

Реальная клиническая практика и контрацепция для молодых женщин с детьми

Н.В. Аганезова[✉], С.С. Аганезов

ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

[✉]aganezova@mail.ru

Аннотация

В обзоре представлены психосоциальные характеристики молодых женщин современного поколения миллениалов и данные опросов в отношении их требований к гормональным контрацептивным средствам. Проанализированы результаты рандомизированных клинических исследований и исследований реальной практики использования комбинированного орального контрацептива (КОК) Клайра[®], содержащего эстрадиола валерат и диногест (Э2В/ДНГ) в динамическом режиме дозирования, в которых выявлены и подтверждены надежность контрацептивного эффекта препарата, восстановление фертильности на популяционном уровне после отмены средства, его минимальное влияние на метаболизм и сниженный риск сердечно-сосудистых осложнений (венозных и артериальных тромбозов) при использовании КОК Клайра[®] по сравнению с другими КОК. Доказано отсутствие отрицательного влияния КОК Э2В/ДНГ на массу тела, сексуальную функцию и микробиоценоз влагалища у большинства женщин. Приведены данные об удовлетворительных характеристиках менструальноподобных кровотечений (более легких и коротких) у пользователей КОК Клайра[®] и уменьшении симптомов, связанных с безгормональным интервалом, которые нередко возникают при приеме других КОК в режиме 21/7. Благоприятный профиль эффективности и безопасности КОК Э2В/ДНГ в реальных условиях, преимущества эстрогена, биоидентичного эндогенному, в составе препарата, режим дозирования 26/2, позитивное влияние на образ жизни определяют значительную удовлетворенность молодых женщин, в том числе молодых женщин с детьми, и возможность использовать препарат длительно вплоть до менопаузы.

Ключевые слова: молодые женщины с детьми, поколение миллениалов, комбинированные оральные контрацептивы, эстрадиола валерат, диногест, Клайра

Для цитирования: Аганезова Н.В., Аганезов С.С. Реальная клиническая практика и контрацепция для молодых женщин с детьми. Гинекология. 2021; 23 (1): 25–32. DOI: 10.26442/20795696.2021.1.200629

Review

Real clinical practice and contraception for young women with children

Natalia V. Aganezova[✉], Sergey S. Aganezov

Mechnikov North-Western State Medical University, Saint Petersburg, Russia

[✉]aganezova@mail.ru

Abstract

The review presents the psychosocial characteristics of young women in today's millennial generation and survey data regarding their hormonal contraceptive requirements. The results of randomized clinical trials and real-life studies of the use of the combined oral contraceptive (COC) Qlaira[®] containing estradiol valerate and dienogest (E2V/DNG) in a dynamic dosing regimen were analyzed, in which the reliability of the contraceptive effect of the drug was identified and confirmed, the restoration of fertility was population level after drug withdrawal, its minimal effect on metabolism and a reduced risk of cardiovascular complications (venous and arterial thrombosis) when using Qlaira[®] COC in comparison with other COCs. The absence of a negative effect of COC E2V/DNG on body weight, sexual function and vaginal microbiocenosis in most women has been proven. The data on satisfactory characteristics of menstrual bleeding (lighter and shorter) in users of Qlaira[®] COC and a decrease in symptoms associated with a hormone-free interval, which often occur when taking other COCs in the 21/7 regimen, are presented. The favorable efficacy and safety profile of COC E2V/DNG in real conditions, the advantages of estrogen bioequivalent to the endogenous, in the composition of the drug, the dosage regimen 26/2, the positive effect on the lifestyle, determine the significant satisfaction of young women, including young women with children, and the ability to use the drug for a long time until menopause.

Keywords: young women with children, millennial generation, combined oral contraceptives, estradiol valerate, dienogest, Qlaira

For citation: Aganezova N.V., Aganezov S.S. Real clinical practice and contraception for young women with children. Gynecology. 2021; 23 (1): 25–32. DOI: 10.26442/20795696.2021.1.200629

В настоящее время как в популярной, так и в научной литературе используют термины, относящиеся к так называемой теории поколений, созданной американскими учеными – демографом и экономистом Нилом Хоу (Neil Howe) и историком, драматургом и писателем Уильямом Штрауссом (William Strauss) [1]. Несмотря на противоречивое отношение к теории поколений ряда авторов [2], в различных публикациях обсуждаются закономерности развития социума, а также общие убеждения, сходные черты поведения, ощущения принадлежности к одной социальной общности людей, объединенных возрастными ограничениями и похожими условиями формирования и функционирования в определенный исторический период времени. Подобные рассуждения не обходят стороной и сферу здравоохранения с точки зрения организации эффективной работы [3].

Так называемое поколение миллениалов («поколение Y», 1983–2000 г.р. ±2–3 года) – 20–38 лет – представляет в настоящее время самую активную часть общества. Многие миллениалы хорошо образованны, владеют иностранными языками, широко используют компьютеры, айфоны/смартфоны, другие гаджеты, легко ориентируются в социальных сетях и в Интернете в целом как для получе-

ния, так и для обмена информацией. И мужчины, и женщины готовы много работать, в том числе сверхурочно, профессионально постоянно совершенствуются, при этом предпочитают четкую, ясную деловую информацию по интересующим вопросам. Миллениалы следят за трендами, хорошо относятся к переменам, не боятся новизны, на «ты» с технологиями, у них гибкое мышление, они легки на подъем [4].

У женщин-миллениалов в приоритете установка «я сама», активирован режим «все на максимум», превалирует желание самореализации и получения в позитивном смысле удовольствия от жизни. Данные принципы подразумевают интенсификацию всех сторон жизнедеятельности. Нередко миллениалы откладывают вступление в брак и рождение детей. В то же время для поколения миллениалов такие ценности, как семья и любовь, остаются в топе приоритетов. Современные женщины хотят сами строить свою жизнь, выбирать форму взаимоотношения с партнером и время для рождения детей. Молодые женщины с детьми, закончившие лактацию, в своем большинстве не замыкаются в кругу семейных забот, продолжают быть энергичными, много успевающими представительницами современного социума.

Несмотря на разнообразие целей и целеустремленность в их достижении, забота о сохранении здоровья занимает важное место в рейтинге приоритетов современных молодых людей и, соответственно, женщин. По данным одного из социологических исследований среди студенческой молодежи [5], хорошее здоровье в системе жизненных ценностей занимает 3-е место из 10 пунктов в опросе и опережает в рейтинге такие показатели, как «материальное благосостояние», «карьерный рост», «высокий социальный статус». В то же время желание современницы быть хозяйкой своей жизни, в том числе и в репродуктивном аспекте, находится в противоречии с малой долей потенциально фертильных женщин, использующих надежные методы контрацепции в России: только 13% женщин репродуктивного возраста применяют гормональную контрацепцию (ГК) и 10% – внутриматочные средства (Минздрав России, 2019). При этом среди женщин 18–44 лет отмечен наибольший процент абортов в пересчете на 1 тыс. женщин фертильного возраста – 23,4 (в среднем в России этот показатель равен 19,0; Минздрав России, 2019) [6]. В связи с этим еще более важной становится роль акушера-гинеколога при консультировании пациенток в отношении гинекологического здоровья в целом и репродуктивного здоровья в частности. При этом консультант должен учитывать психосоциальные особенности женщин-миллениалов, выстраивая консультирование с позиции предоставления четких и аргументированных данных для достижения максимально эффективного результата – добровольного информированного решения об использовании средств контрацепции в случае отсутствия репродуктивных планов. Также необходимо понимать, что, несмотря на многочисленные источники получения интересующих сведений, современным пациенткам из-за обилия возможностей бывает трудно сделать выбор конкретного метода или средства.

Комбинированная ГК (КГК) не является ведущим выбором молодых пользователей в нашей стране. По результатам проведенного нами анкетирования (2020 г.) 935 россиянок [181 (19,4%) мужчина и 754 (80,6%) женщины] от 18 до 44 лет (средний возраст 22,7±0,2 года), у молодежи остаются предпочтения в выборе ненадежных методов контрацепции (презерватив и прерванный половой акт) [7]. У 82 женщин, участвовавших в нашем исследовании, в анамнезе были беременности, из них в 62% случаев – незапланированные; 40% женщин прервали «случайные» беременности. По данным Всемирной организации здравоохранения – ВОЗ (2017 г.), около 44% всех беременностей в мире являются незапланированными, и около 56% нежелательных беременностей заканчиваются искусственным абортom [8]. В России наиболее часто прерывают нежелательную беременность замужние женщины, имеющие 1–2 детей; при этом в 63% случаев пары применяли презерватив или прерванный половой акт, что представляется нерациональным для этой категории пользователей [9]. Все это подтверждает необходимость профессионального консультирования женщин по вопросам применения надежных обратимых методов контрацепции с целью дальнейшего снижения числа абортов, причем данная информация важна и для молодых женщин с детьми, и для тех женщин 20–30 лет, которые пока откладывают репродукцию. При этом в молодом возрасте редко имеются противопоказания к КГК – состояния, относящиеся к 3 и 4-й категориям приемлемости в соответствии с актуальной версией медицинских критериев приемлемости использования методов контрацепции (ВОЗ, 2015) [10].

В случае желания женщины использовать КГК необходимо акцентировать внимание пациенток на тех сторонах ГК, которые являются значимыми для самих пользовательниц. По результатам опроса 615 участниц из стран Центральной и Восточной Европы, в том числе из России (n=300), были определены четыре основные потребности женщин, принимающих комбинированные оральные контрацептивы (КОК): надежность, обратимость, отсутствие влияния на массу тела и безопасность [11]. Углубленный независимый поведенческий сегментационный анализ позво-

лил выделить дополнительные важные аспекты/требования к КГК: решение проблем с менструальным циклом (46% участников), низкое содержание гормонов (22%), улучшение качества/отсутствие влияния на образ жизни (17%) и красота (14%). Данные требования при использовании КОК характеризовали женщин в соответствии с их индивидуальными потребностями и предпочтениями, выходящими за рамки базовых. Авторы исследования (Т. Fait и соавт., 2018) считают, что согласование преимуществ продукта с конкретными индивидуальными потребностями может улучшить общий опыт пользователей КОК [11].

Клайра®, содержащий эстрадиола валерат и диеногест (Э₂В/ДНГ) КОК, прошедший большой путь научных и клинических исследований, а также исследований реальной практики, – результат применения высоких технологий в фармацевтическом производстве. Данный контрацептив был первым в мире препаратом с эстрогеном, биоидентичным эндогенному 17β-эстрадиолу. Комбинация Э₂В/ДНГ с хорошо известным супрессивным влиянием на эндометрий данного прогестагена, вводимая в динамическом режиме, характеризуется удовлетворительным контролем условного менструального цикла [12] и соответствует всем базовым потребностям женщин, заинтересованных в контрацепции, в том числе обычных здоровых молодых женщин с детьми, которые не планируют беременность.

Клайра® является надежным средством предохранения от нежелательной беременности с индексом Перля менее 1 при соблюдении режима использования препарата и отсутствии факторов, которые могут снижать контрацептивную защиту (так называемый теоретический, или идеальный, индекс Перля) [10]. Надежность контрацептивного эффекта КОК Клайра® была продемонстрирована в нескольких рандомизированных клинических исследованиях (РКИ), а в дальнейшем воспроизведена в хорошо спланированных исследованиях реальной клинической практики (РКП), так как важно понимать, как препарат будет работать с учетом большого числа индивидуальных факторов: от сопутствующих заболеваний до банального пропуска приема таблетки. В исследованиях реальной практики исследователями становятся сами практикующие врачи, а участницами – их пациентки. Безусловно, в данных наблюдениях препарат назначается в полном соответствии с инструкцией; пациенток наблюдают согласно общепринятому регламенту, отсутствуют строгие критерии включения/исключения и отсечения, которые выходят за рамки рутинной практики, имеет место большой массив пациенток широкого возрастного диапазона, прием препарата не контролируется врачом, а поведение женщин соответствует таковому в реальной жизни. Исследования РКП отражают разнообразие пациенток и клинических ситуаций в ежедневной работе практикующего врача и призваны показать, насколько результаты РКИ воспроизводимы в общей популяции. РКП служат важнейшим источником дополнительной информации о свойствах лекарственного препарата.

Примером современного масштабного исследования РКП является международное активное наблюдательное исследование «Безопасность контрацептивов: роль эстрогенов» (the International Active Surveillance study "Safety of Contraceptives: Role of Estrogens" – INAS-SCORE), проведенное по запросу европейских регуляторных органов [13, 14]. Данное проспективное неинтервенционное когортное исследование, проведенное в США и 7 европейских странах, включало более 50 тыс. новых пользователей КОК, за которыми проводили наблюдение до 7 лет (в среднем 2,9 года): 20,3% женщин применяли КОК Э₂В/ДНГ; 79,7% – другие КОК, в том числе содержащие этинилэстрадиол и левоноргестрел (ЭЭ/ЛНГ, 11,5%). Все сведения и интересующие клинические результаты, представленные пациентками в виде самоотчета, были подтверждены лечащими врачами и соответствующими исходными документами, дополнительно проверены локальным и центральным комитетами, т.е. была организована 4-этапная защита потери данных, что повысило качество исследования.

C. Barnett и соавт. (2019 г.) [15] проанализировали использование КОК Э₂В/ДНГ и других КОК (с подгруппой ЭЭ/ЛНГ) 30 098 женщинами из европейских стран в рамках исследования INAS-SCORE (общее время наблюдения составило 68 362 женщин-лет). Индекс Перля в группе Э₂В/ДНГ составил 0,26 по сравнению с другими КОК (0,53), в том числе с КОК ЭЭ/ЛНГ (0,79). При стратификации данных по возрасту и выделении группы молодых женщин 18–35 лет индекс Перля составил 0,37, 0,47 и 0,76 соответственно. Очень важно, что у молодых женщин моложе 25 лет на пике фертильности скорректированный относительный риск – ОР (с поправкой на возраст, паритет, статус пользователя: начинающий прием, перешедший с другого препарата, повторно начинающий прием – и курение) контрацептивных неудач в группе Э₂В/ДНГ был ниже по сравнению с другими КОК (0,6; 95% доверительный интервал – ДИ 0,4–1,1) и КОК ЭЭ/ЛНГ (0,4; 95% ДИ 0,2–0,8). Полученные данные о более значимой контрацептивной надежности КОК Клайра® в РВП объясняются динамическим режимом дозирования КОК Э₂В/ДНГ «26/2» с укороченным безгормональным интервалом, простотой соблюдения режима, чему также способствует удобная календарная упаковка препарата, а также выраженной мотивацией продолжать применение препарата ввиду значительной удовлетворенности контрацептивным средством (частота отказов – менее 1%, в 2–3 раза меньше, чем у других КОК и КОК с ЛНГ) [16]. Представленные сведения о более значимой контрацептивной надежности Клайра® при обычном применении по сравнению с другими КОК позволяют при консультировании привести реальные аргументы, что отвечает психологическим особенностям современной пациентки, нередко заинтересованной в фактическом подтверждении сведений. Все это снимает излишнюю тревогу по поводу нежелательной беременности и может дать женщине уверенность в надежной контрацепции в обычной жизни.

Профиль безопасности является важнейшей характеристикой контрацептива, что важно и для пациентки, и для врача. По результатам исследования INAS-SCORE был сделан вывод о том, что риск развития венозных (ВТЭ) и артериальных тромбоэмболий ниже при применении препарата Клайра® по сравнению с другими КОК и сходен или даже меньше по сравнению с КОК ЭЭ/ЛНГ. Целью исследования РВП INAS-SCORE стала оценка возникновения краткосрочных и долгосрочных сердечно-сосудистых событий, особенно ВТЭ, при применении Э₂В/ДНГ по сравнению с другими КОК в рутинных клинических условиях [13, 14]. У 50 203 женщин за 7 лет наблюдения (средний период наблюдения 2,9 года) были зафиксированы случаи ВТЭ (тромбоз глубоких вен, тромбоэмболия легочной артерии): в группе Э₂В/ДНГ – 11 случаев (6,9 ВТЭ на 10 000 женщин-лет), 69 случаев – в группе других КОК (8,8 ВТЭ на 10 000 женщин-лет) и в группе КОК ЭЭ/ЛНГ – 13 случаев (9,9 ВТЭ на 10 000 женщин-лет). Скорректированный ОР развития ВТЭ в группе Э₂В/ДНГ был статистически достоверно ниже по сравнению с другими КОК – 0,5 (95% ДИ 0,2–0,8). Сравнение препарата Клайра® с КОК с ЛНГ не достигло статистической значимости, поскольку исследование не имело достаточной мощности для этого сравнения: скорректированный ОР 0,4 (95% ДИ 0,2–1,1) [13, 14].

Полученные результаты в РВП, собранные при наблюдении за обычными девушками и женщинами, оказались такими весомыми и значимыми, что были включены в актуальную версию инструкции к препарату (2019 г.) [17]. В этом документе, регламентирующем разные аспекты применения Клайра®, указано, что «препараты, содержащие левоноргестрел, норгестимат или норэтистерон, связаны с самым низким риском развития ВТЭ. Ограниченные данные свидетельствуют о том, что препарат Клайра® может иметь риск ВТЭ в том же диапазоне» [17]. Безусловно, для определения возможности безопасного использования КГК важнейшей задачей при консультировании остается оценка индивидуального риска тромбозов и серьезных сердечно-сосудистых событий с учетом персональных объективных характеристик, а также фактов личного и се-

мейного анамнезов пациентки. Консультанту крайне важно уметь корректно проводить оценку пациентки для обнаружения состояний, являющихся противопоказаниями к применению КГК. К сожалению, по данным проведенного нами исследования, более 1/2 российских респондентов медицинских специальностей (54,2%) не считают противопоказанием к КОК перенесенный инсульт, 42,2% – рак молочной железы в анамнезе [7]. Необходимо понимать, что регламентирующими документами в настоящее время являются руководство о медицинских критериях приемлемости использования методов контрацепции (ВОЗ, 2015) [10] и инструкция по медицинскому применению препарата.

Молодые здоровые женщины редко имеют противопоказания к КОК. В более широком смысле понятие «безопасность КГК» включает отсутствие не только осложнений, но и долговременных негативных последствий для здоровья в целом, в том числе отсутствие отрицательного влияния на основные параметры гомеостаза. Разные по составу КОК оказывают неодинаковое воздействие на метаболические показатели, характеризующие липидный и углеводный обмен, и на гемостатические характеристики. Этинилэстрадиол более выраженно влияет на синтез белков в печени, чем биоидентичный эндогенному 17β-эстрадиолу эстрадиол валерат, включенный в качестве эстрогена в препарат Клайра® [18].

В рандомизированном открытом сравнительном исследовании, проведенном в Германии в течение 7 циклов, у здоровых женщин (n=58) в возрасте 18–50 лет, применявших КОК Э₂В/ДНГ и ЭЭ/ЛНГ с целью контрацепции, были изучены изменения показателей липидного спектра: холестерина (ХС) липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) и липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ), кортизолсвязывающего глобулина, ряда параметров углеводного обмена (уровня глюкозы и инсулина в плазме) и гемостаза (уровней протромбинового фрагмента 1+2 и D-димера) [19]. При использовании КОК Э₂В/ДНГ было определено увеличение средних значений антиатерогенного ХС ЛПВП на 7,9% и снижение ХС ЛПНП на 6,5%, в то же время изменения аналогичных параметров у принимавших КОК ЭЭ/ЛНГ составили отрицательные величины: соответственно -2,3% и -6,5%. Средние уровни протромбинового фрагмента 1+2 и D-димера оставались практически неизменными в группе Э₂В/ДНГ (-0,6% и -2,1% соответственно), но увеличивались в группе ЭЭ/ЛНГ (на 117,3% и 62,9% соответственно; разница в значениях D-димера между группами достоверна: $p < 0,01$) в пределах нормального диапазона [19]. Изменения других печеночно-индуцированных параметров (ГСПГ, кортизолсвязывающего глобулина) и углеводного обмена, как правило, были менее выражены при использовании Э₂В/ДНГ по сравнению с ЭЭ/ЛНГ. С. Klipping и соавт. (2011 г.) получили сходные данные в отношении менее выраженного влияния препарата Э₂В/ДНГ на параметры гемостаза, чем комбинации ЭЭ/ЛНГ [20]. Метаболическую нейтральность КОК Э₂В/ДНГ в отношении липидного (ХС ЛПВП, триглицериды, апопротеин-А1, апопротеин-В, соотношение общего ХС и ХС ЛПВП) и углеводного (индекс НОМА-IR) обмена подтвердили G. Grandi и соавт. (2014 г.) [21], а также российские авторы (Е.А. Межевитинова и соавт., 2015 [22]; Э.Р. Довлетханова, В.Н. Прилепская, 2018 [23]). Таким образом, было продемонстрировано, что препарат Клайра®, являющийся комбинацией эстрадиола валерата (биоидентичного 17β-эстрадиолу) и высокоселективного диеногеста, оказывал минимальное влияние на гемостатические и метаболические параметры и более благоприятное влияние, чем КОК ЭЭ/ЛНГ, на липидные маркеры.

В многочисленных исследованиях были получены сведения об отсутствии влияния КОК Э₂В/ДНГ на такие показатели, как артериальное давление, частота сердечных сокращений, масса тела [19, 21–24].

Настоящие результаты крайне важны для молодых женщин, в том числе с детьми, выбирающих КГК с долговременной перспективой. Контрацептивная надежность препарата Э₂В/ДНГ, отсутствие влияния на независимые факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний (артериаль-

ное давление, частоту сердечных сокращений, массу тела), нейтральность в отношении липидного, углеводного обмена, системы гемостаза позволяют применять КОК Клайра® столько, сколько нужно, вплоть до менопаузы.

Отсутствие влияния на массу тела – важнейшее требование к КГК. W. Junge и соавт. не выявили изменений массы тела при применении КОК Э₂В/ДНГ и ЭЭ/ЛНГ на протяжении 7 циклов применения [19]. По результатам нашего исследования [7], 15% (n=51) россиянок, имевших опыт применения разных КОК (n=340), отметили увеличение массы тела. Вероятно, в большинстве случаев неудовлетворительная динамика массы тела при применении КОК ассоциирована с особенностями питания и двигательной активности, несоблюдением хронобиологических ритмов, уменьшением стрессовых влияний в связи с отсутствием тревоги из-за возможной незапланированной беременности, наконец, изменением метаболических процессов в связи с увеличением возраста, а также сочетанием многих указанных и других факторов. Очень важно акцентировать внимание пользователей, что в настоящее время не выявлено причинно-следственной связи между применением КОК и увеличением массы тела.

Для женщин, пока еще не реализовавших репродуктивную функцию, особенно важно понимать, что КГК не влияют на фертильность. Этот вопрос волнует и женщин с детьми, которые не исключают пополнения семьи. Опасения иметь проблемы с репродукцией после применения КОК являются достаточно распространенным заблуждением, даже среди врачей. По данным проведенного нами анкетирования 602 человек, работающих в медицине в России, каждый 4-й (25,1%) представитель медицинских специальностей считает ГК возможной причиной бесплодия. Подобные заблуждения имеют место и среди пациенток. Этот неоправданный страх отрицательно сказывается на выборе и продолжении использования противозачаточных средств.

В настоящее время представлены обширные данные об отсутствии отрицательного влияния КОК на фертильность. T. Girum, A. Wasie (2018 г.) опубликовали результаты систематического обзора и метаанализа 22 исследований с 1985 по 2017 г., найденных в ведущих мировых библиографических базах данных и библиотеках [25]. Для окончательного анализа были оставлены 14 884 женщины, прекратившие использование контрацептивов в связи с желанием наступления беременности. В течение первых 12 мес после прекращения применения контрацепции общий показатель беременности составил 83,1%, что соответствует популяционным значениям. Для гормональных методов и пользователей внутриматочных средств существенных различий не было. Определено, что тип прогестагена в конкретном варианте ГК и продолжительность приема оральных контрацептивов не оказывают значительного влияния на восстановление фертильности после прекращения контрацепции. Даже после длительного приема КОК (более 5 лет) не выявлено негативного влияния на фертильность: 87% женщин забеременели в первые 12 мес после их отмены.

В рамках масштабного исследования РКИ INAS-SCORE было изучено восстановление фертильности после прекращения использования контрацептивов, в том числе препарата Э₂В/ДНГ. Из 50 203 женщин, включенных в исследование, 1167 (2,3%) прекратили применение противозачаточных средств с намерением забеременеть. Из желающих забеременеть участниц 223 (19,1%) женщины ранее использовали Э₂В/ДНГ и 889 (76,2%) – другие КОК, из них 149 (12,8%) – ЭЭ/ЛНГ. В целом 89% женщин зачали в течение 2 лет. Частота беременности через 1 мес после прекращения приема КОК Э₂В/ДНГ составила 17,3%; этот показатель увеличился до 67,3% за 12 мес и до 83,7% после второго года [16].

Таким образом, в настоящее время приведены убедительные доказательства того, что использование ГК, независимо от продолжительности и типа препарата, не имеет отрицательного влияния на способность женщин к зачатию после прекращения применения и не оказывает существен-

ного влияния на фертильность. Поэтому важна соответствующая консультация, чтобы убедить женщин использовать КГК в соответствии со своими интересами.

Информирование современной пациентки, представительницы поколения миллениалов, стремительной и разносторонней, открытой новому, желающей услышать факты и конкретные ответы на свои вопросы, но в ряде случаев затрудняющейся сделать выбор, позволит убедиться в том, что КОК Клайра® может способствовать реализации всех базовых требований, предъявляемых женщинами к КГК: контрацептивная надежность, обратимость действия, минимальное влияние на массу тела и благоприятный профиль безопасности и переносимости [11].

Подавляющее большинство молодых женщин (80,2%) через 3–5 мес применения удовлетворены препаратом Клайра®. Такие данные приведены P. Briggs и соавт. (2016 г.) на основании результатов проспективного неинтервенционного наблюдательного исследования РКИ CONTENT, включавшего 3152 пациентки (2558 женщин перешли с КОК, содержащих этинилэстрадиол, на КОК Э₂В/ДНГ, остальные – на прогестинсодержащие таблетки) [26]. Длительность наблюдения составила 12 мес.

Одним из аргументов в пользу высокого комплаенса по отношению к препарату Э₂В/ДНГ является так называемый «менструальный комфорт» при использовании данного КОК. Почти 30% женщин считают, что менструации негативно влияют на повседневную жизнь, и хотели бы, чтобы ежемесячные кровотечения не нарушали привычный ритм жизни [11]. Примерно каждая 3-я женщина сменила бы контрацептив, если бы это помогло уменьшить объем и сократить продолжительность менструальной кровопотери [27]. H. Ahrendt и соавт. (2009 г.) в двойном слепом рандомизированном многоцентровом исследовании, включавшем 798 женщин 18–50 лет, оценили характер кровотечений и параметры контроля условного менструального цикла при использовании КОК (399 женщин применяли КОК Э₂В/ДНГ, другие 399 участниц – КОК ЭЭ 20 мкг/ЛНГ 100 мкг) [12]. Выявлено, что у женщин, получавших препарат Э₂В/ДНГ, за 2 периода наблюдения длительностью по 90 дней (1–7-й циклы) было значительно меньше дней кровотечений/кровомазаний, чем при использовании КОК ЭЭ/ЛНГ (17,3±10,4 дня vs 21,5±8,6 дня соответственно; $p=0,0001$), при этом на фоне приема КОК Э₂В/ДНГ было больше женщин, у которых кровотечения были незначительными или в виде кровомазаний. Частота межменструальных кровомазаний/кровотечений была сходной в обеих группах и составляла около 10% на первых упаковках препаратов [12].

По результатам объединенного анализа трех крупномасштабных многоцентровых исследований в Европе и Северной Америке, проведенных у 2266 здоровых женщин 18–50 лет, получавших перорально Э₂В/ДНГ в течение 7–28 циклов (28-дневные циклы), у 19–24% женщин был отмечен пропуск менструальноподобного кровотечения в течение первых 13 циклов наблюдения [28]. Отсутствие менструальноподобной реакции при использовании КОК требует особого разъяснения. Если такой вариант соответствует конкретным индивидуальным потребностям женщины, это может улучшить приверженность продолжению применения препарата Клайра®. По данным нашего опроса 754 женщин из России и 50 участниц из зарубежных стран (имевших и не имевших опыт использования ГК), каждая пятая указала, что хотела, чтобы при применении КОК «менструаций» не было вовсе [7].

В целом результаты многих исследований продемонстрировали наличие непродолжительных небольших по объему циклических менструальноподобных кровотечений при использовании КОК Клайра®, а примерно в 20% случаев – их отсутствие. Подобная картина хорошего контроля условного цикла связана с динамическим режимом дозирования комбинации Э₂В/ДНГ и антипролиферативными свойствами диеногеста в отношении эндометрия. Такие характеристики могут обеспечить комфорт, хорошее самочувствие и настроение, дают возможность и силы справиться со

своими задачами каждый день, что очень важно для любой женщины, и особенно для крайне занятой молодой женщины с детьми. В то же время КОК Клайра® может быть резервом для перехода с другого препарата, если пациентка не удовлетворена паттернами менструальной реакции.

Важной составляющей хорошей переносимости КОК является сохранение привычных характеристик сексуальной жизни женщины. Z. Pastor и соавт. (2013 г.) провели мета-анализ 36 исследований (1978–2011 гг.; 8422 пользователей КОК), в которых оценивали влияние оральных контрацептивов на сексуальное влечение. Авторы выявили, что 15% женщин сообщили о снижении либидо, связывая данный эффект с КГК [29]. Сходные данные в российской когорте женщин (n=340), имевших опыт использования КОК, были получены в нашем опросе (2020 г.), в то время как иностранные участницы (n=23) упомянули о снижении либидо на фоне КГК в 29% случаев [7]. A. Malmberg и соавт. (2016 г.) при анализе достаточно обширной группы в Швеции (3740 женщин 22–28 лет) опубликовали следующие результаты: 27% женщин, использовавших ГК, сообщили о снижении сексуального влечения, которое они связывают с применением данного метода контрацепции [30]. Отсутствие влияния метода контрацепции на либидо является важным требованием для 81% пользователей (по данным опроса 2188 человек 18–45 лет в четырех медицинских центрах планирования семьи США) [31].

L. Burrows и соавт. в обзоре, посвященном влиянию разных гормональных контрацептивов на женскую сексуальность, указывали, что КГК, по-видимому, оказывают на либидо смешанное воздействие, причем небольшой процент женщин испытывает увеличение или уменьшение, а у большинства пользователей либидо не меняется [32]. Положительное влияние КОК на женскую сексуальность может быть связано со снижением страха наступления нежелательной беременности, улучшением состояния кожи и внешности в целом, что повышает самооценку, с уменьшением циклической тазовой боли, снижением диспареунии, уменьшением объема менструальной кровопотери. В то же время подавление циклического стероидогенеза в яичниках (в том числе андрогенов) в результате торможения гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси, снижение содержания в крови свободного тестостерона за счет эстроген-зависимого увеличения синтеза в печени ГСПГ могут в некоторых случаях способствовать ухудшению сексуальной функции женщин.

Особые вопросы в отношении КОК и либидо возникают, когда в составе контрацептивного препарата содержится прогестаген с антиандрогенным эффектом, например диенгест. S. Caruso и соавт. (2011 г.) в наблюдательном исследовании, включившем 57 женщин 18–48 лет, принимавших КОК Клайра® (Э₂В/ДНГ), получили данные об отсутствии отрицательного влияния данного КГК на сексуальность [33]. Авторы использовали опросники, применяемые в международной практике: Short Form-36 (SF-36) – исследование качества жизни; Short Personal Experience Questionnaire (SPEQ) – опросник для оценки изменения сексуального поведения. Опрос по параметрам качества жизни (включая оценку физической активности, социального функционирования, состояния общего здоровья, появления боли, психического здоровья, энергичности, проявления эмоций) проводили до приема Э₂В/ДНГ, а также на 26-й день 3 и 6-го циклов приемов данного КОК. Изменение сексуального поведения исследовали на 2, 7, 14, 21 и 26-й день естественного цикла до приема Э₂В/ДНГ и в эти же дни 3 и 6-го циклов приема Э₂В/ДНГ. В целом при приеме КОК Клайра® (Э₂В/ДНГ) желание и возбуждение достигали максимальных значений на 7-й день и были сходны с пиковыми значениями при естественном цикле на 14-й день; максимальные условные значения оценки оргазма и удовлетворенности при применении Э₂В/ДНГ отмечены на 7-й день, и они были выше пиковых значений при естественном цикле на 14-й день. Авторы объясняют поддержание циклической сексуальной активности на фоне КОК Э₂В/ДНГ динамическим режимом дозирования половых стероид-

ных гормонов в КОК Клайра®, а также меньшим влиянием биоидентичного эндогенному эстрогену эстрадиола вальерата на синтез ГСПГ и, в результате, минимальным изменением содержания в периферической крови свободного тестостерона. Также имеет положительное значение сокращение безгормонального интервала до 2 дней. Таким образом, исследователи не выявили отрицательного влияния препарата Клайра® на женскую сексуальность.

Среди акушеров-гинекологов достаточно распространено мнение, что КОК, содержащие прогестин, имеющий андрогенную активность, могут с меньшей вероятностью ухудшать сексуальную функцию, чем КОК, содержащие антиандрогенный прогестин. S. Davis и соавт. (2013 г.) в многоцентровом рандомизированном двойном слепом исследовании сравнили влияние на сексуальную функцию КОК с антиандрогенным прогестагеном Э₂В/ДНГ и КОК с андрогенным прогестагеном ЭЭ/ЛНГ [34]. Из 276 обследованных женщин, которые имели анамнез КОК-ассоциированного снижения сексуального влечения, 213 участниц были рандомизированы на 2 группы: использовавшие КОК Э₂В/ДНГ (n=106) и КОК ЭЭ/ЛНГ (n=107). Первичной целью наблюдения было изучение изменения суммы баллов показателей либидо и возбуждения индекса женской сексуальной функции (FSFI) между исходным уровнем и окончанием наблюдения в течение 6 циклов. Исползованный опросник FSFI, состоящий из 19 пунктов и заполнявшийся самими женщинами, позволяет оценить сексуальную функцию по 6 отдельным параметрам (желание, возбуждение, выделение смазки, оргазм, удовлетворенность и боль) и на основании подсчета общей суммы баллов. В цикле наблюдения 6 не было выявлено отличий в группах КОК с антиандрогенным и андрогенным прогестагенами: при использовании обоих КОК были получены одинаковый профиль эффективности в отношении улучшения сексуальной функции и одинаковая положительная динамика по всем показателям FSFI без различий между группами. Среднее увеличение суммы баллов компонентов желания и возбуждения FSFI составило 5,90 (стандартное отклонение 5,45) для Э₂В/ДНГ и 5,79 (стандартное отклонение 6,17) для ЭЭ/ЛНГ. Также оба КОК уменьшили дистресс, связанный с женской сексуальной дисфункцией, на что указывало снижение показателей по баллам FSDS-R (FSDS-R – шкала дистресса, связанного с женской сексуальной дисфункцией). Таким образом, в приведенном исследовании у женщин с КОК-ассоциированной сексуальной дисфункцией переход на КОК Клайра® (Э₂В/ДНГ) или КОК ЭЭ/ЛНГ был связан с эквивалентным улучшением сексуальной функции, опровергая распространенное восприятие, что КОК с антиандрогенным и андрогенным прогестагеном отличаются в отношении влияния на либидо и другие параметры сексуальной функции женщин [34]. Результаты данного исследования важны для понимания того, что КОК Клайра® (Э₂В/ДНГ) может быть препаратом для перехода с другого комбинированного гормонального контрацептива, если с предыдущим препаратом женщина связывает снижение либидо.

В исследованиях показано положительное влияние эстрадиола на продукцию гликогена клетками многослойной оболочки влагалища, поддержание существования лактобацилл, которые продуцируют молочную кислоту и поддерживают физиологическую кислотность влагалищного отделяемого, неспецифическое влияние эстрогенов на ряд иммунных механизмов, важных для поддержания нормобиоценоза влагалища, а также существенное снижение частоты развития бактериального вагиноза при использовании КГК [35, 36]. В исследованиях у женщин, принимавших КОК Э₂В/ДНГ, отмечены увеличение лактобациллярной флоры и снижение pH влагалища [37], что связано с типом эстрогена, режимом введения, балансом эстрогенного и прогестинного компонентов при использовании данного препарата. Минимизация (или отсутствие) менструальноподобной реакции вносит свою лепту в невмешательство в нормоценоз влагалища, что

важно для здоровья и хорошего самочувствия в целом и для сексуального комфорта в частности.

Отсутствие влияния на сексуальную функцию и микробиотоз влагалища у большинства женщин важно для выбора и продолжения использования КОК Клайра® в условиях интенсификации жизни и необходимости одновременного решения многих задач молодыми женщинами-миллениалами без отвлечений на возможный дискомфорт, связанный с контрацептивами.

Неизменность образа жизни или даже улучшение качества жизни может быть ассоциировано с режимом применения КОК. В настоящее время КОК Клайра® – единственный КГК с режимом использования 26/2, в то время как большинство других КОК применяют в режимах 21/7 и 24/4. До 70% женщин сообщают о побочных эффектах, сходных с симптомами в естественном менструальном цикле, которые возникают в 7-дневный безгормональный интервал [38]. В многоцентровом рандомизированном двойном слепом исследовании HARMONY II было проведено сравнение частоты и интенсивности головной боли и тазовой боли у женщин с симптомами, возникающими в течение 7 дней без гормонов при использовании КОК в режиме 21/7 [39]. Женщин с «симптомами безгормонального интервала», использовавших ЭЭ-КОК, в возрасте 18–50 лет перевели на Э₂В/ДНГ в режиме снижения эстрогена и повышения прогестина (режим 26/2; n=223) или на ЭЭ 20 мкг/ЛНГ 100 мкг (режим 21/7; n=218), которые они получали с целью контрацепции в течение 6 циклов. Выраженность головной и тазовой боли оценивали с помощью визуальной аналоговой шкалы (100-миллиметровая шкала) в течение 22–28 дней условного цикла. Также была проведена оценка использования медикаментов для купирования боли. В группе Э₂В/ДНГ по сравнению с группой ЭЭ 20 мкг/ЛНГ 100 мкг наблюдали существенное снижение частоты и интенсивности головной боли и тазовой боли от исходного уровня до цикла 6 (среднее значение ± стандартное отклонение: 47,7±29,4 мм vs 34,5±25,7 мм соответственно; p<0,0001). Использование обезболивающих препаратов также было значительно снижено при применении Э₂В/ДНГ по сравнению с ЭЭ/ЛНГ (p<0,05). Подобные преимущества КОК Клайра® связаны со стабильным уровнем эстрадиола на фоне ингибирования циклических процессов в гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси и отсутствием активации собственного фолликулогенеза в самый короткий (2-дневный) безгормональный интервал среди режимов КОК [40].

В исследованиях R. Narri и соавт. (2013 г.) продемонстрировано существенное уменьшение длительности и выраженности менструальноассоциированной мигрени через 6 циклов приема КОК Э₂В/ДНГ [40]. Преимущества кратчайшего безгормонального интервала при режиме 26/2 доказаны во многих исследованиях с точки зрения уменьшения/нивелирования симптомов в безгормональные дни при приеме КОК Клайра® [41, 42]. КОК Э₂В/ДНГ может быть хорошим вариантом для женщин, которые испытывают симптомы, связанные с безгормональным интервалом при традиционном 21/7-дневном режиме КОК.

Заключение

Применение КОК Клайра® (Э₂В/ДНГ) может удовлетворить все базовые и дополнительные индивидуальные потребности современных женщин-миллениалов, живущих в условиях повышенных нагрузок и многозадачности, расширенных возможностей для собственной реализации в профессии и в социуме, включая выбор в отношении воспроизводства. Молодые здоровые женщины, в том числе молодые женщины с детьми, выбирая препарат Клайра®, получают надежную защиту от нежелательной беременности (снижение числа абортосов) и благоприятный профиль переносимости и безопасности, которые были доказаны в РКИ и в дальнейшем воспроизведены в условиях реального применения в рамках хорошо спланированных исследований реальной практики. Использование КОК Э₂В/ДНГ способствует созданию менструального комфорта вплоть до

отсутствия менструальноподобной реакции, при этом имеют место минимальное влияние на массу тела, обратимость в отношении естественного воспроизводства и хороший профиль переносимости ввиду минимизации/отсутствия симптомов в самый короткий 2-дневный безгормональный интервал. Минимальное влияние на метаболизм, на сексуальную функцию, поддержание нормоценоза влагалища, эмоциональное и физическое благополучие, отсутствие влияния на образ жизни позволяют и мотивируют в отсутствие репродуктивных планов использовать КОК Клайра® долговременно, переходя в возрастной сегмент 40+ вплоть до менопаузы. При этом ежедневно реализуются положительные эффекты, связанные с надежной защитой от непланируемой беременности, с преимуществом эстрогена в составе препарата, биоидентичного эндогенному, с хорошим контролем цикла, коротким безгормональным интервалом, динамическим режимом дозирования. Все это способствует значимой удовлетворенности пользователей, выбравших КОК Клайра® (Э₂В/ДНГ).

Конфликт интересов. Статья подготовлена при поддержке компании «Байер».

Conflict of interests. This article was prepared with the support of "Bayer".

MA-M_QLA-RU-0027-1

Литература/References

1. Howe N, Strauss W. The next 20 years: how customer and workforce attitudes will evolve. *Harv Bus Rev* 2007; 85 (7–8): 41–52, 191.
2. Rudolph CW, Rauvola RS, Costanza DP, Zacher H. Generations and Generational Differences: Debunking Myths in Organizational Science and Practice and Paving New Paths Forward. *J Bus Psychol* 2020; 1–23. DOI: 10.1007/s10869-020-09715-2
3. Piper LE. Generation Y in healthcare: leading millennials in an era of reform. *Front Health Serv Manage.* 2012; 29 (1): 16–28.
4. Соколова Н. Поколение Игрек. Профиль. 2010; 34. Режим доступа: <http://web.archive.org/web/20101127131552/http://profile.ru/items/?item=30843> [Sokolova N. Generation Ygrek. Profile. 2010; 34. Available at: <http://web.archive.org/web/20101127131552/http://profile.ru/items/?item=30843> (in Russian)].
5. Самарин А.В., Мехришвили Л.Л. Здоровье в системе жизненных ценностей студенческой молодежи: по результатам социологического исследования. *Международный научно-исследовательский журнал.* 2017; 1 (ч. 3): 151–4 [Samarin A.V., Mekhrishvili L.L. Health in the system of life values of student youth: on the results of sociological research. *International Scientific Research Journal.* 2017; 1 (Part 3): 151–4 (in Russian)].
6. Агеева Л.И., Александрова Г.А., Зайченко Н.М. и др. *Здравоохранение в России. 2019. Статистический сборник.* М., 2019 [Ageeva L.I., Alexandrova G.A., Zaichenko N.M. et al. *Health care in Russia. 2019. Statistical collection.* Moscow, 2019 (in Russian)].
7. Аганезова Н.В., Аганезов С.С., Гугало Т.В. Контрацепция: осведомленность и выбор молодых пользователей. *Гинекология.* 2020; 22 (6): 50–5 [Aganezova N.V., Aganezov S.S., Gugalo N.V. *Contraception: awareness and choice of young users.* *Gynecology.* 2020; 22 (6): 50–5 (in Russian)]. DOI: 10.26442/20795696.2020.6.200506
8. WHO. *Contraception. World Health Organization Evidence Brief, 2017.* Available at: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/329884/WHO-RHR-19.18-eng.pdf?ua=1>
9. Дикке Г.Б. Потребности, ожидания и сомнения у пользователей гормональными контрацептивами. *Гинекология.* 2020; 22 (1): 33–7 [Dikke G.B. *Needs, expectations and doubt users of hormonal contraceptives.* *Gynecology.* 2020; 22 (1): 33–7 (in Russian)]. DOI: 10.26442/20795696.2020.1.200044

10. WHO. Medical eligibility criteria for contraceptive use. Fifth edition, 2015. Available at: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/181468/9789241549158_eng.pdf?sequence=9
11. Fait T et al. Needs and preferences of women users of oral contraceptives in selected countries in Central and Eastern Europe. *Drugs Context* 2018; 7. DOI: 10.7573/dic.212510
12. Ahrendt HJ, Makalová D, Mellinger U, Mansour D. 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: 436–44.
13. Dinger J, Möhner S, Heinemann K. Impact of estrogen type on cardiovascular safety of combined oral contraceptives. *Comparative Study. Contraception* 2016; 94 (4): 328–39.
14. Dinger J, Möhner S, Heinemann K. Combined oral contraceptives containing dienogest and estradiol valerate may carry a lower risk of venous and arterial thromboembolism compared to conventional preparations: Results from the extended INAS-SCORE study. *Front Womens Health* 2020; 5. DOI: 10.15761/FWH.1000178
15. Barnett C et al. 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
16. Barnett C et al. 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 (1): 17–23. DOI: 10.1080/13625187.2016.1241991
17. Актуальная инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Клайра® №ЛП-000010 от 29.11.2019 [Aktual'naiia instruktssiia po meditsinskomu primeneniuiu lekarstvennogo preparata Klaira® №LP-000010 ot 29.11.2019 (in Russian)].
18. Sitruk-Ware R, Narh A. Characteristics and metabolic effects of estrogen and progestins contained in oral contraceptive pills. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2013; 27: 13–24. DOI: 10.1016/j.beem.2012.09.004
19. Junge W et al. Metabolic and haemostatic effects of estradiol valerate/dienogest, a novel oral contraceptive: a randomized, open-label, single-centre study. *Randomized Controlled Trial. Clin Drug Investig* 2011; 31 (8): 573–84. DOI: 10.2165/11590220-000000000-00000
20. Klipping C et al. Hemostatic effects of a novel estradiol-based oral contraceptive: an open-label, randomized, crossover study of estradiol valerate/dienogest versus ethinylestradiol/levonorgestrel. *Randomized Controlled Trial. Drugs R D* 2011; 11: 159–70. DOI: 10.2165/11591200-000000000-00000
21. Grandi G et al. Modification of body composition and metabolism during oral contraceptives containing non-androgenic progestins in association with estradiol or ethinyl estradiol. *Observational Study. Gynecol Endocrinol* 2014; 30 (9): 676–80. DOI: 10.3109/09513590.2014.922947
22. Межевитинова Е.А., Бурлев В.А., Набиева К.Р. и др. Комплексная оценка эффективности, переносимости и безопасности комбинированного гормонального контрацептива третьего поколения. *Медицинский совет*. 2015; 9 [Mezhevitinova E.A., Burlev V.A., Nabieva K.R. et al. Comprehensive assessment of the efficacy, tolerance and safety of the third generation combined hormonal contraceptive. *Medical Advice*. 2015; 9 (in Russian)].
23. Довлетханова Э.Р., Прилепская В.Н. Эстрадиола валерат и диеногест в гормональной контрацепции. Приемлемость и эффективность в реальной клинической практике. *Медицинский совет*. 2018; 1 [Dovletkhanova E.R., Prilepskaya V.N. Estradiol valerate and dienogest in hormonal contraception. Acceptability and effectiveness in real clinical practice. *Medical Advice*. 2018; 1 (in Russian)].
24. Grandi G 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
25. Girum T, Wasie A. Return of fertility after discontinuation of contraception: a systematic review and meta-analysis. *Contracept Reprod Med* 2018; 3: 9. DOI: 10.1186/s40834-018-0064-y
26. Briggs P et al. 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. DOI: 10.2147/IJWH.S107586
27. Mansour D. International survey to assess women's attitudes regarding choice of daily versus nondaily female hormonal contraception. *Int J Womens Health* 2014; 6: 367–75. DOI: 10.2147/IJWH.S59059
28. Nelson A 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
29. Pastor Z et al. 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
30. Malmborg A, Persson E, Brynhildsen J, Hammar M. Hormonal contraception and sexual desire: A questionnaire-based study of young Swedish women. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2016; 21 (2): 158–67. DOI: 10.3109/13625187.2015.1079609
31. Higgins JA, Wright KQ, Turok DK, Sanders JN. Beyond safety and efficacy: sexuality-related priorities and their associations with contraceptive method selection. *Contraception: X* 2020; 2: 100038. DOI: 10.1016/j.conx.2020.100038
32. Burrows LJ, Basha M, Goldstein AT. The effects of hormonal contraceptives on female sexuality: a review. *J Sex Med* 2012; 9 (9): 2213–23.
33. Caruso S 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.
34. Davis SR 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. *Sex Med* 2013; 10: 3069–79. DOI: 10.1111/jsm.12310
35. Spear GT, French AL, Gilbert D et al. Human alpha-amylase present in lower-genital-tract mucosal fluid processes glyco-gen to support vaginal colonization by *Lactobacillus*. *J Infect Dis* 2014; 210 (7): 1019–28.
36. Vodstrcil LA, Hocking JS, Law M et al. Hormonal Contraception Is Associated with a Reduced Risk of Bacterial Vaginosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS ONE* 2013; 8 (9): e73055.
37. 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.
38. Jensen JT et al. Hormone withdrawal-associated symptoms: comparison of oestradiol valerate/dienogest versus ethinylestradiol/norgestimate. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2013; 18: 274–83. DOI: 10.3109/13625187.2013.785516
39. Macías G 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
40. Fruzzetti F et al. An overview of the development of combined oral contraceptives containing estradiol: focus on estradiol valerate/dienogest. *Gynecol Endocrinol* 2012; 28 (5): 400–8. DOI: 10.3109/09513590.2012.662547
41. Nappi RE et al. Effect of a contraceptive pill containing estradiol valerate and dienogest (E2V/DNG) in women with menstrually-related migraine (MRM). *Contraception* 2013; 8: 369–75. DOI: 10.1016/j.contraception.2013.02.001

42. *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

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Наталья Владимировна Аганезова – д-р мед. наук, доц., проф. каф. акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова». E-mail: aganezova@mail.ru; ORCID: 0000-0002-9676-1570; SPIN-код: 2961-5377

Natalia V. Aganezova – D. Sci (Med.), Mechnikov North-Western State Medical University. E-mail: aganezova@mail.ru; ORCID: 0000-0002-9676-1570; SPIN code: 2961-5377

Сергей Станиславович Аганезов – канд. мед. наук, доц. каф. акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова». E-mail: aganezov@mail.ru; ORCID: 0000-0002-3523-9922; SPIN-код: 8186-6778

Sergey S. Aganezov – Cand. Sci (Med.), Mechnikov North-Western State Medical University. E-mail: aganezov@mail.ru; ORCID: 0000-0002-3523-9922; SPIN code: 8186-6778

Статья поступила в редакцию / **The article received:** 18.01.2021

Статья принята к печати / **The article approved for publication:** 25.02.2021