

Обзор терапевтических возможностей комбинированного орального контрацептива, содержащего эстрадиола валерат и диеногест

О.И. ЛИСИЦЫНА, Е.Г. ХИЛЬКЕВИЧ

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 117997, Россия, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4

Информация об авторах:

Лисицына Ольга Игоревна – ординатор Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения

Российской Федерации;
тел.: +7 (916) 719-54-06;
e-mail: o_yazykova@inbox.ru

Хилькевич Елена Григорьевна – д.м.н., врач акушер-гинеколог хирургического отделения Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный

медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7 (495) 438-77-83;
e-mail: e_khilkevich@oparina4.ru

РЕЗЮМЕ

Учитывая, что частота аборт в России на сегодня остается достаточно высокой, на первый план выходит стратегия регулирования фертильности путем оказания консультативной помощи по поводу контрацепции женщинам различного возраста. Доказано, что комбинированные оральные контрацептивы являются наиболее эффективным методом предотвращения наступления нежелательной беременности. Инновационный комбинированный оральный контрацептив, содержащий эстрадиола валерат (ЭВ) и диеногест (ДНГ), в динамическом режиме обеспечивает эффективное торможение овуляции и достаточный контроль цикла. ДНГ/ЭВ имеет высокую эффективность, приемлемость и переносимость и может успешно применяться у сексуально активных женщин, нуждающихся в контрацепции, вне зависимости от их возраста. Как и любой современный контрацептив, указанный препарат обладает целым арсеналом выраженных терапевтических возможностей, которые могут быть использованы в реальной клинической практике. Кроме того, комбинация ЭВ и ДНГ является высокоэффективным средством в терапии меноррагий. Процент пациенток, у которых лечение было успешным и привело к снижению менструальной кровопотери, оказался высоким. Эффективность препарата подтверждается уже при кровотечении отмены в конце первого лечебного цикла и продолжает постепенно нарастать при дальнейшем приеме.

Ключевые слова: эстрадиола валерат, диеногест, гормональная контрацепция, меноррагия

Для цитирования: Лисицына О.И., Хилькевич Е.Г. Обзор терапевтических возможностей комбинированного орального контрацептива, содержащего эстрадиола валерат и диеногест. *Медицинский совет.* 2019; 7: 39-44. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-7-39-44>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Overview of the therapeutic possibilities of combined oral contraceptive containing estradiol valerate and dienogest

Olga I. LISITSYNA, Elena G. KHILKEVICH

National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology, and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov, Ministry of Health of Russia: Moscow 117997, Ac. Oparina str. 4, Russia

About the authors:

Lisitsyna Olga Igorevna – intern of General Surgery, National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov, Ministry of Healthcare of Russia;

tel.: +7 (916) 719-54-06;
e-mail: o_yazykova@inbox.ru

Khilkevich Elena Grigorevna – leading researcher of General Surgery, National Medical Research Center of Obstetrics,

Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov, Ministry of Healthcare of Russia; tel.: +7 (495) 438-77-83;
e-mail: e_khilkevich@oparina4.ru

Taking into account that the frequency of abortions in Russia today remains quite high, the strategy of fertility regulation through the provision of contraceptive advice to women of various ages comes to the fore. It has been proven that combined oral contraceptives are the most effective method of preventing unwanted pregnancies. An innovative combination of oral contraceptives containing estradiol valerate (EV) and dienogest (DNG) dynamically provides effective inhibition of ovulation and sufficient cycle control. DNG/EV has high efficacy, acceptability and tolerability and can be successfully used in sexually active women in need of contraception, regardless of their age. Like any modern contraceptive, this drug possesses a whole arsenal of pronounced therapeutic possibilities, which can be used in real clinical practice. In addition, the combination of EV and DNG is highly effective in the therapy of menorrhagia. The percentage of patients who had successful treatment and resulted in a decrease in menstrual blood loss was high. The effectiveness of the drug is confirmed by the bleeding of withdrawal at the end of the first treatment cycle and continues to increase gradually with further administration.

Keywords: *estradiol valerate, dienogest, hormonal contraception, menorrhagia*

For citing: Lisitsyna O.I., Khilkevich E.G. Overview of the therapeutic possibilities of combined oral contraceptive containing estradiol valerate and dienogest. *Meditsinsky Sovet.* 2019; 7: 39-44. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-7-39-44>.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Планирование семьи – важная медико-социальная проблема, актуальность которой сегодня не снижается. В России этот вопрос стоит особенно остро, поскольку частота аборт остается достаточно высокой. На территории РФ в год совершается свыше 1 млн аборт. ВОЗ признала аборт серьезной проблемой здравоохранения многих стран. Учитывая, что ни один аборт не проходит бесследно для здоровья женщины и является главным повреждающим фактором репродуктивной системы, врачу акушеру-гинекологу необходимо предотвращать каждый случай такой беременности. Тогда наиболее важную профилактическую роль играет стратегия регулирования фертильности – консультативная персонифицированная помощь по поводу контрацепции женщинам различного возраста.

Комбинированные оральные контрацептивы (КОК) являются наиболее эффективным методом предотвращения наступления нежелательной беременности. С момента открытия первого гормонального контрацептива прошло уже более 50 лет. За эти годы были достигнуты значительные успехи в разработке новых противозачаточных технологий: переход от высокодозированных КОК к низкодозированным препаратам, создание контрацептивных средств, включающих идентичные натуральным эстрогены и высокоселективные прогестагены, разработан фазный режим использования контрацептивов. Так, переход от этинилэстрадиола к натуральным эстрогенам в составе КОК позволил избежать ряда нежелательных эффектов, связанных непосредственно с этинильным радикалом, и в частности отрицательное воздействие на липидный профиль, появление желудочно-кишечных и психоэмоциональных расстройств, повысил безопасность и переносимость указанных препаратов [1]. В свою очередь, переход к динамичному режиму дозирования, с преобладанием эстрогенов в начальной фазе цикла и прогестагена в середине и конце цикла, решил проблему контроля менструального цикла и повысил приемлемость использования гормональной контрацепции [2, 3].

Так, в результате ряда тщательных научных исследований был разработан комбинированный оральные контрацептив, в состав которого входит эстроген, идентичный натуральному, – эстрадиола валерат (ЭВ) и гестаген 4-го поколения – ДНГ. Указанный препарат применяют в соответствии с динамическим режимом дозирования, приближенного к колебаниям гормонов в естественном цикле. Каждый 28-дневный цикл включает 3 мг ЭВ в 1-й и 2-й дни использования контрацептива; 2 мг ЭВ и 2 мг ДНГ в 3–7-й дни; 2 мг ЭВ и 3 мг ДНГ в 8–24-й дни и 1 мг только ЭВ в 25-й и 26-й дни. На 27-й и 28-й дни использования контрацептива принимаются неактивные таблетки, содержащие плацебо. 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 [3].

ЭФФЕКТИВНОСТЬ, БЕЗОПАСНОСТЬ И ПРИЕМЛЕМОСТЬ КОМБИНИРОВАННОГО ОРАЛЬНОГО КОНТРАЦЕПТИВА, СОДЕРЖАЩЕГО ЭВ И ДНГ

Сегодня выбор метода контрацепции в значительной мере определяется тем, насколько он эффективен в предупреждении нежелательной беременности. Эффективность ДНГ/ЭВ изучена в значительном количестве исследований, проведенных среди женщин разных стран по всему миру. Все исследования проводили с участием здоровых женщин от 18 до 50 лет, нуждающихся в контрацепции. Скорректированный индекс Перля не превышал 0,4. Был сделан вывод, что ДНГ/ЭВ является высокоэффективным контрацептивным препаратом у женщин в возрасте от 18 до 50 лет [4, 5].

В проспективном когортном исследовании INAS-Score, включавшем 50 203 участницы, изучалась контрацептивная эффективность комбинации ЭВ и ДНГ в сравнении с КОК, содержащими левоноргестрел, и другими

КОК. Был сделан вывод, что эффективность контрацепции не имеет значимых отличий во всех трех группах при типичном применении. Кроме того, авторы заключили, что длительный прием оральных контрацептивов полностью безопасен с точки зрения восстановления фертильности после прекращения приема препарата [6].

Безопасность *ДНГ/ЭВ* подтверждена в значительном количестве исследований. Так, в проспективном когортном исследовании INAS-SCORE, включавшем 50 203 участницы, доказано, что прием КОК, содержащих ЭВ и ДНГ, ассоциирован со схожим или более низким риском развития кардиоваскулярных осложнений в сравнении с КОК, содержащими левоноргестрел, и другими оральными контрацептивами [7]. В других исследованиях также показано, что препарат, содержащий ЭВ и ДНГ, имеет аналогичное или меньшее влияние на гемостаз по сравнению с монофазными КОК, содержащими этинилэстрадиол и левоноргестрел [8, 9]. Авторы отмечают, что прием ЭВ/ДНГ сопровождался значительно меньшим увеличением уровня D-димера (37% против 88% для ЭВ/ДНГ и этинилэстрадиола/левоноргестрела соответственно) и менее выраженным ростом уровня протромбина и фибриногена [9]. Дополнительно показано, что *ДНГ/ЭВ* практически не оказывает тромбофилического влияния на прокоагулянтное и тромбоцитарное звено системы гемостаза, снижает уровень ЛПНП и повышает уровень ЛПВП, улучшая их соотношение по сравнению с другими оральными контрацептивами, содержащими этинилэстрадиол, тем самым снижает риск возникновения тромбоэмболических и атеросклеротических осложнений [10]. Комбинация ЭВ/ДНГ безопасна и с точки зрения влияния на эндометрий. Исследование с участием 218 женщин, которым была проведена биопсия эндометрия после 20 циклов использования указанного КОК, продемонстрировало отсутствие случаев гиперплазии эндометрия или малигнизации, а более чем в 80% случаев определялся атрофический, неактивный или секреторный эндометрий [11].

Стоит отметить, что сокращение безгормонального интервала до 2 дней при применении *ДНГ/ЭВ* по сравнению со стандартным 7-дневным перерывом у большинства комбинированных оральных контрацептивов способствует значительному снижению выраженности симптомов, связанных с отменой гормонов в этот период, таких как головная и тазовая боль, отечность и напряжение в молочных железах, что положительно влияет на приверженность пациенток данному методу контрацепции [12, 13].

В ряде случаев значительное влияние на показатели приверженности пациенток методу гормональной контрацепции оказывает появление незапланированного межменструального кровотечения. Так, например, частота прекращения приема пациентками прогестиновых оральных контрацептивов выше, чем для КОК. При этом для КОК указанный показатель имеет обратную зависимость от дозы этинилэстрадиола. Причем частота прекращения приема препарата выше у КОК, содержащих очень низкие дозы ЭЭ, по сравнению с препаратами с более высокой дозой эстрогена [14]. Следует подчеркнуть, что согласно исследованиям только 2,5% женщин отказывается от

приема *ДНГ/ЭВ* в связи с межменструальными кровянистыми выделениями [5].

Кроме того, авторы международного исследования CONTENT показали не только хорошую приемлемость КОК, содержащего ЭВ/ДНГ, но и высокую удовлетворенность женщин, использующих данный контрацептив, в первый год применения по сравнению с прогестиновыми контрацептивами после перехода с КОК, содержащего этинилэстрадиол [15].

ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ КОМБИНАЦИИ ЭВ/ ДНГ С ЦЕЛЬЮ КОНТРАЦЕПЦИИ

На сегодняшний день в России зарегистрированы два показания к применению *ДНГ/ЭВ*: пероральная контрацепция и лечение обильных и/или длительных менструальных кровотечений без органической патологии. Следует отметить, что назначение оральных контрацептивов должно производиться строго по показаниям в соответствии с медицинскими критериями приемлемости для использования методов контрацепции.

Итак, кому может быть назначен препарат, содержащий *ДНГ/ЭВ*, с целью контрацепции?

1. Сексуально активным женщинам репродуктивного возраста.

Указанный контрацептив зарекомендовал себя как эффективный и приемлемый препарат с высоким профилем безопасности. Кроме того, стоит отметить его дополнительные свойства. Согласно результатам исследований, прием комбинации ЭВ/ДНГ в течение 3 месяцев способствует значительному снижению рН влагалища ($p = 0,008$) и более активному росту лактофлоры [16, 17]. Также показано, что прием комбинации ЭВ/ДНГ в течение 12 месяцев способствует восстановлению барьерных и вязко-эластических свойств кожи, нормализации ее регенераторного потенциала у пациенток от 35 до 50 лет, что придает видимый эстетический эффект [18]. Учитывая метаболическую нейтральность ЭВ, указанный препарат может быть назначен женщинам любого возраста, нуждающимся в контрацепции. В исследовании, включавшем 102 участницы в возрасте от 25 до 45 лет, показано, что прием комбинации ЭВ/ДНГ в течение 6 месяцев значительно улучшает качество жизни женщины и благотворно влияет на ее сексуальную функцию (снижается необходимость в дополнительном использовании лубрикантов, увеличивается уровень наслаждения) [19]. Кроме того, прием орального контрацептива ЭВ/ДНГ в течение 12 месяцев у пациенток в период перименопаузы способствует сохранению композиции тела и снижению среднего содержания жира в организме в сравнении с группой контроля [20].

2. Женщинам с СПКЯ, инсулинорезистентностью и повышенной массой тела.

Известно, что состояние углеводного обмена зависит от уровня половых гормонов, которые оказывают контринсулярное действие. Тогда особое значение приобретает выбор оптимального метода контрацепции у женщин

с повышенной массой тела и инсулинорезистентностью. Комбинация ЭВ/ДНГ может быть предложена подобным пациенткам. В исследованиях показано, что у пациенток с синдромом поликистозных яичников (СПКЯ) применение КОК, содержащего ЭВ и ДНГ, в течение трех циклов не воздействует на массу тела и оказывает положительное влияние на углеводный обмен, снижает средние показатели инсулина при проведении теста толерантности к глюкозе [21, 22]. Кроме того, показано, что прием комбинации ЭВ с ДНГ в течение трех циклов у здоровых женщин не сопровождается изменением показателей углеводного обмена в отличие от приема комбинации 30 мкг этинилэстрадиола с хлормадинона ацетатом [22].

Также исследователи отмечают положительное влияние терапии ЭВ/ДНГ на выраженность акне и симптомов гиперандрогении у молодых женщин с СПКЯ. Авторы полагают, что наблюдаемые эффекты связаны с: 1) стимуляцией выработки глобулина, связывающего половые гормоны, приводящей к снижению уровня биодоступного тестостерона, 2) конкурентным ингибированием 5 α -редуктазы, 3) снижением выработки яичниковых андрогенов и 4) снижением выработки андрогенов надпочечниками. Так, описанные механизмы приводят к снижению продукции кожного сала и роста волос [23].

3. Женщинам, прошедшим хирургическое лечение по поводу эндометриоза.

В мультицентровом рандомизированном исследовании, включавшем 78 участниц, показано, что назначение комбинации ЭВ/ДНГ в течение 9 месяцев после хирургического вмешательства по поводу эндометриоза также эффективно ($p = 0,417$) в улучшении качества жизни и предотвращении рецидива симптомов хронической тазовой боли, как и терапия аналогами гонадотропин-рилизинг-гормона [24].

Кроме того, в зарубежном пилотном исследовании показано, что назначение ДНГ/ЭВ в течение 24 недель приводит к выраженному снижению симптомов тазовой боли (в период менструации и межменструальный промежуток) и диспареунии, а также значительно повышает качество жизни у женщин с эндометриозом. ДНГ, входящий в состав препарата, снижает неоангиогенез и пролиферацию клеток в участках, пораженных эндометриозом. Авторы предполагают, что наблюдаемые эффекты были связаны с совокупным поддержанием концентрации ДНГ около 2,2 мг/сут, что сопоставимо с утвержденной для лечения эндометриоза дозой 2 мг/сут. Так, изучение возможности назначения ДНГ/ЭВ с целью лечения эндометриоза является перспективным направлением и требует дополнительных исследований [25].

4. Женщинам, прошедшим хирургическое лечение по поводу доброкачественных кист яичников.

По мнению отечественных авторов, комбинация ЭВ/ДНГ, как указано выше, обеспечивает высокую эффективность контрацепции и контроль менструального цикла и, как следствие, снижает вероятность послеоперационного рецидива после хирургического удаления

кист яичников. В своем исследовании они показали, что послеоперационное использование ДНГ/ЭВ регулярно не менее 7 циклов по сравнению с группой плацебо снижает риск рецидивов кист яичников на 18,4% [26].

5. Женщинам, прошедшим хирургическое лечение по поводу полипов эндометрия.

Использование КОК с гестагеном, обладающим антипролиферативным потенциалом, помимо надежной контрацепции, позволяет получить дополнительное не-контрацептивное преимущество — достоверное снижение частоты рецидива полипов эндометрия, экспрессирующих рецепторы к эстрогенам и прогестерону. Так, отечественные авторы в своем исследовании, включавшем 184 женщины, показали, что применение комбинации ЭВ/ДНГ с целью контрацепции после полипэктомии достоверно снижает частоту рецидива полипов эндометрия, экспрессирующих рецепторы к половым стероидам (32,8% случаев рецидивов на фоне барьерной контрацепции против 0,8% в группе получавших ЭВ/ДНГ). Авторы заключают, что наблюдаемый эффект может быть обусловлен преимущественным влиянием ДНГ, входящего в состав препарата [27].

Кроме того, следует отметить, что по результатам пилотных исследований назначение комбинации ЭВ/ДНГ на этапе до проведения офисной гистероскопии и полипэктомии значительно улучшает степень визуализации полости матки и сокращает время операции, что способствует увеличению уровня удовлетворенности как пациентки, так и хирурга [28, 29].

6. Женщинам с заболеваниями молочных желез, в частности с фиброзно-кистозной доброкачественной дисплазией молочных желез и мастодинией.

Согласно исследованиям, комбинацию ЭВ/ДНГ можно рассматривать как приемлемый метод контрацепции для женщин с фиброзно-кистозной доброкачественной дисплазией молочных желез и мастодинией. Авторы показали, что через 3 месяца использования орального контрацептива, содержащего ЭВ/ДНГ, было достигнуто достоверное снижение интенсивности мастодинии, а через 6 месяцев наблюдения большинство (61,5%) женщин отмечали ее отсутствие. Ультразвуковое исследование также показало положительную динамику: протоковая сеть стала менее выраженной, диаметр млечных протоков не превышал норму, содержимое в просвете отсутствовало. Помимо этого, наблюдали регресс кист, большинство кист диаметром до 10,0 мм регрессировали полностью [30].

7. Женщинам с менструальной мигренью.

Согласно Международной классификации головной боли, менструальную мигрень диагностируют при достоверно выявленных доказательствах того, что на протяжении по меньшей мере трех последовательных циклов приступы мигрени возникали исключительно в день 1 ± 2 (от дня -2 до дня 3) менструации по крайней мере в двух из трех циклов и не возникали в другие периоды. В среднем около 14% женщин страдают мигренью исключительно во время менструаций [31]. Rossella Nappi с соавторами в своем пилотном исследовании доказа-

ли, что использование комбинации ЭВ/ДНГ в течение 6 циклов достоверно снижает количество, интенсивность и продолжительность приступов головной боли в сравнении с теми же показателями у женщин до начала терапии ($p < 0,001$) [32].

ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ КОМБИНАЦИИ ЭВ/ДНГ В ТЕРАПИИ МЕНОРРАГИИ

Другим зарегистрированным показанием к применению ДНГ/ЭВ является терапия обильных и/или длительных менструальных кровотечений без органической патологии. Известно, что нормальная длительность менструального кровотечения составляет 3–7 дней, а общая кровопотеря колеблется в пределах от 40 до 80 мл. Тогда, о меноррагии говорят при длительности кровяных выделений более 7 дней и кровопотере более 80 мл [33]. На сегодня представлены результаты трех крупных плацебо-контролируемых рандомизированных исследований, подтверждающих эффективность и безопасность применения ЭВ/ДНГ с целью лечения меноррагии у женщин. Исследования проводились в Америке, Европе, Австралии и Азии. Средние значения снижения менструальной кровопотери были значительно ниже в группах лечения в сравнении с группами плацебо (63,5 и 24,8%; $p < 0,0001$; 70,6 и 18,7%; $p < 0,001$; 79,2 и 7,4%). Ответ на проводимую терапию был

быстрым, большинство пациенток отметили значительное снижение менструальной кровопотери с первого менструального кровотечения после начала приема. Значительные улучшения параметров определяемых маркеров метаболизма железа наблюдались только в группе ЭВ/ДНГ [34–37]. Следует отметить, что терапия ЭВ/ДНГ у женщин с тяжелыми маточными кровотечениями способствует восстановлению производительности труда на 46,0% по сравнению с 15,1% в группе плацебо, а также повседневной активности на 55,6% по сравнению с 30,8% в группе плацебо [38].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Комбинированный оральный контрацептив, содержащий ЭВ и ДНГ, в динамическом режиме обеспечивает эффективное торможение овуляции и достаточный контроль цикла. ДНГ/ЭВ имеет доказано высокую эффективность, приемлемость и переносимость и может успешно применяться у сексуально активных женщин, нуждающихся в контрацепции, вне зависимости от их возраста. Как и любой современный контрацептив, указанный препарат обладает целым арсеналом выраженных терапевтических возможностей, которые могут оказаться полезными в реальной клинической практике. Кроме того, комбинация ЭВ и ДНГ является высокоэффективным средством в терапии меноррагий.



Поступила/Received 29.12.2018

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Sitruk-Ware R. and Nath A. Metabolic effects of contraceptive steroids. *Rev. Endocr. Metab. Disord.* 2011;12(2):63–75.
- Прилепская В.Н., Межевитинова Е.В., Иванова Е.А., Сасунова Р.А., Набиева К.Р., Летуновская А.Б. Эволюция гормональной контрацепции. *Медицинский совет.* 2011;7–8:61–64. [Prilepskaya V.N., Mezhevitinova E.V., Ivanova E.A., Sasunova R.A., Nabieva K.R., Letunovskaya A.B. Hormonal contraception evolution. *Medical Council [Medicinskij sovet].* 2011;7–8:61–64.] (In Russ.)
- Graziottin A. The shorter, the better: A review of the evidence for a shorter contraceptive hormone-free interval. *Eur. J. Contracept. Reprod. Heal. Care.* 2016;21:93–105.
- Yu Q., Huang Z., Ren M., Chang Q., Zhang Z., and Parke S. Contraceptive efficacy and safety of estradiol valerate/dienogest in a healthy female population: A multicenter, open-label, uncontrolled phase iii study. *Int. J. Womens. Health.* 2018;10:257–266.
- Palacios S., Wildt L., Parke S., Machlitt A., Römer T., and Bitzer J. Efficacy and safety of a novel oral contraceptive based on oestradiol (oestradiol valerate/dienogest): A Phase III trial. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2010;149(1):57–62.
- Barnett C., Hagemann C., Dinger J., Do Minh T., and Heinemann K. Fertility and combined oral contraceptives – unintended pregnancies and planned pregnancies following oral contraceptive use – results from the INAS-SCORE study. *Eur J Contracept Reprod Heal. Care.* 2017;22(1):17–23.
- Dinger J., Do Minh T. and Heinemann K. Impact of estrogen type on cardiovascular safety of combined oral contraceptives. *Contraception.* 2016;94(4):328–339.
- Raps M., Rosendaal F., Ballieux B., Rosing J., Thomassen S., Helmerhorst F. and van Vliet H. Resistance to APC and SHBG levels during use of a four-phasic oral contraceptive containing dienogest and estradiol valerate: A randomized controlled trial. *J. Thromb. Haemost.* 2013;11(5):855–861.
- Klippling C., Duijkers I., Parke S., Mellinger U., Serrani M., and Junge W. Hemostatic Effects of a Novel Estradiol-Based Oral Contraceptive. *Drugs R. D.* 2011;11(2):159–170.
- Линников В.И., Бондаренко Н.И. Влияние оральных контрацептивов на систему гемостаза и метаболизм липидов. *Таврический медико-биологический вестник.* 2011;14(3:1:55):141–143. [Linnikov V.I., Bondarenko N.I. Influence of oral contraceptives on hemostasis system and lipid metabolism. *Taurida medical biological bulletin [Tavrisheskij mediko-biologicheskij vestnik].* 2011;14(3:1:55):141–143.] (In Russ.)
- Bitzer J., Parke S., Roemer T., and Serrani M. Endometrial safety of an oral contraceptive containing estradiol valerate and dienogest. *Int J Womens Heal.* 2011;3:127–32.
- Jensen J., Parke S., Mellinger U., Serrani M., and Mabey R. Hormone withdrawal-associated symptoms: comparison of oestradiol valerate/dienogest versus ethinylestradiol/norgestimate. *Eur J Contracept Reprod Heal. Care.* 2013;18(4):274–283.
- Macias G., Merki-Feld G.S., Parke S., Mellinger U., and 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. (Lahore),* 2013;33(6):591–6.
- Gallo M., Nanda K., Grimes D., Lopez L., and Schulz K. 20 µg versus >20 µg estrogen combined oral contraceptives for contraception. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;1(8):CD003989.
- Briggs P., Serrani M., and Vogtländer K. 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. *Int. J. Women's Heal.* 2016;8:477–487.
- Nappi R.E., Serrani M., and Jenen J.T. Noncontraceptive benefits of the estradiol valerate/dienogest combined oral contraceptive: A review of the literature. *Int. J. Womens. Health.* 2014;6(1):167–175.
- De Seta F., Restaino S., Banco R., Conversano E., De Leo R., Toton M., Maso G., Barbati G., and Lello S. Effects of estroprogestins containing natural estrogen on vaginal flora. *Gynecol. Endocrinol.* 2014;30(11):830–835.
- Юцковская Я.А., Дворянинова И.Е., Золотова О.И., Суханова А.С. Возможности улучшения качества кожи у женщин. Результаты клинического исследования влияния препарата клайра на кожу женщин разных возрастных групп. *Проблемы репродукции.* 2014;5:43–51. [Yutskovskaya Ya.A., Dvoryaninova I.E., Zolotova O.I., Sukhanova A.S. Possibilities to improve skin quality in women. Results of clinical study of the effect of the Qlaira drug on the skin of women of different age groups. *Reproduction problems [Problemy reprodukcii].* 2014;5:43–51.] (In Russ.)
- Di Carlo C., Gargano V., De Rosa N., Tommaselli G.A., Sparice S., and Nappi C. Effects of estradiol valerate and dienogest on quality of life and sexual function according to age. *Gynecol. Endocrinol.* 2014;30(12):925–928.
- Paoletti A.M., Lello S., Di Carlo C., Orrù M., Malune M.E., Neri M., Pilloni M., Zedda P., Dalterio

- M.N., Motzo C., Melis G.B., and Cagnacci A. Effect of Estradiol valerate plus dienogest on body composition of healthy women in the menopausal transition: A prospective one-year evaluation. *Gynecol. Endocrinol.* 2016;32(1):61–64.
21. De Leo V., Fruzzetti F., Musacchio M.C., Sclaro V., Di Sabatino A., and Morgante G. Effect of a new oral contraceptive with estradiol valerate/dienogest on carbohydrate metabolism. *Contraception.* 2013;88:364–368.
 22. Grandi G., Piacenti I., Volpe A., and Cagnacci A. Modification of body composition and metabolism during oral contraceptives containing non-androgenic progestins in association with estradiol or ethinyl estradiol. *Gynecol. Endocrinol.* 2014;30(9):676–80.
 23. Di Carlo C., Gargano V., Sparice S., Tommaselli G.A., Bifulco G., and Nappi C. Effects of an oral contraceptive containing estradiol valerate and dienogest on circulating androgen levels and acne in young patients with PCOS: an observational preliminary study. *Gynecol. Endocrinol.* 2013;29(12):1048–1050.
 24. Granese R., Perino A., Calagna G., Saitta S., De Francis P., Colacurci N., Triolo O., and Cucinella G. Gonadotrophin-releasing hormone analogue or dienogest plus estradiol valerate to prevent pain recurrence after laparoscopic surgery for endometriosis: a multi-center randomized trial. *Acta Obs. Gynecol. Scand.* 2015;94(6):637–45.
 25. Grandi G., Xholli A., Napolitano A., Palma F., and Cagnacci A. Pelvic pain and quality of life of women with endometriosis during quadruphasic estradiol valerate/dienogest oral contraceptive: A patient-preference prospective 24-week pilot study. *Reprod. Sci.* 2015;22(5):626–632.
 26. Семькин А.Н., Гололобова В.А., Чуприна Н.Г., Пастушкова О.В., Минькова Е.В. Эффективность противорецидивной терапии комбинированным оральным контрацептивом клайра после лапароскопического удаления кист яичников. *Проблемы репродукции*, 2013;5:47–48. [Semykin A.N., Gololobova V.A., Chuprina N.G., Pastushkova O.V., Min'kova E.V. Efficiency of anti-relapsing therapy with combined oral contraceptive Qlaira after laparoscopic removal of ovarian cysts. *Reproduction problems [Problemy reprodukcii]*, 2013;5:47-48.] (In Russ.)
 27. Михельсон А.Ф., Феоктистова Т.Е., Лебеденко Е.Ю., Михельсон А.А., Синельник Е.А., Акименко М.А. Влияние комбинации эстрадиола валерата и диеногеста на частоту рецидивов гормоночувствительных полипов эндометрия. *Доктор.Ру*, 2016;124(7):27–31. [Mikhelson A.F., Feoktistova T.E., Lebedenko E.Yu., Mikhelson A.A., Sinelnik E.A., Akimenko M.A. Influence of the combination of estradiol valerate and dienogest on the frequency of recurrence of hormone-sensitive endometrial polyps. *Doctor.ru*, 2016;124(7):27-31.] (In Russ.)
 28. Bifulco G., Di Spiezo Sardo A., De Rosa N., Greco E., Spinelli M., Di Carlo C., Tommaselli G.A., and Nappi C. The use of an oral contraceptive containing estradiol valerate and dienogest before office operative hysteroscopy: A feasibility study. *Gynecol. Endocrinol.*, 2012;28(12):949–955.
 29. Cicinelli E., Pinto V., Quattromini P., Fucci M.R., Lepera A., Mitola P.C., Cicinelli M.V., Annarita F., and Tinelli R. Endometrial Preparation With Estradiol Plus Dienogest (Qlaira) for Office Hysteroscopic Polypectomy: Randomized Pilot Study. *J. Minim. Invasive Gynecol.*, 2012;19(3):356–359.
 30. Леонидова Т.Н., Микова В.Н. Гормональная контрацепция и маммологические риски. *Доктор.Ру*, 2016;120(3):15–17. [Leonidova T.N., Mikova V.N. Hormonal contraception and mammological risks. *Doctor.ru*, 2016;120(3):15-17.] (In Russ.)
 31. Vetvik K.G., MacGregor E.A., Lundqvist C., and Russell M.B. Self-reported menstrual migraine in the general population. *J. Headache Pain*, 2010;11:87–92.
 32. Nappi R.E., Terreno E., Sances G., Martini E., Tonani S., Santamaria V., Tassorelli C., and Spinillo A. Effect of a contraceptive pill containing estradiol valerate and dienogest (E2V/DNG) in women with menstrually-related migraine (MRM). *Contraception.* 2013;88(3):369–375.
 33. Доброхотова Ю.Э., Ибрагимова Д.М., Гришин И.И. Меноррагия: есть ли пути решения? *Медицинский совет*, 2016;12:12–13. [Dobrokhotova Yu.E., Ibragimova D.M., Grishin I.I. Menorrhagia: are there any ways of solution? *Medical Council [Medicinskij sovet]*, 2016;12:12-13.] (In Russ.)
 34. Jensen J.T., Parke S., Mellinger U., MacHlitt A., Fraser I.S. Effective treatment of heavy menstrual bleeding with estradiol valerate and dienogest: A randomized controlled trial. *Obstet. Gynecol.* 2011;117(4):777–87.
 35. Yu Q., Zhou Y., Suturina L., Jaisamrarn U., Lu D., Parke S. Efficacy and Safety of Estradiol Valerate/Dienogest for the Management of Heavy Menstrual Bleeding: A Multicenter, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Phase III Clinical Trial. *J. Women's Heal.* 2018;27(10):1225–1232.
 36. Fraser I.S., Parke S., Mellinger U., MacHlitt A., Serrani M., Jensen J. Effective treatment of heavy and/or prolonged menstrual bleeding without organic cause: Pooled analysis of two multinational, randomised, double-blind, placebo-controlled trials of oestradiol valerate and dienogest. *Eur. J. Contracept. Reprod. Heal. Care.* 2011;16(4):258–69.
 37. Fraser I.S., Römer T., Parke S., Zeun S., Mellinger U., MacHlitt A., Jensen J.T. Effective treatment of heavy and/or prolonged menstrual bleeding with an oral contraceptive containing estradiol valerate and dienogest: A randomized, double-blind Phase III trial. *Hum. Reprod.* 2011;26(10):2698–708.
 38. Wasiak R., Filonenko A., Vanness D.J., Law A., Jeddi M., Wittrup-Jensen K.U., Stull D.E., Siak S., Jensen J.T. Impact of Estradiol Valerate/Dienogest on Work Productivity and Activities of Daily Living in Women with Heavy Menstrual Bleeding. *J. Women's Heal.* 2013;22(4):378–384.



РЕПРЕНТ
УСЛУГИ ПО АРЕНДЕ
МЕДИЦИНСКИХ ПРЕДСТАВИТЕЛЕЙ

**ПЛАНИРОВАТЬ СТРАТЕГИЧЕСКИ
УПРАВЛЯТЬ ЭФФЕКТИВНО**

ГРУППА КОМПАНИЙ «РЕМЕДИУМ»

105082,
Москва, ул. Бакунинская, 71, стр. 10.
Тел.: 8 495 780 3425
факс: 8 495 780 3426
info@reprent.ru

www.remedium.ru

Компания «РепРент» предоставляет весь спектр услуг по аренде медицинских представителей, проведению независимого аудита, а также по выводу продуктов на рынок России.