



Протективный потенциал многофазного комбинированного орального контрацептива, содержащего эстрадиола валерат и диеногест, у женщин позднего репродуктивного возраста

Г. Б. Дикке, М. Б. Хамошина, М. Г. Лебедева

Российский университет дружбы народов, г. Москва

Цель обзора: обобщить данные о протективных эффектах многофазного комбинированного орального контрацептива (КОК), содержащего эстрадиола валерат (E_2V) и диеногест (ДНГ), у женщин позднего репродуктивного возраста.

Основные положения. Проведен анализ материалов Федеральной службы государственной статистики РФ, публикаций баз Кокрейна, рекомендаций международных и отечественных профессиональных сообществ и клинических исследований, опубликованных в открытом доступе. Показано, что репродуктивное поведение женщин старше 40 лет характеризуется низкими показателями рождаемости и недостаточными темпами снижения числа аборт по сравнению с другими возрастными группами. Применение КОК, содержащего E_2V и ДНГ, в режиме 26/2, не только является способом профилактики нежеланной беременности, но и оказывает неконтрацептивное (лечебное) действие при нарушении менструального цикла, наличии вегето-сосудистых проявлений, способствует профилактике воспалительных заболеваний органов малого таза и рака различных локализаций.

Заключение. Использование КОК, содержащего E_2V и ДНГ, с динамическим режимом приема имеет высокий протективный потенциал у женщин 40 лет и старше и служит надежной защитой от нежеланной беременности.

Ключевые слова: поздний репродуктивный возраст, комбинированные оральные контрацептивы, эстрадиола валерат, диеногест.



Protective Properties of a Multiphasic Combined Oral Contraceptive Containing Estradiol Valerate and Dienogest in Women of Late Reproductive Age

G. B. Dikke, M. B. Khamoshina, M. G. Lebedeva

Peoples' Friendship University of Russia, Moscow

Objective of the Review: To summarize information about the protective effects of multiphasic combined oral contraceptives (COC) in women of late reproductive age.

Key Points: The following materials were analyzed: data provided by the Russian Federal State Statistics Service, publications from the Cochrane databases, guidelines developed by international and national professional associations, and clinical trial materials available in the public domain.

The reproductive behavior of women over the age of 40 is associated with low birth rates and a slower reduction in abortion rates compared to other age groups. A COC containing estradiol valerate and dienogest and administered in a 26/2 dosing regimen not only provides protection against unwanted pregnancy, but also produces a non-contraceptive (therapeutic) effect in women with menstrual disorders or autonomic and vascular dysfunction, and helps to prevent pelvic inflammatory disease and cancers of various sites.

Conclusion: Multiphasic COCs based on bioidentical estrogen are highly promising protective agents for women aged 40 and older and provide reliable protection against unwanted pregnancy.

Keywords: late reproductive age, combined oral contraceptives.

Общая численность населения России на 1 января 2015 г. составляла 146,3 млн человек. Доля женщин в структуре населения не превышает 54,4% (в 2012 г. — 53,8%). При этом удельный вес россиянок фертильного возраста (15–49 лет) — 24,4% (2012 г. — 27,2%), что составляет 44,8% всех женщин (2012 г. — 50,6%) [1]. Доля женщин 40–49 лет) достигает 28,2% от общего числа женщин фертильного возраста (ЖФВ).

Количество прерванных нежеланных беременностей в 2015 г. — 446 716 (2012 г. — 644 882), т. е. 12,5 (2012 г. — 17,8) на 1000 ЖФВ, или 59,8% (2012 г. — 68,9%) от общего числа аборт.

Распространенность аборт за последние 8 лет (с 2008 г. по 2015 г.) среди женщин 40–44 лет снизилась на 21% (среднегодовой темп снижения — 3%), тогда как среди

25–29-летних — на 37,7% (в среднем за год на 5,4%), а среди 15–19-летних — на 62% (в среднем на 8,9% в год) [2].

В позднем репродуктивном возрасте, когда репродуктивные планы у большинства женщин уже реализованы, показатель рождаемости резко падает по сравнению с предыдущими возрастными группами и составляет 8,3‰ среди 40–44-летних и 0,4‰ среди 45–49-летних (что суммарно ниже в 13 раз по сравнению с 25–29-летними — 112,6‰). При этом их «вклад» в статистику аборт составляет 10,9 и 1,0 на 1000 ЖФВ соответственно, что в 4 раза ниже, чем у женщин возраста наибольшей репродуктивной активности (25–29 лет — 39,0 на 1000 ЖФВ) [1].

В 44–49 лет беременность, как правило, бывает незапланированной и нежеланной, о чем говорит существенное

Дикке Галина Борисовна — д. м. н., профессор кафедры акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины факультета повышения квалификации медицинских работников Медицинского института ФGAOY BO PUDH. 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6. E-mail: galadikke@yandex.ru

Лебедева Марина Георгиевна — к. м. н., доцент кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии медицинского факультета Медицинского института ФGAOY BO PUDH. 117193, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6. E-mail: mbax999@mail.ru

Хамошина Марина Борисовна — профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии медицинского факультета Медицинского института ФGAOY BO PUDH, д. м. н., профессор. 117193, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6. E-mail: khamoshina@mail.ru

превышение числа абортс над числом рождений при очень низких обоих показателях — 1,0 на 1000 ЖФВ и 0,4‰ соответственно. При этом в динамике количество абортс уменьшилось лишь в 1,2 раза за 2008–2015 гг.

Как видно из приведенных данных, женщинам 40 лет и старше требуется эффективная контрацепция, чтобы избежать нежеланной беременности.

Цель обзора: обобщить данные о протективных эффектах многофазного КОК, содержащего эстрадиола валерат (E₂V) и диеногест (ДНГ), у женщин позднего репродуктивного возраста.

Проведен анализ материалов Федеральной службы государственной статистики РФ, баз Кокрейна, рекомендаций международных и отечественных профессиональных сообществ и клинических исследований, опубликованных в открытом доступе.

Методы контрацепции, используемые женщинами 40 лет и старше. Данные по использованию средств контрацепции, полученные в ходе социологического исследования в 2012 г. в семи федеральных округах РФ (кроме Северо-Кавказского) среди жительниц 34 населенных пунктов страны [3], свидетельствуют о том, что 24% женщин 40–45 лет не пользуются никакими средствами контрацепции (среди 18–29-летних таких только 12%). Мужские презервативы применяют 32% женщин данного возраста, прерванный половой акт — 15%. Среди пользовательниц современных средств доля использующих КОК составляет 24% против 32% среди 18–29-летних.

В возрасте 40 лет и старше предпочитают внутриматочные средства с медью (Cu-ВМС) (16% против 7% среди женщин до 30 лет) и левоноргестрел-содержащие ВМС (ЛНГ-ВМС) (8% против 4% соответственно) [3]. Естественными и традиционными методами женщины 40 лет и старше также пользуются чаще по сравнению с более молодыми (моложе 39 лет) — 13% против 7% соответственно [3]. Таким образом, в старшей группе ЖФВ риск наступления нежеланной беременности и ее прерывания остается достаточно высоким, темпы снижения количества абортс существенно ниже, чем в других возрастах, а структуру используемых методов контрацепции нельзя назвать удовлетворительной.

Медико-социальные особенности женщин позднего репродуктивного возраста: реализованные репродуктивные планы, соматическая и гинекологическая отягощенность, метаболические изменения и избыточная масса тела, появление вегетативно-сосудистых и психоэмоциональных симптомов. Одновременно эти женщины имеют более низкий риск заражения ИППП и ВИЧ и меньшие показатели кон-

трацептивных неудач по сравнению с молодыми женщинами из-за более низкой плодотворности (физиологического снижения фертильности), лучшего соблюдения режима применения контрацептивов, снижения частоты половых контактов, наличия не более одного полового партнера [4, 5].

Преимущества использования современных методов контрацепции перевешивают риски для большинства женщин старших возрастных групп [6].

ВОЗ, Совет по народонаселению ООН и Международная федерация гинекологов и акушеров классифицируют пролонгированные обратимые методы (Cu-ВМС, ЛНГ-ВМС, имплантаты) и стерилизацию как методы первого выбора в связи с высокими показателями эффективности [7, 8]. Они связаны с частотой «неудач» (т. е. наступлением беременности) менее 1% при практическом использовании (когда возможны ошибки в соблюдении режима) в течение первого года независимо от возраста. Однако, поскольку частота «неудач» ниже среди женщин позднего репродуктивного возраста, а медицинские риски нежелательной беременности выше по сравнению с женщинами младшего возраста, то методы короткого действия, такие как оральная контрацепция, являются приемлемыми, более того — предпочтительными благодаря неконтрацептивным эффектам у этой возрастной категории [5].

Преимущества, связанные с неконтрацептивными эффектами средств, которые могут использовать женщины позднего репродуктивного возраста, приведены в *таблице*.

Примерно за 4–6 лет до наступления последней менструации у женщин изменяется функциональная активность яичников (снижение уровня прогестерона), что может повлиять на характер менструальных кровотечений (чрезмерные и/или нерегулярные менструации). КОК восстанавливают регулярность менструального цикла [11], сокращают объем менструальной кровопотери на 43–80% [11–13], увеличивают концентрацию гемоглобина [12, 13] и предотвращают развитие гиперплазии и рака эндометрия [14].

Рандомизированные исследования с участием женщин с обильным менструальным кровотечением показали высокую эффективность КОК с динамическим режимом дозирования, содержащего E₂V/ДНГ [15, 16]. Так, при сопоставлении продолжительности и объема менструальноподобного кровотечения у 804 женщин, принимавших E₂V/ДНГ, с получавшими классический КОК, содержащий 30 мкг этинилэстрадиола и левоноргестрел (ЕЕ/ЛНГ), в течение 7 циклов, было показано, что регулярные кровотечения «отмены» для каждого цикла лечения имели место у 77,7–83,2% в группе E₂V/ДНГ и у 89,5–93,8% в группе ЕЕ/ЛНГ (p < 0,01). В соответствии

Таблица

Неконтрацептивные эффекты средств контрацепции у женщин 40 лет и старше [9, 10]

Средства контрацепции	Неконтрацептивные эффекты
Внутриматочное средство с медью	Снижение риска рака эндометрия
Внутриматочная рилизинг-система с левоноргестрелом	Снижение объема менструальной кровопотери, риска рака эндометрия
Депо медроксипрогестерона ацетата	Снижение объема менструальной кровопотери, вазомоторных симптомов, риска рака эндометрия и яичников
Эстроген-содержащие оральные контрацептивы	Снижение объема менструальной кровопотери, вазомоторных симптомов, потери минеральной плотности костной ткани, риска воспалительных заболеваний органов малого таза, рака эндометрия и яичников и колоректального рака
Женская стерилизация	Снижение риска рака яичников
Презерватив	Профилактика инфекций, передаваемых половым путем, воспалительных заболеваний органов малого таза и их осложнений

с этим результатом об аменорее сообщило больше женщин из группы E₂V/ДНГ, чем из группы EE/ЛНГ (p < 0,01). Количество участниц, имевших хотя бы один менструальный цикл, в котором отсутствовала менструальноподобная реакция, на 7 циклов лечения — 56,9% в группе E₂V/ДНГ и 37,8% в группе EE/ЛНГ. Что касается интенсивности кровотечения «отмены», E₂V/ДНГ сократили как его продолжительность (4,1–4,7 дня против 5,0–5,2 дня), так и интенсивность. Доли женщин с межменструальными кровотечениями были сопоставимы в группах исследования (14% для E₂V/ДНГ и 12% для EE/ЛНГ), в основном они характерны для первого месяца лечения. В обеих группах наблюдалось по 75% таких случаев, которые были определены как мажущие кровянистые выделения или скудное кровотечение. Количество дней с ними оказалось меньше в группе E₂V/ДНГ, как в первые 3 месяца, так и в последующем [17].

Использование КОК в целях коррекции менструального цикла и объема кровопотери поддерживается в зарубежных и отечественных руководствах по клинической практике [18–20]. Отечественные клинические рекомендации [20] содержат информацию о необходимости использования у женщин позднего репродуктивного возраста только КОК с эстрогенами, биоидентичными эндогенным. Юридическим основанием для применения КОК в целях коррекции менструальных нарушений является инструкция по медицинскому применению препарата. Такое показание в инструкции, как лечение обильных и/или длительных менструальных кровотечений без органической патологии, имеется пока только у одного препарата — у КОК, содержащего E₂V/ДНГ, с динамическим режимом дозирования и укороченным безгормональным интервалом (26/2) [21].

Дополнительный «бонус» к терапии нарушений менструального цикла при использовании КОК — эффективное купирование вазомоторных симптомов [22]. Хотя количество данных ограничено, исследование A. Linton и соавт. показало, что у 90% женщин состояние улучшается по сравнению с 40% на фоне плацебо [23]. Причем у женщин, которые принимают КОК в режиме 21/7, симптомы могут возобновляться в дни, свободные от приема гормональных таблеток, в отличие от режима 26/2 либо пролонгированных (непрерывного или гибкого) режимов [22].

В 1980 г. опубликована обзорная работа по 10 исследованиям, на основании которых сделан вывод, что КОК оказывают профилактическое действие в отношении ВЗОМТ [24]. Выяснилось, что КОК более эффективны для предотвращения ВЗОМТ по сравнению с отсутствием контрацепции (ОР = 0,17) и с барьерными методами (ОР = 0,24) [24]. В дальнейшем многоцентровое исследование, выполненное P. Wølner-Hanssen и соавт., продемонстрировало, что прием КОК снижает риск ВЗОМТ даже при наличии хламидийной инфекции (ОР = 0,22) [25]. Другие авторы

также отмечают снижение риска ВЗОМТ на 50–76% на фоне приема КОК [26].

Систематический обзор показал возможное преимущество КОК в предотвращении снижения минеральной плотности костной ткани [27]. Использование КОК у женщин в пременопаузе уменьшает деминерализацию костей и может увеличить минеральную плотность костной ткани даже при дозе 20 мкг EE. Было показано снижение риска переломов у женщин в постменопаузе, которые ранее использовали КОК, по сравнению с не принимавшими их [26].

Женщины, применявшие КОК, имеют более низкий риск развития рака эндометрия, чем те, кто не пользовался ими [14, 28]. Метаанализ свидетельствует, что чем дольше женщина принимает КОК, тем ниже риск рака эндометрия: на 56% после 4 лет использования, на 67% — после 8 лет и на 72% — после 12 лет [28]. Защитный эффект продолжается до 15–20 лет после прекращения приема таблеток [29].

Метаанализ 45 исследований продемонстрировал снижение ОР рака яичников среди пользовательниц КОК, который составил 0,73 (95%-ный ДИ: 0,70–0,76) [30]. ОР уменьшался на 20% в течение каждые 5 лет применения, и защитный эффект еще присутствовал через 30 лет после прекращения приема КОК [30]. Другие исследования подтвердили снижение риска от 40% до 50% [31].

Кроме того, данные метаанализа свидетельствуют об уменьшении на 18% риска развития колоректального рака среди женщин, которые когда-либо использовали КОК, по сравнению с теми, кто их не принимал (ОР = 0,81; 95%-ный ДИ: 0,72–0,92) [32].

Эстроген-содержащие средства следует применять с осторожностью женщинам 40 лет и старше при наличии факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний [26]. Тем не менее, поскольку риск венозных и артериальных тромбозов у пользовательниц КОК ниже, чем во время беременности, такие препараты не имеют верхнего возрастного предела для использования [33].

Стремление минимизировать побочные эффекты КОК, в том числе риск венозной тромбоземболии, и сохранить адекватный контроль цикла способствовало созданию новых препаратов на основе натуральных гормонов.

Ярко выраженное действие ДНГ на эндометрий сделало его подходящим прогестином для использования в контрацептивных таблетках, содержащих E₂V. Комбинация ДНГ с E₂V используется в препарате Клайра® в режиме динамического дозирования с уменьшением (step down) эстрогенного компонента и увеличением (step up) прогестинного (рис.) [21, 34].

Схема предусматривает постепенное уменьшение эстрогенного компонента при повышении дозы прогестина с последующим коротким интервалом без гормонов (2 дня). Основное обоснование такого режима — начальное

Рис. Динамический режим дозирования комбинированного орального контрацептива, содержащего эстрадиола валерат и диеногест [34]

День цикла																															
1	2	3								8																		25		27	28
эстрадиола валерат 3 мг	эстрадиола валерат 2 мг																								эстрадиола валерат 1 мг		Плацебо				
	диеногест 2 мг										диеногест 3 мг																				

преобладание эстрогенов в первой половине цикла, предназначенное для подготовки эндометрия к прогестинной активности. Биологический эффект E_2V в дозе 2 мг/сут соответствует эффекту 20 мкг ЕЕ на уровне как гипоталамо-гипофизарной оси, так и эндометрия. Затем возрастающие дозы ДНГ обеспечивают стабильность стромы эндометрия и отсутствие гиперпластических или атипических изменений, показанное при биопсии эндометрия у женщин, принимавших $E_2V/ДНГ$; напротив, у 80% результатом было получение атрофированного эндометрия [34]. Этот эффект лежит в основе лечения эндометриоза (2 мг ДНГ) [35]. При приеме даже высокой дозы ДНГ 20 мг/сут (она использовалась только в научных исследованиях и для клинического применения не зарегистрирована) в течение 24 недель не отмечено клинически значимого воздействия на липидный метаболизм, печеночные энзимы, гемостатические параметры и гормоны щитовидной железы, что является надежным свидетельством безопасности ДНГ [36].

Клиническую эффективность $E_2V/ДНГ$ продемонстрировал метаанализ 56 статей, в котором был установлен индекс Перля от 0,73 до 1,27 (без коррекции) и от 0,34 до 0,72 (с коррекцией на «неудачу» метода, то есть отсутствие эффекта от приема КОК с указанным составом) [37].

ЛИТЕРАТУРА

1. Федеральная служба государственной статистики. База данных: Демография. Численность и состав населения. 2017. <http://www.gks.ru/>. [Federal'naya sluzhba gos. statistiki. Baza dannykh: Demografiya. Chislennost' i sostav naseleniya. 2017. <http://www.gks.ru/>. (in Russian)]
2. Основные показатели здоровья матери и ребенка, деятельность службы охраны детства и родовспоможения в Российской Федерации. Сборник статистических материалов. М.; 2016. 167 с. [Osnovnyye pokazateli zdorov'ya materi i rebenka, deyatel'nost' sluzhby okhrany detstva i rodovspomozheniya v Rossiyskoy Federatsii. Sbornik statisticheskikh materialov. M.; 2016. 167 s. (in Russian)]
3. Дикке Г. Б., Ерофеева Л. В. Современные особенности национальной контрацепции: информированность, применение и эффективность. *Вопр. гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2014; 13(5): 63–71. [Dikke G. B., Yerofeyeva L. V. Sovremennyye osobennosti natsional'noy kontratseptsii: informirovannost', primeneniye i effektivnost'. *Vopr. ginekologii, akusherstva i perinatologii*. 2014; 1(5): 63–71. (in Russian)].
4. IsHak W. W., ed. *Textbook of clinical sexual medicine*. Cham, Switzerland: Springer; 2017. 636 p.
5. Trussell J., Guthrie K. Choosing a contraceptive: efficacy, safety, and personal considerations. In: Hatcher R. A., Trussell J., Nelson A. L., Cates W. Jr., Kowal D., Policar M. S., eds. *Contraceptive technology*. 20th ed. Valley Stream (NY): Ardent Media Inc.; 2011: 45–74.
6. *Medical eligibility criteria for contraceptive use*. 5th ed. Switzerland: WHO; 2015. 169 p.
7. Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health/Center for Communication Programs and World Health Organization. *Family planning: a global handbook for providers*. Geneva (Switzerland): WHO; 2011. 388 p.
8. *Bellagio consensus: recommendations for action to increase access to highly effective, long-acting, reversible contraception*. The United Nations Population Council and the International Federation of Obstetricians and Gynecologists (FIGO). Bellagio (Italy). July, 2012. The Population Council, Inc.; 2012. 4 p.
9. Allen R. H., Cwiak C. A., Kaunitz A. M. Contraception in women over 40 years of age. *CMAJ*. 2013; 185(7): 565–73.
10. CDC. *Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines. Pelvic Inflammatory Disease: Guidelines for Prevention and Management*. 2015. <https://www.cdc.gov/>.
11. Marjoribanks J., Lethaby A., Farquhar C. Surgery versus medical therapy for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2016; 1: CD003855.
12. Brynhildsen J. Combined hormonal contraceptives: prescribing patterns, compliance, and benefits versus risks. *Ther. Adv. Drug. Saf.* 2014; 5(5): 201–13.
13. Prior J. C. Progesterone for symptomatic perimenopause treatment — progesterone politics, physiology and potential for perimenopause. *Facts Views Vis. Obgyn*. 2011; 3(2): 109–20.
14. Brynhildsen J. Combined hormonal contraceptives: prescribing patterns, compliance, and benefits versus risks. *Ther. Adv. Drug Saf.* 2014; 5(5): 201–13.
15. Jensen J. T., Parke S., Mellinger U., Machlitt A., Fraser I. S. Effective treatment of heavy menstrual bleeding with estradiol valerate and dienogest: a randomized controlled trial. *Obstet. Gynecol.* 2011; 117(4): 777–87.
16. Abu Hashim H., Alsherbini W., Bazeed M. Contraceptive vaginal ring treatment of heavy menstrual bleeding: a randomized controlled trial with norethisterone. *Contraception*. 2012; 85(3): 246–52.
17. Saxena R. An Evidence-based clinical textbook in obstetrics & gynecology for MRCOG-2. Jaupree brothers medical publishers Ltd.; 2017. 869 p. 18. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health Heavy menstrual bleeding [NICE clinical guideline 44]. London (UK): National Institute for Health and Clinical Excellence; 2016. <https://www.nice.org.uk/>.
19. Carey M. S., Allen R. H. Non-contraceptive uses and benefits of combined oral contraception. *TOC*. 2012; 14(4): 223–8.
20. Менопаузальная гормонотерапия и сохранение здоровья женщин в зрелом возрасте. Клинические рекомендации (протокол лечения). М.; 2015. 49 с. [Menopauzal'naya gormonoterapiya i sokhraneniye zdorov'ya zhenshchin v zrelom vozraste. Klinicheskiye rekomendatsii (protokol lecheniya). M.; 2015. 49 s. (in Russian)]
21. Инструкция по медицинскому применению препарата Клайра. Энциклопедия РЛС. 2016. <https://www.rlsnet.ru/>. [Instruktsiya po meditsinskomu primeniyu preparata Klayra. Encyclopedia RLS. 2016. <https://www.rlsnet.ru/>. (in Russian)]
22. Graziottin A. "The shorter, the better": a review of the evidence for a shorter contraception hormone-free interval. *Eur. J. Contracept. Reprod. Health Care*. 2015; 20: 1–13.
23. Linton A., Golobof A., Shulman L. P. Contraception for the perimenopausal woman. *Climacteric*. 2016; 19(6): 526–34.
24. Senanayake P., Kramer D. G. Contraception and the etiology of pelvic inflammatory disease: new perspectives. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1980; 138(2): 852–60.
25. Wølner-Hanssen P., Eschenbach D. A., Paavonen J., Kiviat N., Stevens C. E., Critchlow C. et al. Decreased risk of symptomatic chlamydial pelvic inflammatory disease associated with oral contraceptive use. *JAMA*. 1990; 263(1): 54–9.

26. Schindler A. E. Non-contraceptive benefits of oral hormonal contraceptives. *Int. J. Endocrinol. Metab.* 2013; 11(1): 41–7.
27. Nappi C., Bifulco G., Tommaselli G. A., Gargano V., Di Carlo C. Hormonal contraception and bone metabolism: a systematic review. *Contraception.* 2012; 86(6): 606–21.
28. Combination oral contraceptive use and the risk of endometrial cancer. *The Cancer and Steroid Hormone Study of the Centers for Disease Control and the National Institute of Child Health and Human Development.* *JAMA.* 1987; 257(6): 796–800.
29. Goldman M. B., Troisi R., Rexrode K. M., eds. *Women and Health.* 2nd ed. Academic Press; 2013. 1632 p.
30. Havrilesky L. J., Moorman P. G., Lowery W. J., Gierisch J. M., Coeytaux R. R., Urrutia R. P. et al. Oral contraceptive pills as primary prevention for ovarian cancer: a systematic review and meta-analysis. *Obstet. Gynecol.* 2013; 122(1): 139–47.
31. Koushik A., Grundy A., Abrahamowicz M., Arseneau J., Gilbert L., Gottlieb W. H., Lacaille J. et al. Hormonal and reproductive factors and the risk of ovarian cancer. *Cancer Causes Control.* 2017; 28(5): 393–403.
32. Gierisch J. M., Coeytaux R. R., Urrutia R. P., Havrilesky L. J., Moorman P. G., Lowery W. J. et al. Oral contraceptive use and risk of breast, cervical, colorectal, and endometrial cancers: a systematic review. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2013; 22(11): 1931–43.
33. US Centers for Disease Control and Prevention. *US medical eligibility criteria for contraceptive use. Recommendations and reports.* *Morb. Mortal. Wkly Rep.* 2016; 65(RR3): 1–103.
34. Fraser I. S., Parke S., Mellinger U., Machlitt A., Serrani M., Jensen J. Effective treatment of heavy and/or prolonged menstrual bleeding without organic cause: pooled analysis of two multinational, randomised, double-blind, placebo-controlled trials of oestradiol valerate and dienogest. *Eur. J. Contracept. Reprod. Health Care.* 2011; 16(4): 258–69.
35. Леваков С. А., Хамошина М. Б. Эндометриоз: мировой прорыв в медикаментозном лечении. М.: Редакция журнала *StatusPraesens*; 2012. 16 с. [Levakov S. A., Khamoshina M. B. Endometrioz: mirovoy proryv v medikamentoznom lechenii. M.: Redaktsiya zhurnala *StatusPraesens*; 2012. 16 s. (in Russian)]
36. Schindler A. E., Henkel A., Moore C., Oettel M. Effect and safety of high-dose dienogest (20 mg/day) in the treatment of women with endometriosis. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2010; 282(5): 507–14.
37. Borgelt L. M., Martell C. W. Estradiol valerate/dienogest: a novel combined oral contraceptive. *Cl. Therap.* 2012; 34(1): 37–55.
38. Nelson A., Parke S., Makalova D., Serrani M., Palacios S., Mellinger U. Efficacy and bleeding profile of a combined oral contraceptive containing oestradiol valerate/dienogest: a pooled analysis of three studies conducted in North America and Europe. *Eur. J. Contracept. Reprod. Health Care.* 2013; 18(4): 264–73. ■

Библиографическая ссылка:

Дикке Г. Б., Хамошина М. Б., Лебедева М. Г. Протективный потенциал многофазного комбинированного орального контрацептива, содержащего эстрадиола валерат и диеногест, у женщин позднего репродуктивного возраста // *Доктор.Ру.* 2017. № 7 (136). С. 28–32.

Citation format for this article:

Dikke G. B., Khamoshina M. B., Lebedeva M. G. Protective Properties of a Multiphasic Combined Oral Contraceptive Containing Estradiol Valerate and Dienogest in Women of Late Reproductive Age. *Doctor.Ru.* 2017; 7(136): 28–32.