

# Гормональная контрацепция у женщин репродуктивного возраста: эндокринные аспекты

Т.В.Овсянникова<sup>✉1</sup>, И.А.Куликов<sup>2</sup>

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

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

✉dr.otoma@yandex.ru

## Аннотация

**Актуальность.** Поздний репродуктивный возраст женщины – это период сложной гормональной перестройки, подготовка к наступлению менопаузы. Несмотря на снижение репродуктивного потенциала, накопление гинекологических и экстрагенитальных заболеваний, гинекологу приходится решать вопросы контрацепции, лечения нарушений менструального цикла и профилактики гиперпластических процессов гениталий. Поиск безопасных и надежных лекарственных препаратов для решения этих проблем крайне актуален у женщин позднего репродуктивного периода.

**Цель.** На основании результатов современных клинических и научных исследований определить значение комбинированных оральных контрацептивов (КОК) в решении вопросов безопасной и надежной контрацепции, лечении ряда гинекологических заболеваний и профилактики гиперпластических и онкологических заболеваний женских половых органов.

**Материалы и методы.** Для написания данного обзора осуществлен поиск отечественных и зарубежных публикаций в российских и международных системах поиска (PubMed и eLIBRARY) за последние 10 лет. В обзор были включены статьи из рецензируемой литературы, данные отечественных и зарубежных клинических рекомендаций по проблемам контрацепции и результаты обзоров Кокрановской библиотеки.

**Результаты.** Назначение микродозированных КОК в позднем репродуктивном периоде, с учетом критериев их приемлемости, обеспечивает надежную контрацепцию. На основании Кокрановских систематических обзоров (2011–2018 гг.) представлены достоверные данные о неконтрацептивных лечебно-профилактических свойствах КОК при нарушениях менструального цикла, эндометриозе, гиперандрогемии, предменструальном синдроме и синдроме поликистозных яичников.

**Заключение.** Рациональным, эффективным и безопасным (при учете противопоказаний и соответствующем наблюдении) является применение КОК, содержащего этинилэстрадиол 20 мкг и гестоден (прогестоген III поколения) 75 мкг. Это обеспечивает эффективное планирование семьи и сохранение репродуктивного здоровья пациенток позднего и перименопаузального возраста благодаря его широким терапевтическим и профилактическим возможностям в зависимости от особенностей состояния организма женщины.

**Ключевые слова:** поздний репродуктивный период, комбинированные оральные контрацептивы, нарушения менструального цикла, синдром поликистозных яичников, эндометриоз, контрацепция, этинилэстрадиол, гестоден.

**Для цитирования:** Овсянникова Т.В., Куликов И.А. Гормональная контрацепция у женщин репродуктивного возраста: эндокринные аспекты. Гинекология. 2019; 21 (1): 65–68. DOI: 10.26442/20795696.2019.1.190285

Review

## Hormonal contraception in women of reproductive age: endocrinological aspects

Tamara V. Ovsyannikova<sup>✉1</sup>, Ilya A. Kulikov<sup>2</sup>

<sup>1</sup>People's Friendship University of Russia. 6, Miklukho-Maklaia st., 117198, Russian Federation;

<sup>2</sup>I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 2, 8, Trubetskaia st., Moscow, 119991, Russian Federation

✉dr.otoma@yandex.ru

## Abstract

**Relevance.** Woman's late reproductive age is a period of complex hormonal adjustment, a preparation for menopause onset. Despite a decline in a reproductive potential and accumulation of gynecological and extragenital diseases in this population a gynecologist has to deal with their contraception as well as a treatment of menstrual disorders and a prevention of hyperplastic processes in the genitals. A search for safe and reliable drugs to solve these problems is extremely important in women of late reproductive period.

**Aim.** Based on date of modern clinical and scientific research a relevance of combined oral contraceptives (COCs) for a safe and reliable contraception as well as for some gynecological diseases treatment and female genital organs hyperplastic and neoplastic diseases prevention was determined.

**Materials and methods.** To write this review a search for domestic and foreign publications in Russian and international search systems (PubMed, eLIBRARY, etc.) for the last 10 years was conducted. The review includes articles from peer-reviewed literature, data of domestic and foreign clinical guidelines on contraceptive issues and Cochrane Library reviews.

**Results.** Use administration of microdose COCs in the late reproductive period, when taking into account criteria for their acceptability, provides reliable contraception. Based on Cochrane database systematic reviews (2011–2018) reliable data on COCs non-contraceptive therapeutic and prophylactic properties at menstrual cycle disorders, endometriosis, hyperandrogenemia, premenstrual syndrome and polycystic ovary syndrome are presented.

**Conclusion.** A choice of COC containing ethinyl estradiol 20 µg and gestodene (progestogen III generation) 75 µg, given contraindications and current observation, is a rational, effective and safe. This provides effective family planning and maintenance of reproductive health of women of late and perimenopausal age due to its wide therapeutic and prophylactic properties given woman's body features.

**Key words:** late reproductive period, combined oral contraceptives, menstrual disorders, polycystic ovary syndrome, endometriosis, contraception, ethinyl estradiol, gestodene.

**For citation:** Ovsyannikova T.V., Kulikov I.A. Hormonal contraception in women of reproductive age: endocrinological aspects. Gynecology. 2019; 21 (1): 65–68. DOI: 10.26442/20795696.2019.1.190285

## Актуальность

Вопросам применения гормональных контрацептивных препаратов у женщин в различные возрастные периоды жизни посвящены многочисленные научные разработки и клинические исследования. Этапы создания и апробации

различных методов и средств контрацепции позволили предложить средства не только для предупреждения нежелательной беременности, но и для лечения и профилактики целого ряда заболеваний репродуктивной системы женщин: гиперпластических процессов эндометрия, гени-

тального эндометриоза, предменструального синдрома, гиперандрогении, доброкачественных заболеваний молочных желез и др. [1, 2].

Началом позднего репродуктивного возраста принято считать возраст старше 35 лет. В этот период в организме женщины начинают происходить изменения, которые готовят ее к наступлению менопаузы. Несмотря на постепенное истощение фолликулярного запаса яичников, гинекологу приходится решать проблемы [2, 3]:

- контрацепции;
- регуляции менструального цикла;
- профилактики гиперпластических процессов в органах-мишенях;
- относительно редко – вопросы восстановления репродуктивной функции.

Выбор контрацепции у женщин этой возрастной группы, в так называемом «переходном» периоде, продолжает оставаться одной из актуальных проблем современной гинекологии. Эта сравнительно сложная задача связана с угасанием функции яичников, увеличением количества ановуляторных циклов и развитием стойкой гиперэстрогении, появлением ранних симптомов климактерия, увеличением частоты гинекологических и экстрагенитальных заболеваний [4].

Женщины нередко считают, что если их репродуктивный потенциал реализован, то риск наступления беременности отсутствует. Тем не менее сокращение с возрастом частоты половых контактов, нарушение процессов овуляции не гарантируют абсолютную стерильность. Согласно статистическим данным, женщины позднего репродуктивного возраста сексуально активны и способны к зачатию, даже несмотря на нарушения менструального цикла или появление у некоторых из них симптомов климактерия [4, 5].

Наступление беременности, особенно нежелательной, в большинстве случаев заканчивается ее прерыванием с высокой частотой осложнений, которая в 2–3 раза выше, чем у женщин раннего репродуктивного возраста. После аборта возникают нарушения менструального цикла, развиваются гиперпластические процессы в матке, эндометрии и молочных железах, обостряются экстрагенитальные заболевания и тяжелее протекает климактерический синдром [2, 6, 7].

В целях предупреждения беременности (до периода потери фертильности) женщина имеет возможность и должна применять любой метод контрацепции, не противопоказанный ей по состоянию здоровья. 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 – в течение 1 года после наступления менопаузы. Назначение комбинированных оральных контрацептивов (КОК) до возраста естественной менопаузы при условии отсутствия медицинских противопоказаний рекомендуется женщинам с ранней и преждевременной менопаузой, наступившей до 40 лет. Наиболее приемлемы в этом возрастном периоде низко- и микродозированные КОК [1, 8].

В Кохрановских систематических обзорах 2011–2018 гг. опубликованы достоверные данные о непротивопоказанных лечебно-профилактических свойствах КОК. С лечебной целью эти препараты рекомендуются при следующих гинекологических заболеваниях [3, 9, 10]:

- аномальные маточные кровотечения;
- дисменорея и эндометриоз;
- гиперандрогенемия с/без акне;
- предменструальный синдром (ПМС);
- врожденная дисфункция коры надпочечников;
- синдром поликистозных яичников (СПКЯ).

СПКЯ с/без гиперандрогении – наиболее распространенное заболевание женщин репродуктивного возраста и сохраняется до менопаузы. У данного контингента женщин КОК являются 1-й линией контрацепции и терапии с целью регуляции менструального цикла и профилактики гиперпластических процессов эндометрия [11].

В последние годы изменилось отношение гинекологов и эндокринологов к ведению пациенток с врожденной дисфункцией коры надпочечников (ВДКН). Заместительная терапия глюкокортикоидами показана детям с целью ускорения роста и женщинам репродуктивного возраста при восстановлении фертильности. Адекватная регуляция менструального цикла, лечение гирсутизма и гиперандрогении эффективно обеспечивают КОК [10].

Большая группа женщин, которым показано назначение КОК в циклическом режиме, – это женщины с ПМС. Многочисленные предменструальные симптомы в сочетании с доброкачественной дисплазией молочных желез и мастодинией встречаются у 75–90% женщин позднего репродуктивного возраста [9, 12]. Систематический обзор, проведенный на основании литературных источников Medline, Embase, Cochrane Library, подтвердил эффективность КОК в лечении ПМС [13].

Накопленные результаты клинических исследований свидетельствуют о том, что преимущества кардиометаболических эффектов КОК при длительном применении перевешивают возможные риски [14]. Положительный эффект применения гормональных контрацептивов в позднем репродуктивном периоде и перименопаузе заключается в замедлении процессов старения организма, антиреорбтивного действия на костную ткань и купировании у некоторых женщин ранних начальных симптомов климактерия. Установлено, что прием КОК в течение 5 лет перед наступлением менопаузы снижает риск развития остеопороза в 3 раза [3, 5, 6].

Профилактические эффекты КОК изучены в крупных многочисленных эпидемиологических исследованиях, результаты которых охватывают более 15 лет наблюдения. Рак ободочной и прямой кишки, а также колоректальный рак достоверно снижаются при длительном использовании оральных контрацептивов по сравнению с группами женщин, не применявших КОК. Сохранение эффекта в течение 1–2 лет после окончания приема препаратов изучено у пациенток с колоректальным раком [3, 15].

Длительный прием монофазных КОК как с контрацептивной, так и с лечебной целью приводит к снижению частоты гиперпластических процессов эндометрия, уменьшению объема менструального кровотечения и профилактике анемии у 85–90% женщин. Риски рака эндометрия снижаются на 50% при длительном применении КОК, и защитный эффект сохраняется в течение последующих 15–20 лет после окончания приема препаратов. В многочисленных эпидемиологических исследованиях показано, что прием КОК снижает риск рака яичников на 27% по сравнению с риском у женщин, не применявших эти препараты [1, 3, 16].

Перед выбором контрацептивного препарата проводится индивидуальная оценка факторов риска и приемлемости метода. В руководствах по приемлемости методов контрацепции предложена форма скрининга пациенток, желающих применять КОК. Несмотря на то что многочисленными научными и клиническими исследованиями установлено, что КОК безопасны и эффективны для большинства женщин, применение этих контрацептивов не рекомендуется при сердечно-сосудистых заболеваниях, ишемической болезни сердца, артериальной гипертензии, инсульте, тромбозах артерий, тромбозах вен, у курящих женщин старше 35 лет и при раке молочной железы в настоящее время или в анамнезе [5, 6, 17].

Наиболее перспективными у женщин позднего репродуктивного и перименопаузального периода в настоящее время считаются микродозированные КОК [4, 8]. Это относится к микродозированному монофазному эстрогенгестагенному препарату, содержащему 20 мкг этинилэстрадиола и 75 мкг гестодена (Линдинет 20 – «Гедоне Рихтер», Венгрия). Особенностью этого КОК является минимальное содержание эстрогенного компонента, что значительно уменьшает риск развития эстрогензависимых побочных эффектов. Под воздействием этинилэстрадиола уже в первом цикле приема препарата происходит подавление сек-

реции гонадотропных гормонов и овуляции при индексе Перля 0,15, что является показателем высокой контрацептивной активности препарата [18].

Гестагенным компонентом препарата Линдинет 20 является гестоден, производное 19-нортестостерона, превосходящий по силе и селективности действия не только природный гормон желтого тела прогестерон, но и другие синтетические гестагены. Несмотря на то что количество гестодена в данном препарате самое низкое по сравнению с другими КОК, его клиническая эффективность максимальна, а андрогенный эффект – минимален. Исследования отечественных и зарубежных авторов свидетельствуют о том, что низкодозированные КОК, практически не оказывая метаболического эффекта на организм женщины, обладают положительным влиянием на когнитивные процессы, улучшение памяти и настроения у женщин в позднем репродуктивном и перименопаузальном периоде [1, 5]. Гестоден индуцирует характерные изменения эндометрия, и конечный результат прогестагенной активности зависит от метода и времени введения препарата. Эта активность проявляется в трансформации эндометрия, называемой «дозой трансформации», что обуславливает его терапевтический эффект при гиперпластических процессах эндометрия [18].

В силу доказанной клинической эффективности КОК, содержащий этинилэстрадиол 20 мкг и гестоден 75 мкг, показан женщинам позднего репродуктивного возраста и периода менопаузального перехода как для контрацепции, так и с целью регуляции менструального цикла, профилактики рецидивов эндометриоза, гиперпластических процессов эндометрия, опухолей яичников и терапии ПМС и аномальных маточных кровотечений.

Женщины в возрасте старше 45 лет, принимающие гормональные контрацептивы, представляют собой особую группу. Учитывая, что на отмену КОК у них ежемесячно могут наступать регулярные менструальноподобные кровотечения, достаточно сложно определить период, в котором в данный момент находится женщина (период менопаузального перехода, менопауза или постменопауза). Чтобы определить необходимость продолжения или отмены контрацепции, рекомендуется [2, 6]:

- В возрасте около 50 лет отменить контрацепцию на 1–2 мес. Если менструация отсутствует или уровень фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) 30 МЕ/л и более, считают, что наступила менопауза. Это подтверждается и появлением ранних симптомов климактерия.
- Отменить контрацепцию на 2 нед и определить уровень ФСГ; двукратное повышение уровня  $ФСГ \geq 30$  МЕ/л указывает на наступление менопаузы.

Возможна ситуация, когда на отмену препарата определяется нормальный уровень ФСГ. Тогда, независимо от наличия или отсутствия спонтанных кровотечений, считается, что пациентка находится в перименопаузе, является потенциально фертильной и нуждается в дальнейшей контрацепции.

К другим возможным методам контрацепции в этой возрастной группе относятся эстроген-гестагенные рилизинг-системы. Прогестагенная контрацепция представлена в настоящее время гормональными таблетками, имплантационными препаратами и внутриматочной системой с левоноргестрелом. Барьерные методы контрацепции малоэффективны, но могут быть использованы женщинами с низким риском наступления беременности [1, 4, 6].

## Заключение

В заключение следует отметить, что рациональные подходы к планированию семьи и сохранению репродуктивного здоровья женщин позднего и перименопаузального возраста зависят от выбора надежного и безопасного метода контрацепции, учитывая терапевтические возможности КОК и особенности состояния организма женщины [17].

## Литература/References

1. Национальное руководство. Гинекология. Под ред. Г.М.Савельевой, Г.Т.Сухих, В.Н.Серова и др. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017; с. 802–10.

- [Natsional'noe rukovodstvo. Ginekologiya. Pod red. G.M.Savel'voi, G.T.Sukhikh, V.N.Serova et al. Moscow: GEOTAR-Media, 2017; p. 802–10 (in Russian).]
2. Руководство по контрацепции. Под ред. В.Н.Прилепской. М.: МЕДпресс-информ, 2011; с. 260–95. [Rukovodstvo po kontratseptsii. Pod red. V.N.Prilepskoi. Moscow: MEDpress-inform, 2011; p. 260–95 (in Russian).]
  3. Прилепская В.Н. Гормональная контрацепция. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014; с. 7–121. [Prilepskaia V.N. Gormonal'naia kontratseptsii. Moscow: GEOTAR-Media, 2014; p. 7–121 (in Russian).]
  4. Менопаузальная гормональная терапия и сохранение здоровья женщин зрелого возраста (клинические рекомендации). М., 2014; с. 9–15; 33–40. [Menopauzal'naiia gormonoterapiia i sokhranenie zdorov'ia zhenshchin zrelogo vozrasta (klinicheskie rekomendatsii). Moscow, 2014; p. 9–15; 33–40 (in Russian).]
  5. Medical eligibility criteria for contraceptive use. WHO family planning cornerstone. WHO, 2015.
  6. Национальные медицинские критерии приемлемости методов контрацепции. М., 2012; с. 20–2; 167–9. [Natsional'nye meditsinskie kriterii priemlemosti metodov kontratseptsii. Moscow, 2012; p. 20–2; 167–9 (in Russian).]
  7. Чижова М.А. Беременность, роды и перинатальные исходы у женщин позднего репродуктивного возраста. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2012. [Chizhova M.A. Beremennost', rody i perinatal'nye iskhody u zhenshchin pozdnego reproduktivnogo vozrasta. Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Moscow, 2012 (in Russian).]
  8. Hardman SM, Gebbie AE. The contraception needs of the perimenopausal woman. *Best Pract Res. Clin Obstet Gynaecol* 2014; 28 (6): 903–15.
  9. Kwan I, Onwude JL. Premenstrual syndrome. *BMJ Clin Evid* 2015; pii: 0806.
  10. Carmina E, Dewailly D, Escobar-Morreale HF et al. Non-classic congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency revisited: an update with a special focus on adolescent and adult women. *Hum Reprod Update* 2017; 23 (5): 580–99. DOI: 10.1093/humupd/dmx014
  11. Amiri M, Ramezani Tehrani F, Nahidi F et al. Comparing the Effects of Combined Oral Contraceptives Containing Progestins With Low Androgenic and Antiandrogenic Activities on the Hypothalamic-Pituitary-Gonadal Axis in Patients With Polycystic Ovary Syndrome: Systematic Review and Meta-Analysis. *JMIR Res Protoc* 2018; 7 (4): 113. DOI: 10.2196/resprot.9024
  12. Yonkers KA, Cameron B, Gueorguieva R et al. The Influence of Cyclic Hormonal Contraception on Expression of Premenstrual Syndrome. *J Womens Health (Larchmt)* 2017; 26 (4): 321–8. DOI: 10.1089/jwh.2016.5941
  13. Eisenlohr-Moul TA, Girdler SS, Johnson JL et al. Treatment of premenstrual dysphoria with continuous versus intermittent dosing of oral contraceptives: Results of a three-arm randomized controlled trial. *Depress Anxiety*. 2017 Oct; 34 (10): 908–17. DOI: 10.1002/da.22673
  14. Helvacı N, Yildiz BO. Oral contraceptives in polycystic ovary syndrome. *Minerva Endocrinol* 2014; 39 (3): 175–87.
  15. Bernstein L. The risk of breast, endometrial and ovarian cancer in users of hormonal preparations. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2006; 98 (3): 288–96.
  16. Gierisch JM, Coeytaux RR, Urrutia RP et al. Oral contraceptive use and risk of breast, cervical, colorectal, and endometrial cancers: a systematic review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2013; 22 (11): 1931–43. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-13-0298
  17. Mihai Horga. Family planning training: challenges and opportunities in countries of Eastern Europe and Central Asia (EECA) region. Source: UN Population Division. *World Contraceptive Patterns* 2013.
  18. Инструкция по препарату Линдинет 20. Справочник лекарств РЛС. 2018. [Instruktsiia po preparatu Lindinet 20. Spravochnik lekarstv RLS. 2018 (in Russian).]

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

**Овсянникова Тамара Викторовна** – д-р мед. наук, проф. каф. акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины ФГАУ ВО РУДН. E-mail: dr.otoma@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2067-8607>

**Куликов Илья Александрович** – канд. мед. наук, доц. каф. акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии ИПО ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова». ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2499-4727>

**Tamara V. Ovsyannikova** – PhD, Professor of the Department of Obstetrics, Gynecology and Reproductive Medicine, People's Friendship University of Russia. E-mail: dr.otoma@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2067-8607>

**Ilya A. Kulikov** – PhD, Assistant Professor of the Department of Obstetrics, Gynecology and Reproductive Medicine, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2499-4727>

Статья поступила в редакцию / The article received: 08.02.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 20.03.2019