

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования
«Санкт-Петербургский государственный университет»
Направление «Медицина»
Кафедра акушерства, гинекологии и репродуктологии

ВЫПУСКНАЯ КВАЛИФИКАЦИОННАЯ РАБОТА

НА ТЕМУ: «ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ
ХЛОРМАДИНОН-СОДЕРЖАЩЕГО НИЗКОДОЗИРОВАННОГО
КОМБИНИРОВАННОГО КОНТРАЦЕПТИВА У ПАЦИЕНТОК С
ДИСМЕНОРЕЕЙ И АНОМАЛЬНЫМИ МАТОЧНЫМИ
КРОВОТЕЧЕНИЯМИ».

Выполнила студентка 16.С08-м группы
Савина Анна Алексеевна

Научный руководитель:
к.м.н., доцент
Хачатурян Арминэ Робертовна

Санкт-Петербург
2022 год

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АД – артериальное давление

АМК – аномальные маточные кровотечения

ВЗОМТ – воспалительные заболевания органов малого таза

ВИЧ – вирус иммунодефицита человека

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

ВТЭО – венозные тромбоэмболические осложнения

ГАМК – γ -аминомасляная кислота

ДИ – доверительный интервал

ИМТ – индекс массы тела

КГК – комбинированный гормональный контрацептив

КОК – комбинированный оральные контрацептив

ЛНГ – левоноргестрел

НГЭ – наружный генитальный эндометриоз

ОБ – окружность бедер

ОМК – обильные маточные кровотечения

ОР – относительный риск

ОТ – окружность талии

ОШ – отношение шансов

РКИ – рандомизированное контролируемое исследование

ТГВ – тромбоз глубоких вен

ТПВ – тромбоз поверхностных вен

ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии

УЗИ – ультразвуковое исследование

ХМА – хлормадинона ацетат

ЧСС – частота сердечных сокращений

ЭЭ – этинилэстрадиол

E4 – estetrol

FIGO – International Federation of Gynecology and Obstetrics

MEC – Medical Eligibility Criteria for contraceptive use

NICE – National Institute for Health and Clinical Excellence

NRS – Numeric Rating Scale

RWD – real-world data

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	2
ОГЛАВЛЕНИЕ	4
ВВЕДЕНИЕ.....	5
Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	10
1.2. Распространенность АМК и ОМК	14
1.3. Дисменорея	15
1.4. История гормональной контрацепции.....	19
1.5. Классификация КГК	21
1.6. Профилактическая эффективность КОК.....	30
1.7. Критерии приемлемости методов контрацепции	32
1.8. Побочные явления применения КГК.....	34
1.9. Постмаркетинговые исследования ХМА-содержащего КОК	37
Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	40
Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	47
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	59
ВЫВОДЫ.....	60
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	61
ПРИЛОЖЕНИЯ.....	72

ВВЕДЕНИЕ

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в 2019 году из 1,9 миллиарда женщин репродуктивного возраста (15–49 лет) во всем мире 1,1 миллиарда нуждались в планировании семьи, из них 842 миллиона женщин использовали с этой целью различные методы контрацепции. Число женщин, использующих современные методы контрацепции, заметно увеличилось за последние два десятилетия: с 900 миллионов в 2000 году до почти 1,1 миллиарда в 2020 году, и данная тенденция сохраняется¹.

По данным Росстата за 2021 год, в России проживает 34,2 млн женщин репродуктивного возраста и 81% из них когда-либо использовали один из современных методов контрацепции: презервативы, комбинированные оральные контрацептивы (КОК), внутриматочные спирали, перевязку маточных труб или комбинированные инъекционные контрацептивы^{2,3}. Хотя распространенность применения КОК в России с целью контрацепции относительно низка (13%), все большее число женщин применяют данную группу препаратов, что связано не только с их высокой эффективностью (индекс Перля = 0,3), но и выраженными лечебными эффектами при различных гинекологических заболеваниях^{1,2}. В частности, такие актуальные состояния как аномальные маточные кровотечения (АМК) и дисменорея могут быть скорректированы КОК как у женщин с функциональными нарушениями, так и при органической патологии.

АМК по типу обильных маточных кровотечений (ОМК), нарушающих качество жизни пациенток, встречаются у женщин репродуктивного периода с частотой от 20 до 52%⁴. При применении монофазных КОК и КОК с динамическим режимом дозирования у данной группы женщин можно достичь снижения менструальной кровопотери от 40 до 88% от исходных значений⁵. Но данные результаты были получены при проведении рандомизированных клинических исследований со строгими критериями включения, с участием женщин без органических заболеваний органов малого

таза, при этом полученная теоретическая эффективность не всегда соответствует практической и зависит от пользователя. Кроме того, современные клинические рекомендации включают КОК в различные линии терапии различных гинекологических заболеваний, в частности, миомы матки, эндометриоза^{6,7}. Однако остаётся недостаточно изученным вопрос влияния КОК на объём менструаций в условиях реальной клинической практики.

Распространенность дисменореи, по данным систематического обзора ВОЗ, варьирует от 17 до 81%⁸. Существуют исследования, показывающие, что у части пациенток с дисменореей выявляются высокие концентрации арахидоновой кислоты, простагландина F2 α (ПГF2 α), простагландина E2 (ПГЕ2), лейкотриенов B4 и C4 по сравнению со здоровыми женщинами⁹. КОК, блокируя рост эндометрия и, следовательно, синтез простагландинов, являются одним из наиболее эффективных и безопасных при длительном применении методов терапии дисменореи¹⁰. Но хлормадинона ацетат (ХМА) в данной ситуации демонстрирует преимущество перед другими гестагенами в составе КОК, так как дополнительно влияет на ядерный фактор kB, играющий ключевую роль в синтезе циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) в эндометрии¹¹.

Дисменорея классифицируется на первичную и вторичную. Первичная дисменорея является диагнозом исключения, когда у пациенток не выявляются гинекологические заболевания: эндометриоз, воспалительные заболевания органов малого таза (ВЗОМТ), миома матки, образования яичников, тазовые ганглионевриты, пороки развития половых органов, варикозное расширение вен малого таза, спаечный процесс в малом тазу и др. Большая часть исследований посвящена применению КОК с лечебной целью у пациенток с первичной дисменореей. Возможности применения КОК у женщин, страдающих вторичной дисменореей, а также сравнительный анализ

эффективности КОК, содержащего ХМА, у пациенток с первичной и вторичной дисменореей, требуют уточнения.

Широкая распространенность метаболического синдрома, в том числе среди женщин репродуктивного возраста, вносит некоторые ограничения в применении КОК. Согласно медицинским критериям приемлемости ВОЗ для использования методов контрацепции, индекс массы тела (ИМТ) >30 кг/м² является состоянием «категории II» для применения КОК, а это означает, что данную группу препаратов можно использовать, но более осторожно, с тщательным последующим наблюдением, так как среди пациенток с ожирением частота развития первичных венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО) в 2 раза выше, чем среди женщин с нормальным ИМТ¹²⁻¹⁵. Одним из эстрогензависимых побочных эффектов применения КОК является увеличение массы тела. Но имеющихся данных об изменении массы тела на фоне приёма КОК недостаточно, хотя и большинство исследователей сообщают об отсутствии влияния КОК на ИМТ или окружность талии (ОТ), включая женщин с избыточной массой тела и ожирением^{16,17}. Также имеются неоднозначные данные о влиянии избытка жировой ткани на фармакокинетику КОК, с возможным снижением их эффективности у пациенток с ожирением^{12,16,18}.

В связи с этим, представляется актуальным исследование в реальной клинической практике безопасности применения ХМА-содержащего КОК у пациенток с различным метаболическим профилем, а также эффективности данного препарата в лечении дисменореи и ОМК как у женщин с функциональными нарушениями, так и при органической патологии репродуктивной системы.

Цель исследования: оценить безопасность и эффективность применения ХМА-содержащего низкодозированного комбинированного

контрацептива с целью лечения дисменореи и ОМК у женщин репродуктивного возраста в реальной клинической практике.

Задачи исследования:

1. Изучить распространенность ОМК и дисменореи в случайной выборке женщин репродуктивного возраста.
2. Исследовать влияние ХМА-содержащего КОК на объём менструальной кровопотери у пациенток с ОМК, вызванными функциональной и/или структурной патологией органов малого таза.
3. Изучить воздействие КОК, содержащего ХМА, на болевой синдром у пациенток с дисменореей.
4. Провести сравнительную оценку лечебного эффекта ХМА-содержащего КОК в отношении болевого синдрома у женщин с первичной и вторичной дисменореей.
5. Оценить спектр побочных эффектов ХМА-содержащего низкодозированного КОК и их взаимосвязь с клиническими показателями (ИМТ, ОТ, ОБ и др.) обследованных женщин.

Практическое значение работы:

В результате проведённого проспективного исследования с участием 70 пациенток, заинтересованных в надёжном методе контрацепции, с целью которой им был рекомендован прием КОК, содержащего 0,03 мг этинилэстрадиола (ЭЭ) и 2 мг ХМА, были получены дополнительные лечебные эффекты препарата в реальной клинической практике. У пациенток с ОМК и дисменореей наблюдалась положительная динамика симптомов в виде снижения интенсивности болевого синдрома и объема менструаций. Данные результаты следует учитывать при выборе гестагенного компонента, входящего в состав назначаемого КОК. А также использовать выявленные эффекты ХМА при разработке стратегий по персонализации выбора метода

контрацепции с учетом сопутствующих заболеваний, факторов риска и потребностей пациенток.

Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Классификация АМК

Впервые термин АМК – аномальные маточные кровотечения, не связанные с беременностью, был предложен FIGO в 2011 г. АМК – это маточные кровотечения, которые чрезмерны по длительности (более 8 дней), объему кровопотери (более 80 мл) и/ или частоте (менее 24 дней). В 2018 году классификационная система АМК была пересмотрена. Подробные критерии нормального и аномального кровотечения представлены в *табл. 1*^{5,19}. В случае, когда данные проявления повторяются более 3 месяцев, то это хроническое АМК. Острое АМК определяется как эпизод кровотечения, требующий немедленного вмешательства для предотвращения массивной кровопотери⁵.

Таблица 1. Нормальное и аномальное кровотечение: пересмотр FIGO 2018 г.*

Категория	Характеристика
Частота	<ul style="list-style-type: none">• Нормальные (от 24 до 38 дней)• Частые (<24 дней)• Редкие (> 38 дней)• Отсутствие менструации или кровотечений – аменорея
Регулярность	<ul style="list-style-type: none">• Регулярные (вариабельность цикла от самого короткого до самого длинного $\leq 7-9$ дней в зависимости от возраста женщины:<ul style="list-style-type: none">18–25 лет ≤ 9 дней;26–41 год ≤ 7 дней;42–45 лет ≤ 9 дней).• Нерегулярные (вариабельность цикла от самого короткого до самого длинного $\geq 8-10$ дней)

Длительность	<ul style="list-style-type: none"> • Нормальная: ≤ 8 дней • Длительная: > 8 дней
Объём	<p>Определение обильности:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Обильные • Нормальные • Скудные <p>Согласно рекомендации NICE*, ОМК – обильное менструальное кровотечение, которое оказывает негативное влияние на качество жизни женщины.</p>
Межменструальное кровотечение	<p>Определение симптомов межменструальных кровотечений:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Беспорядочные • Циклические (начало, середина или конец цикла)

*FIGO – International Federation of Gynecology and Obstetrics

*NICE – National Institute for Health and Clinical Excellence

Согласно рекомендациям NICE 2018 года, ОМК следует определять как чрезмерную менструальную кровопотерю, которая оказывает негативное влияние на физическое, социальное, эмоциональное и/или материальное благополучие женщины. И любое диагностическое или лечебное вмешательство у данных пациенток должно быть направлено на улучшение качества жизни, а не быть сфокусировано на объёме менструальной кровопотери²⁰.

Этиологическим фактором ОМК может быть как органическая, так и неорганическая патология. Классификационная система FIGO причин АМК у небеременных женщин репродуктивного возраста представлена в форме аббревиатуры «PALM-COEIN» (см. рис. 1). Компоненты «PALM» (полип, аденомиоз, лейомиома, малигнизация и гиперплазия) – это группа структурных заболеваний органов малого таза, которые можно выявить при

объективном осмотре и визуально оценить с использованием различных методов диагностики, в том числе при гистологическом исследовании. В группу «COEIN» (коагулопатия, овуляторная и эндометриальная дисфункция, ятрогенные причины) входят состояния, не определяющиеся различными методами визуализации, то есть не являющиеся структурными аномалиями. Последний компонент «N» (не относится ни к какой из категорий) включает в себя спектр потенциальных состояний, которые могут или не могут быть определены с помощью методов визуализации или гистологического исследования (например, артериовенозные мальформации, ниша после кесарева сечения и др.).

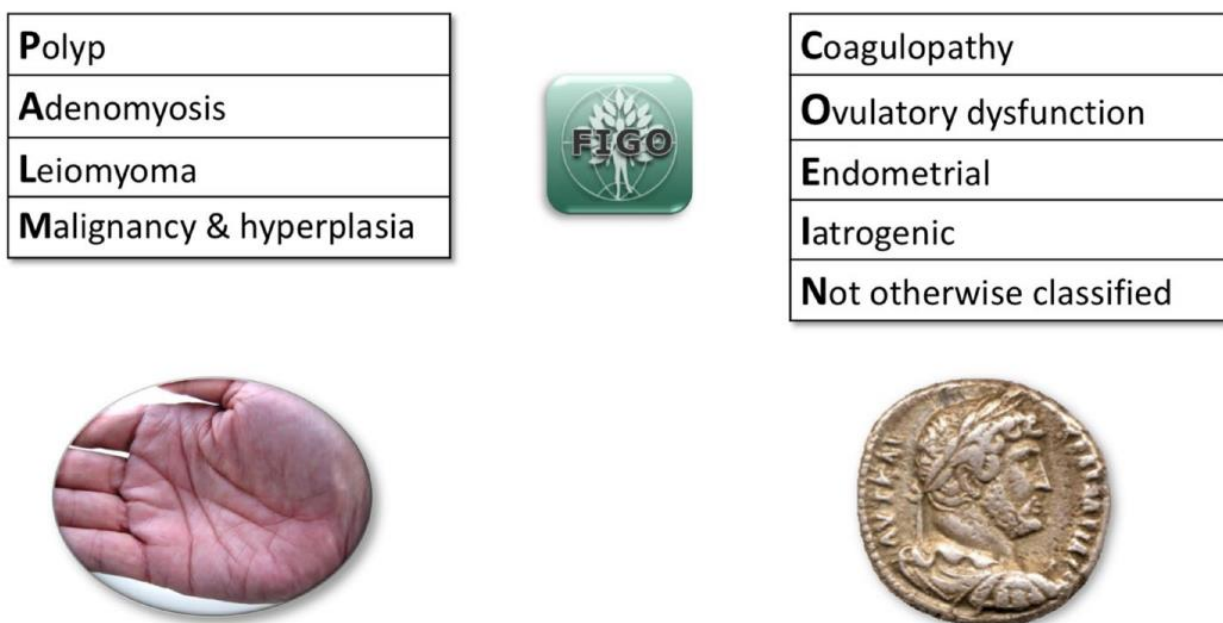


Рисунок 1. Система «PALM-COEIN» для классификации причин АМК у небеременных женщин репродуктивного возраста²¹.

В 2018 году данная классификационная система АМК была пересмотрена, актуальные изменения которой представлены в *табл. 2²¹*. Важно отметить, что система «PALM-COEIN» построена с учётом того, что у данной пациентки может быть несколько состояний, которые могут вызывать

симптомы АМК или способствовать им (например, лейомиома и овуляторная дисфункция = АМК-L,-O), и, с другой стороны, определяемые структурные аномалии, такие как аденомиоз, лейомиома и полипы цервикального канала или эндометрия, могут протекать бессимптомно и, следовательно, не вносить вклад в имеющиеся проявления АМК.

Таблица 2. Классификация FIGO (PALM-COEIN), модификация 2018 года

Категория системы «PALM-COEIN»	Изменение
АМК-А	Представлены критерии ультразвуковой диагностики аденомиоза (см. прил. 1)
АМК-L	<ul style="list-style-type: none"> • Определение 3-го типа узла как субмукозная миома матки • Введены определение и отличия между узлами: <ul style="list-style-type: none"> <u>типы 0 и 1; 6 и 7</u> (дифференциация узлов достигается путем сравнения диаметра ножки узла со средним диаметром лейомиомы: типы 0 и 7, в отличие от типов 1 и 6 соответственно, включают лейомиомы, диаметр ножки которых составляет $\leq 10\%$ среднего диаметра узла); <u>типы 2 и 3</u> (для дифференциации лейомиом типа 2 и 3 стандартным методом является гистероскопия: различия основаны на определении минимального давления наполнения, которое позволяет визуализировать полость эндометрия);

	<u>типы 4 и 5</u> (отличие типа 4 от типа 5 должны быть основаны на выявлении деформации серозной оболочки (тип 5) с помощью ультразвукового исследования (УЗИ) или магнитно-резонансной томографии).
АМК-С	Исключены АМК, связанные с приемом антикоагулянтов
АМК-О	Исключены овуляторные расстройства ятрогенного генеза
АМК-І	Включены АМК, связанные с любой ятрогенией, в том числе с использованием антикоагулянтов
АМК-N	Название категории было изменено с «Еще не классифицированы» на «Не относятся ни к какой из категорий»

1.2. Распространенность АМК и ОМК

Влияние АМК на качество жизни женщин во всем мире является значительным, так как распространенность данного состояния составляет примерно 10 – 30% среди женщин репродуктивного возраста и может достигать 70% в перименопаузальный период^{5,21,22}. Частота АМК широко варьируется в зависимости от возраста, страны, методик оценки менструальной кровопотери. Например, у подростков и женщин перименопаузального периода частота АМК выше. А в исследованиях, учитывающих не только объем кровопотери как симптом АМК, а также нерегулярные и межменструальные кровотечения, распространенность АМК возрастает до 35% и выше^{21,23}.

Многие из опубликованных исследований в основном сосредоточены на измерении объема менструальной кровопотери. В частности, среднюю кровопотерю за один менструальный цикл >80 мл определили как ОМК, с распространённостью среди женщин репродуктивного возраста 9-14%²⁴.

Однако примерно две трети женщин, обращающихся за медицинской помощью по поводу ОМК не соответствуют этому объективному критерию²⁵. Таким образом, не только объем потерянной крови побуждает женщин обратиться за медицинской помощью. В большинстве случаев – это снижение качества жизни. И при определении ОМК как фактора, нарушающего качество жизни пациенток репродуктивного возраста, частота данного состояния возрастала до 20-52%²⁴.

Важно также отметить, что АМК/ОМК часто являются симптомами гиперпластических заболеваний репродуктивных органов. В частности, у 60% женщин, страдающих эндометриозом, выявляются ОМК, нерегулярные маточные кровотечения, посткоитальные кровотечения^{7,26,27}. Гиперпластические процессы эндометрия сопровождаются ОМК или межменструальными маточными кровотечениями при регулярном менструальном цикле или олигоменорее с частотой до 67%²⁸⁻³⁰. А субмукозное расположение миомы с деформацией полости матки наиболее часто (в 81% случаев), по сравнению с миомами других локализаций, ассоциировано с ОМК^{6,31,32}.

1.3. Дисменорея

Дисменорея (МКБ-10 – N94.4-N94.6) – одно из самых распространенных заболеваний в гинекологии, частота которого по данным систематического обзора ВОЗ достигает 81% (наиболее часто встречается у подростков, как правило, через год после менархе)⁸.

Дисменорея классифицируется на первичную и вторичную. Первичная дисменорея характеризуется болезненными менструациями, не связанными с органическими заболеваниями половых органов, и устанавливается после исключения наружного генитального эндометриоза (НГЭ), аденомиоза, ВЗОМТ, миомы матки, пороков развития половых органов, заболеваний эндометрия, то есть наиболее частых причин вторичной дисменореи^{10,33}.

Болевой синдром при первичной дисменорее спастического, схваткообразного характера, локализуется внизу живота, возникает за несколько часов до/после начала менструации и продолжается от 2 ч до окончания менструального кровотечения. Необходимо отметить, что болезненным менструациям могут сопутствовать вегетативно-сосудистые (обмороки, головная боль, головокружение, тахикардия, брадикардия, экстрасистолия, чувство онемения рук и ноги др.), эмоционально-психические (раздражительность, анорексия, депрессия, сонливость, бессонница, булимия, непереносимость запахов, извращение вкуса и др.), обменно-эндокринные (тошнота, рвота, диарея, зуд кожи, боли в мышцах и суставах, отеки, полиурия и т. д.) нарушения^{10,34}.

Таким образом, по выраженности болевого синдрома и системных проявлений дисменорее можно разделить на три степени тяжести (см. *табл.3*)³⁵⁻³⁸.

Таблица 3. Классификация дисменорее по степени тяжести.

I степень	менструации с умеренной болезненностью без системных симптомов, при этом работоспособность не нарушена и применение анальгетиков эпизодическое; по числовой оценочной шкале – Numeric Rating Scale (NRS) 4-6 балла.
II степень	менструации с выраженной болезненностью, сопровождающиеся отдельными обменно-эндокринными и нейровегетативными симптомами, нарушением работоспособности и необходимостью систематического приема анальгетиков; по числовой оценочной шкале 7-10 баллов.
III степень	сильная боль во время менструаций, комплекс обменно-эндокринных и нейровегетативных симптомов, полная утрата

	работоспособности, отмечается неэффективность приема одних анальгетиков; по числовой оценочной шкале 7-10 баллов.
--	---

Следует также принимать во внимание, что менструальная боль может быть симптомом не только заболеваний половых органов, но и других структурно-функциональных расстройств, с которыми необходимо проводить дифференциальную диагностику: интерстициальный цистит, миофасциальная боль, синдром раздражённого кишечника, болезнь Крона, язвенный колит, аффективные расстройства³⁴.

В патогенезе первичной дисменореи можно выделить следующие основные механизмы. Во-первых, повышенный, по сравнению со здоровыми женщинами, синтез простагландинов, находящийся под контролем половых гормонов⁹. В 1980 году было показано, что эстрогены стимулируют образование простагландина F_{2α}, а гестагены – блокируют. Таким образом, в пролиферативную фазу менструального цикла увеличение уровня эстрадиола стимулирует синтез простагландинов посредством активации фосфолипазы A₂³⁹. В опытах *in vitro* также показано, что эстрадиол повышает активность простагландин-синтетазы в эндометрии⁴⁰. После овуляции повышается уровень прогестерона, который оказывает угнетающее действие на синтез простагландина, однако, повышает чувствительность эндометрия к действию эстрадиола. Падение уровня прогестерона при лютеолизе уменьшает его тормозящий эффект на активность фосфолипазы A₂ и простагландин-синтетазы и приводит к стимуляции секреции простагландинов перед началом менструации, запуская каскад симптомов дисменореи^{10,41}. Комбинированные гормональные контрацептивы (КГК), подавляя пролиферативную активность эндометрия и, следовательно, синтез простагландинов, – один из наиболее эффективных методов лечения дисменореи, особенно при необходимости длительной терапии. ХМА в

составе КОК обладает преимуществом по сравнению с другими гестагенами в лечении дисменореи, так как снижает синтез простагландинов не только в связи с антипролиферативным влиянием на эндометрий, но и прямым действием на ядерный фактор κB , который играет ключевую роль в синтезе ЦОГ-2 в эндометрии¹⁰.

Во-вторых, одним из патогенетических звеньев дисменореи является снижение уровня γ -аминомасляной кислоты (ГАМК) – тормозного нейромедиатора центральной нервной системы. Это может стать причиной нарушения импульсной секреции гонадотропин-рилизинг гормона гипоталамуса и, как следствие, нарушения циклической секреции гонадотропных гормонов. Кроме того, снижение уровня ГАМК увеличивает продукцию вазопрессина и способствует развитию болевого синдрома. В данном случае ХМА также показал в исследованиях следующие преимущества: этот гестаген активирует ГАМК-эргические нейроны, приводя к торможению продукции вазопрессина^{33,41,42}.

Все вышеперечисленное позволяет считать ХМА-содержащий КОК приоритетным препаратом у пациенток с дисменореей.

Важно отметить, что в соответствии с гайдлайном Канадского общества акушеров и гинекологов начинать лечение менструальной боли можно и в отсутствие точного диагноза, поскольку и при первичной, и при вторичной дисменорее обычно эффективны одни и те же средства. Авторы отмечают, что КОК можно использовать у пациенток с дисменореей при подозрении на органическое заболевание, так как при оценке эффективности КОК в отношении дисменореи последнюю часто не делят на первичную и вторичную, то есть результаты достигнуты, по всей видимости, в обоих случаях³⁴.

1.4. История гормональной контрацепции

В 2020 году исполнилось ровно 60 лет гормональной контрацепции. В 1960 году благодаря результатам фундаментальных исследований группы американских учёных: Фрэнка Колтона, Карла Джерасси, биолога Грегори Пинкуса и клинициста Джона Рока, был зарегистрирован один из первых комбинированных эстроген-гестагенных препаратов для предохранения от нежелательной беременности – «Эновид», представляющий собой комбинацию 0,075 мг ЭЭ и 5 мг норетинодрела (см. *рис. 2*)^{43,44}.

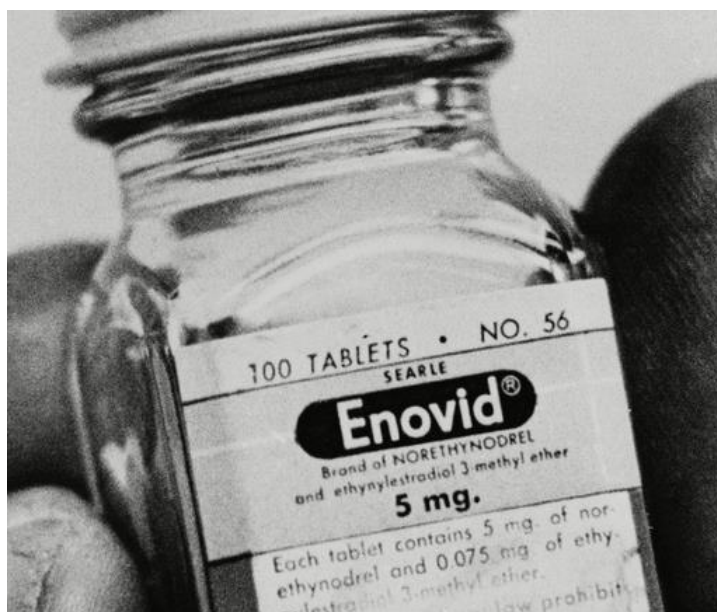


Рисунок 2. Комбинированный эстроген-гестагенный препарат – Эновид⁴⁴.

Но ещё ранее, в середине 1950-х годов, Грегори Пинкус работал над экспериментами, доказывающим блокирование овуляции большими дозами гестагена, которые привели в итоге в 1956 году к появлению первой контрацептивной таблетки, чисто прогестиновой⁴⁵.

И после свершившихся научных прорывов дальнейшее бурное развитие КОК шло в направлении минимизации дозировки эстрогенного компонента, а также в модификации и поиске новых молекул для гестагенного компонента,

что не только уменьшило частоту и выраженность нежелательных эффектов (с повышением селективности гестагенов), но и развило лечебные непротивопоказательные свойства данных препаратов.

Так, основные неблагоприятные системные эффекты ЭЭ обусловлены его влиянием на синтез белков в печени – стимуляцией синтеза прокоагулянтов, провоцирующих тромбоэмболические осложнения, и ангиотензиногена, что приводит к активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и задержке натрия и воды. Снижение дозы эстрогена обеспечивает повышение безопасности и улучшение переносимости препарата⁴⁶. Также, в течение последних десятилетий произошли изменения в отношении используемых молекул в качестве эстрогенного компонента КГК: были получены эстрогены, идентичные натуральному 17β-эстрадиолу (эстрадиол, эстрадиола валерат, эстетрол). Данные эстрогены характеризуются менее продолжительным действием и более быстрым метаболизмом по сравнению с ЭЭ, что потенциально может снизить выраженность обусловленных эстрогенами побочных эффектов КГК.

Метаболические эффекты контрацептива также зависят от дозы и свойств гестагенного компонента. Для КГК необходимо, чтобы гестаген подавлял овуляцию в низкой дозе и имел высокую селективность в отношении рецепторов прогестерона. Также эволюция гестагенов шла от молекул с нежелательным андрогенным действием к препаратам с выраженным антиандрогенным эффектом и другими клиническими преимуществами. Например, в 1976 году Wiechert и его сотрудники синтезировали дроспиренон, однако, прошло около 25 лет, пока не был обнаружен его фармакологический потенциал в отношении антиминералокортикоидной активности, и препарат был выведен на рынок в 2000 году^{46,47}.

Кроме того, развитие КГК продвигалось в направлении разработки новых путей введения препаратов, открытия пролонгированных форм.

Например, во Франции в 1972 году вышел указ, разрешивший использование внутриматочных контрацептивов, которые стали доступны в гинекологических отделениях. А к 1995 году поступила в продажу внутриматочная спираль, выделяющая малые дозы левоноргестрела (ЛНГ)⁴⁵. И последующий поиск других предполагаемых путей введения привёл к появлению влагалищной рилизинговой системы – кольца «Новаринг», успешно применяющегося в США с 2001 года, и с 2004 года в России. А также появилась возможность трансдермального введения гормональных препаратов в виде пластыря (зарегистрированный КГК «Евра»). И, наконец, получили гестаген-содержащий имплантат для подкожного применения, вводившийся однократно и сохранявший свой контрацептивный потенциал на протяжении трёх лет (к последнему поколению данных препаратов относится «Импланон» с этоноргестрелом)⁴⁸.

Но гормональная контрацепция – это не только удел женского населения. Так, до 25% пар во всём мире используют мужские методы контрацепции. И идёт активное развитие альтернативных барьерному методу, более эффективных, обратимых, ориентированных на мужчин технологий контрацепции, в том числе гормональных методов (в настоящее время проходят клинические испытания)⁴⁹.

1.5. Классификация КГК

В настоящее время представлен очень широкий ассортимент методов гормональной контрацепции, основанной на использовании аналогов женских половых гормонов в различных сочетаниях и схемах применения (см. *рис. 3*).

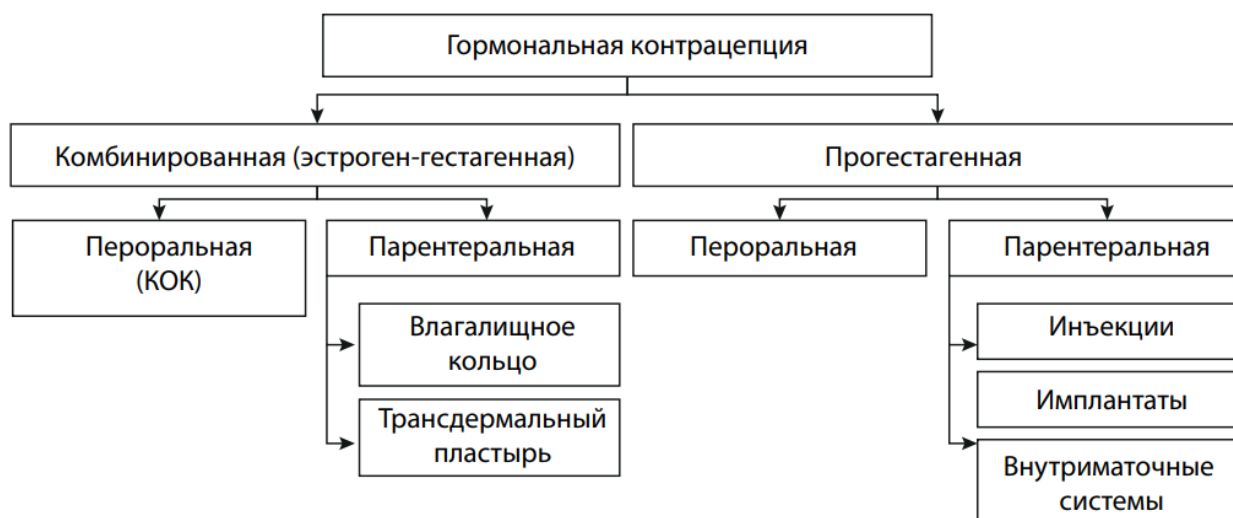


Рисунок 3. Классификация гормональной контрацепции⁵⁰.

КГК являются наиболее часто используемыми средствами для достижения обратимого контрацептивного эффекта⁵¹.

I. По дозе эстрогенного компонента данные средства можно классифицировать на^{46,50}

1. Высокодозированные – >35мкг (в настоящее время не используются с целью контрацепции);
2. Низкодозированные – 30-35 мкг;
2. Микродозированные – 15-20 мкг;

II. Эстрогенный компонент КГК может быть представлен (см. рис. 4)

1. Синтетическим аналогом эстрогенов (Этинилэстрадиол);
2. Аналогами натуральных эстрогенов (17β-эстрадиол, эстрадиола валерат, эстетрол (E4)).

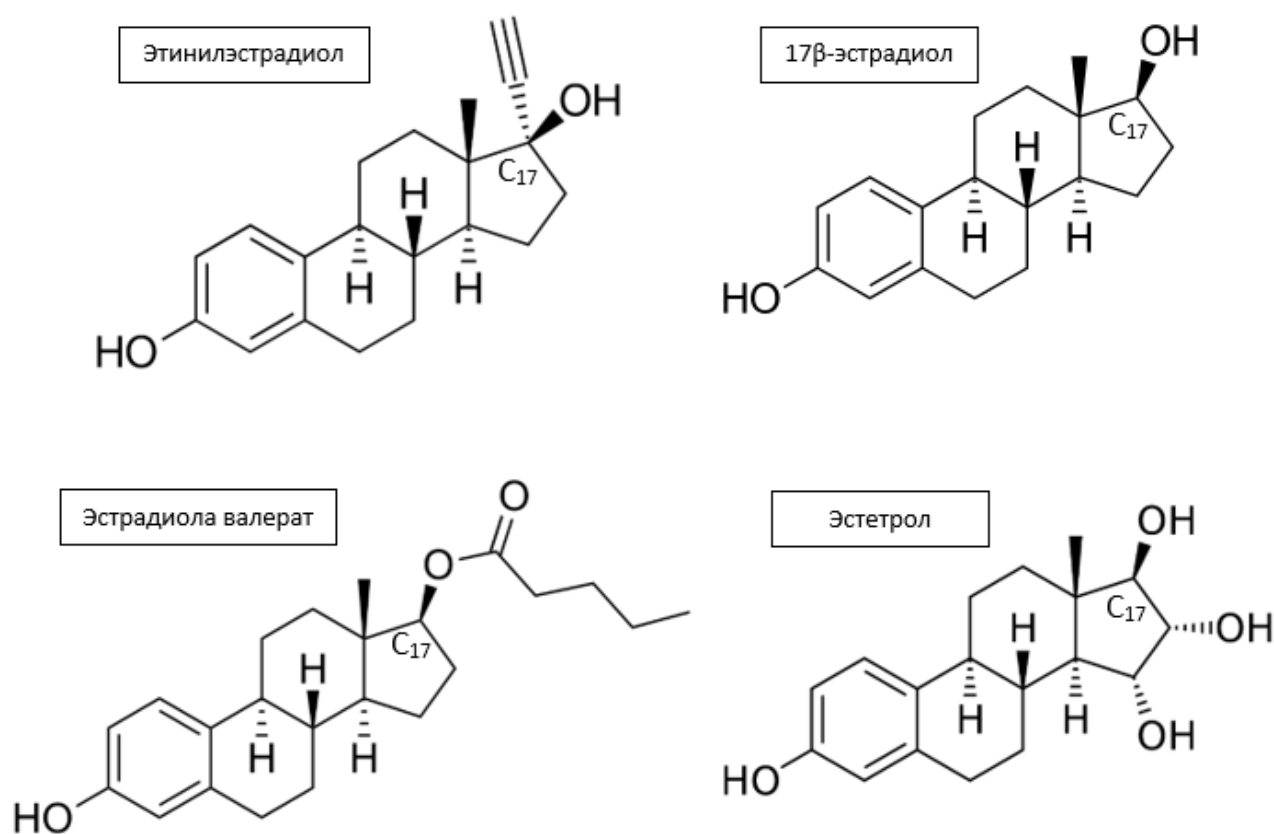


Рисунок 4. Виды эстрогенных компонентов КГК.

Идентичный натуральному эстроген, содержащийся в КОК, характеризуется менее продолжительным действием и более быстрым метаболизмом по сравнению с синтетическими эстрогенами. Эти различия означают, что выраженность обусловленных эстрогенами побочных эффектов при использовании данных препаратов могут отличаться от побочных эффектов КГК с этинилэстрадиолом. Однако, на сегодняшний день убедительные эпидемиологические исследования по долгосрочным эффектам идентичного натуральному эстрогена пока отсутствуют, поэтому считается, что данные, относящиеся к КОК с ЭЭ, характерны и для КОК с 17β-эстрадиолом⁴⁶.

Идентичный натуральному 17β-эстрадиол, входящий в состав КОК, в отличие от ЭЭ, не содержит этинильной группы в 17α-положении. После перорального применения 17β-эстрадиол быстро трансформируется в

неактивные эстрон и эстрон-сульфат, связывается с белками, и его концентрация в плазме крови становится крайне низкой, при этом не повышается уровень кардиолипидов и триглицеридов⁵².

А при пероральном приёме КОК, содержащего эстрадиола валерат, данный эстроген расщепляется на 17β -эстрадиол и валериановую кислоту. Таким образом, циркулирующая молекула, достигающая рецепторов эстрогена, идентична натуральному 17β -эстрадиолу⁵³.

Е4, входящий в состав КОК, можно классифицировать как первый натуральный эстроген с избирательным действием в тканях. Воздействуя на различные ткани, Е4 может выступать как агонист или антагонист эстрогеновых рецепторов, то есть обладает уникальной двойной ролью. Так, Е4 ведет себя как агонист эстрогена в костной ткани, влагалище, миометрии, эндометрии и головном мозге^{54,55} и эффективно ингибирует овуляцию за счет снижения уровней фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гормонов в плазме. При этом Е4 выступает как антагонист эстрогена в ткани молочной железы, что может указывать на перспективную роль Е4 как селективного модулятора рецептора эстрогена, но с меньшими побочными эффектами, чем тамоксифен^{56,57}. Более того, отмечено благотворное влияние Е4 на сердечно-сосудистую систему, связанное с вазодилатацией и профилактикой атеросклероза, а также влиянием на систему гемостаза: Е4 снижает уровень D-димера и протромбина без влияния на антитромбин, активность протеина S и C^{58,59}.

III. В зависимости от вида гестагена КГК делятся на препараты, содержащие^{47,60}

1. Производные прогестерона
2. Производные тестостерона
3. Производные спиронолактона (см. *табл.4*)

Таблица 4. Классификация гестагенов по химическому строению.

Производные прогестерона	17ОН-прогестерона (прегнаны C ₂₁)		Хлормадион (ацетат)	
			Ципротерон (ацетат)	
			Дидрогестерон	
			Медроксипрогестерон	
	19-норпрогестерона (норпрегнаны C ₂₀)		Промегестон	
			Демегестон	
Производные тестостерона (19-норстероиды)	Содержащие этинильную группу (-C≡C) у C ₁₇	эстраны (C ₁₈)	1-е поколение	Норэтистерон
				Норэтинодрел
		Линестренол		
		Тиболон		
	гонаны (C ₁₇)	2-е поколение	Норэлгестромин → Норгестрел*	
			Левоноргестрел	
		3-е поколение	Дезогестрел → Этоногестрел**	
			Гестоден	
	Норгестимат			
	Не содержащие этинильной (-C≡C) группы	4-е поколение «Новые» прогестагены		Диеногест
Производные 19- норпрогестерона (норпрегнаны C ₂₀)	4-е поколение «Новые» прогестагены			Номегестрол (ацетат)
				Несторон

Производные спиронолактона	Дроспиренон
-------------------------------	-------------

*Норгестрел – сывороточный метаболит норэргестромина

**Этоногестрел – биологически активный метаболит дезогестрела

Фармакологические эффекты гестагенов приведены в *табл. 5*⁴⁶. Характеристика каждого гестагена представлена гестагенной, андрогенной, антиандрогенной, антиминералокортикоидной и глюкокортикоидной активностью.

Таблица 5. Характеристика современных гестагенов.

Гестаген	Эффект				
	Гестагенный	Андрогенный	Антиандрогенный	Антиминералкор- тикоидный	Глюкокортикоидный
Прогестерон	+	-	(+)	+	+
Левоноргестел	+	+	-	-	-
Норэтистерон	+	+	-	-	-
Норгестимат	+	+	-	-	-
Дезогестрел	+	+	-	-	-
Гестоден	+	+	-	(+)	+
Хлормадион	+	-	+	-	+
Ципротерон	+	-	++	-	+
Диеногест	+	-	+	-	-
Дроспиренон	+	-	+	+	-
Номегэстрол	+	-	(+)	-	-

Примечания: «++» – наличие выраженной активности; «+» – наличие активности; «(+))» – очень малая активность в терапевтических дозах; «-» – отсутствие активности.

Гестагенное действие представленных препаратов обусловлено их сродством к рецепторам прогестерона, взаимодействие с которыми приводит к секреторной трансформации пролиферативного эндометрия. Синтетические прогестагены, по сравнению с прогестероном, обладают выраженным антигонадотропным эффектом благодаря способности связываться с рецепторами прогестерона в гипоталамо-гипофизарной системе, что и лежит в основе их контрацептивного действия⁶⁰.

Синтетические гестагены могут обладать остаточными эффектами, обусловленными их взаимодействием с другими стероидными рецепторами: андрогеновыми, минералокортикоидными, глюкокортикоидными.

Остаточное андрогенное действие проявляется следующими симптомами: угревой сыпью, себореей, увеличением массы тела, снижением толерантности к глюкозе, изменением спектра липопротеинов в сторону преобладания фракций низкой и очень низкой плотности в связи с торможением синтеза аполипопротеинов в печени. Реализация андрогенного эффекта опосредована как активацией рецепторов андрогенов, так и вытеснением тестостерона из связи с транспортным белком, что приводит к увеличению биодоступности гормона. Но в составе КГК андрогенная активность гестагенов (свойственна гестагенам с минимальным андрогенным действием: гестоден, дезогестрел, норгестимат, медроксипрогестерон, ЛНГ в дозе <125 мг) нивелируется ЭЭ-стимулированным эффектом повышения синтеза глобулина, связывающего половые гормоны, вследствие чего увеличивается связывание тестостерона и снижается его биодоступность.

Клинически выраженный **антиандрогенный эффект** КГК реализуется посредством следующих механизмов:

- КГК подавляют секрецию лютеинизирующего гормона, в результате чего уменьшается андрогенный биосинтез в яичниках;
- под влиянием ЭЭ увеличивается синтез глобулина, связывающего половые гормоны, вследствие чего повышается связывание андрогенов и понижается их биодоступность;
- конкурентное ингибирование рецепторов андрогенов;
- снижение экспрессии андрогеновых рецепторов (характерно для ХМА);
- блокада трансформации тестостерона в дигидротестостерон в результате подавления 5α -редуктазы.

Антиминералокортикоидный эффект присущ дроспиренону – производному 17α -спиронолактона. Он реализуется за счёт конкурентного ингибирования рецепторов альдостерона, что препятствует активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы под влиянием ЭЭ. Следует подчеркнуть, что, в отличие от близкого по химическому строению спиронолактона, дроспиренон не приводит к диуретическому эффекту^{46,48}.

IV. Классификация КОК по схеме комбинации эстрогена и гестагена (все парентеральные КГК являются монофазными):

1. Монофазные (содержат неизменную дозу эстрогена и гестагена в каждой таблетке в течение всего цикла приема; например, «Белара» – 30 мкг ЭЭ и 2 мг ХМА);
2. Двухфазные (содержание эстрогена во всех таблетках одинаково, доза гестагена увеличена во второй фазе цикла) – в настоящее время не используются;
3. Трёхфазные (три вида таблеток с различными дозами эстрогена и гестагена; например, «Триквилар»: 30 мкг ЭЭ и 50 мкг ЛНГ; 40 мкг ЭЭ и 75 мкг ЛНГ; 30 мкг ЭЭ и 125 ЛНГ);

4. Многофазные КОК – «Клайра» с динамическим режимом дозирования, обеспечивающим выраженный антипролиферативную эффективность:

- 3 мг эстрадиолавалерата;
- 2 мг эстрадиолавалерата и 2 мг диеногеста;
- 2 мг эстрадиолавалерата и 3 мг диеногеста;
- 1 мг эстрадиолавалерата;
- таблетки плацебо.

Основная идея трех-/многофазности – снижение суммарной (цикловой) дозы гестагена за счет многоступенчатого увеличения его дозировки в течение цикла. Надежность подавления овуляции при этом обеспечивается увеличением дозы эстрогена в начале или середине цикла приема. Достоинство данных КОК – сниженная доза гестагена, благодаря чему уменьшается частота гестагензависимых побочных эффектов^{46,48}.

V. Классификация КГК по режиму применения⁶¹:

1. Циклический режим

- Традиционный режим – 21 день применения препарата + 7 дней перерыва («21+7»);
- Режим с укороченным перерывом между приемами препарата – 24 дня применения препарата + 4 дня перерыва («24+4»);

2. Пролонгированный режим (например, 72+4; 63 + 4; 84+7; повышает комфортность метода контрацепции, соответствуя целям пользователя; позволяет увеличить надёжность метода контрацепции).

VI. По способу введения КГК можно классифицировать на^{46,50,51}

1. Пероральные (КОК);

2. Парентеральные (преимущество препаратов в том, что системные эффекты, связанные с первичным пассажем через печень, практически отсутствуют):

- Интравагинальные (кольцо «Новаринг»);

- Трансдермальная рилизинг система (пластырь «Евра»);
- Инъекционные – в России не зарегистрированы.

1.6. Профилактическая эффективность КОК

Помимо надежного контрацептивного действия КОК обеспечивают ряд профилактических эффектов, включая снижение риска таких злокачественных новообразований, как рак яичников и эндометрия, колоректальный рак⁶¹.

1. Профилактика рака яичников.

Было показано, что среди женщин, которые когда-либо принимали КОК, снижение риска развития рака яичника достигало 40%. При этом данный защитный эффект сохранялся не менее 15 лет после отмены КОК. Важно отметить, что данные результаты справедливы для четырёх основных гистологических подтипов рака яичников (серозного, эндометриоидного, муцинозного и светлоклеточного), в то время как риск развития неэпителиальных опухолей яичников не снижается⁶².

Исследование здоровья медсестер, в котором приняли участие 107 900 человек показал, что продолжительность применения КОК была обратно пропорциональна риску развития рака яичников⁶³. Также в исследовании Оксфордской ассоциации планирования семьи с участием 17 032 женщин была выявлена сильная отрицательная связь между заболеваемостью раком яичников и продолжительностью использования КОК [относительный риск (ОР) 0,3; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,1 – 0,5]⁶⁴.

Полученные данные также свидетельствуют о том, что КОК могут выступать средствами первичной профилактики рака яичников для женщин-носительниц BRCA1 или BRCA2 мутаций. Так, в исследовании 207 женщин с наследственным раком яичников и 161 их сестёр, выступающих в качестве группы контроля, обнаружили значимую профилактическую эффективность КОК в отношении рака яичников, при этом наибольшая защита

отмечена при длительности приёма КОК шесть и более лет [отношение шансов (ОШ) 0,3; 95% ДИ 0,1–0,7]⁶⁵.

2. Профилактика рака эндометрия.

У пользователей оральных контрацептивов на 50% снижается риск рака эндометрия по сравнению с женщинами, никогда не применявшими КОК. Многочисленные эпидемиологические исследования показывают, что снижение риска зависит от продолжительности использования КОК: риск снижается на 20% при использовании в течение 1 года, на 40% при использовании в течение 2 лет и 60% при 4 и более лет использования^{62,66}.

Также в швейцарском исследовании было показано, что в течение 10-19 лет после прекращения использования КОК ОР для рака эндометрия был 0,4, и ОР = 0,8 в случае ≥ 20 лет после прекращения использования КОК⁶⁷. Интересно, что в другом крупном исследовании с участием 1204 пациентов с раком эндометрия и 1212 здоровых пациентов группы контроля, профилактический эффект КОК сохранялся в течение 25 лет после прекращения приема препарата⁶⁸.

3. Профилактика колоректального рака.

Появляется все больше доказательств того, что КОК защищают женщин от развития колоректального рака (справедливо в отношении как рака толстой, так и прямой кишки)^{62,63,69}. В метаанализе, посвящённом данной теме, общий ОР колоректального рака среди пользователей КОК составил 0,81 [95% ДИ 0,69–0,94]⁷⁰.

Более того, в исследовании здоровья медсестер обнаружили значимую тенденцию к увеличению защиты от колоректального рака с более длительным использованием КОК⁶³, хотя метаанализ E. Fernandez не подтвердил эту тенденцию⁷⁰, так как общий ОР колоректального рака при кратковременном использовании КОК составлял 0,78, а при более длительном применении препарата – 0,85.

Также крупное когортное рандомизированное контролируемое исследование (РКИ) скрининга рака молочной железы (89 835 женщин с 1142 случаями колоректального рака) показало, что использование КОК в анамнезе связано с умеренным снижением риска колоректального рака [ОР 0,83; 95% ДИ 0,73-0,94]. Однако не было выявлено взаимосвязи профилактической эффективности КОК с длительностью их применения⁶⁹.

1.7. Критерии приемлемости методов контрацепции

Медицинские критерии приемлемости для использования методов контрацепции (МЕС), опубликованные ВОЗ в 2015 году, являются действующими в настоящее время рекомендациями по безопасности использования различных методов контрацепции при особых клинических состояниях. Согласно данным критериям методы контрацепции в зависимости от определенного заболевания или медицинского состояния подразделяются на четыре категории (см. *табл. 6*)¹².

Таблица 6. Категории МЕС.

Категория I:	Состояния, при которых не существует никаких ограничений для использования данного метода контрацепции
Категория II:	Состояния, при которых преимущества использования метода в целом превосходят теоретические или доказанные риски
Категория III:	Состояния, при которых теоретические или доказанные риски, как правило, превосходят преимущества использования метода

Категория IV:	Состояния, которые представляют собой неприемлемый риск для здоровья при использовании метода
---------------	---

Категории I и IV однозначны и понятны. Категории II и III требуют пояснений. Так, классификация состояния в Категории II указывает, что данный метод контрацепции может быть использован, но требуется тщательное наблюдение за состоянием женщины. У пациенток с состоянием, отнесенным к Категории III, следует принимать во внимание тяжесть данного клинического состояния и надежность, практичность и приемлемость альтернативных методов контрацепции, кроме того, данные женщины требуют тщательного клинического наблюдения и возможности своевременного доступа к медицинской помощи. Таким образом, для состояний, классифицированных в Категории III, использование данных методов контрацепции обычно не рекомендуется, за исключением ситуаций, когда более подходящие альтернативы неприемлемы или недоступны.

В случае, если ресурсы для клинической оценки ограничены или существуют трудности со своевременным доступом к медицинской помощи, то классификация из четырёх категорий может быть упрощена до двух категорий. В такой упрощенной классификации Категории I или II указывают на то, что женщина может использовать данный метод контрацепции, а Категории III или IV указывают, что женщина не может использовать метод в связи с медицинскими противопоказаниями (см. *табл. 7*)¹².

Таблица 7. Интерпретация и применение категорий МЕС на практике.

Категория	С хорошими ресурсами для клинической оценки	С ограниченными ресурсами для клинической оценки
I	Использовать метод при любых условиях	Да (использовать метод)
II	Использовать метод в большинстве случаев	
III	Использовать метод только в том случае, если другие методы неприемлемы или недоступны	Нет (не использовать метод)
IV	Метод не должен использоваться	

Важно отметить, что различные заболевания репродуктивной системы, за редким исключением (рак молочной железы в настоящее время или в анамнезе) являются состояниями, при которых использование низкодозированных КОК, согласно МЕС, возможно при любых условиях или в большинстве случаев, то есть относятся к Категориям I или II. В частности, у женщин с АМК/ОМК, тяжёлой дисменореей, у пациенток с эндометриозом, миомой матки, ВЗОМТ, доброкачественными новообразованиями яичников (в том числе кистами) использование низкодозированных КОК относится к Категории I МЕС (см. прил. 2).

1.8. Побочные явления применения КГК

При применении КГК происходят функциональные изменения состояния репродуктивной системы женщины, что может сопровождаться развитием приспособительных реакций – состояний, приносящих некоторый дискомфорт потребителю и длящиеся не более 3 месяцев применения КГК. К

приспособительным реакциям можно отнести повышение аппетита, изменение настроения, тошноту, болезненность молочных желез, сонливость.

Истинные побочные явления КГК могут быть вызваны избыточным либо недостаточным для конкретного пользователя уровнем эстрогенных или прогестагенных влияний на фоне применения гормональных контрацептивов (см. табл. 8)⁷¹⁻⁷³.

Таблица 8. Наиболее распространённые побочные явления КГК.

Головокружение	Эстрогензависимые побочные эффекты
Головная боль	
Повышение артериального давления (АД)	
Тошнота	
Рвота	
Болезненность молочных желёз	
Гиперпигментация участков кожи	
Быстрая прибавка массы тела	
Отёки	Эстрогензависимые и/или прогестагензависимые побочные эффекты
Прибавка массы тела постепенная	Прогестагензависимые побочные эффекты
Акне, себорея	
Запоры	
Бессонница	
Кровотечения прорыва	
Аменорея	Побочные эффекты прогестагензависимые и/или связанные с недостатком эстрогенов
Депрессия	
Снижение либидо	

Сухость и нарушение нормоценоза влагалища	Побочные эффекты, связанные с недостатком эстрогенов
Межменструальные кровотечения в начале и середине цикла	
Скудные менструации	

Осложнения гормональной контрацепции – это тяжелые патологические состояния, которые могут развиваться вследствие применения методов контрацепции либо не связанные с ними, но возникшие в период их использования, встречающиеся редко (1/1000-1/10 000) и очень редко (менее 1/10 000). Среди данных состояний следует выделить различные тромбоземболические осложнения (венозные и артериальные): тромбоз глубоких вен (ТГВ), тромбоземболия легочной артерии (ТЭЛА), инфаркт миокарда, инсульт. Согласно данным статистики, приём КОК увеличивает риск венозной тромбоземболии в 3,5 раза (95% ДИ 2,9–4,3) по сравнению с женщинами, не принимающими пероральные контрацептивы^{74–76}. Однако степень влияния на риск развития ВТЭО зависит в том числе и от гестагенного компонента КОК. Так, наименее тромбозембогенными являются ЛНГ-содержащие КОК⁷⁷. Несколько уступает в данном отношении ХМА, но данный гестаген также обладает низкой тромбозембогенной активностью⁷⁸.

Кроме ВТЭО также возможно обострение или прогрессирование хронических заболеваний печени и желчевыводящих путей, ВЗОМТ, обострение эпилепсии, аллергические реакции, синдром токсического шока⁷⁹.

Однако большинство из побочных явлений можно профилактировать, а также снизить риски развития осложнений КГК, следуя следующим принципам. Во-первых, при назначении конкретного средства необходимо учитывать медицинские критерии приемлемости методов контрацепции ВОЗ. Во-вторых, следует заранее рассказать пациентке о преимуществах, рисках и

возможных побочных эффектах, которые могут быть спровоцированы приёмом КГК. Важно объяснить, что они в большинстве своём разрешаются в первые 3 месяца, а некоторых стойких симптомов можно избежать, если перейти на другой, более подходящий метод контрацепции, что позволит повысить комплаентность^{71,72}.

1.9. Постмаркетинговые исследования ХМА-содержащего КОК

Широко признано, что, хотя предрегистрационные РКИ и являются «золотым стандартом» оценки клинической эффективности новых методов лечения, определяя при этом самый высокий уровень доказательности в клинических рекомендациях, их результаты не всегда возможно воспроизвести в условиях реальной клинической практики, перенести на всю популяцию больных⁸⁰⁻⁸³.

Большинство агентств по оценке технологий здравоохранения используют данные реальной клинической практики только для оценки безопасности лекарственного препарата, но не для оценки эффективности лечения. В то же время Международное общество фармакоэкономических исследований и оценки исходов рекомендует использовать эти подходы в отношении эффективности и считает их значимыми и важными⁸⁰.

Согласно Food and drug administration (FDA), данные реальной клинической практики (англ. real-world data; RWD) – это информация о состоянии здоровья пациентов и/или об оказании медицинской помощи, полученные из различных источников вне рамок предрегистрационных РКИ. В свою очередь, доказательства, собранные в реальной клинической практике (англ. real-world evidence; RWE), – это клиническое свидетельство об использовании и потенциальных выгодах или рисках применения технологий здравоохранения, полученное в результате анализа RWD^{80,83}.

И данные доказательства, собранные в реальной клинической практике, могут ответить на вопросы в области рутинного применения лекарственного

препарата (ЛП), включая долгосрочные эффекты лечения. Целью исследований RWD является проверка конкретной гипотезы в конкретной популяции. И в сочетании с другими фактическими данными даёт представление о том, имеет ли лечебный эффект, наблюдаемый в РКИ, такой же результат в реальной клинической практике или низкая приверженность лечению и другие факторы влияют на его эффективность. Но делать выводы из данных реальной клинической практики следует с осторожностью, так как в рамках таких исследований высок риск систематической ошибки, которого практически лишены РКИ благодаря рандомизации и «ослепленю»^{81,82}.

Следовательно, современная тенденция при разработке новых методологий испытаний ЛП – объединение традиционных РКИ с исследованиями на основе RWD. И усовершенствование таких гибридных методик закрепляет преимущества данных реальной клинической практики, сводя к минимуму ограничения при их применении^{80,82,83}.

На пути к регистрации нового ЛП лежат длительные этапы исследований, основа которых РКИ. Так, после испытания ЛП *in vitro* (химическое исследование) и на лабораторных животных (доклинические научные исследования) начинаются клинические испытания – тестирование нового препарата на людях. Последовательно проводится четыре фазы клинических исследований. Если препарат успешно проходит испытания в первых трёх фазах, он получает регистрационное удостоверение в Государственном реестре лекарственных средств (ГРЛС)¹. А после регистрации возможно проведение исследований IV фазы – это постмаркетинговые (пострегистрационные) исследования, в ходе которых сравнивают новый ЛП (его эффективность, безопасность, фармакоэкономические показатели) с уже имеющимися аналогами, в том числе с препаратами стандартной терапии. Определяются оптимальные сроки

¹ГРЛС - <https://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx>

лечения новым ЛП, оцениваются отдаленные результаты терапии с определением качества жизни пациентов в обычной клинической практике. Исследования IV фазы могут быть организованы по поводу сообщений о тяжелых побочных явлениях, не выявленных в ходе первых фаз исследований или в связи с многочисленными описаниями случаев дополнительных фармакологических эффектов ЛП. Таким образом, на этом этапе исследователи получают дополнительную информацию о препарате, полученную в рамках реальной практической медицины^{81,83}.

Например, в Германии постмаркетинговые исследования являются юридическим требованием для вновь поступивших в продажу ЛП, чтобы подтвердить результаты предмаркетинговых РКИ. Так, после регистрации низкодозированного КОК, содержащего 2 мг ХМА, Schramm G., Steffens D. были проведены шести- и двенадцатицикловые постмаркетинговые исследования^{84,85} с целью изучения противозачаточной эффективности и переносимости ХМА 2 мг/ЭЭ 0,03 мг в большой выборке во время обычного клинического использования, а также влияние этого КОК на признаки андрогенизации. В ходе исследований ХМА-содержащий КОК продемонстрировал высокую контрацептивную эффективность (скорректированный индекс Перля = 0,27), высокий уровень контроля менструального цикла и антиандрогенное действие. Также авторы отмечали, что ОМК и дисменорея заметно уменьшались при приеме ХМА 2 мг/ЭЭ 0,03 мг. Зарегистрированные в настоящих исследованиях побочные явления не были определено связаны с приёмом ХМА-содержащего КОК, а частота их развития уменьшалась при дальнейшем применении препарата. Также, многие женщины до начала исследований уже предъявляли жалобы на такие симптомы, как болезненность молочных желёз и головная боль, которые, примечательно, в процессе терапии существенно улучшились^{84,85}.

Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Из числа 90 женщин, обратившихся в консультативно-диагностическое отделение «НИИ акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта» в период 04.02-01.06.2021 с целью подбора метода контрацепции, была выбрана группа из 70 пациенток в возрасте 18-45 лет (средний возраст = $31,0 \pm 7,7$ [95% ДИ 29,2–32,9]) с жалобами на ОМК и/или дисменорею различной степени тяжести. В дальнейшем, было проведено проспективное исследование с участием данных 70 пациенток, заинтересованных в надежной контрацепции, с целью которой им был рекомендован прием КОК, содержащего 0,03 мг ЭЭ и 2 мг ХМА, в режиме 21+7. Все женщины были консультированы по поводу возможных побочных эффектов на фоне приема препарата.

Пациентки были разделены на две группы: в первую группу вошли женщины с ОМК (n=23), и вторую группу составили пациентки с дисменореей (n=65): первичной (первая подгруппа, n=37) и вторичной (вторая подгруппа n=28). Группы были сопоставимы по возрасту и ИМТ. Критерии включения в перечисленные группы представлены в *таблице 9*.

Таблица 9. Критерии включения в группы исследования.

ОМК	Дисменорея
Необходимость в надежной контрацепции	
Возраст ≥ 18 лет	
Наличие описанных ниже симптомов ≥ 3 месяцев	
Негативное влияние чрезмерной менструальной кровопотери на физическое, социальное, эмоциональное и/или материальное благополучие женщины по субъективной оценке – при	Циклические спастические боли внизу живота, оцениваемые женщиной как умеренно интенсивные или интенсивные (по NRS 4 и более баллов),

<p>положительном ответе на хотя бы на 1 из следующих вопросов:</p> <p>- Насколько обильны Ваши кровотечения (вынуждены ли Вы менять санитарные средства ночью / во время дней наиболее обильного кровотечения промокают ли полностью средства защиты после 2 ч)?</p> <p>- Влияет ли это на Ваше физическое состояние (была ли у Вас выявлена анемия или дефицит железа при исключении других возможных этиологических факторов / наблюдаете ли Вы выделение больших сгустков во время менструации)?</p> <p>- Влияет ли это на качество жизни (вынуждены ли Вы специально организовывать социальную жизнь во время менструации / беспокоитесь ли Вы о неприятных моментах, связанных с кровотечением)?^{24,86,87}</p>	<p>возникающие за несколько часов до/после начала менструации, сохраняющиеся от 2 ч до окончания менструального кровотечения и сопровождаемые или нет нейровегетативными симптомами. А также использование не менее 1 таблетки анальгетика в период болезненной менструации^{10,34,37}.</p>	
	Первичная	Вторичная
	<p>Исключены</p> <p>органические поражения органов малого таза:</p> <p>эндометриоз, миома матки, ВЗОМТ, кисты яичников и др.</p>	<p>Выявлены</p> <p>органические поражения органов малого таза:</p> <p>эндометриоз, миома матки, ВЗОМТ, кисты яичников и др.</p>

Критерии исключения:

- наличие противопоказаний к применению КОК (состояний, относящихся к категориям III и IV МЕС ВОЗ)¹²;
- гиперпластические процессы эндометрия)⁸⁸;
- острые воспалительные заболевания органов малого таза;
- пороки развития женских половых органов;

- НГЭ III и IV стадии по классификации r-ASRM (the revised American Society for Reproductive Medicine) (см. прил. 3);
- воспалительные заболевания кишечника, синдром раздражённого кишечника³⁴;
- коагулопатии, приём антикоагулянтов.

Через 3 месяца^{4,89} приёма ХМА-содержащего КОК проводилась оценка эффективности и безопасности применения препарата в реальной клинической практике: регистрировались изменения объёма и/или болезненности кровотечений отмены, побочные явления на фоне приема препарата. В рамках исследования изучались жалобы и клиничко-anamнестические данные пациенток, оценивались антропометрические данные, динамика АД; при первичном визите всем пациенткам выполнялось трансвагинальное УЗИ органов малого таза.

Методы исследования

Анамнез и физикальное обследование

Были изучены жалобы и анамнестические данные пациенток. Особое внимание уделялось выявлению состояний, при которых противопоказано применение КОК, а также гинекологическому анамнезу, в частности характеру менструаций: объёму кровопотери и болезненности. Степень интенсивности болевого синдрома на этапе консультирования и через 3 месяца применения препарата оценивалась с помощью числовой оценочной шкалы (NRS), согласно которой отсутствие боли соответствовало 0 баллов, незначительная болезненность = 1-3 балла, умеренная болезненность = 4-6 балла (что соответствовало умеренной дисменорее) и выраженная болезненность = 7-10 баллов (что соответствовало тяжёлой дисменорее) (см. рис. 5)^{36,37}.

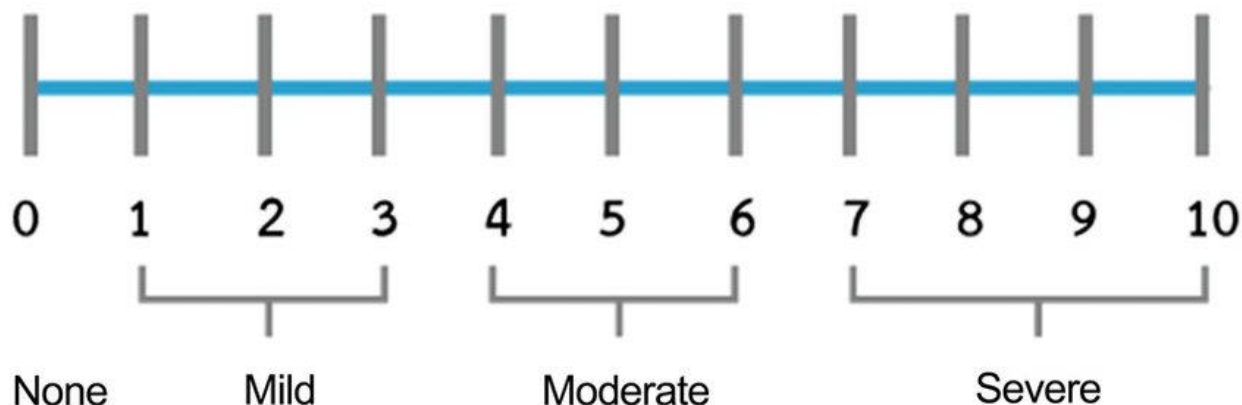


Рисунок 5. Числовая оценочная шкала (Numeric Rating Scale).

Также оценивались в динамике антропометрические данные: рост, масса тела, ОТ, ОБ. Был произведен расчет ИМТ и соотношения ОТ/ОБ.

ОТ и ОБ определялись с помощью сантиметровой ленты. ИМТ рассчитывался по формуле: $ИМТ = \text{вес (кг)} / \text{рост}^2(\text{м})$.

Определение степени ожирения по ИМТ осуществлялось в соответствии с классификацией Всемирной организации здравоохранения (1997 г.), представленной в *таблице 10*.

Таблица 10. Интерпретация значений индекса массы тела в соответствии с классификацией ВОЗ.

Индекс массы тела	Тип массы тела
16 и менее	Выраженный дефицит массы тела
16 – 18,4	Дефицит массы тела
18,5 – 24,9	Нормальная масса тела

25 – 29,9	Избыточная масса тела (предожирение)
30 – 34,9	Ожирение I степени
35 – 39,9	Ожирение II степени
40 и более	Ожирение III степени

Всем пациенткам на этапе консультирования и через 3 месяца применения препарата проводилось измерение систолического и диастолического АД. Проводилось два измерения АД с интервалами в 1-2 минуты (в случае отличий первых двух результатов друг от друга на >10 мм рт. ст. выполнялось дополнительное измерение). Регистрировалось АД, являющееся средним из двух последних измерений.

Инструментальное обследование

УЗИ органов малого таза

При первичном визите всем пациенткам выполнялось трансвагинальное УЗИ органов малого таза при опорожнённом мочевом пузыре с помощью ультразвукового аппарата Mindray 65EC10EB.

Статистический анализ

Статистический анализ проводился на персональном компьютере с использованием программы SPSS v.23.

Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро-Уилка (при числе исследуемых менее 50) или критерия Колмогорова-Смирнова (при числе исследуемых более 50).

При нормальном распределении количественные данные описывались в виде $M \pm SD$ [95% ДИ], где M – среднее арифметическое, SD – стандартное

отклонение, 95% ДИ – 95% доверительный интервал. В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me), нижнего и верхнего квартилей (Q1-Q3).

Сравнение двух групп по количественному показателю, имеющему нормальное распределение, выполнялось с помощью t-критерия Стьюдента для независимых выборок; при распределении, отличном от нормального, сравнение двух групп по количественному показателю выполнялось с помощью U-критерия Манна-Уитни. При сравнении двух зависимых совокупностей, распределение которых отличалось от нормального, использовался непараметрический критерий Уилкоксона.

Сравнение процентных долей при анализе четырёхпольных и многопольных таблиц сопряжённости выполнялось с помощью критерия χ -квадрат Пирсона (при значениях ожидаемого явления более 10) и точного критерия Фишера (при значениях ожидаемого явления менее 10 хотя бы в одной ячейке при анализе четырёхпольных таблиц и при значениях ожидаемого явления менее 5 в более 20% ячеек при анализе многопольных таблиц). Направление и теснота корреляционной связи между двумя количественными показателями оценивались с помощью коэффициента корреляции Пирсона (при условии нормального распределения показателей) и коэффициента ранговой корреляции Спирмена (при распределении показателей, отличном от нормального). Теснота (сила) корреляционной связи определялась с помощью шкалы Чеддока (см. табл.11).

Таблица 11. Шкала Чеддока.

Абсолютное значение коэффициента корреляции	Теснота (сила) корреляционной связи
Менее 0,3	Слабая
0,3-0,5	Умеренная

0,5-0,7	Заметная
0,7-0,9	Высокая
Более 0,9	Весьма высокая

Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы принимали равным 0,05

Графическая обработка данных проводилась при помощи программы MicrosoftOfficeExcel 2021и GraphPadPrism 9.3.1.

Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Среди 90 женщин, обратившихся в консультативно-диагностическое отделение с целью подбора надёжного метода контрацепции, у 70 (78%) пациенток, принявших участие в исследовании, были выявлены ОМК и/или дисменорея различной степени тяжести: 23 (26%) женщины с ОМК, 65 (72%) женщин с дисменореей, и 18(20%) пациенток, страдающих и ОМК, и дисменореей.

1. Характеристика исследуемых пациенток

Исходные показатели исследуемой популяции женщин приведены в *таблице 12*.

Таблица 12. Клинические характеристики пациенток при первом визите (n = 70).

Клинические характеристики	Количество пациенток, n (выражено в %)
Объём менструаций	
Скудные	6 (8%)
Умеренные	41 (59%)
Обильные = ОМК	23 (33%)
Дисменорея	
Нет (NRS = 0-3)	5 (7%)
Умеренная (NRS = 4-6)	33 (47%)
Тяжёлая (NRS = 7-10)	32 (46%)
Основной диагноз при обращении	
Аденомиоз	4 (6%)
НГЭ	8 (11%)
Миома матки	2 (3%)

Воспалительные заболевания верхнего отдела женских половых органов (хронический сальпингоофорит)	7 (10%)
Воспалительные заболевания нижнего отдела женских половых органов (хронический цервицит и др.)	14 (20%)
Функциональные кисты яичников	9 (13%)
Гиперандрогения	6 (9%)
Доброкачественные заболевания молочных желёз	5 (7%)
Обращение с целью подбора метода контрацепции	15 (21%)

Метаболический профиль пациенток был представлен следующими показателями: ИМТ, ОТ, ОБ, ОТ/ОБ.

Более половины женщин (64%) имели нормальную массу тела, распределение пациенток по ИМТ представлено на *рисунке 6*.

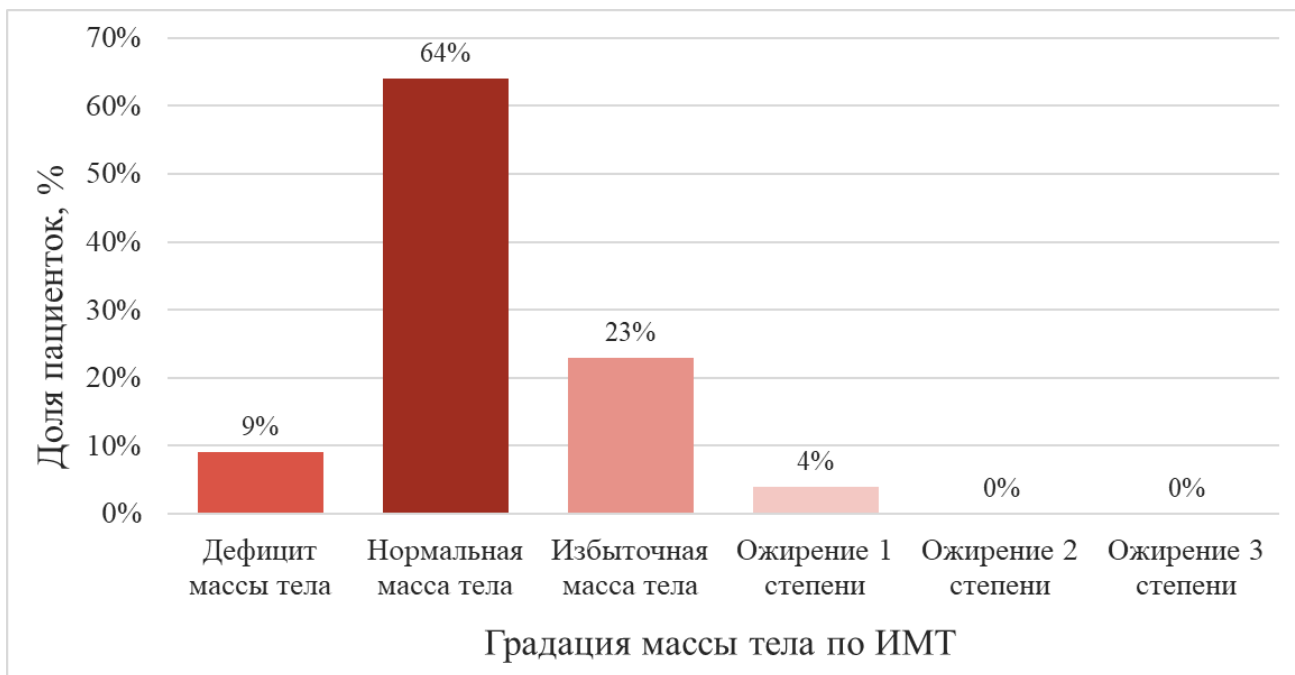


Рисунок 6. Распределение женщин по ИМТ.

Окружность талии участниц исследования варьировала в диапазоне 43-110 см (средняя ОТ = $71,0 \pm 15,4$ [95% ДИ 67,3–74,7]), при этом количество женщин группы высокого риска метаболических осложнений, ОТ которых превышала 80 см, было равно 12 (17%). А окружность бёдер пациенток составила 60-130 см (средняя ОБ = $91,8 \pm 12,2$ [95% ДИ 88,9–94,7]). Таким образом, соотношение окружностей талии и бёдер исследуемых женщин было от 0,57 до 1,11 (среднее ОТ/ОБ = $0,77 \pm 0,12$ [95% ДИ 0,74–0,80]), в том числе 18 (26%) женщин соответствовали критерию абдоминального ожирения, имея ОТ/ОБ $>0,85^{90}$.

На первичном визите при измерении АД значения систолического АД (САД) женщин варьировали от 90 до 134 мм рт. ст. (среднее САД = $113,9 \pm 13,2$ [95% ДИ 110,7–117,0]), диастолического АД (ДАД) – от 60 до 86 мм рт. ст. (среднее ДАД = $73,6 \pm 7,8$ [95% ДИ 71,7–75,4]). При повторном визите через 3 месяца применения ХМА-содержащего КОК показатели САД были в диапазоне 98-136 мм рт. ст. (среднее САД = $114,1 \pm 10,6$ [95% ДИ 111,5–116,6]),

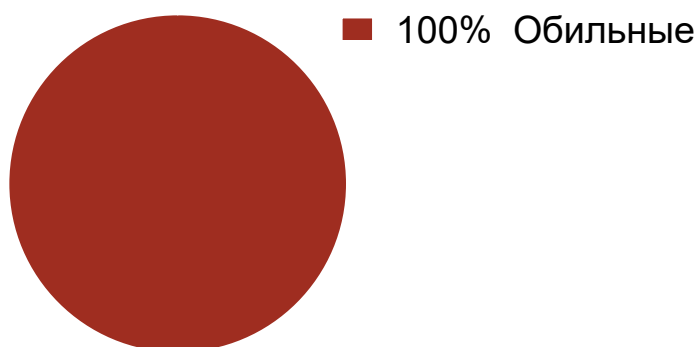
ДАД – 60-88 мм рт. ст. (среднее ДАД = $74,7 \pm 8,8$ [95% ДИ 72,6–76,8]). Регистрируемые колебания АД исследуемых женщин были статистически не значимы.

2. Динамика объёма менструальной кровопотери в течение 3 месяцев применения ХМА-содержащего низкодозированного КОК у женщин с ОМК

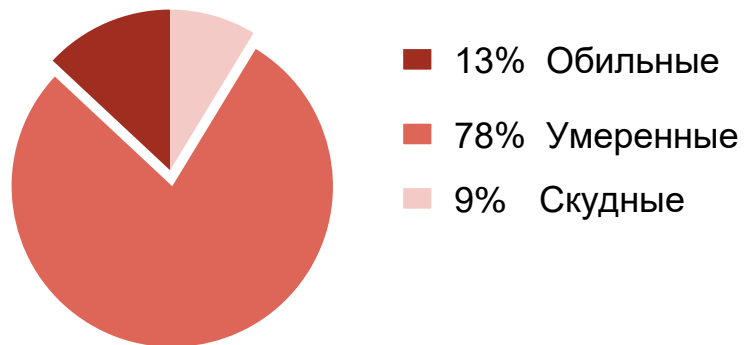
Среди женщин, у которых были выявлены ОМК, у 35% причинным фактором обильных менструаций явилась структурная патология половых органов (аденомиоз, миома матки), а у 65% женщин отсутствовали органические заболевания органов малого таза.

Также было проведено сравнение объёма менструальных кровотечений в динамике трёхмесячного наблюдения у пациенток с ОМК. Согласно результатам проведённого анализа, после приёма низкодозированного КОК, содержащего ХМА, было выявлено статистически значимое снижение объёма менструальных кровотечений ($p < 0,001$), которое наблюдалось у 87% пациенток (см. *рис. 7*).

Объём менструации при первичном визите



Объём кровотока отмены после 3 мес терапии



Динамика объёма менструации

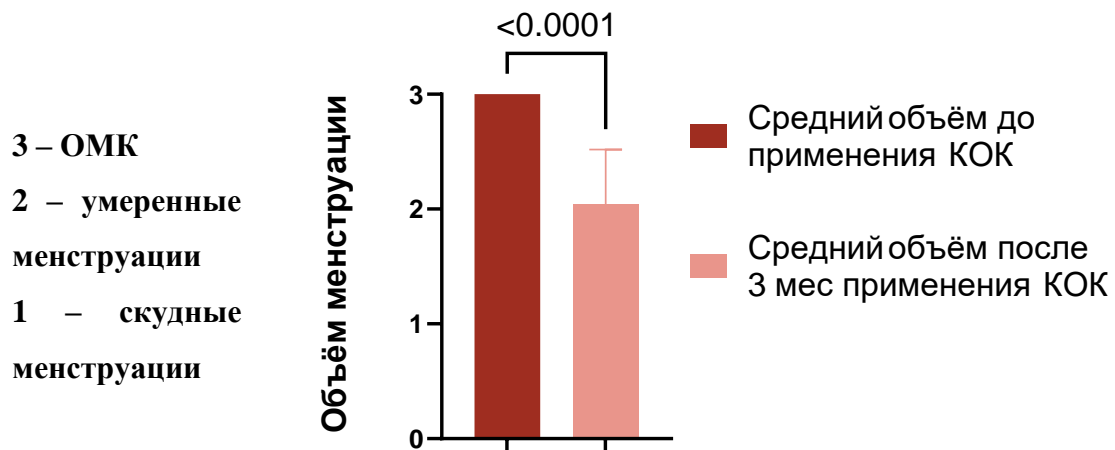


Рисунок 7. Объём менструальной кровопотери до и после 3 месяцев применения ХМА 2 мг/ЭЭ 0,03 мг у пациенток с ОМК.

3. Динамика болевого синдрома в течение 3 месяцев применения ХМА-содержащего низкодозированного КОК у женщин с дисменореей

При оценке интенсивности болевого синдрома у женщин с дисменореей по числовой оценочной шкале (NRS) при первичном обращении были получены значения 4-10 баллов (среднее значение NRS = $6,2 \pm 2,1$ [95% ДИ 5,7–6,7]), а через 3 месяца применения КОК значения NRS

варьировали от 0 до 8 баллов (среднее значение NRS = $3,5 \pm 1,8$ [95% ДИ 3,0–3,9]).

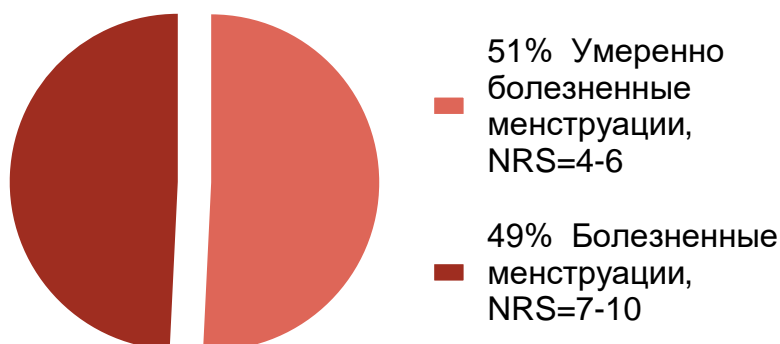
Распределение женщин в зависимости от выраженности болевого синдрома при дисменорее, выявленной при первичном визите, и изменение интенсивности боли через 3 месяца применения ХМА 2 мг/ЭЭ 0,03 мг у данных пациенток представлены в *таблице 13*.

Таблица 13. Динамика болевого синдрома на фоне трёхмесячного применения ХМА-содержащего КОК при умеренно болезненных и болезненных менструациях.

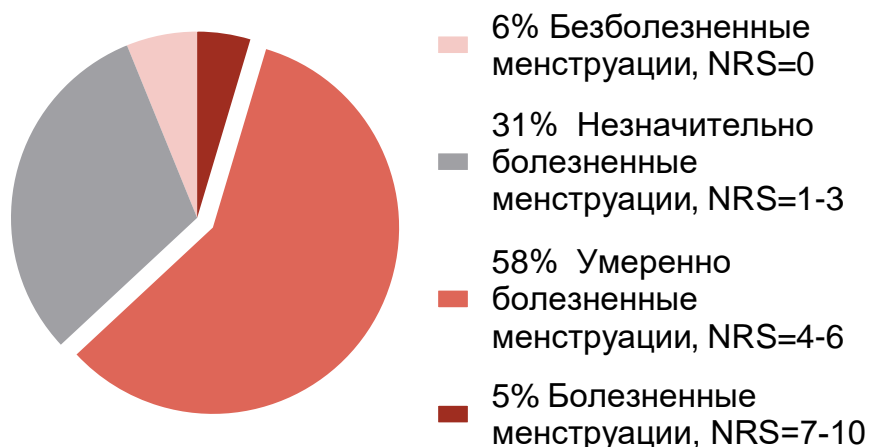
Болевой синдром при первичном визите	Болевой синдром через 3 месяца применения КОК, n (в %)
Умеренно болезненные менструации, среднее значение NRS=4,4; (n = 33)	Уменьшение боли: 17 (52%)
	Прежняя боль: 15 (45%)
	Усиление боли: 1 (3%)
Болезненные менструации, среднее значение NRS=8,1; (n = 32)	Уменьшение боли: 30 (94%)
	Прежняя боль: 2 (6%)

Согласно полученным данным, после приёма ХМА-содержащего низкодозированного КОК было выявлено статистически значимое снижение выраженности болевого синдрома (снижение средних значений NRS от 6,2 до 3,5; $p < 0,001$), которое наблюдалось у 72% женщин, страдающих дисменореей (см. *рис. 8*).

Выраженность болевого синдрома при первичном визите



Выраженность болевого синдрома после 3 мес терапии



Динамика болевого синдрома

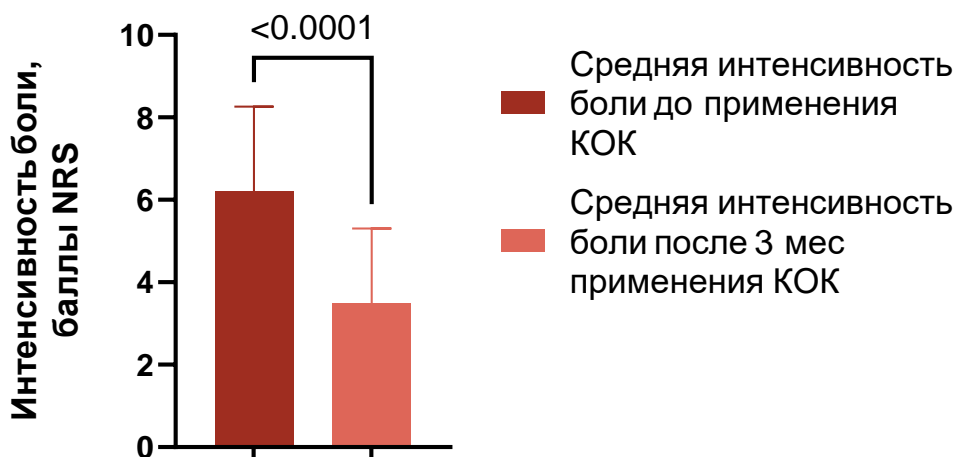


Рисунок 8. Интенсивность болевого синдрома до и после 3 месяцев применения ХМА 2 мг/ЭЭ 0,03 мг у пациенток с дисменореей.

Также, исследование взаимосвязи интенсивности болевого синдрома с ИМТ у пациенток с дисменореей показало наличие корреляционной связи слабой силы ($r=0,2$; $p=0,023$), представлено на *рисунке 9*.

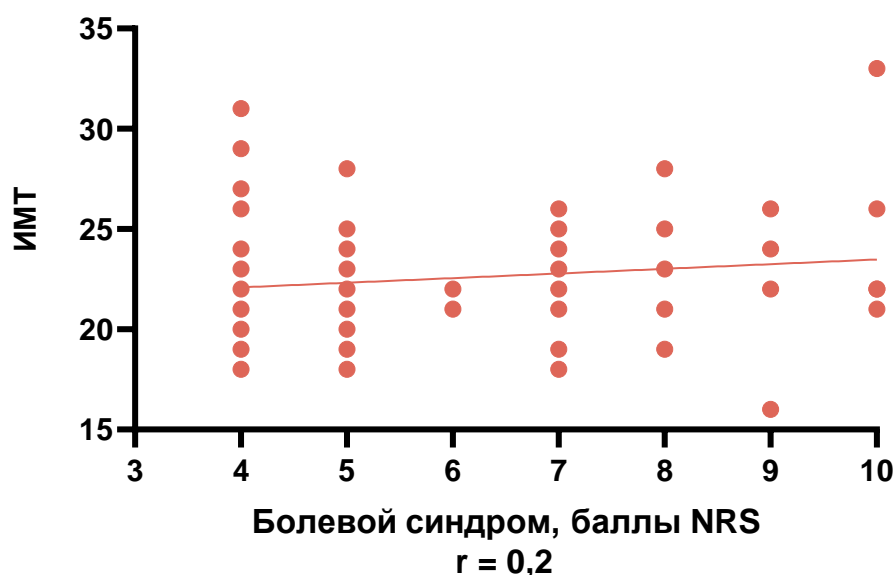


Рисунок 9. Взаимосвязь между интенсивностью болевого синдрома и ИМТ у группы пациенток с дисменореей.

4. Сравнительная оценка динамики болевого синдрома в течение 3 месяцев применения ХМА-содержащего низкодозированного КОК у женщин с первичной и вторичной дисменореей

Среди 65 женщин, страдающих дисменореей, у 37 пациенток (57%) была выявлена первичная дисменорея, а у 28 (43%) – вторичная, причинами которой явились генитальный эндометриоз (аденомиоз и НГЭ), функциональные кисты яичников, ВЗОМТ (хронический сальпингоофорит) и миома матки (распределение по частоте причин развития вторичной дисменореи представлены на *рисунке 10*).

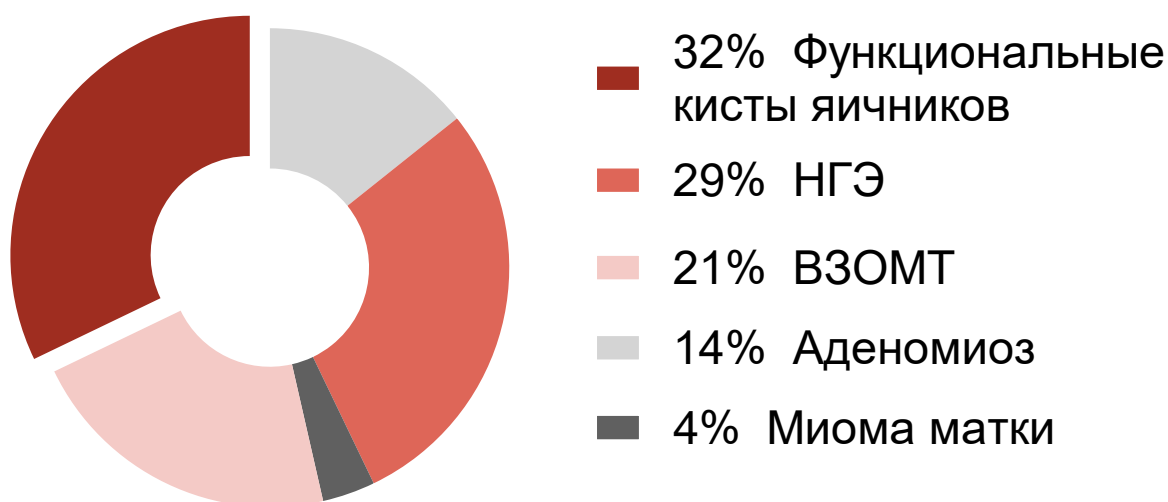


Рисунок 10. Основные причины развития вторичной дисменореи у исследуемых женщин.

При сравнительной оценке групп первичной и вторичной дисменореи, они были сопоставимы по возрасту, ИМТ, ОТ, ОБ, ОТ/ОБ, выраженности болевого синдрома и объёму менструальной кровопотери (см. табл. 14).

Таблица 14. Сравнительная характеристика групп первичной и вторичной дисменореи.

Сравниваемый параметр	Группа пациенток с первичной дисменореей, (n = 37)	Группа пациенток с вторичной дисменореей, (n = 28)
Средний возраст, лет	30,7±6,9 [95% ДИ 28,3–33,0]	30,7±8,9 [95% ДИ 27,3–34,1]
ИМТ, кг/м ²	22,6±3,3 [95% ДИ 21,5–23,7]	22,6±3,4 [95% ДИ 21,2–24,0]
ОТ, см	72,5±15,0 [95% ДИ 67,5–77,5]	68,5±14,7 [95% ДИ 62,8–74,2]
ОБ, см	93,6±12,0	88,7±11,7

	[95% ДИ 89,6–97,6]	[95% ДИ 84,2–93,2]
ОТ/ОБ	0,78±0,13 [95% ДИ 0,73–0,82]	0,77±0,12 [95% ДИ 0,72–0,82]
Выраженность болевого синдрома, n (в %)	<ul style="list-style-type: none"> • Умеренно болезненные менструации (NRS = 4-6) – 22 (59%); • Болезненные менструации (NRS = 7-10) – 15 (41%); 	<ul style="list-style-type: none"> • Умеренно болезненные менструации (NRS = 4-6) – 11 (39%); • Болезненные менструации (NRS = 7-10) – 17 (61%);
Объём менструальной кровопотери, n (в %)	<ul style="list-style-type: none"> • Скудные менструации – 1 (3%); • Умеренные менструации – 26 (70%); • ОМК – 10 (27%); 	<ul style="list-style-type: none"> • Скудные менструации – 5 (18%); • Умеренные менструации – 15 (53%); • ОМК – 8 (29%);

Примечание: во всех наблюдениях $p > 0,05$.

А различия эффективности ХМА-содержащего КОК в отношении болевого синдрома при первичной и вторичной дисменорее, представленные в *таблице 15*, были статистически не значимы ($p=0,123$).

Таблица 15. Изменения болевого синдрома через 3 месяца применения ХМА 2 мг/ЭЭ 0,03 мг при первичной и вторичной дисменорее.

Динамика болевого синдрома через 3 месяца	Первичная дисменорея	Вторичная дисменорея
Уменьшение болевого синдрома	65% (24 из 37 пациенток)	82% (23 из 28 пациенток)

Интенсивность болевого синдрома осталась прежней	32% (12 из 37 пациенток)	18% (5 из 28 пациенток)
Усиление болевого синдрома	3% (1 из 37 пациенток)	0% (0 из 28 пациенток)

5. Характеристика побочных явлений, зарегистрированных в течение 3 месяцев применения ХМА-содержащего низкодозированного КОК, и их взаимосвязь с клиническими показателями пациенток

Исследование показало, что у 26 (37%) пациенток были зарегистрированы побочные явления, связанные с приёмом комбинации ЭЭ и ХМА в режиме 21+7 в течение 3 месяцев, которые не явились поводом для отмены препарата и не потребовали медикаментозной коррекции. Структура развившихся побочных явлений, из которых наиболее распространёнными были болезненность молочных желёз и увеличение массы тела, представлена на рисунке 11.

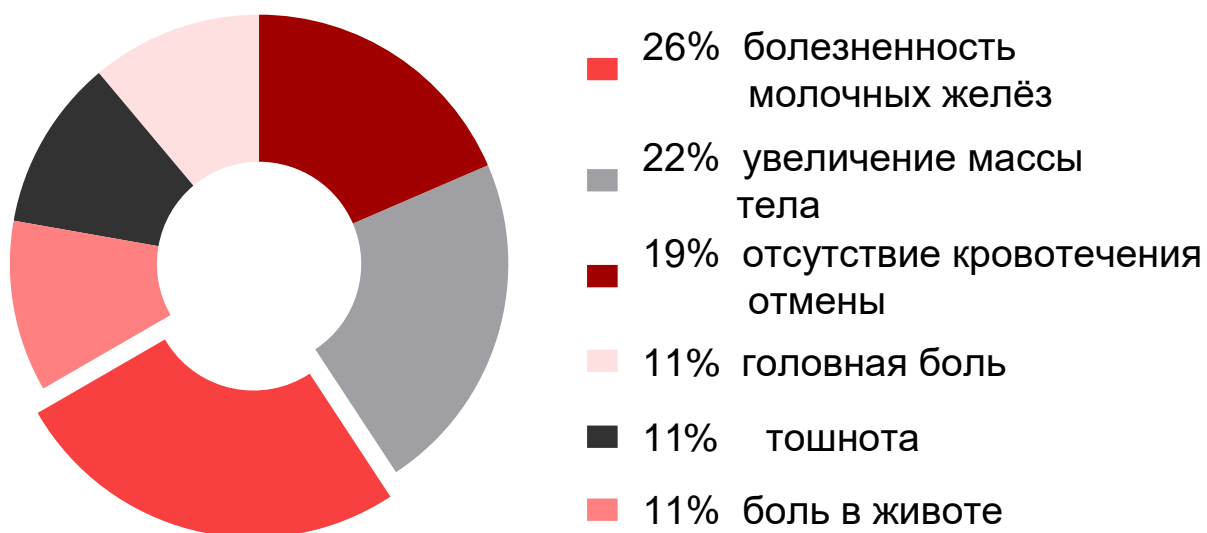


Рисунок 11. Частота развития различных побочных явлений ХМА 2 мг/ЭЭ 0,03 мг.

У подавляющего большинства исследуемых женщин (96%) было обнаружено только одно побочное явление, тогда как у 4% пациенток зафиксировали два нежелательных эффекта применения ХМА-содержащего КОК.

Шанс появления побочных эффектов при приёме ХМА-содержащего КОК статистически значимо не изменяется в зависимости от исходного ИМТ, ОТ и ОБ исследуемых женщин (см. *рис. 12*).

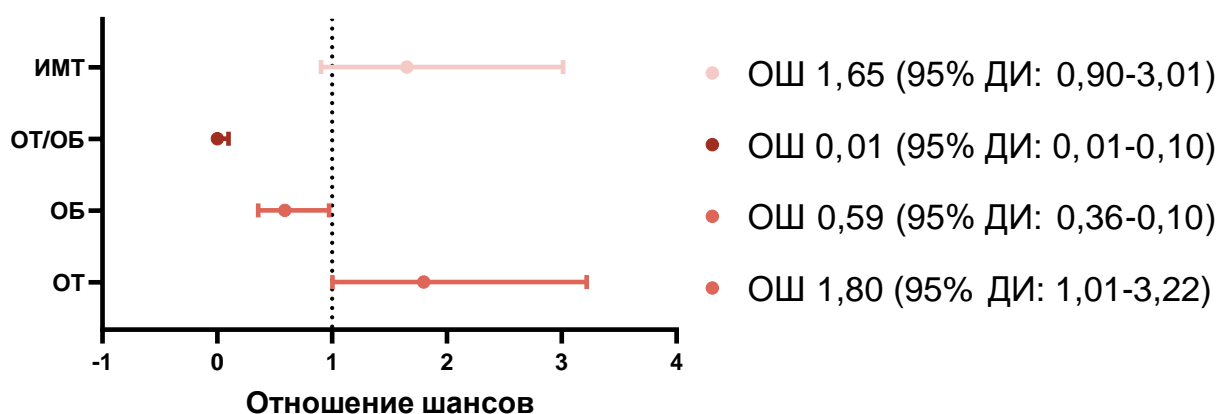


Рисунок 12. Отношение шансов развития побочных эффектов ХМА-содержащего КОК в зависимости от клинических показателей пациенток.

Однако с увеличением ОТ/ОБ у пациенток с нормальным индексом массы тела прослеживалась статистически не значимая тенденция к уменьшению шанса развития побочных эффектов комбинации ХМА и ЭЭ (ОШ 0,01[95%ДИ 0,01-0,10]). Но рядом исследователей была доказана метаболическая нейтральность ХМА-содержащего низкодозированного КОК, а также отсутствие кумулятивного эффекта данного гестагена^{84,91-93}. Таким образом, необходимо дальнейшее изучение взаимосвязи развития побочных явлений КОК с метаболическими показателями женщин с избыточной массой тела и абдоминальным ожирением в более крупных исследованиях.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время АМК и дисменорея являются крайне актуальными проблемами как среди женщин с функциональной, так и с органической патологией репродуктивных органов. В то же время широкий диапазон современных высокоэффективных и безопасных КГК позволяет применять их с целью коррекции описанных состояний. Но тактика ведения пациенток с различными заболеваниями и приоритетный выбор определённого КГК в конкретной клинической ситуации остаются спорными и требуют дальнейшего изучения.

В результате проведённого анализа данных 90 пациенток распространённость ОМК составила 26%, а дисменореи – 72%, что соотносится с показателями различных систематических обзоров. Также были получены данные, позволяющие предполагать, что ХМА-содержащий низкодозированный КОК обладает дополнительной лечебной эффективностью в реальной клинической практике в отношении ОМК и дисменореи, как первичной, так и вторичной (с сопоставимым лечебным эффектом), повышая качество жизни пациенток. Кроме того, развитие побочных эффектов применения ХМА 2 мг/ЭЭ 0,03 мг не зависит от исходного ИМТ женщин, но с повышением показателя соотношения талия-бёдра прослеживается тенденция к снижению шанса развития побочных эффектов терапии.

Дальнейшее углубленное изучение данной проблемы может быть целесообразно для разработки стратегий по персонализации выбора КГК с учетом сопутствующих заболеваний, факторов риска и метаболических показателей пациенток.

ВЫВОДЫ

1. Распространённость ОМК среди женщин репродуктивного возраста исследуемой выборки составляет 26%, дисменореи – 72%.
2. ХМА-содержащий низкодозированный КОК в реальной клинической практике статистически значимо уменьшает объём менструации у 87% пациенток с ОМК, вызванными функциональной и/или структурной патологией органов малого таза.
3. Комбинация 2 мг ХМА и 0,03 мг ЭЭ статистически значимо снижает интенсивность болевого синдрома у 72% пациенток с дисменореей различной степени тяжести, при этом данный эффект сопоставим у женщин с первичной и вторичной дисменореей.
4. При увеличении соотношения ОТ и ОБ, независимо от исходного ИМТ, обнаружена тенденция к снижению вероятности развития наиболее распространённых побочных эффектов на фоне приёма КОК с ЭЭ и ХМА (мастодиния, увеличение массы тела, отсутствие кровотечения отмены и др.).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Family planning/contraception methods. [Electronic resource]: fact sheets // World Health Organization : [site]. — Режим доступа : <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/family-planning-contraception> (Дата обращения: 10.02.2021)
2. Росстат. Демографический ежегодник России. // *Статистический Сборник.* ; 2021 — С. 256.
3. Федеральная служба государственной Статистики (Росстат). // *Репродуктивное Здоровье Населения России.*; 2012.
4. Fraser IS, Parke S, Mellinger U, Machlitt A, Serrani M, Jensen J. Effective treatment of heavy and / or prolonged menstrual bleeding without organic cause: pooled analysis of two multinational, randomised, double-blind, placebo-controlled trials of oestradiol valerate and dienogest. // *Eur J Contracept Reprod Heal Care.* 2011;16 — С.258-269. doi:10.3109/13625187.2011.591456
5. Российское общество акушеров-гинекологов. Аномальные маточные кровотечения // *Клинические рекомендации.* Published online 2021 — С.50.
6. Российское общество акушеров-гинекологов. Миома матки. // *Клинические рекомендации.* Published online 2020 — С.32.
7. Российское общество акушеров-гинекологов. Эндометриоз. // *Клинические рекомендации.* Published online 2020 — С.40.
8. Latthe P, Latthe M, Say L, Gülmezoglu M, Khan KS. WHO systematic review of prevalence of chronic pelvic pain: a neglected reproductive health morbidity. // *BMC Public Health.* 2006;6:177. doi:10.1186/1471-2458-6-177
9. Hanjalic-Beck A, Schäfer WR, Deppert WR, et al. Chlormadinone acetate suppresses prostaglandin biosynthesis in human endometrial explants. // *Fertil Steril.* 2012;98(4):1017-1022. doi:10.1016/j.fertnstert.2012.06.010
10. Межевитинов В. Н. Прилепская А. Н. Мгерян Е. А. Дисменорея: эффективность и приемлемость лечения препаратом, содержащим 2 мг

- хлормадинона ацетата и 0,03 мг этинилэстрадиола. // *Гинекология*. 2018;3:43-50. doi:10.26442/2079-5696_19.3.84-89
11. Lee H, Acosta TJ, Tanikawa M, et al. The role of glucocorticoid in the regulation of prostaglandin biosynthesis in non-pregnant bovine endometrium. // *J of Endocrinology*. 2007;193:127-135. doi:10.1677/joe.1.06975
 12. Всемирная организация здравоохранения. Медицинские критерии приемлемости для использования методов контрацепции. 2015;5:192.
 13. Клигуненко ЕН, Криштафор ДА. Тромбопрофилактика при ожирении: обзор современных рекомендаций. // *Ukr Med J*. 2019;3(131):35-38. doi:10.32471/umj.1680-3051.131.157638
 14. Ageno W, Becattini C, Brighton T, Selby R, Kamphuisen PW. Cardiovascular risk factors and venous thromboembolism: a meta-analysis. // *Circulation*. 2008;117(1):93-102. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.107.709204
 15. Fontaine G V, Vigil E, Wohlt PD, et al. Venous Thromboembolism in Critically Ill Medical Patients Receiving Chemoprophylaxis: A Focus on Obesity and Other Risk Factors. // *Clin Appl Thromb Off J Int Acad Clin Appl Thromb*. 2016;22(3):265-273. doi:10.1177/1076029615604048
 16. Verhaeghe J. Hormonal contraception in women with the metabolic syndrome: A narrative review. // *Eur J of Contraception Reprod Heal Care*. 2010;15:305-313. doi:10.3109/13625187.2010.502583
 17. Skouby SO. Hormonal contraception in obesity, the metabolic syndrome, and diabetes. // *Ann N Y Acad Sci*. 2010;1205(Women's Health and Disease):240-244. doi:10.1111/j.1749-6632.2010.05662.x
 18. Larissa R. Brunner Huber Jessica L. Toth. Original Contribution Obesity and Oral Contraceptive Failure: Findings from the 2002 National Survey of Family Growth. // *Am J Epidemiol*. 2007;166(11):1306-1311. doi:10.1093/aje/kwm221
 19. Munro MG, Critchley HOD, Fraser IS. Corrigendum to: The two FIGO systems for normal and abnormal uterine bleeding symptoms and

- classification of causes of abnormal uterine bleeding in the reproductive years: 2018 revisions. // *Int J Gynecol Obstet.* 2018;143:393-408. doi:10.1002/ijgo.12709
20. National Institute for Health and Care Excellence. Heavy menstrual bleeding: assessment and management. // *NICE Guidel.* Published online 2018:29. doi:10.1002/psb.1687
 21. Munro MG, Critchley HOD, Fraser IS, et al. The two FIGO systems for normal and abnormal uterine bleeding symptoms and classification of causes of abnormal uterine bleeding in the reproductive years: 2018 revisions. // *Int J Gynecol Obstet.* 2018;143(3):393-408. doi:10.1002/ijgo.12666
 22. Liu Z, Doan Q V., Blumenthal P, Dubois RW. A systematic review evaluating health-related quality of life, work impairment, and health-care costs and utilization in abnormal uterine bleeding. // *Value Heal.* 2007;10(3):183-194. doi:10.1111/j.1524-4733.2007.00168.x
 23. Matteson KA, Raker CA, Clark MA, Frick KD. Abnormal uterine bleeding, health status, and usual source of medical care: analyses using the medical expenditures panel survey. // *J Women's Heal.* 2013;22(11):959-965. doi:10.1089/jwh.2013.4288
 24. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health. // *Heavy Menstrual Bleeding.*; 2007. doi:10.1016/j.ogrm.2018.06.004
 25. Warner PE, Critchley HOD, Lumsden MA, Campbell-Brown M, Douglas A, Murray GD. Menorrhagia II: is the 80-mL blood loss criterion useful in management of complaint of menorrhagia? // *Am J Obstet Gynecol.* 2004;190(5):1224-1229. doi:10.1016/j.ajog.2003.11.016
 26. BAYLY MA, GOSSACK LL. External endometriosis and abnormal uterine bleeding. // *Am J Obstet Gynecol.* 1956;72(1):147-152. doi:10.1016/S0002-9378(16)37524-X
 27. Dun EC, Kho KA, Morozov V V., Kearney S, Zurawin JL, Nezhat CH. Endometriosis in adolescents. // *J Soc Laparoendosc Surg.* 2015;19(2):1-8.

doi:10.4293/JSLS.2015.00019

28. Российское общество акушеров-гинекологов. Гиперплазия эндометрия. // *Клинические рекомендации*. Published online 2021:45.
29. Marnach ML, Laughlin-Tommaso SK. Evaluation and management of abnormal uterine bleeding. // *Mayo Clin Proc*. 2019;94(2):326-335. doi:10.1016/j.mayocp.2018.12.012
30. Espindola D, Kennedy KA, Fischer EG. Management of abnormal uterine bleeding and the pathology of endometrial hyperplasia. // *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2007;34(4):717-737. doi:10.1016/j.ogc.2007.09.001
31. Pérez-López FR, Ornat L, Ceausu I, et al. EMAS position statement: Management of uterine fibroids. // *Maturitas*. 2014;79(1):106-116. doi:10.1016/j.maturitas.2014.06.002
32. Van den Bosch T, Dueholm M, Leone FPG, et al. Terms, definitions and measurements to describe sonographic features of myometrium and uterine masses: a consensus opinion from the Morphological Uterus Sonographic Assessment (MUSA) group. // *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2015;46(3):284-298. doi:10.1002/uog.14806
33. Унанян А, Аракелов С, Полонская Л, Гуриев Т, Бабурин Д, Коссович Ю. Дисменорея: практические аспекты патогенеза, клиники и терапии. // *Гинекология Эндокринология*. 2014;1(89):13-17.
34. Сибирская Е, Ипастова И. Под маской боли. Современный взгляд на диагностику и лечение первичной дисменореи. // *StatusPraesens Гинекология, акушерство, бесплодный брак*. 2019;2(55):72-77.
35. Якушевская ОВ, Ревазова ЗВ. Микродозированные оральные контрацептивы в терапии дисменореи. // *Русский медицинский журнал Мать и дитя*. 2014;1:41-44.
36. Sirintawat N, Sawang K, Chaiyasamut T, Wongsirichat N. Pain measurement in oral and maxillofacial surgery. // *J Dent Anesth Pain Med*. 2017;17:253. doi:10.17245/jdapm.2017.17.4.253

37. Sriprasert I, Suerungruang S, Athilarp P, Matanasarawoot A, Teekachunhatean S. Efficacy of acupuncture versus combined oral contraceptive pill in treatment of moderate-to-severe dysmenorrhea: a randomized controlled trial. // *Evidence-based Complement Altern Med*. Published online 2015:1-10. doi:10.1155/2015/735690
38. Chiarotto A, Maxwell LJ, Ostelo RW, Boers M, Tugwell P, Terwee CB. Measurement properties of visual analogue scale, numeric rating scale, and pain severity subscale of the brief pain inventory in patients with low back pain: a systematic review. // *J pain*. 2019;20(3):245-263. doi:10.1016/j.jpain.2018.07.009
39. Bonney RC, Qizilbash ST, Franks S. Endometrial phospholipase A2 enzymes and their regulation by steroid hormones. // *J Steroid Biochem*. 1987;27(4-6):1057-1064. doi:10.1016/0022-4731(87)90190-7
40. Schatz F, Markiewicz L, Gursipide E. Estradiol enhances prostaglandin synthase activity in epithelial but not in stromal cells of human endometrium. // *J Steroid Biochem*. 1987;27(4-6):1065-1071. doi:10.1016/0022-4731(87)90191-9
41. Буралкина НА, Борисенко М., Латыпова НХ. Патогенетический подход к лечению пациенток с первичной дисменореей. // *Акушерство и Гинекология*. 2016;8:112-115. doi:<https://dx.doi.org/10.18565/aig.2016.8.112-115>
42. Huber JC, Heskamp M-LS, Schramm GAK. Effect of an oral contraceptive with chlormadinone acetate on depressive mood: analysis of data from four observational studies. *Clin Drug Investig*. // 2008;28(12):783-791. doi:10.2165/0044011-200828120-00006
43. Протасова А.Э., Дьяконов С.А. Уроки здравого смысла; Юбилей комбинированной гормональной контрацепции. Published 2021. <https://spnavigator.ru/document/93a5ac65-11cf-4a09-9e92-08798d807f1f?src=sticker#fn:5>

44. Медуза. Оральным контрацептивам 60 лет! Published 2020. <https://meduza.io/feature/2020/10/29/oralnye-kontratseptivy-odno-iz-vazhneyshih-izobreteniy-xx-veka>
45. Plu-Bureau G, Raccah-Tebeke B. The history of contraception is still being written! // *Medecine/Sciences*. 2020;36:687-688. doi:10.1051/medsci/2020125
46. Н. М. Подзолкова [и др.]. *Современная Контрацепция. Новые Возможности, Критерии Безопасности, Основы Консультирования*. // ГОЭТАР-Мед.; 2019.
47. Regidor PA. Clinical relevance in present day hormonal contraception. // *Horm Mol Biol Clin Investig*. 2019;37(1):1-11. doi:10.1515/hmbci-2018-0030
48. Манухин И, Тумилович Л, Геворкян М, Манухина Е. Гинекологическая эндокринология. Клинические лекции. In: *Москва: // ГЭОТАР-Медиа*. ГЭОТАР-Мед. ; 2020:304.
49. Roth MY, Amory JK. Beyond the condom: frontiers in male contraception. // *Semin Reprod Med*. 2016;34(3):183-190. doi:10.1055/s-0036-1571435
50. Обоскалова ТА, Изможерова НВ, Бакуринских АБ, et al. Методы контрацепции и критерии их применения: учебное пособие. // *Федеральное Государственное Бюджетное Образовательное Учреждение Высшего Образования «Уральский Государственный Медицинский Университет» Министерства Здравоохранения Российской Федерации*. ; 2019:76.
51. Teal S, Edelman A. Contraception selection, effectiveness, and adverse effects: a review. // *J Am Med Assoc*. 2021;326(24):2507-2518. doi:10.1001/jama.2021.21392
52. Zoely: a new combined oral contraceptive. // *Drug Ther Bull*. 2014;52(8):90-93. doi:10.1136/dtb.2014.8.0270
53. Borgelt LM, Martell CW. Estradiol valerate/Dienogest: a novel combined oral contraceptive. // *Clin Ther*. 2012;34(1):37-55.

- doi:10.1016/j.clinthera.2011.11.006
54. Coelingh Bennink HJT, Heegaard A-M, Visser M, Holinka CF, Christiansen C. Oral bioavailability and bone-sparing effects of estetrol in an osteoporosis model. // *Climacteric*. 2008;11(1):2-14. doi:10.1080/13697130701798692
 55. Pluchino N, Drakopoulos P, Casarosa E, et al. Effect of estetrol on beta-endorphin level in female rats. // *Steroids*. 2015;95:104-110. doi:10.1016/j.steroids.2015.01.003
 56. Gallez A, Dias Da Silva I, Wuidar V, Foidart J-M, Péqueux C. Estetrol and mammary gland: friends or foes? // *J Mammary Gland Biol Neoplasia*. 2021;26(3):297-308. doi:10.1007/s10911-021-09497-0
 57. Gérard C, Blacher S, Communal L, et al. Estetrol is a weak estrogen antagonizing estradiol-dependent mammary gland proliferation. // *J Endocrinol*. 2015;224(1):85-95. doi:10.1530/JOE-14-0549
 58. Visser M, Coelingh Bennink HJT. Clinical applications for estetrol. *J Steroid // Biochem Mol Biol*. 2009;114(1):85-89. doi:https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2008.12.013
 59. Fruzzetti F, Fidecicchi T, Guevara MMM, Simoncini T. Estetrol: a new choice for contraception. // *J Clin Med*. 2021;10(23):1-12. doi:10.3390/jcm10235625
 60. Карева ЕН. Современные комбинированные пероральные контрацептивные средства. // *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2014;77(1):30-37.
 61. Летуновская АБ. Персонализированный выбор гормональной контрацепции в зависимости от генетических особенностей и микробиоценоза влагалища. // *Диссертация На Соискание Ученой Степени Кандидата Медицинских Наук.* ; 2021:1-137.
 62. Huber JC, Bentz E, Ott J, Tempfer CB. Non-contraceptive benefits of oral contraceptives. // *Expert Opin Pharmacother*. 2008;9(13):2317-2326.
 63. Tworoger S, Fairfield K, Colditz G. Association of oral contraceptive use, other contraceptive methods, and infertility with ovarian cancer risk. // *Am J*

- Epidemiol.* 2007;166(8):894-901.
64. Vessey M, Painter R. Oral contraceptive use and cancer. Findings in a large cohort study, 1968-2004. // *Br J Cancer.* 2006;95(3):385-389. doi:10.1038/sj.bjc.6603260
 65. Schlesselman JJ. Net effect of oral contraceptive use on the risk of cancer in women in the United States. // *Obstet Gynecol.* 1995;85(5):793-801. doi:10.1016/0029-7844(95)00022-j
 66. McLaughlin JR, Risch HA, Lubinski J, et al. Reproductive risk factors for ovarian cancer in carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations: a case-control study. // *Lancet Oncol.* 2007;8(1):26-34. doi:10.1016/S1470-2045(06)70983-4
 67. Levi F, La Vecchia C, Gulie C, et al. Oral contraceptives and the risk of endometrial cancer. // *Cancer causes Control.* 1991;2(2):99-103. doi:10.1007/BF00053128
 68. Tao MH, Xu WH, Zheng W, et al. Oral contraceptive and IUD use and endometrial cancer: a population-based case-control study in Shanghai, China. *Int J cancer.* // 2006;119(9):2142-2147. doi:10.1002/ijc.22081
 69. Kabat GC, Miller AB, Rohan TE. Oral contraceptive use, hormone replacement therapy, reproductive history and risk of colorectal cancer in women. // *Int J cancer.* 2008;122(3):643-646. doi:10.1002/ijc.23079
 70. Fernandez E, La Vecchia C, Balducci A, Chatenoud L, Franceschi S, Negri E. Oral contraceptives and colorectal cancer risk: a meta-analysis. // *Br J Cancer.* 2001;84(5):722-727. doi:10.1054/bjoc.2000.1622
 71. Barr NG. Managing adverse effects of hormonal contraceptives. // *Am Fam Physician.* 2010;82(12):1499-1506.
 72. Коренная В, ИД И. Стремящиеся к комфорту. // *StatusPraesens Гинекология, акушерство, бесплодный брак.* 2017;4(40):99-109.
 73. Уварова ЕВ. Гормональная контрацепция в подростковом периоде жизни. // *Репродуктивное здоровье детей и подростков.* 2018;14(2):78-

96. doi:10.24411/1816-2134-2018-12009
74. de Bastos M, Stegeman BH, Rosendaal FR, et al. Combined oral contraceptives: venous thrombosis. // *Cochrane database Syst Rev*. 2014;(3):CD010813. doi:10.1002/14651858.CD010813.pub2
75. van Hylckama Vlieg A, Helmerhorst FM, Vandenbroucke JP, Doggen CJM, Rosendaal FR. 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. doi:10.1136/bmj.b2921
76. Vinogradova Y, Coupland C, Hippisley-Cox J. Use of combined oral contraceptives and risk of venous thromboembolism: nested case-control studies using the QResearch and CPRD databases. // *BMJ*. 2015;350:h2135. doi:10.1136/bmj.h2135
77. Vandenbroucke, J.P.; Rosing, J.; Bloemenkamp, K.W.M.; Middeldorp, S.; Helmerhorst FM. B. Oral Contraceptives and the risk of venous thrombosis. // *New Engl J Med Link*. 2001;344(20):1527-1535. doi:10.1056/NEJM200105173442007
78. van Vliet HAAM, Frolich M, Thomassen MCLGD, et al. Association between sex hormone-binding globulin levels and activated protein C resistance in explaining the risk of thrombosis in users of oral contraceptives containing different progestogens. // *Hum Reprod*. 2005;20(2):563-568. doi:10.1093/humrep/deh612
79. Дикке Г.Б. Пять шагов успешной контрацепции: руководство для врачей. // *Москва*. ; 2017:428.
80. Гольдина ТА, Колбин АС, Белоусов ДЮ, Боровская ВГ. Обзор исследований реальной клинической практики. // *Качественная клиническая практика*. 2021;1:56-63. doi:doi.org/10.37489/2588-0519-2021-1-56-63
81. Портнягина Е. *Доказательная Медицина в Основе Клинической Практики.*; 2021.

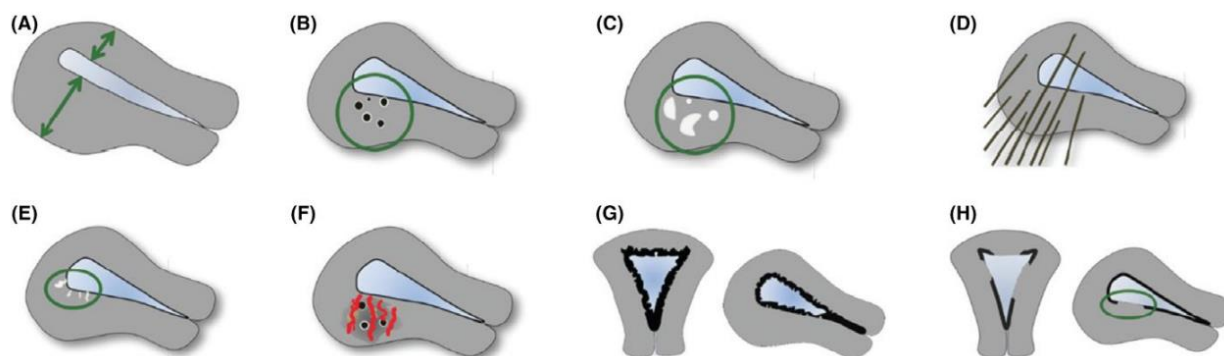
82. Белоусов Д.Ю., Чеберда АЕ. Фармакоэпидемиологические исследования: методология и регулирование. // *Качественная клиническая практика*. 2017;1:34-41.
83. Baumfeld Andre E, Reynolds R, Caubel P, Azoulay L, Dreyer NA. Trial designs using real-world data: The changing landscape of the regulatory approval process. // *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2020;29(10):1201-1212. doi:10.1002/pds.4932
84. Schramm G, Steffens D. A 12-month evaluation of the CMA-containing oral contraceptive Belara®: Efficacy, tolerability and anti-androgenic properties. *Contraception*. // 2003;67(4):305-312. doi:10.1016/S0010-7824(02)00536-X
85. Schramm G, Steffens D. Contraceptive efficacy and tolerability of chlormadinone acetate 2mg/ethinylestradiol 0.03mg (Belara®): Results of a post-marketing surveillance study. // *Clin Drug Investig*. 2002;22(4):221-231. doi:10.2165/00044011-200222040-00002
86. HELP – HMB: Evidence-based Learning for Best Practice. Module 3: Best practice in the diagnosis of HMB. 2017:22. <https://slidetodoc.com/help-hmb-evidencebased-learning-for-best-practice-module-4/>
87. Андреева Е.Н. Обильные менструальные кровотечения: современный подход к проблеме и пути ее решения. // *Проблемы репродукции*. 2015;6:39-47. doi:10.17116/repro201521639-47
88. Государственный реестр лекарственных средств. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Белара®. Published online 2021:23.
89. Belsey E.M, Farley T.M. The analysis of menstrual bleeding patterns: a review. // *Biometrics, Med Heal care*. 1987;3(2):129-156. doi:10.1016/0010-7824(88)90035-2
90. World Health Organisation (WHO). Waist Circumference and Waist–Hip Ratio. Report of a WHO Expert Consultation. Published online 2008:39. <http://www.who.int>

91. Густоварова Т.А., Бриль Ю.А. Синдром со многими неизвестными. // *StatusPraesens Гинекология, акушерство, бесплодный брак.* 2018;49(4):51-57.
92. Jaisamrarn U, Santibenchakul S. A comparison of combined oral contraceptives containing chlormadinone acetate versus drospirenone for the treatment of acne and dysmenorrhea: a randomized trial. // *Contracept Reprod Med.* 2018;3:5. doi:10.1186/s40834-018-0058-9
93. Chechuga SB. Polycystic ovary syndrome hormonal pharmacotherapy. // *Reprod Endocrinol.* Published online 2019. doi:DOI: 10.18370/2309-4117.2018.45.52-56
94. Айламазян Э.К., Ярмолинская М.И., Молотков А.С., Цицкарава Д.З. Классификация эндометриоза. // *Журнал акушерства и женских болезней.* 2017;66(2):77-92. doi:10.17816/jowd66277-92
95. Johnson N.P., Hummelshoj L, Adamson G.D., et al. World Endometriosis Society consensus on the classification of endometriosis. // *Hum Reprod.* 2017;32(2):315-324. doi:10.1093/humrep/dew293

ПРИЛОЖЕНИЯ

Приложение 1

Критерии ультразвуковой диагностики аденомиоза



Представлены графические изображения восьми критериев, предложенных группой MUSA¹, которые выявляются при трансвагинальном ультразвуковом исследовании:

А – асимметричное утолщение миометрия

В – кисты миометрия

С – гиперэхогенные островки

Д – веерообразное затенение

Е – эхогенные субэндометриальные линии

F – транслезинальная васкуляризация

Г – неправильная соединительная зона²

Н – прерывистая соединительная зона²

Наличие двух или более из этих критериев тесно связано с диагнозом аденомиоза³².

¹MUSA – Morphological Uterus Sonographic Assessment

²Идентификацию и оценку соединительной зоны лучше всего проводить с помощью трехмерного ультразвукового исследования.

Медицинские критерии приемлемости для использования КОК с низкой дозой (≤ 35 мкг) ЭЭ¹

Состояние	Категория	Пояснение
Беременность	Не применимо	Использование КОК не требуется. Нет данных о каком-либо вредном влиянии на течение беременности или на плод при случайном использовании КОК во время беременности.
Возраст а) с менархе до <40 лет б) ≥ 40 лет	I II	Прием КОК может снижать минеральную плотность костной ткани у подростков, особенно при выборе низкодозированных препаратов (<30 мкг этинилэстрадиола). Прием КОК практически не оказывает влияния на минеральную плотность костей у женщин в пременопаузе, и может способствовать сохранению костной массы у женщин в постменопаузе. Данный

¹Всемирная организация здравоохранения. Медицинские критерии приемлемости для использования методов контрацепции. 2015. Vol. 5. P. 192.

		показатель – минеральная плотность костной ткани – не может точно предсказать риск переломов в настоящее время или в будущем.
Паритет а) нерожавшие б) рожавшие	I I	
Грудное вскармливание а) <6 недель после родов б) ≥6 недель до <6 месяцев после родов (преимущественно грудное вскармливание) в) ≥6 месяцев после родов	IV III II	Хотя риск ВТЭО одинаков у кормящих и не кормящих женщин, применение КОК не рекомендовано кормящим женщинам до 6 месяцев после родов. Исследования демонстрируют противоречивые результаты, касающиеся влияния КОК на продолжение грудного вскармливания у женщин, принимавших КОК в период лактации. Не было выявлено какого-либо влияния на здоровье и рост новорожденных, однако, исследования имели неадекватный дизайн, не позволяющий определить существует ли риск

		долгосрочных побочных эффектов.
<p>Послеродовой период (у некармливающих женщин)</p> <p>а) <21 дня</p> <ul style="list-style-type: none"> • без других факторов риска ВТЭО • при других факторах риска ВТЭО <p>б) ≥ 21 дня до 42 дней</p> <ul style="list-style-type: none"> • без других факторов риска ВТЭО • при других факторах риска ВТЭО <p>в) >42 дня</p>	<p>III</p> <p>IV</p> <p>II</p> <p>III</p> <p>I</p>	<p>Риск ВТЭО повышается во время беременности и в послеродовом периоде; риск наиболее высок в течение первых 3 недель после родов и снижается до базового уровня к 42 дням после родов. Риск беременности в первые 21 день после родов очень мал, но затем он повышается у некармливающих женщин, так как овуляция может произойти уже перед первой менструацией после родов.</p>
<p>После аборта</p> <p>а) в первом триместре</p> <p>б) во втором триместре</p> <p>в) сразу после септического аборта</p>	<p>I</p> <p>I</p> <p>I</p>	<p>У женщин, начавших прием КОК сразу после медикаментозного или хирургического аборта в первом триместре, не отмечено увеличения частоты побочных эффектов, кровянистых выделений или клинически значимых изменений параметров коагуляции по сравнению с женщинами, которые использовали</p>

		<p>плацебо, негормональные контрацептивные методы. Имеющиеся ограниченные доказательства, касающиеся использования КОК сразу после медикаментозного или хирургического аборта, не свидетельствуют о серьезных побочных эффектах или инфекционных осложнениях в трех циклах после аборта.</p>
Беременность в анамнезе	I	
Хирургическое вмешательство на органах таза в анамнезе	I	
Курение а) возраст <35 лет б) возраст ≥35 лет • <15 сигарет/день • ≥15 сигарет/день	II III IV	У курящих женщин, принимающих КОК, риск сердечно-сосудистых заболеваний, особенно инфаркта миокарда, был выше по сравнению с некурящими. Исследования также показали, что риск инфаркта миокарда повышается соответственно количеству сигарет, выкуриваемых за день.
Ожирение а) ИМТ ≥30 кг/м ²	II	У страдающих ожирением женщин, которые принимают

<p>б) с менархе до <18 лет и ИМТ ≥ 30 кг/м²</p>	<p>II</p>	<p>КОК, вероятность ВТЭО выше, чем у тех, кто не принимает КОК. Ограниченные доказательства свидетельствуют, что у страдающих ожирением женщин, принимающих КОК, риск острого инфаркта миокарда или инсульта не выше, чем у тех, кто не принимает КОК. Ограниченные доказательства позволяют предположить, что вероятность прибавки в весе после трех циклов использования КОК у женщин с ожирением не выше, чем у женщин с избыточным или нормальным весом. В целом, доказательства свидетельствуют, что эффективность контрацептивов сохраняется у женщин, страдающих ожирением и принимающих КОК, однако доказательства неоднозначны в отношении женщин с очень высоким ИМТ.</p>
---	-----------	---

<i>СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ</i>		
<p>Множественные факторы риска артериальных сердечно-сосудистых заболеваний (например, старший возраст, курение, диабет, гипертензия и установленная дислипидемия)</p>	<p>III/IV</p>	<p>Если у женщины сразу несколько факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, использование КОК может повысить этот риск до неприемлемого уровня. Однако простое повышение категории при множественных факторах риска неоправданно, например, комбинация 2 факторов риска, каждому из которых соответствует Категория II, не обязательно требует присвоения более высокой категории.</p>
<p>Артериальная гипертензия</p> <p>а) адекватно контролируемая гипертензия, при которой артериальное давление возможно оценить</p> <p>б) повышенное артериальное давление (измеренное надлежащим образом)</p>	<p>III</p>	<p>Женщины с гипертензией, принимающие КОК, имеют повышенный риск острого инсульта, инфаркта миокарда и заболеваний периферических артерий по сравнению с женщинами, не принимающими КОК. Прекращение приема КОК женщинами с артериальной гипертензией может</p>

<ul style="list-style-type: none"> • систолическое 140–159 или диастолическое 90–99 мм.рт.ст. • систолическое ≥ 160 или диастолическое ≥ 100 мм.рт.ст. в) сосудистые заболевания 	<p style="text-align: center;">III</p> <p style="text-align: center;">IV</p> <p style="text-align: center;">IV</p>	<p>способствовать улучшению контроля АД.</p>
<p>Высокое артериальное давление во время беременности в анамнезе (если в настоящее время АД нормальное)</p>	<p style="text-align: center;">II</p>	<p>У женщин, принимающих КОК и имеющих в анамнезе повышение АД во время беременности, был выше риск инфаркта миокарда и ВТЭО по сравнению с женщинами, принимающими КОК, но без гипертензии в анамнезе. Абсолютный риск инфаркта миокарда и ВТЭО в данной группе остается низким.</p>
<p>ТГВ/ТЭЛА</p> <ul style="list-style-type: none"> а) ТГВ/ТЭЛА в анамнезе б) острые ТГВ/ТЭЛА в) ТГВ/ТЭЛА и антикоагулянтная терапия г) семейный анамнез (у ближайших родственников) д) большое хирургическое вмешательство 	<p style="text-align: center;">IV</p> <p style="text-align: center;">IV</p> <p style="text-align: center;">IV</p> <p style="text-align: center;">II</p>	

<ul style="list-style-type: none"> • с длительной иммобилизацией • без длительной иммобилизации <p>е) малое хирургическое вмешательство без иммобилизации</p>	<p>IV</p> <p>II</p> <p>I</p>	
<p>Установленные тромбогенные мутации (например: мутации фактора V/ Лейден, протромбина; дефицит протеина S, протеина C и антитромбина)</p>	<p>IV</p>	<p>У женщин с тромбогенными мутациями риск тромбоза в случае приема КОК возрастает в 2-20 раз</p>
<p>Заболевания поверхностных вен</p> <p>а) варикозное расширение вен</p> <p>б) тромбоз поверхностных вен (ТПВ)</p>	<p>I</p> <p>II</p>	<p>На основании данных одного исследования можно предположить, что среди женщин с варикозным расширением вен частота ВТЭО и ТПВ была выше при приеме КОК по сравнению с женщинами, не принимавшими КОК, однако данное различие статистически незначимо, а число случаев – невелико.</p> <p>Одно исследование показало, что среди женщин с ТПВ риск ВТЭО выше при приеме КОК,</p>

		чем среди женщин, не принимающих КОК.
Ишемическая болезнь сердца в настоящее время или в анамнезе	IV	
Инсульт (острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе)	IV	
Установленная дислипидемия без других известных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний	II	Результаты одного исследования предполагают, что прием КОК повышает риск инфаркта миокарда у женщин с гиперхолестеринемией, по сравнению с женщинами без гиперхолестеринемии, не принимающими КОК; еще одно исследование предположило повышение риска ВТЭО и инсульта у женщин с дислипидемией, принимающих КОК, по сравнению с женщинами без дислипидемии; еще одно исследование не показало усугубления липидных нарушений среди женщин, использующих КОК, по

		сравнению с женщинами, не использующими КОК.
Порок сердца а) неосложненный б) осложненный (легочная гипертензия, риск фибрилляции предсердий, подострый септический эндокардит в анамнезе).	II IV	
<i>РЕВМАТИЧЕСКИЕ БОЛЕЗНИ</i>		
Системная красная волчанка а) наличие антифосфолипидных антител (или их наличие не определялось) б) тяжелая тромбоцитопения в) иммуносупрессивная терапия	IV II II	Наличие антифосфолипидных антител связано с увеличением риска как артериального, так и венозного тромбозов.
<i>НЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ СОСТОЯНИЯ</i>		
Головные боли а) немигренозные (умеренные или тяжелые) б) мигрень • без ауры возраст <35 лет возраст ≥35 лет	Начало терапии - I; продолжение - II. II; III III; IV	При мигрени с аурой риск инсульта выше, чем при отсутствии ауры. У женщин с мигренью в анамнезе, принимающих КОК, вероятность ишемического инсульта в 2-4 раза выше, чем у тех, кто КОК не принимает.

• с аурой, в любом возрасте	IV	
Эпилепсия	I	Некоторые противосудорожные препараты снижают эффективность КОК.
Депрессивные расстройства	I	Прием КОК не усиливает симптомы депрессии у женщин с этим расстройством по сравнению с исходным состоянием или по сравнению с женщинами, страдающими депрессивными расстройствами, которые не принимают КОК.
<i>ЗАБОЛЕВАНИЯ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ</i>		
Кровотечения из половых путей а) нерегулярные, умеренные б) обильные или продолжительные (регулярные и нерегулярные)	I I	Кокрановский обзор выявил одно РКИ эффективности КОК по сравнению с напроксеном и даназолом при лечении ОМК. Женщины с ОМК не сообщали об усугублении данного состояния или каких-либо неблагоприятных событиях, связанных с использованием КОК.
Кровотечения из половых путей неясного генеза		Если есть подозрение на беременность или

<p>(подозрение на серьезное заболевание) а) до обследования</p>	<p>II</p>	<p>патологическое состояние (например, злокачественную опухоль органов малого таза), необходимо провести обследование и уточнить категорию после установления диагноза.</p>
<p>Эндометриоз</p>	<p>I</p>	<p>Кокрановский обзор выявил одно РКИ эффективности КОК в сравнении с аналогом гонадотропин-релизинг гормона при лечении симптомов эндометриоза. Женщины с эндометриозом не сообщали об ухудшении состояния или о каких-либо побочных эффектах, связанных с приемом КОК.</p>
<p>Доброкачественные опухоли яичников (а также кисты)</p>	<p>I</p>	
<p>Тяжёлая дисменорея</p>	<p>I</p>	<p>Не отмечено увеличения риска побочных эффектов среди женщин с дисменореей, принимающих КОК, по сравнению с женщинами, не принимающими КОК. В некоторых случаях, при</p>

		приеме КОК отмечено снижение боли и выраженности кровотечения.
Гестационная трофобластическая болезнь	I	Согласно имеющимся доказательствам, прием КОК после удаления пузырного заноса не увеличивал риск трофобластической болезни, а у некоторых женщин, принимавших КОК, отмечено более быстрое снижение уровня ХГЧ по сравнению с женщинами, не принимавшими КОК. Ограниченные доказательства свидетельствуют, что прием КОК во время химиотерапии трофобластической болезни не оказывает существенного влияния на результаты лечения в сравнении с применением негормональных контрацептивных методов.
Эктропион шейки матки	I	Эктропион шейки матки не является фактором риска рака шейки матки, и нет необходимости в ограничении применения КОК.

<p>Цервикальная интраэпителиальная неоплазия (CIN)</p>	<p>II</p>	<p>У женщин с хронической ВПЧ-инфекцией длительный прием КОК (≥ 5 лет) может увеличить риск развития карциномы <i>in situ</i> и инвазивной карциномы шейки матки.</p>
<p>Рак шейки матки</p>	<p>II</p>	
<p>Заболевания молочных желез</p> <p>а) опухолевидное образование неуставленного характера</p> <p>б) доброкачественное заболевание молочной железы</p> <p>в) семейный анамнез рака</p> <p>г) рак молочной железы</p> <ul style="list-style-type: none"> • в настоящее время • в анамнезе без признаков рецидива в течение 5 лет наблюдения 	<p>II</p> <p>I</p> <p>I</p> <p>IV</p> <p>III</p>	<p>У женщин, имеющих гены, предрасполагающие к развитию рака молочной железы (BRCA1 и BRCA2), исходный риск рака молочной железы выше, чем у женщин без этих генов. Он также выше среди женщин с семейным раком молочной железы в анамнезе по сравнению с теми, кто не имеет такой наследственности. Однако имеющиеся доказательства не предполагают, что прием КОК может влиять на повышенный риск рака молочной железы у женщин с отягощенной наследственностью или имеющих гены, предрасполагающие к развитию рака.</p>

Рак эндометрия	I	Использование КОК уменьшает риск развития рака эндометрия. При наличии заболевания и в ожидании предстоящей терапии женщины могут использовать КОК.
Рак яичников	I	Использование КОК уменьшает риск развития рака яичника. В период ожидания терапии женщины с раком яичника могут использовать КОК.
Миома матки	I	Использование КОК не вызывает роста миомы.
ВЗОМТ	I	
Инфекции, передающиеся половым путём (ИППП) а) гнойный цервицит, хламидийная инфекция или гонорея в настоящее время б) другие ИППП (за исключением вируса иммунодефицита человека (ВИЧ) и гепатита)	I I	Согласно имеющимся доказательствам у женщин с высоким риском ИППП, принимающих КОК, может быть также повышен риск хламидийного цервицита. Что касается других ИППП, то доказательства говорят об отсутствии связи между приемом КОК и вероятностью заражения, либо доказательств

<p>в) вагиниты (включая трихомонадный вагинит и бактериальный вагиноз)</p> <p>г) повышенный риск ИППП</p>	<p>I</p> <p>I</p>	<p>недостаточно, чтобы сделать какие-либо выводы.</p>
<p>ВИЧ/синдром приобретённого иммунодефицита (СПИД)</p> <p>а) высокий риск ВИЧ-инфекции</p> <p>б) бессимптомное или легкое течение ВИЧ-инфекции (1-я или 2-я стадия по классификации ВОЗ)</p> <p>в) тяжелая или поздняя стадия СПИД (3-я или 4-я стадия по классификации ВОЗ)</p>	<p>I</p> <p>I</p> <p>I</p>	<p>Большинство исследований не обнаружили статистически значимой взаимосвязи между приемом КОК и инфицированием ВИЧ, хотя одно исследование среди работников секс-индустрии Кении выявило такую связь;</p> <p>Возможны взаимодействия между КОК и антиретровирусными препаратами;</p> <p>Из восьми доступных исследований, семь предполагают, что не существует связи между приемом КОК и прогрессированием ВИЧ-инфекции. Одно РКИ показало повышенный риск комбинированного исхода в виде снижения CD4 или смерти женщин, принимавших КОК, в</p>

		сравнении с женщинами, использовавшими ВМС. Исследования, которые косвенно оценивали влияния различных методов гормональной контрацепции на передачу ВИЧ-инфекции от женщины к мужчине путем измерения вирусовыделения в половых путях, показали неоднородные результаты.
<i>ДРУГИЕ ИНФЕКЦИИ</i>		
Туберкулез		Рифампицин может снижать эффективность КОК.
а) экстрагенитальный	I	
б) внутренних половых органов	I	
Малярия	I	
<i>ЭНДОКРИННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ</i>		
Сахарный диабет		Прием КОК женщинами с гестационным диабетом в анамнезе не повышает риск развития в дальнейшем инсулинонезависимого сахарного диабета;
а) гестационный диабет в анамнезе	I	
б) без поражения сосудов		
• инсулинонезависимый	II	
• инсулинозависимый	II	
в) нефропатия/ ретинопатия/ нейропатия	III/IV	Прием КОК при инсулинонезависимом или
г) другие сосудистые заболевания или	III/IV	инсулинозависимом сахарном диабете мало влиял на

длительность диабета >20 лет		суточную потребность в инсулине и никак не влиял на течение сахарного диабета в долгосрочной перспективе (например, на уровень гликированного гемоглобина) или прогрессирование ретинопатии. определяться с учетом тяжести заболевания.
Болезни щитовидной железы		
а) простой зоб	I	
б) гипертериоз	I	
в) гипотиреоз	I	
<i>ЗАБОЛЕВАНИЯ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА</i>		
Заболевание желчного пузыря		
а) симптомное		
• хирургическое лечение (холецистэктомия)	II	
• лекарственная терапия	III	
• в настоящее время	III	
б) бессимптомное	II	
Холестаз в анамнезе		
а) связанный с беременностью	II	

б) связанный с приемом КОК в прошлом	III	
Вирусный гепатит а) острый или обострение хронического б) носительство в) хронический	Начало терапии - III/IV, продолже- ние - II; I I	Данные свидетельствуют, что у женщин с хроническим гепатитом прием КОК не повышает частоту развития и тяжесть цирротического фиброза печени и не увеличивает риск гепатоцеллюлярной карциномы. При носительстве вируса прием КОК, по- видимому, не вызывает печеночной недостаточности или выраженного нарушения функции печени. Доказательства в отношении приема КОК при активном гепатите ограничены.
Цирроз печени а) легкий (компенсированный) б) тяжелый (декомпенсированный)	I IV	
Опухоли печени а) доброкачественные • очаговая узловая гиперплазия	II	Есть прямые немногочисленные доказательства того, что прием гормональных контрацептивов

• гепатоцеллюлярная аденома	IV	не оказывает влияния ни на прогрессию, ни на регрессию очагов у женщин с очаговой узловой гиперплазией.
б) злокачественная (гепатома)	IV	
<i>АНЕМИИ</i>		
Талассемия	I	
Серповидно-клеточная анемия	II	
Железодефицитная анемия	I	Применение КОК может уменьшить менструальные кровотечения и проявления анемического синдрома.

Классификация НГЭ r-ASRM 1985 года^{94,95}

Поражение и локализация			Детализация поражения, баллы		
			< 1 см	1–3 см	> 3 см
Брюшина	поверхностный		1	2	4
	глубокий		2	4	6
Яичники	правый	поверхностный	1	2	4
		глубокий	4	16	20
	левый	поверхностный	1	2	4
		глубокий	4	16	20
Облитерация позадиматочного пространства			Частичная		Полная
			4		40
Спайки			< ¹ / ₃ запаяно	¹ / ₃ – ² / ₃ запаяно	> ² / ₃ запаяно
Яичники	правый	пленчатые	1	2	4
		плотные	4	8	16
	левый	пленчатые	1	2	4
		плотные	4	8	16
Трубы	правая	пленчатые	1	2	4
		плотные	4*	8*	16
	левая	пленчатые	1	2	4
		плотные	4*	8*	16
Примечание: * полностью запаянный фимбриальный отдел трубы оценивать как 16 баллов. Стадия I — 1–5, стадия II — 6–15, стадия III — 16–40, стадия IV — >40					



Санкт-Петербургский
государственный
университет
www.spbu.ru



ФУНДАМЕНТАЛЬНАЯ НАУКА И КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА — ЧЕЛОВЕК И ЕГО ЗДОРОВЬЕ

Материалы
XXV Международной медико-биологической
конференции молодых исследователей

16 апреля 2022 года
Санкт-Петербургский государственный университет



САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
УНИВЕРСИТЕТ



**ФУНДАМЕНТАЛЬНАЯ НАУКА И КЛИНИЧЕСКАЯ
МЕДИЦИНА — ЧЕЛОВЕК И ЕГО ЗДОРОВЬЕ**

Материалы
XXV Международной медико-биологической
конференции молодых исследователей

16 апреля 2022 года
Санкт-Петербургский государственный университет



Санкт-Петербург
Издательский дом «Сциентиа»
2022

**ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ
ХЛОРМАДИНОН-СОДЕРЖАЩЕГО
НИЗКОДОЗИРОВАННОГО
КОМБИНИРОВАННОГО КОНТРАЦЕПТИВА
У ПАЦИЕНТОК С ДИСМЕНОРЕЕЙ
И ОБИЛЬНЫМИ МАТОЧНЫМИ
КРОВОТЕЧЕНИЯМИ В РЕАЛЬНОЙ
КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ**

Савина А.А., студ.

Санкт-Петербургский государственный университет,

Санкт-Петербург, Россия

Научный руководитель: Хачатурян А.Р., к.м.н., доц.

Введение. Многочисленные неконтрацептивные эффекты комбинированных оральных контрацептивов (КОК) делают возможным их применение при различных заболеваниях. В частности, такие актуальные состояния как обильные маточные кровотечения (ОМК) и дисменорея могут быть скорректированы КОК как у женщин с функциональными нарушениями, так и при органической патологии. При этом теоретическая эффективность не всегда соответствует практической и зависит от пользователя, его приверженности к методу.

Цель работы. Оценка безопасности и эффективности хлормадинона ацетат (ХМА)-содержащего низкодозированного КОК в отношении дисменореи и МК у женщин репродуктивного возраста.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 70 пациенток 18–45 лет с МК и/или дисменореей, заинтересованных в надежной контрацепции, с целью которой им был рекомендован прием КОК с 0,03 мг этинилэстрадиола (ЭЭ) и 2 мг ХМА, в режиме 21/7. Пациентки были разделены на 2 группы: в 1-ю группу вошли женщины с МК (n=23), во 2-ю — пациентки с дисменореей (n=65): первичной (1-я подгруппа, n=37) и вторичной (2-я подгруппа, n=28). Через 3 месяца приема ХМА-содержащего КОК оценивалась эффективность и безопасность

применения препарата в реальной клинической практике: регистрировались изменения объёма и/или болезненности кровотечений отмены, побочные эффекты. В рамках исследования изучались жалобы и анамнез пациенток, оценивались антропометрические данные, динамика АД и ЧСС; при первичном визите всем пациенткам выполнялось трансвагинальное ультразвуковое исследование органов малого таза.

Результаты. Согласно полученным данным, после приёма ХМА-содержащего КОК в течение 3 месяцев у 87% пациенток с ОМК было выявлено статистически значимое снижение объёма менструальных кровотечений ($p=0,001$), а также статистически значимое снижение выраженности болевого синдрома ($p=0,001$) у 72% пациенток с дисменореей (при этом различия в эффективности данного КОК при первичной и вторичной дисменорее были статистически не значимы ($p=0,123$)). В течение 3-месячного наблюдения за приемом КОК с ЭЭ и ХМА у 37% пациенток были зарегистрированы различные побочные эффекты, которые не явились поводом для отмены препарата и не потребовали медикаментозной коррекции.

Выводы. ХМА-содержащий КОК обладает дополнительной лечебной эффективностью в отношении ОМК и дисменореи, как первичной, так и вторичной, повышая качество жизни пациенток. Грамотное полноценное консультирование перед началом приёма КОК обеспечивает приверженность к методу контрацепции.