

Возможности индивидуального выбора гормонального контрацептива

И. В. Кузнецова, д.м.н., проф.

Кафедра акушерства и гинекологии № 1 лечебного факультета ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» Минздрава России, г. Москва

Possibilities of individual choice of hormonal contraceptive

I. V. Kuznetsova

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

Резюме

Комбинированная оральная контрацепция в настоящее время является не только средством предохранения от нежеланной беременности, но и методом профилактики и терапии целого ряда заболеваний. В России женщины не столь часто прибегают к использованию гормональных контрацептивов, как жительницы Европы, Северной и Южной Америки. Причинами недостаточного распространения гормональных противозачаточных средств в нашей стране являются недостаточная осведомленность о полезных свойствах контрацепции наряду с преувеличенным представлением о негативных последствиях приема гормонов, а также недостаток времени у медицинского персонала на адекватное консультирование и индивидуальный выбор препарата. Преодоление проблемы возможно при максимальном упрощении и оптимизации выбора гормонального контрацептивного средства для каждой конкретной женщины в зависимости от состояния ее здоровья, репродуктивного статуса и возраста.

Ключевые слова: комбинированные оральные контрацептивы, лечебные эффекты гормональной контрацепции, диеногест, дроспиренон, гестоден, ципротерона ацетат.

Summary

Combined oral contraception is now not only a means of preventing unwanted pregnancy, but also a method of prevention and therapy of a number of diseases. In Russia, women do not often resort to the use of hormonal contraceptives, as residents of Europe, North and South America. The reasons for the insufficient distribution of hormonal contraceptives in our country are insufficient awareness of the useful properties of contraception, along with an exaggerated view of the negative consequences of taking hormones, as well as a lack of time for medical personnel to provide adequate counseling and individual drug selection. Overcoming the problem is possible with the maximum simplification and optimization of the choice of hormonal contraceptive for each specific woman, depending on her health status, reproductive status and age.

Key words: combined oral contraceptives, therapeutic effects of hormonal contraception, dienogest, drospirenone, gestodene, cyproterone acetate.

Комбинированные оральные контрацептивы (КОК) являются одной из самых эффективных противозачаточных технологий, которая динамично развивается на протяжении последних 50 лет и предоставила за это время множество лекарственных средств [1]. Надежное предохранение от нежеланной беременности КОК сочетают с рядом лечебных и профилактических эффектов, медицинская и социальная значимость которых очевидна в связи с редукцией риска рака эндометрия, яичников, колоректального рака и снижение смертности от всех причин [2–4].

Но распространение КОК тормозится многочисленными предубеждениями и страхами, которые подпитываются ошибками в назначении противозачаточных препаратов и недостаточно тщательным подбором конкретного лекарственного средства несмотря на немалое число руководств по индивидуальному выбору

КОК. Фармацевтические препараты представлены на рынке весьма широко, регулярно синтезируются новые молекулы и комбинации, поэтому информация об эффектах новых КОК не теряет актуальности.

Сегодня КОК назначаются с целью предохранения от беременности как здоровым женщинам, так и женщинам с нарушениями здоровья — широкий арсенал контрацептивов позволяет подобрать препарат с учётом состояния здоровья пациентки и удовлетворить потребности в контрацепции практически во всех случаях [5]. Кроме того, среди здоровых женщин существуют группы, для которых в большей степени приемлем тот или иной контрацептив: так называемые группы с особыми медицинскими потребностями. Критерии выделения женщин в группы «особых потребностей» включают переходные периоды жизни (пубертат и климактерий), репродуктивный статус (послеродовый

и послеабортный период) и некоторые особенности здоровья, которые не рассматриваются как заболевание, но могут проявить себя отрицательным или положительным образом на фоне применения контрацепции (например, избыточный вес, генетические тромбофилии, склонность к жирной коже).

Низкодозированные, содержащие 30–35 мкг этинилэстрадиола, и микродозированные, содержащие менее 30 мкг этинилэстрадиола, КОК не различаются с точки зрения эффективности, но имеют отличия по характеру эстрогензависимых побочных реакций. Этинильный радикал эстрогенного компонента защищает его от первичного метаболизма в печени, что определяет активное влияние этинилэстрадиола на синтез печеночных белков и такие эффекты, как увеличение свертываемости крови и рост активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). Для женщин,

не имеющих склонности к повышенному тромбообразованию или избыточной активности РААС, особенности действия этинилэстрадиола не имеют клинического значения, но при наличии предрасположенности к тем или иным нарушениям возможно появление побочных реакций и даже осложнений, различающихся по частоте у женщин, применяющих КОК с 20 или 30 мкг эстрогенного компонента [6].

Предрасположенность юных женщин оценить сложно, так как их личный анамнез еще не накопил событий, способных спровоцировать реализацию заложенного в генотипе риска, поэтому соображения безопасности диктуют снижение дозы этинилэстрадиола в КОК до минимально эффективной. Микродоза этинилэстрадиола позволяет также уменьшить вероятность эстрогензависимой прибавки веса, связанной с задержкой жидкости, и увеличения уровня триглицеридов, поступающих в жировые депо, что крайне важно для подростков и молодых пользователей КОК (в возрасте до 24 лет), обычно опасаящихся увеличения массы тела [7]. Доза этинилэстрадиола менее 30 мкг реже вызывает головную боль, нагрубание молочных желез, отеки, то есть побочные эффекты, зависящие от эстрогенного компонента КОК. Снижение дозы этинилэстрадиола, с другой стороны, приводит к усилению прогестагенных влияний на эндометрий, поэтому прием микродозированных КОК чаще связан с возникновением межменструальных кровяных выделений, по сравнению с низкодозированными препаратами. Разница в побочных эффектах КОК, содержащих разную дозу эстрогена, позволяет варьировать их назначение у женщин с особыми возрастными потребностями.

Особенность репродуктивной системы у подростков и молодых женщин состоит в высокой чувствительности к эндогенным гормонам и их синтетическим аналогам [8]. Это обеспечивает хороший контроль цикла при использовании КОК пациентками в возрасте до 24 лет при снижении риска эстрогензависимых

осложнений и побочных эффектов. Данное обстоятельство легло в основу рекомендации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) назначать с целью предохранения от беременности сексуально активным подросткам и молодым женщинам микродозированные КОК, содержащие менее 30 мкг этинилэстрадиола в таблетке.

Микродозированный КОК, безусловно, обладает преимуществами для категории молодых пациенток, но юные пользователи КОК еще не имеют опыта регулярного приема таблеток, также как и не ощущают достаточной ответственности за свое здоровье. Частота ошибок применения КОК у подростков и молодых женщин высока, и это влияет на контрацептивную эффективность метода. Данную проблему можно преодолеть двумя способами: применить более надежный режим приема КОК и создать дополнительную мотивацию в регулярном приеме таблеток.

Путь повышения контрацептивной эффективности был осуществлен формированием нового режима использования КОК с укороченным интервалом между двумя циклами активных таблеток (безгормональный интервал), во время которого пациентка принимает плацебо, не прерывая, таким образом, прием таблеток (режим «24 + 4») [9]. Вероятность ошибок и пропусков таблеток при этом снижается, а противозачаточный эффект усиливается. Последнее происходит благодаря редукции риска овуляции при несвоевременном начале нового цикла, когда юная пользовательница по обычной для подростков рассеянности не успевает вовремя приобрести новую упаковку препарата.

В режиме «24 + 4» используются микродозированные КОК, содержащие дроспиренон (Лея®). Три дополнительные активные таблетки позволяют при учете примерно 30-часового периода полувыведения дроспиренона значительно уменьшить гормональные флуктуации между циклами приема КОК. Укорочение безгормонального интервала при этом не толь-

ко повышает контрацептивную эффективность [10], но и дает ряд преимуществ, определяя редукцию симптомов, нередко возникающих в дни между приемом таблеток, таких как тазовая боль, головная боль, нагрубание молочных желез и вздутие живота. Влияние КОК, содержащих дроспиренон (КОК-ДРСП), на состояние кожи, склонной к жирности и угревой сыпи, обеспечивает дополнительную мотивацию подростков на регулярное использование препарата.

Взрослые женщины более толерантны к эстрогензависимым побочным эффектам КОК и гораздо лучше соблюдают режим приема. Но оптимальный репродуктивный возраст связан с более низкой по сравнению с юными женщинами чувствительностью к гормонам. Первоочередной задачей в этом возрастном периоде становится контроль менструального цикла, поэтому женщинам старше 25 лет предпочтительно назначать низкодозированные комбинированные препараты.

В возрастной группе старше 35 лет вектор выбора КОК снова меняется в сторону назначения средств, содержащих микродозу этинилэстрадиола. Это положение, однако, относится только к женщинам, впервые обратившимся к врачу с целью подбора противозачаточного средства. При консультировании пациенток, уже использующих КОК, переход на микродозированные препараты настоятельно рекомендуется гораздо позже — после 50 лет. Важно подчеркнуть, что потребность в контрацепции сохраняется вплоть до менопаузы, которую более 90% женщин достигают к 55 годам. Этот возрастной барьер определяет границу применения средств предохранения от беременности [11]. Наступление беременности в старшей фертильной группе возможно вплоть до менопаузы, хотя частота ее и снижается с возрастом [12].

Выбор микродозированных КОК при первичном назначении женщинам старше 35 лет базируется прежде всего на представлениях о возрастном увеличении риска эстрогензависимых осложнений. Но полный

отказ от эстрогенсодержащих средств в пользу других противозачаточных методов был бы неправильным, поскольку комбинированная гормональная контрацепция сохраняет ряд преимуществ и в старшей возрастной группе.

Выбор прогестина в составе микродозированного КОК обычно ориентирован на крайне важную для женщин старшей фертильной группы потребность. Для первичного назначения КОК здоровой женщине старшего репродуктивного возраста хороший выбор представляет микродозированный КОК с гестоденом (КОК-ГСД) Гестарелла®. Сильная прогестагенная активность гестодена обеспечивает контроль менструального цикла.

В качестве фактора, определяющего выбор контрацептива у здоровой женщины, рассматривается также ее репродуктивный статус. В частности, заслуживает внимания проблема контрацепции после аборта. Прерывание беременности оказывает сильнейшее негативное влияние на здоровье и психику женщин, но при всем отрицательном отношении к аборту его частота остается высокой и повторный аборт, к сожалению, не является редкостью. Эти обстоятельства демонстрируют недостатки оказания медицинской помощи, особенно в части адекватного консультирования по вопросам послеабортной контрацепции.

Противозачаточные средства могут и должны назначаться непосредственно после прерывания беременности, и КОК, при отсутствии противопоказаний к их применению, не являются исключением [18]. Более того, КОК имеют преимущества перед другими методами по контролю менструального цикла, менструальной кровопотери, профилактике воспалительных заболеваний органов малого таза (ВЗОМТ), то есть могут предотвратить осложнения аборта. Наилучшим профилем с позиций послеабортной контрацепции характеризуются препараты с диеногестом (КОК-ДНГ), представителем которых является Бонадэ®. Антипролиферативный эффект диеногеста дополняется вы-

раженной противовоспалительной и антиангиогенной активностью [19], что определяет преимущества применения КОК-ДНГ после аборта, то есть в период существенного увеличения риска инвазии эндометриальных клеток в миометрий с последующим исходом в аденомиоз. Противовоспалительные свойства диеногеста полезны также в профилактике ВЗОМТ, риск которых возрастает с каждым последующим абортом. Благодаря сильному прогестагенному эффекту КОК-ДНГ надежно контролирует кровотечение после медикаментозного аборта и благодаря минимальному влиянию на метаболические параметры хорошо переносится.

Глобальное направление в использовании КОК имеет целевую аудиторию сексуально активных, потенциально фертильных женщин с нарушениями здоровья или высоким риском заболеваний, профилактика и терапия у которых возможна с помощью комбинированных гормональных противозачаточных средств [20].

Подавление синтеза провоспалительных простагландинов, свойственное прогестинам, позволяет рассчитывать на противовоспалительные и анальгетические свойства КОК и позиционировать их в качестве средства предохранения от беременности для женщин с тазовой болью и хроническими ВЗОМТ, а также некоторыми экстрагенитальными воспалительными заболеваниями, например, ревматоидным артритом. Контрацептивы, содержащие диеногест (Бонадэ®), имеют преимущества при болевых симптомах ввиду наличия у диеногеста дополнительных механизмов, осуществляющих противовоспалительную активность.

Рекомендации Европейского общества дерматовенерологов и косметологов содержат положение об использовании КОК в сочетании с топической или системной антибактериальной терапией при папуло-пустулезных акне тяжелой степени или узловато-кистозных акне [34]. Легкая степень угревой сыпи не является самостоятельным

показанием для применения КОК, но модифицирует индивидуальный выбор гормональных препаратов, назначаемых с противозачаточной целью. Жалобы на жирность кожи и угревую сыпь расцениваются как аргумент в пользу выбора КОК с антиандрогенным прогестином, в том числе дроспиреноном (Лея®) для женщин, нуждающихся в контрацепции и не имеющих противопоказаний к назначению КОК.

По сравнению с другими антиандрогенными прогестинами дроспиренон обладает преимуществом, особенно значимым в лечении эндокринопатий, сопровождающихся расстройствами метаболизма, таких как СПКЯ, — это антимицералокортикоидный эффект. Активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) у пациентов с избыточным весом или ожирением повышена. Данный феномен объясняется включением в деятельность РААС биологически активных веществ, синтезируемых адипоцитами висцерального жира: ангиотензин (прямое участие), свободные жирные кислоты и лептин (опосредованное участие). Больные СПКЯ часто имеют избыток висцерального жира и повышенную активность РААС. Аналогичная картина наблюдается и при других расстройствах, ассоциированных с ожирением. Женщины с андрогензависимыми дерматопатиями, чьи клинические портреты несут в себе черты метаболических расстройств, могут остановить свой выбор на КОК-ДРСП, поскольку антимицералокортикоидные свойства дроспиренона снижают активность РААС. Отчасти благодаря этому эффекту КОК-ДРСП отличаются оптимальным профилем контроля массы тела по сравнению с другими контрацептивными комбинациями [35].

Второй положительный эффект применения дроспиренонсодержащих КОК состоит в уменьшении выраженности предменструального синдрома (ПМС) и предменструального дисфорического расстройства (ПМДР). Патогенез ПМС связывают с нарушением обмена и соотношений нейростероидов в головном моз-

гу, генез ПМДР — преимущественно с генетически обусловленной серотонинергической дисфункцией и, вероятно, аномальными уровнями других нейротрансмиттеров. Указанные нарушения возникают в ответ на колебания гормонов в пределах менструального цикла, а овуляция с сопутствующим ей пиковым выбросом овариальных стероидов становится триггером соответствующих симптомов. При подавлении овуляции симптомы регрессируют [36], что стало основанием для применения ее ингибиторов в терапии ПМС и ПМДР.

Диагностика ПМДР относится в большей степени к психиатрической, нежели к гинекологической практике, очевидно поэтому первой линией фармакотерапии ПМДР являются селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС), назначаемые в низкой дозе и интермиттирующем режиме [37]. Если СИОЗС почему-либо непереносимы или оказались недостаточно эффективны в редукции симптомов, пациенткам рекомендуют анксиолитики или препараты, подавляющие овуляцию. Такая практика по сей день остается стандартом лечения больных ПМДР, несмотря на то, что СИОЗС не отвечают в полной мере требованиям к терапии данного состояния.

ПМДР возникает у женщин детородного возраста и является долговременным состоянием, в связи с чем переносимость терапии при длительном приеме и безопасность в отношении вероятной беременности рассматриваются как один из важнейших факторов ее приемлемости. Лекарственная группа СИОЗС имеет немало побочных эффектов, среди которых сексуальная дисфункция, бессонница, нервозность, усталость, головная боль и тошнота. КОК также не лишены побочных эффектов, и по данному признаку сравнение между группами дает условного равенства. Однако существуют и принципиальные отличия. Длительный прием СИОЗС нежелателен, к ним может возникнуть привыкание, КОК, напротив, рекомендуют использовать длитель-

но. Далее прием КОК не повышает связанные с беременностью риски и предохраняет от незапланированного зачатия, тогда как СИОЗС увеличивают риск пороков развития плода, поэтому их применение должно «прикрываться» надежной контрацепцией.

Терапия ПМС / ПМДР получила новый импульс при появлении дроспиренонсодержащих КОК. Этот прогестин IV поколения способен, с одной стороны, вмешиваться в процессы обмена нейромедиаторов в головном мозгу, действуя подобно метаболитам прогестерона, и, с другой, блокировать избыточную активность РААС на периферическом и центральном уровнях. Взаимодействие дроспиренона с рецепторами альдостерона по типу конкурентного ингибирования обеспечивает снижение активности РААС и уменьшение побочных реакций, связанных с задержкой жидкости.

Положительное влияние дроспиренонсодержащих КОК на физическое и психическое состояние [38] стало основой для активного изучения эффектов комбинации у женщин с предменструальными жалобами [39, 40]. Дальнейшие рандомизированные плацебо-контролируемые исследования подтвердили эффективность дроспиренонсодержащих КОК в лечении ПМС и ПМДР [41], а контрацептивы, содержащие дроспиренон, в том числе Лея®, получили дополнительное показание к применению.

Молочные железы довольно часто реагируют на прием КОК болезненным нагрубанием, но у больных ПМС, имеющих в виде одной из главных и самых распространенных жалоб масталгию, при использовании дроспиреноновых КОК отмечается существенное облегчение симптома. Такое поведение молочных желез можно объяснить различными механизмами происхождения масталгии при использовании КОК здоровыми женщинами и у больных ПМС. При ПМС основной причиной болезненного нагрубания молочных желез является задержка жидкости, вызванная эстрогензависимой активацией

РААС. Избыточная активность РААС может быть преодолена назначением дроспиренонсодержащих КОК, при этом микродозированный КОК в режиме «24 + 4» (Лея®) будет оптимальным выбором. Сокращение безгормонального интервала с 7 до 4 дней позволяет свести к минимуму колебания уровней гормонов и предотвратить возможное появление патологических симптомов в дни, когда женщина не принимает активные таблетки КОК.

Сокращение безгормонального интервала полезно также для профилактики рецидивов ретенционных кист яичников, особенно часто встречающихся в периоды нестабильного функционирования репродуктивной системы [42]. У женщин, нуждающихся в предохранении от беременности, подавление гонадотропной функции гипофиза с помощью КОК является патогенетически и клинически оправданной профилактикой нарушений фолликулогенеза и овуляции, лежащих в основе развития функциональных кист. Необходимость максимального воздействия на рост доминантного фолликула обуславливает целесообразность режима применения КОК «24 + 4» (Лея®).

Таким образом, лекарственные препараты группы комбинированных оральных контрацептивов представлены сегодня разнообразными вариациями доз, компонентов и режимов применения. Это позволяет делать персонализированный выбор для нужд женщины, желающей использовать эффективный и быстрообратимый способ предохранения от беременности. Выбор препарата, как и сам метод гормональной контрацепции, разумеется, нельзя навязывать. Применять или не применять тот или иной противозачаточный метод, то или иное контрацептивное средство, должна решить сама женщина. Врач, в свою очередь, обязан предоставить ей максимально полную информацию для того, чтобы этот выбор стал оптимальным решением, позволяющим планировать семью и получать дополнительную пользу для своего здоровья.

Список литературы

1. Sitruk-Ware R, Nath A, Mishell DR. Contraception technology: past, present and future. *Contraception* 2013; 87(3): 319–330.
2. Veljković M, Veljković S. The risk of breast, cervical, endometrial and ovarian cancer in oral contraceptive users. *Med Pregl*. 2010; 63 (9–10): 657–661.
3. Dossus L, Allen N, Kaaks R, et al. Reproductive risk factors and endometrial cancer: the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Int J Cancer*. 2010; 127 (2): 442–451.
4. Vessey M, Yeates D, Flynn S. Factors affecting mortality in a large cohort study with special reference to oral contraceptive use. *Contraception*. 2010; 82 (3): 221–229.
5. Schindler AE. Non-contraceptive benefits of oral hormonal contraceptives. *Int J Endocrinol Metab*. 2013; 11 (1): 41–47.
6. Weill A, Dalichampt M, Raguideau F, Ricodeau Ph, 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.
7. Mayeda ER, Torgal AH, Westhoff CL. Weight and Body Composition Changes During Oral Contraceptive Use in Obese and Normal Weight Women. *J Womens Health (Larchmt)* 2014 Jan 1; 23 (1): 38–43.
8. Blum RW, Astone NM, Decker MR, et al. A conceptual framework for early adolescence: A platform for research. *Int J Adolesc Med Health* 2014; 26: 321e31.
9. Anttila L, Bachmann G, Hernadi L, et al. Contraceptive efficacy of a combined oral contraceptive containing ethinylestradiol 20 µg/drospirenone 3 mg administered in a 24/4 regimen: a pooled analysis of four open-label studies. *Eur Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2011; 155 (2): 180–182.
10. Dinger J, Minh TD, Buttman N, et al. Effectiveness of oral contraceptive pills in a large U.S. cohort comparing progestogen and regimen. *Obstet Gynecol* 2011; 117: 33–40.
11. Allen RH, Cwiak CA. Contraception for midlife women. *Menopause* 2016; 23 (1): 183–191.
12. Rothman KJ, Wise LA, Sørensen HT, Riis AH, Mikkelsen EM, Hatch EE. Volitional Determinants and Age-related Decline in Fecundability: A General Population Prospective Cohort Study in Denmark. *Fertil Steril*. 2013; 99 (7): 1958–1964.
13. Holinka CF, Brinck M, Coelingh Bennink HJT. Preventive effect of oral estetrol in a menopausal hot flash model. *Climacteric* 2008; 11 (Suppl 1): 15–21.
14. 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 (Suppl 1): 2–14.
15. Kannis JA, Adams J, Borgström F, et al. The cost-effectiveness of alendronate in the management of osteoporosis. *Bone* 2008; 42 (1): 4–15.
16. Allali F, Mansouri L, Abourazzak F, et al. The effect of past use of oral contraceptive on bone mineral density, bone biochemical markers and muscle strength in healthy pre and post menopausal women. *BMC Women's Health*. 2009; 9: 31.
17. Bonafede MM, Miller JD, Lukes AS et al. Retrospective database analysis of clinical outcomes and costs for treatment of abnormal uterine bleeding among women enrolled in US Medicaid programs. *Clin Econ Outcom Res* 2014; 6423–429.
18. Che Y, Liu X, Zhang B, Cheng L. Oral contraception following abortion: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2016; 95 (27): e3825.
19. Mueck AO. Dinogest: an oral progestogen for the treatment of endometriosis. *Expert Rev Obstet Gynecol*. 2011; 6 (1): 5–15.
20. Practice Bulletin. Noncontraceptive Uses of Hormonal Contraceptives. *Obstet Gynecol* 2010; 15 (1): 206–218.
21. Caruso S, Iraci M, Cianci S, et al. Comparative, open-label prospective study on the quality of life and sexual function of women affected by endometriosis-associated pelvic pain on 2 mg dienogest / 30 µg ethinyl estradiol continuous or 21/7 regimen oral contraceptive. *J Endocrinol Invest*. 2016; 8: 923–931.
22. ACOG Practice Bulletin No. 136: Management of Abnormal Uterine Bleeding Associated With Ovulatory Dysfunction. *Obstet Gynecol*. 2013; 122: 176–185.
23. ACOG. Management of acute abnormal uterine bleeding in non-pregnant women. Committee Opinion № 557. *Obstet Gynecol*. 2013; 121: 891–896.
24. Munro MG, et al, for the FIGO Working Group on Menstrual Disorders. FIGO classification system (PALM-COEIN) for causes of abnormal uterine bleeding in nonpregnant women of reproductive age. *Intern J Gynecol Obstet* 2011; 113: 3–13. 33. SOGC. Abnormal Uterine Bleeding in Pre-Menopausal Women 2013; 35(5) (Suppl 1): 1–28.
25. Подзолкова Н. М., Кузнецова И. В. Применение марвелона в пролонгированном режиме в качестве противорецидивной терапии гиперпластических процессов эндометрия. *Акушерство и гинекология* 2007; 1: 53–57.
26. Chandra V, Kim JJ, Benbrook DM, Dwivedi A, Rai R. Therapeutic options for management of endometrial hyperplasia. *J Gynecol Oncol*. 2016; 27 (1): e8.
27. Карахалис ЛЮ, Федорович ОК, Басина ИБ, Червонная ИЮ. Влияние патогенетически обоснованной терапии аденомиоза на его течение. *Эффективная фармакотерапия*. 2009; 5: 18–24.
28. Toxqui L, Perez-Granados AM, Blanco-Rojo R, et al. A simple and feasible questionnaire to estimate menstrual blood loss: relationship with hematological and gynecological parameters in young women. *BMC Women's Health* 2014; 14: 71.
29. Moorman PG, Havrilesky LJ, Gierisch JM, et al. Oral contraceptives and risk of ovarian cancer and breast cancer among high-risk women: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Oncol*. 2013; 31: 4188–4198.
30. Havrilesky LJ, Gierisch JM, Moorman PG, et al. Oral contraceptive use for the primary prevention of ovarian cancer. *Evid Rep Technol Assess (Full Rep)* 2013; 212: 514.
31. Havrilesky LJ, Moorman PG, Lowery WJ, et al. Oral contraceptive pills as primary prevention for ovarian cancer: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol*. 2013; 122: 139–47.
32. Gierisch JM, Coeytaux RR, Urrutia RP, et al. Oral contraceptive use and risk of breast, cervical, colorectal, and endometrial cancers: a systematic review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2013; 22 (11): 1931–1943.
33. Arowojolu AO, Gallo MF, Lopez LM, Grimes DA. Combined oral contraceptive pills for treatment of acne. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012; 7: CD 004425.
34. Рагимова ЗЭ, Каиль-Горячкина МВ. Междисциплинарные аспекты андроген-зависимой дерматопии (обзор литературы). *Consilium Medicum. Дерматология (прил.)* 2016; 3: 56–62.
35. Sitruk-Ware R, Nath A. Characteristics and metabolic effects of estrogen and progestins contained in oral contraceptive pills. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2013; 27 (1): 13–24.
36. Bäckström T, Haaga D, Löfgren M, Johansson IM, et al. Paradoxical effects of GABA-A modulators may explain sex steroid induced negative mood symptoms in some persons. *Neuroscience*. 2011; 191: 46–54.
37. Brown J, O'Brien PMS, Marjoribanks J, Wyatt K. Selective serotonin reuptake inhibitors for premenstrual syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009; 2: CD 001396.
38. Bitzer J, Paoletti AM. Added benefits and user satisfaction with a low-dose oral contraceptive containing drospirenone: results of three multicentre trials. *Clin Drug Invest* 2009; 29 (2): 73–78.
39. Аганезова Н. В., Линде В. А. Клинический опыт применения комбинированного монофазного орального контрацептива с дроспиреноном при синдроме предменструального напряжения. *Пробл Репрод* 2008; 1: 66–72.
40. Rapkin AJ. YAZ in the treatment of premenstrual dysphoric disorder. *J Reprod Med* 2008; 53 (suppl 9): 729–741.
41. Breech LL, Braverman PK. Safety, efficacy, actions, and patient acceptability of drospirenone/ethinyl estradiol contraceptive pills in the treatment of premenstrual dysphoric disorder. *Int J Womens Health*. 2009; 1: 85–95.
42. Геворкян М. А., Манухина Е. И., Смирнова С. О., Кузнецова Е. М. Профилактика формирования функциональных кист (клиническая лекция). *Эффективная фармакотерапия*, 2015.
43. Moreau C, Cleland K, Trussel J. Contraceptive discontinuation attributed to method dissatisfaction in the United States. *Contraception*. 2007; 76 (4): 267–272.

