

Индивидуальный выбор гормонального контрацептивного средства

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

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» Минздрава России, г. Москва

Individual choice of hormonal contraceptive

I. V. Kuznetsova

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

Резюме

Контрацепция является уникальным средством, помогающим не только избежать нежеланной беременности и ее прерывания, но и получить дополнительную пользу для здоровья. Однако распространенность применения противозачаточных средств в целом и самой ресурсной, с позиций дополнительных преимуществ, гормональной контрацепции далеко не соответствует реальным потребностям. В представленном обзоре обосновывается алгоритм индивидуального подбора гормонального препарата в зависимости от клинического портрета женщины с целью решения задачи надежного и безопасного предохранения от беременности с профилактическими и лечебными эффектами.

Ключевые слова: гормональная контрацепция, комбинированные оральные контрацептивы, лечебные эффекты гормональной контрацепции, хлормадинон, диеногест, дроспиренон, дезогестрел, гестоден.

Summary

Contraception is a unique tool that helps not only to avoid unwanted pregnancy and its termination, but also to get additional health benefits. However, the prevalence of the use of contraceptives as a whole and the resource itself, in terms of additional benefits, hormonal contraception, is far from the actual needs. The presented review substantiates the algorithm for the individual selection of a hormonal drug depending on the clinical portrait of a woman in order to solve the problem of reliable and safe protection from pregnancy with preventive and therapeutic effects.

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

Актуальной проблемой репродуктивного здоровья женщин России остается высокий уровень аборт, определяющий повышенные риски материнской смертности, а также невынашивания беременности, бесплодие, гинекологические и экстрагенитальные заболевания. Напротив, использование гормональной контрацепции способствует снижению числа аборт, сохранению репродуктивного здоровья и достижению таких социально значимых результатов, как редукция риска рака эндометрия, яичников, колоректального рака и снижение смертности от всех причин [1–3]. Но недостаточная информированность женщин и дефицит времени на консультирование у врачей все еще тормозят распространение гормональной контрацепции на территории нашей страны. Результаты международного проекта CHOICE [4] в России показали, что потребность в получении информации от врача-гинеколога у потенциальных пользователей контрацепции очень высока, следовательно, необходимость разработки простых алгоритмов индивидуализированного подбора гормональных противозачаточных средств по-прежнему существует.

Динамичное развитие фармацевтического рынка гормональной контрацепции и, особенно, комбинированных оральных контрацептивов (КОК) на протяжении последних 50 лет позволило не только значительно повысить эффективность и безопасность метода, но и расширить возможности персонального подбора препарата [3]. Сегодня контрацептивные средства назначаются с целью предохранения от беременности здоровым женщинам, женщинам с особыми потребностями и женщинам с нарушениями здоровья, у которых использование КОК преследует не только противозачаточную, но и лечебную цель [5].

Группа КОК представляет собой лекарственные средства, объединенные способностью подавлять овуляцию и тем самым контролировать фертильность. Главным компонентом КОК являются прогестины, производные норгестостерона, 17-гидроксипрогестерона или спиролактона. Принадлежность к той или иной группе определяет некоторые общие черты прогестинов, но даже внутри своего класса прогестины существенно отличаются по фармакологическим

характеристикам [6]. Существует также принцип деления прогестинов на поколения, но оно очень условно, не отражает преимуществ конкретных молекул и игнорирует некоторые из них [7]. В целом классификация прогестинов более интересна в теоретическом аспекте, а в клинической практике надо признать, что каждый прогестин уникален и обладает, помимо ингибирующего овуляцию, рядом дополнительных эффектов, которые определяют наряду с дозой эстрогенного компонента возможность персонального подбора КОК.

Выбор гормональной контрацепции у здоровых женщин

Из нескольких критериев деления пациентов по особым потребностям наиболее очевидным является возраст, определяющий прежде всего выбор дозы эстрогенного компонента. Низкодозированные (30 мкг этинилэстрадиола) и микродозированные (менее 30 мкг этинилэстрадиола) КОК обладают равным противозачаточным и терапевтическим эффектом, но имеют разную панель побочных реакций, которые, в свою очередь, также могут

различаться у подростков и молодежи (до 24 лет), женщин оптимального репродуктивного возраста (25–34 года) и зрелых женщин старше 35 лет. Защищенный от первичного метаболизма в печени этинилэстрадиол вне зависимости от способа введения активно влияет на синтез печеночных белков, повышая свертываемость крови и увеличивая активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). У здоровых женщин эти свойства не имеют клинического значения, но при наличии предрасположенности к тем или иным метаболическим нарушениям эстрогенный компонент может вызвать нежелательные эффекты [8].

Главным осложнением приема эстроген-содержащих препаратов, реализующим скрытую предрасположенность у клинически здоровых женщин, признаются тромбозы. Тромбофилическую склонность сложнее всего оценить у молодых людей, так как их личный анамнез еще не накопил достаточного количества событий, способных спровоцировать проявление заложенного в генотипе риска. Напротив, у женщин старшей возрастной группы тромбофилическая склонность очевидна, потому что возраст является независимым фактором риска тромботических событий [9]. Следовательно, из соображений безопасности доза этинилэстрадиола в контрацептивных препаратах у подростков и молодежи (до 24 лет), а также у женщин старше 35 лет должна быть снижена до минимальной. Кроме редукции риска тромботических осложнений, микродоза этинилэстрадиола позволяет уменьшить вероятность эстроген-зависимой прибавки веса, связанной с задержкой жидкости, и увеличения уровня триглицеридов, поступающих в жировые депо. Прибавка массы тела — один из главных страхов юных пациенток и дополнительный фактор риска тромбозов у взрослых женщин, что заслуживает внимания в процессе индивидуального подбора контрацептивного средства [10].

Снижение дозы этинилэстрадиола положительно влияет на профиль безопасности КОК, но при этом усиливаются прогестагенные влияния на эндометрий и ухудшается контроль менструального цикла, что чаще всего

выражается в появлении межменструальных кровяных выделений. Однако высокая чувствительность репродуктивных органов к половым гормонам и их синтетическим аналогам создает условия для хорошего контроля цикла при использовании микродозированных КОК у подростков и молодых женщин [11].

При выборе контрацептива для юных пользователей надо учитывать психологические и поведенческие особенности данного возрастного контингента, у которого нет ни опыта регулярного приема таблеток, ни достаточной ответственности за свое здоровье. Частота ошибок применения КОК у подростков и молодых женщин гораздо выше, чем у более взрослых пользователей, что влияет на контрацептивную эффективность метода и требует дополнительных мер по увеличению приверженности к нему. Данную проблему возможно преодолеть двумя путями: применением более надежного режима приема КОК и созданием дополнительной мотивации в регулярном приеме таблеток.

Путь создания более надежного режима был осуществлен с помощью укорочения до четырех дней интервала между двумя циклами активных таблеток (безгормонального интервала) и заполнения этого интервала таблетками плацебо [12]. Снижение вероятности ошибок при непрерывном приеме таблеток и пролонгация противозачаточного эффекта особенно важны для юных пациенток, более склонных к пропуску таблеток и несвоевременному началу приема новой упаковки по сравнению со взрослыми пользователями.

Укорочение безгормонального интервала с помощью таблеток, в состав которых входит прогестин с большим периодом полувыведения (дроспиренон), не только повышает контрацептивную эффективность [12], но и дает ряд преимуществ, определяя редукцию симптомов, нередко возникающих в безгормональный промежуток, таких как тазовая боль, головная боль, нагрубание молочных желез и вздутие живота. Положительные эффекты КОК с дроспиреноном (КОК-ДРСП) на кожу, склонную к жирности и угревой сыпи, обеспечивают дополнитель-

ную мотивацию подростков на регулярное использование препарата. ***В режиме «24 + 4» используются микродозированные КОК-ДРСП (Димиа®), которые можно рекомендовать сексуально активным подросткам по прошествии трех менструаций после менархе.***

С возрастом чувствительность эндометрия к половым гормонам стабилизируется и несколько снижается, поэтому микродоза этинилэстрадиола уже не столь успешно контролирует межменструальные кровяные выделения, обусловленные длительным прогестагенным воздействием [10]. В оптимальном репродуктивном возрасте на фоне более низкой, чем у юных женщин, чувствительности к гормонам, и большей, с другой стороны, толерантности к эстроген-зависимым побочным эффектам КОК, на первый план выходит необходимость контроля менструального цикла, определяющая предпочтение низкодозированных препаратов. Эффективность низкодозированных КОК сравнима, но профиль безопасности и переносимости может различаться. Самой серьезной проблемой, связанной с применением эстроген-содержащих препаратов, являются тромботические осложнения, поэтому поиск безопасного КОК фокусируется прежде всего на вероятном повышении риска тромбозов, свойственного той или иной комбинации.

По обобщенным данным, частота тромботических осложнений при использовании КОК невелика: острые состояния, вызванные артериальным и венозным тромбозами, возникают у 6,0–9,9 женщин на 10 тысяч женщин в год [13]. Частота этих эксцессов различается для венозной тромбоэмболии (ВТЭ) и артериального тромбоза. Инфаркт миокарда — крайне редкое событие у молодых лиц, и низкодозированные КОК повышают его риск исключительно у курящих женщин старше 35 лет [14, 15]. Инсульт тоже очень редок, его частота в популяции женщин фертильного возраста составляет единицу на 10 тысяч случаев в год. Двукратное увеличение риска инсульта у пользователей КОК относится только к его ишемической форме, риск геморрагического инсульта не растет [14–16]. Популяционный

риск ВТЭ аналогичен таковому для инсульта (1 на 10 тысяч), но при приеме КОК вероятность ВТЭ повышается в три раза — до 3 на 10 тысяч. Это число не идет ни в какое сравнение с риском ВТЭ во время беременности, когда он возрастает в 5–10 раз, и еще более — в течение шести недель после родов до увеличения в 16–84 раза [17]. Тем не менее ассоциация приема КОК и тромботического риска существует, и ее нельзя игнорировать.

Ведущую роль в развитии тромботических осложнений играет эстрогенный компонент [3]; характеристика прогестина в составе КОК также имеет значение, хотя окончательной ясности в этом вопросе нет [18–24]. На сегодня очевидно, что препараты, содержащие левоноргестрел (КОК-ЛНГ), демонстрируют наименьшее повышение риска по сравнению с другими комбинациями [15, 25, 26], аналогичные параметры свойственны КОК с хлормадином (КОК-ХМА) [27] и, вероятно, диеногестом (КОК-ДНГ). Относительное повышение риска присуще низкодозированным КОК, в состав которых входят дезогестрел, гестоден, дроспиренон и ципротерона ацетат [28, 29]. **Выполненные Европейским агентством лекарственных средств (European Medicines Agency, ЕМА) исследования подтвердили, что на фоне приема КОК-ХМА вероятность наступления ВТЭ равна 3,35 на 10 тысяч женщин в год. Это сравнимо с низкодозированными КОК-ЛНГ и ниже, чем при приеме низкодозированных КОК с дезогестрелом, гестоденом дроспиреноном и ципротерона ацетатом (5–7 на 10 тысяч женщин в год) [30].** Итак, тромбогенный эффект эстрогенов модулируется типом прогестина в составе КОК. Этот феномен исчезает при исключении из анализа случаев ВТЭ, связанных с эффектом первичного использования [31], но вряд ли можно признать методически верным данный подход к оценке риска, учитывая, что большинство случаев ВТЭ возникает в течение первых шести месяцев приема комбинированных противозачаточных препаратов.

Данные имеющихся на сегодняшний день исследований тромбогенных свойств КОК часто противоречивы, ме-

тодология их проведения не предусматривает решения задачи по сравнительной оценке клинических эффектов различных комбинаций, поэтому дискуссия о различиях риска ВТЭ при использовании КОК не окончена [15, 20, 22, 24]. Пока споры продолжаются, **с позиций безопасности в отношении тромботического риска следует предпочитать КОК, имеющие длительную историю применения и минимально скомпрометированные по риску ВТЭ. К таким препаратам относятся КОК-ЛНГ и КОК-ХМА (Белара®).**

Безопасность комбинаций КОК-ХМА и КОК-ЛНГ, однако, различается в отношении артериального тромбоза, который в меньшей степени связан с повышением внутрисосудистого свертывания крови и обусловлен преимущественно эндотелиальной дисфункцией и метаболическими нарушениями, приводящими к изменению сосудистой стенки. Разные прогестины в составе КОК отличаются по действию на биохимические показатели жирового обмена и могут предотвращать, не влиять или усугублять атеросклеротические изменения и эндотелиоз. Преимущества КОК-ХМА (Белара®) перед КОК-ЛНГ состоят в антиандрогенном эффекте [31] и лучшем профиле влияния на липиды крови [27] и эндотелий. В ходе шестимесячного исследования [33], в котором сравнивали параметры кардиоваскулярного риска у женщин, принимавших КОК-ХМА или КОК-ЛНГ, использование КОК-ХМА сопровождалось достоверным снижением диастолического давления как по отношению к исходному значению, так и по сравнению с приемом КОК-ЛНГ. У женщин, принимавших КОК-ЛНГ, увеличение толщины комплекса интима-медиа общей сонной артерии к окончанию исследования в 7,5 раза превышало аналогичный показатель у женщин, использовавших КОК-ХМА. **Таким образом, КОК-ХМА имеют перед КОК-ЛНГ преимущества в аспекте кардиоваскулярной безопасности. Помимо описанных эффектов, Белара® способствует улучшению состояния кожи и волос [32], снижению болевых ощущений при дисменорее, обладает другими позитивными качествами, характерными для всех КОК, и особым свойством**

не провоцировать депрессию, иногда развивающуюся в виде побочной реакции на прием этого класса препаратов [34]. Соотношение пользы и риска приема КОК-ХМА позволяет рассматривать данную комбинацию в качестве средства первой линии для длительного применения здоровыми женщинами возрастной группы от 25 до 34 лет.

Некурящие женщины, перешагнувшие 35-летний рубеж жизни, составляют старшую возрастную группу пользователей контрацепции. Способность к зачатию сохраняется вплоть до менопаузы, олигоменорея отнюдь не служит доказательством ановуляторных циклов, и частота наступления беременности в старшей фертильной группе остается достаточно высокой, чтобы задумываться о надежной контрацепции [35].

Возрастное увеличение риска тромботических осложнений не может служить основанием для отказа от назначения КОК, сохраняющих преимущества перед другими противозачаточными методами и в старшей возрастной группе, но с целью безопасности доза этинилэстрадиола должна быть снижена. При первичном назначении КОК женщине старше 35 лет целесообразно выбирать микродозированные препараты. Если пациентка уже принимает низкодозированный КОК, то переход на микродозированную комбинацию рекомендуется после 45 и строго — после 50 лет.

Присутствие эстрогенного компонента позволяет КОК купировать симптомы климактерического синдрома, снижать интенсивность костного ремоделирования и улучшать физический мышечный статус [36] в перименопаузе. Но не стоит забывать, что основным компонентом КОК является прогестин, а единственным показанием к применению — контрацепция, поэтому предлагать контрацепцию вместо менопаузальной гормональной терапии (МГТ) женщине, обратившейся с жалобами на приливы жара, нельзя. Актуален также вопрос о времени окончания приема КОК и способе перехода на МГТ при сохранении регулярных кровотечений отмены и отсутствия явных клинических признаков климактерического синдрома.

Единого алгоритма действий для таких случаев не существует. Некоторые авторы считают, что для уточнения статуса репродуктивной системы целесообразно оценивать уровни гонадотропинов в конце безгормонального интервала. Тактика повторной оценки уровня фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) с интервалом в 4–6 недель после отмены КОК ушла в прошлое, поскольку перерывы в приеме комбинированных гормональных препаратов чреваты не только возникновением нежеланной беременности, но и развитием тромбозов, вероятность которых и без того повышается с возрастом. Следует сказать, что и т.н. безопасное определение уровней гонадотропинов на фоне приема КОК в конце безгормонального интервала мало себя оправдывает. В периоде менопаузального перехода секреция ФСГ и лютеинизирующего гормона (ЛГ) вариабельна, мало предсказуема и отражает исключительно текущий статус, не позволяя отвергать возможность возобновления менструаций и даже овуляции в будущем. Северо-Американское общество по менопаузе (North American Menopause Society, NAMS) рекомендует продолжать прием КОК до 55 лет, если в этом есть необходимость, обосновывая свою позицию тем, что к 55 годам более 90% женщин достигают менопаузы. Если к этому моменту у пациентки есть потребность и желание использовать МГТ, переход с одного вида терапии на другой может быть осуществлен без дополнительного обследования и каких-либо перерывов между двумя методами гормонального лечения [37].

При выборе прогестинов в составе микродозированного КОК целесообразно ориентироваться на еще один важный для женщин старшей возрастной группы пользователей фактор: контроль менструального цикла и профилактику аномальных маточных кровотечений (АМК), частота которых особенно высока в периоде перименопаузы [38]. Это обосновывает преимущества прогестинов, производных нор-тестостерона, которые обладают выраженным прогестагенным эффектом [39]. **При первичном назначении КОК здоровой женщине старшего возраста хороший выбор представляет микродозированный КОК с гестоденом (КОК-ГСД) Линдинет®-20. Небольшая**

антиминералокортикоидная активность гестодена обуславливает хорошую переносимость КОК-ГСД, а сильная прогестагенная активность обеспечивает в то же время контроль менструального цикла и профилактику АМК. Следует отметить, что микродозированный КОК-ГСД имеет риск тромботических осложнений, сравнимый с таковым при использовании низкодозированных КОК-ЛНГ и КОК-ХМА [22], что также важно у женщин старшей возрастной группы.

Кроме возрастного аспекта, значимым фактором, определяющим выбор контрацептива у здоровой женщины, является ее репродуктивный статус, в контексте которого разрабатываются два направления противозачаточных стратегий: контрацепция после аборта и послеродовая контрацепция.

Прерывание беременности, искусственное или в результате самопроизвольного выкидыша, оказывает сильнейшее негативное влияние на здоровье и психику женщин. Применение контрацептивных средств после аборта оправдано в подавляющем большинстве случаев. У женщин, решившихся на искусственное прерывание, необходимо предотвратить наступление новой нежеланной беременности; пациенткам, потерявшим желанную беременность, часто необходима реабилитация перед планированием зачатия.

Гормональные контрацептивные средства могут назначаться непосредственно после инструментального или медикаментозного удаления плодного яйца [40] и полезны не только с позиций своевременного планирования беременности, но и для профилактики нарушений здоровья, риск которых несет в себе аборт [41]. **Наилучшим профилем по снижению отдаленных рисков аборта характеризуются препараты с диеногестом, обладающим антипролиферативным, выраженным противовоспалительным и антиангиогенным эффектами на эндометрий [42]. Представителем КОК с диеногестом (КОК-ДНГ) является Силует®, применение которого с целью послеабортной контрацепции существенно уменьшает вероятность инвазии эндометриальных клеток в миометрий с последующим исходом**

в аденомиоз. Противовоспалительные свойства диеногеста полезны в профилактике воспалительных заболеваний органов малого таза (ВЗОМТ), риск которых серьезно повышает инструментальный аборт. Благодаря хорошему прогестагенному эффекту КОК-ДНГ надежно контролирует кровотечение после медикаментозного аборт, и, обладая минимальным влиянием на метаболические параметры, хорошо переносится.

Понятие послеродовой контрацепции трактуется более широко, чем акушерское понимание послеродового периода и распространяется на промежуток времени от нескольких недель до двух лет в зависимости от наличия или отсутствия лактации. Восстановление менструального цикла возможно уже через 9 недель у не кормящих и 18 недель у кормящих женщин, причем у каждой второй женщины первая после родов менструация завершает овуляторный цикл. Поскольку большинство супружеских пар возобновляют половую жизнь в течение первого месяца, всего через 9 недель после родов возможно наступление новой беременности [43], что актуализирует применение противозачаточных средств.

Выбор метода послеродовой контрацепции в первую очередь ориентируется на безопасность для матери и ребенка. Риски послеродового периода для матери связаны с тромботическими осложнениями [11]. Тромботический потенциал прогрессивно нарастает на протяжении всей беременности, достигая максимума к моменту родов [44], что оправдано необходимостью остановки кровотечения и реализуется путем повышения концентраций факторов коагуляции и фибриногена, а также снижения концентрации протеина S и роста резистентности к активированному протеину C [44].

Применение безопасной в отношении тромбозов внутриматочной спирали возможно, но при ее использовании несколько повышается риск воспалительных осложнений, особенно при частой смене половых партнеров [45], а также возможно усиление кровяных выделений, что не слишком приемлемо при их физиологическом наличии в послеродовом периоде. К тому же для установления внутриматочной спирали

необходимы посещение врача и проведение обследования, занимающего, пусть и небольшое, но время, которое кормящей женщине не так легко найти. Среди гормональных средств высокой степенью тромботической безопасности обладает чисто прогестагенная контрацепция [46], приемлемая во время кормления еще и по той причине, что не нарушает количество и качество грудного молока, следовательно, безопасная для ребенка [47]. **Среди удобной для использования оральной прогестагенной контрацепции выделяются средства, содержащие дезогестрел (Лактинет-Рихтер®). В отличие от других прогестагенных контрацептивов для орального приема, дезогестрел подавляет овуляцию в 99 % циклов, что обеспечивает более высокую контрацептивную надежность и позволяет применять к нему те же правила приема, что и к КОК. Это существенно улучшает приверженность к методу и сокращает риск незапланированной беременности.**

Гормональная контрацепция у женщин с особыми медицинскими потребностями

Глобальное направление в развитии контрацепции нацелено на сохранение или восстановление здоровья у женщин с его нарушениями или высоким риском заболеваний, профилактика и терапия которых возможна с помощью противозачаточных средств [5, 48, 49]. Современные КОК отличаются большим спектром лечебных и профилактических свойств, среди которых одним из важнейших признается контроль менструального цикла и менструальной кровопотери у женщин с АМК, а также контроль избыточной пролиферации у пациенток с гиперплазией эндометрия, позволяющий снизить частоту рецидива заболевания и риск рака тела матки.

Все представители группы КОК признаются одним из терапевтических средств при АМК, не связанных с органическими причинами, у женщин до наступления менопаузы [50–53]. Клинические исследования, систематизированные в двух кохрановских обзорах, продемонстрировали, что применение этинилэстрадиол-содержащих КОК пациентками с АМК снижает кровопотерю на 35–69 % в зависимости

от дозы эстрогена и типа прогестина: препараты, содержащие 30 мкг этинилэстрадиола и прогестин с сильной активностью в отношении эндометрия, например, гестоден, предпочтительны [50]. КОК-ГСД выпускаются в микродозированных (Линдинет®-20) и низкодозированных (Линдинет®-30) формах, что позволяет широко использовать их во всех возрастных периодах фертильной жизни женщины.

В контроле тяжелых менструальных кровотечений КОК с этинилэстрадиолом уступают эстрадиол-содержащим КОК. Но у этого рода препаратов есть свои особенности, в том числе практически полное исчезновение менструальных кровотечений, что хорошо воспринимается взрослыми пользователями, но редко бывает приемлемым для юных и молодых женщин. Многофазный режим дозирования комбинации диеногеста и эстрадиола валерата требует тщательного соблюдения, поэтому труден в исполнении для девушек, еще не имеющих опыта постоянного приема препаратов. Наконец, контроль ритма кровотечений и межменструальных выделений лучше достигается при использовании низкодозированных монофазных препаратов с этинилэстрадиолом и сильным прогестином, таких как Линдинет®-30 [51]. В возрастных категориях до 24 лет и после 35 лет ввиду необходимости снижения дозы этинилэстрадиола обосновано применение микродозированных препаратов с тем же сильным прогестином — Линдинет®-20 [54].

АМК могут быть следствием структурной патологии матки или экстрагенитальных заболеваний, но это далеко не всегда является препятствием к назначению гормональных препаратов. Напротив, некоторые состояния, например, врожденные коагулопатии, считаются независимым показанием к применению КОК даже в отсутствие сексуальной активности, поскольку повышение свертываемости крови, индуцируемое эстрогенным компонентом, в данных ситуациях является положительным эффектом. Комбинированная контрацепция может назначаться без каких-либо ограничений нуждающимся в предохранении от беременности женщинам после удаления полипа эндометрия или миомэктомии.

Лечебный эффект применения КОК реализуется в профилактике рецидивов гиперплазии эндометрия без атипии [55], и КОК-ГСД здесь имеют преимущества ввиду выраженного антипролиферативного и тормозящего митотическую активность эффекта прогестина [56]. Исследование эффективности КОК у пациентов с аденомиозом показало, что прием КОК-ГСД (Линдинет®-30) в пролонгированном режиме «63 + 7» в течение шести месяцев приводит к снижению болевого симптома у 87 % больных, уменьшает менструальную кровопотерю у 83,3 % и обеспечивает контроль цикла у 54,2 % пациенток [57].

Сокращение интенсивности менструальных кровотечений при приеме КОК приводит к уменьшению потери и, следовательно, увеличению запасов железа в организме, что позволяет считать использование КОК одной из стратегий снижения риска железодефицитной анемии [58]. Еще одна профилактическая стратегия, связанная с КОК, состоит в доказанной редукции риска рака эндометрия [2], имеющей прямую зависимость от продолжительности применения препаратов и сохраняющейся более 20 лет после окончания использования контрацепции.

Наблюдательные исследования 2000–2012 годов, систематизированные в мета-анализе, продемонстрировали относительный риск (ОР) 0,57 (95-процентный доверительный интервал; ДИ: 0,43–0,77) и снижение абсолютного риска на 1,77 % у женщин, использовавших КОК, по сравнению с никогда не применявшими этот вид контрацепции [59]. Механизм онкопротекции связан с теми же процессами, что и профилактика рецидивов гиперплазии эндометрия у женщин репродуктивного возраста, и зависит от степени прогестагенной активности прогестинов. Линейка прогестагенной активности от более к менее сильной располагает прогестины в следующем порядке: производные нортестостерона, производные прогестерона, производные спиролактона. В результате конечное влияние КОК на вероятность развития рака отличается: прием препаратов, в состав которых входят производные нортестостерона, редуцирует риск рака эндометрия в два раза

больше, чем применение КОК, в состав которых входят прогестины, имеющие умеренную прогестагенную активность.

Подавляющие синтез провоспалительных простагландинов прогестины обладают свойствами, уменьшающими боль и выраженность воспалительных реакций, что позволяет позиционировать КОК в качестве средства предохранения от беременности с дополнительным лечебным и (или) профилактическим эффектом в отношении тазовой боли, эндометриоза и хронических ВЗОМТ, а также некоторых экстрагенитальных воспалительных заболеваний, например, ревматоидного артрита. **КОК-ДНГ (Силует®) имеют дополнительные преимущества при наличии болевого симптома ввиду особого свойства диеногеста снижать провоспалительный тканевой статус. Установленный эндометриоз у женщины с тазовой болью является поводом для пролонгированного или непрерывного применения КОК-ДНГ [60], но и в отсутствие эндометриоза болевые симптомы, регулярно возобновляющиеся в безгормональный интервал, побуждают к выбору пролонгированного режима [61].**

Существуют клинические ситуации, в которых, помимо прогестагенного эффекта, важны другие формы активности прогестина, в частности, речь идет о контроле пролиферации эндометрия у женщин с андроген-зависимыми дерматопатиями [62]. Ярким представителем комбинации риска гиперплазии эндометрия и гиперандрогенизма является синдром поликистозных яичников (СПКЯ). Выбирая КОК для больных СПКЯ, надо принимать во внимание еще и то обстоятельство, что заболевание ассоциировано с метаболическими нарушениями, определяющими повышенный риск венозного и артериального тромбоза. Следовательно, оптимальным выбором КОК, предусматривающим профилактику гиперплазии эндометрия и коррекцию андроген-зависимых симптомов [32] при достаточном уровне безопасности, можно считать КОК-ХМА (Белара®).

КОК-ХМА, как и другие КОК, содержащие антиандрогенные прогестины и подтвердившие свою эффективность в клинических исследованиях, могут использоваться в лечении андроген-за-

висимых дерматопатий любого происхождения [63]. Дерматовенерологи и косметологи рекомендуют применять КОК в сочетании с топической терапией или системными антибиотиками при папуло-пустулезных акне тяжелой степени или узловато-кистозных акне [64]. Легкая и умеренно выраженная угревая сыпь не является самостоятельным показанием для назначения КОК, но модифицирует индивидуальный выбор гормональных препаратов, рекомендуемых по другим поводам. **Нуждающимся в контрацепции женщинам с жалобами на жирность кожи и угревую сыпь можно предложить КОК, содержащие хлормадина ацетат (Белара®), или другие антиандрогенные прогестины, в том числе дроспиренон (Димиа®, Мидиана®).**

КОК-ДРСП имеют преимущества при назначении пациентам, нарушения здоровья у которых связаны с избыточной активностью РААС, что нередко наблюдается при увеличении веса или ожирении. Биологически активные вещества, продуцируемые адипоцитами висцерального жира, такие как ангиотензин, свободные жирные кислоты, лептин, включены в деятельность РААС. Для женщин с андроген-зависимыми дерматопатиями и склонностью к повышению артериального давления, задержке жидкости и другими симптомами гиперактивности РААС предпочтителен выбор КОК-ДРСП, содержащих прогестин с выраженным антиминералокортикоидным эффектом. По сравнению с другими комбинированными контрацептивами КОК-ДРСП отличаются оптимальным профилем контроля массы тела [6].

Антиминералокортикоидный эффект дроспиренона полезен также в лечении предменструального синдрома (ПМС) и предменструального дисфорического расстройства (ПМДР), происхождение которых связывают с избыточной активностью РААС и одновременно с нарушением обмена и соотношений нейростероидов в головном мозгу. Физическая симптоматика ПМС преимущественно обусловлена задержкой жидкости, генез ПМДР — серотонинергической дисфункцией и, вероятно, аномальными уровнями других нейротрансмиттеров. Овуляция с сопутствующим ей пиковым выбросом овариальных стероидов становится триггером симптомов [34],

поэтому применение средств, ингибирующих овуляцию, является одной из ведущих стратегий терапии ПМС и ПМДР.

Поскольку диагноз ПМДР выставляется психиатрами, первой линией фармакотерапии обычно становятся селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС), назначаемые в низкой дозе и интермиттирующем режиме [65]. Другие психотропные средства, например, анксиолитики, как и ингибиторы овуляции, рекомендуются в виде средств второй линии, если СИОЗС неприемлемы или недостаточно эффективны в редукции симптомов.

ПМДР возникает у женщин детородного возраста и является долговременным состоянием, поэтому переносимость терапии рассматривается как один из важнейших факторов ее приемлемости, а СИОЗС могут вызывать сексуальную дисфункцию, бессонницу, нервозность, усталость, головную боль и тошноту. К тому же СИОЗС увеличивают риск пороков развития плода, поэтому их применение должно сопровождаться надежной контрацепцией. В результате прием КОК становится необходимостью для сексуально активных женщин с ПМДР, а способность КОК-ДРСП купировать не только физические, но и психические симптомы заболевания [66] позволяет избежать назначения СИОЗС и выводит контрацепцию на первую линию терапии. Уникальность дроспиренона играет здесь немаловажную роль, поскольку он, с одной стороны, вмешивается в процессы обмена нейромедиаторов в головном мозгу, действуя подобно метаболитам прогестерона, и, с другой стороны, блокирует избыточную активность РААС на периферическом и центральном уровнях. **Клинические исследования подтвердили эффективность КОК-ДРСП в лечении ПМС и ПМДР [67], а контрацептивы, содержащие дроспиренон, в том числе Мидиана® и Димиа®, получили дополнительное показание к применению. Исходя из приемлемой для разных возрастных групп дозы, микродозированный КОК Димиа® больше подходит молодым женщинам и пациенткам старшей возрастной группы, а низкодозированный препарат Мидиана® представляется оптимальным выбором для женщин в возрасте от 25 до 35 лет.**

В периоды нестабильного функционирования репродуктивной системы часто возникают и рецидивируют ретенционные кисты яичника [68]. Назначение КОК является эффективным методом предотвращения развития овариальных кист и снижения, таким образом, чрезмерной хирургической активности. Начало приема КОК при наличии кисты не ускоряет ее исчезновения, но подавление гонадотропной функции гипофиза становится клинически оправданной профилактикой нарушений фолликулогенеза и овуляции, лежащих в основе развития функциональных кист яичника. Необходимость максимального воздействия на рост доминантного фолликула определяет сокращение безгормональных интервалов с использованием режима применения «24 + 4» (Димиа®) или пролонгированного режима для любого другого КОК. В периоде перименопаузы назначение КОК имеет преимущества перед использованием МГТ у пациенток с рецидивирующими кистами яичников даже при наличии приливов жара, поскольку циклическая МГТ, применяемая до окончания менструальной функции, сопровождается высоким риском рецидивов кист из-за отсутствия супрессии фолликулогенеза.

Свойство подавлять овуляцию и препятствовать, таким образом, ежемесячной активизации воспалительного каскада и микротравме эпителия яичников, становится мощным ресурсом по предотвращению овариального рака, в том числе у женщин с генетической предрасположенностью [65]. Трудности ранней диагностики рака яичника определяют его неблагоприятный прогноз, следовательно, профилактика заболевания приобретает особую значимость. Редукция риска развития рака яичника находится в прямой зависимости от длительности использования КОК и сохраняется до 20 лет после прекращения приема контрацептивов [14]. Мета-анализ 2013 года, объединивший наблюдательные исследования, опубликованные между 2000–2012 годами, выявил ОР рака яичников, равный 0,73 (95% ДИ: 0,66–0,81), у женщин, когда-либо принимавших КОК по сравнению с женщинами, никогда их не использовавшими [65]. Достоверное снижение риска было за-

фиксировано при использовании КОК не менее 12 месяцев. У пациенток, принимавших контрацептивы менее года, ОР составил 0,91 (95% ДИ: 0,78–1,07), 1–5 лет — 0,77 (95% ДИ: 0,66–0,89); 5–10 лет — 0,65 (95% ДИ: 0,55–0,77), более 10 лет — 0,43 (95% ДИ: 0,37–0,51); после прекращения приема контрацептивов ОР сохранялся на уровне 0,41 (95% ДИ: 0,34–0,50) до 10 лет, 0,65 (95% ДИ: 0,56–0,74) — 10–20 лет, 0,92 (95% ДИ: 0,76–1,12) — 20–30 лет, 0,79 (95% ДИ: 0,58–1,12) более 30 лет.

Онкопротективные свойства комбинированной гормональной контрацепции не ограничиваются профилактикой рака тела матки и яичников. Использование КОК снижает риск колоректального рака (ОР: 0,72) [60] и, не влияя на риски других злокачественных заболеваний [1], в целом уменьшает вероятность рака (ОР: 0,88) [3]. Профилактическая направленность применения КОК должна также учитывать доказанное снижение риска развития миомы матки, эндометриоза, доброкачественных опухолей яичников, доброкачественных заболеваний молочной железы, некоторых терапевтических заболеваний, в том числе железодефицитной анемии и ревматоидного артрита, и, конечно, осложнений нежеланного зачатия, включая внематочную беременность и аборт [5, 48, 49].

Заключение

Гормональная контрацепция давно вышла за рамки чисто противозачаточного метода и стала средством профилактики и лечения ряда заболеваний. Но предохранение от беременности остается основой назначения КОК. Разнообразие лекарственных препаратов группы комбинированных оральных контрацептивов позволяет делать персонализированный выбор для нужд женщины, желающей самостоятельно планировать деторождение, одновременно решая проблемы с ее здоровьем и улучшая качество жизни. Выбор КОК, как и сам метод гормональной контрацепции, нельзя навязывать. Применение того или иного противозачаточного метода и конкретного противозачаточного средства должно стать решением самой женщины. Врач, в свою очередь, обязан

предоставить пациентке максимально полную информацию для того, чтобы оптимальный выбор стал залогом приверженности к контрацептивному методу и получению максимальной пользы для здоровья женщины.

Список литературы

1. 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.
2. 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.
3. 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.
4. Прилепская В. Н., Тарасова М. А., Назарова Н. М., Летуновская А. Б. Международный проект "CHOICE": краткий обзор результатов исследования. *Гинекология*. 2010; 12 (4): 26–28.
5. Schindler AE. Non-contraceptive benefits of oral hormonal contraceptives. *Int J Endocrinol Metab*. 2013; 11 (1): 41–47.
6. 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.
7. Dhont M, Verhaeghe V. Hormonal anticonception anno 2013: a clinician's view. *FVV in ObGyn* 2013; 5 (2): 149–159.
8. 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.
9. Quist-Paulsen P, Næss IA, Cannegieter SC, Romundstad PR, Christiansen SC, Rosendaal FR, Hamnerstrøm J. Arterial cardiovascular risk factors and venous thrombosis: results from a population-based, prospective study (the HUNT 2). *Haematologica*. 2010; 95 (1): 119–125.
10. 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; 23 (1): 38–43.
11. 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.
12. 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.
13. Benefits of combined hormonal contraceptives (CHCs) continue to outweigh risks. Products information updated to help women make informed decision about their choice of contraception. European Medicines Agency. 2014: 4p.
14. 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.
15. Lidegaard Ø, Løkkegaard E, Jensen A, et al. Thrombotic stroke and myocardial infarction with hormonal contraception. *N Engl J Med*. 2012; 366 (24): 2257–2266.
16. 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 (4): 1050–1058.



ГЕДЕОН РИХТЕР

ЗабОТИМСЯ

*о женском
здоровье*

ЭСМИЯ®



24 + 4
ДИМИА®

Фелара®

Линдинет

Мидиана®

ЛАКТИНЕТ®-РИХТЕР

Силует®



Реклама

ООО «ГЕДЕОН РИХТЕР ФАРМА»

г. Москва, 119049, 4-й Добрынинский пер., д. 8.

Тел.: (495) 987-18-80. E-mail: GRFarma@g-richter.ru

Представительство ОАО «Гедоне Рихтер» (Венгрия):

г. Москва, 119049, 4-й Добрынинский пер., д. 8.

Тел.: +7 (495) 987-15-55. E-mail: centr@g-richter.ru www.g-richter.ru

17. Virkus RA, Løkkegaard EC, Bergholt T, Mogensen U, Langhoff-Roos J, Lidegaard Ø. Venous thromboembolism in pregnant and puerperal women in Denmark 1995–2005. A national cohort study. *Thromb Haemost.* 2011; 106 (2): 304–309.
18. Bitzer J, Amy JJ, Beerhuizen R, et al. Statement on combined hormonal contraceptives containing third- or fourth-generation progestogens or cyproterone acetate, and the associated risk of thromboembolism. *Eur J Contracept Reprod Health Care.* 2013; 18 (3): 143–147.
19. Lidegaard Ø, Løkkegaard E, Svendsen AL, Agger C. Hormonal contraception and risk of venous thromboembolism: national follow-up study. *BMJ.* 2009; 339: b2890.
20. Reid RL, Westhoff C, Mansour D, et al. Oral contraceptives and venous thromboembolism consensus opinion from an international workshop held in Berlin, Germany in December 2009. *J Fam Plann Reprod Health Care.* 2010; 36: 117–122.
21. Shapiro S, Dinger J. Risk of venous thromboembolism among users of oral contraceptives: A review of two recently published studies. *J Fam Plann Reprod Health Care.* 2010; 36: 33–38.
22. Stegeman BH, de Bastos M, Rosendaal FR, van Hylckama Vlieg A, Helmerhorst FM, Stijnen T, Dekkers OM. Different combined oral contraceptives and the risk of venous thrombosis: systematic review and network meta-analysis. *Br Med J.* 2013; 347: f5298.
23. Szarewski A, Mansour D, Shulman LP. 50 years of 'The Pill': Celebrating a golden anniversary. *J Fam Plann Reprod Health Care.* 2010; 36: 231–238.
24. Van Hylckama Vlieg A, Helmerhorst FM, Vandembroucke JP, et al. 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.
25. Арефьева М. Тромботический риск при использовании гормональных контрацептивов. Медицинские аспекты здоровья женщины. 2013; 5 (69): 66–70.
26. Ågren UM, Anttila M, Mäenpää-Liukko K, et al. Effects of a monophasic combined oral contraceptive containing norgestrel acetate and 17β-oestradiol compared with one containing levonorgestrel and ethinylestradiol on haemostasis, lipids and carbohydrate metabolism. *Eur J Contracept Reprod Health Care.* 2011; 16: 444–457.
27. Winkler UH, Röhm P, Höschen K. An openlabel, comparative study of the effects of a dose-reduced oral contraceptive containing 0.02 mg ethinylestradiol/2 mg chlormadinone acetate on hemostatic parameters and lipid and carbohydrate metabolism variables. *Contraception.* 2010; 81: 391–400.
28. Martinez F, Ramirez I, Perez-Campos E, et al. Venous and pulmonary thromboembolism and combined hormonal contraceptives. Systematic review and meta-analysis. *Eur J Contracept Reprod Health Care.* 2012; 17: 7–29.
29. Parkin L, Sharples K, Hernandez RK, Jick SS. Risk of venous thromboembolism in users of oral contraceptives containing drospirenone or levonorgestrel: nested case-control study based on UK General Practice Research Database. *BMJ* 2011; 342: d2139.
30. EMA/607314/2013. PRAC confirms that benefits of all combined hormonal contraceptives (CHCs) continue to outweigh risks. 11. October 2013. <http://www.ema.europa.eu>.
31. Sehovic N, Smith KP. Risk of venous thromboembolism with drospirenone in combined oral contraceptive products. *Ann Pharmacother* 2010; 44: 898–903.
32. Kerscher M, Reuther T, Krueger N, Buntrock H. Effects of an oral contraceptive containing chlormadinone acetate and ethinylestradiol on hair and skin quality in women wishing to use hormonal contraception. *J Eur Acad Dermatol Venerol.* 2013; 27 (5): 601–608.
33. Franceschini SA, Vieira CS, Martins WP, et al. Effects of combined oral contraceptives containing levonorgestrel or chlormadinone on the endothelium. *Contraception* 2013; 87: 766–72.
34. Bäckström T, Haage 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.
35. Rothman KJ, Wise LA, Sørensen HT, Riis AH, Mikelsen 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.
36. 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.
37. Allen RH, Cwiak CA. Contraception for midlife women. *Menopause* 2016; 23 (1): 183–191.
38. 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. *Clinin Econom Outcom Res.* 2014; 6: 423–429.
39. Reid RL, Fortier MP, Smith L, et al. Safety and bleeding profile of continuous levonorgestrel 90 mcg/ethinyl estradiol 20 mcg based on 2 years of clinical trial data in Canada. *Contraception.* 2010; 82: 497–502.
40. Che Y, Liu X, Zhang B, Cheng L. Oral contraception following abortion: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2016; 95 (27): e3825.
41. Унанян А.А., Аракелов С.Э., Полонская А.С., и др. Постабортная реабилитация: теоретические и практические аспекты. Медицинский совет. 2014; 9: 26–29.
42. Mueck AO. Dienogest: an oral progestogen for the treatment of endometriosis. *Expert Rev Obstet Gynecol.* 2011; 6 (1): 5–15.
43. Прилепская ВН, Тагиева АВ, Межевитинова ЕА. Внутриматочная контрацепция. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010; 176с.
44. James AH. Pregnancy-associated thrombosis. *Hematology.* 2009; 1: 277–285.
45. Workowski KA, Berman S. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2010. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). *MMWR Recomm Rep.* 2010 (RR-12); 59: 1–110.
46. Mantha S, Karp R, Raghavan V, Terin N, Bauer KA, Zwickler JL. Assessing the risk of venous thromboembolic events in women taking progestin-only contraception: a meta-analysis. *BMJ* 2012; 14: e4944.
47. Hall KS, Trussell J, Schwarz EB. Progestin-only contraceptive pill use among women in the United States. *Contraception.* 2012; 86 (6): 653–658.
48. Practice Bulletin. Noncontraceptive Uses of Hormonal Contraceptives. *Obstet Gynecol.* 2010; 15 (1): 206–218.
49. Sitruk-Ware R, Nath A, Mishell DR. Contraception technology: past, present and future. *Contraception.* 2013; 87 (3): 319–330.
50. ACOG Practice Bulletin No. 136: Management of Abnormal Uterine Bleeding Associated With Ovulatory Dysfunction. *Obstet Gynecol.* 2013; 122: 176–185.
51. ACOG. Management of acute abnormal uterine bleeding in non-pregnant women. Committee Opinion № 557. *Obstet Gynecol.* 2013; 121: 891–896.
52. Munro MG, et al, for the FIGO Working Group on Menstrual Disorders. FIGO classification system (PALM-COEIN) for causes of abnormal uterine bleeding in nongravid women of reproductive age. *Intern J Gynecol Obstet.* 2011; 113: 3–13.
53. SOGC. Abnormal Uterine Bleeding in Pre-Menopausal Women. 2013; 35 (5): 1–28.
54. Хурасева А.Б. Обоснование лечебно-профилактических мероприятий, направленных на профилактику рецидивов маточных кровотечений пубертатного периода. *Педиатр.* 2011; 11 (4): 43–50.
55. Chandra V, Kim JJ, Benbrook DM, Dwivedi A, Rai R. Therapeutic options for management of endometrial hyperplasia. *J Gynecol Oncol.* 2016; 27 (1): e8.
56. Унанян А.А., Сидорова И.С., Бабуринов Д.В., Коссович Ю.М. Гиперпластические процессы эндометрия: вопросы патогенетической терапии. *Гинекология.* 2013; 15 (5): 32–35.
57. Карахалис А.Ю., Федорович О.К., Басина И.Б., Червоная И.Ю. Влияние патогенетически обоснованной терапии аденомиоза на его течение. Эффективная фармакотерапия. 2009; 5: 18–24.
58. 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.
59. 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.
60. 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.
61. Тихомиров А.А., Леденкова А.А. Актуальность применения комбинированных оральных контрацептивов в пролонгированном режиме. *Акушерство, гинекология и репродукция.* 2012; 6 (3): 18–22.
62. Goodman NF, Cobin RH, Futterweit W, Glueck JS, Legro RS, Carmina E. American Association of Clinical Endocrinologists, American College of Endocrinology, and Androgen Excess and PCOS Society Disease State Clinical Review: Guide to the Best Practices in the Evaluation and Treatment of Polycystic Ovary Syndrome — part 1. *Endocr Pract.* 2015; 21 (11): 1291–1300.
63. Arowojolu AO, Gallo MF, Lopez LM, Grimes DA. Combined oral contraceptive pills for treatment of acne. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012; 7: CD004425.
64. Рагимова З.Э., Каиль-Горячкина М.В. Междисциплинарные аспекты андроген-зависимой дерматологии (обзор литературы). *Consilium Medicum. Дерматология (прил.)* 2016; 3: 56–62.
65. 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.
66. Brown J, O'Brien PMS, Marjoribanks J, Wyatt K. Selective serotonin reuptake inhibitors for premenstrual syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009; 2: CD001396.
67. 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.
68. 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.
69. Геворкян М.А., Манухина Е.И., Смирнова С.О., Кузнецова Е.М. Профилактика формирования функциональных кист (клиническая лекция). Эффективная фармакотерапия. 2015; 5: 32–37.

Для цитирования. Кузнецова И.В. Индивидуальный выбор гормонального контрацептивного средства // Медицинский алфавит. Серия «Современная гинекология». — 2019. — Т. 1. — 1 (376). — С. 6–14.

