

# Комбинированные оральные контрацептивы с натуральным эстрогеном и сексуальная функция: оптимальный метод контрацепции для женщин разного возраста

С.В.Юренева<sup>✉1</sup>, Л.М.Ильина<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И.Кулакова» Минздрава России. 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4;

<sup>2</sup>МО «Ассоциация гинекологов-эндокринологов». 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4

✉syureneva@gmail.com

## Аннотация

**Обоснование.** Комбинированные оральные контрацептивы (КОК) являются наиболее распространенным методом предупреждения нежелательной беременности у женщин от раннего репродуктивного периода до перименопаузы, поэтому их влияние на качество жизни, сексуальную функцию и общее благополучие остается предметом активного обсуждения. Некоторые исследования выявили различные проявления сексуальной дисфункции на фоне приема КОК, поэтому подобные вопросы, а также преимущества/недостатки отдельных компонентов препаратов представляют интерес для клинициста.

**Цель.** Оценить механизмы влияния КОК на сексуальную функцию женщины.

**Материалы и методы.** Для написания данного обзора был осуществлен поиск отечественных и зарубежных публикаций в российских и международных системах поиска (PubMed, eLibrary и пр.) за последние 2–15 лет. В обзор были включены статьи из рецензируемой литературы.

**Результаты.** Во многих исследованиях доказано благоприятное влияние комбинации эстрогена, идентичного натуральному, – эстрадиола валерата и прогестина IV поколения диеногеста в динамическом режиме дозирования на качество жизни и сексуальную функцию, благодаря сочетанным эффектам обоих компонентов препарата и режима приема.

**Заключение.** Сочетание эстрогена, идентичного натуральному, – эстрадиола валерата и прогестина IV поколения диеногеста может быть оптимальным методом контрацепции для женщин любого возраста, в том числе и молодых, со снижением либидо на фоне приема других КОК.

**Ключевые слова:** женская сексуальная дисфункция, комбинированные оральные контрацептивы.

**Для цитирования:** Юренева С.В., Ильина Л.М. Комбинированные оральные контрацептивы с натуральным эстрогеном и сексуальная функция: оптимальный метод контрацепции для женщин разного возраста. Гинекология. 2019; 21 (1): 33–37. DOI: 10.26442/20795696.2019.1.190184

Review

## Combined oral contraceptives with natural estrogen and sexual function: the optimal method of contraception for women of different ages

Svetlana V. Yureneva<sup>✉1</sup>, Liliia M. Ilina<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>V.I.Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology of the Ministry of Health of the Russian Federation. 4, Akademika Oparina st., Moscow, 117997, Russian Federation;

<sup>2</sup>Association of Gynecologists-Endocrinologists. 4, Akademika Oparina st., Moscow, 117997, Russian Federation

✉syureneva@gmail.com

## Abstract

**Background.** Combined oral contraceptives (COCs) are the most common method of prevention of unwanted pregnancies in women from the early reproductive period to perimenopause, therefore their impact on quality of life, sexual function and general well-being remains the subject of active discussion. Some studies revealed various manifestations of sexual dysfunction in patients receiving COCs, therefore such questions, as well as the advantages / disadvantages of individual components (their type and dose) of drugs, are of interest to the clinician.

**Aim.** Assess mechanisms of influence of COCs on female sexual function.

**Materials and methods.** In order to write this review domestic and international publications were searched in Russian and international search systems (PubMed, eLibrary, etc.) for the last 2–15 years. Relevant articles from the peer-reviewed literature were included.

**Results.** Many studies proved a beneficial effect of estradiol valerate (E2V) which is estrogen identical to natural one in a combination with dienogest (DNG) which is 4th generation progestin in a dynamic dosing regimen on quality of life and sexual function. This beneficial effect is achieved due to combined effects of both components of the drug as well as its reception mode.

**Conclusion.** The combination of estradiol valerate (E2V) which is estrogen identical to natural one with dienogest (DNG) which is 4th generation progestin may be the optimal method of contraception for women of any age, including the young, with decreased libido while taking other COCs.

**Key words:** female sexual dysfunction, combined oral contraceptives.

**For citation:** Yureneva S.V., Ilina L.M. Combined oral contraceptives with natural estrogen and sexual function: the optimal method of contraception for women of different ages. Gynecology. 2019; 21 (1): 33–37. DOI: 10.26442/20795696.2019.1.190184

Комбинированные оральные контрацептивы (КОК) являются наиболее распространенным методом предупреждения нежелательной беременности у женщин от раннего репродуктивного периода до перименопаузы, поэтому их влияние на качество жизни, сексуальную функцию и общее благополучие остается предметом активного обсуждения. Результаты большинства доступных исследований показали благоприятное или нейтральное влияние КОК на сексуальную функцию женщин репродук-

тивного возраста [1–3]. Однако некоторые исследования выявили различные проявления сексуальной дисфункции на фоне приема КОК, что вызывает беспокойство в отношении возможного отказа таких женщин от надежного метода контрацепции [4, 5].

Гармоничная сексуальная жизнь является одним из важнейших компонентов качества жизни женщины. В руководящих документах последних лет отражены классификации, дефиниции и диагностические критерии «сексуаль-

ных нарушений» или «сексуальной дисфункции» у женщин [6–8]. Сексуальная дисфункция у женщины (female sexual dysfunction – FSD) – достаточно распространенная и многофакторная патология, включающая 4 группы нарушений:

- снижение либидо (дефицит или отсутствие сексуальных фантазий/мыслей и/или сексуального влечения);
- расстройство сексуального возбуждения;
- расстройство оргазма (отсутствие или отсроченный оргазм);
- диспареуния.

Термин «гипоактивное расстройство сексуального влечения» (hypoactive sexual desire disorder – HSDD) впервые появился в Руководстве по диагностике и статистике психических расстройств (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders – DSM) IV издания [9]. HSDD – это расстройство полового влечения, характеризующееся постоянным снижением (или отсутствием) сексуальных фантазий и желаний, сексуальной активности, однако это состояние рассматривается как нарушение только в том случае, если приводит к отчетливому дистрессу или проблемам в межличностных отношениях [9]. За последние годы стандартизированные критерии HSDD широко использовались в многочисленных наблюдательных и в ряде исследований для оценки эффективности различных фармакологических вмешательств, и при этом они согласуются с Международной классификацией болезней 10-го пересмотра [8, 10].

В отдельных исследованиях распространенность HSDD значительно варьирует вследствие отличия используемой методологии сбора данных, возраста изучаемой популяции женщин и др. [11]. В целом распространенность сексуальной дисфункции среди женщин составляет 10%: в возрасте от 18 до 44 лет – 8,9%, от 45 до 64 лет – 12,3% и в возрасте 65 лет и старше – 7,4% [12]. По мнению некоторых экспертов, поскольку с возрастом частота снижения сексуального желания повышается и одновременно отношение к этой проблеме (дистресс) несколько снижается, распространенность HSDD остается относительно постоянной величиной.

Причины сексуальной дисфункции носят многофакторный характер, часто пересекаются и усиливают друг друга: повышение возраста и изменение связанного с ним стиля жизни, нейроэндокринные эффекты гормонов (в том числе экзогенных), изменение имиджа тела, снижение самооценки, хронический стресс и уменьшение стрессоустойчивости, ухудшение взаимоотношений с партнером, разрыв социальных связей и др. Таким образом, помимо гормональных нарушений, сексуальное поведение и вероятность развития сексуальной дисфункции у женщин любого возраста зависит от множества других факторов (биологических, социальных и психологических) [6]. В любом случае HSDD связано со снижением качества жизни, ухудшением общего физического и ментального благополучия, качества партнерских взаимоотношений и нарушением эмоционального состояния [11, 12]. Гинекологу в своей обычной практике невозможно разобраться во всех этих сложностях, да перед ним и не стоит такая сверхзадача, но определенные «правила» соблюдать необходимо:

- Не бояться касаться этой чувствительной и деликатной темы, так как сексуальное благополучие/удовлетворение сексуальными отношениями относится к одному из важных аспектов качества жизни женщины в целом.
- Помнить, что, согласно всем руководящим документам, о сексуальных нарушениях можно говорить только в том случае, если женщину волнует эта проблема, она испытывает дистресс, нарушается качество ее взаимоотношений с партнером [6–8]. Если женщина со снижением сексуального влечения и даже с аноргазмией удовлетворена своей сексуальной жизнью и эта проблема ее не беспокоит, не требуется никакого вмешательства [13]. Это необходимо обязательно прояснить во время консультации!
- Рассмотреть возможность того, что назначенное лечение или рекомендованный метод контрацепции, по мнению пациентки, могли способствовать появлению/усилению сексуальных нарушений и переключить ее на другой препарат.

- При подозрении на «истинную» сексуальную дисфункцию, а именно HSDD, необходимо направить пациентку на консультацию к специалисту-сексопатологу.

В настоящее время КОК применяют около 14% женщин репродуктивного возраста во всем мире [14]. Доступность препаратов с различными гормональными составами, дозами и режимами расширяет потенциальные возможности для выбора продукта, соответствующего потребностям и предпочтениям конкретной пациентки. Недавний опрос пользователей КОК в странах Центральной и Восточной Европы выявил 4 основных требования, предъявляемых к этим препаратам: надежная контрацепция, обратимость, отсутствие влияния на массу тела и безопасность [15]. А что же влияние на сексуальную функцию? В рекомендациях Всемирной организации здравоохранения и Центра по профилактике и контролю заболеваемости в США нет упоминаний о влиянии КОК на сексуальную функцию [16, 17]. Тем не менее, согласно результатам систематического обзора 36 наблюдательных исследований (n=13673), из числа женщин, применявших различные КОК (n=8422), 85% участниц отметили повышение либидо (n=1826) или отсутствие изменений (n=5358) и только 15% – его снижение (n=1238) [2]. Поэтому вопросы возможного изменения сексуальной функции на фоне КОК, а также преимущества/недостатки отдельных компонентов (их типа и дозы) препаратов безусловно представляют интерес для клинициста.

### Возможные механизмы влияния КОК на сексуальную функцию

Выбор КОК в качестве метода контрацепции снимает страх нежелательной беременности и теоретически должен способствовать улучшению сексуальных взаимоотношений между партнерами, но так происходит не всегда. В принципе использование любого КОК может улучшить, ухудшить сексуальную функцию у конкретной пациентки или не оказать на нее никакого влияния [2, 3, 5]. Поэтому вопрос о возможных сексуальных изменениях следует задать женщине, когда она придет на контрольный визит после назначения нового препарата, чтобы удостовериться в его хорошей переносимости и отсутствии побочных, в том числе психосексуальных эффектов.

У ряда женщин, чувствительных даже к незначительным гормональным колебаниям, негативное воздействие КОК на сексуальную функцию может быть связано с уменьшением андрогенного влияния. Это происходит за счет повышения концентрации глобулина, связывающего половые стероиды (ГСПС), под влиянием эстрогенного компонента препарата, что приводит к снижению содержания биодоступного тестостерона [1, 2]. Этинилэстрадиол (ЭЭ) вызывает повышение уровня ГСПС вне зависимости от пути введения, которое может сохраняться в течение 6 мес после отмены КОК. Вследствие незначительного снижения биодоступного тестостерона (даже в диапазоне нормальных значений), принимая во внимание крайне низкие уровни андрогенов у женщин) у некоторых пациенток прием КОК может оказывать негативное влияние на вульвовагинальные симптомы за счет недостаточности влагалищного секрета вплоть до выраженной сухости влагалища, что вносит определенный вклад в развитие диспареунии. Данное влияние может быть связано с генетическими особенностями, а именно с недостаточным числом и чувствительностью андрогенных рецепторов [20]. У таких женщин снижается активность сальных желез, секрет во время сексуального возбуждения уменьшается или образуется с некоторой задержкой, и возникает так называемая «спровоцированная вестибулодиния» (provoked vestibulodynia). В ряде работ показано, что низкодозированные КОК в большей мере могут способствовать появлению сухости влагалища и диспареунии у «чувствительных» женщин [21].

В состав КОК могут входить прогестины, обладающие остаточными андрогенными или, наоборот, антиандрогенными свойствами, а значит, оказывать эффекты агонистов или антагонистов андрогенных рецепторов, в связи с чем по-разному влияют на сексуальную функцию. Некоторые

врачи назначают «андрогенные» КОК, например, комбинацию ЭЭ с левоноргестрелом (ЛНГ) при появлении жалоб на снижение сексуального влечения при использовании других КОК, пытаясь уменьшить эффект ЭЭ в отношении ГСПС, описанный выше. Необходимо при этом также учитывать влияние прогестина на степень связывания с ГСПС [1, 18]. Однако все ли зависит от тестостерона?

Известно, что сексуальное поведение женщины меняется в зависимости от фазы цикла, что связано с гормональными колебаниями. Сексуальное желание и возбуждение нарастают и достигают пика к 14-му дню менструального цикла, что соответствует пику эстрогенов, и в дальнейшем идет снижение сексуальной активности. Цикличность сексуального поведения соответствует физиологии женского организма, направленной на реализацию репродуктивной функции. О колебаниях сексуальной активности никогда не сообщалось в рамках исследований с применением монофазных и трехфазных контрацептивов. Однако в одном исследовании было обнаружено, что женщины, принимавшие трехфазные КОК, могли испытывать больший сексуальный интерес и ответ на возбуждение, чем женщины на фоне монофазных КОК [19].

В любом случае происшедшие на фоне КОК изменения сексуальной функции нельзя оставлять без врачебного внимания, ведь они могут быть связаны с нарушением ее центральной регуляции и закрепиться в результате негативного сексуального опыта, что приведет к развитию «истинной» сексуальной дисфункции, а именно HSDD [12].

### Преимущества КОК с эстрогеном, идентичным натуральному

Во многих исследованиях доказано благоприятное влияние комбинации эстрогена, идентичного натуральному – эстрадиола валерата (Э2В) и прогестина IV поколения диеногеста (ДНГ) в динамическом режиме дозирования (Э2В/ДНГ, Клайра®) на качество жизни и сексуальную функцию, благодаря сочетанным эффектам обоих компонентов препарата и режима приема [3, 22–24].

Несомненно, уверенность в эффективной контрацепции играет большую роль в поддержании гармоничных отношений в паре. Высокая контрацептивная эффективность Э2В/ДНГ была продемонстрирована в регистрационных исследованиях III фазы и подтверждена в рамках исследования реальной клинической практики INAS SCORE с участием более 50 тыс. женщин [32–34]. Э2В/ДНГ по сравнению с другими КОК и КОК с ЛНГ показал более низкие показатели наступления беременности при типичном использовании, т.е. с возможными погрешностями приема и влиянием других факторов, которые встречаются в рутинной практике. В Европе общий показатель неэффективности метода контрацепции был самым низким для Э2В/ДНГ и составлял 0,26%, для других КОК – 0,53% и для КОК с ЛНГ – 0,79%. Относительный риск контрацептивных неудач был достоверно ниже для Э2В/ДНГ по сравнению как с другими КОК, так и для КОК с ЛНГ: 0,5 (95% доверительный интервал – ДИ 0,3–0,7) и 0,3 (95% ДИ 0,2–0,5) соответственно [34]. Причем не было выявлено разницы в эффективности препарата и удовлетворенности от его приема в зависимости от возраста. Более того, в исследовании CONTENT 3152 участницы, принимавшие ЭЭ-содержащий КОК, были переведены на комбинацию Э2В/ДНГ или мини-пили по различным причинам по желанию самой женщины. Примечательно, что именно в группе молодых пациенток в возрасте от 18 до 25 лет, среди принимавших препарат Клайра®, оказались удовлетворены и очень удовлетворены 80,2%, а среди пациенток 26–50 лет высоко оценили препарат 78,4% [35]. По биологическому действию на органы-мишени препарат Клайра® соответствует микродозированному КОК с ЭЭ. В частности, воздействие 2 мг Э2В на подавление овуляции, пролиферацию эндометрия сопоставимо с 20 мкг ЭЭ, в то время как воздействие 2 мг Э2В на индукцию синтеза белков в печени (ГСПС, параметры гемостаза) менее выражено, чем у 20 мкг ЭЭ [36–41]. Э2В/ДНГ привлекает разных исследо-

вателей и хорошо изучен в отношении влияния на сексуальную функцию. Это связано как с компонентами препарата, так и с режимом приема. В отличие от других прогестинов ДНГ обладает крайне низким сродством к ГСПС и в основном связывается с альбуминами (90%) и, соответственно, не влияет на уровень тестостерона. Э2В по сравнению с ЭЭ также оказывает меньшее влияние на уровень этого связывающего белка, а значит, на содержание биодоступного тестостерона [25, 26], что представляет значительные преимущества у женщин с вызванной КОК сексуальной дисфункцией. Кроме того, Э2В обладает благоприятным трофическим воздействием на слизистую оболочку влагалища и вагинальную микрофлору [22, 23].

Эта взаимосвязь была изучена в ходе крупного (n=276, возраст от 18 до 50 лет) международного рандомизированного двойного слепого исследования STABLE, проводившегося в 32 клинических центрах различных стран [22]. В исследование были включены женщины с сексуальной дисфункцией на фоне КОК с ЭЭ, что делает данную работу особенно ценной в рамках понимания непростого вопроса женской сексуальности. Исходно была проведена тщательная оценка отдельных сексуальных показателей с использованием нескольких общепризнанных методик: индекс женской сексуальной функции (FSFI), шкала стресса, ассоциированного с сексуальной дисфункцией, индекс вагинального здоровья и опросник вульвовагинальной атрофии, а также индекс общего психологического благополучия, что придает особую достоверность и надежность полученным данным. После этого участницы были рандомизированы для получения препарата Клайра® в динамическом режиме или комбинации ЭЭ/ЛНГ в монофазном режиме. К 6-му циклу лечения была проведена повторная оценка сексуальной функции с использованием вышеуказанных опросников. Было получено повышение (улучшение) суммы показателей «желание» и «возбуждение» по данным FSFI к 6-му месяцу, и изменение составило 5,90±5,45 на фоне препарата Клайра® и 5,79±6,17 при использовании ЭЭ/ЛНГ (для обоих  $p < 0,0001$ ). Улучшение других изучаемых параметров сексуальной функции было сходным и значимым.

Нельзя забывать о важности локальных эффектов КОК. В исследовании STABLE было также получено значимое снижение числа баллов по опроснику вульвовагинальной атрофии (сухость, чувствительность, раздражение, диспареуния, выделение из влагалища) на фоне 6 мес приема Э2В/ДНГ. Авторы исследования полагают, что в определенной мере улучшение показателей сексуальной функции на фоне комбинации Э2В/ДНГ может быть связано с усилением дифференцировки многослойного плоского эпителия и улучшением кровоснабжения слизистой оболочки влагалища, а также снижением pH под воздействием натурального эстрогена, что привело к улучшению сексуальных ощущений во время половых отношений (желание, возбуждение, оргазм) [22]. В целом Э2В/ДНГ позитивно влияет на эпителий влагалища и сохраняет сексуальную функцию, что не свойственно, например, КОК с ЭЭ. Благоприятное влияние на вульвовагинальный эпителий обнаружено и в других исследованиях [23, 27]. F.De Seta и соавт. сравнили влияние двух препаратов с эстрадиолом – комбинации Э2В/ДНГ и эстрадиола с номгэстрола ацетатом и показали преимущества препарата Клайра® по таким показателям, как содержание лактобацилл и снижение вагинального pH [23]. Авторы предположили, что выявленные отличия в отношении вагинальной экологии могут быть обусловлены не только типом эстрогена в составе КОК, но и характеристиками прогестина и балансом между эстрогенным и прогестагенным влиянием [23]. Эстрадиол и эстриол, образующийся в результате метаболизма Э2В, оказывает множественное благоприятное влияние на эпителий и микробиоценоз влагалища: стимулирует созревание эпителиальных клеток, регулирует иннервацию и кровоснабжение влагалища, препятствует атрофическим изменениям и способствует полноценной регенерации клеток, улучшению продукции гликогена и активному росту

лактофлоры, а ДНГ не оказывает антиэстрогенный эффект и не препятствует положительному влиянию эстрогенов [27]. Эти благоприятные локальные эффекты препарата Клайра® нашли клиническое подтверждение еще в одном исследовании – S.Caruso и соавт., показавшем, что все женщины, предъявлявшие жалобы на диспареунию, сообщили о снижении этих симптомов к 3 и 6-му циклам лечения ( $p < 0,05$ ) [19].

В другом наблюдательном исследовании ( $n=57$ , возраст 18–48 лет) назначение в течение 6 циклов комбинации Э2В/ДНГ способствовало статистически значимому повышению таких показателей, как желание, возбуждение, оргазм, удовлетворение и сексуальная активность ( $p < 0,05$ ), по данным опросников качества жизни и сексуальной активности (Short Form-36 и Short Personal Experience Questionnaire), которые нарастали от 3 к 6-му циклам приема препарата [19]. Важно подчеркнуть, что вышеперечисленные показатели сексуальной функции достигали пика на 7-й день во время 3 и 6-го циклов приема Э2В/ДНГ и были сходны с пиковыми значениями при естественном цикле на 14-й день ( $p < 0,05$ ). Авторы объяснили цикличность сексуального поведения динамическим режимом дозирования препарата. Интересно, что женщины отмечали такие же динамические изменения сексуальной активности, как в течение естественного цикла, что подтверждалось данными анализа опросников [19]. Можно сказать, что препарат Клайра® бережно поддерживает женскую сексуальность и позволяет сохранить сексуальную активность, как в естественном цикле, вне зависимости от возраста, включая молодых женщин [19, 24].

### Дополнительные причины благоприятного влияния препарата Клайра® на сексуальную функцию

Обильные менструальные кровотечения (ОМК) и синдром хронической тазовой боли (в том числе диспареуния, дисменорея) вызывают и/или усиливают нарушение сексуальной функции. Кроме того, длительно существующая тазовая боль, дезорганизуя центральные механизмы регуляции важнейших функций организма, изменяет психику и поведение женщины, нарушает ее социальную адаптацию, что способствует снижению жизненного тонуса, синдрому хронической усталости, изменению настроения (вплоть до депрессии), самооценки, играющей важную роль в сексуальных отношениях, и полового влечения в целом. C.Di Carlo и соавт. полагают, что улучшение качества жизни в целом и сексуальной функции в частности может быть связано также со снижением менструальной кровопотери и устранением анемии у тех женщин, которые предъявляли жалобы на ОКМ [24]. Хорошо известно, что Э2В/ДНГ значимо снижает менструальную кровопотерю, что ведет к повышению гемоглобина и ферритина [31]. Кроме того, при использовании комбинации Э2В/ДНГ в качестве контрацептивного средства благодаря стабильной концентрации эстрогена на протяжении цикла, включая 2-дневный интервал без гормонов, снижались различные болевые проявления (тазовая боль, головная боль, дисменорея), возникающие во время 7-дневного безгормонального интервала при применении других КОК [28–30].

### Заключение

Проблема сексуальных расстройств у женщин остается недооцененной, несмотря на то что гармоничная сексуальная функция относится к одному из важнейших аспектов качества жизни современной женщины, поэтому врач должен задавать необходимые вопросы, несмотря на «деликатность» темы.

Влияние КОК на сексуальную функцию является многофакторным и не определяется только андрогенной природой прогестина, что, к сожалению, закрепилось в сознании некоторых врачей. Благоприятное влияние препарата Клайра® на качество сексуальной жизни женщин в любом возрасте, в том числе у молодых, может быть обусловлено комплексом причин:

- уверенностью в надежной контрацепции [34];
- минимальным влиянием Э2В на синтез ГСПС и отсутствием связывания с ним ДНГ [25, 26];
- благоприятным влиянием эстрадиола на слизистую оболочку влагалища и вагинальную микрофлору [22, 23];
- цикличностью сексуальной активности благодаря динамическому режиму дозирования [19].

Именно поэтому Клайра® может быть оптимальным методом контрацепции для женщин любого возраста, в том числе и молодых, со снижением либидо на фоне приема других КОК. Налаживается гармоничная сексуальная жизнь женщины, поскольку нет негативного влияния на либидо, и все это способствует повышению качества жизни женщины.

*Подготовлено при поддержке компании АО «Байер».*

### Литература/References

1. Burrows LJ, Basha M, Goldstein AT. The effects of hormonal contraceptives on female sexuality: a review. *J Sex Med* 2012; 9: 2213–23.
2. Pastor Z, Holla K, Chmel R. The influence of combined oral contraceptives on female sexual desire: A systematic review. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2013; 18: 27–43.
3. Caruso S, Cianci S, Cariola M et al. Improvement of low sexual desire due to antiandrogenic combined oral contraceptives after switching to an oral contraceptive containing 17beta-estradiol. *J Women's Health* 2017; 26: 728–73.
4. Wallwiener CW, Wallwiener LM, Seeger H et al. Prevalence of sexual dysfunction and impact of contraception in female German medical students. *J Sex Med* 2010; 7: 2139–48.
5. Čiaplinskienė L, Žilaitienė B, Verkauskienė R et al. The effect of a drospirenone-containing combined oral contraceptive on female sexual function: a prospective randomised study. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2016; 21: 395–400.
6. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5)*. 5th ed. Washington, DC: American Psychiatric Association, 2013.
7. McCabe MP, Sharlip ID, Atalla E et al. Definitions of sexual dysfunctions in women and men: a Consensus Statement from the Fourth International Consultation on Sexual Medicine 2015. *J Sex Med* 2016; 13: 135–4313.
8. Reed GM, Drescher J, Krueger RB et al. Disorders related to sexuality and gender identity in the ICD-11: revising the ICD-10 classification based on current scientific evidence, best clinical practices, and human rights considerations. *World Psychiatry* 2016; 15: 205–21.
9. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 4th ed. Text Rev. Washington, DC: American Psychiatric Association, 2000.
10. Parish SJ, Goldstein AT, Goldstein SW et al. Toward a more evidence-based nosology and nomenclature for female sexual dysfunctions. Part II. *J Sex Med* 2016; 13: 1888–906.
11. Parish SJ, Hahn SR. Hypoactive sexual desire disorder: a review of epidemiology, biopsychology, diagnosis, and treatment. *Sex Med Rev* 2016; 4: 103–20.
12. Goldstein I, Kim NN, Clayton AH et al. Hypoactive Sexual Desire Disorder: International Society for the Study of Women's Sexual Health (ISSWSH) Expert Consensus Panel Review. *Mayo Clin Proc* 2017; 92 (1): 114–28.
13. Shifren JL. Low sexual desire: Appropriate use of testosterone in menopausal women. *OBG Management* 2018; 30 (11): 21–8.
14. United Nations, Department of Economic and Social Affairs, Population Division. *Trends in Contraceptive Use Worldwide* 2015. <http://www.un.org/en/development/desa/population/publications/pdf/family/trendsContraceptiveUse2015Report.pdf>
15. Fai T, Buryak D, Cirstoiu M-M et al. Needs and preferences of women users of oral contraceptives in selected countries in Central and Eastern Europe. *Drugs Context* 2018; 7 (7): 212510.
16. World Health Organization. *Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use*. 5th ed. 2015. [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/181468/1/9789241549158\\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/181468/1/9789241549158_eng.pdf)
17. Curtis KM, Jatlaoui TC, Tepper NK et al. *US Selected Practice Recommendations for Contraceptive Use*, 2016. *MMWR Recomm Rep* 2016; 65: 1–66.
18. Zethraeus N, Dreber A, Ranehill E et al. Combined Oral Contraceptives and Sexual Function in Women—a Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2016; 101 (11): 4046–53.

19. Caruso S, Agnello C, Romano M et al. Preliminary Study on the Effect of Four-phasic Estradiol Valerate and Dienogest (E2V/DNG) Oral Contraceptive on the Quality of Sexual Life. *Sex Med* 2011; 8: 2841–50.
20. Simon JA, Goldstein I, Kim NN et al. The role of androgens in the treatment of genitourinary syndrome of menopause (GSM): International Society for the Study of Women's Sexual Health (ISSWSH) expert consensus panel review. *Menopause* 2018; 25 (7): 837–47.
21. Reed B, Harlow S, Legocki L et al. Oral contraceptive use and risk of vulvodynia: a population-based longitudinal study. *BJOG* 2013; 120 (13): 1678–84.
22. Davis SR, Bitzer J, Giraldo A et al. Change to either a nonandrogenic or androgenic progestin-containing oral contraceptive preparation is associated with improved sexual function in women with oral contraceptive-associated sexual dysfunction. *J Sex Med* 2013; 10: 3069–79.
23. De Seta F, Restaino S, Banco R et al. Effects of estroprogestins containing natural estrogen on vaginal flora. *Gynecol Endocrinol* 2014; 30 (11): 830–5.
24. Di Carlo C, Gargano V, De Rosa N et al. Effects of estradiol valerate and dienogest on quality of life and sexual function according to age. *Gynecol Endocrinol* 2014; 30 (12): 925–8.
25. Ruan X, Seeger H, Mueck AO. The pharmacology of dienogest. *Maturitas* 2012; 71: 337–44.
26. 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: 13–24.
27. Роговская С.И. Вульвовагинальный и цервикальный эпителий и гормональные средства. *Status Praesens*. 2014; 6 (17): 41–7.  
[Rogovskaya S.I. Vul'vovaginal'nyi i tservikal'nyi epiteliy i gormonal'nye sredstva. *Status Praesens*. 2014; 6 (17): 41–7 (in Russian).]
28. Jensen JT, Mellinger U, Serrani M, Mabey RG. Hormone withdrawal-associated symptoms: comparison of oestradiol valerate/dienogest versus ethinylestradiol/norgestimate. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2013; 18 (4): 274–83.
29. Macias G, Merki-Feld GS, Parke S et al. Effects of a combined oral contraceptive containing oestradiol valerate/dienogest on hormone withdrawal-associated symptoms: results from the multicentre, randomised, double-blind, active-controlled HARMONY II study. *J Obstet Gynaecol* 2013; 33: 591–6.
30. Petraglia F, Parke S, Serrani M et al. Estradiol valerate plus dienogest versus ethinylestradiol plus levonorgestrel for the treatment of primary dysmenorrhea. *Int J Gynaecol Obstet* 2014; 125 (3): 270–4.
31. Fraser IS, Parke S, Mellinger U et al. 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: 258–69.
32. Palacios S, Wildt L, Parke S et al. Efficacy and safety of a novel oral contraceptive based on oestradiol (oestradiol valerate/dienogest): a Phase III trial. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2010; 149: 57–62.
33. Nelson AI, Parke S, Mellinger U et al. Efficacy and safety of a combined oral contraceptive containing estradiol valerate/dienogest: results from a clinical study conducted in North America. *J Womens Health (Larchmt)* 2014; 23: 204–10.
34. Barnett C, Hagemann C, Dinges J. Fertility and combined oral contraceptives – unintended pregnancies and planned pregnancies following oral contraceptive use – results from the INAS-SCORE study. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2017; 22: 17–23.
35. Briggs P, Serrani M, Vogtländer K, Parke S. Continuation rates, bleeding profile acceptability, and satisfaction of women using an oral contraceptive pill containing estradiol valerate and dienogest versus a progestogen-only pill after switching from an ethinylestradiol-containing pill in a real-life setting: results of the CONTENT study. *Int J Womens Health* 2016; 8: 477–87.
36. Mashchak CA, Lobo RA, Dozono-Takano R et al. Comparison of pharmacodynamic properties of various estrogen formulations. *Am J Obstet Gynecol* 1982; 144: 511–8.
37. Endrikat J, Parke S, Trummer D et al. Ovulation inhibition with four variations of a four-phasic estradiol valerate/dienogest combined oral contraceptive: results of two prospective, randomized, open-label studies. *Contraception* 2008; 78: 218–25.
38. Data on file; clinical trial report B709, 2000.
39. Lindberg UB, Crona N, Stigendal L et al. A comparison between effects of estradiol valerate and low dose ethinyl estradiol on haemostasis parameters. *Thromb Haemost* 1989; 61: 65–9.
40. Wiegratz I, Lee JH, Kutschera E et al. Effect of four oral contraceptives on hemostatic parameters. *Contraception* 2004; 70: 97–106.
41. Helgason S. Estrogen replacement therapy after the menopause. Estrogenicity and metabolic effects. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1982; 107 (Suppl.): 1–29.

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

**Юрeнeвa Свeтлaнa Влaдимирoвнa** – д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии, ведущий научный сотрудник отделения гинекологической эндокринологии ФГБУ «НМИЦ АПП им. акад. В.И.Кулакова». E-mail: syureneva@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2864-066X>

**Ильина Лилия Михайловна** – канд. мед. наук, медицинский советник по менопаузе Ассоциации гинекологов-эндокринологов. E-mail: bseiljina@mail.ru

**Svetlana V. Yureneva** – PhD, Professor of obstetrics and gynecology Department, Leading Researcher of the Department of Gynecological Endocrinology, V.I.Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: syureneva@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2864-066X>

**Liliya M. Ilina** – MD, medical advisor for menopause of the Association of Gynecologists – Endocrinologists, Department of Gynecological Endocrinology, V.I.Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: bseiljina@mail.ru

Статья поступила в редакцию / The article received: 02.02.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 20.03.2019