

Э.Р. ДОВЛЕТХАНОВА, В.Н. ПРИЛЕПСКАЯ

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения РФ

ЭСТРАДИОЛА ВАЛЕРАТ И ДИЕНОГЕСТ В ГОРМОНАЛЬНОЙ КОНТРАЦЕПЦИИ

ПРИЕМЛЕМОСТЬ И ЭФФЕКТИВНОСТЬ В РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

В настоящее время комбинированные гормональные контрацептивы являются одним из наиболее эффективных методов предотвращения наступления нежелательной беременности. Они обеспечивают высокую контрацептивную надежность, доступность и простоту применения, обратимость эффектов, безопасность применения. Современные гормональные контрацептивы оказывают дополнительное лечебное и профилактическое действие при различных состояниях. В результате ряда тщательных научных исследований был разработан инновационный комбинированный оральная контрацептив Клайра®. Представлен опыт применения комбинированного гормонального контрацептива, содержащего эстрадиола валерат и диеногест, Клайра® (Э2В/ДНГ). Результаты наблюдения показали высокую контрацептивную эффективность, приемлемость и переносимость.

Ключевые слова: контрацепция, комбинированные гормональные контрацептивы, эстрадиола валерат и диеногест – Клайра® (Э2В/ДНГ), меноррагия.

E.R. DOVLETKHANOVA, V.N. PRILEPSKAYA

Kulakov National Medical Research Centre for Obstetrics, Gynaecology and Perinatology

ESTRADIOL VALERATE AND DIENOGEST IN HORMONAL CONTRACEPTION. ACCEPTABILITY AND EFFECTIVENESS IN REAL CLINICAL PRACTICE

The combined hormonal contraceptives are now one of the most effective methods of preventing unwanted pregnancies. They provide high contraceptive reliability, accessibility and ease of use, reversibility of effects, safety of use. Modern hormonal contraceptives provide additional therapeutic and prophylactic effects in various conditions. A new combined oral contraceptive Qlaira® was developed in the course of thorough scientific studies. The article presents the experience in using a combined hormonal contraceptive containing estradiol valerate and dienogest – Qlaira® (E2V/DNG). The observations showed high contraceptive effectiveness, acceptability and tolerability.

Keywords: contraception, combined hormonal contraceptives, estradiol valerate and dienogest – Qlaira® (E2V/DNG), menorrhagia.

Контрацепция рассматривается как одно из важнейших направлений сохранения здоровья женщины. За последние 40 лет произошли значительные успехи в разработке новых контрацептивных технологий, включая изменения в составах и дозировках, схемах и формах применения.

Гормональная контрацепция на сегодняшний день наиболее популярный современный метод, которым пользуются более чем 100 млн женщин во всем мире [1].

Полные данные о распространенности и структуре используемых в России методов контрацепции отсутствуют. В последнее десятилетие число женщин, применяющих гормональную контрацепцию, постепенно увеличивается, однако не является достаточным. Согласно данным Минздрава РФ, в последние годы 14,3% всех женщин фертильного возраста пользовались внутриматочными средствами контрацепции и 13,4% – гормональными [2].

Несмотря на то что оральные контрацептивы (ОК) являются наиболее эффективной формой контрацепции и представлены широкой линейкой препаратов с постоянно расширяющимся выбором, довольно высок процент женщин, которые прекращают прием препаратов по различным причинам. Это приводит к повышению наступле-

ния непланируемой беременности и увеличивает риск аборта, если женщина не успевает заменить ОК другим эффективным методом контрацепции [3].

Данные проведенного опроса показали, что большинство женщин, прекративших прием ОК, впоследствии не выбрали какой-либо другой метод или выбрали менее эффективную форму контрацепции [2, 3]. По результатам ряда исследований было выявлено, что в течение первых 1–2 лет наблюдается высокий уровень прекращения приема использования оральных контрацептивов. Основной причиной явились побочные эффекты, связанные с ОК, чаще всего – нерегулярные менструации и межменструальные кровотечения [4].

Контрацептивы, содержащие только прогестаген (прогестиновые оральные контрацептивы – ПОК), чаще связаны с незапланированным кровотечением, что влияет на приверженность к данному методу контрацепции и является основной причиной прекращения приема препарата у 25% пользователей. Правила прекращения приема ПОК изменяются в соответствии с содержанием прогестагена, хотя в исследованиях было отмечено, что недостаточно данных для сравнения ПОК друг с другом или с комбинированными оральными контрацептивами (КОК) [5].

Более высокие показатели приверженности тому или другому методу контрацепции отмечены у КОК, чем у ПОК, с обратной зависимостью от дозы используемого этинилэстрадиола (ЭЭ). Результаты Кокрейновского обзора показали, что частота прекращения приема была выше у КОК, содержащих очень низкие дозы ЭЭ, по сравнению с препаратами с более высокой дозой эстрогена [6].

Создание контрацептивных средств, включающих идентичные натуральным эстрогены и высокоселективные прогестагены, значительно расширило возможности клиницистов при выборе рационального и безопасного способа предупреждения нежелательной беременности у пациенток. Одним из таких препаратов является комбинированный оральная контрацептив Клайра®, который до сих пор остается инновационным благодаря содержанию эстрадиола валерата (Э2В) – эстрогена, идентичного натуральному, и диеногеста (ДНГ) – гестагена 4-го поколения с динамическим режимом дозирования [5, 7].

Э2В после приема внутрь быстро всасывается и расщепляется до 17β-эстрадиола, идентичного натуральному. Согласно данным исследования Nishino Y. (1982 г.), известно, что 1 мг Э2В соответствует 0,76 мг 17β-эстрадиола и их эстрогенные эффекты являются в качественном и количественном отношении сходными.

Диеногест (ДНГ), в отличие от других производных 19-нортестостерона, имеет цианометильную группу в положении 17 вместо этинильной группы, поэтому не обладает остаточной андрогенной активностью при наличии антиандрогенной, а также не ингибирует ферменты цитохрома CYP-450. ДНГ имеет очень низкое сродство к ГСПГ (глобулин, связывающий половые гормоны) и тем самым не вытесняет тестостерон из связи с этим белком. В клинической практике большое значение имеет выраженное антипролиферативное действие ДНГ на эндометрий. По данным ряда клинических исследований, препарат отличается высокой комплаентностью. В одном из них показано, что при приеме КОК, содержащего Э2В/ДНГ в режиме динамического дозирования (препарат Клайра®), только 2,5% женщин прекратили прием препарата преждевременно из-за нерегулярного менструального кровотечения [6, 8–10].

Международное исследование в реальной клинической практике CONTENT продемонстрировало не только хорошую приемлемость КОК, содержащего Э2В/ДНГ (препарат Клайра®), но и высокую удовлетворенность женщин, использующих данный контрацептив, в первый год применения по сравнению с прогестиновыми контрацептивами после перехода с КОК, содержащего этинилэстрадиол. Особенно высокая удовлетворенность от применения была отмечена у молодых женщин (18–25 лет), более 80% были очень удовлетворены или удовлетворены приемом контрацептива [11].

Результаты исследования HARMONY II позволяют предположить, что сокращение безгормонального интервала до 2 дней при применении препарата Клайра® по сравнению со стандартным 7-дневным перерывом у большинства комбинированных оральных контрацептивов способно существенно уменьшить симптомы, связанные с отменой гормонов в этот период. К другим факторам, которые могут

обуславливать данный эффект, относится стабильная концентрация эстрадиола, поддерживаемая на протяжении всего 28-дневного цикла. Эти особенности режима препарата являются важными для значительного числа женщин, испытывающих ежемесячно неприятные симптомы при отмене гормонов, такие как головная боль, тазовая боль, отечность, напряжение в молочных железах [12].

Как и в случае применения других комбинированных оральных контрацептивов, основной эффект Э2В/ДНГ основан на предотвращении овуляции.

Комбинированные оральные контрацептивы обеспечивают отрицательную обратную связь оси «гипоталамус – гипофиз – яичники»: снижение пульсации гонадолиберина и гонадотропин-рилизинг-гормона подавляет овуляцию, эстроген предотвращает выброс фолликулостимулирующего гормона из гипофиза, что, в свою очередь, подавляет развитие фолликула в яичнике. Именно эстрогенный компонент в большинстве комбинированных оральных контрацептивов отвечает за регуляцию менструального цикла, стабилизацию эндометрия и контроль кровотечения [13–16].

Влияние прогестина выражается в подавлении выброса лютеинизирующего гормона (ЛГ) из гипофиза, следствием чего является отсутствие пика ЛГ в середине менструального цикла, что, в свою очередь, также предотвращает овуляцию [17].

Кроме прямого влияния на процесс овуляции, КОК имеет ряд эффектов, снижающих возможность наступления беременности:

- 1) изменяют структуру эндометрия – подавляют пролиферацию, что затрудняет имплантацию оплодотворенной яйцеклетки;
- 2) сгущают цервикальную слизь, делая шейку матки непроходимой для сперматозоидов;
- 3) влияют на двигательную способность сперматозоидов, делая их менее подвижными.

Особенно высокая удовлетворенность от применения препарата Клайра® была отмечена у молодых женщин (18–25 лет), более 80% были очень удовлетворены или удовлетворены приемом контрацептива

По данным исследований, проведенных в 1980–1990-х гг. (Düsterberg B, Kuhnz W, Hoffmann H, Zhu P и др.), Э2 (эстрадиол) и ЭЭ (этинилэстрадиол) одинаково эффективны на уровне эндометрия. Эффект Э2В 2 мг приблизительно равен ЭЭ 20 мкг в отношении стимуляции эндометрия. Однако Э2 имеет более низкую биодоступность, чем ЭЭ и в присутствии прогестина, локальные ферменты в клетках эндометрия активируются и приводят к быстрому окислению Э2 до эстрона (который характеризуется меньшей биологической активностью). Известно, что прогестины уменьшают экспрессию рецепторов к эстрогену и прогестерону, вследствие чего неадекватная/недостаточная пролиферация эндометрия может привести к кровомазанию.

В препарате Клайра® эти особенности были учтены при разработке динамического режима дозирования, приближенного к колебаниям гормонов в естественном цикле. В начале приема препарата количество эстрогена постепенно нарастает, что обеспечивает начало пролиферации эндометрия, и повышается чувствительность рецепторов к прогестерону, а к середине цикла преобладающим становится ДНГ, обеспечивающий стабильность стромы.

В крупном рандомизированном сравнительном исследовании контроля цикла частота межменструальных кровотечений на фоне Э2В/ДНГ была сравнима с микродозированным КОК (ЭЭ 20 мкг/ЛНГ 100 мкг): 10,5–18,6% женщин на протяжении цикла у Э2В/ДНГ и 9,9–17,1% женщин на протяжении цикла у ЭЭ 20 мкг/ЛНГ 100 мкг. Однако межменструальные кровотечения реже оказывались обильными у женщин, получавших препарат Клайра®, чем у женщин, которые получали ЭЭ 20 мкг/ЛНГ 100 мкг [18].

В научно-поликлиническом отделении ФГБУ «НМИЦАГИП им. В.И. Кулакова» Минздрава России имеется опыт применения комбинированного гормонального контрацептива, содержащего эстрадиола валерат и диеногест, Клайра®.

В отделении наблюдались женщины репродуктивного возраста от 20 до 47 лет, ведущие активный образ жизни и обратившиеся с целью подбора современных методов контрацепции. Пациентки были тщательно обследованы с использованием современных лабораторных и инструментальных методов. Изучены особенности менструальной функции, возраст начала половой жизни, количество половых партнеров, количество и исход беременностей, частота аборт, применение методов контрацепции ранее, уровень образования, условия работы и т.д.

Оценивались показания и противопоказания к назначению современных гормональных методов контрацепции в соответствии с рекомендациями ВОЗ [5].

Женщинам не были рекомендованы КОК, если они использовали антибактериальную терапию, НПВС, гормональные препараты на момент обращения в клинику, имели индекс массы тела > 32, курили более 10 сигарет в день в возрасте старше 35 лет.

Пациентки должны были использовать барьерный метод контрацепции в течение не менее 3 месяцев до назначения КОК, не иметь органическую патологию (гиперплазия эндометрия, эндометриоз, миома матки), которая могла бы стать причиной меноррагии, что подтверждалось результатами УЗИ органов малого таза.

Результаты проведенного комплексного клинико-лабораторного обследования показали, что средние значения параметров биохимического анализа крови, липидного спектра крови, гемостаза у женщин, которым был впоследствии назначен гормональный контрацептив, соответствовали средним значениям.

36 пациенткам был рекомендован комбинированный оральная контрацептив, содержащий эстрадиола валерат/диеногест (Клайра®) с динамическим режимом дозирования, имитирующим естественный менструальный цикл, согласно инструкции препарата. Каждый 28-дневный цикл

приема включал 3 мг Э2В в 1-й и 2-й дни использования контрацептива; 2 мг Э2В и 2 мг ДНГ в 3, 4, 5, 6 и 7-й дни; 2 мг Э2В и 3 мг ДНГ в 8–24-й дни и 1 мг только Э2В в 25-й и 26-й дни. На 27-й и 28-й дни принимались неактивные таблетки, содержащие плацебо. Длительность применения препарата составила 6 месяцев (168 дней).

С целью оценки влияния препарата Клайра® пациентам было предложено ежедневно отмечать особенности самочувствия, которые могли возникнуть в ходе применения контрацептивов, а также фиксировать любые побочные эффекты и изменения в менструальном цикле.

Контрольное наблюдение и обследование проводилось через 1, 3 и 6 месяцев. Изучалось влияние препарата на молочные железы, динамику АД, массу тела.

Учитывая жалобы пациенток, изменения менструального цикла в процессе приема контрацептива, наличие или отсутствие побочных реакций, мы проанализировали эффективность, приемлемость и комплаентность применения препарата Клайра®.

Полученные данные были обработаны в соответствии с общепринятыми методами медицинской статистики.

У всех женщин отмечался регулярный менструальный цикл (25–32 дня). Средний возраст наступления менархе составил $12,8 \pm 1,5$ года. Средняя продолжительность менструального цикла составила $27,1 \pm 3,01$ сут. Средняя длительность менструального кровотечения – $5,8 \pm 1,3$ сут.

Обильные менструации отмечали большинство женщин – 28 (77,8%). Болезненные менструации с менархе (первичная дисменорея) – 6 (16,7%) женщин, вторичная дисменорея наблюдалась у 21 (58,3%) пациентки; предменструальный синдром – у 15 (41,7%) пациенток, 7 (19,4%) женщин отмечали масталгию.

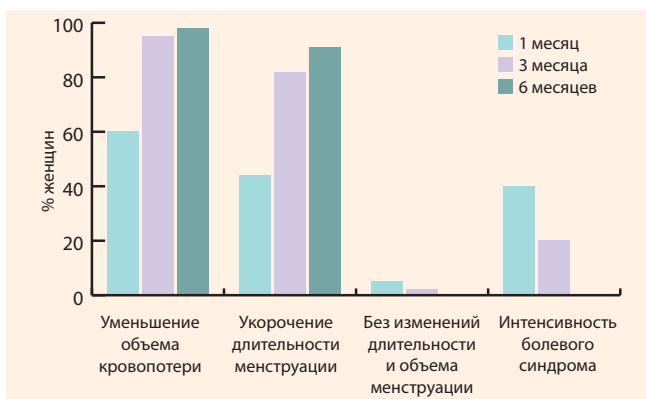
В течение всей длительности приема ни у одной пациентки беременность не возникла, все женщины были мотивированы на использование контрацептива, пропуск таблеток не отметила ни одна пациентка.

Оценивались продолжительность и объем кровянистых выделений до начала приема препарата, через 1, 3 и 6 месяцев приема КОК. Как видно из данных, представленных на *рисунке*, применение гормональной контрацепции оказало положительный эффект в отношении уменьшения как длительности, так и объема кровянистых выделений. Уменьшение объема и длительности кровопотери расценивалось женщинами как весьма благоприятное свойство препарата, улучшающее качество их жизни.

Менструальноподобная реакция, как правило, наступала через 28–30 дней.

Большинство пациенток отметили уменьшение продолжительности кровянистых выделений и объема кровопотери после первого месяца приема контрацептива. Уменьшение объема менструальной кровопотери через 1 месяц наблюдали 22 (61,1%) пациентки, 17 (47,2%) – укорочение длительности менструального кровотечения до 4–6 дней, 2 (5,5%) женщины не отметили каких-либо значимых изменений в характере менструации после месяца применения контрацептива. Все пациентки указали на снижение интенсивности менструальных болей при приеме препарата, в дальнейшем к шестому месяцу при-

Рисунок. Влияние препарата Клайра® на менструальный цикл



ема контрацептива болезненных менструаций не отмечала ни одна женщина (рис.).

Побочные эффекты, указанные в таблице, в основном являлись преходящими, не требовали дополнительного лечения, большей частью наблюдались в первые 1–3 месяца использования препарата, исчезали самопроизвольно и не явились причиной отмены препарата.

Динамический режим дозирования препарата Клайра® позволил получить приемлемое менструальноподобное кровотечение и надежный уровень эффективности контрацепции.

В процессе наблюдения не были выявлены статистически значимые изменения массы тела, прибавку в весе

от 1 до 2 кг отмечали 4 (11,1%) женщины только на первом месяце приема препарата, к 4–6-му месяцу вес возвращался к исходному значению.

Анализ индивидуальных показателей АД до и на фоне использования контрацепции свидетельствовал об отсутствии влияния данного препарата на эти параметры. Ни у одной пациентки не было отмечено патологического повышения АД, изменения наблюдались в пределах нормативных значений (от 110/60 до 125/80 мм рт. ст.). Вариабельность динамических показателей систолического и диастолического давления не имела статистически значимых различий по сравнению с исходными данными.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В течение нескольких десятилетий проводились исследования, направленные на создание КОК с использованием природных эстрогенов (эстрадиола). Были исследованы различные дозы, прогестагены и схемы, но побочные эффекты в виде кровотечения и недостаточного контроля менструального цикла дали неблагоприятные результаты. Однако дальнейшие разработки показали, что комбинация Э2В/ДНГ является весьма перспективной.

Эффективность этой комбинации обусловлена ее уникальным режимом дозирования, который позволяет доминировать эстрогену в первой половине менструального цикла, а прогестагену – в конце цикла. Женщины получают 26 дней Э2В, который поддерживает стабиль-

Клайра®

Больше чем контрацепция

Лечение ОМК**

Идентичный натуральному эстроген в составе

Максимально физиологичный режим***

Клайра®
Международное непатентованное наименование или группировочное название
Дилорат® Эстрадиола валерат

Лекарственная форма и состав: таблетки покрытые пленочной оболочкой, 28 таблеток в упаковке (в том числе 26 активных таблеток – темно-желтого, розового, бледно-желтого и красного цвета и 2 таблетки плацебо – белого цвета). Темно-желтые активные таблетки содержат 2 мг эстрадиола валерата; розовые активные таблетки содержат 2 мг эстрадиола валерата и 2 мг диногеста; бледно-желтые активные таблетки содержат 2 мг эстрадиола валерата и 3 мг диногеста; красные активные таблетки содержат 1 мг эстрадиола валерата.

Показания к применению: пероральная контрацепция; пероральная контрацепция и лечение обильных и/или длительных менструальных кровотечений без органической патологии.

Противопоказания: тромбозы (венозные и артериальные) и тромбоэмболии в настоящее время или в анамнезе (в том числе, тромбоз глубоких вен, тромбоз легочной артерии, инфаркт миокарда), инсульт в настоящее время или в анамнезе, состояние, предшествующее тромбозу (в том числе, транзиторные ишемические атаки, стенокардия) в настоящее время или в анамнезе; выявленная гипертензия или нарастающая артериальная гипертензия; тяжелый или артериальный тромбоз, включая ревматизм; активированный пролактин С, дефицит антитромбина III, дефицит протеина С, дефицит протеина S, гипергомоцистемия, апатита к фолатам (апатита к кардиоплатину, вольканолый антиагулянт); наличие высокого риска венозного или артериального тромбоза; мигрень с очаговыми неврологическими симптомами, в т.ч. в анамнезе; сахарный диабет с сосудистыми осложнениями; панкреатит с высокой активностью трипсинемии в настоящее время или в анамнезе; почечная недостаточность и тяжелые заболевания печени (до нормализации показателей функции печени); опухоли яичников (доброкачественные и злокачественные) в настоящее время или в анамнезе; выявленные гормонозависимые злокачественные опухоли (в том числе, половых органов или молочных желез) или подозрение на них; кровотечения из влагалища неясного генеза; беременность или подозрение на нее; период грудного вскармливания; повышенная чувствительность к активным веществам или к любому из вспомогательных веществ; непереносимость лактозы, дефицит лактазы, глюкозо-галактозная мальабсорбция.

Применение с осторожностью: факторы риска развития тромбоза и тромбоэмболии: курение; ожирение; дислипидемия; артериальная гипертензия; мигрень; заболевания клапанов сердца; нарушение сердечного ритма; обширные хирургические вмешательства без длительной иммобилизации; другие заболевания, при которых могут отмечаться нарушения периферического кровообращения: сахарный диабет; системная красная волчанка; гемолитико-уремический синдром; болезнь Крона и язвенный колит; серповидноклеточная анемия; наследственный ангионевротический отек; гипертоническая болезнь; заболевания, впервые возникшие или усугубившиеся во время беременности или на фоне предшествующего приема половых гормонов (например, холестатическая желтуха, холестатический зуд, желчекальцикул, опосредованное сужением сосуда, порфирия, герпес беременных, хорея Сиденхема); послеродовой период.

Побочное действие: к наиболее часто встречающимся нежелательным эффектам относятся головная боль (в т.ч. головная боль «мigraine»), боль в области груди, носа; боли в животе, вздутие живота, тошнота; анемия; отсутствие менструальноподобных кровотечений; дисэмбрион в молочных железах; боли в молочных железах; болезненность сосков; боли в сосках; болезненное менструальноподобное кровотечение; нерегулярные менструальноподобные кровотечения (метроррагия); повышение массы тела.

Регистрационный номер: ЛП-000010. Актуальная версия инструкции от 06.09.2017

Юридическое лицо, на имя которого выдано регистрационное удостоверение: Байер АГ, Германия

Производитель: Байер Веймар ГмбХ и Ко. КТ, Германия
Отпускается по рецепту врача.
Подробная информация содержится в инструкции по применению.

ОМК - обильные менструальные кровотечения
* См. «Показания к применению препарата Клайра®»
** Без органической патологии.
*** Соотношение гормонов приближено к естественному менструальному циклу.

Реклама

LR.MUK.03.2017.0093

АО «БАЙЕР» 107113, Москва, 3-я Рыбинская ул., д. 18, стр. 2.

Таблица. Динамика побочных эффектов на протяжении всего периода наблюдения

Характер побочных реакций	Количество женщин (n = 36), %		
	%	%	%
Месяц	1	3	6
Ациклические и мажущие кровянистые выделения	30,5	22,2	5,5
Масталгия	16,6	11,1	0
Головные боли	5,5	2,8	0
Тошнота	13,8	0	0
Снижение либидо	13,8	8,3	2,8
Аллергическая реакция	0	0	0
Отеки	8,3	2,8	0

ность эндометрия, и 22 дня ДНГ – прогестаген с высокой эффективностью контроля эндометрия.

Эстрадиола валерат, содержащийся в препарате Клайра®, продемонстрировал достаточное подавление овуляции, обеспечил надежную противозачаточную

эффективность при сохранении приемлемого контроля цикла.

Препарат имеет ряд дополнительных неконтрацептивных преимуществ и может быть с успехом применен у женщин при дисменорее, а также в ситуациях, требующих контроля длительности и обильности менструальных выделений. Особенности влияния диеногеста на эндометрий обосновывают приемлемость применения препарата Клайра® при обильных маточных кровотечениях.

У препарата отсутствуют выраженные побочные эффекты, значимое влияние на АД и вес – это обуславливает высокую комплаентность и приемлемость препарата Клайра®.

В нашем наблюдении все женщины были мотивированы на использование контрацептива, пропуск таблеток не отметила ни одна пациентка.

Комбинированный оральная контрацептив Клайра®, содержащий Э2В/ДНГ, в динамическом режиме имеет высокую эффективность, приемлемость, хорошую комплаентность и переносимость, а также ряд неконтрацептивных преимуществ и может успешно применяться у женщин различных возрастных групп.



Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Руководство по амбулаторно-поликлинической помощи в акушерстве и гинекологии. Под ред. В.Н. Серова, Г.Т. Сухих, В.Н. Прилепской, В.Е. Радзинского. 3-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016: 885-894 / Guidelines for outpatient care in obstetrics and gynecology. Edited by Serova VN, Sukhikh GT, Prilepskoy VN, Radzinsky VE. 3rd edition, revised and supplemented, GEOTAR-Media. 2016. Pages 885-894.
2. Клинические рекомендации «Акушерство и гинекология». Под ред. Г.М. Савельевой, В.Н. Серова, Г.Т. Сухих. 4-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016, 1024 с. / Clinical guidelines for obstetrics and gynecology. Edited by Saveliyeva GM, Serova VN, Sukhikh GT. 4th edition, revised and supplemented, GEOTAR-Media, 2016, 1024 pages.
3. Прилепская В.Н., Межевитинова Е.А., Назарова Н.М. и др. Гормональная контрацепция. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011, 256 с. / Prilepskaya VN, Mezhevitinova EA, Nazarova NM et al. Hormonal contraception. Moscow, GEOTAR-Media, 256 pages, 2011.
4. Комплексная оценка эффективности, переносимости и безопасности комбинированного гормонального контрацептива третьего поколения. Межевитинова Е.А., Бурлев В.А., Набиева К.Р., Ильасова Н.А., Иноземцева Е.А. *Медицинский совет*. 9, 2015: 54–61 / Comprehensive evaluation of the efficacy, tolerability and safety of the combined hormonal third-generation contraceptive. Mezhevitinova EA, Burllev VA, Nabieva KR, Ilyasova NA, Inozemtseva YeA. *Meditsinskyi Sovet*. 9, 2015: 54–61.
5. World Health Organization. Medical eligibility criteria for contraceptive use. 3rd ed. Geneva: World Health Organization, 2004.
6. Heavy Menstrual Bleeding. Division of Blood Disorders, National Center on Birth Defects and Developmental Disabilities, Centers for Disease Control and Prevention. <https://www.cdc.gov/ncbddd/women/menorrhagia.html>.
7. Ahrendt HJ et al. *Contraception*, 2009; 80(5): 436–444.
8. Laura M. Borgelt, PharmD and Chad W. Martell, PharmD. Estradiol Valerate/Dienogest: A Novel Combined Oral Contraceptive. *Clinical Therapeutics*, 34, 1, 2012: 37–45.
9. Nappi RE, Terreno E, Sances G, Martini E, Tonani S, Santamaria V, Tassorelli C, Spinillo A. Effect of a contraceptive pill containing estradiol valerate and dienogest (E2V/DNG) in women with menstrually-related migraine (MRM). *Contraception*. 2013 Sep; 88(3): 369–75. doi: 10.1016/j.contraception.2013.02.001. Epub 2013 Feb 28.
10. Fast Facts for Your Health: Menorrhagia. National Women's Health Resource Center (NWHRC), Washington, D.C. <http://www.healthymen.org>.
11. Briggs P, Serrani M, Vogtlander K, Parke S. Continuation rates, bleeding profile acceptability, and satisfaction of women using an oral contraceptive pill containing estradiol valerate and dienogest versus a progestogen-only pill after switching from an ethinylestradiol-containing pill in a real-life setting: results of the CONTENT study. *Int J Womens Health*. 2016 Sep 15; 8: 477-487. Collection 2016.
12. Macias G, Merki-Feld GS, Parke S, Mellinger U, Serrani M. 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 Aug; 33(6): 591-6. doi: 10.3109/01443615.2013.800851.
13. Munro M.G., Critchley H.O., Broder M.S. FIGO classification system (PALM-COEIN) for causes of abnormal uterine bleeding in nonpregnant women of reproductive age. FIGO Working Group on Menstrual Disorders. *Int J Gynaecol Obstet*. 2011, 113: 3–13.
14. Macias G1, Merki-Feld GS, Parke S, Mellinger U, Serrani M. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Heavy menstrual bleeding. London: Royal College of Obstetricians and Gynaecologists Press; 2007.
15. Heavy menstrual bleeding. Quality standard. NICE /nice.org.uk/guidance/qs47. 2013.
16. Effect of a new oral contraceptive with estradiol valerate/dienogest on carbohydrate metabolism. Vincenzo De Leoa, Franca Fruzzettib, Maria Concetta Musacchioa, Valeria Scolaroa, Alessandra Di Sabatinoa, Giuseppe Morgantea. *Contraception*, 2013, 88: 364–368.
17. Phillip CS, Faiz A, Dowling NF, Beckman M, Owens S, Ayers C, Bachmann G. Development of a screening tool for identifying women with menorrhagia for hemostatic evaluation. *American Journal of Obstetrics & Gynecology* 2008; 198: 163.e1–163.e8.
18. Ahrendt H-J, Makalova D, Parke S, Mellinger U, Mansour D. Bleeding pattern and cycle control with an estradiol-based oral contraceptive: a 7-cycle, randomized comparative trial of estradiol valerate/dienogest and ethinylestradiol/levonorgestrel. *Contraception* 2009; 80: 436-44.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Довлетханова Эльмира Робертовна – к.м.н., старший научный сотрудник научно-поликлинического отделения ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова»

Прилепская Вера Николаевна – д.м.н., профессор, руководитель научно-поликлинического отделения ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова»