

## ОСОБЕННОСТИ КОНТРАЦЕПЦИИ У ЖЕНЩИН ПОЗДНЕГО РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА

**Цель исследования** – провести аналитический обзор современных источников научной литературы, освещающих особенности контрацепции у женщин позднего репродуктивного возраста.

**Материалы и методы.** Проведен анализ 43 зарубежных и отечественных источников литературы по данной теме.

**Результаты.** Несмотря на снижение фертильности, женщины в период менопаузального перехода нуждаются в контрацепции. Методами выбора являются внутриматочная и гормональная контрацепция, а также хирургическая стерилизация. После 50 лет гормональная контрацепция может включать только прогестагенсодержащие препараты, для предупреждения потери костной ткани следует воздержаться от применения ДМПА. Методы контрацепции могут иметь лечебные неконтрацептивные эффекты, однако их назначение следует проводить с учетом состояния здоровья и возможных факторов риска. Поскольку риск беременности становится крайне низким, когда женщина достигает 55 лет, контрацепция может быть прекращена в этом возрасте даже у менструирующих женщин.

**Заключение.** Контрацепция в позднем репродуктивном возрасте имеет существенные особенности и должна рекомендоваться с учетом имеющихся факторов риска.

**Ключевые слова:** контрацепция; период менопаузального перехода; перименопауза; поздний репродуктивный возраст

Artyumuk N.V., Tachkova O.A., Marochko T.Yu.  
Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia

### FEATURES OF CONTRACEPTION IN WOMEN OF LATE REPRODUCTIVE AGE

**The aim** of this study was to conduct an analytical review of modern scientific publications about features of contraception in women of advanced maternity age.

**Materials and methods.** The analysis of 43 foreign and domestic literature sources on this topic has been carried out.

**Results.** Despite the decline in fertility, women in the period of menopausal transition need contraception. The methods of choice are intrauterine and hormonal contraception, as well as surgical sterilization. After 50 years, hormonal contraception can include only progestogen-containing drugs; to prevent bone loss, DMPA should be stopped. Contraceptive methods can have therapeutic non-contraceptive effects, but their prescription should be based on health and likely risk factors. Since the risk of pregnancy becomes extremely low when a woman reaches the age of 55, contraception can be stop at this age even in menstruating women.

**Conclusion.** Contraception in advanced maternity age has significant characteristics and should be recommended in accordance with the existing risk factors.

**Key words:** contraception; menopausal transition; perimenopause; advanced maternity age

В настоящее время после менопаузы средняя продолжительность жизни женщин составляет в среднем 30 лет. В этот период риск развития хронической патологии у женщин составляет: 30 % для заболеваний коронарных сосудов, 22 % для деменции, 21 % для инсульта, 15 % для переломов бедра, 11 % для рака молочной железы [1].

Этапы репродуктивного старения женщин определяются в соответствии с клинико-гормональной характеристикой классификации STRAW+10 (Stages of Reproductive Aging), которая была разработана в 2001 г. и пересмотрена в 2011 г. с учетом результатов крупных когортных исследований, проведенных в течение последующих 10 лет [2, 3, 4].

В соответствии с этой классификацией период менопаузального перехода характеризуется вари-

бельностью циклов, начинается, как правило, в 40-45 лет, завершается с наступлением менопаузы. Для этого периода характерно колебание уровней фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), эстрадиола ( $E_2$ ) и снижение ингибина В и антимюллеровского гормона (АМГ), появление симптомов эстрогенодефицита [5].

Перименопауза – это переходная фаза, предшествующая менопаузе и заканчивающаяся через 1 год после последней менструации, в течение которой женщины переходят от нормальных овуляторных менструальных циклов к прекращению овуляции и менструации. Обычно она начинается в 45 лет и длится около 4-5 лет [6, 7].

Эндокринологические изменения во время перименопаузы включают колебания уровня эстрогена, прогестерона и ФСГ [8].

#### Корреспонденцию адресовать:

АРТЫМУК Наталья Владимировна,  
650056, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а,  
ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России.  
Тел: 8 (3842) 73-48-56. E-mail: artyumuk@gmail.com

#### Информация для цитирования:

Артымук Н.В., Тачкова О.А., Марочко Т.Ю. Особенности контрацепции у женщин позднего репродуктивного возраста //Мать и Дитя в Кузбассе. 2020. №3(82). С. 4-9.

DOI: 10.24411/2686-7338-2020-10028

Несколько повышенный уровень ФСГ стимулирует фолликулогенез в яичниках, который происходит с ускоренной скоростью вплоть до менопаузы, когда все функционирующие фолликулы истощаются. В конечном итоге уровни эстрогена уменьшаются, поздней перименопаузы в тандеме с устойчивым увеличением FSH и LH [9].

Диагностика наступления периода менопаузального перехода в соответствии с рекомендациями NICE (2019), должна проводиться у здоровых женщин старше 45 лет с симптомами без лабораторных анализов. У этих пациенток перименопауза диагностируется при наличии вазомоторных симптомов и нерегулярных менструаций, а менопауза диагностируется у женщин при отсутствии менструаций в течение как минимум 12 месяцев. Менопауза у женщин без матки должна диагностироваться на основании наличия симптомов [5].

При этом отмечено, что у женщин старше 45 лет для диагностики менопаузы не должны применяться такие лабораторные показатели, как АМГ, ингибин-А, ингибин-В, эстрадиол, а также ультразвуковые критерии: подсчет антральных фолликулов и определение объема яичников. ФСГ для диагностики может применяться у женщин в возрасте от 40 до 45 лет с симптомами менопаузы, включая нарушение менструального цикла; а также у женщин в возрасте до 40 лет, у которых подозревается менопауза [5].

У женщин после 45 лет нет необходимости в применении ФСГ, поскольку его уровень в этом возрасте может значительно колебаться, что является диагностически незначимым, а для диагностики необходимо наличие симптомов и/или нарушений менструального цикла [5].

В период менопаузального перехода очень важно отсутствие информационного дефицита у пациентки. Женщине и членам ее семьи должна быть предоставлена информация, которая разъясняет стадии менопаузы, общие ее симптомы и возможности ее диагностики, необходимость изменения образа жизни и вмешательства, которые могут помочь общему здоровью и благополучию, преимущества и риски лечения симптомов менопаузы, долгосрочные последствия менопаузы для здоровья.

Нужно объяснить женщине, какие симптомы могут наблюдаться в менопаузе: вазомоторные симптомы (например, приливы и потливость), мышечно-скелетные симптомы (например, боль в суставах и мышцах), влияние на настроение (например, плохое настроение), урогенитальные симптомы (например, сухость влагалища), сексуальная дисфункция (например, снижение либидо) [5].

Необходимо информировать женщину о следующих видах лечения симптомов менопаузы: гормональная, например, заместительная гормональная терапия (ЗГТ), негормональная (например, клонидин), немедикаментозная терапия (например, когнитивно-поведенческая терапия) [5].

Важным аспектом для обсуждения в этом возрасте является необходимость контрацепции.

Известно, что фертильность естественным образом снижается с возрастом. Начиная с 35 лет отмечается ее относительно резкое снижение, главным образом, из-за снижения качества и количества ооцитов. В ряде обзоров оценивается, что вероятность беременности у женщины, имеющей незащищенный половой акт, в течение года составляет около 10-20 % для женщин в возрасте 40-44 лет и около 12 % у женщин 45-49 лет. Самопроизвольная беременность редко встречается у женщин старше 50 лет [10-13].

Однако, как и у пациенток других возрастов, женщины в возрасте 40 лет и старше сталкиваются с нежелательной беременностью, и в этой возрастной группе женщин наблюдается один из самых высоких показателей аборт по сравнению с живорождением. Например, в 2015 году 28,1 % зарегистрированных беременностей у женщин в возрасте 40 лет и старше в Англии и Уэльсе привели к абортам [14].

Таким образом, женщины старше 40 лет, имеющие сексуальную активность, должны использовать контрацепцию, если они не планируют беременность [5].

Рекомендуемыми методами контрацепции у женщин старше 40 лет являются: внутриматочная контрацепция (медьсодержащие и ЛНГ-ВМК), гормональная контрацепция (комбинированная гормональная контрацепция и ДМПА — до 50 лет, мини-пили, прогестеронсодержащие импланты), хирургическая стерилизация. Кроме того, пациентки нуждаются в обсуждении вопросов экстренной контрацепции [15].

Пациентки в перименопаузе должны быть проинформированы об особенностях контрацепции в этом возрастном периоде. Так, несмотря на естественное снижение фертильности после 50 лет, эффективная контрацепция требуется до наступления менопаузы. Медицинские работники должны информировать женщин о том, что беременность и роды после 40 лет имеют высокий риск неблагоприятных исходов для матери (В) [15].

Женщины старше 40 лет имеют повышенный риск сердечно-сосудистых заболеваний, ожирения, рака молочных желез и гинекологического рака

#### Сведения об авторах:

АРТЫМУК Наталья Владимировна, доктор мед. наук, профессор, зав. кафедрой акушерства и гинекологии им. проф. Г.А. Ушаковой, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия. E-mail: artymuk@gmail.com

ТАЧКОВА Ольга Анатольевна, канд. мед. наук, доцент, кафедра госпитальной терапии и клинической фармакологии, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия. E-mail: ol.an.t@yandex.ru

МАРОЧКО Татьяна Юрьевна, канд. мед. наук, доцент, кафедра акушерства и гинекологии им. проф. Г.А. Ушаковой, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия.

других локализаций, что может повлиять на выбор метода контрацепции [15].

Кроме того, женщины должны быть проинформированы о том, что контрацепция не влияет на начало или длительность симптомов менопаузы, но может маскировать признаки и симптомы менопаузы (С) [16].

Многие женщины считают, что определенные методы контрацепции дают неконтрацептивные преимущества, которые облегчают симптомы перименопаузы [17].

FSRH (2019) поддерживает расширенное использование медьсодержащих ВМК при введении в возрасте 40 лет и старше до возраста менопаузы (D); ЛНГ-высвобождающей ВМС (Мирены) до 55 лет и далее, если препарат вводится для менопаузальной гормональной терапии; а также прогестерон-содержащих имплантов (D) и прогестинсодержащих контрацептивов (мини-пили) (B), поскольку они не влияют на риск ТЭЛА, инфарктов и минеральной плотности костной ткани (МПКТ) [15].

ВМК не следует оставлять на неопределенный срок, поскольку он может быть очагом инфекции (D) [15].

52 мг ЛНГ-ВМК имеет значительные неконтрацептивные преимущества. Было показано, что препарат эффективен в снижении менструальной кровопотери, также уменьшает дисменорею, связанную с эндометриозом и аденомиозом. ЛНГ-ВМК также может быть эффективным медицинским лечением гиперплазии эндометрия [18, 19].

У женщин старше 40 лет, использующих депо медроксипрогестерона ацетата (ДМПА), должны регулярно пересматриваться преимущества и риски использования. Женщинам старше 50 лет следует назначить альтернативные методы контрацепции, учитывая риск снижения минеральной плотности костной ткани (МПКТ) на фоне ДМПА [15].

Систематический обзор 2016 года показал, что у женщин, использующих ДМПА, может быть несколько повышен риск ВТЭ; однако, доказательства этого ограничены и потенциальный риск может затрагивать только женщин с другими факторами риска для ВТЭ (например, курение, семейный анамнез) [20]. В настоящее время FSRH (2019) считает, что причинно-следственная связь между ДМПА и ВТЭ не была доказана [15]. Исследования, касающиеся риска инсульта и инфаркта миокарда у женщин, использующих ДМПА, не подтверждают и не исключают этой взаимосвязи [21].

Основное неконтрацептивное преимущество имплантов заключается в том, что он может облегчить менструальную и овуляторную боль [22].

Импланты не связаны с повышенным риском ВТЭ, инсульта или ИМ и не продемонстрировали значительного влияния на МПКТ [22]. В настоящее время недостаточно данных, чтобы дать рекомендации относительно влияния имплантатов на риск развития онкологических заболеваний репродуктивных органов [22-25].

Комбинированная оральная контрацепция (КОК) препаратами, содержащими левоноргестрел или норэтистерон, рассматривается как контрацепция первой линии для женщин старше 40 лет из-за потенциально более низкого риска ВТЭ по сравнению с препаратами, содержащими другие прогестагены [15].

КОК с содержанием  $\leq 30$  мкг этинилэстрадиола следует считать КОК первой линии для женщин старше 40 лет из-за потенциально более низкого риска ВТЭО, сердечно-сосудистых заболеваний и инсульта по сравнению с препаратами, содержащими более высокие дозы эстрогена [15, 26].

Комбинированная гормональная контрацепция (КГК) может иметь лечебные неконтрацептивные преимущества, поскольку обладает способностью снижать менструальную кровопотерю у женщин старше 40 лет (A) [15].

Женщинам старше 40 лет можно предложить пролонгированный или непрерывный режим КГК для контрацепции и контроля менструальных кровотечений или менопаузальных симптомов [15, 26].

Женщинам в возрасте 50 лет и старше следует рекомендовать прекратить прием КГК для контрацепции и использовать альтернативный, более безопасный метод [15].

Существует потенциальный повышенный риск развития инсульта и инфаркта миокарда у женщин, которые используют КГК. Однако имеющиеся доказательства противоречивы, и эти события редки. Кокрановский обзор 2015 года [27] из 24 наблюдательных исследований и метаанализ 2013 года [28] из 50 наблюдательных исследований выявили, что риск ишемического инсульта значительно увеличился при текущем применении КОК [OR 1,9, 95% ДИ 1,24-2,91 и относительный риск (ОР) 1,7, 95% ДИ 1,5-1,9 соответственно].

Большое датское когортное исследование [29] из более чем 1,5 миллиона женщин имело сопоставимые, незначимые результаты с ОР 1,6-1,97 ( $p = 0,24$ ) для текущего использования КОК в зависимости от дозы  $E_2$ . Другие исследования не обнаружили существенной связи между КГК и ишемическим инсультом [30, 31].

Кокрановский обзор [27] выявил аналогично повышенный риск ИМ для женщин, которые в

#### Information about authors:

ARTYMUК Natalya Vladimirovna, doctor of medical sciences, professor, head of the department of obstetrics and gynecology named after G.A. Ushakova, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia. E-mail: artymuk@gmail.com

TACHKOVA Olga Anatolyevna, candidate of medical sciences, docent, department of hospital therapy and clinical pharmacology, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia. E-mail: ol.an.t@yandex.ru

MAROCHKO Tatiana Yurievna, candidate of medical sciences, docent, department of obstetrics and gynecology named after G.A. Ushakova, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia.

настоящее время используют КОК (ОР 1,6, 95% ДИ 1,2-2,1), как и в датском исследовании (ОР 1,4).  $-3,72$ ,  $p < 0,001$ ). В метаанализе 2005 года также сообщалось о повышенном риске с ОР 1,84 (95% ДИ 1,38-2,44) [29]. Однако в метаанализе 2013 года [28] не было выявлено значительного увеличения ИМ (ИЛИ 1,34, 95% ДИ 0,87-2,080) или геморрагический инсульт (ОШ 1,03, 95% ДИ 0,71-1,49) с использованием КОК. И, наоборот, исследование ВОЗ «случай-контроль» [30] показало, что женщины старше 35 лет, в настоящее время использующие КОК, имеют более высокий риск геморрагического инсульта, чем женщины в возрасте до 35 лет, использующие КОК.

Доза ЭЭ может влиять на риск инсульта или инфаркта миокарда. Кокрановский обзор [27] выявил, что относительный риск инсульта и ИМ увеличился с 1,6 (95% ДИ 1,4-1,8) для 20 мкг  $E_2$  до 2,0 (95% ДИ 1,4-3,0) для 30-49 мкг  $E_2$  для женщин, которые в настоящее время используют КОК. Французское когортное исследование, которое включало почти 5 миллионов женщин, показало, что пациентки, получавшие 20 мкг  $E_2$  имеют более низкий риск ТЭЛА (ОР 0,75, 95% ДИ 0,67-0,85), ишемического инсульта (ОР 0,882, 95% ДИ 0,7-0,96) и ИМ (ОР 0,56 (95% ДИ 0,39-0,79) по сравнению с пациентками, получавшими 30-40 мкг [32]. Исследования, изучающие разницу между поколениями прогестагена и сердечно-сосудистыми рисками, демонстрируют противоречивые результаты и ограничены небольшим количеством событий, происходящих даже в крупных исследованиях [32-34].

Женщинам, которые курят, необходимо рекомендовать прекратить КГК в 35 лет, поскольку увеличение риска смертности, связанного с курением, начинает становиться клинически значимым [15].

Кокрановский обзор 2013 года, включавший 18 РКИ, сравнивающих пластырь, кольцо и КОК, не выявил существенных различий в эффективности контрацепции между методами [35]. Результаты проведенного исследования показали, что пользователи пластыря с меньшей вероятностью, чем пользователи КОК, испытывают прорывное кровотечение и прорывное кровотечение, но с большей вероятностью сообщают о дискомфорте в груди, тошноте, рвоте и менструальных болях. В исследованиях, сравнивающих кольцо и КОК, были обнаружены противоречивые данные о характере кровотечений: три исследования показали меньшее количество прорывных кровотечений и кровомазания среди пользователей кольца, а одно исследование показало, напротив, больше. Было меньше сообщений о тошноте, акне, раздражительности и депрессии у пользователей кольца, но больше жалоб на вагинит и генитальный зуд. В исследованиях было недостаточно случаев серьезных нежелательных явлений (например, ВТЭ) для оценки дифференциального риска [35].

Использование КГК у женщин старше 40 лет имеет определенные преимущества и недостатки.

Так, доказано, что КОК связан со снижением риска рака яичников и эндометрия, который длится в течение нескольких десятилетий после прекращения приема (А). Кроме того, КГК может поддерживать МПКТ в этом возрастном периоде (А) [15].

Ряд исследований показали небольшое повышение риска рака молочной железы у женщин, использующих КОК, но без значительного риска рака молочной железы к 10 годам после прекращения приема (В) [15].

В настоящее время пока еще недостаточно данных об использовании КГК и риске рака молочной железы, который конкретно относится к женщинам старше 40 лет. Мета-анализы, иногда с использованием устаревших составов препаратов с более высокими дозами, выявили небольшой повышенный риск рака молочной железы у женщин, в настоящее время использующих КОК, с ОР в диапазоне 1.24-1.30 [36, 37]. Однако исследования показали, что риск рака постепенно снижается после прекращения приема препаратов, при этом после 10 лет неиспользования не наблюдается значительного риска рака молочной железы [38].

Один мета-анализ, включавший пять когортных исследований, выявил очень небольшое, но значительное увеличение риска рака молочной железы на каждые 5 (ОР 1,07, 95% ДИ 1,03-1,11) и 10 (ОР 1,14, 95% ДИ 1,05-1,23) лет использования, однако многие из отдельных исследований не имели статистически значимых результатов [39]. Три более недавних исследования, в том числе исследование Оксфордской ассоциации планирования семьи, не обнаружили никакой связи между продолжительностью применения КОК и риском развития рака молочной железы [40-42].

**В отношении продолжительности контрацепции** следует ориентироваться на уровень ФСГ (однако в большинстве случаев его определение не требуется). При приеме КГК и МГТ уровень может не соответствовать действительности. В популяции в среднем в 55 лет возможно прекращать использовать методы контрацепции, поскольку естественная фертильность в этом возрасте крайне низка [15].

В отношении взаимоотношений МГТ и контрацепции следует отметить, что МГТ не является методом контрацепции [15]. Если женщина все еще находится в перименопаузе или ее менопаузальный статус не определен, эффективная контрацепция должна продолжаться в сочетании с циклической МГТ, если женщина сексуально активна и имеет показания к МГТ. В небольшом исследовании пользователей циклической МГТ в возрасте 42-52 лет МГТ подавляла овуляцию только у 40 % женщин с регулярными циклами, а некоторые женщины, у которых была ановуляция или нерегулярные менструальные циклы до МГТ, овулировали на МГТ [43].

По мнению FSRH (2019), МГТ не обладает контрацептивным эффектом. Возможно применение Мирены в комбинации с эстрогенами как часть режима МГТ для защиты эндометрия на 5 лет (D).

Импланты, мини-пилы, ДМПА не могут применяться для защиты эндометрия при МГТ, однако могут безопасно применяться для контрацепции у женщин до 50 лет (D) [15].

ГКГ может использоваться у женщин в возрасте до 50 лет в качестве альтернативы МГТ для облегчения симптомов менопаузы и профилактика потери МПКТ (D) [15].

Таким образом, анализ данных литературы показал, что, несмотря на снижение фертильности, женщины в период менопаузального перехода нуждаются в контрацепции. Методами выбора являются внутриматочная и гормональная контрацепция, а также хирургическая стерилизация. После 50 лет гормональная контрацепция может включать только прогестагенсодержащие препараты, для

предупреждения потери костной ткани следует воздержаться от применения ДМПА. Методы контрацепции могут иметь лечебные неконтрацептивные эффекты, однако их назначение следует проводить с учетом состояния здоровья и возможных факторов риска. Поскольку риск беременности становится крайне низким когда женщина достигает 55 лет, контрацепция может быть прекращена в этом возрасте даже у менструирующих женщин.

#### Информация о финансировании и конфликте интересов

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

1. U.S. Preventive Services Task Force. Menopausal Hormone Therapy for the Primary Prevention of Chronic Conditions: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement (Draft). Available at: <http://www.uspreventiveservicestaskforce.org/draftrec.htm>. Accessed June 7, 2012.
2. Harlow SD, Gass M, Hall JE et al. Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop+10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging. *Climacteric*. 2012; 15: 105-114. [http://gynendo.ru/wp-content/uploads/2012/08/etapi\\_starenija\\_reproduct\\_sist\\_zhenschin\\_straw+10.pdf](http://gynendo.ru/wp-content/uploads/2012/08/etapi_starenija_reproduct_sist_zhenschin_straw+10.pdf)
3. Artyukov NV, Belokrinitskaya TE. Clinical norms. Obstetrics and gynecology. 2nd ed., revised and enlarged. M.: GEOTAR-Media, 2019. 272 p. Russian (Артыуков Н.В. Белокрыницкая Т.Е. Клинические нормы. Акушерство и гинекология. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. 272 с.)
4. Artyukov NV, Belokrinitskaya TE. Clinical norms. Obstetrics and gynecology. M.: GEOTAR-Media, 2018. 352 p. (Артыуков Н.В., Белокрыницкая Т.Е. Клинические нормы. Акушерство и гинекология. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. 352 с.) <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970446546.html>
5. National Institute for Health and Clinical Excellence. Menopause: Diagnosis and Management (NG23) 2015. Last updated 5 December 2019. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng23/resources/menopause-diagnosis-and-management-pdf-1837330217413>
6. Hardman SMR, Gebbie AE. The contraception needs of the perimenopausal woman. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2014; 28: 903-915.
7. Santoro N, Crawford SL, El Khoudary SR et al. Menstrual cycle hormone changes in women traversing the menopause: study of women's health across the nation. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017; 22 March (Epub ahead of print). doi:10.1210/jc.2016-4017.
8. Speroff L. The perimenopause: definitions, demography, and physiology. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2002; 29: 397-410.
9. Vaninetti S, Baccarelli A, Romoli R et al. Effect of aging on serum gonadotropin levels in healthy subjects and patients with nonfunctioning pituitary adenomas. *Eur J Endocrinol*. 2000; 142: 144-149.
10. Baldwin MK, Jensen JT. Contraception during the perimenopause. *Maturitas*. 2013; 76: 235-242.
11. Klein J, Sauer MV. Assessing fertility in women of advanced reproductive age. *Am J Obstet Gynecol*. 2001; 185: 758-770.
12. Nelson SM, Telfer EE, Anderson RA. The ageing ovary and uterus: new biological insights. *Hum Reprod Update*. 2013; 19: 67-83.
13. Reproductive Endocrinology and Infertility Committee, Family Physicians Advisory Committee, Maternal-Fetal Medicine Committee, et al. Advanced reproductive age and fertility. *J Obstet Gynaecol Can*. 2011; 33: 1165-1175.
14. Office for National Statistics. Conception Statistics, England and Wales, 2015. 2017. <https://www.ons.gov.uk/peoplepopulationandcommunity/birthsdeathsandmarriages/conceptionandfertilityrates/datasets/conceptionstatisticsenglandandwalesreferencetables>.
15. Faculty of Sexual & Reproductive Healthcare. FSRH Guideline: Contraception for Women Aged Over 40 Years. August 2017 (Amended September 2019) <https://www.fsrh.org/standards-and-guidance/documents/fsrh-guidance-contraception-for-women-aged-over-40-years-2017/>
16. Office for National Statistics. Opinions Survey Report No. 41: Contraception and Sexual Health, 2008/09. 2009. <http://webarchive.nationalarchives.gov.uk/20160105160709/http://ons.gov.uk/ons/rel/lifestyles/contraception-and-sexual-health/2008-09/index.html>.
17. Dratva J, Gómez Real F, Schindler C et al. Is age at menopause increasing across Europe? Results on age at menopause and determinants from two population-based studies. *Menopause N Y N*. 2009; 16: 385-394.
18. Bayer Plc. Summary of Product Characteristics: Jaydess 13.5 mg intrauterine delivery system. 2016. <https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/28672>.

19. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG), British Society for Gynaecological Endoscopy. Management of Endometrial Hyperplasia (Green-top Guideline No. 67). 2016. [https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/green-top-guidelines/gtg\\_67\\_endometrial\\_hyperplasia.pdf](https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/green-top-guidelines/gtg_67_endometrial_hyperplasia.pdf).
20. Tepper NK, Whiteman MK, Marchbanks PA et al. Progestin-only contraception and thromboembolism: a systematic review. *Contraception*. 2016; 94: 678-700.
21. Faculty of Sexual & Reproductive Healthcare (FSRH). Progestogen-only Injectable Contraception. 2014. <http://www.fsrh.org/standards-and-guidance/documents/cec-ceu-guidance-injectables-dec-2014/>.
22. Faculty of Sexual & Reproductive Healthcare (FSRH). Progestogen-only Implants. 2014. <http://www.fsrh.org/documents/cec-ceu-guidance-implants-feb-2014/>.
23. Bahamondes L, Valeria Bahamondes M, Shulman LP. Non-contraceptive benefits of hormonal and intrauterine reversible contraceptive methods. *Hum Reprod Update*. 2015; 21: 640-651.
24. Varma R, Mascarenhas L. Endometrial effects of etonogestrel (Implanon) contraceptive implant. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2001; 13: 335-341.
25. Walch K, Unfried G, Huber J, et al. Implanon versus medroxyprogesterone acetate: effects on pain scores in patients with symptomatic endometriosis – a pilot study. *Contraception*. 2009; 79: 29-34.
26. FSRH Clinical Guideline: Combined Hormonal Contraception (January 2019, Amended 2019).
27. Roach REJ, Helmerhorst FM, Lijfering WM et al. Combined oral contraceptives: the risk of myocardial infarction and ischemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015; 8: CD011054.
28. Peragallo Urrutia R, Coeytaux RR, McBroom AJ et al. Risk of acute thromboembolic events with oral contraceptive use: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol*. 2013; 122: 380-389.
29. Lidegaard Ø, Løkkegaard E, Jensen A et al. Thrombotic stroke and myocardial infarction with hormonal contraception. *N Engl J Med*. 2012; 366: 2257-2266.
30. Poulter N, Chang C, Meirik O et al. Haemorrhagic stroke, overall stroke risk, and combined oral contraceptives: results of an international, multicentre, case-control study. WHO Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. *Lancet*. 1996; 348: 505-510.
31. Yang L, Kuper H, Sandin S et al. Reproductive history, oral contraceptive use, and the risk of ischemic and hemorrhagic stroke in a cohort study of middle-aged Swedish women. *Stroke*. 2009; 40: 1050-1058.
32. Weill A, Dalichampt M, Raguideau F et al. Low dose oestrogen combined oral contraception and risk of pulmonary embolism, stroke, and myocardial infarction in five million French women: cohort study. *BMJ*. 2016; 353: i2002.
33. Dinger J, Möhner S, Heinemann K. Cardiovascular risks associated with the use of drospirenone-containing combined oral contraceptives. *Contraception*. 2016; 93: 378-385.
34. Baillargeon J-P, McClish DK, Essah PA et al. Association between the current use of low-dose oral contraceptives and cardiovascular arterial disease: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005; 90: 3863-3870.
35. Lopez LM, Grimes DA, Gallo MF et al. Skin patch and vaginal ring versus combined oral contraceptives for contraception. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013; 4: CD003552.
36. Nelson HD, Zakher B, Cantor A et al. Risk factors for breast cancer for women aged 40 to 49 years: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2012; 156: 635-648.
37. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data on 53297 women with breast cancer and 100239 women without breast cancer from 54 epidemiological studies. *Lancet*. 1996; 347: 1713-1727.
38. Baber RJ, Panay N, Fenton A, and the IMS Writing Group. 2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy. *Climacteric*. 2016; 19(2). DOI: 10.3109/13697137.2015.1129166.
39. Zhu H, Lei X, Feng J et al. Oral contraceptive use and risk of breast cancer: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2012; 17: 402-414.
40. Poosari A, Promthet S, Kamsa-ard S et al. Hormonal contraceptive use and breast cancer in Thai women. *J Epidemiol Community Health*. 2014; 24: 216-220.
41. Gierisch JM, Coeytaux RR, Urrutia RP et al. Oral contraceptive use and risk of breast, cervical, colorectal, and endometrial cancers: a systematic review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2013; 22: 1931-1943.
42. Vessey M, Yeates D. Oral contraceptive use and cancer: final report from the Oxford-Family Planning Association contraceptive study. *Contraception*. 2013; 88: 678-683.
43. Gebbie AE, Glasier A, Sweeting V. Incidence of ovulation in perimenopausal women before and during hormone replacement therapy. *Contraception*. 1995; 52: 221-222.

\* \* \*