

# МЕНЕДЖМЕНТ МЕНОПАУЗЫ: СОВРЕМЕННЫЕ ТЕНДЕНЦИИ



5 марта 2019 года в Киеве состоялся телемост для акушеров-гинекологов, гинекологов-эндокринологов, трансляцией на 14 городов Украины, Минск (Беларусь) и Кишинев (Молдова). В ходе мероприятия д. мед. н., профессор, член-корреспондент НАМН Украины, заместитель директора по научной работе, заведующая отделением эндокринной гинекологии ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии им. акад. Е.М. Лукьяновой НАМН Украины» Татьяна Феофановна Татарчук емко и всесторонне осветила основные вопросы менеджмента менопаузы.

Современные тенденции таковы, что население планеты стареет. По данным ВОЗ, 10% всей популяции мира составляют женщины в климактерическом периоде, ежегодно их число возрастает на 25 млн. Поэтому Международное общество менопаузы (International Menopause Society, IMS) разработало классификацию этапов старения репродуктивной системы STRAW+10, которые включают репродуктивный период, переход в менопаузу и постменопаузу. Важно вовремя диагностировать нарушения менструального цикла (МЦ), для чего следует обратить внимание на динамику изменения уровня гормонов, рост уровня фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) и снижение уровня антимюллерова гормона (АМГ), ингибина В.

Консультирование женщин старше 40 лет включает:

1) выяснение наличия основных симптомов климактерия: нерегулярные МЦ, тревожность, вазомоторные симптомы, приливы, потливость, аномальные кровотечения, диаспареуния, сухость влагалища, бессонница, снижение либидо, боль в суставах, абдоминальное ожирение;

2) выявление факторов риска: остеопороза и сахарного диабета (СД) в семейном анамнезе, повышенного риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), деменции, ожирения.

Диагноз «перименопауза» не требует дополнительных лабораторных гормональных исследований для большинства здоровых женщин старше 45 лет при наличии следующих признаков:

в перименопаузе: наличие вазомоторных симптомов на фоне нерегулярных менструаций;

в постменопаузе: отсутствие менструации в течение последних 12 мес. (без использования гормональной контрацепции) или при появлении климактерических симптомов после гистерэктомии.

У женщин старше 45 лет нет необходимости применять такие лабораторные тесты, как определение уровня АМГ, ингибина А и В, эстрадиола, а также УЗ маркеры (количество антральных фолликулов, объем яичника).

Также важно понимать, какие процессы в этом возрасте происходят в женском организме (рис. 1): сначала снижается уровень прогестерона, а затем эстрогена, и возраст 35–50 лет – это период относительной гиперэстрогении, на фоне чего обостряются гипепластические процессы.

Прилив – это нарушение терморегуляции, когда организм начинает ощу-

щать разницу температуры организма в 0,1–0,2 °С, что обусловлено относительным избытком норадреналина и снижением уровня серотонина. Приливы нельзя игнорировать, потому что они резко снижают кровяное давление в гиппокампе, что в свою очередь приводит к ухудшению памяти и снижению количества нейронов, и в итоге длительные и частые приливы способствуют развитию болезни Альцгеймера. Важно понимать, что возможны и другие причины приливов, которые необходимо исключить – тиреотоксикоз, гиперпролактинемия, депрессия, СД, феохромоцитома, употребление алкоголя, эпилепсия.

Следует помнить, что в менопаузе приливы как единственный симптом наблюдаются лишь у 30% женщин, а у остальных 70% они сочетаются с нарушениями неврологического характера (когнитивная дисфункция, бессонница,

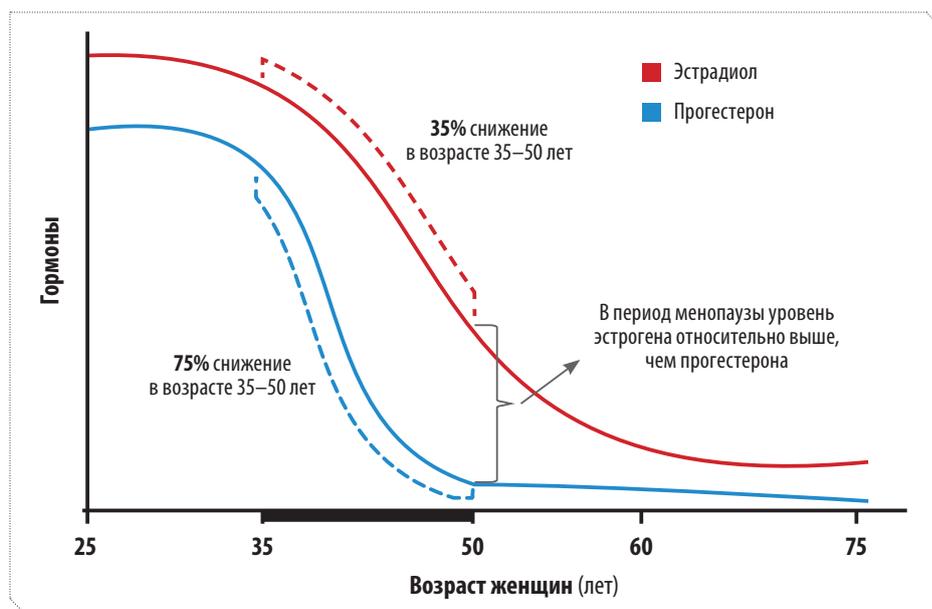


Рисунок 1. Физиологическое изменение уровней прогестерона и эстрогена у женщин после 35 лет

изменения настроения, суицидальные мысли, депрессия). Как правило, с этими симптомами женщины обращаются к неврологу, но на самом деле они являются пациентками гинекологов и нуждаются не только в симптоматическом, но и в этиотропном лечении.

Мета-анализ 6 исследований по оценке естественного прогрессирования вазомоторных симптомов во время менопаузы показал, что приливы начинаются за 2 года до менопаузы и могут длиться до 10 лет [1]. Если они начинаются рано, то могут длиться до 12 лет. При этом 84% женщин с климактерическим синдромом имеют тяжелое или умеренное течение вазомоторных симптомов [1]. Поэтому не следует ожидать, что вазомоторные симптомы «стерпятся» и вскоре пройдут.

Вследствие дефицита эстрогенов происходят обратимые изменения когнитивной функции, которые поддаются менопаузальной гормональной терапии (МГТ) (снижение декларативной памяти, нарушение координации движений), а также необратимые изменения (деменция, болезнь Альцгеймера). Однако риск болезни Альцгеймера можно снизить с помощью вовремя начатой МГТ (риск данного заболевания снижается в 2 раза при МГТ длительностью 3–10 лет, и еще больше при МГТ длительностью свыше 10 лет).

В норме с приходом менопаузы и угасанием функции яичников наступает аденопауза – надпочечники берут на себя защитную роль яичников, вырабатывая дегидроэпиандростерона сульфат (ДГЭА-с) и андрогены. Последние

в жировой ткани метаболизируются в эстрогены, из-за чего женщина компенсаторно набирает вес. И в этом периоде относительной гиперандрогении у женщины появляется энергетический подъем, повышается настроение, либидо. Однако чаще всего надпочечники «устают», аденопауза наступает вместе с менопаузой и развиваются климактерические симптомы (рис. 2).

Следует также отметить влияние эстрогена на состояние кожи. Как известно, эстрогены повышают синтез гиалуроновой кислоты и содержание воды в коже, улучшают васкуляризацию дермы и эпидермиса, повышают активность сальных желез, увеличивают пропорцию коллагена 3-го типа (так называемый «эстрогенозависимый коллаген») по отношению к 1-му типу на 5% за 6 мес., увеличивают синтез эластина, стимулируют синтез коллагена, повышают толщину и эластичность кожи (особенно дермы). А в постменопаузе происходит потеря коллагена на 2% в год в течение 15 лет.

Раннее появление морщин – признак высокого уровня коллагена 3-го типа (который исчезает вместе с эстрогенами) и является косвенным показателем возможных проблем с костной тканью, мышцами тазового дна, сосудами и другими структурами, содержащими данный тип коллагена.

Эстрогены также оказывают положительный эффект на сосуды: геномный (долговременный) эффект, что уменьшает атеросклероз, снижает повреждение сосудистой стенки, уменьшает рост гладкомышечных клеток и усиливает

рост эндотелиальных клеток, а также негеномный (быстрый) эффект – усиливает дилатацию и синтез оксида азота. Гендерный анализ частоты инфаркта миокарда (ИМ) свидетельствует, что у женщин в возрасте до 65 лет факторы профилактики кардиоваскулярного риска отличаются от таковых для мужчин. Так, в возрасте до 50 лет женщины умирают от ИМ почти в 2 раза чаще, а до 60 лет – в 1,5 раза чаще, чем мужчины. Это обусловлено тем, что лечение, эффективно помогающее мужчинам, в отношении женщин «не работает».

Данные исследования «Инициатива во имя здоровья женщин» (Women's Health Initiative, WHI) по изучению конъюгированного эстрогена 0,625 мг и медроксипрогестерона ацетата 2,5 мг (проводилось в 40 центрах США с 1993 г. и было досрочно прекращено после 5,2 лет наблюдений в связи с повышением риска инвазивного рака молочной железы (РМЖ), относительный риск (ОР) которого после 4 лет лечения составил 1,26) показали, что ОР ишемической болезни сердца (ИБС) без летального исхода составил 1,29, ОР инсульта – 1,41, ОР венозной тромбоэмболии (ВТЭ) – 2,11. После оглашения этих результатов с 2003 г. началась отмена препаратов МГТ. Однако следует отметить, что в данном исследовании возраст испытуемых составил 50–79 лет (средний возраст – 67 лет, т. е. МГТ была назначена поздно, после «терапевтического окна» в 10 лет), 2/3 женщинам гормонотерапия была назначена впервые, у 36% исходно была артериальная гипертензия, у 12,7% – гиперхолестеринемия, у 16% – семейный риск РМЖ, 10% женщин не рожали. Т. е. вошедшие в исследование женщины исходно имели повышенный риск осложнений.

Таким образом, раннее начало МГТ очень важно: по данным эпидемиологических исследований, МГТ, начатая в ранний период менопаузы, снижает риск развития ССЗ на 20–50%, риск переломов шейки бедра – на 40%. При этом кумулятивный риск смерти женщин 50–94 лет от ССЗ составляет 31%, от РМЖ – 2,8%, от переломов шейки бедра – 2,8%.

Анализ здоровья женщин, которым была отменена МГТ, за 5-летний период показал, что частота РМЖ, инсуль-

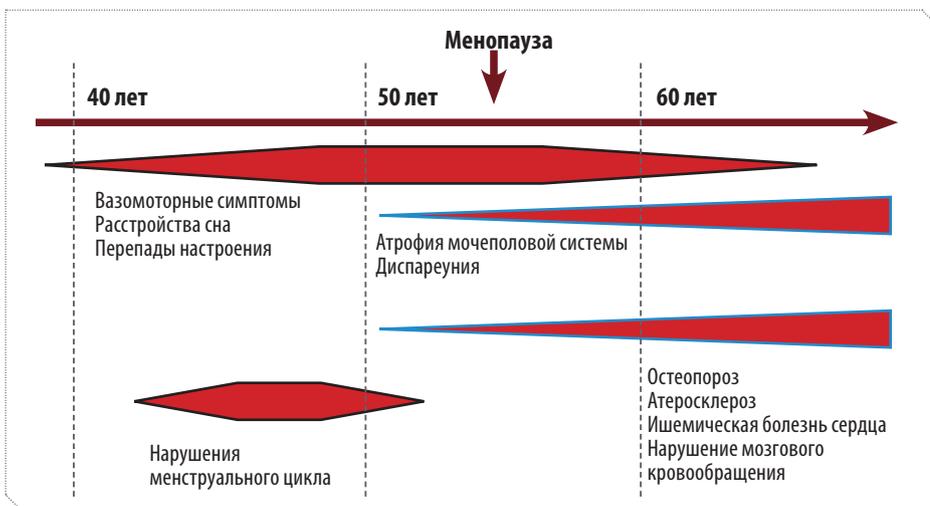


Рисунок 2. Менопаузальные симптомы

тов, ИМ у этих женщин не уменьшилась, но выросла частота переломов шейки бедра и рака эндометрия [2]. Следовательно, очень важна своевременная диагностика и профилактика постменопаузального остеопороза. Золотой стандарт диагностики остеопороза – двухфотонная рентгеновская денситометрия, стандарт скрининга – УЗ денситометрия. Лабораторные методы диагностики: определение уровня кальция, витамина D, паратормона.

Существуют различные режимы МГТ:

1. При отсутствии матки (независимо от наличия яичников) и наличии симптомов климакса, при повышении уровня ФСГ > 10 мМЕд/л (за исключением случаев эндометриоза):

- непрерывная монотерапия эстрогеном (непрерывный прием таблеток, отсутствие кровотечений).

2. При наличии матки:

- циклическая МГТ (терапия с 7-дневным перерывом между приемами таблеток, регулярные кровотечения в конце МЦ);

- непрерывная последовательная МГТ (последовательная терапия без перерывов между приемами таблеток, регулярные кровотечения в конце МЦ) (Фемостон® 1/10, Фемостон® 2/10);

- непрерывная комбинированная МГТ (комбинированная терапия без перерыва между приемами таблеток, кровотечений в конце цикла нет) (Фемостон® конти, Фемостон® конти мини).

Рекомендации IMS по МГТ (2016 г.) заключаются в следующем:

- МГТ – наиболее эффективный и патогенетически обоснованный метод терапии вазомоторных симптомов и урогенитальной атрофии;

- дозировку препарата следует подбирать, постепенно снижая ее к минимально эффективной дозе (к примеру, в пременопаузе назначается Фемостон® 1/10 до начала гипотензивного состояния, когда менструации становятся скудными и исчезают, при котором следует перейти на Фемостон® 1/5, ближе к 60 годам можно перейти на Фемостон® 0,5/2,5. И если пациентка хочет применять МГТ после 65 лет, ее следует продолжать);
- препарат подбирается индивидуально для пациентки;
- отсутствуют причины для ограничения продолжительности МГТ;
- риски и польза МГТ различаются для женщин в стадии перехода в менопаузу по сравнению с женщинами более старшего возраста;
- женщины, находящиеся на МГТ, должны консультироваться не реже 1 раза в год (УЗИ эндометрия, РАР-мазок, маммография, оценка состояния сосудов, коагулограмма, липидный спектр);
- добавление гестагена в виде непрерывного или циклического режима у женщин с маткой снижает риск неоплазии эндометрия, связанной с терапией эстрогенами.

- препарат подбирается индивидуально для пациентки;

- отсутствуют причины для ограничения продолжительности МГТ;

- риски и польза МГТ различаются для женщин в стадии перехода в менопаузу по сравнению с женщинами более старшего возраста;

- женщины, находящиеся на МГТ, должны консультироваться не реже 1 раза в год (УЗИ эндометрия, РАР-мазок, маммография, оценка состояния сосудов, коагулограмма, липидный спектр);
- добавление гестагена в виде непрерывного или циклического режима у женщин с маткой снижает риск неоплазии эндометрия, связанной с терапией эстрогенами.

Следует помнить, что маточные кровотечения повышают риск локальных воспалительных процессов, соответственно, отсутствие менструаций обеспе-

чивает профилактику рака эндометрия. Поэтому циклические препараты рекомендуется назначать не дольше чем на 5 лет, а затем следует переходить на монофазную МГТ, длительность которой не ограничена.

Кроме того, МГТ положительно влияет на различные системы и органы:

- МГТ – единственный вид терапии с доказанной эффективностью в отношении снижения частоты переломов у пациенток с остеопенией;

- МГТ способствует улучшению профиля риска ССЗ благодаря положительному влиянию на сосудистую функцию, уровни липидов, метаболизм глюкозы;

- МГТ снижает частоту вновь диагностированного СД.

Касательно безопасности МГТ для костной ткани, проведенное исследование с участием 595 женщин по влиянию эстрадиола/дидрогестерона показало, что последовательный прием данного препарата эффективен по сравнению с плацебо для профилактики потери костной массы в поясничном отделе позвоночника и шейке бедра в течение 2 лет [3] (рис. 3).

Мета-анализ данных 107 рандомизированных контролируемых исследований с участием 33 315 женщин свидетельствует, что МГТ снижает индекс инсулинорезистентности НОМА, соотношение липопротеинов низкой плотности к липопротеинам высокой плотности, уровень артериального давления (АД) (рис. 4), обхват талии, брюшной жир [4].

Мета-анализ влияния МГТ на риск ИБС показал, что МГТ, начатая в первые 10 лет после наступления менопаузы, снижает риск смерти по всем кардиальным причинам и риск развития ИБС по сравнению с плацебо или отсутствием лечения, но не снижает риск ВТЭ [5]. В связи с этим женщину надлежит обследовать на риск ВТЭ (доплер-УЗИ сосудов, коагулограмма, уровень D-димера) и при необходимости назначать антикоагулянты (совместно со смежными специалистами). Но МГТ сама по себе незначительно повышает риск ВТЭ, который при ее использовании составляет 1–2 случая на 1 тыс. пользовательниц. Риск ВТЭ существенно увеличивается с возрастом (в 60–69 лет риск удваивается, в 70–79 лет – повышается в 4 раза),

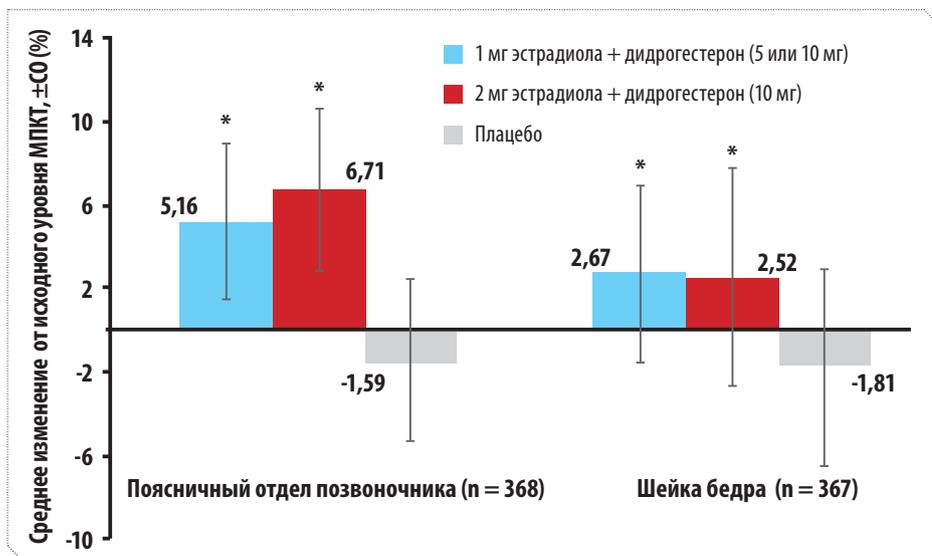
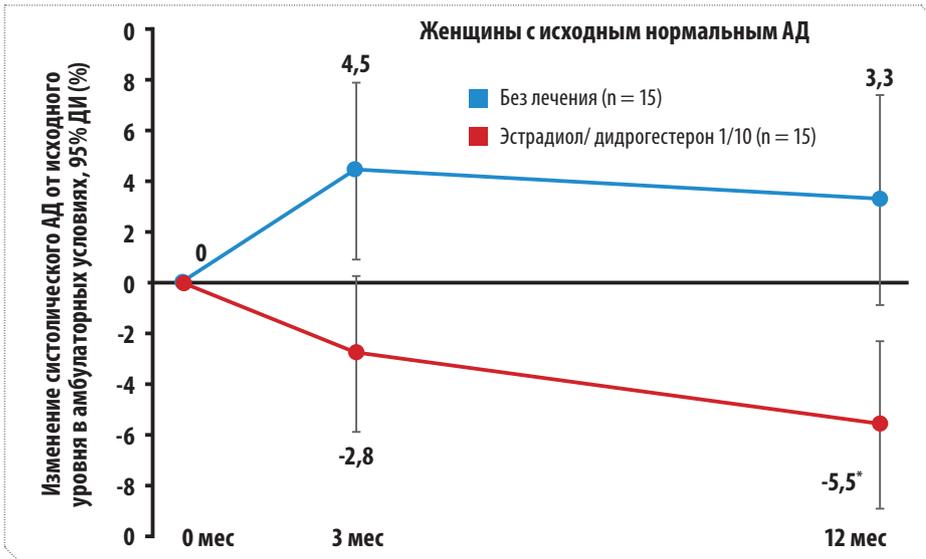


Рисунок 3. Эстрадиол/дидрогестерон повышает минеральную плотность костной ткани (МПКТ) \* p < 0,001 по сравнению с плацебо; CO – стандартное отклонение



**Рисунок 4.** Влияние эстрадиола/дидрогестерона на систолическое АД при длительной терапии  
\* p < 0,05 по сравнению с исходным уровнем; ДИ – доверительный интервал

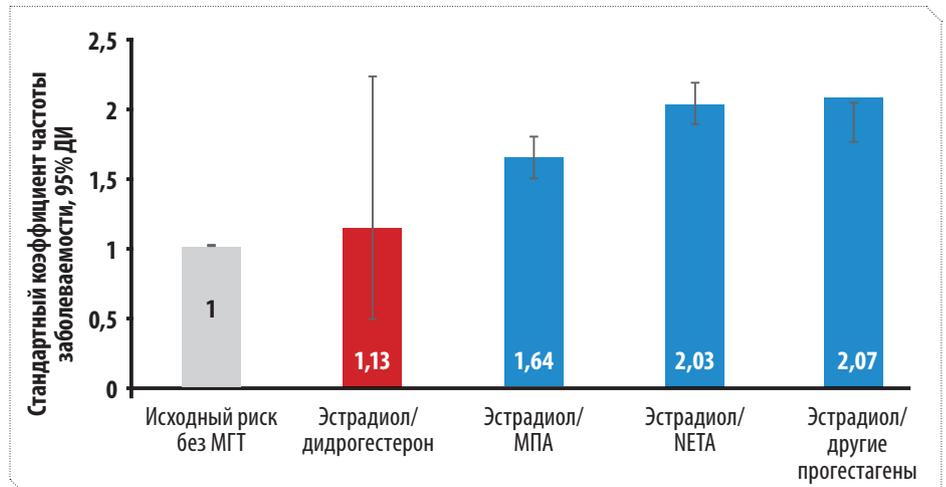
зависит от избыточного веса (увеличивает риск почти в 2 раза) и ожирения (в 3 раза). Трансдермальная МГТ в низких дозах снижает данный риск.

В рекомендациях IMS от 2016 г. указывается, что МГТ не влияет на увеличение массы тела и даже может ослабить перименопаузальное накопление жировой ткани.

Относительно влияния МГТ на риск РМЖ установлено, что прием алкоголя и избыточный вес оказывают более существенное влияние на риск смерти от РМЖ, нежели МГТ длительною 5–10 лет. Около 30% случаев РМЖ в Великобритании в 2010 г. оценены как обусловленные факторами образа жизни и окружающей среды [6]. Установлено, что раннее менархе (до 12 лет) и поздняя менопауза (после 55 лет) ассоциируются с повышенным риском РМЖ (каждые 2 года задержки менархе снижает риск РМЖ на 10%, каждый год задержки менопаузы повышает риск на 3%) [7]. В пременопаузе риск РМЖ прямо пропорционален уровню эстрадиола в фолликулиновую фазу, в постменопаузе – прямо пропорционален концентрации эстрогена сульфата и ДГЭА-с.

Проведенное в Финляндии когортное исследование с участием 50 210 женщин старше 50 лет с продолжительностью МГТ более 5 лет показало, что повышение риска РМЖ неодинаково для всех гестагенов – комбинация эстрадиол/дидрогестерон (Фемостон®) имеет наиболее низкий риск (1,13 по сравнению с исходным, равным 1) (рис. 5) [8].

IMS заключает, что повышение риска РМЖ, связанное с МГТ в период менопаузы, невелико и составляет менее 0,1% в год или менее 1 случая на 1 тыс. женщин в год применения МГТ (уровень доказательности 1+), и ассоциируется с добавлением синтетического гестагена к эстрогенному компоненту. Такое повышение риска аналогично риску, связанному с факторами образа жизни – снижением физической активности, ожирением, приемом алкоголя. И данный повышенный риск можно снизить с помощью микронизированного прогестерона или дидрогестерона. Исследование WHI не выявило какого-либо повышения риска РМЖ у женщин, которые впервые применяют МГТ в период менопаузы в течение 5–7 лет после начала лечения.



**Рисунок 5.** Гестаген в составе МГТ и риск РМЖ  
МПА – медроксипрогестерона ацетат; NETA – норэтистерона ацетат

Еще одно крупное исследование в Великобритании (с участием 69 412 женщин) показало, что применение эстрадиола/дидрогестерона длительною от нескольких месяцев до нескольких лет не только не ассоциировалось с повышением риска гинекологических видов рака по сравнению с отсутствием МГТ или другими препаратами МГТ, но и понижало данный риск (рис. 6) [9].

Исследования по изучению влияния на эндометрий дидрогестерона в составе циклической и непрерывной комбинированной МГТ показали, что такая терапия имеет хороший профиль безопасности эндометрия и хорошо прогнозируемый характер маточных кровотечений. Комбинированная непрерывная МГТ оказывает защитный эффект в отношении рака эндометрия, циклическая комбинированная МГТ до 5 лет применения не повышает риск рака эндометрия, после 5 лет – незначительно повышает (поэтому целесообразно переходить на монотерапию). Согласно отечественному Национальному консенсусу по ведению пациенток в климактерии (2016), базовые исследования перед назначением МГТ включают:

1. Сбор анамнеза (выявление факторов риска: курение, наличие родственников первой линии с РМЖ и/или раком яичников, тромбозы в анамнезе у женщины или близких родственников, остеопороз в семейном анамнезе).
2. Обследование: рост, вес, индекс массы тела, окружность живота, уровень АД.
3. Гинекологический осмотр.
4. Цитологическое обследование.

# Фемостон®

Естрадіол/Дидрогестерон

## ефективно усуває симптоми клімаксу<sup>1,2</sup>



UAFSN19100168

### Коротка інформація про препарати Фемостон®, Фемостон® Конті, Фемостон® Конті міні.

Фемостон®. Реєстраційні посвідчення МЗ України: № UA / 4836/01/01, № UA / 4836/01/02 від 30.05.2016, дійсні до 30.05.2021. Фемостон® конті. Реєстраційне посвідчення МЗ України: № UA / 4837/01/01 від 18.05.2016, дійсне до 18.05.2021. Фемостон® конті міні. Реєстраційні посвідчення: № UA / 13464/01/01 від 21.03.2019, дійсне безстроково.

**Фемостон®. Склад:** Таблетка естрадіолу: 1 таблетка містить естрадіолу гемідрату, мікронізованого, що еквівалентно естрадіолу 1 або 2 мг; таблетка естрадіолу і дидрогестерону: 1 таблетка містить естрадіолу гемідрату, мікронізованого, що еквівалентно естрадіолу 1 мг; дидрогестерону, мікронізованого 5 мг. **Фемостон® конті міні. Склад:** 1 таблетка містить дидрогестерону, мікронізованого 2,5 мг та естрадіолу гемідрату мікронізованого, що еквівалентно естрадіолу 0,5 мг. **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Препарати для лікування захворювань сечостатевої системи і статеві гормони. Комбіновані препарати, що містять прогестагени і естрогени для послідовного застосування. Код АТХ G03F B08 (для Фемостон®); Препарати для лікування захворювань сечостатевої системи і статеві гормони. Прогестагени в комбінації з естрогенами. Дидрогестерон та естроген. Код АТХ G03F A14 (для Фемостон® конті міні). **Показання. Фемостон®.** Замісна гормональна терапія (ЗГТ) для усунення симптомів, обумовлених дефіцитом естрогенів, у жінок в період менопаузи не раніше, ніж через 6 місяців з моменту останньої менструації. Профілактика остеопорозу у жінок в постменопаузі при високому ризикі переломів у разі непереносимості або наявності протипоказань для застосування інших лікарських препаратів для профілактики остеопорозу. **Фемостон® конті.** Замісна гормональна терапія (ЗГТ) для усунення симптомів, обумовлених дефіцитом естрогенів у жінок в період менопаузи, не раніше, ніж через 12 місяців з моменту останньої менструації. Профілактика остеопорозу у жінок в постменопаузі при високому ризикі переломів у разі непереносимості або наявності протипоказань для застосування інших лікарських засобів для профілактики остеопорозу. **Фемостон® конті міні.** Замісна гормональна терапія (ЗГТ) для усунення симптомів, обумовлених дефіцитом естрогенів, у жінок в постменопаузі, не раніше, ніж через 12 місяців з моменту останньої менструації. **Протипоказання.** Діагностований в минулому, наявний або підозрюваний рак молочної залози; наявні або підозрювані естроген-чутливі пухлини (наприклад, рак ендометрія); вагінальні кровотечі невисяченого генезу; нелікована гіперплазія ендометрію; активна венозна тромбоемболія в минулому (тромбоз глибоких вен, тромбоемболія легеневих артерій); наявні тромбофілічні розлади (наприклад, дефіцит протеїну С, протеїну S або антитромбіну); активні або недавні артеріальні тромбоемболічні захворювання (наприклад, стенокардія, інфаркт міокарда); гострі захворювання печінки або наявність захворювань печінки в минулому, якщо показники функції печінки не нормалізувалися; відома гіперчутливість до діючих речовин або до будь-якого з допоміжних речовин препарату; порфірія; встановлені або підозрювані прогестагензалежні новоутворення (наприклад, менінгіома) - для Фемостон® конті міні. **Спосіб застосування та дози.** Для внутрішнього застосування. **Фемостон®.** Фемостон® приймають перорально щодня в безперервному послідовному режимі. Лікування починається з прийому однієї таблетки, що містить 1 мг або 2 мг естрадіолу, 1 раз на добу, щодня протягом перших 14-ти днів 28-денного циклу; після чого протягом наступних 14 днів приймають по 1 таблетці, що містить 1 мг або 2 мг естрадіолу і 10 мг дидрогестерону, 1 раз на добу, як зазначено на 28-денний календарний упаковкою. Після закінчення 28-денного циклу слід одразу ж починати новий цикл. **Фемостон® конті, Фемостон® конті міні.** Фемостон® конті, Фемостон® конті міні приймають перорально щодня в безперервному послідовному режимі. Естроген і прогестаген приймають щодня по 1 таблетці в безперервному режимі протягом 28-денного циклу. Фемостон® / Фемостон® конті / Фемостон® конті міні слід приймати без перерв між упаковками. Для початку і продовження лікування постменопаузальних симптомів необхідно призначити мінімальні ефективні дози протягом мінімального періоду часу. Якщо прийом дози пропущено, її слід прийняти якомога швидше. Якщо пройшло більше ніж 12 годин, лікування слід продовжувати з прийому наступної таблетки, не приймаючи пропущену таблетку. У таких випадках ймовірність проривної кровотечі або кров'янисті виділень може бути підвищена. Фемостон®, Фемостон® конті, Фемостон® конті міні можна застосовувати незалежно від прийому їжі. **Побічні реакції.** Найбільш частими побічними реакціями у пацієнтів, які застосовували терапію естрадіолом / дидрогестероном під час клінічних досліджень, були головний біль, біль в животі, біль / чутливість молочних залоз і біль у спині\* (\*повну інформацію про побічні реакції див. в інструкціях для медичного застосування лікарських засобів в розділі «Побічні реакції»). **Особливості застосування.** Для лікування симптомів, пов'язаних з постменопаузі, ЗГТ слід починати тільки при наявності таких симптомів, які несприятливо впливають на якість життя. У всіх випадках необхідно проводити ретельний аналіз ризиків і користі, як мінімум, щорічно, і ЗГТ доцільно продовжувати, тільки якщо користь перевищує ризик. Докази щодо ризиків, пов'язаних з ЗГТ при лікуванні передчасної менопаузи, обмежені. Однак, завдяки низькому рівню абсолютного ризику співвідношення переваг і ризиків у жінок молодого віку може бути більш сприятливим, ніж у старших жінок. **Медичне обстеження / подальше спостереження.** Перед початком або поновленням замісної гормональної терапії необхідно з'ясувати повний особистий і сімейний анамнез. Фізикальне обстеження (включаючи обстеження органів тазу і молочних залоз) необхідно проводити, враховуючи дані анамнезу, протипоказання і застереження до застосування даного препарату. Під час лікування рекомендується проводити періодичні огляди, частота і обсяг яких визначається індивідуально. Жінок необхідно проінформувати, про які зміни в молочних залозах необхідно повідомляти лікаря або медичну сестру (див. «Рак молочної залози»). Обстеження, включаючи відповідні методи візуалізації, наприклад, маммографію, слід проводити відповідно до існуючої практики скринінгу, модифікованої залежності від індивідуальних потреб. **Захворювання, при яких необхідно спостерігати за станом пацієнток.** При наявності будь-якого із зазначених нижче захворювань у даний момент, в минулому і / або їх погіршенні під час вагітності або попередньої гормональної терапії пацієнткам слід перебувати під ретельним наглядом. Необхідно мати на увазі, що ці стани можуть рецидивувати або їх перебіг може погіршуватися під час лікування Фемостон®, Фемостон® конті, Фемостон® конті міні. До них відносяться: лейоміома (міома матки) або ендометріоз; фактори ризику тромбоемболічних захворювань; фактори ризику виникнення естрогенчутливих пухлин (раку молочної залози першого ступеня спадкової схильності); артеріальна гіпертензія; захворювання печінки (аденома печінки); цукровий діабет з судинними ускладненнями або без них; жовчокам'яна хвороба; мігрень або (сильний) головний біль; системна червона вовчанка; гіперплазія ендометрію в анамнезі; епілепсія; бронхіальна астма; отосклероз, менінгіома. **Прийми для негайного припинення терапії.** Терапію слід припинити у разі виявлення протипоказання, а також в наступних ситуаціях: поважне захворювання або порушення функції печінки; значне підвищення артеріального тиску; поважне вперше мігреноподібного головного болю; вагітність. Фемостон®, Фемостон® конті, Фемостон® конті міні не належать до засобів контрацепції. Досвід лікування жінок старше 65 років обмежений. **Умови відпуску.** За рецептом. Виробник. Абботт Біоджікалз Б.В., Нідерланди.

Повна інформація про препарати представлена в інструкціях для медичного застосування лікарських засобів: Фемостон®, Фемостон® конті від 23.01.2017, Фемостон® конті міні від 21.03.2019.

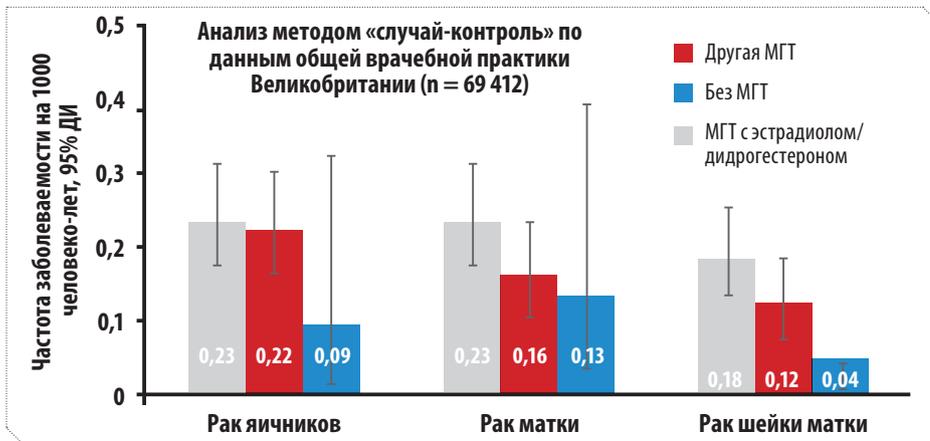
1. Stevenson JC, Durand G, Kahler E, Pertyński T. Oral ultra-low dose continuous combined hormone replacement therapy with 0.5mg 17β-oestradiol and 2.5mg dydrogesterone for the treatment of vasomotor symptoms: Results from a double-blind, controlled study. *Maturitas*, 67 (2010) 227-232.

2. Інструкції для медичного застосування лікарських засобів Фемостон®, Фемостон® конті, Фемостон® конті міні.

Для публікації в спеціалізованих виданнях, призначених для медичних та фармацевтичних працівників, медичних установ. За додатковою інформацією ви можете звернутися до ТОВ «Абботт Україна»:

01010, Україна, м. Київ, вул. Московська, 32/2, тел.: + 38-044-498-60-80; факс: + 38-044-498-60-81.





**Рисунок 6.** Риск гинекологического рака при приеме эстрадиола/дидрогестерона сопоставим с рисками без МГТ

- УЗИ органов малого таза с определением толщины и структуры эндометрия.
  - Маммография.
- Результаты нашего собственного

3-летнего наблюдения за 100 женщинами (2003 г.), находящимися на МГТ, показали улучшение качества жизни и повышение трудоспособности (отме-

тили 73,4% женщин после 3 лет МГТ), снижение общей заболеваемости (уменьшение дней нетрудоспособности в 4 раза), существенное уменьшение затрат на медикаменты (отметили 76,6% женщин после 3 лет МГТ).

Таким образом, менеджмент менопаузы должен быть комплексным и включать в себя не только назначение МГТ, но и терапию основных заболеваний, изменение образа жизни (прекращение курения, снижение веса, уменьшение потребления алкоголя до 10 г/сут, снижение эмоционально-психологического напряжения), рационализацию питания, физическую активность (аэробные упражнения минимум 30–40 мин/день 3–6 раз в неделю при 70% максимального сердцебиения), динамический мониторинг состояния женщины.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Politi, M.C., Schleinitz, M.D., Col, N.F. "Revisiting the duration of vasomotor symptoms of menopause: a meta-analysis." *J Gen Intern Med* 23 (2008): 1507–13.
- Islam, S., Liu, Q., Chines, A., Helzlsouer, E. "Trend in incidence of osteoporosis-related fractures among 40- to 69-year-old women: analysis of a large insurance claims database, 2000–2005." *Menopause* 16 (2009): 77–83.
- Lees, B., Stevenson, J.C. "The prevention of osteoporosis using sequential low-dose hormone replacement

- therapy with estradiol-17 beta and dydrogesterone." *Osteoporos Int* 12 (2001): 251–8.
- Van Ittersum, F.J., et al. "Ambulatory – Not Office – Blood Pressures Decline during Hormone Replacement Therapy in Healthy Postmenopausal Women." *Am J Hypertens* 11 (1998): 1147.
- Boardman, H.M.P., et al. "Hormone therapy for preventing cardiovascular disease in post-menopausal women." *Cochrane Database of Systematic Reviews* 3 (2015): CD002229.
- Parkin, D.M., et al. "The fraction of cancer attributable to lifestyle and environmental factors in the UK in 2010." *British Journal of Cancer* 105 (2011): 77–81.

- Strauss, J.F. III, Barbieri, R.L. Yen and Jaffe's Reproductive Endocrinology. Physiology, Pathophysiology, and Clinical Management. 6th Edition. ScienceDirect (2009).
- Lyttinen, H., et al. "Breast cancer risk in postmenopausal women using estradiol-progestogen therapy." *Obstet Gynecol* 113.1 (2009): 65–73.
- Schneider, C., et al. "Risk of gynecological cancers in users of estradiol/dydrogesterone or other HRT preparations." *Climacteric* 12 (2009): 514–24. □

## МЕНЕДЖМЕНТ МЕНОПАУЗЫ: СОВРЕМЕННЫЕ ТЕНДЕНЦИИ

**Т.Ф. Татарчук**, д. мед. н., профессор, член-корреспондент НАМН Украины, заместитель директора по научной работе, заведующая отделением эндокринной гинекологии ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии им. акад. Е.М. Лукьяновой НАМН Украины»

Климакс – это лестница длиной в 30 лет. И врачу-гинекологу, чтобы помочь пациентке справиться с симптомами климакса, надлежит преодолеть собственную гормонофобию и понимать пользу и риски менопаузальной гормональной терапии (МГТ).

Очень важно раннее начало МГТ: начатая в период менопаузы, она снижает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний на 20–50%, риск переломов шейки бедра на 40%.

Рекомендации Международного общества по менопаузе относительно МГТ (2016 г.):

- МГТ – наиболее эффективный и патогенетически обоснованный метод терапии вазомоторных симптомов и урогенитальной атрофии;
  - дозировку препарата следует подбирать, постепенно снижая к минимально эффективной дозе;
  - препарат подбирается индивидуально для пациентки;
  - отсутствуют причины для ограничения продолжительности МГТ;
  - риски и польза МГТ различаются для женщин в стадии перехода в менопаузу по сравнению с женщинами более старшего возраста;
  - женщины, находящиеся на МГТ, должны консультироваться не реже 1 раза в год (УЗИ эндометрия, PAP-мазок, маммография, оценка состояния сосудов, коагулограмма, липидный спектр);
  - добавление гестагена в виде непрерывного или циклического режима у женщин с маткой снижает риск неоплазии эндометрия, связанной с терапией эстрогенами.
- Также МГТ положительно влияет на различные системы и органы: МГТ – единственный вид терапии с доказанной эффективностью в отношении снижения частоты переломов у пациенток с остеопенией; МГТ способствует улучшению профиля сердечно-сосудистого риска благодаря положительному влиянию на сосудистую функцию, уровни липидов, метаболизм глюкозы; МГТ снижает частоту вновь диагностированного сахарного диабета; не влияет на увеличение массы тела.
- Менеджмент менопаузы должен быть комплексным и включать не только назначение МГТ, но и терапию основных заболеваний, изменение образа жизни (прекращение курения, снижение веса, уменьшение потребления алкоголя, снижение эмоционально-психологического напряжения), рационализацию питания, физическую активность (аэробные упражнения минимум 30–40 мин/день), динамический мониторинг состояния женщины.

**Ключевые слова:** менопауза, менопаузальная гормональная терапия, эстрадиол/дидрогестерон, Фемостон.

## МЕНЕДЖМЕНТ МЕНОПАУЗЫ: СУЧАСНІ ТЕНДЕНЦІЇ

**Т.Ф. Татарчук**, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, заступник директора з наукової роботи, завідувачка відділенням ендокринної гінекології ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України»

Клімакс – це сходи довжиною в 30 років. І лікарю-гінекологу, щоб допомогти пацієнтці впоратися з симптомами клімаксу, належить подолати власну гормонофобію та розуміти користь і ризики менопаузальної гормональної терапії (МГТ).

Дуже важливо почати МГТ раніше: розпочата в період менопаузи, вона знижує ризик розвитку серцево-судинних захворювань на 20–50%, ризик переломів шийки стегна на 40%.

Рекомендації Міжнародного товариства з менопаузи щодо МГТ (2016 р.):

- МГТ – найбільш ефективний і патогенетично обґрунтований метод терапії вазомоторних симптомів і урогенітальної атрофії;
  - дозування препарату слід підбирати, поступово знижуючи до мінімально ефективної дози;
  - препарат підбирається індивідуально для пацієнтки;
  - причини для обмеження тривалості МГТ відсутні;
  - ризики і користь МГТ розрізняються для жінок в стадії переходу в менопаузу в порівнянні з жінками старшого віку;
  - жінки, які перебувають на МГТ, повинні консультиватися не рідше 1 разу на рік (УЗД ендометрія, PAP-мазок, маммографія, оцінка стану судин, коагулограма, ліпідний спектр);
  - додавання гестагена у вигляді безперервного або циклічного режиму в жінок із маткою знижує ризик неоплазії ендометрія, пов'язаної з терапією естрогенами.
- Також МГТ позитивно впливає на різні системи і органи: МГТ – єдиний вид терапії з доведеною ефективністю щодо зниження частоти переломів у пацієнток із остеопенією; МГТ сприяє поліпшенню профілю кардіо-сосудистого ризику завдяки позитивному впливу на судинну функцію, рівні ліпідів, метаболізм глюкози; МГТ знижує частоту вперше діагнованого цукрового діабету; не впливає на збільшення маси тіла.
- Менеджмент менопаузи повинен бути комплексним і включати не тільки призначення МГТ, а й терапію основних захворювань, зміну способу життя (припинення паління, зниження ваги, зменшення споживання алкоголю, зниження емоційно-психологічної напруги), раціоналізацію харчування, фізичну активність (аеробні вправи мінімум 30–40 хв/день), динамічний моніторинг стану жінки.

**Ключові слова:** менопауза, менопаузальна гормональна терапія, естрадіол/дидрогестерон, Фемостон.

## MANAGEMENT OF MENOPAUSE: MODERN TRENDS

**T.F. Tatarchuk**, MD, professor, corresponding member of the NAMS of Ukraine, deputy director for research work, head of the Endocrine Gynecology Department, SI "O.M. Lukyanova Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of the NAMS of Ukraine"

Climax is a 30-year-old staircase. Gynecologist should overcome her own hormophobia and understand the benefits and risks of menopausal hormone therapy (MHT) to help the patient cope with the menopausal symptoms. A very important earlier onset of MHT: started during menopause MHT reduces the cardiovascular risk by 20–50%, the hip fractures risk by 40%.

International Menopause Society recommendations on MHT (2016):

- MHT is the most effective and pathogenetic method for the vasomotor symptoms and urogenital atrophy treatment;
  - drug dosage should be selected, gradually reducing to the minimum effective dose;
  - it is selected individually for the patient;
  - there are no reasons for limiting the mht duration;
  - MHT risks and benefits differ for women in transition to menopause compared to older women;
  - women on mht should be consulted at least once a year (endometrial ultrasound, pap smear, mammography, vascular condition assessment, coagulogram, lipid spectrum);
  - progestogen adding as a continuous or cyclic regimen in women with uterus reduces the risk of endometrial neoplasia associated with estrogen therapy.
- MHT also has a positive effect on various systems and organs: MHT is the only type of therapy with proven effectiveness in reducing fractures value in patients with osteopenia; MHT improvement cardiovascular risk profile due to its positive effect on vascular function, lipid levels, glucose metabolism; MHT reduces the incidence of newly diagnosed diabetes mellitus; does not affect weight gain.
- Menopause management should be complex and include not only MHT, but also the treatment of major diseases, lifestyle changes (stop smoking, weight loss, reduction of alcohol consumption, reduction of emotional and psychological stress), diet rationalization, physical activity (aerobic exercise minimum 30–40 min/day), dynamic monitoring of woman's condition.

**Keywords:** menopause, menopausal hormone therapy, estradiol/dydrogesterone, Femoston.

# КОМБИНИРОВАННЫЕ ГОРМОНАЛЬНЫЕ КОНТРАЦЕПТИВЫ

РУКОВОДСТВО ФАКУЛЬТЕТА СЕКСУАЛЬНОГО И РЕПРОДУКТИВНОГО ЗДОРОВЬЯ  
КОРОЛЕВСКОГО КОЛЛЕДЖА АКУШЕРОВ И ГИНЕКОЛОГОВ ВЕЛИКОБРИТАНИИ (2019)\*

Этот документ является обновленной версией предыдущего руководства Факультета сексуального и репродуктивного здоровья (Faculty of Sexual and Reproductive Healthcare, FSRH) Королевского колледжа акушеров и гинекологов Великобритании (Royal College of the Obstetricians and Gynaecologists), опубликован 21 января 2019 г. и обобщает имеющиеся данные и экспертные заключения о комбинированных гормональных контрацептивах (КГК). Руководство основано на наилучших имеющихся фактических данных и единодушном мнении экспертов и Группы по разработке рекомендаций (приложение 1).

## 10. РИСКИ ДЛЯ ЗДОРОВЬЯ, СВЯЗАННЫЕ С ПРИМЕНЕНИЕМ КГК

### Клиническая рекомендация

Женщины должны быть проинформированы о рисках для здоровья, связанных с использованием КГК (GPP).

### 10.1. Венозная тромбоземболия

(в т. ч. тромбоз глубоких вен и легочная эмболия)

#### Ключевая информация

Применение КГК связано с повышенным риском венозной тромбоземболии (ВТЭ); некоторые препараты КГК ассоциируются с более высоким риском ВТЭ, чем другие, в зависимости от типа прогестагена и дозы эстрогена (С).

#### Клиническая рекомендация

Женщины должны быть проинформированы о том, что использование КГК связано с повышенным риском ВТЭ, но абсолютный риск ВТЭ для отдельного пользователя КГК очень небольшой (С).

#### Уровень доказательности 2+

Данные наблюдательных исследований показывают, что прием комбинированных оральных контрацептивов (КОК) повышает риск ВТЭ в 3–3,5 раза по сравнению с неиспользованием КГК [209–211]. Но несмотря на это, частота ВТЭ у женщин, использующих КГК, остается очень небольшой: согласно оценке Европейского агентства по лекарственным средствам (European Medicines Agency, EMA), абсолютный риск ВТЭ составляет от 5 до 12 случаев в год на 10 000 женщин для КГК по сравнению с 2 случаями для женщин, не применяющих КГК [212]. 1% случаев ВТЭ во время использования КГК является смертельным.

Риск ВТЭ для КГК ниже, чем во время беременности и в послеродовом периоде [214–221] и наиболее высок в период сразу после начала применения КГК [223–226] или при повторном применении после перерыва не менее чем на 1 месяц [223]. Затем риск снижается в течение первого года использования КГК и после этого остается стабильным [224, 226–229].

### 10.1.1 Влияние типа прогестагена на риск ВТЭ

Систематический обзор не выявил релевантных рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) по данному вопросу [230]. Мета-анализ обсервационных исследований показал, что использование низкодозированных КОК (< 50 мкг этинилэстрадиола (ЭЭ)), содержащих ацетат ципротерона, дезогестрел, гестоден или дроспиренон (ДРСП), ассоциировалось со значительным (в 1,5–2 раза) риском ВТЭ по сравнению с использованием КОК с левоноргестрелом (ЛНГ) [230]. КОК с норгестиматом ассоциировались с аналогичным риском ВТЭ как для КОК с ЛНГ. Эти результаты согласуются с данными других недавних мета-анализов, которые свидетельствуют, что некоторые КОК третьего поколения связаны с более высоким риском ВТЭ, чем КОК второго поколения (но различия не всегда статистически значимы) [209, 210, 231, 232].

В 2014 г. EMA опубликовало оценочные данные об абсолютном риске ВТЭ для КГК (табл. 5); при этом следует учитывать, что исходный риск ВТЭ у женщин репродуктивного возраста очень различается.

Таблица 5. Оценка EMA риска развития ВТЭ в год в зависимости от типа КГК [212]

Тип КГК	Риск развития ВТЭ в течение года (число случаев на 10 000 женщин)
Женщины, не использующие КГК (КОК/контрацептивный трансдермальный пластырь (КТП)/контрацептивное вагинальное кольцо (КВК)) и не беременные	~ 2
Женщины, использующие КГК, содержащие ЛНГ, норэтистерон (НЭТ) или норгестимат	~ 5–7
Женщины, использующие КГК, содержащие этоноргестрел или норэргестромин	~ 6–12
Женщины, использующие КГК, содержащие ДРСП, гестоден или дезогестрел*	~ 9–12

\* ко-циприндиол ассоциируется с аналогичным риском ВТЭ для КОК, содержащих ДРСП, гестоден или дезогестрел [230]

\* Адаптированный сокращенный перевод. Часть 2. Начало опубликовано в журнале «Репродуктивная эндокринология» №1 (45) 2019. DOI: <http://dx.doi.org/10.18370/2309-4117.2018.45.37-50>

### 10.1.2 Влияние дозы ЭЭ на риск ВТЭ

Имеющиеся исследования по данному вопросу ограничены их наблюдательным характером и небольшим количеством случаев ВТЭ.

#### Уровень доказательности 2+

Систематический обзор и мета-анализ позволили предположить, что риск ВТЭ зависит от дозы ЭЭ: более высокая доза ЭЭ связана с повышенным риском ВТЭ [209, 236]; относительный риск (ОР) ВТЭ для КОК с 50 мкг ЭЭ/ЛНГ составляет 2,1, для КОК с 20 мкг ЭЭ/ЛНГ – 2,3. Риск ВТЭ значительно выше для 30 мкг ЭЭ, чем для 20 мкг ЭЭ среди КОК, содержащих гестоден, но не для содержащих ЛНГ или дезогестрел.

Систематический обзор большой французской базы данных исследований выявил более низкий риск легочной эмболии для КОК, содержащих 20 мкг ЭЭ, чем для КОК с 30–40 мкг ЭЭ (скорректированный ОР составил 0,75) [237].

### 10.1.3 Влияние типа эстрогена на риск ВТЭ

Прямые доказательства риска ВТЭ, связанного с использованием эстрогеносодержащих КОК, ограничены. В большом когортном исследовании, проведенном в США и Европе, зарегистрировано 47 случаев ВТЭ у 50 203 новых пользовательниц КОК в течение 2,1 года наблюдения: скорректированное отношение рисков составило 0,4 и 0,5 для эстрадиола валерата/диеногеста и других КОК с ЭЭ/ЛНГ соответственно [238]. Использование эстрадиолосодержащего КОК (эстрадиол/номегестрола ацетат) ассоциировалось с гемостатическим профилем, сходным или более благоприятным, чем для КОК с ЭЭ/ЛНГ [239–243].

### 10.1.4 Влияние пути введения на риск ВТЭ

Данные о риске ВТЭ в результате использования КТП, содержащего ЭЭ/норэргестромин, и КВК, содержащего ЭЭ/этоногестрел, ограничены и противоречивы.

#### Уровень доказательности 2-

##### Комбинированный трансдермальный пластырь

Одно ретроспективное когортное исследование [245] и одно исследование случай-контроль [246] сообщили о значительном, в 2 раза большем риске ВТЭ для КТП по сравнению с КОК. В одном когортном исследовании [247], где изучался только риск развития тромбоза церебральных вен, было зарегистрировано 2 случая у пользовательниц КОК и ни одного для КТП. Одно из четырех исследований случай-контроль [248] выявило незначительно повышенный риск ВТЭ для КТП по сравнению с КОК (ОР 2,0), а еще в трех [248–250] не выявлено существенных различий.

##### Комбинированное вагинальное кольцо

Одно когортное исследование [105] и одно исследование случай-контроль [250] не выявили статистически значимой разницы между КВК и КОК с ЭЭ/ЛНГ. В другом когортном исследовании [245] сообщалось о повышенном риске ВТЭ для КВК (ОР 1,9) по сравнению с КОК, содержащим ЭЭ/ЛНГ.

### 10.1.5 Женщины с наследственными тромбофилиями

#### Уровень доказательности 2-

Тромбофилия является абсолютным противопоказанием к применению КГК [96]. Женщины с наследственными тромбофилиями, которые используют КГК, подвержены значительно большему риску ВТЭ. Систематический обзор и мета-анализ

[251], включавший 14 наблюдательных исследований, показал, что у пользовательниц КОК с легкими тромбофилиями (гетерозиготность по фактору V Лейдена и мутация G20210A в гене протромбина) риск ВТЭ выше почти в 6 раз (ОР 5,89), чем у пользовательниц КОК без тромбофилии; тяжелые тромбофилии (дефицит антитромбина, белка C и белка S, гомозиготные формы фактора V Лейдена и мутация G20210A в гене протромбина) ассоциируются с более чем 7-кратным увеличением риска ВТЭ (ОР 7,15).

По сравнению с общей популяцией, использующей КГК (риск ВТЭ – 6 случаев на 10 000 женщин в год), пользовательницы КГК с легкой формой тромбофилии и семейным анамнезом ВТЭ имеют 8–33-кратное увеличение риска ВТЭ, а при тяжелой тромбофилии и семейном анамнезе ВТЭ риск увеличивается в 70 раз [251].

#### Скрининг тромбофилии

##### Уровень доказательности 2-

Скрининг на наследственную тромбофилию у женщин с неизвестным семейным анамнезом тромбофилий не считается экономически эффективным и необходимым [252, 253].

Рабочая группа руководства рекомендует проводить скрининг на тромбофилию для женщин, у которых есть родственник первой линии с наследственной тромбофилией; при этом отрицательный результат скрининга не обязательно исключает тромбофилию (особенно если у родственника был случай ВТЭ). Следует рассмотреть другой метод контрацепции, отличный от КГК, который не повышает риск ВТЭ.

## 10.2. Артериальная тромбоземболическая болезнь

### Ключевая информация

КГК связаны с очень небольшим повышенным риском инфаркта миокарда и ишемического инсульта, который, вероятно, выше при более высоких дозах эстрогена в КОК (С).

### Клинические рекомендации

Женщины должны быть проинформированы о том, что использование КГК связано с повышенным риском инфаркта миокарда и ишемического инсульта, но что эти события крайне редки у пользовательниц КГК (С).

Женщин, имеющих выраженные факторы риска развития артериальных заболеваний, следует предостеречь или рекомендовать им не использовать КГК (GPP).

Абсолютный риск артериальной тромбоземболии (АТЭ) у молодых женщин очень низок, но увеличивается с возрастом [255]. Большинство исследований показывают, что использование КГК связано с повышенным риском ишемического инсульта и инфаркта миокарда; риск повышается с увеличением дозы эстрогена в КОК. Абсолютный риск АТЭ крайне мал для пользовательниц КГК. В большом датском когортном исследовании сообщалось о частоте тромботических инсультов 2,1 и инфаркта миокарда 1,0 случая на 10 000 женщин в год при использовании КГК (в основном КОК) [255]. Риск АТЭ среди бывших пользовательниц КОК аналогичен риску для никогда не применявших КГК.

FSRH рекомендует либо строго предупреждать, либо рекомендовать не использовать КГК женщинам с артериальной гипертензией, старше 35 лет, которые курят, со множественными факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний (включая курение, артериальную гипертензию, высокий индекс массы

тела (ИМТ), дислипидемию и сахарный диабет), с мигренью (с аурой или без), которая впервые появилась во время использования КГК [96]. Семейный анамнез АТЭ не исключает возможности использования КГК.

В целом данные имеющихся исследований свидетельствуют о том, что риск АТЭ, связанный с использованием КОК, возрастает с увеличением дозы ЭЭ. Риск ишемического инсульта не изменяется в зависимости от типа прогестагена в КОК. Риск инфаркта миокарда четко не различается в зависимости от типа прогестагена в КОК, хотя некоторые исследования показывают, что риск может быть ниже для прогестагенов третьего поколения, чем для первого или второго поколений. Доказательства, связанные с риском АТЭ в результате использования КТП, КВК и эстрадиолосодержащих КОК, ограничены, но данный риск, вероятно, аналогичен таковому для ЭЭ-содержащих КОК.

Пользовательницы КГК с мигренью с аурой подвержены большему риску ишемического инсульта, чем пользовательницы КГК без мигрени [96]. Также ОР ишемического инсульта у женщин с мигренью с аурой, не принимающих КГК, составляет 2,7 и увеличивается до 6,1 при использовании КГК [276].

### 10.3. КГК и риск геморрагического инсульта

#### Уровень доказательности 2+

Два мета-анализа наблюдательных исследований показывают отсутствие значительного повышения риска геморрагического инсульта у женщин, применяющих КОК – ОР при приеме КОК по сравнению с их неиспользованием составляет 1,1 [259] и 1,03 [210].

### 10.4. Рак молочной железы

#### Клиническая рекомендация

Женщин следует проинформировать о том, что КГК ассоциируются с небольшим повышенным риском развития рака молочной железы (РМЖ), который уменьшается со временем после прекращения использования КГК (С).

#### 10.4.1 КГК и риск РМЖ

##### Уровень доказательности 2+

Недавнее крупное датское когортное исследование сообщило о том, что ОР РМЖ составляет 1,19 для женщин, принимающих КОК сейчас или принимавших их недавно по сравнению с никогда не использовавшими гормональные контрацептивы [277]. Риск увеличивался с продолжительностью применения КГК. Не было выявлено существенных различий в риске между КОК, содержащими разные прогестагены.

Мета-анализ пяти когортных исследований выявил небольшое повышение риска РМЖ каждые 5 лет (ОР 1,07) и 10 лет (ОР 1,14) [280]. Однако три более поздних исследования и мета-анализ наблюдательных исследований [44] не обнаружили никакой связи между продолжительностью применения КОК и риском РМЖ [196, 281, 282].

Доказано, что не существует достоверной связи между КОК и смертностью от РМЖ [208, 285–287].

#### 10.4.2 Семейный анамнез РМЖ

##### Уровень доказательности 2-

Женщины с семейным анамнезом РМЖ имеют повышенный фоновый риск этого заболевания по сравнению с женщинами

безотягощенного семейного анамнеза [288]. Но некоторые исследования не выявили повышения риска РМЖ у таких женщин при использовании КГК [204, 278, 289, 290]. В Медицинских критериях приемлемости использования контрацепции (Medical Eligibility Criteria For Contraceptive Use, UKMEC, 2016) не ограничивается применение КГК для женщин с семейным анамнезом РМЖ [96].

### 10.4.3 Генетические мутации, связанные с риском РМЖ

#### Уровень доказательности 2+

Согласно UKMEC, для носительниц известных генных мутаций, связанных с РМЖ (например, мутации гена BRCA), риски использования КГК перевешивают преимущества [96]. Женщины с такими мутациями имеют более высокий исходный риск РМЖ [291–294]. Но доказательства того, что применение КГК еще больше повышает данный риск у этих женщин, противоречивы.

### 10.5. Рак шейки матки

#### Клиническая рекомендация

Женщин следует проинформировать о том, что использование КГК в течение более 5 лет ассоциируется с небольшим повышенным риском развития рака шейки матки (РШМ); данный риск снижается со временем после прекращения использования КГК и через 10 лет после этого больше не увеличивается (С).

#### Уровень доказательности 2+

Анализ данных 24 всемирных наблюдательных исследований [298] свидетельствует, что использование КОК в течение более 5 лет удваивает риск инвазивного РШМ по сравнению с абсолютным отсутствием приема КОК. Риск уменьшается после прекращения приема КОК и через 10 лет после этого становится таким же, как и для тех, кто никогда не использовал КОК. Анализ показал отсутствие значительного увеличения риска инвазивного РШМ при приеме КОК в течение менее 5 лет.

В нескольких исследованиях обнаружен риск РШМ у пользовательниц КОК, у которых выявлен вирус папилломы человека [196]. Данные о связи КВК и КТП с риском РШМ, отличающимся от такового для КОК, в настоящее время нет.

### 11. ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ ПРИМЕНЕНИЯ КГК

Некоторые женщины, использующие КГК, сообщают о головных болях, тошноте, головокружении и болезненности молочных желез. РКИ показали, что частота побочных эффектов одинакова в группах применения КГК и плацебо [303].

Поскольку многие побочные эффекты применения КГК возникают во время безгормонального интервала (БГИ), а не во время приема активных таблеток, могут применяться укороченные БГИ или расширенные/непрерывные режимы применения КГК. В двух систематических обзорах [27, 28] показано, что применение расширенных режимов КГК уменьшает симптомы, обусловленные БГИ – головные боли, генитальный зуд, усталость, вздутие живота и менструальную боль по сравнению с циклическим применением КГК.

Если женщина считает возникшие побочные эффекты неприемлемыми, можно рекомендовать ей рассмотреть другой состав или способ введения препарата КГК, либо же другой метод контрацепции с более приемлемым профилем побочных эффектов.

**11.1. КГК и головная боль**

О головной боли женщины часто сообщают как о побочном эффекте применения КГК (зачастую связанном с БГИ) и иногда указывают ее как причину прекращения приема КГК, однако в исследованиях головная боль также возникает и в группе плацебо. В случаях, когда на ранних этапах использования КГК головная боль усиливается, при продолжении применения КГК она может уменьшиться [304, 305].

Исследования, посвященные влиянию применения КГК на головную боль, имеют низкое качество. Систематический обзор 2005 г. [304] и обзор литературы 2013 г. [305] не выявили постоянной связи между применением КГК и головной болью независимо от типа прогестагена и пути введения КГК. Более низкие дозы эстрогена не ассоциируются с менее выраженной головной болью. Расширенные или непрерывные режимы применения КГК снижают частоту головных болей, связанных с БГИ.

**11.2. Внеплановое (прорывное) кровотечение и КГК**

**Уровень доказательности 1-**

Кровотечение прорыва является распространенным побочным эффектом применения КГК, его частота составляет 10–18% за менструальный цикл (МЦ) [306–309]. Лечащему врачу следует выяснить возможные причины таких кровотечений – пропущенные таблетки, инфекции, передающиеся половым путем, беременность, патология шейки матки.

Большинство исследований показывают, что прорывные кровотечения чаще всего имеют место в первом МЦ, а некоторые исследования показывают существенное уменьшение кровотечений в течение первых 3 месяцев применения КГК. При этом частота прорывных кровотечений остается постоянной и снижается в течение 4–12 месяцев для ОК и для КВК [311]. Женщинам с кровотечениями прорыва следует рекомендовать продолжать использовать КГК в течение еще как минимум 3 месяцев [312].

**11.2.1 Различия в характере кровотечений в зависимости от путей введения КГК**

Относительно постоянная скорость высвобождения контрацептивных гормонов при использовании КТП и КВК может обеспечить лучший контроль МЦ, чем КОК [313].

**Уровень доказательности 2-**

**ОК в сравнении с КТП:** Кокрановский обзор 2013 г. [99] выявил четыре РКИ, в которых сравнивали контроль МЦ у женщин, использующих пластырь с ЭЭ/норгестиматом, с женщинами, принимающими различные КОК. В итоге не было выявлено каких-либо различий в контроле МЦ.

**ОК в сравнении с КВК:** в Кокрановском обзоре 2013 г. [99] в 7 исследованиях с КВК имели место кровотечения прорыва. Более низкая частота прорывных кровотечений наблюдалась у пользовательниц КВК по сравнению с женщинами, использующими различные КОК. В одном исследовании, опубликованном после упомянутого Кокрановского обзора [311], значительно меньше кровотечений/кровомазаний наблюдалось в группе КВК по сравнению с группой приема КОК, содержащего 30 мкг ЭЭ/3 мг ДРСП, во всех 13 МЦ ( $p < 0,05$ ). Эти различия могут объясняться тем, что биодоступ-

ность стероидов при вагинальном введении выше, чем у других путей.

**11.2.2 Различия в характере кровотечений в зависимости от вида орального контрацептива**

Данные исследований о влиянии дозы эстрогена на частоту внеплановых кровотечений более убедительны, чем данные о влиянии различных типов прогестагена.

**Уровень доказательности 1+**

**Влияние типа прогестагена:** систематический обзор 2004 г. 22 исследований [317] включал два РКИ, в которых сообщалось о меньшей частоте прорывных кровотечений при использовании прогестагенов третьего поколения по сравнению с прогестагенами второго поколения (ОР 0,71), но эти РКИ были ограничены во времени. Шесть РКИ показали, что контроль МЦ был лучше при использовании КОК, содержащего прогестагены второго поколения, по сравнению с прогестагенами первого поколения как для монофазных (ОР 0,69), так и для трехфазных КОК (ОР 0,61).

**Влияние дозы эстрогена:** в Кокрановском обзоре 2013 г. [315] из 22 РКИ сделан вывод о том, что у женщин, принимающих 20 мкг ЭЭ, отмечается более высокая частота кровотечений прорыва, чем у женщин, использующих > 20 мкг ЭЭ. Одно РКИ [316] сравнивало женщин, использующих КОК с одинаковым прогестагеном (150 мкг дезогестрела), и отличающегося по содержанию ЭЭ – 20 или 30 мкг. В итоге женщины, принимающие 20 мкг ЭЭ, чаще сообщали о прорывном кровотечении (отношение шансов 1,56, разница была статистически значимой в течение 8 месяцев наблюдения).

**Уровень доказательности 1-**

**Влияние типа эстрогена.** Два РКИ, сравнивающие КОК с 1,5 мг 17β-эстрадиола/2,5 мг номегестрола ацетата и КОК с 30 мкг ЭЭ/3 мг ДРСП, показали сопоставимую частоту кровотечений прорыва [318, 319].

Одно РКИ, сравнивающее эстрадиола валерат/диеногест с 20 мкг ЭЭ/100 мкг ЛНГ в течение семи МЦ, также не обнаружило различий в частоте прорывных кровотечений, но выявило, что у женщин в группе эстрадиола количество дней кровотечения было меньшим (в среднем 16 против 21 дней в течение 1–90-го дня приема КОК; 12 против 15 дней в течение 91–180-го дней;  $p < 0,0001$ ) [308].

Различия в характере кровотечений в зависимости от режимов применения КГК описаны в разделе 6.2.4.

**Кровотечения прорыва при использовании КГК: выводы**

Женщин надлежит информировать о том, что при применении КГК может возникнуть прорывное кровотечение, но в течение первых 3–4 месяцев использования контрацептива оно может уменьшиться. Составы с более высокими дозами ЭЭ ассоциируются с более низким риском кровотечений, КОК с прогестагенами второго поколения могут лучше контролировать МЦ, чем те, которые содержат НЭТ. Уровни экзогенных гормонов в крови у женщин могут различаться в 10 раз [320], поэтому то, что «работает» у одной женщины, может «не работать» у другой. Следовательно, метод проб и ошибок в подборе подходящего препарата КГК – лучший подход для каждой женщины. Расширенные или непрерывные режимы КГК могут обеспечить меньшую частоту кровотечений прорыва, однако следует учитывать и другие причины кровотечений.

### 11.3. Настроение

#### Уровень доказательности 2-

Изменение настроения – распространенная жалоба среди пользовательниц КГК [321], но относительно редкая причина прекращения их применения [322]. Однако выполнить мета-анализ по данному вопросу невозможно из-за большой неоднородности исследований [323].

#### Уровень доказательности 1-

Одно РКИ, сравнившее женщин, которые были стерилизованы или чьи партнеры были стерилизованы, с женщинами, применяющими КОК, чисто прогестагены или плацебо, не обнаружило различий в симптомах депрессии к третьему месяцу применения.

Двойное слепое РКИ [325] с участием 340 женщин, принимавших КОК с 30 мкг ЭЭ/ЛНГ или плацебо в циклическом режиме в течение трех МЦ, показало умеренное снижение общего самочувствия у женщин, использующих КОК, но не выявило никаких различий в симптомах депрессии.

Результаты большинства наблюдательных исследований являются обнадеживающими. Четыре крупных эпидемиологических исследования женщин, использующих современные гормональные контрацептивы, проведенные в Австралии [327], Финляндии [328, 329] и США [330], не показали увеличения частоты депрессии, связанной с применением КГК. Однако недавно опубликованное датское общенациональное проспективное когортное исследование с участием более 1,06 млн женщин 15–34 лет без предварительного диагноза депрессии выявило значительную связь между использованием КГК и депрессией [331]. ОР первого приема антидепрессанта для женщин, принимающих КОК, составил 1,23, для КТП – 2,0; для КВК (этоногестрел) – 1,6. ОР также был повышен у женщин, использующих чисто прогестины и ЛНГ-высвобождающую внутриматочную систему (ВМС). Риск депрессии уменьшался с возрастом, однако прямая причинно-следственная связь в этом исследовании установлена не была.

Те же авторы обнаружили связь между постоянным использованием КГК и повышенным риском самоубийства по сравнению с женщинами, никогда не применявшими КГК. Одно когортное исследование [285] выявило положительную связь, а четыре [208, 333–335] не обнаружили никакой связи между использованием ОК и самоубийством.

Вероятно, что препараты, содержащие антиандрогенный прогестаген, такой как дроспиренон [33, 333], могут оказывать более благоприятное влияние на настроение, чем препараты, содержащие другие прогестагены. Непрерывный режим применения КГК может быть полезным в плане меньшего влияния на настроение [162]. Данных о влиянии КВК или КТП на настроение на сегодня недостаточно.

#### Влияние КГК на настроение: выводы

Некоторые женщины могут испытывать негативные изменения настроения при применении КГК. Однако нет четких и последовательных доказательств того, что КГК вызывают депрессию. Рабочая группа руководства рекомендует женщинам, испытывающим ухудшение настроения, но желающим продолжать применение КГК, эмпирически опробовать другой КГК с альтернативным гестагеном. Если ухудшение настроения связано с предменструальным синдромом, может быть полезным постоянное использование КГК.

### 11.4. Набор веса

#### Уровень доказательности 1+

Отсутствуют четкие доказательства того, что КГК вызывают увеличение веса. Кокрановский обзор 2014 г. [339] из 49 РКИ выявил только 4 исследования, в которых сравнивали влияние КГК на массу тела по сравнению с плацебо или отсутствием применения КГК. Ограниченные данные не подтверждают причинно-следственную связь между КГК и прибавкой в весе, и нет доказательств того, что разные препараты КГК по-разному влияют на вес. Систематический обзор [175] 9 наблюдательных исследований не выявил никаких доказательств ассоциации между применением КГК и увеличением веса у девушек младше 18 лет.

### 11.5. Влияние на либидо

Данные о влиянии КГК на либидо неоднозначны и ограничены. В целом нет четких доказательств связи либидо и КОК, содержащих  $\geq 20$  мкг ЭЭ.

#### Уровень доказательности 1+

Систематический обзор 2013 г. [340], включивший данные 36 исследований 8 422 женщин, использующих различные КГК, не выявил явного влияния КГК на либидо. Несмотря на то, что уровни активного (свободного) тестостерона в период применения КГК были снижены, пользовательницы КОК сообщали о повышении полового влечения в 15 исследованиях и об отсутствии влияния на либидо в 12 исследованиях. Снижение либидо было зарегистрировано в 9 исследованиях: либидо может быть ниже при приеме КОК, содержащих  $< 20$  мкг ЭЭ, по сравнению с КОК с  $\geq 20$  мкг ЭЭ. В непродолжительном исследовании [341] 80 женщин, рандомизированных на КОК с ЭЭ/ДРСП либо на барьерный метод контрацепции/метод осознанной фертильной способности в течение 3 месяцев, сообщалось о более низком либидо при использовании КОК.

### 11.6. Восстановление фертильности

Не доказано, что КОК ассоциируются с длительным снижением фертильности.

#### Уровень доказательности 2-

Большинство женщин овулирует в течение примерно одного месяца после прекращения приема КОК, независимо от того, использовали ли они циклические или расширенные режимы приема КГК [74, 342, 343]. Данные обсервационных исследований показывают высокую частоту беременности в течение 2 лет после прекращения циклического или расширенного режима приема КОК [344–346]. Как свидетельствует систематический обзор трех проспективных обсервационных исследований [346], после прекращения приема ОК в течение 1 года беременность наступает в 79,4–95,0% случаев. Средний период до наступления беременности составил 2,5–3 МЦ.

Когортные исследования показывают, что у женщин после отмены КОК по сравнению с женщинами, отказавшимися от барьерных методов или не использовавшими контрацепцию, наблюдается кратковременная задержка зачатия в течение первых нескольких месяцев, но на первом-втором году показатели беременности сопоставимы [347–352].

Нет никаких доказательств, что увеличение длительности приема КОК связано со снижением фертильности. Некоторые обсервационные исследования предполагают

обратное: более длительное использование КОК может ассоциироваться с более высокой фертильностью по сравнению с краткосрочным приемом [351, 353–355].

**12. ПЕРВАЯ КОНСУЛЬТАЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ КГК**

На схеме ниже кратко изложен алгоритм первой консультации женщины, обратившейся за назначением КГК.

**12.1. Оценка индивидуального соответствия КГК**

**Ключевая информация**

Использование опросников для определения медицинского соответствия КГК является точным и приемлемым для женщин методом (С).

**Клинические рекомендации**

Оценка медицинского соответствия КГК должна включать медицинские условия, факторы образа жизни и семейный анамнез заболеваний (GPP).

Лекарственный анамнез позволяет выявить (GPP):

- любой прописанный или непрописанный препарат, который может повлиять на эффективность контрацептива;
- любой прописанный или непрописанный препарат, на который может повлиять контрацептив.

Перед первым назначением КГК всем женщинам следует выполнить точное измерение уровня АД, которое должно быть задокументировано (С).

Для всех женщин до назначения КГК должен быть задокументирован ИМТ (D).

Перед назначением КГК нет необходимости в гинекологическом осмотре (D).

Перед назначением КГК обычно нет необходимости в обследовании молочных желез, скрининге шейки матки, исследовании на тромбофилию, гиперлипидемию или сахарный диабет, исследовании функции печени (D).

Женщинам, которым КГК не подходит, необходимо предложить альтернативную эффективную контрацепцию (GPP).

Перед назначением КГК следует собрать анамнез, который включает возраст женщины, прошлые и текущие медицинские состояния, курение, лекарственный анамнез (прием рецептурных, безрецептурных и фитопрепаратов) и семейный анамнез серьезных заболеваний. Также надлежит определить ИМТ и АД.

**12.1.1 Оценка медицинского соответствия требованиям КГК**

**Медицинский анамнез и факторы образа жизни**

В Медицинских критериях приемлемости контрацептивов в Великобритании (UKMEC) 2016 г. [96] даны рекомендации по безопасному использованию КГК женщинами с разными личными характеристиками и медицинскими состояниями (табл. 6, приложение 2). Если у женщины наблюдаются множественные состояния, которые соответствуют категории 2 для КГК по UKMEC, приемлемость КГК должна быть тщательно оценена.

Особое внимание необходимо уделить следующим заболеваниям:

- тромбофилии и анамнезу ВТЭ;
- ишемической болезни сердца, инсульта и транзиторным ишемическим атакам, заболеваниям периферических сосудов;

<b>Схема. Алгоритм первой консультации по назначению КГК</b>			
Определить, подходит ли КГК женщине индивидуально	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Оценка медицинской приемлемости контрацептивов (раздел 12.1.1)</li> <li>▶ Выяснение анамнеза заболеваний и оценка факторов образа жизни (UKMEC)</li> <li>▶ Измерения – определение уровня артериального давления (АД) и ИМТ</li> <li>▶ Оценка факторов, которые могут повлиять на эффективность контрацепции (раздел 12.1.2)</li> </ul>		
	↓ КГК приемлемы		↓ КГК неприемлемы
Выбор КГК или альтернативный метод контрацепции (раздел 12.2)	Обсудить с женщиной: <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Эффективность КГК и влияющие на них факторы</li> <li>▶ Неконтрацептивные преимущества</li> <li>▶ Риски для здоровья</li> <li>▶ Побочные эффекты</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Объяснить, почему КГК не подходит</li> <li>▶ Предложить альтернативные методы, соответствующие критериям медицинской приемлемости для женщины</li> </ul>
	↓		↓
	Обсудить/предложить подходящую альтернативу (включая методы обратимой контрацепции длительного действия)	→	Женщина выбирает альтернативный метод контрацепции
	↓		
Выбор типа КГК (раздел 12.3)	КОК	КТП	КВК
Подбор состава КГК (раздел 12.3)	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ В качестве первой линии – КОК с ≤ 30 мкг ЭЭ и ЛНГ или НЭТ</li> <li>▶ Определить риски для здоровья/преимущества, связанные с различными составами</li> </ul>	В Великобритании доступен только один вид КТП	В Великобритании доступен только один вид КВК
Подбор режима применения КГК (раздел 12.4)	▶ Обсудить стандартные и индивидуальные режимы применения КГК		
Срок, на который назначается КГК (раздел 12.6)	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ До 1 года</li> <li>▶ После 3-месячного использования КГК отказаться от него можно в любое время</li> </ul>		
	↓		
	Предоставить другую важную информацию (раздел 12.5)		

Таблица 6. Определение категорий согласно УКМЕС (2016)

УКМЕС	Определение категории
Категория 1	Условие, для которого нет ограничений на использование метода контрацепции.
Категория 2	Условие, при котором преимущества использования метода обычно перевешивают теоретические или доказанные риски.
Категория 3	Условие, при котором теоретические или доказанные риски обычно перевешивают преимущества использования метода. Назначение метода требует экспертной клинической оценки и/или направления к специалисту от производителя контрацептива, поскольку использование метода, как правило, не рекомендовано, если другие, более подходящие методы контрацепции недоступны или неприемлемы.
Категория 4	Состояние, при котором использование метода контрацепции представляет собой неприемлемый риск для здоровья.

- дополнительным факторам риска ВТЭ или АТЭ (курение, ожирение, недавние роды, неподвижность, артериальная гипертензия, мигрень, сахарный диабет, гиперлипидемия, наличие антифосфолипидных антител, аритмия, осложненная врожденная/клапанная болезнь сердца или кардиомиопатия);
- индивидуальный анамнез РМЖ/установленная мутация гена, связанная с РМЖ;
- заболевания печени, желчного пузыря;
- недавние роды, текущее кормление грудью.

#### Использование анкет

#### для оценки медицинского соответствия КГК

#### Уровень доказательности 2-

В четырех исследованиях [356–359], изучавших оценку медицинского соответствия КГК с использованием заполняемых женщинами анкет, сообщалось о высоком уровне соответствия между анкетами и результатами врачебного опроса. При этом женщины чаще, чем клиницисты, выявляли противопоказания; женщинами не было пропущено ни одной клинически важной информации, касающейся КГК, и ни одной из женщин не был неверно назначен КГК на основании только анкет.

#### Измерения и исследования

#### Уровень доказательности 2-

Женщины с тяжелой артериальной гипертензией (систолическое АД  $\geq 160$  мм рт. ст. или диастолическое АД  $\geq 100$  мм рт. ст.) не должны использовать КГК (УКМЕС 4). Женщины с менее тяжелой артериальной гипертензией (систолическое АД 140–159 мм рт. ст. или диастолическое АД 90–99 мм рт. ст.) либо с адекватно контролируемой артериальной гипертензией также не должны использовать КГК (УКМЕС 3). Поэтому АД следует измерять до начала назначения КГК, рекомендуя женщинам с повышенным АД альтернативную эффективную контрацепцию.

Данные систематического обзора [360] показывают, что риск инфаркта миокарда и ишемического инсульта выше среди женщин, у которых АД не было измерено до начала приема КГК.

**Вес (ИМТ):** женщины с ИМТ  $< 35$  кг/м<sup>2</sup> обычно могут использовать КГК (УКМЕС 2). Женщины с ИМТ  $\geq 35$  кг/м<sup>2</sup> не должны использовать КГК (УКМЕС 3). ИМТ следует определить до начала назначения КГК.

**Обследование органов малого таза:** гинекологический осмотр не является необходимым до начала назначения КГК, поскольку он не влияет на решение о назначении или отказе от гормональной контрацепции.

**Обследование молочной железы:** хотя женщины с РМЖ не должны использовать КГК (УКМЕС 4), скрининг бессимптомных женщин с обследованием молочной же-

лезы до начала назначения КГК не является необходимым из-за низкой частоты РМЖ у женщин репродуктивного возраста.

**Лабораторное исследование:** систематический обзор [362] не обнаружил каких-либо доказательств в пользу лабораторных исследований перед назначением контрацепции на выявление ряда медицинских состояний, включая сахарный диабет, гиперлипидемию, заболевания печени, РШМ, инфекции, передающиеся половым путем, ВИЧ-инфекцию.

#### 12.1.2 Оценка факторов, могущих повлиять на эффективность контрацепции

#### Лекарственные взаимодействия

Некоторые лекарства могут снизить контрацептивную эффективность КГК путем индукции печеночных ферментов. Контрацептивные гормоны могут влиять на действие определенных лекарств (раздел 7.2.3).

#### Мальабсорбция

Эффективность КОК (но не КТП или КВК) может снижаться вследствие мальабсорбции, по причине рвоты и тяжелой диареи (раздел 7.2.4), в результате бариатрической хирургической операции, резекции тонкой кишки (раздел 7.2.2) или воспалительных заболеваний кишечника [363].

#### 12.1.3 Женщины, которым не подходят КГК

Женщинам, которым с медицинской точки зрения не могут быть назначены КГК, следует объяснить причину и риски для их здоровья, а также обсудить с ними альтернативные и безопасные методы контрацепции.

Женщинам, которые имеют заболевания, снижающие эффективность КГК, или принимающим лекарства, которые могут снизить эффективность контрацепции, следует рекомендовать возможные альтернативные и эффективные методы контрацепции.

#### 12.2. Выбор метода контрацепции

Женщинам следует предоставить следующую информацию о КГК, чтобы они могли принять обоснованное решение о том, подходит ли им этот метод:

- эффективность и факторы, которые могут на нее влиять (раздел 7);
- неконтрацептивные преимущества (раздел 9);
- риски для здоровья (раздел 10);
- побочные эффекты (раздел 11).

Также необходимо предоставить информацию о других подходящих методах контрацепции, но не навязывать выбор конкретного метода.

### 12.3. Выбор типа и состава КГК

#### Ключевая информация

КОК, содержащие  $\leq 30$  мкг ЭЭ в сочетании с ЛНГ или НЭТ, являются разумным выбором первой линии КГК для минимизации сердечно-сосудистого риска (GPP).

Женщину следует уведомить о том, что КГК представлены в форме КОК, КТП и КВК, а также о существовании различных составов КОК. Ее также следует проинформировать, что некоторые типы КГК связаны с более низким риском сердечно-сосудистых событий, чем другие, однако эти различия невелики, а также об отсутствии четких доказательств того, что у какого-либо конкретного вида КГК имеется меньше побочных эффектов (в отличие от рисков).

Рабочая группа руководства рекомендует в качестве первой линии КГК для минимизации сердечно-сосудистого риска назначать КОК, содержащий  $\leq 30$  мкг ЭЭ в сочетании с ЛНГ или НЭТ.

### 12.4. Выбор режима КГК

Женщину надлежит проинформировать о стандартных и индивидуальных режимах применения КГК (раздел 6) и помочь сделать осознанный выбор режима, который наилучшим образом отвечает ее потребностям.

#### Ключевые положения для женщин, рассматривающих возможность использования специальных режимов применения КГК

- 🔴 Исследования показали, что как традиционные режимы 21/7, так и расширенные или непрерывные режимы применения КГК одинаково безопасны и эффективны для контрацепции.
- 🔴 Женщина, которая использует КГК, не нуждается в ежемесячном кровотечении отмены, чтобы быть здоровой.
- 🔴 У женщины, которая использует КГК в течение длительного времени без перерыва, не накапливается менструальная кровь; расширенный режим КГК сохраняет внутренний слой матки тонким.
- 🔴 Женщины не должны рассматривать ежемесячные кровотечения отмены на фоне применения КГК как показатель того, что они не беременны.
- 🔴 При использовании длительного или непрерывного режима КГК частота кровотечений отмены и связанных с ними симптомов (головная боль, изменение настроения) снижается; это может быть полезно для женщин с тяжелыми или болезненными кровотечениями или нежелательными симптомами, связанными с БГИ.
- 🔴 Яичники активируются во время традиционного 7-дневного БГИ. Менее и/или более короткие перерывы в использовании КГК могут означать, что риск беременности теоретически может быть ниже при длительных или продолжительных режимах, чем при ежемесячном 7-дневном БГИ.
- 🔴 В первые несколько месяцев применения КГК может наблюдаться нерегулярное кровотечение или кровомазание, особенно при длительных или продолжительных режимах; однако это не является показателем наличия каких-либо медицинских проблем и данные явления уменьшаются со временем.
- 🔴 Данные исследований показывают, что расширенный или непрерывный режим КГК не влияет на возобновление фертильности после отмены КГК.

### 12.5. Другая важная вспомогательная информация

#### Клиническая рекомендация

Женщинам следует предоставить письменную информацию или ссылку на вызывающий доверие онлайн-ресурс для поддержки безопасного и эффективного использования КГК (GPP).

Женщинам должна быть предоставлена следующая информация об использовании выбранного ими КГК:

- 🔴 когда/как начать применение (раздел 6.3), требуется ли дополнительная контрацепция, прежде чем будет достигнут контрацептивный эффект КГК;
- 🔴 что делать, если метод используется неправильно или непоследовательно (раздел 8) и в каких случаях может понадобиться экстренная контрацепция;
- 🔴 каковы ключевые признаки и симптомы, являющиеся поводом для обращения к врачу (см. ниже);
- 🔴 когда следует проконсультироваться с медицинским работником, выписавшим рецепт на любое новое лекарство, или назначившим контрацептив врачом; может ли новое лекарство повлиять на эффективность контрацепции КГК;
- 🔴 что делать, если женщина хочет прекратить КГК или изменить контрацептив (раздел 15).

Кроме того, необходимо договориться с женщиной о последующем назначении КГК (включая экстренную помощь) и дальнейшем наблюдении (раздел 13), а также информировать ее о значительных новых событиях в области здравоохранения, которые могут способствовать выбору другого метода контрацепции.

#### Основные показания для медицинского обследования женщин, использующих КГК

Основные симптомы, являющиеся поводом к срочному медицинскому осмотру:

- 🔴 боль в голени, отек и/или покраснение;
- 🔴 боль в грудной клетке и/или одышка и/или кашель с кровью;
- 🔴 потеря моторной или сенсорной функции.

Основные симптомы, являющиеся поводом к обращению за медицинской помощью:

- 🔴 уплотнение в молочной железе, одностороннее выделение из соска, изменение положения соска, изменения на коже груди;
- 🔴 появление мигренозного приступа;
- 🔴 появление сенсорных или моторных симптомов в течение часа, предшествующего мигрени;
- 🔴 персистирующее вагинальное кровотечение прорыва.

Новые диагнозы/состояния, которые являются поводом к обращению за советом к клиницисту, назначившему контрацептив (и для проверки приемлемости КГК):

- 🔴 высокий уровень АД;
- 🔴 высокий ИМТ ( $> 35$  кг/м<sup>2</sup>);
- 🔴 мигрень, в т. ч. мигрень с аурой;
- 🔴 тромбоз глубоких вен или тромбоэмболия легочной артерии;
- 🔴 нарушение свертываемости крови;
- 🔴 наличие антифосфолипидных антител;
- 🔴 стенокардия, инфаркт миокарда, инсульт или заболевания периферических сосудов;

- мерцательная аритмия;
- кардиомиопатия;
- РМЖ или мутация гена, связанного с РМЖ;
- опухоль печени;
- симптоматические желчные камни.

### 12.6. Продолжительность применения КГК

#### Клиническая рекомендация

Клиницист может назначить КГК на период до 12 месяцев для женщин, которые начинают или продолжают использовать КГК (С).

В соответствии с рекомендациями ВОЗ [85] рабочая группа руководства рекомендует назначать КГК на срок до одного года в зависимости от предпочтений женщины. Меньшие сроки могут приводить к нежелательному прекращению применения КГК и увеличению риска беременности. Ограниченный период назначения (например, на 3 месяца) уместен для женщин, которым необходимо повторное посещение (к примеру, при серьезных заболеваниях).

### 13. НАБЛЮДЕНИЕ ЗА ЖЕНЩИНАМИ, ИСПОЛЬЗУЮЩИМИ КГК

#### 13.1. Какое наблюдение необходимо?

#### Клиническая рекомендация

Женщин следует предупредить, что во время использования КГК рекомендуется проводить ежегодный пересмотр контрацепции (GPP).

Рабочая группа руководства рекомендует ежегодное регулярное наблюдение за женщинами, принимающими КГК, которое включает измерение АД и ИМТ, для чего нет необходимости в личном визите женщины. Женщинам с определенными заболеваниями может быть полезно более частое посещение специалиста.

Если во время применения КГК у женщины возникли побочные эффекты, значительные проблемы со здоровьем, началось новое лечение, она хочет прекратить прием КГК или обсудить альтернативные методы, ей следует обратиться за профессиональной консультацией в любое время.

Нет никаких доказательств того, что частое наблюдение улучшает правильное использование КГК или продлевает его.

#### 13.1.1 Наблюдение за применением КГК

#### Клиническая рекомендация

При визите женщины следует оценить медицинскую приемлемость использования контрацептива, лекарственный анамнез, соблюдение метода и удовлетворенность им пользовательницей, а также измерить АД и ИМТ (GPP).

#### Уровень доказательности 2-

**Вес/ИМТ:** систематический обзор [339] не выявил значительного влияния КГК на увеличение веса. Если при последующем наблюдении ИМТ составляет  $\geq 35$  кг/м<sup>2</sup>, женщине следует рекомендовать перейти на альтернативный метод контрацепции.

**АД:** систематический обзор [370] 5 исследований показал, что только у небольшого количества женщин (2%) через 1–24 месяца после начала приема КОК развивается артериальная гипертензия. Не выявлено исследований, изучавших изменения АД у пользовательниц КТП. Не-

большое исследование 18 женщин показало, что у нормотензивных пользовательниц КГК после шести циклов использования контрацептива незначительно, но статистически значимо повышалось 24-часовое АД – на  $2,69 \pm 5,35$  мм рт. ст. [371].

### 13.2. Назначение КГК онлайн и дистанционно

Если врач обладает достаточными знаниями о здоровье пациентки и уверен в том, что контрацептив удовлетворит ее потребности, назначать КГК можно как дистанционно, так и онлайн. При этом следует убедиться, что у женщины нет заболеваний, относящихся к 3 или 4 категории УКМЕС для КГК. Измерения роста, веса и уровня АД могут быть сделаны самой женщиной и переданы врачу.

### 14. КАКИЕ СОВЕТЫ ТРЕБУЮТСЯ ЖЕНЩИНАМ, ИСПОЛЬЗУЮЩИМ КГК?

#### 14.1. Использование КГК во время путешествий

#### Клиническая рекомендация

Женщинам, использующим КГК, рекомендуется сократить периоды неподвижности во время путешествий (С).

#### 14.1.1 Риск ВТЭ во время путешествий

#### Уровень доказательности 2+

Долгое путешествие – небольшой фактор риска для ВТЭ. Риск не ограничивается только воздушным транспортом, он увеличивается с продолжительностью путешествия и с наличием уже существующих факторов риска ВТЭ согласно рекомендациям Британского общества гематологов (British Society for Haematology) [374].

Данные проспективных исследований, в которых оценивалось состояние здоровья страдающих тромбозом глубоких вен пассажиров до и после путешествий, указывают на частоту тромбоза, равную 1 на 560 человек, путешествующих по воздуху в течение 8 часов. Риск тромбоэмболии легочной артерии связан с длительностью путешествия (5 случаев на 1 млн на рейсах длительностью > 12 ч) и с ранее существовавшими факторами риска ВТЭ. Поддержание мобильности во время путешествий является целесообразной профилактической мерой. Недостаточно данных, чтобы рекомендовать компрессионные чулки и антиагреганты для женщин, использующих КГК.

#### 14.2. Использование КГК на большой высоте

#### Клиническая рекомендация

Женщинам, пребывающим на большой высоте (выше 4500 м) более 1 недели, рекомендуется рассмотреть возможность перехода на более безопасный альтернативный метод контрацепции (D).

#### Уровень доказательности 4

Воздействие большой высоты увеличивает эритропоэз и повышает риск тромбозов. Факторы окружающей среды, связанные с подъемом на большую высоту (гипоксия, обезвоживание, низкая температура и вынужденная неподвижность из-за плохой погоды), усугубляют данный риск. Эксперты рекомендуют женщинам избегать КГК, если они проводят более недели на высоте свыше 4500 м [376].

**14.3. Операции/периоды иммобилизации**

**Клиническая рекомендация**

Женщинам рекомендовано прекратить принимать КГК и перейти на альтернативный метод контрацепции как минимум за 4 недели до планируемой большой операции или ожидаемого периода ограниченной подвижности из-за повышенного риска ВТЭ (D).

**Уровень доказательности 4**

Использование эстрогеносодержащего КГК следует возобновить при первых менструациях, начавшихся как минимум через 2 недели после полного возобновления подвижности [377]. В качестве альтернативной контрацепции может быть предложен только прогестагенный контрацептив. Если отмена эстрогеносодержащего контрацептива невозможна, рекомендуется тромбопрофилактика (нефракционированным или низкомолекулярным гепарином и с применением градуированного компрессионного трикотажа). Эти рекомендации не относятся к незначительным операциям с коротким сроком анестезии (например, лапароскопическая стерилизация или удаление зубов) или к женщинам, использующим гормональные контрацептивы, не содержащие эстроген.

**15. РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ОТМЕНЕ КГК**

**15.1. Как долго можно использовать КГК?**

**Клиническая рекомендация**

КГК может использоваться женщинами с целью контрацепции до возраста 50 лет (D).

**15.1.1 Использование КГК женщинами старше 40 лет**

**Уровень доказательности 4**

Женщины могут использовать КГК с целью контрацепции до достижения возраста 50 лет, при условии отсутствия противопоказаний согласно UKMEC [96]. После 50 лет риски применения КГК перевешивают преимущества контрацепции, и женщинам следует рекомендовать перейти на чисто прогестагеновые контрацептивы, подкожный имплантат, ЛНГ-ВМС или негормональный метод контрацепции [378]. Случаи, когда женщина использует КГК с целью неконтрацептивных эффектов и хочет продолжать применять их после 50 лет, следует рассматривать инди-

видуально (см. Руководство по контрацепции FSRH для женщин старше 40 лет) [378].

**15.2. Переход на другой метод контрацепции**

Женщинам, которые хотят перейти на другой метод контрацепции, следует сообщить, требуются ли им при этом дополнительные меры контрацепции (барьерные методы/воздержание) и как надолго (табл. 7).

**16. ИСПОЛЬЗОВАНИЕ КГК В ПЕРИМЕНОПАУЗЕ**

**16.1. Использование КГК в качестве альтернативы заместительной гормональной терапии (ЗГТ)**

**Клиническая рекомендация**

КГК можно применять в качестве альтернативы ЗГТ женщинам до 50 лет для облегчения симптомов менопаузы и предотвращения потери минеральной плотности костной ткани, а также с целью контрацепции (D).

При применении КГК уровни эстрадиола, фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гормонов в сыворотке крови снижены и не могут использоваться в качестве информации о менопаузальном статусе.

КОК, содержащие эстрадиол, а не синтетический ЭЭ, обладают некоторым сходством с препаратами ЗГТ, поэтому имеют теоретические преимущества в плане безопасности для женщин старше 40 лет. Но доказательств конкретных преимуществ или рисков, связанных с их использованием, пока нет.

**16.2. Переход на ЗГТ**

Женщинам, использующим КГК, следует рекомендовать перейти на альтернативный метод контрацепции в возрасте 50 лет при появлении противопоказаний к КГК или если они уже не хотят использовать КГК для контрацепции. Если ЗГТ показана для контроля симптомов менопаузы или поддержания минеральной плотности костной ткани, ее можно применять вместе с не-КГК методом контрацепции (см. Руководство по контрацепции FSRH для женщин старше 40 лет) [378].

*С полной версией руководства и списком литературы можно ознакомиться по ссылке: <https://www.fsrh.org/standards-and-guidance/documents/combined-hormonal-contraception/>*

**Таблица 7. Рекомендации по дополнительным мерам предосторожности при переходе с КГК на другой метод контрацепции**

Текущий КГК	Переход на					
	Другой КГК	Чисто прогестагены	Депо медроксипрогестерона ацетата (инъекционный прогестерон)	Чисто прогестероновый имплантат	ЛНГ-ВМС	Содержащая медь ВМС
Одна неделя или 3–7-й день БГИ и отсутствие незащищенного полового акта после начала БГИ	Презерватив на 7 дней	Презерватив на 2 дня	Презерватив на 7 дней	Презерватив на 7 дней	Презерватив на 7 дней	Ничего
Одна неделя или 3–7-й день БГИ и наличие незащищенного полового акта после начала БГИ	Продолжать применение КГК до 7 дней подряд, затем использовать метод, как для 2-й или 3-й недели					Ничего
Две или три недели* или 1–2-й день БГИ	Ничего	Ничего	Ничего	Ничего	Второй день БГИ: следовать методу для 3–7-го дня БГИ	Ничего
					Первый день БГИ: ничего	

\* и все следующие недели подряд при использовании расширенного режима применения КГК

**Приложение 1. Качество и уровень использованных доказательств**

Качество доказательств	
A	Как минимум один мета-анализ, систематический обзор или рандомизированное контролируемое исследование (РКИ), которые оцениваются как 1++ и непосредственно применимы к целевой популяции или Систематический обзор РКИ или совокупности доказательств, состоящих в основном из исследований, которые оцениваются как 1+, непосредственно применимы к целевой популяции и демонстрируют общую согласованность результатов.
B	Исследования с рейтингом 2++, которые непосредственно применимы к целевой популяции и демонстрируют общую согласованность результатов или Экстраполированные данные исследований, оцененные как 1++ или 1+.
C	Исследования с рейтингом 2+, которые непосредственно применимы к целевой популяции и демонстрируют общую согласованность результатов или Экстраполированные данные исследований, оцененные как 2++.
D	Уровень доказательности 3 или 4 или Экстраполированные доказательства из исследований, оцененных как 2+.
GPP	Good Practice Point – надлежащая практика, основанная на клиническом опыте группы по разработке рекомендаций.
Уровень доказательности	
1	Хорошего качества систематические обзоры или мета-анализ РКИ либо РКИ с очень низким риском систематической ошибки <sup>1</sup> .
1	Хорошего качества систематические обзоры или мета-анализ РКИ либо РКИ с низким риском систематической ошибки.
1	Систематические обзоры или мета-анализ РКИ либо РКИ с высоким риском систематической ошибки.
2	Высокого качества систематические обзоры исследований типа «случай-контроль» или когортных исследований; высокого качества исследования типа «случай-контроль» либо когортные исследования с очень низким риском противоречий, систематической ошибки или случайностей и высокой вероятностью того, что связь является причинно-следственной.
2	Хорошего качества исследования типа «случай-контроль» либо когортные исследования с низким риском противоречий, систематической ошибки или случайностей и умеренной вероятностью того, что связь является причинно-следственной.
2	«Случай-контроль» либо когортные исследования с высоким риском противоречий, систематической ошибки или случайностей и значительным риском того, что связь не является причинно-следственной.
3	Неаналитические исследования (например, отчет о случае, серия случаев).
4	Экспертные мнения.

<sup>1</sup> Систематическая ошибка — статистическое понятие, показывающее, что выводы, сделанные применительно к какой-либо группе, могут оказаться неточными вследствие неправильного отбора в эту группу (прим. ред.).

**Приложение 2. Условия УКМЕС для использования КГК**

Индивидуальные характеристики	УКМЕС	Индивидуальные характеристики	УКМЕС
<b>Грудное вскармливание</b>		<b>Ожирение</b>	
а) От 0 до < 6 недель после родов	4	а) ИМТ ≥ 30–34 кг/м <sup>2</sup>	2
б) ≥ 6 недель до < 6 месяцев (в основном грудное вскармливание)	2	б) ИМТ ≥ 35 кг/м <sup>2</sup>	3
в) ≥ 6 месяцев после родов	1	<b>Бариатрическая операция в анамнезе</b>	
<b>Послеродовой период (для некармливающих женщин)</b>		а) ИМТ < 30 кг/м <sup>2</sup>	1
а) От 0 до < 3 недель		б) ИМТ ≥ 30–34 кг/м <sup>2</sup>	2
(I) С другими факторами риска ВТЭ*	4	в) ИМТ ≥ 35 кг/м <sup>2</sup>	3
(II) Без других факторов риска	3	<b>Трансплантация органа</b>	
б) От 3 до < 6 недель		а) Осложненная: недостаточность трансплантата (острая или хроническая), отторжение, васкулопатия сердечного трансплантата	3
(I) С другими факторами риска ВТЭ*	3	б) Неосложненная	2
(II) Без других факторов риска	2	* использование КГК может представлять дополнительный повышенный риск ВТЭ при наличии других факторов риска ВТЭ, таких как неподвижность, переливание крови при родах, ИМТ ≥ 30 кг/м <sup>2</sup> , послеродовое кровотечение, немедленные роды после кесарева сечения, преэклампсия, курение	
в) ≥ 6 недель	1	<b>РЕВМАТОИДНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ</b>	
<b>Курение</b>		<b>Системная красная волчанка</b>	
а) Возраст < 35 лет	2	а) Нет антифосфолипидных антител	
б) Возраст > 35 лет		б) Положительные антифосфолипидные антитела	
(I) < 15 сигарет/сут	3	УКМЕС	
(II) ≥ 15 сигарет/сут	4	а) Нет антифосфолипидных антител	
(III) Отказ от курения < 1 года	3	б) Положительные антифосфолипидные антитела	
(IV) Отказ от курения ≥ 1 года	2		

СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТАЯ ПАТОЛОГИЯ	
Состояние	УКМЕС
<b>Артериальная гипертензия</b>	
а) Адекватно контролируемая гипертензия	3
б) Постоянно повышенные уровни АД (правильно проведенные измерения)	
(I) Систолическое АД > 140–159 мм рт. ст. или диастолическое АД > 90–99 мм рт. ст.	3
(II) Систолическое АД ≥ 160 мм рт. ст. или диастолическое АД ≥ 100 мм рт. ст.	4
в) Сосудистые заболевания	4
Анамнез высокого АД при беременности (текущее АД нормальное)	2
<b>ВТЭ</b>	
а) Анамнез ВТЭ	4
б) ВТЭ на данный момент (по антикоагулянтам)	4
в) Семейный анамнез ВТЭ	
(I) Возраст родственников первой линии < 45 лет	3
(II) Возраст родственников первой линии ≥ 45 лет	2
г) Большая операция	
(I) С длительной иммобилизацией	4
(II) Без длительной иммобилизации	2
д) Небольшая операция без иммобилизации	1
е) Неподвижность (не связанная с хирургическим вмешательством), например, использование инвалидной коляски, изнурительная болезнь	3
Известные тромбогенные мутации (например, фактора V Лейдена, мутация протромбина, протеина S, протеина C и дефицит антитромбина)	4
<b>Сердечно-сосудистые заболевания</b>	
Несколько факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (курение, сахарный диабет, артериальная гипертензия, ожирение и дислипидемии)	3
Ишемическая болезнь сердца в анамнезе или на данный момент	4
Инсульт (в анамнезе цереброваскулярное нарушение, в том числе транзиторная ишемическая атака)	4
<b>Клапанный и врожденный порок сердца</b>	
а) Несложный	2
б) Осложненный (например, легочная гипертензия, подострый бактериальный эндокардит в анамнезе)	4
<b>Сердечные аритмии</b>	
а) Мерцательная аритмия	4
б) Установленный синдром удлиненного интервала QT	2
<b>Кардиомиопатия</b>	
а) Нормальная функция сердца	2
б) Нарушение сердечной функции	4
<b>ЭНДОКРИННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ</b>	
Сахарный диабет	УКМЕС
а) Анамнез гестационного диабета	1
б) Несосудистые заболевания	
(I) Инсулинонезависимые	2
(II) Инсулинозависимые	2
в) Нефропатия / ретинопатия / нейропатия	3
г) Другие сосудистые заболевания	3

ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ		
Состояние	УКМЕС	
<b>Заболевание желчного пузыря</b>		
а) Симптомное		
(I) Лечится холецистэктомией	2	
(II) Лечится медикаментозно	3	
(III) Имеется на данный момент	3	
б) Бессимптомное	2	
<b>Холестаз в анамнезе</b>		
а) Связанный с беременностью	2	
б) Связанный с предыдущим приемом КОК	3	
<b>Вирусный гепатит</b>		
а) Острый или обострение	Начало	Продолжение
	3	2
б) Носительство	1	
в) Хронический	1	
<b>Цирроз</b>		
а) Мягкий (компенсированный, без осложнений)	1	
б) Тяжелый (декомпенсированные)	4	
<b>Опухоль печени</b>		
а) Доброкачественная		
(I) Фокальная нодулярная гиперплазия	2	
(II) Гепатоцеллюлярная аденома	4	
б) злокачественная (гепатома)	4	

ЗАБОЛЕВАНИЯ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ		
Состояние	УКМЕС	
а) Недиагностированные симптомы молочной железы	Начало	Продолжение
	3	2
б) Доброкачественные заболевания молочной железы	1	
в) Семейный анамнез РМЖ	1	
г) Носительство генных мутаций, связанных с РМЖ (например, BRCA1)	3	
д) РМЖ		
(I) На данный момент	4	
(II) В анамнезе и отсутствие текущих признаков РМЖ в течение 5 лет	3	

ГОЛОВНАЯ БОЛЬ		
Состояние	УКМЕС	
а) Немигренозная (легкая или тяжелая)	Начало	Продолжение
	1	2
б) Мигрень без ауры в любом возрасте	Начало	Продолжение
	2	3
в) Мигрень с аурой в любом возрасте	4	
г) Мигрень с аурой в анамнезе (≥ 5 лет назад) в любом возрасте	3	

**РУКОВОДСТВО ФАКУЛЬТЕТА СЕКСУАЛЬНОГО І РЕПРОДУКТИВНОГО ЗДОРОВ'Я КОРОЛЕВСЬКОГО КОЛЛЕДЖА АКУШЕРІВ І ГІНЕКОЛОГІВ ВЕЛИКОБРИТАНІЇ: КОМБІНОВАНІ ГОРМОНАЛЬНІ КОНТРАЦЕПТИВИ (2019)**

Данное руководство является обновленной версией предыдущего руководства Факультета сексуального и репродуктивного здоровья Королевского колледжа акушеров и гинекологов Великобритании и обобщает имеющиеся данные о комбинированных гормональных контрацептивах (КГК).

При правильном использовании риск неудачной контрацепции < 1%, но при типичном использовании в первый год применения КГК у 9% женщин наступает незапланированная беременность.

С КГК ассоциируется повышенный риск венозной и артериальной тромбоэмболии, рака молочной железы и рака шейки матки, однако он является небольшим.

Постоянное использование КГК уменьшает риск развития рака эндометрия, яичников и колоректального рака; другие неконтрацептивные преимущества КГК включают предсказуемый режим кровотечения, уменьшение менструального кровотечения и болей, лечение синдрома поликистозных яичников, эндометриоза и предменструального синдрома.

КГК и безгормональный интервал (БГИ) связаны с такими побочными эффектами, как изменение настроения, головная боль и незапланированное кровотечение.

Традиционная схема приема КГК 21/7 с ежемесячным кровотечением отмены не имеет пользы для здоровья по сравнению с другими режимами использования КГК. Кроме того, активность яичников во время 7-дневного БГИ может привести к риску овуляции. Адаптированные режимы приема КГК с меньшим количеством или отсутствием БГИ и/или его укорочением можно безопасно использовать, чтобы избежать кровотечений отмены и связанных с ними нежелательных симптомов и снизить риск неудачной контрацепции.

Предпочтительным вариантом первой линии применения КГК для минимизации риска венозной тромбоэмболии являются комбинированные оральные контрацептивы, содержащие  $\leq 30$  мг этинилэстрадиола в сочетании с левоноргестрелом или норэтистероном. При первой консультации может быть назначен КГК сразу длительностью на год. После назначения КГК рекомендовано наблюдение в течение года с изучением приемлемости КГК, лекарственных взаимодействий, комплаенса и рассмотрения альтернативной контрацепции.

Использование КГК не ассоциируется с задержкой восстановления фертильности после его отмены. Не существует максимального периода использования КГК.

Следует избегать отмены и повторного применения КГК из-за риска тромбозов. Женщины могут продолжить использовать КГК с целью контрацепции до 50 лет.

**Ключевые слова:** руководство, Факультет сексуального и репродуктивного здоровья, комбинированные гормональные контрацептивы, комбинированные оральные контрацептивы, комбинированный трансдермальный пластырь, комбинированное вагинальное кольцо, безгормональный интервал.

**КЕРІВНИЦТВО ФАКУЛЬТЕТУ СЕКСУАЛЬНОГО І РЕПРОДУКТИВНОГО ЗДОРОВ'Я КОРОЛІВСЬКОГО КОЛЛЕДЖУ АКУШЕРІВ І ГІНЕКОЛОГІВ ВЕЛИКОБРИТАНІЇ: КОМБІНОВАНІ ГОРМОНАЛЬНІ КОНТРАЦЕПТИВИ (2019)**

Дане керівництво є оновленою версією попереднього керівництва Факультету сексуального та репродуктивного здоров'я Королівського колледжу акушерів і гінекологів Великобританії та узагальнює наявні дані про комбіновані гормональні контрацептиви (КГК).

При правильному використанні ризик невдалої контрацепції < 1%, але при типовому використанні в перший рік застосування КГК у 9% жінок настає незапланована вагітність.

З КГК асоціюється підвищений ризик венозної й артеріальної тромбоемболії, раку молочної залози і раку шийки матки, проте він є невеликим.

Постійне використання КГК зменшує ризик розвитку раку ендометрія, яєчників і колоректального раку; інші неконтрацептивні переваги КГК включають передбачуваний режим кровотоку, зменшення менструальної кровотоку і болю, лікування синдрому полікістозних яєчників, ендометріозу і передменструального синдрому.

КГК і безгормональний інтервал (БГІ) пов'язані з такими побічними ефектами, як зміна настрою, головний біль і незапланована кровотеча.

Традиційна схема прийому КГК 21/7 зі щомісячною кровотечею відміни не має користі для здоров'я в порівнянні з іншими режимами застосування КГК. Крім того, активність яєчників під час 7-денного БГІ може призвести до ризику овуляції. Адаптовані режими прийому КГК з меншою кількістю або відсутністю БГІ та/або його укороченням можна безпечно використовувати, щоб уникнути кровотеч відміни і пов'язаних з ними небажаних симптомів та знизити ризик невдалої контрацепції.

Кращим варіантом першої лінії застосування КГК для мінімізації ризику венозної тромбоемболії є комбіновані оральні контрацептиви, що містять  $\leq 30$  мг етинилестрадіолу в поєднанні з левоноргестрелом або норетистероном. На першій консультації може бути призначений КГК відразу тривалістю на рік. Після призначення КГК рекомендовано спостереження протягом року з вивченням прийнятності КГК, лікарських взаємодій, комплаенса і розгляду альтернативної контрацепції.

Використання КГК не асоціюється із затримкою відновлення фертильності після його відміни. Не існує максимального періоду використання КГК. Слід уникати відміни та повторного застосування КГК через ризик тромбозів. Жінки можуть продовжити використовувати КГК з метою контрацепції до 50 років.

**Ключові слова:** керівництво, Факультет сексуального та репродуктивного здоров'я, комбіновані гормональні контрацептиви, комбіновані оральні контрацептиви, комбінований трансдермальний пластырь, комбіноване вагінальне кільце, безгормональний інтервал.

**RCOG FACULTY OF SEXUAL & REPRODUCTIVE HEALTHCARE GUIDELINE: COMBINED HORMONAL CONTRACEPTION (2019)**

This guideline updates previous Faculty of Sexual & Reproductive Healthcare guidance and aims to summarize the available evidence on combined hormonal contraception (CHC).

The risk of CHC contraceptive failure is < 1%, but with typical use it is estimated that 9% of women have unplanned pregnancies in the first year of CHC use.

The increased risk of venous and arterial thromboembolism, breast cancer and cervical cancer associated with use of CHC, but it is small.

Ever-use of CHC is associated with a reduced risk of endometrial, ovarian and colorectal cancer; other non-contraceptive benefits of CHC include predictable bleeding patterns, reduction in menstrual bleeding and pain, and management of symptoms of polycystic ovary syndrome, endometriosis and premenstrual syndrome.

CHC use and the hormone-free interval (HFI) associated with side effects including mood change, headache and unscheduled bleeding.

The traditional 21/7 CHC regimen with a monthly withdrawal bleed confers no health benefit over other patterns of CHC use. In addition, symptoms associated with the HFI can be problematic and ovarian activity during a 7-day HFI could risk escape ovulation. Tailored CHC regimens in which there are fewer (or no) HFI and/or shortened HFI can be safely used to avoid withdrawal bleeds and associated symptoms and reduce the risk of contraceptive failure.

COC containing  $\leq 30$  mg ethinylestradiol in combination with levonorgestrel or norethisterone is a reasonable first-line option to minimize venous thromboembolism risk. Up to a year's supply of CHC may be prescribed at the first consultation. Annual follow-up with review of medical eligibility, drug interactions, compliance and consideration of alternative contraception is recommended.

CHC use is not associated with a delay in return to fertility after stopping to CHC use. There is no arbitrary maximum period of CHC use. Repeated stopping and starting of CHC should be discouraged because of thrombotic risk. Women who are aware of effectiveness and associated health risks may choose to continue CHC for contraception until age 50 years.

**Keywords:** guideline, Faculty of Sexual & Reproductive Healthcare, combined hormonal contraception, combined oral contraceptives, combined transdermal patch, combined vaginal ring, hormone-free interval.