

Потребности, ожидания и сомнения у пользователей гормональными контрацептивами

Г.Б. Дикке✉

ЧОУ ДПО «Академия медицинского образования им. Ф.И. Иноземцева», Санкт-Петербург, Россия

✉galadikke@yandex.ru

Аннотация

Описание. Обзор представлен современными публикациями, отражающими важность качественного консультирования пациенток при выборе метода контрацепции и факторы, влияющие на него. Выбор комбинированного орального контрацептива (КОК) определяется потребностью в надежной и безопасной контрацепции, ожиданиями в улучшении качества жизни и сомнениями в отношении частоты побочных эффектов и влияния на репродуктивное и соматическое здоровье. Современный КОК, содержащий эстроген, идентичный натуральному (эстрадиола валерат – Э,В), селективный гестаген (диногест – ДНГ), с динамическим режимом и укороченным безгормональным интервалом (2 дня) может удовлетворить требования к КОК большинства женщин в возрасте от менархе до менопаузы при потребности в контрацепции. При его использовании показано улучшение профиля менструальных кровотечений (снижение объема кровопотери на 88% при обильных менструациях) и сексуального поведения (поддержание либидо, возбуждения и сохранение цикличности сексуального поведения). Э,В/ДНГ оказывает минимальное влияние на метаболизм, продемонстрировал низкий риск тромбозоболемических событий в исследовании реальной практики (скорректированный риск венозной тромбоземболии по сравнению с другими КОК составляет 0,4) и низкую частоту отказа от использования по причине побочных явлений (1,7%). Для него характерен баланс эффективности (индекс Перля – 0,42) и удовлетворенности пользователей (78,1–80,2%).

Заключение. КОК с Э,В/ДНГ в режиме 26/2 может удовлетворить требования женщин к контрацепции, что отражается на значимой приверженности ему, т.е. последовательном и правильном применении, и способствует длительному использованию выбранного КОК для поддержания качества жизни женщин на долгие годы.

Ключевые слова: контрацепция, консультирование, эстрадиола валерат, диногест, эффективность, безопасность.

Для цитирования: Дикке Г.Б. Потребности, ожидания и сомнения у пользователей гормональными контрацептивами. Гинекология. 2020; 22 (1): 33–37. DOI: 10.26442/20795696.2020.1.200044

Review

Needs, expectations and doubt users of hormonal contraceptives

Galina B. Dikke✉

Inozemtsev Academy of Medical Education, Saint Petersburg, Russia

✉galadikke@yandex.ru

Abstract

Description. The review is presented by modern publications, reflecting the importance of high-quality patient counseling when choosing a method of contraception and the factors that influence it. The choice of combined oral contraceptive (COC) is determined by the need for reliable and safe contraception, expectations for an improved quality of life, and doubts about the frequency of side effects and effects on reproductive and somatic health. Modern COCs containing natural hormone (estradiol valerate), a new gestagen (dienogest) with a dynamic regime and a shortened hormone-free interval (2 days) satisfy the COC requirements of most women from menarche to menopause when contraception is required. An improvement in the profile of menstrual bleeding (a decrease in blood loss in 88% of users) and sexual functioning (increased libido, arousal, and maintaining the cyclical nature of sexual behavior) has been shown. Estradiol valerate does not affect metabolism, has a low risk of thromboembolic events (the adjusted risk of venous thromboembolism compared to other COCs is 0.4) and a low frequency of failure due to side effects (1.7%). This tool is characterized by high efficiency (adjusted Pearl index – 0.42) and user satisfaction (78.1–80.2%).

Conclusion. COCs with estradiol valerate/dinogest in 26/2 mode, fully satisfying the requirements of women for contraception, contributes to high adherence to it, that is, consistent and correct use, which contributes to the long-term use of the selected COC and ensures the quality of life of women for many years.

Key words: contraception, counseling, estradiol valerate, dienogest, effectiveness, safety.

For citation: Dikke G.B. Needs, expectations and doubt users of hormonal contraceptives. Gynecology. 2020; 22 (1): 33–37. DOI: 10.26442/20795696.2020.1.200044

Консультирование пациенток врачом является важным этапом, позволяющим рассмотреть все возможные варианты выбора контрацепции и дальнейшее использование наиболее подходящего метода, отвечающего потребностям женщины. По данным А. Gambera и соавт. [1], которые оценили влияние структурированного консультирования гинекологами среди женщин в возрасте 18–40 лет (n=1871), 38% из них выбрали комбинированный метод гормональной контрацепции. При этом предпочли трансдермальный пластырь 7% потенциальных пользователей, вагинальное кольцо – 21% и оральные контрацептивы – 64%. Доля неопределившихся женщин составила всего 2%. Основные мотивы выбора метода связаны с простотой использования (все методы) и предпочтениями по частоте введения (ежедневно, еженедельно или ежемесячно). Число пациенток, нуждающихся в последующем контакте с врачом, было низким (5–7%), как и частота побочных эффектов (2–3%).

Среди многочисленных методов контроля рождаемости, доступных для женщин в настоящее время, комбинированные оральные контрацептивы (КОК) остаются наиболее распространенной и рекомендуемой формой обратимой контрацепции. Однако широкий спектр предлагаемых сегодня фармацевтической промышленностью КОК делает

процесс выбора все более сложной задачей. Многие исследователи изучали потребности женщин, влияющие на выбор гормонального контрацептива, среди которых называются: эффективность в предотвращении беременности, безопасность и переносимость, удобство использования, преимущества или риски для общего состояния здоровья [2]. Среди личностных факторов рассматриваются дополнительные ожидания (влияние на акне, предменструальный синдром, объем менструального кровотечения, дисменорею и др.), позволяющие использовать непротивные и протективные свойства КОК, в целях удовлетворения индивидуальных потребностей [3].

Вместе с тем частота незапланированных беременностей все еще остается высокой (44%), 1/2 или более из них являются нежелательными и, как правило, прерываются (56% – в мире, 77–78% – в Восточной Европе, включая Россию) [4]. В России наиболее часто прерывают нежелательную беременность замужние женщины, имеющие 1–2 детей, при этом 63% из них пользуются презервативом или прерванным половым актом, что представляется нерациональным для этой категории пользователей [5].

Согласно исследованиям в области демографии и здравоохранения, проведенным Институтом Гутмахера в 52 странах в период с 2005 по 2014 гг., наиболее распространенной

причиной того, что замужние женщины не используют современную контрацепцию, являются побочные эффекты – 26% [6]. Прекращают применять КОК по той же причине 43% [7]. Наиболее часто высказываемые женщинами сомнения в отношении КОК – вероятность прибавки массы тела, влияния на эмоциональное состояние и либидо, а также сомнения в эффективности, которые с том числе являются причинами досрочного прекращения приема КОК (по данным разных авторов, 41, 47 и 12% соответственно). Это диктует необходимость выбора приемлемого КОК (с точки зрения надежности и безопасности) для пользователей указанной «группы риска».

Снижение числа побочных эффектов КОК при сохранении адекватного контроля цикла достигнуто созданием препаратов на основе эстрогена, идентичного натуральному, со сниженным влиянием на метаболизм по сравнению с этинилэстрадиолом (ЭЭ). Биологический эффект эстрадиола валерата (Э₂V) в дозировке 2 мг/сут соответствует приблизительно 0,15 мг 17β-эстрадиола (Э₂) или 20 мкг ЭЭ в отношении эффектов на уровне гипоталамо-гипофизарной оси и периферийных целевых тканей [8].

Препарат Клайра® остается на протяжении многих лет инновацией в контрацепции в реальной практике гинеколога за счет наличия Э₂V – эстрогена, идентичного эндогенному Э₂ – и динамического режима дозирования, приближенного к колебаниям гормонов в естественном цикле женщины с частотой побочных реакций не более 10% [9]. Только 1,7% пользователей прекратили прием из-за нежелательных явлений и 1,4% – из-за трудностей в соблюдении режима приема [10].

Комбинация диеногеста (ДНГ) с Э₂V в динамическом режиме дозирования предусматривает постепенное уменьшение эстрогенного компонента в сочетании с повышением дозировки прогестина с последующим коротким безгормональным интервалом – БГИ (2 дня). Такой режим обеспечивает начальное преобладание эстрогенов, предназначенное для подготовки эндометрия к прогестиновой активности в первой половине цикла, а возрастающие дозы ДНГ – стабильность эндометриальной стромы, особенно в промежуточной и финальной фазах цикла, что может способствовать нормализации менструаций [11].

Так, в рандомизированном исследовании сопоставлен менструальный профиль Э₂V/ДНГ в динамическом режиме с классическим микродозированным КОК – ЭЭ/левоноргестрел – ЛНГ (804 женщин, 7 циклов). Плановые кровотечения отмены для каждого цикла лечения составили 77,7–83,2% в группе Э₂V/ДНГ и 89,5–93,8% – в сравнительной группе ($p < 0,01$). Доля женщин с ациклическими кровотечениями была аналогична в обеих группах (14 и 12% соответственно), и в основном это характерно для первых месяцев лечения. Отмечено сокращение продолжительности (4,1–4,7 дня против 5,0–5,2 дня) и интенсивности планового кровотечения в группе Э₂V/ДНГ. Суммарно дней с кровотечениями или кровотечениями было меньше в группе Э₂V/ДНГ как в первые 3 мес, так и в последующие месяцы [9]. У женщин с обильными менструациями после 6 мес лечения средний объем кровопотери снизился на 88% в группе Э₂V/ДНГ против 24% в группе плацебо, при этом наибольшее сокращение достигнуто в первом цикле после начала лечения, и оно поддерживалось без потери эффекта на протяжении всего курса приема [11]. Таблетки Э₂V/ДНГ также ассоциировались с более коротким (48,7% против 44,1%), менее обильным (54% против 46,1%) и менее болезненным кровотечением (91,1% против 73,7%) и более высокой удовлетворенностью пользователей (80,7% против 64,6%) в течение 3–5 мес при переключении после использования ЭЭ-содержащих КОК [12].

Таким образом, Э₂V/ДНГ способствует регулярности цикла, ДНГ в составе с выраженным антипролиферативным эффектом и укороченный БГИ (2 дня) способствуют сокращению продолжительности и объема менструальной кровопотери.

Колебания уровня гормонов, возникающие во время естественного овуляторного менструального цикла, яв-

ляются причиной разнообразных физиологических и патологических симптомов [13]. Такие колебания могут возникать при приеме КОК и интерпретируются женщинами как побочные эффекты, характерные для многих схем контрацепции [14]. Они включают тошноту, рвоту, болезненность молочных желез, вздутие живота, отек, головные боли, мигрень, дисменорею, тазовую боль и изменение настроения [13–15].

В 1997 г. P. Sulak и соавт. опубликовали работу, в которой привели свидетельства того, что во время 7-дневного БГИ частота таких симптомов увеличивается по сравнению с 3 нед приема активных (содержащих гормоны) таблеток.

В дальнейшем продемонстрировано, что препарат, содержащий Э₂V/ДНГ, превосходит трехфазный ЭЭ/норгестимат ($p=0,05$) [16, 17] и монофазный ЭЭ 30/ЛНГ 150 ($p=0,001$) [18, 19] в снижении тяжести головной или тазовой боли у женщин, жалующихся на эти симптомы во время БГИ. Авторы объясняют такие результаты тем, что уровни Э₂ остаются стабильными на протяжении всего 28-дневного цикла, в том числе в БГИ (это продемонстрировано фармакодинамическими исследованиями), и сопоставимы с теми, которые наблюдаются во время 1-й недели фолликулярной фазы спонтанного менструального цикла [16].

В своем обзоре A. Graziottin приводит доказательную базу на основе многочисленных рандомизированных контролируемых исследований о том, что сокращение БГИ уменьшает вероятность возникновения воспалительных реакций, которые обусловлены тучными клетками, выделяющимися во время менструации, и способствует значительному уменьшению дисменореи, симптомов предменструального синдрома и предменструального дисфорического расстройства, что сопровождается улучшением качества жизни у 82% пациенток [20].

Исследование, проведенное в ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова» в 2018 г, констатировало уменьшение частоты ациклических и мажущих кровянистых выделений (с 30,5% в 1-м цикле приема препарата Клайра® до 5,5% к 6-му циклу), масталгии (с 16,6% до 0), головных болей (с 5,5% до 0), тошноты (с 13,8% до 0), снижение либидо (с 3,8 до 2,8%), отеков (с 8,3% до 0) на протяжении 6 мес применения препарата Клайра® [8]. В этом же исследовании ни у одной пациентки не отмечено патологического повышения артериального давления (изменения наблюдались в пределах нормативных значений от 110/60 до 125/80 мм рт. ст. без статистически значимых различий по сравнению с исходными данными). Аналогичные данные получены в зарубежном исследовании [21]. В процессе наблюдения не выявлено статистически значимых изменений массы тела – прибавку в массе тела от 1 до 2 кг отмечали 11,1% женщин только на 1-м месяце приема препарата, и к 4–6-му месяцу масса тела возвращалась к исходному значению.

A. Paoletti и соавт. среди женщин, принимавших препарат, содержащий Э₂V/ДНГ, отметили статистически значимое снижение массы тела (с 58,8 до 57,3 кг; $p < 0,05$), индекса массы тела (с 24,1 до 23,5; $p < 0,05$), отношения окружности талии/бедр (с 0,82 до 0,79 см; $p < 0,05$) и массы жира (с 17,7 до 16,4 кг; $p < 0,05$) по сравнению с не принимавшими препарат [22].

При эквивалентных дозах (2 мг Э₂ и 20 мкг ЭЭ) было показано, что Э₂V оказывает меньшее влияние на метаболические и печеночные параметры, чем ЭЭ. В исследованиях это проявлялось в более благоприятном эффекте Э₂ на липиды, уменьшенном эффекте на синтез печеночных белков, включая глобулин, связывающий половые гормоны, и ангиотензиноген, меньшем влиянии на маркеры гемостаза. В рандомизированном открытом исследовании, проведенном в Германии в течение 7 циклов среди здоровых женщин в возрасте 18–50 лет, показаны увеличение липопротеидов высокой плотности по сравнению с исходным уровнем для Э₂V/ДНГ на 7,9% и уменьшение для ЭЭ/ЛНГ на 2,3%, снижение липопротеидов низкой плотности отмечено на 6,5 и 3,0% соответственно. Уровни фрагментов протромбина 1+2 и D-димера практически не изменились

в группе Э₂В/ДНГ (-0,6 и -2,1% соответственно), но увеличилось при приеме ЭЭ/ЛНГ (на 117,3 и 62,9% соответственно) [23]. Также для Э₂В был продемонстрирован лучший профиль липидного и углеводного метаболизма в сравнении с КОК, содержащим ЭЭ и хлормадинаона ацетат [24].

Параметры углеводного обмена изучены в работе V. De Leo и соавт. Результаты показали, что уровень глюкозы натощак остается стабильным в процессе приема Э₂В/ДНГ, улучшается профиль глюкозотолерантного теста (значения глюкозы и инсулина были умеренно снижены по сравнению со средними показателями до лечения), индекс НОМА-IR снизился в 3 раза ($p < 0,001$), не наблюдались значительных различий между медианными значениями индекса массы тела [25].

В отсутствие дополнительных факторов риска негативное влияние ЭЭ на метаболизм в дозировке, не превышающей 35 мкг, не имеет клинического значения. Однако даже минимальные сдвиги в метаболизме могут послужить причиной побочных эффектов, а наличие факторов риска может привести к осложнениям (венозные и артериальные тромбозы, заболевания печени, повышение массы тела).

Профиль безопасности Э₂В был сопоставим с другими КОК в отношении риска тромбозов: результаты крупного исследования реальной практики были учтены в актуальной версии инструкции по медицинскому применению препарата [26]. Так, в международном проспективном контролируемом неинтервенционном когортном исследовании INAS-SCORE [27], проведенном в США и 7 странах Европы (Австрия, Франция, Германия, Италия, Польша, Швеция и Великобритания) с общим числом участниц 50 203, исследователи сравнили Э₂В/ДНГ ($n=10\ 191$) и другие КОК ($n=40\ 012$, в том числе КОК, содержащие ЛНГ, – $n=5796$). Две дополнительные когорты включали пользователей других гормональных контрацептивов (инъекции, имплантаты, ЛНГ-содержащая внутриматочная система, пластыри) и женщин, не использующих гормональные контрацептивы. Следует отметить, что пользователи Э₂В/ДНГ были старше (средний возраст 31,7 года), чем пользователи других КОК (27,1 года) и, таким образом, априори относились к группе с более высоким риском серьезных сердечно-сосудистых событий. Статистических различий по акушерско-гинекологическому анамнезу между когортами не обнаружено.

Основными переменными интереса для краткосрочного и долгосрочного наблюдения были: венозные тромбоэмболии (ВТЭ), главным образом тромбоз глубоких вен (тромбоэмболия легочной артерии) и артериальная тромбоэмболия (АТЭ) – острый инфаркт миокарда и инсульт.

Всего зарегистрировано 95 случаев тромбоэмболических событий (ВТЭ и АТЭ). Регрессионный анализ Кокса показал такой же или более низкий риск этих событий для Э₂В/ДНГ по сравнению с другими КОК или КОК с ЛНГ – общий риск составил 0,7 (95% доверительный интервал – ДИ 0,4–1,4) и 0,7 (95% ДИ 0,3–1,7) соответственно, скорректированный (с учетом возраста, индекса массы тела, продолжительности приема, ВТЭ и АТЭ в семейном анамнезе) риск – 0,4 (95% ДИ 0,2–0,8 – разница статистически значима) и 0,5 (95% ДИ 0,2–1,2) соответственно. Отдельный анализ в европейской популяции ($n=33\ 834$) подтвердил статистически значимое уменьшение скорректированного риска ВТЭ по сравнению с другими КОК (0,4; 95% ДИ 0,2–0,98).

Таким образом, все изложенное продемонстрировало хорошую переносимость контрацептива и его благоприятный профиль безопасности, что предполагает возможность принимать препарат длительно, начиная с молодого возраста и вплоть до менопаузы при соответствующем наблюдении.

Прием КОК иногда ассоциируется с нарушением сексуальной функции, в частности со снижением желания и возбуждения [28]. Метаанализ 2013 г. (36 исследований; $n=13\ 673$) показал, что у 15% женщин, использующих КОК, наблюдается снижение либидо [29]. В обзоре 2019 г. указывается, что авторы, изучавшие этот феномен, связывают влияние КОК на сексуальность как с непосредственным снижением

уровня гормонов (эстрадиола, прогестерона, тестостерона и/или окситоцина), так и с опосредованным действием – прорывными кровотечениями, болезненностью в груди, а также снижением выделения смазки и сухостью во влагалище, уменьшением толщины половых губ и повышением чувствительности слизистой оболочки входа во влагалище. Последние три из перечисленных эффектов в совокупности приводят к вульводинии, которая чаще всего встречается у женщин, использовавших ЭЭ-содержащие КОК длительно (более 2 лет), и у тех, которые начали использовать их в юном возрасте [30].

Снижение уровня тестостерона является самым популярным объяснением того, как гормональные контрацептивы влияют на сексуальное функционирование женщин [31]. Вместе с тем в исследовании S. Davis и соавт. [32] среди женщин с установленной КОК-ассоциированной сексуальной дисфункцией при переключении на КОК, содержащие Э₂В/ДНГ или ЭЭ/ЛНГ, показано, что изменение суммы баллов по шкале Female Sexual Function Index между базовыми показателями и 6-м циклом составило +5,9 и +5,8 балла соответственно в отношении желания и возбуждения (по сравнению с исходным уровнем $p < 0,0001$, обе группы), что опровергает представление о том, что КОК, содержащие антиандрогенные прогестины, оказывают отрицательное влияние на сексуальную функцию.

Более того, интересным представляется факт сохранения цикличности сексуального поведения при использовании Э₂В/ДНГ: желание, возбуждение, оргазм, удовольствие и сексуальная активность сохраняли цикличность как в естественном цикле, только пик достигался не на 14-й день менструального цикла, а на 7-й [33].

F. De Seta и соавт. установлен факт улучшения состояния влагалища на фоне приема Э₂В/ДНГ – отмечены статистически значимое увеличение содержания лактобактерий и снижение pH влагалища по сравнению с Э₂/номегестролом. При использовании последнего отмечено уменьшение слизи шейки матки, чего не наблюдалось при Э₂В/ДНГ [34].

Таким образом, благоприятное влияние Э₂В на увлажненность слизистой влагалища и динамический режим дозирования препарата способствуют сохранению цикличности сексуального поведения аналогично естественному циклу.

Что касается клинической эффективности, сводный анализ, основанный на данных трех клинических исследований, проведенных в Северной Америке и Европе, имеющий наивысший уровень доказательности и оценивающий профиль эффективности при приеме препарата Э₂В/ДНГ у 2266 женщин, подтвердил высокий контрацептивный профиль у пользователей в возрасте от 18 до 50 лет – скорректированный индекс Перля составил 0,79, скорректированный – 0,42; у женщин в возрасте от 18 до 35 лет ($n=1687$) соответствующие показатели составили 1,01 и 0,51 [35].

Высокий профиль контрацептивной эффективности подтвержден также исследованием реальной клинической практики INAS SCORE, в котором индекс Перля составил для Э₂В/ДНГ 0,2, других КОК – 0,5 и ЭЭ/ЛНГ – 0,7. Отказ от контрацепции при наблюдении в течение 4 лет отмечен в 0,9, 2,0 и 2,8% случаев соответственно [36].

Изучена удовлетворенность женщин ($n=3152$) в 1-й год применения противозачаточных таблеток, содержащих Э₂В/ДНГ, по сравнению с таблетками, содержащими только прогестаген, в реальных условиях после перевода с ЭЭ-содержащих КОК. Процент женщин, которые были «удовлетворены» и «очень удовлетворены» через 3–5 мес после переключения на Э₂В/ДНГ или прогестагенсодержащие оральные контрацептивы, составил для 18–25-летних потребителей 80,2 и 70,2% соответственно, для 26–50-летних – 78,4 и 61,7% соответственно [12].

Таким образом, КОК, содержащий эстроген, идентичный натуральному, и ДНГ, представляет собой контрацептивную стратегию, которая может удовлетворить потребности рожавших женщин за счет благоприятного профиля эффективности и контроля цикла и в то же время сводит к минимуму побочные эффекты.

Заключение

КОК является самым распространенным методом гормональной контрацепции. Приверженность, т.е. последовательное и правильное применение, способствует длительному использованию выбранного КОК и может поддерживать качество жизни женщин на долгие годы при соответствующем врачебном наблюдении.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The author declares that there is not conflict of interests.

Литература/References

- Gambera A, Corda F, Papa R et al. Observational, prospective, multi-centre study to evaluate the effects of counselling on the choice of combined hormonal contraceptives in Italy –the ECOS (Educational Counselling effectS) study. *BMC Womens Health* 2015; 15: 69. DOI: 10.1186/s12905-015-0226-x
- Egarter C, Frey Tirri B et al. Women's perceptions and reasons for choosing the pill, patch, or ring in the CHOICE study: a cross-sectional survey of contraceptive method selection after counseling. *BMC Womens Health* 2013; 13: 9. DOI: 10.1186/1472-6874-13-9
- Дикке Г.Б. Пять шагов к успешной контрацепции. Руководство для врачей. М.: Академия Естествознания, 2017. [Dikke G.B. Five steps to successful contraception: a guide for doctors. Moscow: Academy of Natural Sciences, 2017. (in Russian).]
- Сакевич В.И. Аборты в мире: неравномерная динамика и неравный доступ. *Демоскоп Weekly*. 2018; 773–4. <http://demoscope.ru> [Sakevich V.I. Abortions in the world: uneven dynamics and unequal access. *Demoscope Weekly*. 2018; 773–4. <http://demoscope.ru> (in Russian).]
- Дикке Г.Б., Ерофеева Л.В. Контрацепция в современной России: применение и информированность (популяционное исследование). *Акушерство и гинекология*. 2016; 2: 108–13. DOI: 10.18565/aig.2016.2.108-113 [Dikke G.B., Erofeeva L.V. Contraception in modern Russia: use and awareness (population study). *Obstetrics and gynecology/Akusherstvo i ginekologiya*. 2016; 2: 108–13. DOI: 10.18565/aig.2016.2.108-113 (in Russian).]
- FIGO. The global unmet need for modern contraceptives. 26.09.2018. <https://www.figo.org>
- Hooper DJ. Attitudes, awareness, compliance and preferences among hormonal contraception users: a global, cross-sectional, self-administered, online survey. *Clin Drug Investig* 2010; 30: 749–63.
- Довлетханова Э.Р., Прилепская В.Н. Эстрадиола валерат и диеногест в гормональной контрацепции: приемлемость и эффективность в реальной клинической практике. *Мед. совет*. 2018; 13: 34–8. DOI: 10.21518/2079-701X-2018-13-34-38 [Dovletkhanova E.R., Prilepskaia V.N. Estradiola valerat i dienogest v gormonal'noi kontratsepsii: priemlemost' i effektivnost' v real'noi klinicheskoi praktike. *Med. sovet*. 2018; 13: 34–8. DOI: 10.21518/2079-701X-2018-13-34-38 (in Russian).]
- Ahrendt HJ, Makalová D, Parke S et al. Bleeding pattern and cycle control with an estradiol-based oral contraceptive: a seven-cycle, randomized comparative trial of estradiol valerate/dienogest and ethinyl estradiol/levonorgestrel. *Contraception* 2009; 80 (5): 436–44. DOI: 10.1016/j.contraception.2009.03.018
- Fruzzetti F, Paoletti AM, Fidicicchi T et al. Contraception with estradiol valerate and dienogest: adherence to the method. *Open Access J Contracept* 2019; 10: 1–6. DOI: 10.2147/OAJC.S204655
- 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 (4): 258–69. DOI: 10.3109/13625187.2011.591456
- 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. eCollection 2016
- Premenstrual syndrome: Overview. In: *Informed Health Online. Cologne, Germany: Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG)*, 2017. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279265/>
- Cooper DB, Adigun R. Oral Contraceptive Pills. In: *StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing*, 2018. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430882/>
- Nappi RE, Nappi G. Neuroendocrine aspects of migraine in women. *Gynecol Endocrinol* 2012; 28: 37–41. DOI: 10.3109/09513590.2012.651931
- Mabey Jr RG, Parke S, Mellinger U et al. Hormone withdrawal-associated symptoms: comparison of estradiol valerate/dienogest versus ethinylestradiol/norgestimate. Abstract plus poster presentation at the 60th Annual Clinical Meeting of the American College of Obstetricians and Gynecologists; 2012 May 5–9; San Diego, CA. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2013; 18 (4): 274–83. DOI: 10.3109/13625187.2013.785516
- Jensen JT, Parke S, Mellinger U et al. Hormone withdrawal-associated symptoms: Comparison of oestradiol valerate/dienogest versus ethinylestradiol/norgestimate. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2013; 18 (4): 274–83. DOI: 10.3109/13625187.2013.785516
- Macias G, Merki-Feld GS, Parke S et al. Hormone withdrawal-associated symptoms in women taking combined oral contraceptives: comparison of estradiol valerate/dienogest versus ethinylestradiol/levonorgestrel. Abstract plus poster presentation at the 15th World Congress on Gynecological Endocrinology; 2012 March 7–10; Firenze, Italy.
- Macias G, Merki-Feld S, 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. DOI: 10.3109/01443615.2013.800851
- Graziottin A. The shorter, the better: A review of the evidence for a shorter contraceptive hormone-free interval. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2016; 21 (2): 93–105. DOI: 10.3109/13625187.2015.1077380
- Grandi G, Xholli A, Napolitano A et al. Prospective measurement of blood pressure and heart rate over 24 h in women using combined oral contraceptives with estradiol. *Contraception* 2014; 90 (5): 529–34. DOI: 10.1016/j.contraception.2014.05.011
- Paoletti AM, Lello S, Di Carlo C et al. Effect of Estradiol valerate plus dienogest on body composition of healthy women in the menopausal transition: a prospective one-year evaluation. *Gynecol Endocr* 2016; 32 (1): 61–4. DOI: 10.3109/09513590.2015.1079175
- Junge W, Mellinger U, Parke S, Serrani M. Metabolic and haemostatic effects of estradiol valerate/dienogest, a novel oral contraceptive: a randomized, open-label, single-centre study. *Clin Drug Investig* 2011; 31(8): 573–84. DOI: 10.2165/11590220-000000000-00000
- 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; 30 (9): 676–80. DOI: 10.3109/09513590.2014.922947
- De Leo V, Fruzzetti F, Musacchio MC et al. Effect of a new oral contraceptive with estradiol valerate/dienogest on carbohydrate metabolism. *Contraception* 2013; 88 (3): 364–8. DOI: 10.1016/j.contraception.2012.09.003
- Инструкция по медицинскому применению препарата Клайра® от 29.11.2019. Регистрационный номер ЛП-000010. [Instruktsiia po meditsinskomu primeneniiu preparata Klaira® от 29.11.2019. Registratsionnyi nomer LP-000010. (in Russian).]
- Dinger J, Do Minh T, Heinemann K. Impact of estrogen type on cardiovascular safety of combined oral contraceptives. *Contraception* 2016; 94 (4): 328–39. DOI: 10.1016/j.contraception.2016.06.010
- Wallwiener CW, Wallwiener L-M, Seeger H et al. Are hormonal components of oral contraceptives associated with impaired female sexual function? A questionnaire-based online survey of medical students in Germany, Austria, and Switzerland. *Arch Gynecol Obstet* 2015; 292 (4): 883–90. DOI: 10.1007/s00404-015-3726-x
- 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 (1): 27–43. DOI: 10.3109/13625187.2012.728643
- Casado-Espada NM, de Alarcón R, de la Iglesia-Larrad JI et al. Hormonal Contraceptives, Female Sexual Dysfunction, and Managing Strategies: A Review. *J Clin Med* 2019; 8 (6): 908. DOI: 10.3390/jcm8060908
- Higgins JA, Smith NK. The Sexual Acceptability of Contraception: Reviewing the Literature and Building a New Concept. *J Sex Res* 2016; 53 (4–5): 417–56. DOI: 10.1080/00224499.2015.1134425
- Davis SR, Bitzer J, Giraldi 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 contraceptives.

- tive-associated sexual dysfunction. *J Sex Med* 2013; 10: 3069–79. DOI: 10.1111/jsm.12310
33. 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. *J Sex Med* 2011; 8 (10): 2841–50. DOI: 10.1111/j.1743-6109.2011.02409.x
34. 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. DOI: 10.3109/09513590.2014.936847
35. Nelson A, Parke S, Makalova D et al. 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. DOI: 10.3109/13625187.2013.780202
36. Barnett C, Dinger J, Minh TD, Heinemann K. Unintended pregnancy rates differ according to combined oral contraceptive – results from the INAS-SCORE study. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2019; 24 (4): 247–50. DOI: 10.1080/13625187.2019.1629412

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ / INFORMATION ABOUT THE AUTHOR

Дикке Галина Борисовна – д-р мед. наук, доц., проф. каф. акушерства и гинекологии с курсом репродуктивной медицины, ЧОУ ДПО «АМО им. Ф.И. Иноземцева». E-mail: galadikke@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9524-8962>

Galina B. Dikke – D. Sci. (Med.), Prof., Inozemtsev Academy of Medical Education. E-mail: galadikke@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9524-8962>

Статья поступила в редакцию / The article received: 03.02.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 25.02.2020