Переходный период эстроген-гестагенной гормональной терапии

И. В. Кузнецова, д.м.н., проф. кафедры акушерства и гинекологии № 1

Институт клинической медицины ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский университет)» Минздрава России, г. Москва

Transition period of estrogen-progestogen hormone therapy

I. V. Kuznetsova

First Moscow State Medical University n.a. I.M. Sechenov, Moscow, Russia

Резюме

Комбинированная гормональная контрацепция является эффективным методом предохранения от беременности и вместе с тем обладает рядом терапевтических эффектов. Потребность в контрацепции сохраняется вплоть до окончательного прекращения менструальной функции, но в старшем фертильном возрасте подбор гормонального средства становится непростой задачей. За предшествовавшие годы у женщины накапливаются факторы, которые могут осложнить применение гормональных препаратов, и, с другой стороны, в переходном периоде жизни возникают новые проблемы, разрешить которые способны комбинированные противозачаточные средства. Не менее актуальной темой становится вопрос о прекращении приема комбинированных гормональных контрацептивов и инициации менопаузальной гормональной терапии. Все перечисленные аспекты использования гормональных препаратов требуют глубокого осмысления для адекватного ведения женщин, вступающих в завершающую фазу репродуктивной жизни.

Ключевые слова: контрацепция, перименопауза, аномальные маточные кровотечения, гиперплазия эндометрия, контроль менструального цикла, тромботический риск, оральные контрацептивы, комбинированные гормональные контрацептивы, прогестины, прогестагенные контрацептивы.

Summary

Combined hormonal contraception is an effective method of preventing pregnancy and at the same time has a number of therapeutic effects. The need for contraception persists until the final cessation of menstrual function, but at an older fertile age, the selection of a hormonal agent becomes a daunting task. Over the past years, a woman has accumulated factors that can complicate the use of hormonal drugs, and, on the other hand, new problems arise in the transitional period of life, which combined contraceptives can solve. An equally relevant topic is the question of stopping the use of combined hormonal contraceptives and initiating menopausal hormone therapy. All of the above aspects of the use of hormonal drugs require deep understanding for the adequate management of women entering the final phase of reproductive life.

Key words: contraception, perimenopause, abnormal uterine bleeding, endometrial hyperplasia, control of the menstrual cycle, thrombotic risk, oral contraceptives, combined hormonal contraceptives, progestins, progestogen contraceptives.

Женская фертильность имеет явно очерченные возрастные рамки. По мере течения лет способность к деторождению снижается, и начинается этот необратимый процесс, примерно с 36–37 лет. Однако снижение фертильности не эквивалентно отсутствию возможности забеременеть, поэтому вплоть до менопаузы женщины, не ставящие перед собой цели рождения ребенка, но живущие половой жизнью, должны использовать противозачаточные средства. Контрацептивный выбор женщин старше 40 лет отличается в разных странах. Например, в США распространена стерилизация [1], а в Европе — метод внутриматочной контрацепции [2]. Оральные контрацептивы и презервативы одинаково популярны в Европе и на Американском континенте [3]. Эпидемиологические данные о применении различных видов контрацепции женщинами стар-

шей фертильной группы в России, к сожалению, отсутствуют. В целом комбинированную контрацепцию используют 13 % российских женщин [4].

Преимущества использования превышают риски для большинства контрацептивных методов у женщин старше 40 лет. Бесспорно, с возрастом растет вероятность осложнений применения ряда противозачаточных средств, но и медицинские риски беременности в старшей фертильной группе значительно выше таковых у молодых женщин. Поэтому польза и потенциальный вред контрацепции взвешиваются прежде всего с позиций надежности противозачаточного действия, которое позволяет предотвратить гораздо более серьезные негативные последствия незапланированной беременности [3]. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) в качестве топ-методов для женщин

старше 40 лет предлагает рассматривать медьсодержащие внутриматочные средства (медь-ВМС), прогестин-ВМС, прогестиновые имплантаты и стерилизацию [5]. Перечисленные методы связаны с высокой степенью надежности — неудачи контрацепции составляют менее 1 % в течение первого года при типичном использовании. Но недостатки предлагаемых методов, риски их применения и побочные эффекты тоже хорошо известны. В результате, хотя топ-предложение ВОЗ и сохраняет силу, пользователи чаще склоняются к менее инвазивным средствам предохранения от беременности. Следует учитывать и то обстоятельство, что число контрацептивных неудач с возрастом снижается, поэтому теоретически менее эффективные короткодействующие методы, такие как оральные контрацептивы, или методы, связанные с половым актом (презерватив,

диафрагма и другие виды барьерной контрацепции, экстренная контрацепция), в реальной жизни применяются с не меньшим успехом, чем долговременная контрацепция [6].

В отношении безопасности противозачаточных средств, учитывая возрастное повышение сердечно-сосудистой заболеваемости, на повестку дня первым делом выходит вопрос риска венозных и артериальных тромбозов. В большом проспективном когортном исследовании, продолжавшемся 15 лет, не было выявлено повышения частоты артериальных событий среди пользователей чисто прогестиновых методов контрацепции (ВМС, имплантаты и таблетки) по сравнению с женщинами, не употреблявшими контрацепцию [7]. Аналогичные результаты продемонстрировали два мета-анализа [8, 9]. Напротив, использование комбинированной гормональной контрацепции (КГК) повышает риск венозных и артериальных тромботических событий [7]. Но при расчете индивидуального кардиоваскулярного риска следует учитывать и другие факторы: ожирение, курение, диабет, гипертензию, мигрень, тромбогенные мутации. Значимость перечисленных факторов в реализации сердечно-сосудистого риска отличается, поэтому некоторые из них (тромбогенные мутации, мигрень, курение) являются независимым противопоказанием к использованию КГК женщинами в возрасте старше 35 лет, тогда как другие (ожирение, диабет, гипертензия) принимаются во внимание в зависимости от особенностей своей клинической характеристики.

Риск тромботических событий среди женщин репродуктивного возраста, использующих КГК, зависит также от состава отдельных препаратов. Это более наглядно продемонстрировано относительно венозной тромбоэмболии (ВТЭ), что неудивительно, если учесть редкость артериального тромбоза у женщин репродуктивного возраста. Риск ВТЭ в целом для группы КГК составляет 8–10 по сравнению с 4–5 на 10 тысяч женщин/лет в отсутствии применения эстрогенсодержащих препаратов [10] и наиболее велик

в течение первых 3 месяцев применения препарата (относительный риск [ОР] = 12; 95 %-ный доверительный интервал [ДИ]: 7,1–22,4), а в дальнейшем снижается [11].

Для отдельных комбинаций риск повышается в прямой зависимости от дозы эстрогенного компонента [12, 13] и вида прогестина [14]. Наибольший риск венозного тромбоза наблюдается при использовании КГК, содержащих 50 мкг этинилэстрадиола, повышенный риск зафиксирован для препаратов, содержащих 20–35 мкг этинилэстрадиола в сочетании с ципротерона ацетатом, дезогестрелом или его активным метаболитом этоноргестрелом, гестоденом, дроспиреноном и диеногестом. Меньшее повышение риска демонстрируют комбинации 30 мкг этинилэстрадиола с левоноргестрелом и хлормадинона ацетатом. Дополнительная редукция риска достигается уменьшением дозы эстрогена [15].

Лучший профиль безопасности определяет установку ВОЗ в отношении первичного назначения КОК женщинам старшего репродуктивного возраста микродозированных препаратов, эстрадиолсодержащих КГК или чисто прогестагенной контрацепции. Для женщин с тяжелыми менструальными кровотечениями преимущества имеют комбинация диеногеста с эстрадиолом валератом [16] и левоноргестрелсодержащая внутриматочная система (ЛНГ-ВМС) [17], аннотированные для контроля менструальной кровопотери. Но контроль менструальной кровопотери и менструального цикла не одно и то же. Стабильный ритм менструаций без аменореи и межменструального кровомазания (контроль) лучше достигается при использовании КОК с этинилэстрадиолом. Следует, однако, отметить, что микродозированные КОК контролируют цикл хуже, чем низкодозированные комбинации. Преодолеть этот недостаток возможно с помощью выбора прогестина, обладающего сильным прогестагенным действием.

Прогестагены характеризуются, помимо антигонадотропной активности, важной с точки зрения контра-

цептивного действия, разнообразными эффектами, составляющими их индивидуальный портрет. Именно эти свойства позволяют расширять использование КГК за пределами предохранения от беременности, в разных сферах медицины [17, 18]. Терапевтические эффекты КГК могут быть направлены на регуляцию ритма менструаций и редукцию менструальной кровопотери, купирование симптомов дисменореи и предменструального синдрома, профилактику менструальной мигрени, снижение риска рака эндометрия, яичников и колоректального рака, лечение акне и гирсутизма, сохранение минеральной плотности костной ткани [16, 19, 20]. Среди перечисленных показаний для позднего репродуктивного возраста особенно актуальны регуляция ритма менструаций и менструальной кровопотери, снижение риска онкологических заболеваний и профилактика остеопороза.

С точки зрения женщин наиболее актуален контроль менструального цикла: 46 % респондентов Центральной и Восточной Европы (Россия в их числе) сообщили, что предпочитают использовать КГК для стабилизации менструального цикла и устранения связанных с ним проблем [21]. Это предпочтение превалировало среди других ожиданий от приема гормональной контрацепции, опережая причину выбора КГК в связи с низким содержанием гормонов (22 %), желанием сохранить исходную массу тела (17 %) или улучшить состояние кожи и волос (14 %) [21]. Таким образом, для женщин старшей фертильной группы существует очевидная потребность выбора КГК, содержащих сильные прогестины.

Индивидуальные различия эффектов прогестагенов определяются их способностью связываться с рецепторами стероидов, реализуя агонистическое или антагонистическое действие. Наибольшей аффинностью к прогестероновым рецепторам обладают левоноргестрел, гестоден, дезогестрел, медроксипрогестерона ацетат, хлормадинона ацетат и не представленный в России

прогестерон. Именно сила прогестагенного эффекта лежит в основе регулирующего менструальный цикл действия. Среди перечисленных прогестинов **левоноргестрел, гестоден и дезогестрел входят в состав микродозированных препаратов, рекомендованных ВОЗ для старшего репродуктивного возраста.**

Гестоден и дезогестрел относятся к прогестинам III поколения, и различия между ними порой кажутся несущественными. Тем не менее они существуют. С точки зрения фармакокинетики гестоден со своей близкой к 100 % биодоступностью выглядит привлекательнее, чем дезогестрел, который должен метаболизироваться в организме до активного 3-кетодезогестрела, и, следовательно, его биодоступность вариабельна и не всегда предсказуема. Это сказывается на силе прогестагенного эффекта дезогестрела. Второе отличие состоит в разнице по риску ВТЭ между комбинациями с гестоденом и дезогестрелом, который составляет 5,6 для состава 30 мкг этинилэстрадиола + 75 мкг гестодена (Линдинет) и 7,3 для состава 30 мкг этинилэстрадиола + 150 мкг дезогестрела [15], а снижение дозы этинилэстрадиола в комбинации с гестоденом до 20 мкг снижает риск ВТЭ еще на 18 % [11].

Биодоступность гестодена и левоноргестрела эквивалентна, соответственно их способность контролировать эндометрий в составе КГК сравнима. Несомненным преимуществом левоноргестрела является его относительно низкий тромбогенный риск [15]. Хлормадинона ацетат в составе КГК также демонстрирует низкий тромбогенный риск. Однако риск ВТЭ — далеко не главное обстоятельство, определяющее выбор КГК, поскольку при наличии существенного риска эстрогенсодержащие препараты просто не могут быть назначены, а для коррекции исключительно возрастного риска достаточно рекомендовать КГК с микродозой этинилэстрадиола или эстрадиолом, не ставя во главу угла тромбогенные свойства прогестина.

Уступая левоноргестрелу по риску ВТЭ [15], гестоден выигры-

вает у него по другим показателям. В частности, афинность гестодена к рецепторам минералокортикоидов сравнима с таковой у дроспиренона, и, хотя клинически антиминералокортикоидное действие гестодена выражено не столь значительно, его антагонистический эффект определяет меньшее число отрицательных реакций, связанных с избыточной активностью ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, и, следовательно, лучшую переносимость в составе КГК.

Антиминералокортикоидная активность может обеспечить более привлекательный профиль кардиоваскулярного риска контрацептивам, содержащим гестоден. Известно, что у женщин, использующих КГК, наблюдаются изменения углеводного, жирового обмена [22], окислительный стресс, повышенное окисление липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) [23] и хроническое субклиническое воспаление [24, 25], идентифицируется повышенное артериальное давление [26]. Перечисленные особенности не столь существенны, чтобы оказать сколько-нибудь значимое влияние на кардиоваскулярный риск, и в подавляющем большинстве случаев ими можно пренебречь. Однако немалое число женщин, принимающих КГК, имеют факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний [27], и в случаях, когда эти факторы не являются противопоказанием к назначению КГК, выбор наиболее безопасной комбинации становится актуальным. Причем, невзирая на разницу антиминералокортикоидного эффекта в пользу дроспиренона, применение микродозированных КГК с гестоденом у женщин старшего репродуктивного возраста выглядит предпочтительнее, поскольку, во-первых, гестоденсодержащие КГК лучше контролируют цикл и, во-вторых, сопряжены с меньшим тромбогенным риском [12, 14].

Еще одно отличие гестодена от левоноргестрела состоит в отсутствии нежелательных влияний на молочную железу. Недавнее исследование [28] обнаружило, что ле-

воноргестрел повышает риск рака молочной железы. Незначительное, но достоверное увеличение риска наблюдалось не только при приеме КГК, содержащих левоноргестрел (ОР = 1,93; 95 % ДИ: 1,18–3,16), но и у пользователей ЛНГ-ВМС (ОР = 1,21; 95 % ДИ: 1,11–1,33).

В отношении остальных онкологических рисков КОК показывают сравнимую палитру эффектов. Их способность контролировать рост эндометрия полезна не только с позиций профилактики аномальных маточных кровотечений и гиперплазии, но также для снижения риска рака тела матки [29]. Защитный эффект прямо зависит от продолжительности применения препаратов и сохраняется более 20 лет после окончания использования КГК. Аналогичное протективное действие КГК оказывают на яичники, в том числе у женщин с генетической предрасположенностью к раку за счет подавления овуляции и блокады ежемесячной активизации воспалительного каскада с микротравмой покровного эпителия [30, 31]. Риск развития рака яичника снижается в прямой зависимости от длительности использования КГК и сохраняется до 20 лет после прекращения приема контрацептивов [31]. У пациенток, принимавших контрацептивы 1–5 лет, ОР рака яичников составил 0,77 (95 % ДИ: 0,66–0,89); 5–10 лет — 0,65 (95 % ДИ: 0,55–0,77), более 10 лет — 0,43 (95 % ДИ: 0,37–0,51); после прекращения приема контрацептивов ОР сохранялся на уровне 0,41 (95 % ДИ: 0,34–0,50) до 10 лет; 0,65 (95 % ДИ: 0,56–0,74) — 10–20 лет [30].

Свойства КГК редуцировать онкозаболеваемость не ограничиваются раком тела матки и яичников. Комбинированные контрацептивы снижают ОР колоректального рака (0,57; 95 % ДИ: 0,43–0,77) и редуцируют его абсолютный риск на 1,77 % [32]. Не влияя на риски других злокачественных заболеваний [30, 33], КГК устраняют многие факторы онкологического риска [34] и уменьшают вероятность рака в целом (ОР = 0,88) [35]. Онкопротекция в большинстве ситуаций обеспечи-

вается снижением интенсивности пролиферативных и воспалительных процессов и часто зависит от степени прогестагенной активности прогестинов. Результирующее конечное влияние разных КГК по редукции риска развития злокачественных новообразований отличается по крайней мере для рака тела матки [29]: прием препаратов, в состав которых входят производные нортестостерона, уменьшает ОР аденокарциномы эндометрия в два раза больше, чем применение КГК, в состав которых входят прогестины, имеющие умеренную прогестагенную активность.

Применение КГК в периоде менопаузального перехода сохраняет минеральную плотность кости, снижает интенсивность костного ремоделирования и улучшает физический мышечный статус, что определяет профилактические возможности данной группы препаратов в отношении остеопороза [36]. Важно заметить, что этот эффект свойственен и низкодозированным, и микродозированным КГК.

Текущая польза приема КГК женщинами позднего репродуктивного возраста состоит не только в улучшении характеристик теряющего предсказуемость менструального цикла, но и в возможном купировании легких и умеренных климактерических симптомов. Однако потенциал КГК в отношении вазомоторных симптомов не надо переоценивать. И дело не в том, какой именно эстроген — этинилэстрадиол или эстрадиол — входит в состав КГК. По своей сути комбинированные контрацептивы являются прогестагенными препаратами, направленными на подавление овуляции и снижающими секрецию эндогенного эстрадиола. Вплоть до окончания менопаузального перехода овариальная продукция эстрогенов сохраняется, и подавление фолликулогенеза с закономерным уменьшением уровня эстрогенных влияний может привести к разворачиванию картины эстрогенного дефицита, который не компенсируется небольшими дозами эстрогенного компонента в КГК. Поэтому клинически значи-

мые приливы жара, нарушающие качество жизни, не должны быть поводом для назначения КГК, даже если женщина нуждается в предохранении от беременности. Другими словами, при обращении пациентки с жалобами на климактерические симптомы не следует подменять МГТ препаратами для контрацепции.

В целом, несмотря на возможные осложнения при использовании КГК, их профиль отличается положительным влиянием на здоровье. Женщины, принимающие комбинированные контрацептивы, получают преимущество по снижению на 12 % смертности от всех причин [37]. Этот подтвержденный научными исследованиями факт служит достаточным основанием для назначения КГК, в том числе женщинам позднего репродуктивного возраста.

Женщины в перименопаузе, нуждающиеся в контрацепции, но имеющие противопоказания к приему КГК, могут получить совет по использованию чисто прогестагенных контрацептивов, обладающих высокой степенью тромботической безопасности [7–9, 38], например орального дезогестрела (Лактинет Рихтер).

Потребность в контрацепции исчезает при завершении менопаузального перехода [5], и вопрос о времени окончания приема КГК и способе перехода на МГТ при сохранении регулярных кровотечений отмены и отсутствия явных признаков климактерического синдрома остается актуальным [6]. Алгоритм действий в сомнительных случаях предполагает уточнение статуса репродуктивной системы с помощью определения уровней фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) в конце безгормонального интервала. Повторная оценка уровней ФСГ с интервалом 4–6 недель после отмены КГК неприемлема, поскольку перемены в приеме комбинированных гормональных препаратов чреваты не только возникновением нежеланной беременности, но и развитием тромбозов.

Безопасное определение ФСГ в конце безгормонального интервала

ла на самом деле тоже не вполне оправданно [39]. В периоде менопаузального перехода секреция ФСГ переменчива, малопредсказуема и отражает исключительно текущий статус, не позволяя отвергать возможность возобновления менструаций и даже овуляции в будущем. Поэтому Северо-Американское общество по менопаузе (North American Menopause Society, NAMS) рекомендует продолжать прием КГК до 55 лет, если в этом есть необходимость, обосновывая свою позицию тем, что к 55 годам более 90 % женщин достигают менопаузы. К этому времени пациентку следует проконсультировать по поводу преимуществ и рисков МГТ. Если женщина, у которой польза применения гормонов перевешивает потенциальный вред, высказывает готовность к их приему, переход с КГК на МГТ может быть осуществлен без дополнительного обследования и каких-либо перерывов между двумя методами гормонального лечения [39].

Подобно консультированию по вопросам МГТ, информация о возможностях контрацепции в периоде менопаузального перехода, о пользе и рисках использования КГК, о разнице в индивидуальных характеристиках отдельных комбинаций также должна быть доведена до пациентки для того, чтобы она могла сделать осознанный выбор [2–4, 40, 41]. Не следует брать на себя ответственность за рекомендацию того метода, который представляется наиболее подходящим врачу.

Контрацептивный выбор женщины определяется многими обстоятельствами, включая социальный и культурный контекст, а также текущее финансовое положение, семейный статус и другие факторы, о которых пациентка не обязана сообщать [1, 6, 21, 42, 43]. Учитывая эти обстоятельства и принимая во внимание совет врача по медицинским преимуществам того или иного средства [18–20], женщина может принять осознанное решение об использовании средства предохранения от нежеланной беременности с максимальной выгодой для своего здоровья.

Список литературы

- Mosher WD, Jones J. Use of contraception in the United States: 1982–2008. *Vital Health Stat.* 2010; 23: 1–44.
- Lader D. Contraception and sexual health, 2008–9. London (UK): Office for National Statistics; 2009. Available: www.ons.gov.uk/ons/re/lifestyles/contraception-and-sexual-health/2008–09/index.html.
- Black A, Yang Q, Wu Wen S, et al. Contraceptive use among Canadian women of reproductive age: results of a national survey. *J Obstet Gynaecol Can.* 2009; 31: 627–640.
- United Nations, Department of Economic and Social Affairs, Population Division (2015). Trends in Contraceptive Use Worldwide 2015 (ST/ESA/SER.A/349). Available at www.un.org/en/development/desa/population/publications/pdf/family/trendscontraceptiveuse2015report.pdf.
- Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health/Center for Communication Programs and World Health Organization. Family planning: a global handbook for providers. Geneva (Switzerland): World Health Organization; 2011.
- Trussell J, Guthrie K. Choosing a contraceptive: efficacy, safety, and personal considerations. In: Hatcher RA, Trussell J, Nelson AL, et al. editors. Contraceptive technology. 20th ed. Valley Stream (NY): Ardent Media Inc.; 2011: 45–74.
- Lidegaard Ø, Løkkegaard E, Jensen A, et al. Thrombotic stroke and myocardial infarction with hormonal contraception. *N Engl J Med* 2012; 366: 2257–2266.
- Chakhtoura Z, Canonico M, Gompel A, et al. Progestogen-only contraceptives and the risk of acute myocardial infarction: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 1169–1174.
- Chakhtoura Z, Canonico M, Gompel A, et al. Progestogen-only contraceptives and the risk of stroke: a meta-analysis. *Stroke* 2009; 40: 1059–1062.
- Reid RL, Westhoff C, Mansour D, et al. Oral contraceptives and venous thromboembolism: consensus opinion from an international workshop held in Berlin, Germany in December 2009. *J Fam Plann Reprod Health Care* 2010; 36: 117–122.
- van Hylckama Vlieg A, Helmerhorst FM, Van denbroucke JP, Doggen C, Rosendaal F. The venous thrombotic risk of oral contraceptives, effects of oestrogen dose and progestogen type: results of the MEGA case-control study. *BMJ* 2009; 339: b2921.
- Lidegaard Ø, Løkkegaard E, Svendsen AL, et al. Hormonal contraception and risk of venous thromboembolism: national follow-up study. *BMJ* 2009; 339: b2890.
- Dinger J, Assmann A, Mohner S, et al. Risk of venous thromboembolism and the use of dienogest- and drospirenone-containing oral contraceptives: results from a German case-control study. *J Fam Plann Reprod Health Care* 2010; 36: 123–129.
- Stegeman BH, de Bastos M, Rosendaal FR, van Hylckama Vlieg A, Helmerhorst FN, Stijnen T, Dekkers OM. Different combined oral contraceptives and the risk of venous thrombosis: systematic review and network meta-analysis. *BMJ* 2013; 347: f5298.
- Dragoman MV, Tepper NK, Fu R, Curtis KM, Chou R, Gaffield ME. A systematic review and meta-analysis of venous thrombosis risk among users of combined oral contraception. *Int J Gynaecol Obstet.* 2018; 141(3): 287–294.
- Jensen JT, Parke S, Mellinger U, Machliff A, Fraser IS. Effective treatment of heavy menstrual bleeding with estradiol valerate and dienogest: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol.* 2011; 117: 777–787.
- Kaunitz AM, Meredith S, Inki P, Kubba A, Sanchez-Ramos L. Levonorgestrel-releasing intrauterine system and endometrial ablation in heavy menstrual bleeding: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol.* 2009; 113: 1104–1116.
- Schindler AE. Non-contraceptive benefits of oral hormonal contraceptives. *Int J Endocrinol Metab.* 2013; 11: 41–47.
- ACOG practice bulletin № 110: noncontraceptive uses of hormonal contraceptives. *Obstet Gynecol* 2010; 115 (1): 206–218.
- Brynhildsen J. Combined hormonal contraceptives: prescribing patterns, compliance, and benefits versus risks. *Ther Adv Drug Saf.* 2014; 5: 201–13.
- Fait T, Buryak D, Cirstoiu M-M, Luczai E, Janczura R. Needs and preferences of women users of oral contraceptives in selected countries in Central and Eastern Europe. *Drugs in Context.* 2018; 7: 21510.
- Petto J, Vasques LM, Pinheiro RL, et al. Comparison of postprandial lipemia between women who are on oral contraceptive methods and those who are not. *Arq Bras Cardiol.* 2014; 103 (3): 245–250.
- Dos Santos CAN, Petto J, Diogo DP, Seixas CR, de Souza LH, Ladeia AM. Elevation of oxidized lipoprotein of low density in users of combined oral contraceptives. *Arq Bras Cardiol.* 2018; 111 (6): 764–770.
- Sørensen CJ, Pedersen OB, Petersen MS, et al. Combined oral contraception and obesity are strong predictors of low-grade inflammation in healthy individuals: results from the Danish Blood Donor Study (DBDS). *PLoS One.* 2014; 9 (2): e88196.
- Petto J, Pereira LS, Santos AC, Giesta BA, Melo TA, Ladeia AM. Inflamação subclínica em mulheres que utilizam contraceptivo oral. *Rev Bras Cardiol.* 2013; 26 (6): 465–471.
- Harvey RE, Hart EC, Charkoudian N, Curry TB, Carter JR, Fu Q. Oral contraceptive use, muscle sympathetic nerve activity, and systemic hemodynamics in young women. *Hypertension.* 2015; 66 (3): 590–597.
- Corrêa DA. Uso de contraceptivos orais entre mulheres de 18 a 49 anos: inquérito populacional telefônico. [Dissertação]. Belo Horizonte. Escola de Enfermagem da UFMG; 2012.
- Nachtigall L, Naftolin F, Keefe DL. Contemporary Hormonal Contraception and the Risk of Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2018; 378: 1265.
- Dossus L, Allen N, Kaaks R, et al. Reproductive risk factors and endometrial cancer: the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Int J Cancer.* 2010; 127 (2): 442–451.
- Moorman PG, Havrilesky LJ, Gierisch JM, et al. Oral contraceptives and risk of ovarian cancer and breast cancer among high-risk women: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Oncol.* 2013; 31: 4188–4198.
- Havrilesky LJ, Gierisch JM, Moorman PG, et al. Oral contraceptive use for the primary prevention of ovarian cancer. *Evid Rep Technol Assess (Full Rep).* 2013; 212: 514.
- Gierisch JM, Coeytaux RR, Urrutia RP, et al. Oral contraceptive use and risk of breast, cervical, colorectal, and endometrial cancers: a systematic review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2013; 22 (11): 1931–1943.
- Veljković M, Veljković S. The risk of breast, cervical, endometrial and ovarian cancer in oral contraceptive users. *Med Pregl.* 2010; 63 (9–10): 657–661.
- Caruso S, Iraci M, Cianci S, et al. Comparative, open-label prospective study on the quality of life and sexual function of women affected by endometriosis-associated pelvic pain on 2 mg dienogest / 30 µg ethinyl estradiol continuous or 21/7 regimen oral contraceptive. *J Endocrinol Invest.* 2016; 8: 923–931.
- Vessey M, Yeates D, Flynn S. Factors affecting mortality in a large cohort study with special reference to oral contraceptive use. *Contraception.* 2010; 82 (3): 221–229.
- Allali F, Mansouri L, Abourazzak F, et al. The effect of past use of oral contraceptive on bone mineral density, bone biochemical markers and muscle strength in healthy pre and post menopausal women. *BMC Women's Health.* 2009; 9: 31.
- Hannafoord PC, Iversen L, Mactariene TV, et al. Mortality among contraceptive pill users: cohort evidence from Royal college of general practitioners' oral contraception study. *BMJ* 2010; 340: 927.
- Mantha S, Karp R, Raghavan V, Terrin N, Bauer KA, Zwicker JL. Assessing the risk of venous thromboembolic events in women taking progestin-only contraception: a meta-analysis. *BMJ* 2012; 14: e4944.
- Allen RH, Cwiak CA. Contraception for midlife women. *Menopause* 2016; 23 (1): 183–191.
- Madden T, Secura GM, Nease RF, Politi MC, Peipert JF. The role of contraceptive attributes in women's contraceptive decision making. *Am J Obstet Gynecol.* 2015; 213 (1): 46.e1–46.e6.
- Hooper DJ. Attitudes, awareness, compliance and preferences among hormonal contraception users: a global, cross-sectional, self-administered, online survey. *Clin Drug Investig.* 2010; 30 (11): 749–763.
- d'Arcangues CM, Ba-Thike K, Say L. Expanding contraceptive choice in the developing world: lessons from the Lao People's Republic and the Republic of Zambia. *Eur J Contracept Reprod Health Care.* 2013; 18: 421–34.
- Blanc A, Tsui AO, Croft TN, Trevitt JL. Patterns and trends in adolescents' contraceptive use and discontinuation in developing countries and comparisons with adult women. *Int Perspect Sex Reprod Health.* 2009; 35 (2): 63–71.

Для цитирования. Кузнецова И. В. Переходный период эстроген-гестагенной гормональной терапии // Медицинский алфавит. Серия «Современная гинекология». — 2019. — Т. 3. — 25 (400). — С. 6–10.