

Лечебно-профилактические возможности контрацептива, содержащего эстрадиола валерат и диеногест: что нового?

М. Б. Хамошина, А. В. Минаева, М. Г. Лебедева, З. М. Сохова, С. М. Семятов

Российский университет дружбы народов, г. Москва

Цель обзора: обобщить новые данные относительно лечебно-профилактических свойств контрацептивного препарата, содержащего эстрадиола валерат и диеногест.

Основные положения. В статье представлен обзор литературы, посвященной неконтрацептивным эффектам комбинированного орального контрацептива, содержащего эстрадиола валерат и диеногест.

Заключение. Суммарные эффекты эстрогена, идентичного эндогенному, и метаболически нейтрального прогестина с выраженными антипролиферативными и умеренными антиандрогенными свойствами в режиме, имитирующем естественную динамику половых стероидных гормонов в течение цикла, расширяют нишу потенциальных потребителей комбинированного орального контрацептива, содержащего эстрадиола валерат и диеногест, за счет стартующих пользовательниц, нуждающихся в длительном приеме, женщин позднего репродуктивного и перименопаузального возраста, пациенток с обильными менструальными кровотечениями, не обусловленными органическими причинами, страдающих дисменореей и менструальной мигренью, а также женщин, которым необходимы такие эффекты препарата, как положительное влияние на сексуальную функцию, состояние слизистой и микробиоты влагалища.

Ключевые слова: гормональная контрацепция, комбинированные оральные контрацептивы, лечебно-профилактические свойства, эстрадиол, эстрадиола валерат, диеногест.

What Are New Therapeutic and Preventive Options for Contraceptive Pill Containing Estradiol Valerate and Dienogest?

M. B. Khamoshina, A. V. Minaeva, M. G. Lebedeva, Z. M. Sokhova, S. M. Semyatov

Peoples' Friendship University of Russia, Moscow

Objective of the Review: To summarize new data about the therapeutic and preventive properties of a contraceptive pill containing estradiol valerate and dienogest.

Key Points: This article includes a review of the literature about the non-contraceptive effects of a combined oral contraceptive pill that contains estradiol valerate and dienogest.

Conclusion: Qlaira, a combined oral contraceptive, contains an estrogen that is identical to the endogenous hormone and a metabolically neutral progestin, which has marked antiproliferative and moderate antiandrogenic properties. This combination imitates the natural change in the levels of sex steroid hormones during the menstrual cycle. The whole range of its effects assists in enlarging the community of potential users. New categories of potential users include women who are going to start using contraceptive pills and need to use them for a long time; women of late reproductive age; women of perimenopausal age; women who experience heavy menstrual bleeding that cannot be explained by anatomic causes; women who suffer from dysmenorrhea or menstrual migraine; and women who would benefit from the product's effects, such as its ability to improve sexual functioning, the vaginal mucous membrane and vaginal microbiota.

Keywords: hormonal contraception, combined oral contraceptives, therapeutic and preventive properties, estradiol, dienogest.

Несмотря на сохраняющиеся в российском обществе гормонофобические настроения и низкую приверженность к контрацепции как таковой [5], в последние годы можно констатировать, что гормональная контрацепция все же состоялась как социальный феномен, найдя свое признание среди женщин — потенциальных ее потребителей. В ходе опроса независимой исследовательской компанией OMI 1147 женщин и 515 мужчин — жителей Москвы, Санкт-Петербурга, Ростова-на-Дону и Казани, состоявшегося в 2015 г., 25% женщин и 15% мужчин обозначили оральные контрацептивы как оптимальный, эффективный и удобный метод предохранения от нежелательной беременности. Выявлено, что 13% респонденток их реально используют (среди состоя-

щих в браке эта цифра вдвое выше — 27%), а каждая шестая женщина ожидает от таблетки положительного влияния на собственное здоровье в виде дополнительных лечебных или косметических эффектов: лечения сопутствующих гинекологических заболеваний (17%), устранения угревой сыпи, улучшения состояния кожи (15%), купирования предменструальных симптомов, повышения либидо (14%) [8].

За более чем полувековое существование КОК накоплен огромный клинический опыт и получены неоспоримые доказательства их лечебно-профилактических возможностей, среди которых прежде всего следует назвать снижение смертности от всех причин. Опубликованные в British Medical Journal результаты 39-летнего сравнительного наблюдения за 46 112 жен-

Лебедева Марина Георгиевна — к. м. н., доцент кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии медицинского факультета Медицинского института ФGAOU BO PУДН. 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6. E-mail: lebedeva1108@rambler.ru

Минаева Анастасия Вадимовна — аспирант кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии медицинского факультета Медицинского института ФGAOU BO PУДН. 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6. E-mail: miniminaeva@mail.ru

Семятов Саид Мухамматович — д. м. н., доцент, профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии медицинского факультета Медицинского института ФGAOU BO PУДН. 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6. E-mail: ssem@mail.ru

Сохова Залина Михайловна — к. м. н., доцент кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии медицинского факультета Медицинского института ФGAOU BO PУДН. 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6. E-mail: zalyasokh@mail.ru

Хамошина Марина Борисовна — профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии медицинского факультета Медицинского института ФGAOU BO PУДН, д. м. н., профессор. 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6. E-mail: mbax999@mail.ru

щинами показали, что по сравнению с теми, кто никогда не применял оральных контрацептивов, пользовательницы гормональных противозачаточных средств имеют значимо меньший риск смерти от всех причин (ОР = 0,88; 95%-й ДИ: 0,82–0,93). Помимо срока наблюдения 39 лет, следует подчеркнуть число женщино-лет наблюдения, составившее среди не применявших КОК 378 006, а в группе пользовательниц — 819 175, а также тот факт, что даже высокодозированные контрацептивы первых поколений снижают риск общей смерти [29].

КОК предотвращают аборт, предупреждая тем самым ассоциированные с ними риски, в ряду которых материнская смертность, невынашивание и недонашивание беременности, эндометриоз, рождение маловесных детей, приращение плаценты. В настоящее время доказаны такие эффекты гормональных контрацептивов, как профилактика рака эндометрия, яичников и колоректального рака, дисбиоза влагалища, атрофического вагинита и генитоуринарного синдрома, появления функциональных кист яичников и доброкачественных заболеваний молочных желез, а также снижение риска постменопаузального остеопороза и когнитивных нарушений, коррекция нарушений менструального цикла, облегчение симптомов менструальной мигрени (ММ). Современные КОК прочно заняли свое место в ряду лечебных технологий, широко используемых гинекологами при дисменорее, аномальных маточных кровотечениях, предменструальном синдроме, акне и гирсутизме [4, 9].

За время существования гормональных контрацептивов значительно уменьшились дозировки их стероидных компонентов, появились прогестагены с разными свойствами, что в конечном счете и определяет неконтрацептивные эффекты противозачаточных таблеток. Однако существенным прорывом стало появление на фармацевтическом рынке контрацептивов, содержащих эстрадиол — молекулу, идентичную эндогенному эстрогену. Они сразу заняли свою нишу в отечественной практике. В руках клиницистов оказался еще один инструмент, позволяющий реализовать у пользовательниц дополнительные возможности, связанные с эффектами эстрогена, не имеющего этинильного радикала и существенно отличающегося по метаболизму от этинилэстрадиола [21, 32]. На территории РФ зарегистрированы два препарата, содержащие эстрадиол, идентичный эндогенному, — Клайра® и Зоэли®. Они значительно различаются по прогестагенному компоненту и режиму применения: в состав препарата Клайра входят эстрадиола валерат и диеногест в режиме динамического дозирования, зачастую определяемом как «26 + 2», в состав Зоэли — эстрадиола гемигидрат и номегэстрола ацетат в режиме «24 + 4» [1, 2].

Клинически значимой особенностью метаболизма препарата Клайра является тот факт, что при всасывании эстрадиола валерата в ЖКТ и первом прохождении через печень он полностью гидролизуется в эстрадиол и валериановую кислоту с образованием молекул эстрадиола и его метаболитов — эстрона, эстриола и эстрона сульфата [2]. При этом эстрадиол, не имеющий в своей структуре этинильного радикала, действует на синтез белков в печени в сотни раз слабее, чем этинилэстрадиол. Диеногест (равно как и дроспиренон, обе эти молекулы условно относят к прогестагенам 4-го поколения) тоже не имеет этинильного радикала, способного угнетать активность цитохрома P450 в печени. В этом состоит уникальность комбинации эстрадиола валерата с диеногестом. Молекула последнего обладает выраженной антипролиферативной активностью, лишена андрогенного, эстрогенного или глюкокортикоидного действия и метаболически

нейтральна. Это выгодно отличает диеногест от прогестагенов предыдущих поколений [44] и во многом обуславливает суммарные лечебно-профилактические эффекты содержащих его препаратов [3, 38], включая показание к применению препарата Клайра у пациенток с обильными менструальными кровотечениями без органической патологии [2].

ВЛИЯНИЕ НА ЛИПИДНЫЙ ПРОФИЛЬ И ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ

В последние десятилетия феномен метаболического синдрома у женщин находится в центре внимания исследователей, в том числе в области гормональной контрацепции. Традиционно одним из критериев оценки безопасности КОК, его метаболической нейтральности служит влияние на липидный спектр крови.

Комбинацию эстрадиола валерата с диеногестом отличается более благоприятное влияние на липидный метаболизм в сравнении с КОК, содержащим этинилэстрадиол и левоноргестрел, который обладает остаточной андрогенной активностью [44, 53], за счет повышения уровня антиатерогенной фракции ЛПВП и меньшего, чем у этинилэстрадиола, влияния на уровень триглицеридов. В исследованиях показано отсутствие значимого влияния диеногеста в дозе 2 мг на содержание липидов (холестерина, триглицеридов, ЛПВП, ЛПНП), что было спрогнозировано на основании доклинических исследований по его фармакологическому профилю [46, 50].

Известно, что состояние углеводного обмена зависит от уровня половых гормонов, которые оказывают контринсулярное действие. В нормальном менструальном цикле оптимальное состояние углеводного обмена и число рецепторов к инсулину наблюдаются в ранней фолликулярной фазе, тогда как в период овуляции и в лютеиновую фазу эти показатели снижаются. Прогестерон сам по себе обладает свойством блокировать рецепторы к инсулину [17, 20, 45, 52].

КОК, содержащие 30 мкг этинилэстрадиола и более в сочетании с левоноргестрелом, подавляют периферические рецепторы к инсулину и обуславливают субклинические нарушения углеводного обмена. Прогестагены 3-го поколения (дезогестрел и гестаден) более нейтральны, но их сочетание с 30 мкг и даже с 20 мкг этинилэстрадиола создает предпосылки для развития инсулинорезистентности [12, 24, 26]. Прогестины с андрогенным эффектом способствуют ухудшению состояния обмена углеводов за счет увеличения периода полувыведения иммунореактивного инсулина, увеличения его синтеза и снижения чувствительности к инсулину [25].

Однако тип эстрогена тоже имеет значение: сравнительное исследование КОК, содержащих прогестины с антиандрогенным эффектом [27], показало, что прием комбинации эстрадиола валерата с диеногестом в течение трех циклов у здоровых женщин не сопровождается изменением показателей углеводного обмена, в отличие от приема комбинации 30 мкг этинилэстрадиола с хлормадина ацетатом. В этом же исследовании показано, что у пациенток с синдромом поликистозных яичников применение КОК, содержащего эстрадиола валерат и диеногест, в течение трех циклов не только не ухудшает, но даже улучшает показатели углеводного обмена: наблюдалось снижение средних показателей инсулина при проведении теста толерантности к глюкозе. Это может быть связано как с присутствием эстрадиола, так и с антиандрогенными свойствами диеногеста. Масса тела у женщин за период лечения не изменилась, что подтверждает результаты подобных исследований [15], композиция тела также оставалась прежней независимо от использованного препарата [27].

ВЛИЯНИЕ НА ГОЛОВНУЮ БОЛЬ И ДИСМЕНОРЕЮ

Головная боль — одна из лидирующих причин отказа от гормональной контрацепции. КОК сами по себе могут как послужить причиной появления головных болей, особенно в безгормональном интервале при режиме приема «21 + 7», так и усилить проявления уже имеющегося цефалгического синдрома, в том числе ММ [34, 36, 47]. До 70% женщин, использующих режим «21 + 7», во время перерыва в приеме таблеток испытывают симптомы безгормонального интервала — головные боли, а также тазовые боли, напоминающие предменструальный синдром [31, 51].

Мигрень относится к числу широко распространенных типов цефалгий и встречается у женщин в 3 раза чаще, чем у мужчин, опережая по частоте такие заболевания, как сахарный диабет, остеоартрит и бронхиальная астма. С возрастом распространенность мигрени у женщин повышается: в 20–24 года она составляет 22%, в 25–29 лет — 28%, в 30–34 года — 33%, в 35–39 лет — 37% [13, 48].

Клинически различают два типа мигрени. Мигрени без ауры (простой мигрени) свойственны болевые ощущения средней и тяжелой степени выраженности, усиление их при подъеме по лестнице, беге и при выполнении обычных физических нагрузок, а также сопутствующая тошнота, рвота, фотобоязнь и другая неврологическая симптоматика. Мигрень с аурой (классическая мигрень) встречается реже (у 20% пациенток с мигренью) и характеризуется наличием ауры, длящейся от 5 до 20 минут. Мигрень с аурой является абсолютным противопоказанием для приема всех КОК [7, 30].

Для гинеколога большой интерес представляет ММ — это мигрень без ауры, которая подразделяется на две подгруппы:

- истинная ММ — приступы головной боли возникают исключительно в перименструальные дни (за 2 дня до менструации и/или в первые 3 дня после ее начала);
- мигрень, связанная с менструацией, — в двух из трех менструальных циклов приступы головной боли возникают в перименструальные дни, но могут отмечаться и в другие дни цикла.

Среди страдающих мигренью женщин мигрень, связанная с менструацией, встречается в 35–51%, а истинная ММ — в 7–19% случаев [30, 35].

ММ является результатом специфического ответа ЦНС на колебания уровня эстрогена даже при нормальном менструальном цикле. Уровень простагландинов в эндометрии к концу лютеиновой фазы цикла увеличивается в 3 раза. Поступление значительного количества простагландинов в общий кровоток в этот период может инициировать головные боли. Прием комбинации эстрадиола валерата с диеногестом в режиме динамического дозирования в течение 28 дней обеспечивает стабильный уровень эстрадиола и блокаду диеногестом ароматазы, циклооксигеназы 2 и синтеза простагландина Е2 в строме эндометрия [34, 54].

Это объясняет результаты, полученные в ходе проспективного пилотного исследования с участием 32 женщин старше 35 лет, из которых 18 никогда не принимали КОК, а 14 прервали прием КОК как минимум за 3 месяца до исследования из-за усиления мигрени, но продолжали нуждаться в контрацепции. Исследование показало, что на фоне приема препарата Клайра приступы мигрени, связанной с менструацией, возникали значительно реже и их интенсивность снижалась после 6 месяцев приема, уменьшалось также потребление анальгетиков. Количество приступов ММ снизилось с $2,7 \pm 0,9$ до $2,2 \pm 0,7$ ($p < 0,001$) к 3-му циклу и до $2,0 \pm 0,7$ ($p < 0,001$) к 6-му циклу [39]. Наряду с уменьшением частоты

и интенсивности приступов ММ выявлено положительное влияние препарата на симптомы дисменореи: к 3-му циклу приема их интенсивность снизилась у 58,6% женщин, к 6-му циклу терапии 60,7% участниц сообщили о полном прекращении менструальных болей.

ВЛИЯНИЕ НА АРТЕРИАЛЬНОЕ ДАВЛЕНИЕ

Известно, что при приеме КОК с этинилэстрадиолом артериальное давление (АД) может дозозависимо повышаться на 4–15 мм рт. ст. в связи с увеличением синтеза ангиотензиногена в печени [33, 49]. КОК с этинилэстрадиолом к тому же имеют тенденцию повышать ЧСС. Каждые дополнительные 5 ударов в минуту увеличивают кардиоваскулярный риск на 1%, однако риск, индуцированный КОК с этинилэстрадиолом, минимален, так как они способны увеличить ЧСС лишь на 4 удара в минуту в течение 24 часов. Механизм этого окончательно не ясен, но предполагается, что КОК с эстрадиолом будет оказывать меньшее влияние на АД и ЧСС [10, 14, 23, 49].

В 2014 г. были опубликованы результаты проспективного когортного одноцентрового исследования, в котором участвовали женщины 18–40 лет с нормальным АД, ИМТ $< 25 \text{ кг/м}^2$, принимавшие контрацептивы с эстрадиолом в течение 6 циклов [28]. Женщин стратифицировали на две группы в зависимости от используемого препарата: первая группа ($n = 16$) получала комбинацию эстрадиола валерата с диеногестом, вторая группа ($n = 8$) — комбинацию эстрадиола с номегэстрола ацетатом. Исследование показало, что в обеих группах АД и ЧСС до и во время приема КОК оставались стабильными, не было отклонений даже на 4 удара в минуту, отсутствовали значимые изменения в уровнях глюкозы и показателях липидного метаболизма. Однако небольшой размер выборки не позволяет сравнивать действие этих КОК, кроме того, результаты данного исследования не могут быть экстраполированы на женщин с избыточной массой тела и гипертонзией.

Большинство синтетических прогестагенов, которые входят в состав КОК, не обладают антиминералокортикоидной активностью. Этим определяются задержка жидкости и некоторое повышение уровня АД на фоне приема ряда контрацептивов. Единственным прогестагеном, который способен противостоять действию этинилэстрадиола, связанному с усилением синтеза ангиотензиногена в печени, и может незначительно снизить АД за счет антиминералокортикоидного эффекта, является дроспиренон [11, 16, 40–42]. Комбинация эстрадиола валерата с диеногестом не влияет на АД, поскольку эстрадиол оказывает слабое действие на синтез ангиотензиногена в печени, существенным образом увеличивает выработку оксида азота эндотелием и повышает соотношение простациклина и тромбксана в эндотелии, что предполагает адекватную вазодилатацию. Диеногест, не обладающий антиэстрогенным эффектом, этому никоим образом не препятствует [2, 43, 44].

ВЛИЯНИЕ НА МИКРОФЛОРУ ВЛАГАЛИЩА

Данные о влиянии КОК с этинилэстрадиолом на микрофлору влагалища противоречивы. Результаты некоторых исследований свидетельствуют о незначительном повышении частоты вагинального кандидоза, риске развития дисбиотических состояний [6, 19, 22]. В связи с этим представляют интерес данные, полученные в ходе проспективного сравнительного исследования с участием 60 женщин 18–45 лет, имевших одного полового партнера или не имевших сексуальных контактов на момент исследования и не использовавших

КОК в течение 6 месяцев до исследования [18]. Участницы были стратифицированы на две группы: в первой группе (n = 30) женщины принимали комбинацию эстрадиола валерата с диеногестом, во второй (n = 30) — комбинацию эстрадиола с номегэстрола ацетатом. Мазки из влагалища брали до исследования, через 3 цикла и через 6 циклов приема КОК.

Исследовали наличие и число *Lactobacillus*, pH влагалища, наличие *Trichomonas vaginalis*, *Candida albicans*, а также верифицировали вагинит и бактериальный вагиноз. Показатели сравнивали с исходными уровнями. В группе женщин, принимавших комбинацию эстрадиола валерата с диеногестом, было обнаружено значительное снижение pH влагалища (<4,0 vs >4,0) через 3 месяца приема КОК относительно исходного уровня (p = 0,008), которое продолжалось и после 6 месяцев приема (p = 0,016). На фоне использования комбинации эстрадиола с номегэстрола ацетатом значительных изменений этого параметра выявлено не было. Среди участниц первой группы к 6-му месяцу возросла доля женщин с активным ростом *Lactobacillus* (+++/++++). Во второй группе удельный вес женщин с активным ростом *Lactobacillus* (+++/++++) снизился.

Исследование позволило сделать следующие выводы: во время приема обоих эстрадиолсодержащих КОК в течение 6 циклов не было обнаружено возникновения вагинита/бактериального вагиноза; в группе эстрадиола с номегэстрола ацетатом наблюдалось небольшое снижение колонизации *C. albicans*, что могло быть обусловлено сильным антиэстрогенным эффектом номегэстрола [37] и/или более высоким уровнем pH среды влагалища; в группе женщин, принимавших эстрадиола валерат с диеногестом, были выявлены более активный рост лактофлоры, более значительное снижение лейкоцитов в мазке и значимое снижение pH среды влагалища уже через три цикла приема.

Полученные авторами данные подтверждают доказанную ранее способность комбинации эстрадиола валерата и диеногеста улучшать сексуальную функцию, в том числе за счет

влияния на слизистую влагалища эстриола, образующегося в процессе метаболизма препарата [38].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Президенту Европейского общества гинекологов (ESG) Дэвиду Серфати принадлежит высказывание, прозвучавшее в его докладе на IX конгрессе ESG в Копенгагене (8–11 сентября 2011 г.) и уже вошедшее в историю контрацепции: «Применение современных контрацептивных средств, особенно гормональных, у женщин, не нуждающихся в контрацепции, становится новой главой в ее истории и новым направлением в гинекологии». Подтверждением этому является и то, что практически все оригинальные контрацептивные препараты, выпущенные на рынок в последние десятилетия, имеют те или иные медицинские показания к применению. В их числе и Клайра, комбинированный оральные контрацептив (КОК), в состав которого входят эстрадиола валерат и диеногест в режиме динамического дозирования, определяемом также как режим «26 + 2».

Суммарные эффекты не содержащих в своей структуре этинильного радикала эстрогена и метаболически нейтрального прогестина, выраженные антипролиферативные свойства последнего и режим, имитирующий естественную динамику половых стероидных гормонов в течение цикла, расширяют нишу его потенциальных потребителей за счет планирующих длительный прием стартующих пользовательниц, женщин перименопаузального возраста, пациенток с обильными менструациями, не обусловленными органическими причинами, страдающих дисменореей и менструальной мигренью, а также женщин, которым необходимы такие эффекты КОК, как положительное влияние на сексуальную функцию, состояние слизистой и микробиоты влагалища.

Для практического врача в современных условиях весьма важным нюансом следует считать и наличие в инструкции к препарату указания на возможность назначения препарата Клайра женщинам до 50 лет [2].

ЛИТЕРАТУРА

1. Зоэли: инструкция по применению, противопоказания, состав и цена. URL: http://www.rlsnet.ru/tn_index_id_50994.htm (дата обращения — 01.12.2015).
2. Клайра: инструкция по применению, противопоказания, состав и цена. URL: http://www.rlsnet.ru/tn_index_id_46889.htm (дата обращения — 01.12.2015).
3. Леваков С. А., Хамошина М. Б. Эндометриоз: мировой прорыв в медикаментозном лечении М.: ред-ция журн. StatusPraesens, 2012. 16 с.
4. Рябинкина Т. С., Руднева О. Д. Сохраняет ли гормональная контрацепция здоровье женщин? Протективные свойства гормональной контрацепции. Информационный бюллетень / Под ред. В. Е. Радзинского. М.: ред-ция журн. StatusPraesens, 2014. 24 с.
5. Рябинкина Т. С., Симоновская Х. Ю., Маклецова С. А. Репродуктивные планы: сохранить и приумножить потенциал. Итоги встречи российских врачей с руководством Европейского общества гинекологов и Европейского общества по контрацепции и репродуктивному здоровью (Москва, 12–13 марта 2013 года). М.: ред-ция журн. StatusPraesens, 2013. 24 с.
6. Факина Ю. П. Влияние гормональной контрацепции на частоту и клинические особенности кандидозного вульвовагинита у женщин репродуктивного возраста // Пробл. мед. микологии. 2008. Т. 10. № 2. С. 85–86.
7. Хамошина М. Б. Депозитарий репродуктивного здоровья: молодые женщины. Пути формирования рациональных предпосылок к регуляции фертильности. Методическое руководство / Под ред. В. Е. Радзинского. М.: ред-ция журн. StatusPraesens, 2013. 48 с.

8. Хамошина М. Б., Маклецова С. А. Результаты социологического опроса россиян о знаниях по контрацепции (2015) // StatusPraesens. 2015. № 5 (28). С. 43–50.
9. Armstrong C. ACOG Guidelines on Noncontraceptive Uses of Hormonal Contraceptives // Am. Fam. Physician. 2010. Vol. 82. N 3. P. 288–295. Grimes D. A., Jones L. B., Lopez L. M., Schulz K. F. Oral contraceptives for functional ovarian cysts // Cochrane Database Syst. Rev. 2014. Vol. 4. CD006134.
10. Asche C. V., Kim J., Kularni A. S., Chakravarti P. et al. Assessment of association of increased heart rates to cardiovascular events among healthy subjects in the United States: analysis of primary care electronic medical records database // ISRN Cardiol. 2011. Vol. 2011. URL: <http://dx.doi.org/10.5402/2011/924343> (дата обращения — 15.08.2015).
11. Cagnacci A., Ferrari S., Napolitano A., Piacenti I. et al. Combined oral contraceptive containing drospirenone does not modify 24-h ambulatory blood pressure but increases heart rate in healthy young women: prospective study // Contraception. 2013. Vol. 88. N 3. P. 413–417.
12. Cagnacci A., Ferrari S., Tirelli A., Zanin R. et al. Insulin sensitivity and lipid metabolism with oral contraceptives containing chlormadinone acetate or desogestrel: a randomized trial // Contraception. 2009. Vol. 79. N 2. P. 111–116.
13. Chai N. C., Peterlin B. L., Calhoun A. H. Migraine and estrogen // Curr. Opin. Neurol. 2014. Vol. 27. N 3. P. 315–324.
14. Custodis F., Schirmer S. H., Baumhäkel M., Heusch G. et al. Vascular pathophysiology in response to increased heart rate // J. Am. Coll. Cardiol. 2010. Vol. 56. N 24. P. 1973–1983.
15. De Leo V., Fruzzettib F., Musacchio M. C., Scolaro V. et al. Effect of a new oral contraceptive with estradiol valerate/dienogest on

- carbohydrate metabolism // *Gynecol. Endocrinol.* 2014. Vol. 30. N 9. P. 676–680.
16. De Morais T. L., Giribela C., Nisenbaum M. G., Guerra G. et al. Effects of a contraceptive containing drospirenone and ethinylestradiol on blood pressure, metabolic profile and neurohumoral axis in hypertensive women at reproductive age // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2014. N 182. P. 113–117.
 17. De Pirro R., Fusco A., Bertoli A., Greco A. V. et al. Insulin receptors during the menstrual cycle in normal women // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1978. Vol. 47. N 6. P. 1387–1389.
 18. De Seta F., Restaino S., Banco R., Conversano E. et al. Effects of estrogen-progestins containing natural estrogen on vaginal flora // *Gynecol. Endocrinol.* 2014. Vol. 30. N 11. P. 830–835.
 19. De Seta F., Restaino S., De Santo D., Stabile G. et al. Effects of hormonal contraception on vaginal flora // *Contraception.* 2012. Vol. 86. N 5. P. 526–529.
 20. Diamond M. P., Simonson D. C., DeFronzo R. A. Menstrual cyclicity has a profound effect on glucose homeostasis // *Fertil. Steril.* 1989. Vol. 52. N 2. P. 204–208.
 21. Düsterberg B., Nishino Y. Pharmacokinetic and pharmacological features of oestradiol valerate // *Maturitas.* 1982. Vol. 4. N 4. P. 315–324.
 22. Eschenbacha D. A., Pattona D. L., Meiera A., Thwina S. S. et al. Effects of oral contraceptive pill use on vaginal flora and vaginal epithelium // *Contraception.* 2000. Vol. 62. N 3. P. 107–112.
 23. Fox K., Borer J. S., Camm A. J., Danchin N. et al.; Heart Rate Working Group. Resting heart rate in cardiovascular disease // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2007. Vol. 50. N 9. P. 823–830.
 24. Gaspard U. J., Demeyer F., Jaminet C. B., Scheen A. J. et al. Influence of two low dose oral contraceptives containing ethinylestradiol (20 mcg) and desogestrel or gestodene on carbohydrate metabolism during 1 year of use // *Gynecol. Endocrinol.* 1996. N 10. Suppl. 1. P. S179–181.
 25. Godsland I. F., Walton C., Felton C., Proudler A. et al. Insulin resistance, secretion, and metabolism in users of oral contraceptives // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1992. Vol. 74. N 1. P. 64–70.
 26. Godsland I. F., Walton C., Felton C., Proudler A. et al. Insulin resistance, secretion, and metabolism in users of oral contraceptives // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1992. Vol. 74. N 1. P. 64–70.
 27. Grandi G., Piacenti I., Volpe A., Cagnacci A. Modification of body composition and metabolism during oral contraceptives containing non-androgenic progestins in association with estradiol or ethinyl estradiol // *Gynecol. Endocrinol.* 2014. Vol. 30. N 9. P. 676–680.
 28. Grandi G., Xholli A., Napolitano A., Piacenti I. et al. Prospective measurement of blood pressure and heart rate over 24-h in women using combined oral contraceptives with estradiol // *Contraception.* 2014. Vol. 90. N 5. P. 529–534.
 29. Hannaford P. C., Iversen L., Macfarlane T. V., Elliott A. M. et al. Mortality among contraceptive pill users: cohort evidence from Royal College of General Practitioners' Oral Contraception Study // *BMJ.* 2010. N 340. P. 927.
 30. Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. *The International Classification of Headache Disorders: 2nd edition* // *Cephalalgia.* 2004. N 24. Suppl. 1. P. S9–160.
 31. Jensen J. T., Parke S., Mellinger U., Serrani M. et al. Hormone withdrawal-associated symptoms: comparison of oestradiol valerate/dienogest versus ethinylestradiol/norgestimate // *Eur. J. Contracept. Reprod. Health Care.* 2013. Vol. 18. N 4. P. 274–283.
 32. Kiley J. W., Shulman L. P. Estradiol valerate and dienogest: a new approach to oral contraception // *Int. J. Womens Health.* 2011. N 3. P. 281–286.
 33. Lindberg U. B., Crona N., Stigendal L., Teger-Nilsson A. C. et al. A comparison between effects of estradiol valerate and low dose ethinyl estradiol on haemostasis parameters // *Thromb. Haemost.* 1989. Vol. 61. N 1. P. 65–69.
 34. Loder E. W., Buse D. C., Golub J. R. Headache and combination estrogen-progestin oral contraceptives: integrating evidence, guidelines, and clinical practice // *Headache.* 2005. Vol. 45. N 3. P. 224–231.
 35. MacGregor E. A. Menstrual migraine: a clinical review // *J. Fam. Plann. Reprod. Health Care.* 2007. Vol. 33. N 1. P. 36–47.
 36. MacGregor E. A. Migraine and use of combined hormonal contraceptives: a clinical review // *J. Fam. Plann. Reprod. Health Care.* 2007. Vol. 33. N 3. P. 159–169.
 37. Mueck A. O., Sitruk-Ware R. Norgestrol acetate, a novel progestogen for oral contraception // *Steroids.* 2011. Vol. 76. N 6. P. 531–539.
 38. Nappi R. E., Serrani M., Jensen J. T. Noncontraceptive benefits of the estradiol valerate/dienogest combined oral contraceptive: a review of the literature // *Int. J. Womens Health.* 2014. N 6. P. 711–718.
 39. Nappi R. E., Terreno E., Sances G., Martini E. et al. Effect of a contraceptive pill containing estradiol valerate and dienogest (E2V/DNG) in women with menstrually-related migraine (MRM) // *Contraception.* 2013. Vol. 88. N 3. P. 369–375.
 40. Nisenbaum M. G., de Melo N. R., Giribela C. R., de Morais T. L. et al. Effects of a contraceptive containing drospirenone and ethinyl estradiol on blood pressure and autonomic tone: a prospective controlled clinical trial // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2014. N 175. P. 62–66.
 41. Oelkers W. Antimineralocorticoid activity of a novel oral contraceptive containing drospirenone, a unique progestogen resembling natural progesterone // *Eur. J. Contracept. Reprod. Health Care.* 2002. N 7. Suppl. 3. P. S19–26; discussion 42–43.
 42. Oelkers W. K. Effects of estrogens and progestogens on the renin-aldosterone system and blood pressure // *Steroids.* 1996. Vol. 61. N 4. P. 166–171.
 43. Oettela M., Breitbarth H., Elgera W., Gräsera T. et al. The pharmacological profile of dienogest // *Eur. J. Contracept. Reprod. Health Care.* 1999. Vol. 4. Suppl. 1. P. S2–13.
 44. Parke S., Nahum G. G., Mellinger U., Junge W. Metabolic effects of a new four-phasic oral contraceptive containing estradiol valerate and dienogest // *Obstet. Gynecol.* 2008. N 111. P. S15.
 45. Picard F., Wanatabe M., Schoonjans K., Lydon J. et al. Progesterone receptor knockout mice have an improved glucose homeostasis secondary to b-cell proliferation // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2002. Vol. 99. N 24. P. 15644–15648.
 46. Sitruk-Ware R., Nath A. Metabolic effects of contraceptive steroids // *Rev. Endocr. Metab. Disord.* 2011. Vol. 12. N 2. P. 63–75.
 47. Somerville B. W. Estrogen-withdrawal migraine. I. Duration of exposure required and attempted prophylaxis by premenstrual estrogen administration // *Neurology.* 1975. Vol. 25. N 3. P. 239–244.
 48. Stewart W. F., Wood C., Reed M. L., Roy J. et al.; AMPP Advisory Group. Cumulative lifetime migraine incidence in women and men // *Cephalalgia.* 2008. Vol. 28. N 11. P. 1170–1178.
 49. Straznicki N. E., Barrington V. E., Branley P., Louis W. J. A study of the interactive effects of oral contraceptive use and dietary fat intake on blood pressure, cardiovascular reactivity and glucose tolerance in normotensive women // *J. Hypertens.* 1998. Vol. 16. N 3. P. 357–368.
 50. Strowitzki T., Faustmann T., Gerlinger C., Seitz C. Dienogest in the treatment of endometriosis-associated pelvic pain: a 12-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2010. Vol. 151. N 2. P. 193–198.
 51. Sulak P. J., Scow R. D., Preece C., Riggs M. W. et al. Hormone withdrawal symptoms in oral contraceptive users // *Obstet. Gynecol.* 2000. Vol. 95. N 2. P. 261–266.
 52. Valdes C. T., Elkind-Hirsch K. E. Intravenous glucose tolerance test-derived insulin sensitivity changes during the menstrual cycle // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1991. Vol. 72. N 3. P. 642–645.
 53. Wiegratz I., Lee J. H., Kutschera E. et al. Effect of dienogest-containing oral contraceptives on lipid metabolism // *Contraception.* 2002. N 65. P. 223–229.
 54. Yamanaka K., Xu B., Suganuma I., Kusuki I. et al. Dienogest inhibits aromatase and cyclooxygenase-2 expression and prostaglandin E2 production in human endometriotic stromal cells in spheroid culture // *Fertil. Steril.* 2012. Vol. 97. N 2. P. 477–482. ■

Библиографическая ссылка:

Хамошина М. Б., Минаева А. В., Лебедева М. Г., Сохова З. М. и др. Лечебно-профилактические возможности контрацептива, содержащего эстрадиола валерат и диеногест: что нового? // *Доктор.Ру. Гинекология Эндокринология.* 2015. № 14 (115). С. 65–70.