гиперандрогении и предотвращают ранние климактерические расстройства, связанные с вегетативными и обменными нарушениями [4, 18]. В многочисленных клинических исследованиях наглядно продемонстрировано, что длительное применение КОК «не приводит к увеличению риска развития любого рака...» Грамотное назначение КОК с учетом возраста и гинекологических заболеваний снижает не только частоту образования функциональных кист яичников и доброкачественных заболеваний молочных желез, но и риски развития рака яичников, эндометрия и колоректального рака [4, 10, 19].

Литература/References

1. *Менопаузальная гормональная терапия и сохранение здоровья женщины зрелого возраста. Клинические рекомендации.* М., 2014; с. 9–15, 33. / *Menopauzal'naia gormonoterapiia i sokhranenie zdorov'ia zhenshchin zrelogo vozrasta. Klinicheskie rekomendatsii.* М., 2014; с. 9–15, 33. [in Russian]
2. www.interactive-plus.ru
3. Прилепская В.Н. Гормональная контрацепция. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014; с. 7–121. / *Prilepskaia V.N. Gormonal'naia kontratseptsii.* М.: GEOTAR-Media, 2014; с. 7–121. [in Russian]
4. *Руководство по контрацепции.* Под ред. В.Н.Прилепской. М.: МЕДпресс-информ, 2011; с. 260–95. / *Rukovodstvo po kontratseptsii. Pod red V.N.Prilepskoj.* М.: MEDpress-inform, 2011; с. 260–95. [in Russian]
5. Burger HG, Robertson DM, Baksbeev L et al. The relationship between the endocrine characteristics and the regularity of menstrual cycles in the approach to menopause. *Menopause* 2005; 12 (3): 267–74.
6. *Национальные медицинские критерии приемлемости методов контрацепции.* М., 2012; с. 20–2, 167–9. / *Natsional'nye meditsinskie kriterii priemlemosti metodov kontratseptsii.* М., 2012; с. 20–2, 167–9. [in Russian]
7. Сухих Г.Т. Состояние и перспективы репродуктивного здоровья населения России. Современные технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний. М., 2007; с. 5–19. / *Sukhikh G.T. Sostoianie i perspektivy reproduktivnogo zdorov'ia nasele-niia Rossii. Sovremennye tekhnologii v diagnostike i lechenii ginekologicheskikh zabolevanii.* М., 2007; с. 5–19. [in Russian]
8. Baldwin MK, Jensen JT. Contraception during the perimenopause. *Maturitas* 2013; 76 (3): 235–42.
9. Butarelli M, Bodmer C, Wunder D, Birkhäuser M. Hormonal contraception in the perimenopause. *Ther Umsch* 2001; 58 (9): 555–63.

10. Инструкция по применению препаратов Линдинет 20 и Линдинет 30. / *Instruktsiia po primeneniiu preparatov Lindinet 20 i Lindinet 30. [in Russian]*
11. Hardman SM, Gebbie AE. The contraception needs of the perimenopausal woman. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2014; 28 (6): 903–15.
12. Hale GE, Manconi F, Luscombe G et al. Quantitative measurements of menstrual blood loss in ovulatory and anovulatory cycles in middle- and late-reproductive age and the menopausal transition. *Obstet Gynecol* 2010; 115 (2 Pt 1): 249–56. DOI: 10.1097/AOG.0b013e3181ca4b3a.
13. Yoldemir T. Fertility in midlife women. *Climacteric* 2016; 19 (3): 240–6. DOI: 10.3109/13697137.2016.1164133.
14. Кузнецова И.В., Могиревская О.А., Якокутова М.В. и др. Дисфункциональные маточные кровотечения и гиперплазия эндометрия в перименопаузе: возможности гормональной коррекции. *Рос. вестн. акушера-гинеколога*. 2008; 5: 71–5. / *Kuznetsova IV, Mogirevskaia OA, Iakokutova MV. i dr. Disfunktsional'nye matochnye krvotечeniia i giperplaziia endometriia v premenopauze: vozmozhnosti gormonal'noi korrektsii. Ros. vestn. akusbera-ginekologa*. 2008; 5: 71–5. [in Russian]
15. Гинекология. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017; с. 423–50. / *Ginekologiya. Natsional'noe rukovodstvo. M.: GEOTAR-Media*, 2017; s. 423–50. [in Russian]
16. Management of Endometrial Hyperplasia. Green-top Guideline No. 67 RCOG/BSGE, Joint Guideline 2016; p. 1–30.
17. Чернуха Г.Е., Думановская М.Р. Современные представления о гиперплазии эндометрия. *Акуш. и гинекол.* 2013; 3: 23–32. / *Chernukha G.E., Dumanovskaia M.R. Sovremennye predstavleniia o giperplazii endometriia. Akush. i ginekol.* 2013; 3: 23–32. [in Russian]
18. Farquhar C, Brown J. Oral contraceptive pill for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; 4: CD00154.
19. Маквей Э., Джиллбуод Д, Хамбэг Р. Репродуктивная медицина и планирование семьи. М.: МЕДпресс-информ, 2016; с. 51–70, 223–75. / *Makvei E, Dzhiblboud D, Kbambeg R. Reproduktivnaia meditsina i planirovanie sem'i. M.: MEDpress-inform*, 2016; s. 51–70, 223–75. [in Russian]
20. Чернуха Г.Е., Ю.И. Немова. Диагностика и медикаментозная терапия маточных кровотечений с позиций международных рекомендаций. *Акуш. и гинекол.* 2013; 2: 12–7. / *Chernukha G.E., Ju.I. Nemova. Diagnostika i medikamentoznaia terapiia matochnykh krvotечenii s pozitsii mezhdunarodnykh rekomendatsii. Akush. i ginekol.* 2013; 2: 12–7. [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Овсянникова Тамара Викторовна – д-р мед. наук, проф. каф. акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины ФГАОУ ВО РУДН. E-mail: dr.otoma@yandex.ru
Куликов Илья Александрович – доц. каф. акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова»