

Неконтрацептивные эффекты комбинированных оральных контрацептивов: преимущества и риски применения

А.Л.Унаниян^{✉1}, А.Д.Никонец¹, Л.Н.Аминова², В.А.Алимов², Ю.В.Чушков¹, А.В.Щукина³, Е.А.Кудрина¹, Д.В.Бабури¹
¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова» Минздрава России. 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2;
²Клиническая больница МЕДСИ. 125284, Россия, Москва, 2-й Боткинский пр., д. 5;
³ГБУЗ «Городская поликлиника №68» Департамента здравоохранения г. Москвы. 119180, Россия, Москва, ул. Малая Якиманка, д. 22, стр. 1

Настоящая публикация посвящена одному из наиболее актуальных направлений гинекологической практики – применению комбинированных оральных контрацептивов (КОК) с учетом их положительных неконтрацептивных свойств. Детально отражен вопрос о том, как с пользой для репродуктивного здоровья женщины использовать КОК, с чем их комбинировать и как провести профилактику рисков, связанных с приемом гормональных препаратов. Информация представлена в виде аналитического обзора международных исследований в отношении преимуществ и рисков применения КОК.

Ключевые слова: комбинированные оральные контрацептивы, онкологический риск, венозная тромбоэмболия, дипиридамо^л.

✉9603526@mail.ru

Для цитирования: Унаниян А.Л., Никонец А.Д., Аминова Л.Н. и др. Неконтрацептивные эффекты комбинированных оральных контрацептивов: преимущества и риски применения. Гинекология. 2017; 19 (2): 69–74.

Noncontraceptive effects of combined oral contraceptives: benefits and risks of use

A.L.Unanyan^{✉1}, A.D.Nikonets¹, L.N.Aminova², V.A.Alimov², Yu.V.Chushkov¹, A.V.Shchukina³, E.A.Kudrina¹, D.V.Baburin¹
¹I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 119991, Russian Federation, Moscow, ul. Trubetskaia, d. 8, str. 2;
²Clinical Hospital MEDSI. 125284, Russian Federation, Moscow, 2-i Botkinskiy pr., d. 5;
³City Hospital №68 of the Department of Health of Moscow. 119180, Russian Federation, Moscow, ul. Malaia Yakimanka, d. 22, str. 1

This publication is devoted to one of the most relevant areas of gynecological practice – the use of combined oral contraceptives (COCs), taking into account their positive non-contraceptive properties. The issue of how to use COCs with the benefit of reproductive health of women, with what to combine them and how to prevent the risks associated with taking hormonal drugs, is reflected in detail. The information is presented in the form of an analytical review of international studies on the benefits and risks of using COCs.

Key words: combined oral contraceptives, cancer risk, venous thromboembolism, dipyr^{idamol}.

✉9603526@mail.ru

For citation: Unanyan A.L., Nikonets A.D., Aminova L.N. et al. Noncontraceptive effects of combined oral contraceptives: benefits and risks of use. Gynecology. 2017; 19 (2): 69–74.

В настоящее время использование комбинированных оральных контрацептивов (КОК) не только является одним из эффективных методов предупреждения нежелательной беременности, но и обладает большим спектром положительных неконтрацептивных свойств, обуславливающих их широкое применение при разных гинекологических заболеваниях. Важно отметить, что женщины, принимающие гормональную контрацепцию, по сравнению с никогда не применявшими оральную контрацепцию имеют достоверно меньший риск смерти от всех причин (относительный риск – ОР 0,88; 95% доверительный интервал – ДИ 0,82–0,93) [1]. Лечебные аспекты применения КОК позволили радикально изменить подходы к сохранению репродуктивного здоровья и качества жизни женщины [2].

Влияние приема КОК на соматическое здоровье женщины

Данные систематического обзора и метаанализа подтверждают тот факт, что применение КОК ассоциировано с уменьшением риска возникновения и рецидивирования бактериального вагиноза. КОК способствуют повышению содержания гликогена в эпителиальных клетках, который метаболизируется лактобациллами и эпителиальными клетками в молочную кислоту [3]. Железо – важный фактор роста для бактерий, ассоциированных с бактериальным вагинозом. *Gardnerella vaginalis* способны к связыванию с такими железосодержащими соединениями, как гем, гемоглобин, гемопексин, а также к продукции сидерофоров для извлечения железа. КОК, способствуя уменьшению интенсивности менструаций, влияет на восприимчивость к коло-

низации генитального тракта бактериями, ассоциированными с бактериальным вагинозом [4].

КОК, наряду с селективными ингибиторами обратного захвата серотонина, обладают доказанной эффективностью в лечении больных с предменструальным синдромом [5]. Было отмечено снижение тяжести предменструальных симптомов у женщин с предменструальным дисфорическим расстройством при использовании на протяжении 3 мес КОК, содержащих 3 мг дроспиренона и 20 мг этинилэстрадиола по сравнению с группой плацебо (ОР 7,92, 95% ДИ 11,16–4,67) [6].

Анализ 1105 женщин (возраст 20–39 лет) свидетельствует, что использование КОК улучшает состояние психического здоровья: снижает частоту тревожных расстройств, депрессии, панических расстройств и др. [6]. Однако существуют и другие данные: в небольшом исследовании была выявлена связь приема КОК с невысоким, но статистически значимым повышением частоты появления гнева (ОР 0,22, 95% ДИ 0,07–0,37, $p=0,003$), раздражительности (0,23, 95% ДИ 0,07–0,38, $p=0,012$) и перепадов настроения (ОР 0,15, 95% ДИ 0,00–0,31, $p=0,047$) в межменструальную фазу. Эти результаты получены у подгруппы женщин, которые в большей степени страдали и от других побочных эффектов КОК. Наблюдались и положительные эффекты влияния на настроение женщин в межменструальном периоде, в частности было отмечено значительное улучшение состояния при предменструальной депрессии (ОР 0,33) [7].

Влияние КОК на сексуальную функцию женщин не до конца изучено. Длительный и стабильный прием КОК повышает уверенность женщин в себе, обеспечивает ощущение

ние контроля над своей жизнью, что, в свою очередь, благоприятно влияет на сексуальную удовлетворенность. Гормональные контрацептивы в некоторой степени влияют на критерии «идеального партнера» для женщин, делая их еще более завышенными [8]. Однако проводилось несколько исследований, которые показали, что левоноргестрелсодержащие КОК по сравнению с плацебо понижают либидо, возбуждение и удовольствие от полового акта, тогда как показатели оргазма, обеспокоенности и самооценки были примерно одинаковы в обеих группах [9]. Представляют интерес данные о том, что у каждой 3-й пациентки, которой предоставляли плацебо, информируя о том, что таблетка является препаратом гормональной контрацепции, было отмечено снижение либидо [10].

Гормональное лечение аномальных маточных кровотечений, связанных с эндометриальными причинами, овуляторными дисфункциями, коагулопатиями и в какой-то степени с лейомиомами и аденомиозом, стало терапией 1-й линии, основанной на доказательных данных. КОК, в особенности те, что содержат эстрадиола валерат, эффективно уменьшают менструальные кровотечения примерно на 60%. Однако наиболее эффективным и продолжительным методом гормонального лечения тяжелых менструальных кровотечений была признана внутриматочная левоноргестрел-релизинг-система (внутриматочная спираль с левоноргестрелом) [11]. Вместе с тем заслуживает внимания и вызывает беспокойство выявленная связь между использованием внутриматочной спирали с левоноргестероном и риском развития рака молочных желез у женщин в постменопаузе (ОР 1,48, 95% ДИ 1,10–1,99) [12].

Обзор данных об эффективности КОК в лечении лейомиомы матки показал отсутствие достаточного числа исследований хорошего качества для того, чтобы рекомендовать КОК в качестве терапии лейомиомы [13].

КОК (этинилэстрадиол <35 мкг) эффективны в лечении больных с дисменореей за счет уменьшения продукции простагландинов. КОК уменьшают толщину эндометрия, в котором происходит синтез простагландинов и лейкотриенов, играющих ключевую роль в патогенезе дисменореи. Кроме того, ингибирование овуляции и последующей продукции прогестерона также уменьшает образование простагландинов и лейкотриенов [14]. Прием КОК (этинилэстрадиол 0,02 мг/дрозпиренон 3 мг) приводит к статистически значимому снижению частоты и выраженности дисменореи, как первичной, так и при наличии органического заболевания (эндометриоз, миома матки, аденомиоз) [15].

Известно, что КОК могут уменьшить боль и помочь отсрочить или избежать оперативного лечения у больных с эндометриозом. Недавний детальный обзор данных предполагает сконцентрироваться на эффективности КОК в качестве адьювантной терапии после хирургического лечения [16]. Известно, что КОК, как и другие гормональные препараты, не могут успешно использоваться для лечения эндометриоза яичников, однако после удаления эндометриоидной кисты подавление овуляции на фоне приема КОК считается защитой от рецидива [17]. P.Vercellini и соавт., изучая литературные данные о долгосрочных эффектах адьювантной терапии на риск рецидива эндометриоза яичника, обнаружили, что КОК значительно снижают данный риск, особенно при регулярном приеме на протяжении долгого периода времени [18]. Наблюдаются значительное повышение числа случаев полной ремиссии эндометриоза (ОР 2,55, 95% ДИ 1,68–3,86, $p < 0,00001$) и низкая частота рецидивов (ОР 0,31, 95% ДИ 0,22–0,45, $p < 0,00001$) у группы, принимающей КОК, по сравнению с теми, кто получал только хирургическое лечение. Касательно рисков рецидивирования и шансов достичь полной ремиссии – не наблюдалось статистически важных отличий между КОК и гестриноном, мифепристоном или агонистами гонадотропин-релизинг-гормона. Тем не менее оральные контрацептивы связаны с меньшим количеством побочных эффектов [19].

R.Serracchioli и соавт. обнаружили более низкие показатели рецидивов эндометриоидных кист при непрерывной схеме приема (8,2%), чем при циклической (14,7%), по

сравнению с теми, кто не использует КОК (29%) [20]. Превосходство непрерывной схемы приема над циклической стало предметом недавнего систематического обзора [21], который заключил, что использование непрерывной схемы приема КОК после консервативного хирургического лечения позволяет добиться лучшей отсрочки и меньшего числа рецидивов дисменореи и неспецифической тазовой боли, а также снижения числа рецидивов эндометриом. Данное заключение было раскритиковано другими исследователями [22], и вскоре был опубликован новый систематический обзор, сравнивающий результаты непрерывного и циклического приема КОК после хирургического лечения. Был сделан вывод, что при непрерывном приеме действительно снижается частота рецидива дисменореи (ОР 0,24; 95% ДИ 0,06–0,91), однако разница в показателях уменьшения тазовой боли, диспареунии и рецидивов эндометриоидных кист была незначительной (ОР 0,54; 95% ДИ 0,28–1,05) [23].

Применение КОК связывают с уменьшением числа функциональных кист яичников, поэтому на протяжении долгого периода времени считалось, что оральные контрацептивы можно использовать и для их лечения. Однако анализ существующих рандомизированных контролируемых исследований, изучающих использование КОК для лечения функциональных кист яичников, не показал ускорения разрешения кист ни в одном из исследований [24].

КОК, вероятно, не имеет клинически ощутимых эффектов на разговорный голос, однако певцы могут наблюдать повышение вокальной стабильности при приеме низкодозированных КОК [25].

КОК снижают уровень общего и свободного тестостерона и повышают концентрацию глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ). Из-за увеличения концентрации ГСПГ уровень свободного тестостерона понижается в 2 раза сильнее, чем уровень общего [26].

Согласно существующим доказательствам низкодозированные КОК, содержащие нейтральные или антиандрогенные прогестины, эффективны в качестве терапии 1-й линии для лечения гирсутизма [27]. У женщин с синдромом поликистозных яичников гормональные контрацептивы являются препаратами 1-й линии для одновременного лечения нарушений менструального цикла, угрей и гирсутизма. Большинство текущих исследований не предполагают увеличения риска предиабета/диабета, клинически значимой дислипидемии, воспалительных изменений или депрессивных/тревожных симптомов при использовании пероральных противозачаточных таблеток [28]. Однако некоторые исследования демонстрировали наличие ухудшения толерантности к глюкозе (видимое на глюкозотолерантном тесте) после 3 мес использования. Для точной оценки влияния КОК на толерантность требуются дальнейшие исследования [29]. В связи с неоднозначностью данных рекомендуется регулярный скрининг женщин с синдромом поликистозных яичников на кардиометаболические и психиатрические сопутствующие заболевания [28].

В отношении влияния КОК на массу тела следует отметить, что доступных на сегодняшний день данных недостаточно для подтверждения влияния КОК на увеличение массы тела. Необходимы дальнейшие исследования, включающие плацебо или негормональные контрольные группы, а также учет других факторов, влияющих на повышение массы тела [30]. Однако исследование, которое проводили на культуре преадипоцитов мыши, показало, что дроспиренон обладает мощным антиадипогенным эффектом, связанным с альтерацией транскрипционного контроля адипогенеза через антагонистический эффект на минералокортикоидные рецепторы [31].

Многие гормональные контрацептивы были ассоциированы с изменениями в метаболизме углеводов, такими, как снижение толерантности к глюкозе и повышенная резистентность к инсулину, которые являются факторами риска развития сахарного диабета типа 2 и сердечно-сосудистых заболеваний. Следует отметить, что перечисленные проблемы были вызваны в большей мере контрацептивами, содержащими этинилэстрадиол, в отличие от естественного эстрадиола (Е2) [32]. Систематический обзор данных не по-

казал значимых различий во влиянии разных КОК на углеводный обмен у здоровых женщин, однако требуются более точные исследования в отношении данного аспекта применения КОК [33].

Масштабное когортное исследование 308 036 женщин показало, что продолжительность приема КОК (более 15 лет) связана со значимым повышением риска развития интраэпителиальной неоплазии шейки матки 3-й степени (CIN III)/карциномы *in situ* и инвазивного рака шейки матки – ИРШМ (ОР 1,6 и 1,8 соответственно для принимающих КОК более 15 лет по сравнению с не принимающими). Однако применение менопаузальной гормональной терапии, наоборот, было ассоциировано с уменьшением риска CIN III/карциномы *in situ* и ИРШМ (ОР 0,5, 95% ДИ 0,4–0,8) [34].

Анализ результатов 23 исследований, в которые вошли 356 023 женщины, свидетельствовал, что у женщин, когда-либо принимающих КОК, риск развития рака молочной железы незначительно повышен (ОР 1,08, 95% ДИ 1,00–1,17), особенно у носителей мутации BRCA (ОР 1,21, ДИ 0,93–1,58) [35]. Результаты другого исследования указывают, что ассоциации между использованием ранее КОК и раком молочной железы среди женщин, которые являются носительницами мутации BRCA1 или BRCA2, подобны тем, которые характерны для общей популяции женщин, принимающих КОК [36]. Некоторое повышение риска развития рака молочной железы и рака шейки матки на фоне приема КОК нивелировалось через примерно 5 лет после прекращения оральной контрацепции [37].

Однако известна и онкопротекторная функция КОК. По результатам систематического обзора и метаанализа, включающего данные примерно 1,3 млн женщин (1906 случаев рака щитовидной железы), принявших участие в 9 проспективных когортных исследованиях, было выявлено, что использование КОК обратно пропорционально коррелирует с риском рака щитовидной железы [38]. Данные 36 эпидемиологических исследований (27 276 случаев рака эндометрия и 115 743 женщин контрольной группы) свидетельствуют, что риск рака эндометрия снижается на 25% в течение 5 лет приема КОК. Использование КОК в течение 10 лет снижает этот риск с 2,3 до 1,3 случая на 100 пользователей [39].

Благодаря применению КОК только за последнее десятилетие было предотвращено около 200 тыс. случаев рака эндометрия [37]. Женщины, когда-либо использовавшие КОК, имели значительно меньше шансов развития рака яичников по сравнению с женщинами, которые никогда не использовали КОК (0,73 ОР, 95% ДИ 0,70–0,76, $p < 0,001$). Чем дольше женщины использовали КОК, тем больше отмечалось снижение риска развития рака яичников ($p < 0,0001$). Общий риск снижался на 20% (95% ДИ 18–23, $p < 0,0001$) каждые 5 лет использования КОК [40].

Прием КОК также снижает риск развития рака яичников у носителей BRCA1 (отношение шансов – ОШ 0,56, 95% ДИ 0,45–0,71) и BRCA2-мутаций (ОШ 0,39, 95% ДИ 0,23–0,66) [41]. Данные наблюдений за 46 тыс. женщин в течение 44 лет свидетельствуют, что прием КОК сокращает риск развития колоректального рака на 19%, рака эндометрия – на 34% и яичников – на 33%. Онкопротекторный эффект сохранялся и через 30 лет после приема КОК [37].

Нет достаточного количества доказательств для того, чтобы рекомендовать использование КОК специализированно для первичной профилактики рака яичников. Несмотря на то, что прием КОК, вероятно, приводит к увеличению продолжительности жизни, при учете других неконтрацептивных преимуществ коэффициент вреда/пользы для профилактики непосредственно рака яичников остается неопределенным из-за возможного увеличения риска развития рака молочной железы и сосудистых заболеваний [35].

Согласно рекомендациям Всемирной организации здравоохранения 2015 г. использование эстроген-прогестинных препаратов строго противопоказано при наличии мигрени с аурой [42]. На сегодняшний день мигрень относят к факторам риска инсульта, и этот риск существенно (в 2–4 раза) повышается при приеме эстроген-прогестинных препаратов [43].

Риски развития венозной тромбозной эмболии: дискуссионные моменты

В настоящее время не существует больших проспективных рандомизированных исследований, сравнивающих риски развития венозной тромбозной эмболии (ВТЭ) в зависимости от разной дозы эстрогена, типа прогестина или пути введения [44]. Анализ ряда исследований (большие когортные исследования и исследования случай–контроль) позволяет сделать вывод, что прием любого КОК ассоциирован с более высоким риском развития ВТЭ, чем при отсутствии приема (ОР 3,5, 95% ДИ 2,9–4,3), а величина риска зависит от дозы и типа эстрогенного и прогестагенного компонентов [44, 45]. Согласно Кохрановскому систематическому обзору 2014 г. прием КОК, содержащих 50 мг этинилэстрадиола + левоноргестрел, ассоциирован с более высоким ОР развития ВТЭ по сравнению с приемом низкодозовых КОК (20–30 мг этинилэстрадиола + левоноргестрел) – ОР 2,3, 95% ДИ 1,3–4,2 (уровень В) [46]. Однако на сегодняшний день нет достаточно надежных доказательств, что снижение дозы этинилэстрадиола менее 35 мг связано с меньшим риском развития ВТЭ, чем у препаратов, содержащих 35 мг этинилэстрадиола (уровень В) [47, 48].

Исследования, сравнивающие риски ВТЭ при использовании разных типов прогестинов, демонстрируют повышение риска ВТЭ при приеме прогестинов III поколения (за исключением норгестимата, который имел риск развития ВТЭ такой же, как у левоноргестрела, прогестина II поколения (уровень В) [49, 50]. Также повышается риск ВТЭ при приеме прогестина IV поколения дроспиренона [51]. Риск ВТЭ при приеме дроспиренона в 2,35 раза выше, чем при приеме левоноргестрела (ОР 2,35, 95% ДИ 1,44–3,82) [48]. Однако систематические обзоры доказательных данных свидетельствуют, что риск ВТЭ для дроспиренона только немного выше, чем для прогестинов II поколения, в связи с чем данный факт не должен быть решающим при выборе «правильного» КОК [44, 52].

Целесообразность сочетанного приема КОК и антиагрегантов

Несмотря на низкую частоту риска венозного тромбоза у женщин, использующих КОК, данный аспект применения КОК является реальной проблемой из-за широкого использования гормональных контрацептивов [53]. Риск развития церебрального венозного тромбоза у женщин, принимающих КОК, в 7,6 раза выше по сравнению с женщинами, не принимающими КОК (ОШ 7,59, 95% ДИ 3,82–15,09) [54]. Метаанализ исследований показывает, что риск инфаркта миокарда и ишемического инсульта был в 1,6 раза выше у женщин, принимающих КОК (95% ДИ 1,3–1,9). В настоящее время КОК, содержащие левоноргестрел и 30 мг эстрогена, являются наиболее безопасной оральной формой гормональных контрацептивов в отношении рисков тромбозов, развития инфаркта миокарда и ишемического инсульта [55]. Риск развития ВТЭ у женщин с ожирением, принимающих КОК, более чем в 2 раза выше, чем у женщин с нормальной массой тела (+КОК) [56]. Риск развития венозного тромбоза, связанный с использованием КОК, наиболее высокий в течение первых 3 мес использования [53]. Таким образом, с учетом доказанного риска возникновения тромбозов на фоне приема КОК, особенно у женщин в первые 3–12 мес применения препаратов, с избыточной массой тела или ожирением, старше 35 лет, табакокурением и наличием других факторов сердечно-сосудистого риска, целесообразно сочетанное применение КОК с препаратом, обладающим антиагрегантным и антитромботическим эффектом.

В указанном контексте заслуживает внимания дипиридамола, ввиду доказанных определенных характеристик [57]:

- подавляет агрегацию и адгезию тромбоцитов, улучшает микроциркуляцию, обладает мягким сосудорасширяющим действием;
- дозозависимо удлиняет патологически укороченное время жизни тромбоцитов;
- подавляет обратный захват аденозина (ингибитора реактивности тромбоцитов) клетками эндотелия, эритроци-

тами и тромбоцитами, приводит к активации аденилатциклазы и ингибирования фосфодиэстеразы тромбоцитов;

- препятствует высвобождению из тромбоцитов активаторов агрегации – тромбоксана (ТхА₂), аденозиндифосфата, серотонина и др.
- увеличивает синтез простаглицина (P_gI₂) эндотелием сосудистой стенки, нормализует соотношение P_gI₂ и ТхА₂, предотвращая агрегацию тромбоцитов;
- усиливает синтез эндотелиального оксида азота;
- снижает адгезивность тромбоцитов, препятствует образованию тромбов в сосудах и стабилизирует кровоток в очаге ишемии;
- способствует уменьшению общего периферического сопротивления сосудов, оказывает ангиопротекторное действие;
- обладает как ангиогенной, так и артериогенной активностью, стимулируя образование новых капилляров и коллатеральных артерий;
- нормализует венозный отток, снижает частоту возникновения тромбозов глубоких вен в послеоперационном периоде;
- приводит к снижению тонуса мозговых сосудов и улучшению мозгового кровообращения.

Важно отметить, что антитромботическая способность дипиридамола реализуется за счет активации эндогенных антитромботических систем и модуляции или подавления протромботических процессов [58]. Более того, дипиридамола выполняет онкопротекторную функцию, повышая активность цитокина TRAIL (TNF-зависимый лиганд, индуцирующий апоптоз), который таргетно воздействует на опухолевые клетки [59]. С учетом некоторого риска развития рака молочной железы на фоне КОК принципиально важной особенностью дипиридамола является его способность к онкопротекции в отношении рака данной локализации. Дипиридамола в нецитотоксичной дозе 10 нмоль/л способен эффективно подавлять канцерогенез клеток рака молочной железы, индуцированный совокупным воздействием трех неродственных канцерогенов: 2-amino-1-methyl-6-phenylimidazo [4,5-b] pyridine, benzo[a]pyrene, и 4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone [60].

Применение КОК у здоровых женщин в возрасте 20–25 лет приводит к дисбалансу про/антиоксидантной системы, о чем свидетельствует повышение концентрации таких маркеров окислительного стресса, как малоновый диальдегид, γ-глутамилтранспептидаза, отношение Cu/Zn и др. [61]. Согласно другим данным, КОК способствует увеличению уровня оксидативного стресса у здоровых женщин пременопаузального возраста, что обуславливает новое понимание профилактики сосудистых осложнений у женщин, принимающих КОК [62]. Принимая во внимание понижение уровня антиоксидантной защиты на фоне приема КОК, особенно актуален сочетанный прием КОК с дипиридамолом, виду того что дипиридамола обладает антиоксидантной активностью [63]. Плейотропное противовоспалительное, антиоксидантное и эндотелиопротективное действие дипиридамола в дополнение к классическому антитромботическому и сосудорасширяющему эффектам могут напрямую или опосредованно повышать эффективность лечения заболеваний, в генезе которых задействованы нарушения указанных механизмов [64].

Для уменьшения агрегации тромбоцитов на фоне приема КОК рекомендуется принимать дипиридамола в суточной дозе 75–225 мг (1–3 таблетки).

Сочетанное применение КОК и дипиридамола – союз эффективного лекарственного взаимодействия, позволяющий не только нивелировать риски приема КОК, но и потенцировать непротивопоказательные терапевтические преимущества КОК.

В заключение следует отметить, что широкий спектр положительных непротивопоказательных эффектов КОК обосновывает их применение при целом ряде патологических состояний, значительно повышая эффективность лечения и способствуя сохранению женского репродуктивного здоровья.

Литература/References

- Hannaforde PC, Iversen L, Macfarlane TV et al. Mortality among contraceptive pill users: cohort evidence from Royal College of General Practitioners' Oral Contraception Study. *BMJ* 2010; 340: 927.
- Прилепская ВН, Межевитинова ЕА, Иванова ЕВ, Сасунова РА. Контрацепция и возможности персонализированного подхода к ее назначению в различные возрастные периоды женщины. *Фарматека*. 2014; 4: 6–10. / Prilepskaia VN, Mezheviti-nova EA, Ivanova EV, Sasunova RA. Kontratsepsiia i vozmozhnosti personalizirovannogo podkroda k ee naznacheniiu v razlichnye vozrastnye vozrastrnye periody zhenshchiny. *Farmateka*. 2014; 4: 6–10. [in Russian]
- Vodstril LA, Hocking JS, Law M et al. Hormonal Contraception Is Associated with a Reduced Risk of Bacterial Vaginosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoSOne* 2013; 8 (9): e73055.
- Jarosik GP, Land CB, Dubon P et al. Acquisition of iron by *Gardnerella vaginalis*. *Infect Immun* 1998; 66 (10): 5041–7.
- Sammon CJ, Nazareth I, Petersen I. Recording and treatment of premenstrual syndrome in UK general practice: a retrospective cohort study. *BMJ Open* 2016; 6 (3): e010244.
- Lopez LM, Kaptein AA, Helmerhorst FM. Oral contraceptives containing drospirenone for premenstrual syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 2: CD006586.
- Lundin C, Danielsson KG, Bixo M et al. Combined oral contraceptive use is associated with both improvement and worsening of mood in the different phases of the treatment cycle-A double-blind, placebo-controlled randomized trial. *Psychoneuroendocrinology* 2017; 76: 135–43.
- Roberts SC, Little AC, Burriss RP et al. Partner choice, relationship satisfaction, and oral contraception: the congruency hypothesis. *Psychol Sci* 2014; 25 (7): 1497–503.
- Zettraeus 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.
- Azar-Ramos R. Incidence of side effects with contraceptive placebo. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 105: 1144–9.
- Heikinheimo O, Fraser I. The current status of hormonal therapies for heavy menstrual bleeding. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2017; 40: 111–20.
- Heikkinen S, Koskenvuo M, Malila N et al. Use of exogenous hormones and the risk of breast cancer: results from self-reported survey data with validity assessment. *Cancer Causes Control* 2016; 27 (2): 249–58.
- Moroni RM, Martins WP, Dias SV et al. Combined oral contraceptive for treatment of women with uterine fibroids and abnormal uterine bleeding: a systematic review. *Gynecol Obstet Invest* 2015; 79 (3): 145–52.
- Davis AR, Westhoff C, O'Connell K et al. Oral contraceptives for dysmenorrhea in adolescent girls: a randomized clinical trial. *Obstet Gynecol* 2005; 106: 97–104.
- Momoeda M, Hayakawa M, Shimazaki Y et al. Does the presence of coexisting diseases modulate the effectiveness of a low-dose estrogen/progestin, ethinylestradiol/drospirenone combination tablet in dysmenorrhea? Reanalysis of two randomized studies in Japanese women. *Int J Womens Health* 2014; 6: 989–98.
- Tafi E, Leone Roberti Maggiore U, Alessandri F et al. Advances in pharmacotherapy for treating endometriosis. *Exp Opin Pharmacother* 2015; 16: 2465–83.
- Benagiano G, Guo SW, Bianchi P et al. Pharmacologic treatment of the ovarian endometrioma. *Expert Opin Pharmacother* 2016; 17 (15): 2019–31.
- Vercellini P, De Matteis S, Somigliana E et al. Long-term adjuvant therapy for the prevention of postoperative endometrioma recurrence: a systematic review and meta-analysis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2013; 92: 8–16.
- Wu L, Wu Q, Liu L. Oral contraceptive pills for endometriosis after conservative surgery: a systematic review and meta-analysis. *Gynecol Endocrinol* 2013; 29 (10): 883–90.
- Seracchioli R, Mabrouk M, Frasci C et al. Long-term cyclic and continuous oral contraceptive therapy and endometrioma recurrence: A randomized controlled trial. *Fertil Steril* 2010; 93: 52–6.
- Zorbas KA, Economopoulos KP, Vlabos NF. Continuous versus cyclic oral contraceptives for the treatment of endometriosis: a systematic review. *Arch Gynecol Obstet* 2015; 292: 37–43.
- Troncon JK, Neto OB, Nogueira AA, Rosae Silva JC. Continuous or cyclic contraceptives for endometriosis: a question still without an answer. *Arch Gynecol Obstet* 2015; 292: 481–2101.
- Muzii L, Di Tucci C, Acbilli C et al. Continuous versus cyclic oral contraceptives after laparoscopic excision of ovarian endometriomas: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol* 2016; 214: 203–11.
- Grimes DA, Jones LB, Lopez LM, Schulz KF. Oral contraceptives for functional ovarian cysts. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 4: CD006134.
- Rodney JP, Sataloff RT. The Effects of Hormonal Contraception on the Voice: History of Its Evolution in the Literature. *J Voice* 2016; 30 (6): 726–30.
- Zimmerman Y, Eijkemans MJ, Coelingh Bennink HJ et al. The effect of combined oral contraception on testosterone levels in healthy women: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2014; 20 (1): 76–105.
- Somani N, Turvy D. Hirsutism: an evidence-based treatment update. *Am J Clin Dermatol* 2014; 15 (3): 247–66.
- Dokras A. Non contraceptive use of oral combined hormonal contraceptives in polycystic ovary syndrome—risks versus benefits. *Fertil Steril* 2016; 106 (7): 1572–9.
- Adeniji AA, Essab PA, Nestler JE, Cheang KI. Metabolic Effects of a Commonly Used Combined Hormonal Oral Contraceptive in Women With and Without Polycystic Ovary Syndrome. *J Womens Health (Larchmt)* 2016; 25 (6): 638–45.
- Gallo MF, Lopez LM, Grimes DA et al. Combination contraceptives: effects on weight. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 1: CD003987.
- Caprio M, Antelmi A, Cebitrite G. Antiadipogenic effects of the mineralocorticoid receptor antagonist drospirenone: potential implications for the treatment of metabolic syndrome. *Endocrinology* 2011; 152 (1): 113–25.
- Sitruk-Ware R, Nath A. Characteristics and metabolic effects of estrogen and progestins contained in oral contraceptive pills. *Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2013; 27: 13–24.
- Lopez LM, Grimes DA, Schulz KF. Steroidal contraceptives: effect on carbohydrate metabolism in women without diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 4: CD006133.
- Roura E, Travier N, Waterboer T et al. The Influence of Hormonal Factors on the Risk of Developing Cervical Cancer and Pre-Cancer: Results from the EPIC Cohort. *PLoSOne* 2016; 11 (1): e0147029.
- Havrilesky LJ, Gierisch JM, Moorman PG et al. Oral contraceptive use for the primary prevention of ovarian cancer. *Evid Rep Technol Assess (Full Rep)* 2013; 212: 1–514.
- Moorman PG, Havrilesky LJ, Gierisch JM et al. Oral contraceptives and risk of ovarian cancer and breast cancer among high-risk women: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Oncol* 2013; 31 (33): 4188–98.
- Iversen L, Sivasubramanian S, Lee AJ, Fielding S et al. Lifetime cancer risk and combined oral contraceptives: the Royal College of General Practitioners' Oral Contraception Study. *Am J Obstet Gynecol* 2017. pii: S0002-9378(17)30179-5.
- Wu L, Zhu J. Linear reduction in thyroid cancer risk by oral contraceptive use: a dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *Hum Reprod* 2015; 30 (9): 2234–40.
- Collaborative Group on Epidemiological Studies on Endometrial Cancer. Endometrial cancer and oral contraceptives: an individual participant meta-analysis of 27 276 women with endometrial cancer from 36 epidemiological studies. *Lancet Oncol* 2015; 16 (9): 1061–70. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)00212-0. Epub 2015 Aug 4.
- Collaborative Group on Epidemiological Studies of Ovarian Cancer; Beral V, Doll R, Hermon C et al. Ovarian cancer and oral contraceptives: collaborative reanalysis of data from 45 epidemiological studies including 23,257 women with ovarian cancer and 87,303 controls. *Lancet* 2008; 371 (9609): 303–14. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)60167-1.
- McLaughlin JR, Risch HA, Lubinski J et al. Reproductive risk factors for ovarian cancer in carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations: a case-control study. *Lancet Oncol* 2007; 8 (1): 26–34.
- The World Health Organization. Medical eligibility criteria for contraceptive use. Fifth edition. *Contraception* 2016; 94 (3): 193–4.
- Tepper NK, Whiteman MK, Zapata LB et al. Safety of hormonal contraceptives among women with migraine: A systematic review. *Contraception* 2016; 94 (6): 630–40.
- Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Combined hormonal contraception and the risk of venous thromboembolism: a guideline. *Fertil Steril* 2017; 107 (1): 43–51.
- Stegeman BH, de Bastos M, Rosendaal FR et al. Different combined oral contraceptives and the risk of venous thrombosis: systematic review and network meta-analysis. *BMJ* 2013; 347: f5298.

46. de Bastos M, Stegeman BH, Rosendaal FR et al. Combined oral contraceptives: venous thrombosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 3: CD010813.
47. Plu-Bureau G, Maitrot-Mantelet L, Hugon-Rodin J, Canonico M. Hormonal contraceptives and venous thromboembolism: an epidemiological update. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2013; 27: 25–34.
48. Bird ST, Delaney JA, Etmann M et al. Drospirenone and non-fatal venous thromboembolism: is there a risk difference by dosage of ethinyl-estradiol? *J Thromb Haemost* 2013; 11: 1059–68.
49. Vinogradova Y, Coupland C, Hippisley-Cox J. Use of combined oral contraceptives and risk of venous thromboembolism: nested case-control studies using the QResearch and CPRD databases. *BMJ* 2015; 350: b2135.
50. Ziller M, Ziller V, Haas G et al. Risk of venous thrombosis in users of hormonal contraceptives in German gynaecological practices: a patient database analysis. *Arch Gynecol Obstet* 2014; 289: 413–9.
51. Sidney S, Cheetam TC, Connell FA et al. Recent combined hormonal contraceptives (CHCs) and the risk of thromboembolism and other cardiovascular events in new users. *Contraception* 2013; 87: 93–100.
52. Bateson D, Butcher BE, Donovan C et al. Risk of venous thromboembolism in women taking the combined oral contraceptive: A systematic review and meta-analysis. *Aust Fam Physician* 2016; 45 (1): 59–64.
53. Van Hylckama Vlieg A, Helmerborst FM, Vandenbroucke JP et al. The venous thrombotic risk of oral contraceptives, effects of oestrogen dose and progestogen type: results of the MEGA case-control study. *BMJ* 2009; 339: b2921.
54. Amoozegar F, Ronksley PE, Sauve R, Menon BK. Hormonal contraceptives and cerebral venous thrombosis risk: a systematic review and meta-analysis. *Front Neurol* 2015; 6: 7.
55. Roach RE, Helmerborst FM, Lijfering WM et al. Combined oral contraceptives: the risk of myocardial infarction and ischemic stroke. *Cochrane Data base Syst Rev* 2015; 8: CD011054.
56. Sugiura K, Kobayashi T, Ojima T. Risks of thromboembolism associated with hormonal contraceptives related to body mass index and aging in Japanese women. *Thromb Res* 2016; 137: 11–6.
57. Инструкция по медицинскому применению препаратов Курантил® N25 (ПН013897/01-280312), Курантил® N75 (ПН013899/01-280312). / Инструкция по медицинскому применению препарата Курантил® N25 (ПН013897/01-280312), Курантил® N75 (ПН013899/01-280312). [in Russian]
58. Eisert WG. Dipyridamole in antithrombotic treatment. *Adv Cardiol* 2012; 47: 78–86.
59. Goda AE, Yoshida T, Horinaka M, Yasuda T. Mechanisms of enhancement of TRAIL tumoricidal activity against human cancer cells of different origin by dipyridamole. *Oncogene* 2008; 27 (24): 3435–45.
60. Choudhary S, Sood S. Dipyridamole intervention of breast cell carcinogenesis. *Mol Carcinog* 2014; 53 (3): 243–52.
61. Kowalska K, Milnerowicz H. Pro/antioxidant status in young healthy women using oral contraceptives. *Environ Toxicol Pharmacol* 2016; 43: 1–6.
62. Chen JT, Kotani K. Oral contraceptive therapy increases oxidative stress in pre-menopausal women. *Int J Prev Med* 2012; 3 (12): 893–6.
63. Ciacciarelli M, Zerbini C, Violi F, Iuliano L. Dipyridamole: a drug with unrecognized antioxidant activity. *Curr Top Med Chem*. 2015; 15 (9): 822–9.
64. Balakumar P, Нью УН, Renusbia R, Raaginey D. Classical and pleiotropic actions of dipyridamole: Not enough light to illuminate the dark tunnel? *Pharmacol Res* 2014; 87: 144–50.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Унянян Ара Леонидович – д-р мед. наук, проф. каф. акушерства и гинекологии №1 ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова». E-mail: 9603526@mail.ru

Никонец Анастасия Дмитриевна – студент ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова»

Аминова Лиана Назимовна – канд. мед. наук, глав. специалист по гинекологии, зав. отд-нием гинекологии КБ МЕДСИ

Алимов Владимир Александрович – акушер-гинеколог отд-ния гинекологии КБ МЕДСИ

Чушков Юрий Васильевич – канд. мед. наук, доц. каф. акушерства и гинекологии №1 ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова»

Шукина Анастасия Викторовна – зав. женской консультацией ГБУЗ ПП №68

Кудрина Елена Алексеевна – д-р мед. наук, проф. каф. акушерства и гинекологии №1 ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова»

Бабурин Дмитрий Валерьевич – ассистент каф. акушерства и гинекологии №1 ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова»