

# КОМБИНИРОВАННАЯ ГОРМОНАЛЬНАЯ КОНТРАЦЕПЦИЯ,

## И НЕ ТОЛЬКО...

Хлормадинона ацетат-содержащий комбинированный контрацептив (хлормадинона ацетат – ХМА) хорошо изучен, обладает высокой степенью надежности при длительном использовании в различных режимах, обладает протективными антиатерогенными свойствами и нивелированным риском для сердечно-сосудистой системы, так как существующие данные свидетельствуют о том, что риск развития тромбозов на фоне хлормадинона сопоставим с аналогичным показателем препарата «первого поколения» прогестинов левоноргестрела, т. е. на сегодняшний день обладает минимальным риском тромбозов среди всех комбинированных оральных контрацептивов (КОК). Неоспоримым преимуществом ХМА-содержащих КОК является нейтральное воздействие на углеводный обмен и свертывающую систему крови при одновременном наличии у них антиатерогенного эффекта, что позволяет считать их препаратами выбора у пациенток со склерополикистозными яичниками, метаболическим синдромом и системными заболеваниями, сопровождающимися гиперкоагуляцией. Российские ученые и западные специалисты, изучавшие действие ХМА-содержащего комбинированного препарата, позволяют рекомендовать КОК Белара® для назначения не только с контрацептивной целью, но и как препарат, обеспечивающий стабильность менструального цикла, как препарат выбора при гиперполименорее, дисменорее, гиперандрогении, выраженной в виде проявлений акне, гирсутизма, жирной себореи, снижения сексуальной активности из-за диспареунии, а также с целью анксиолитического и седативного эффекта при предменструальном синдроме.

**Ключевые слова:** гормональные контрацептивы, КОК, хлормадинона ацетат, неконтрацептивные преимущества, СПКЯ, дисменорея, аменорея, акне, гиперандрогения, гирсутизм, жирная себорея, диспареуния, ПМС.

L.V. EROFEEVA, Regional Public Organization of Assistance in Population Reproductive Health Protection «Population and Development»

### COMBINED HORMONAL CONTRACEPTION AND NOT ONLY...

Chlormadinone acetate-containing combined contraceptives are well researched, they have a high degree of reliability during prolonged use in different modes. They have a protective anti-atherogenic properties and is offset by the risk for cardiovascular system, because the existing data indicate that the risk of thromboembolism against the background of chlormadinone preparation is minimal to date among all COCs and is comparable with the «first-generation» progestins, like levonorgestrel. The undeniable advantage of CMA-containing COC is a neutral impact on carbohydrate metabolism and blood coagulation system. CMA COCs have anti-atherogenic effect, which makes them “the drugs of choice” in patients with sclerocystic ovaries, metabolic syndrome and systemic diseases associated with hypercoagulability.

Russian scholars and Western specialists who studied the effect of CMA-containing combination drug, allow us to recommend COC Belara® to assign not only with the contraceptive purpose, but also as a product for the stability of the menstrual cycle, as the drug of choice in the hyperpolimenorrhea, al'go – and dysmenorrhea, hyperandrogenism, expressed in the form of acne, hirsutism, oily seborrhea, decrease in sexual activity because of dyspareunia, as well as to anxiolytic and sedative effect in PMS.

**Keywords:** hormonal contraceptives, COC, chlormadinone acetate, non-contraceptive advantages, polycystic ovarian syndrome, dysmenorrhea, amenorrhea, acne, hyperandrogenia, hirsutism, seborrhea adiposa, dyspareunia, PMS.

На завершившемся в начале мая 2016 г. в Базеле (Швейцария) 14-м Конгрессе и 2-й Глобальной конференции по репродуктивному здоровью Европейского общества по контрацепции и репродуктивному здоровью (ЕОК) «Контрацепция: от молекулярной биологии до социальной науки и политики» организаторы постарались ответить на многочисленные современные вопросы по контрацепции и рассмотреть проблемы репродуктивного здоровья в целом. Европейские медики подтвердили свою твердую веру в то, что одним из важнейших факторов, обуславливающих здоровье женщин, является реализация их базисных прав: это право решать, когда и сколько иметь детей, использовать методы контрацепции, которые отвечают их потребностям, чтобы беременность и роды были безопасными благодаря обращению к адекватной акушерской помощи, чтобы у

женщин была удовлетворяющая их сексуальная жизнь, чтобы они были защищенными от насилия и жестокого обращения, чтобы сексуальные права женщин были в безопасности, и у каждой был доступ к услугам охраны репродуктивного здоровья [1].

Неизменное внимание на полях Конгресса было уделено не только традиционным для таких форумов вопросам безопасности использования различных методов контрацепции, но и подробно обсуждались неконтрацептивные аспекты использования современных гормональных методов защиты от непланируемой беременности, в связи с чем возрастает важность умелого научно обоснованного консультирования пациенток.

Хорошо известно, что гормональные контрацептивные препараты – это самые изученные медикаменты, так как назначают их здоровым молодым женщинам. И меди-

кам, и пациенткам необходима уверенность, что они безопасны для здоровья и не принесут ничего плохого. Согласно ряду европейских и страновых исследований, в начале XXI в. около 80% женщин фертильного возраста в Западной Европе использовали какой-либо тип контрацептивной защиты, наиболее часто – противозачаточную таблетку и презерватив [2].

С самого начала истории создания оральной контрацепции (ОК) беспокойства выражались в отношении сердечно-сосудистых заболеваний и риска рака, но каждая публикация в мировых СМИ о предполагаемом риске создавала панику и значительно преувеличивала его размер в соответствии с принципом «хорошие новости, это когда нет новостей, а плохие новости – это то, что лучше всего продается». В реальности, однако, использование комбинированной ОК значительно сокращает частоту случаев рака яичников и эндометрия, в меньшей степени рака прямой кишки, внося вклад в улучшение общей продолжительности жизни потребителей таблеток [3].

Нет сомнений, что эстрогены увеличивают риск тромбозов в 2–4 раза. Хотя эпидемиологические исследования указывают на то, что тромботический эффект эстрогенов модулируется типом ассоциированного прогестина, этот факт все еще подвергается обсуждению, являются ли тромбозы эффектом от первого использования более современного прогестина и/или имеют место предпочтительные назначения кажущихся более безопасными, недавно вышедших на рынок контрацептивных продуктов [4–11].

Даже если сложатся все факторы риска, фатальная тромбозия среди молодых женщин, использующих комбинированные оральные контрацептивы (КОК), явление редкое [12], и этот несколько возросший риск не идет в сравнение с 5–10-кратным увеличенным риском тромбоза, связанного с беременностью [13].

Помимо всего прочего, что риск нежелательной беременности на фоне использования контрацептивов не исчезает полностью, существует большой разрыв между теоретической эффективностью (эффективность метода) ОК, которая приближается к 100%, и клинической эффективностью (типичная эффективность использования), которая зависит от переносимости КОК и дисциплинированности пациента. Типичная эффективность использования в течение первого года ранжируется от 2–8% в зависимости от группы населения, прошедшей исследование, в то время как уровень беременности при теоретическом использовании составляет всего 0,3% [14].

Ряд авторов, Potter et al. [15] и Rosemberg et al. [16], в своих исследованиях выявили уровень в 30–60% циклов без соблюдения режима приема КОК или с их нарушением.

Несколько факторов влияют на контрацептивные неудачи, они связаны с соблюдением пациентом режима приема КОК: это пропуск 1 и более таблеток, позднее начало приема в цикле, незнание предостережений в случае unplanned прекращения приема таблеток или осмысленное игнорирование инструкций. Все из вышеперечисленного может повышать уровень ошибок, ведущих к нежелательной беременности. Гораздо реже контрацептивная эффективность может быть ослаблена уменьшением дозы гормонов

из-за нарушения всасывания в кишечнике вследствие рвоты или диареи либо нейтрализующего взаимодействия с другими лекарствами, которые снижают уровни контрацептивных компонентов эстрогена и/или прогестина.

Преимущества ОК для здоровья многочисленны и перевешивают риски их использования. Четкие научные доказательства существуют в отношении защитного эффекта комбинированной ОК против железодефицитной анемии, против рака яичников и рака эндометрия, в несколько меньшей степени рака прямой кишки. Таблетки также сокращают возможность возникновения ряда доброкачественных опухолей, мастопатии, кист яичников, требующих госпитализации воспалительных заболеваний органов малого таза, эктопической беременности [17, 18].

Помимо перспективы лечения этих состояний, ОК может быть предписана не только для переноса и откладывания менструации, удлинения или укорочения цикла, но и для лечения, коррекции, профилактики некоторых состояний и гинекологических заболеваний, таких как дисменорея, полименорея, миома матки, тазовые боли, ассоциированные с эндометриозом [18].

Дисменорея является часто встречающимся расстройством менструального цикла (МЦ), причиняющим неудобства многим женщинам, значительно ухудшающим качество их жизни [19].

Частота случаев дисменореи была исследована рядом ученых: Burnett et al., Hazel Z. et al., Proctor ML et al. В результате дисменорея была зафиксирована среди 17,7–24,4% пациенток (в зависимости от метода исследования), от средней до тяжелой формы дисменореи, при этом чем моложе были женщины, тем чаще дисменорея встречалась [20–23].

Для нивелирования проявлений дисменореи используются различные композиции КОК, в частности Белара<sup>®</sup>, содержащая хлормадинона ацетат (ХМА) (ХМА 2 мг, этинилэстрадиол (ЭЭ) 30 мкг), производства компании «Гедеон Рихтер» (Венгрия).

В ходе проведения двух постмаркетинговых наблюдательных исследований среди пациенток, которые страдали от дисменореи в последних двух циклах перед началом использования ХМА-содержащего КОК, симптомы исчезли в 66% случаев, боль при дисменорее снизилась в дальнейшем до 13% после 12 циклов использования, что впоследствии подтвердилось и российскими исследователями [24–27].

И напротив, исследование, проведенное в Колумбии среди 742 метисок-латиноамериканок, выявило 32% женщин, сообщивших о нерегулярности цикла, таких как межменструальные кровотечения, олигоменорея и аменорея. После двух циклов приема ХМА-содержащего контрацептива только 6,6% женщин сообщили об имеющихся проблемах, при продолжении использовании данного КОК в дальнейшем эта цифра упала до 4% после третьего цикла [28].

Эта способность ХМА-содержащего КОК приводить к уменьшению объема кровопотери и сокращению болезненности менструаций указывает на его потенциальную полезность как терапевтического способа при дисмено-

рее. Как и другие оральные ингибиторы овуляции [29], препарат приводит к значительному сокращению толщины эндометрия, что снижает образование в эндометрии сократительного простагландина  $F_{2\alpha}$ , который при дисменорее и обуславливает длительный терапевтический эффект [30].

Женщины, которые уже страдали от дисменореи, принимая при этом другие ингибиторы овуляции, при переходе на ХМА-содержащий контрацептив, отмечали впечатляющее улучшение самочувствия, в том числе исчезновение болезненных менструаций. В силу того, что дальнейшее истончение эндометрия маловероятно, причиной такой разницы в эффективности ХМА-содержащих КОК по сравнению с другими контрацептивными средствами может быть только лишь следствие действия прогестеронового компонента. Препарат Белара® содержит 2 мг ХМА, который может быть причиной положительного эффекта на дисменорею. Некоторые ученые делают предположение, что ХМА имеет специальное фармакологическое действие в отношении метаболизма арахидоновой кислоты в эндометрии [31, 32].

Неконтрацептивные преимущества КОК не ограничиваются лишь решением узкогинекологических проблем, но лишь некоторые оральные контрацептивы предлагают избавление от дисгормональных нарушений состояния кожи и волос, таких как акне и гирсутизм, связанных с гиперандрогенией.

Эволюция гормональных контрацептивов, которая не останавливается с самого момента появления первой противозачаточной таблетки, не только значительно снизила количество эстрогенного компонента в таблетке (50, 35, 20, 15 мкг) [33, 34], предлагает иные комбинации компонентов, но и привела к появлению сначала прогестагенов «второго», а позже, «третьего» поколения, предлагающих ряд уникальных лечебных преимуществ. К таким особенным действиям можно отнести антиминералокортикоидное, антиатерогенное, антиандрогенное.

Одним из современных прогестагенов с выраженными антиандрогенными свойствами является ХМА – производное природного прогестерона [35], который благодаря нивелированию уровня андрогенов в крови потенцирует протективное влияние эстрогенов на сердечно-сосудистую систему и поэтому может применяться у женщин с сердечно-сосудистым неблагополучием [7, 13].

Более того, имеются сообщения о снижении индекса атерогенности крови за счет отсутствия изменений толерантности к глюкозе и создания благоприятного соотношения липопротеидов высокой, низкой и очень низкой плотности на фоне применения ХМА [36–38].

По данным ряда исследователей, уже через полгода от начала регулярного приема ХМА-содержащих КОК в стандартном 21+7-режиме наблюдается значительное снижение уровня липопротеидов низкой плотности на фоне неизменного и/или незначительно повышенного уровня общего холестерина, а также повышение уровня триглицеридов и липопротеидов высокой плотности, что свидетельствует о наличии протективного действия ХМА на сердечно-сосудистую систему и может лежать в осно-

ве его применения у женщин с повышенным риском развития атеросклероза, инсульта и инфаркта миокарда [39].

Некоторые инновационные компоненты, например ХМА, ведут себя как предшествующие поколения прогестагенов, что становится очевидным преимуществом. Ведь при всем разнообразии предлагаемых КОК на рынке непоследнюю роль при их выборе для длительного приема играет безопасность. По данным J. Conard et al. (2004), риск возникновения венозных тромбозов у пациенток, принимающих ХМА с целью контрацепции, сопоставим с таковым у относительно здоровых женщин, использующих несистемные, барьерные средства предохранения от нежелательной беременности [40].

Выраженные антиандрогенные свойства ХМА [17, 26] позволяют использовать препарат для лечения синдрома поликистозных яичников (СПКЯ) и других проявлений гиперандрогении [41–43].

Дерматологическими проявлениями заболеваний, связанных с гиперандрогенией и избытком андрогенов в пилосебоцитарных зонах кожи, часто являются обыкновенные угри (акне), гирсутизм, себорея и алопеция. Частота акне среди женщин репродуктивного возраста составляет 12% [44, 45].

Чаще всего акне выявляются у подростков в период пубертата, но могут сохраняться и в зрелом возрасте. Большинство пациенток с акне не удовлетворены своим внешним видом, это нередко становится причиной эмоциональных, психологических, сексуальных расстройств, приводящих к социальной дезадаптации, недовольству собой, а также формирует низкую самооценку и, как результат, приводит к снижению качества жизни.

***Способность ХМА-содержащего КОК приводить к уменьшению объема кровопотери и сокращению болезненности менструаций указывает на его потенциальную полезность как терапевтического способа при дисменорее***

Ведущее значение в патогенезе этих состояний имеет как активность ферментов, участвующих в метаболизме андрогенов в организме, так и собственно активность андрогеновых рецепторов кожи. Значимым фактором видится баланс между андрогенами и эстрогенами кожи, который поддерживается специфическими андроген- и эстрогенсинтезирующими ферментами клеток кожи, а также собственно активацией андрогеновых рецепторов [46–48].

Длительное течение акне, довольно позднее его появление после 20-летнего возраста и устойчивость к стандартному дерматологическому лечению должны насторожить врача, заставив задуматься о гиперандрогении, особенно если угревые высыпания сопровождаются гирсутизмом и нарушением менструальной функции [49].

Применяемые в настоящее время комбинированные контрацептивы содержат в своем составе прогестагены либо с низкой андрогенностью, либо несут в себе антиандрогенные свойства (ципротерона ацетат, дроспиренон, диеногест, хлормадинона ацетат), то есть обладают

способностью прямого антиандрогенного действия. В организме это приводит к снижению влияния андрогенов на фолликулярные кератиноциты и себоциты и, как результат, к уменьшению секреции кожного сала, улучшению увлажненности кожи и сужению пор.

Антиандрогенные механизмы проявляются за счет конкурентного связывания ХМА с рецепторами к андрогенам, включая волосяные фолликулы и кожные сальные железы, подавления синтеза двух основных яичниковых и надпочечниковых андрогенов (дигидроэпиандростерона сульфата и андростендиона), снижения чувствительности клеток волосяных фолликулов и кожных сальных желез к андрогенам вследствие подавления в них активности 5-альфа-редуктазы, катализирующей необратимое превращение тестостерона в сверхактивный дигидротестостерон в волосяных и сальных фолликулах, и за счет повышения синтеза глобулина, связывающего половые стероиды, который достоверно снижает уровни активного тестостерона в крови [50–54].

Лечебный эффект ХМА-содержащих КОК особо необходим при СПКЯ пациентам с кожными проявлениями «вирильного синдрома» в виде гирсутизма, жирной себореи и угревой сыпи на лице, спине и зоне декольте, обеспечивая уже через полгода регулярного приема препаратов более чем у половины из них полное восстановление удовлетворяющего этих женщин состояния кожных покровов и уменьшение роста волос на открытых участках кожи, что в значительной мере способствовало повышению самооценки, сексуальной привлекательности и улучшило качество жизни пациенток [55–58].

По данным проведенного в Санкт-Петербурге (ФГБНУ «НИИАГиР им. Д.О. Отта») исследования по оценке эффективности лечения угревых высыпаний разной степени тяжести, использовался комбинированный гормональный контрацептив Белара®, изучалось его влияние на показатели психологического и социального состояния у женщин репродуктивного возраста. В исследовании участвовало 123 пациентки в возрасте 18–45 лет, с различной степенью тяжести течения акне. По окончании лечения большинство пациенток были полностью удовлетворены контрацептивным препаратом: 51% (57/112) – через 3 цикла приема препарата и 87% (72/83) – через 6 циклов [45].

Эмоциональное состояние женщин на фоне приема ХМА-содержащего КОК или не изменилось, или улучшилось. Улучшение эмоционального состояния уже через 3 цикла приема Белары отмечали 25% женщин и 30% – через 6 циклов.

Результаты приведенного исследования совпадают с данными открытого проспективного одноцентрового исследования IV фазы, целью которого было изучение влияния орального контрацептива, содержащего ХМА и ЭЭ (Белара®), на состояние склонной к акне кожи лица у здоровых пациенток в возрасте 18–37 лет [40]. В двух возрастных группах (18–27 лет и 28–37 лет) определяли количественные параметры высыпных элементов, pH кожи, содержание липидов кожи. Препарат Белара® назначали по той же схеме (21+7), контрольные исследования проводили через 3 и 6 МЦ. Было отмечено значительное улучшение

состояния кожи лица через 3 и 6 циклов приема препарата. Количество папул, пустул значительно уменьшилось, снизилась жирность кожи, статистически значимо уменьшился размер пор. Нормализовался окислительно-восстановительный потенциал поверхности кожи, улучшилась функция эпидермального барьера (о чем свидетельствовало уменьшение трансэпидермальной потери влаги с поверхности кожи лба). Значительно уменьшилось содержание липидов поверхности кожи лба, наиболее существенно в возрастной группе женщин 28–37 лет.

По данным *M. Gómez Vázquez u et al.* (2011 г.), применение ХМА-содержащих КОК может также быть полезным у женщин с облысением и идиопатическим гирсутизмом, не сопровождающимся гиперандрогенией, а также при наличии дерматопатии на фоне СПКЯ [41, 42].

Важно отметить и высокую эффективность КОК, содержащих ХМА, в лечении предменструального синдрома (ПМС), который проявляется рядом вазомоторных нарушений, таких как приливы, повышенное потоотделение и/или бессонница, а также головные боли и/или мигрени, масталгии [45, 59–62].

При этом, по данным *S. Brucker et al.* (2010), регресс симптомов ПМС успешно достигается при применении даже микродозированных ХМА-содержащих КОК с 20 мкг ЭЭ в пролонгированном режиме 24+4 [63].

Исследование под руководством *J. Huber* (2008) продемонстрировало положительный психотропный эффект ХМА-содержащих КОК, заключающийся в снижении тревожности и нервозности, повышенной раздражительности, возбудимости, эмоциональной лабильности как основных проявлений ПМС [61]. *S. Contreras et al.* (2006) для подавления депрессивных симптомов ПМС предложили использовать изолированный прием ХМА с 24 по 28-й день МЦ в дозе 10, 8, 6, 4 и 2 мг ежедневно [59].

При этом оба автора отмечают, что в основе анксиолитического и седативного эффектов ХМА лежит его способность активировать А-рецепторы к гамма-аминомасляной кислоте (ГАМК) в ЦНС, конкурентное связывание с которыми осуществляется благодаря структурному сходству ХМА с естественными метаболитами прогестерона – аллопрегнанолоном (3а, 5а-тетрагидропрогестероном) и эпипрегнанолоном (3а, 5b-тетрагидропрогестероном), связывающимися с А-рецепторами к ГАМК в обычных условиях [59, 61].

Большинство женщин переносят ХМА-содержащих КОК оценивают как хорошую и очень хорошую [60] ввиду отсутствия выраженной минералокортикоидной и глюкокортикоидной активности [56, 64].

При этом важно отметить не только низкую, в пределах 11,4–12,5%, частоту побочных явлений, выражающихся нерегулярным развитием головной боли, масталгии и эмоциональной нестабильности [65], но и отсутствием повышающего влияния на величину массы тела при его 2-летнем приеме [66, 67].

На базе Дальневосточного государственного медицинского университета Минздрава России проводилось исследование по оценке лечебных эффектов контрацептива Белара® и его влияния на сексуальную активность женщин [68].

В исследование были включены 46 пациенток в возрасте от 18 до 40 лет с наличием симптомов гиперандрогении (акне, жирная кожа), которые обратились в женскую консультацию для решения вопроса о методе контрацепции.

В процессе проведения рутинного обследования всем пациенткам была предложена анкета, которую они заполняли до начала использования гормональной контрацепции, а также через 3 и 6 месяцев на фоне ее приема. Помимо самостоятельного заполнения анкеты пациентками для объективности в оценке симптомов гиперандрогении, анкета также заполнялась врачом-гинекологом.

Оценка женской сексуальной активности выполнялась пациентками самостоятельно по адаптированному опроснику SPEQ (Short Personal Experience Questionnaire), автор Normal L. McCoy.

Большинство пациенток (47,83%) при выборе гормонального метода контрацепции считали приоритетным улучшение внешнего вида (состояние кожи и волос), а контрацептивный эффект ставили на второе место. Применение препарата оказало статистически значимый лечебный эффект у пациенток с гиперандрогенией, влияние применения препарата на сексуальную активность выразилось в увеличении числа пациенток с усилением сексуальных ощущений и улучшением lubricации, кроме того, в 3,2 раза сократилось число пациенток, прежде предъявлявших жалобы на диспареунию.

Использование КОК Белара® оказывает статистически значимый лечебный эффект у пациенток с наличием гиперандрогении ( $p < 0,001$ ) и также оказывает статистически значимый эффект на сексуальную удовлетворенность: повысилось число пациенток с усилением сексуальных ощущений до 4 баллов ( $p < 0,001$ ) и усилением lubricации ( $p < 0,05$ ), в 3,2 раза сократилось число пациенток с диспареунией ( $p < 0,001$ ).

Значительное число непротивозачаточных преимуществ в столь важных сферах для любой женщины как внешность и сексуальная жизнь, добавленное к высокой эффективности защиты от нежелательной беременности, без сомнения, склоняет баланс в сторону употребления

противозачаточной таблетки Белара®, имеющей в своем составе ХМА, с очевидными и доказанными лечебными эффектами.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

КОК Белара® (ХМА 2 мг, ЭЭ 30 мкг) производится компанией «Гедеон Рихтер» (Венгрия), социально-ответственным партнером российских медиков на протяжении ряда десятилетий, что также является гарантией качества производимых лекарственных средств. ХМА-содержащий контрацептив хорошо изучен, обладает высокой степенью надежности при длительном использовании в различных режимах, обладает протективными антиатерогенными свойствами и нивелированным риском для сердечно-сосудистой системы, так как существующие данные свидетельствуют о том, что риск развития тромбозов на фоне хлормадинона сопоставим с аналогичным показателем препарата «первого поколения» прогестинив левоноргестрела, то есть на сегодняшний день является минимальным среди всех КОК. Неоспоримым преимуществом ХМА-содержащих КОК является нейтральное воздействие на углеводный обмен и свертывающую систему крови при одновременном наличии у них антиатерогенного эффекта, что позволяет считать их препаратами выбора у пациенток со склерополикистозными яичниками, метаболическим синдромом и системными заболеваниями, сопровождающимися гиперкоагуляцией.

Полученные результаты нескольких групп российских научных коллективов подтверждают выводы, сделанные зарубежными исследователями, полтора десятилетия изучавшими действие ХМА-содержащего комбинированного препарата, позволяют рекомендовать КОК Белара® для назначения не только с контрацептивной целью, но и как препарат выбора при гиперполименорее и дисменорее, гиперандрогении, выраженной в виде проявлений акне, гирсутизме, жирной себореи, снижении сексуальной активности из-за диспареунии, а также с целью анксиолитического и седативного эффекта при ПМС.



## ЛИТЕРАТУРА

1. <http://www.eschr.eu/events/esc-events/2016> (дата обращения 27.05.2016).
2. Skouby SO. Contraceptive use and behavior in the 21st century: A comprehensive study. *Eur J Contracept Reprod Health Care*, 2004, 9: 57–68.
3. Hannaford 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: c927. doi: 10.1136/bmj.c927.
4. WHO. Venous thromboembolic disease and combined oral contraceptives: Results of international multicentre case control study. World Health Organization Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. *Lancet*, 1995, 346: 1575–82.
5. Bloemenkamp KW, Rosendaal FR, Helmerhorst FM, et al. Enhancement by factor V Leiden mutation of risk of deep-vein thrombosis associated with oral contraceptives containing a third-generation progestagen. *Lancet*, 1995, 346: 1593–6.
6. Jick H, Jick SS, Gurewich V, et al. Risk of idiopathic cardiovascular death and nonfatal venous thromboembolism in women using oral contraceptives with differing progestagen components. *Lancet*, 1995, 346: 1589–93.
7. Sitruk-Ware R. New progestagens for contraceptive use. *Hum Reprod Update*, 2006, 12: 169–78.
8. Wiegatz I, Kuhl H. Metabolic and clinical effects of progestogens. *Eur J Contracept Reprod Health Care*, 2006, 11: 153–61.
9. van Hylckama Vlieg A, Helmerhorst FM, Vandembroucke 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. doi: 10.1136/bmj.b2921.
10. Lidgaard Ø, Løkkegaard E, Svendsen AL, Agger C. Hormonal contraception and risk of venous thromboembolism: national follow-up study. *BMJ*, 2009, 339: b2890. doi: 10.1136/bmj.b2890.
11. Reid RL, Westhoff C, Mansour D, et al. Oral contraceptives and venous thromboembolism. Consensus opinion from an international workshop held in Berlin, Germany in December 2009. *J Fam Plann Reprod Health Care*, 2010, 36: 117–22.
12. Hannaford 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: c927. doi: 10.1136/bmj.c927.
13. Rosendaal F, Helmerhorst Vandembroucke F. Female hormones and thrombosis. *J Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2002, 22: 201–10.
14. Trussell J. Contraceptive efficacy. In Hatcher RA, Trussell J, Nelson AL, et al, eds. Contraceptive technology, 19th revised edn. New York, NY: Ardent Media 2007. <http://www.contraceptivetechnology.org/>
15. Potter L, Oakley D, de Leon-Wong E, Cañamar R. Measuring compliance among oral contraceptive users. *Fam Plann Perspect*, 1996, 28: 154–8.

Любуйся собой!  
Наслаждайся жизнью!



**Надежная контрацепция с хлормадинона ацетатом – производным прогестерона с антиандрогенной активностью**



- Безопасность длительного приема<sup>1</sup>
- Красивые кожа и волосы<sup>2</sup>
- Отсутствие влияния на либидо<sup>3</sup>

1. G. Schramm, B. Heskés. Switching hormonal contraceptives to a chlormadinone acetate-containing oral contraceptive. The Contraceptive Switch Study, Contraception, 2007, 76: 84-90. // 2. H.P. Zahradnik, J. Goldberg and J.-O. Andreas. Efficacy and safety of the new antiandrogenic oral contraceptive Belara, Contraception, 1998, 57:1-3-109. // 3. G. Schramm, D. Steffens. A 12-month evaluation of the CMA-containing oral contraceptive Belara: efficacy, tolerability and anti-androgenic properties, Contraception, 2003, 67: 305-312.



ГЕДЕОН РИХТЕР

16. Rosemberg M, Waugh MS, Burnhill M. Compliance, counseling and satisfaction with oral contraceptives. A prospective evaluation. *Fam Plann Perspect*, 1998, 30: 89–104.
17. Прилепская В.Н. Эволюция контрацепции и репродуктивное здоровье (презентация клинической лекции). *Гинекология*, 2014, 01: 7–11.
18. Maia HJ, Casoy J. Non-contraceptive health benefits of oral contraceptives. *Eur J Contracept Reprod Health Care*, 2008 Mar, 13(1): 17–24.
19. Z. Jones AE. Managing the pain of primary and secondary dysmenorrhoea. *Nurs Times*, 2004, 100: 40–3.
20. Burnett MA, Antao V, Black A, et al. Prevalence of primary dysmenorrhoea in Canada. *J Obstet Gynaecol Can*, 2005, 27: 765–70.
21. Harel Z. Dysmenorrhoea in adolescents. *Ann N Y Acad Sci*, 2008, 1135: 185–95.
22. Proctor ML, Roberts H, Farquhar CM. Combined oral contraceptive pill (OCP) as treatment for primary dysmenorrhoea (Cochrane Review). In: *The Cochrane Database of Systematic Reviews*. Issue 2, 2004.
23. Якушевская О.В., Ревазова З.В. Микродозированные оральные контрацептивы в терапии Дисменореи. *РМЖ. Акушерство и гинекология*, 2014, 1: 1–4.
24. Pusharajah DS, Röhm P, Höschen K et al. Safety data and beneficial effects of the combined oral contraceptive ethinylestradiol 0.03 mg/chlormadinone acetate 2 mg (Belara®): a 13-cycle, observational study in routine clinical practice. *Clin Drug Investig*, 2011, 31(20): 121–34.
25. Rabe T, Hartschuh E, Wahlstrom T et al. Endometrial safety of a novel monophasic combined oral contraceptive containing 0.02 mg ethinylestradiol and 2 mg chlormadinone acetate administered in a 24/4-day regimen over six cycles. *Contraception*, 2010, 82(4): 358–65.
26. Унанян А.Л., Коссович Ю.М. Лечебные аспекты применения оральных контрацептивов, содержащих хлормадинаона ацетат, у женщин с нарушениями репродуктивной функции. *Гинекология*, 2013, 2: 15–18.
27. Тихомиров А.Л., Олейник Ч.Г. Белара – вариант современной контрацепции. *РМЖ. Акушерство и гинекология*, 2006, 1: 9.
28. Schramm G, Steffens D. A 12-month evaluation of the CMA-containing oral contraceptive Belara: efficacy, tolerability and anti-androgenic properties. *Contraception*, 2003, 67: 305–312.
29. Дубницкая Л.В. Лечебные аспекты применения эстроген-гестагенных контрацептивов. *РМЖ. Акушерство и гинекология*, 2004, 13: 743.
30. Серов В.Н. Гормональная контрацепция. *РМЖ. Акушерство и гинекология*, 2005, 17: 1107.
31. Osayande A. S., Mehulic S. Diagnosis and initial management of dysmenorrhoea. *Am. Fam. Physician.*, 2014, 89(5): 341–346.
32. Woosley JA, Lichstein KL. Dysmenorrhoea, the menstrual cycle, and sleep. *Behav. Med.*, 2014, 40(1): 14–21.
33. Bitzer J, Frey B, von Schönau M et al. Twenty or thirty microgram ethinylestradiol in an oral contraceptive: does it make a difference in the mind and the daily practise of gynaecologists and general practitioners? *Eur J Contracept Reprod Health Care*, 2009, 14(4): 258–67.
34. Calaf i Alsina J. After 50 years of ethinylestradiol, another oestrogen in combined oral contraceptives. *Eur J Contracept Reprod Health Care*, 2010, 15: 1–3.
35. Унанян А.Л., Коссович Ю.М. Лечебные аспекты применения оральных контрацептивов, содержащих хлормадинаона ацетат, у женщин с нарушениями репродуктивной функции. *Гинекология*, 2013, 2: 15–18.
36. Cagnacci A, Ferrari S, Tirelli A et al. Insulin sensitivity and lipid metabolism with oral contraceptives containing chlormadinone acetate or desogestrel: a randomized trial. *Contraception*, 2009, 79(2): 111–6.
37. Alhenc-Gelas M, Plu-Bureau G, Guillonnet S et al. Impact of progestagens on activated protein C (APC) resistance among users of oral contraceptives. *Thromb Haemost*, 2004, 2(9): 1594–600.
38. Winkler UH, Röhm P, Höschen K. An open-label, comparative study of the effects of a dose-reduced oral contraceptive containing 0.02 mg ethinylestradiol/2 mg chlormadinone acetate on hemostatic parameters and lipid and carbohydrate metabolism variables. *Contraception*, 2010, 81(5): 391–400.
39. Brucker C, Hedon B et al. Long-term efficacy and safety of a monophasic combined oral contraceptive containing 0.02 mg ethinylestradiol and 2 mg chlormadinone acetate administered in a 24/4-day regimen. *Contraception*, 2010, 81(6): 501–9.
40. Conard J, Plu-Bureau G, Bahi N et al. Progestogen-only contraception in women at high risk of venous thromboembolism. *Contraception*, 2004, 70(6): 437–41.
41. Guido M, Romualdi D, Campagna G et al. Ethinylestradiol-chlormadinone acetate combination for the treatment of hirsutism and hormonal alterations of normal-weight women with polycystic ovary syndrome: evaluation of the metabolic impact. *Reprod Sci*, 2010, 17(8): 767–75.
42. Uras R, Orrù M, Pani F et al. Endocrinological, metabolic and clinical features of treatment with oral contraceptive formulation containing ethinylestradiol plus chlormadinone acetate in nonobese women with polycystic ovary syndrome. *Contraception*, 2010, 82(2): 131–8.
43. Твердикова М.А., Гависова А.А., Ревазова З.В. Современный подход в регуляции гиперандрогении у женщин. *РМЖ. Акушерство и гинекология*, 2013, 1: 1–4.
44. Goulden V, Stables G, Gunliffe W. Prevalence of facial acne in adults. *J Fv Acad Derm*, 1999, 44: 577–80.
45. Воробьева Н.Е., Тарасова М.А. Влияние комбинированного контрацептива с хлормадинаона ацетатом на дерматологический и психосоциальный статус пациенток с акне. *Гинекология*, 2016, 01: 74–78.
46. Rosenfield RL, Deplewski D. Role of androgens in the developmental biology of the pilosebaceous unit. *Am J Med*, 1995, 98(1A): 80S–88S.
47. Zouboulis CC. The human skin as a hormone target and an endocrine gland. *Hormones*, 2004, 3(1): 9–26.
48. Held BL, Nader S, Rodriguez-Rigau LJ et al. Acne and hyperandrogenism. *J Am Acad Dermatol*, 1984, 10(2 Pt. 1): 223–6.
49. Lucky AW. Hormonal correlates of acne and hirsutism. *Am J Med*, 1995, 98(1A): 89S–94S.
50. Caruso S, Rugolo S, Agnello C et al. Quality of sexual life in hyperandrogenic women treated with an oral contraceptive containing chlormadinone acetate. *J Sex Med*, 2009, 6(12): 3376–84.
51. De Leo V, di Sabatino A, Musacchio MC et al. Effect of oral contraceptives on markers of hyperandrogenism and SHBG in women with polycystic ovary syndrome. *Contraception*, 2010, 82(3): 276–80.
52. Kerschner M, Reuther T, Bayhammer J, Schramm G. Effects of an oral contraceptive containing chlormadinone and ethinylestradiol on acne-prone skin of women of different age groups: an open-label, single-centre, phase IV study. *Clin Drugs Investig*, 2008, 28(11): 703–11.
53. Guido M, Romualdi D, Campagna G et al. Ethinylestradiol-chlormadinone acetate combination for the treatment of hirsutism and hormonal alterations of normal-weight women with polycystic ovary syndrome: evaluation of the metabolic impact. *Reprod Sci*, 2010, 17(8): 767–75.
54. Winkler UH, Sudik R. The effects of two monophasic oral contraceptives containing 30 mcg of ethinylestradiol and either 2 mg of chlormadinone acetate or 0.15 mg of desogestrel on lipid, hormone and metabolic parameters. *Contraception*, 2009, 79(1): 15–23.
55. Anthuber S, Schramm GA, Heskamp ML. Six-month evaluation of the benefits of the low-dose combined oral contraceptive chlormadinone acetate 2 mg/ethinylestradiol 0.03 mg in young women: results of the prospective, observational, non-interventional, multicentre TeeNIS study. *Clin Drugs Investig*, 2010, 30(4): 211–20.
56. Caruso S, Rugolo S, Agnello C et al. Quality of sexual life in hyperandrogenic women treated with an oral contraceptive containing chlormadinone acetate. *J Sex Med*, 2009, 6(12): 3376–84.
57. Gómez M Vázquez, Navarra Amayuelas R, Lamarca M et al. Ethinylestradiol/Chlormadinone acetate for use in dermatological disorders. *Am J Clin Dermatol (Suppl. 1)*, 2011, 6(12): 13–9.
58. Schramm G, Steffens D. A 12-month evaluation of the CMA-containing oral contraceptive Belara: efficacy, tolerability and anti-androgenic properties. *Contraception*, 2003, 67(4): 305–12.
59. Contreras CM, Azamar-Arizmendi G, Saavedra M, Hernández-Lozano M. A five-day gradual reduction regimen of chlormadinone reduces premenstrual anxiety and depression: a pilot study. *Arch Med Res*, 2006, 37(7): 907–13.
60. Bitzer J. Belara – proven benefits in daily practice. *Eur J Contracept Reprod Health Care*, 2005, 10(Suppl.1): 19–25.
61. Huber JC, Heskamp ML, Schramm GA. Effect of an oral contraceptive with chlormadinone acetate on depressive mood: analysis of data from four observational studies. *Clin Drugs Investig*, 2008, 28(12): 783–91.
62. Куликов И.А., Овсянникова Т.В. Предменструальный синдром: возможности терапии. *Гинекология*, 2014, 16(2): 60–61.
63. Brucker C, Hedon B et al. Long-term efficacy and safety of a monophasic combined oral contraceptive containing 0.02 mg ethinylestradiol and 2 mg chlormadinone acetate administered in a 24/4-day regimen. *Contraception*, 2010, 81(6): 501–9.
64. Plewig G, Cunliffe WJ, Binder N, Höschen K. Efficacy of an oral contraceptive containing EE 0.03 mg and CMA 2 mg (Belara) in moderate acne resolution: a randomized, double-blind, placebo-controlled Phase III trial. *Contraception*, 2009, 80(1): 25–33.
65. Schramm G, Heckes B. Switching hormonal contraceptives to a chlormadinone acetate-containing oral contraceptive – the Contraceptive Switch Study. *Contraception*, 2007, 76(2): 84–90.
66. Uras R, Orrù M, Etzi R et al. Evidence that in healthy young women, a six-cycle treatment with oral contraceptive containing 30 mcg of ethinylestradiol plus 2 mg of chlormadinone acetate reduces fat mass. *Contraception*, 2009, 79(2): 117–21.
67. Zahradnik HP, Hanjalic-Beck A. Efficacy, safety and sustainability of treatment continuation and results of an oral contraceptive containing 30 mcg ethinylestradiol and 2 mg chlormadinone acetate, in long-term usage (up to 45 cycles) – an open-label, prospective, noncontrolled, office-based Phase III study. *Contraception*, 2008, 77(5): 337–43.
68. Пестрикова Т.Ю., Юрасова Е.А., Иконоркина И.Ю. Оценка лечебных эффектов и влияния на сексуальную активность препарата Белара. *Гинекология*, 2015, 03: 88–92.