

НЕКОНТРАЦЕПТИВНЫЕ ПОЛОЖИТЕЛЬНЫЕ ЭФФЕКТЫ КОМБИНИРОВАННЫХ ОРАЛЬНЫХ КОНТРАЦЕПТИВОВ*

С момента начала применения оральных контрацептивов в форме комбинации эстрогена/прогестагена в 1960 г., данная группа препаратов претерпевает постоянные изменения прогестинных компонентов с различной направленностью дополнительных неконтрацептивных эффектов. Благодаря этому гормональные контрацептивы (ГК) обладают доказанной пользой от неконтрацептивного их применения при целом ряде заболеваний в дополнение к основным целям их использования. Кроме того, определенные изменения претерпел и эстрогенный компонент. Хотя применение комбинированных оральных контрацептивов (КОК) начиналось с этинилэстрадиола и последнего, от применения местранола со временем отказались вследствие его превращения в организме в этинилэстрадиол. По прошествии 50 лет применения, в последние годы наступил новый этап эволюции ГК с добавлением в их состав эстрадиола валерата или микронизированного эстрадиола, поскольку эти эстрогенные компоненты ассоциируются со снижением риска тромбозов.

Пристальное внимание к неконтрацептивным преимуществам ГК было обусловлено тем, что эти препараты, помимо несомненно высокой контрацептивной эффективности, продемонстрировали выраженную неконтрацептивную пользу. В дополнение к высокой терапевтической эффективности при различных заболеваниях, данная группа препаратов обладает крайне благоприятным соотношением затрат/польза и высоким уровнем переносимости по сравнению с другими лекарственными средствами.

В свете изложенного, данная статья была создана с целью сбора и классификации различных клинических данных, связанных с циклическим применением пероральных ГК для эффективного лечения различных заболеваний (табл. 1). В последнее время неконтрацептивные преимущества рассматриваются как важный аспект целостного влияния гормональных оральных контрацептивов (1).

НАРУШЕНИЯ МЕНСТРУАЛЬНОГО ЦИКЛА

Исключая случаи злокачественных новообразований, нарушения менструального цикла являются распространенной патологией, сопровождающейся в том числе болевым

синдромом, анемией и снижением качества жизни. В действительности же исходно ГК были одобрены к применению Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств (Food and Drug Administration, FDA) для лечения именно нарушений менструального цикла (2). Однако эти состояния не представлены в одобренных FDA показаниях к применению КОК, имеющих на современном фармрынке (3).

ADOLF E. SCHINDLER

профессор,
Институт медицинских исследований и повышения квалификации, Университет Дуйсбург-Эссен, Германия

ТАБЛИЦА 1

Нарушения
1. Нарушения менструального цикла
➤ нарушение интервала между кровотечениями и регулярности менструаций (поли- и олигоменорея)
➤ изменение количества теряемой крови (гиперменорея/меноррагия)
2. Дисменорея
3. Проявления гиперандрогении (себорея, акне, гирсутизм, алопеция)
4. Предменструальный синдром (ПМС) / предменструальное дисфорическое расстройство (ПМДР)
5. Кисты яичников
6. Эндометриоз / аденомиоз
7. Миома
8. Воспалительные заболевания органов малого таза (ВЗОМТ)
9. Ревматоидный артрит
10. Рассеянный склероз
11. Менструальная мигрень
12. Структура костей
13. Голос
14. Астма
15. Доброкачественные заболевания молочной железы
16. Рак яичников
17. Гиперплазия эндометрия / рак эндометрия
18. Рак прямой кишки

Комбинированные эстроген/прогестагенные контрацептивы преимущественно являются монофазными препаратами для циклического применения. Хотя все чаще в клинических условиях применяются пролонгированные режимы или непрерывный их прием (4). Это, с одной стороны, улучшает эффективность препаратов, а с другой стороны – удобство их применения (5, 6).

ТАБЛИЦА 1.
КЛИНИЧЕСКИЕ СОСТОЯНИЯ,
ПРИ КОТОРЫХ БЫЛО
ДОКАЗАНО НАЛИЧИЕ
ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО,
ПРОФИЛАКТИЧЕСКОГО
ВОЗДЕЙСТВИЯ ГК ИЛИ
СНИЖЕНИЕ РИСКА РАЗВИТИЯ
ЗАБОЛЕВАНИЙ НА ФОНЕ
ИХ ПРИМЕНЕНИЯ

*Schindler AE. Non-Contraceptive Benefits of Oral Hormonal Contraceptives. Int J Endocrinol Metab. 2013; 11 (1): 41-7.

ТАБЛИЦА 2

Время	Правый яичник, см ³	Количество кистозных фолликулов	Левый яичник, см ³	Количество кистозных фолликулов
До лечения	17,3	6,8	18,5	6,3
На фоне лечения	8,3	1,2	7,6	1,1
После окончания лечения	13,2	5,1	10,7	4,1

ТАБЛИЦА 2. ИЗМЕНЕНИЕ ОБЪЕМА ЯИЧНИКОВ И КОЛИЧЕСТВА ФОЛЛИКУЛОВ ДО И ПОСЛЕ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА, СОДЕРЖАЩЕГО 0,35 МГ ЭТИНИЛЭСТРАДИОЛА И 2 МГ ЦИПРОТЕРОНА АЦЕТАТА [9]

ДИСМЕНОРЕЯ

Дисменорея является весьма распространенным нарушением, которое в некоторых случаях может вынуждать женщин отсутствовать на работе и оказывает значительное влияние на качество их жизни. Дисменорея рассматривается как ведущий симптом у женщин с эндометриозом. В настоящее время ГК в формате монофазной эстроген/прогестагенной комбинации рассматриваются в качестве препаратов первого выбора для устранения болевых симптомов. В случае недостаточной эффективности рекомендовано пролонгированное или непрерывное их применение. Таким образом, становится возможным достижение оптимального индивидуального эффекта, когда на фоне аменореи качество жизни улучшается до максимально высокого значения (7).

ТАБЛИЦА 3

Показатель	Исходно	60 терапевтических циклов	Через 6 месяцев
Объем яичников, см ³	15,1 ± 2,9	6,3 ± 1,1 ^а	9,5 ± 2,16, ^б
Количество кистозных фолликулов	12,1 ± 1,9	1,3 ± 0,7 ^а	8,2 ± 1,86, ^б
Строма, %	20	50	35

^а P < 0,01 по сравнению с исходным

^б P < 0,05 по сравнению с исходным

^в P < 0,05 по сравнению с 60 терапевтическими циклами

ТАБЛИЦА 3. ИЗМЕНЕНИЕ ОБЪЕМА ЯИЧНИКОВ, КОЛИЧЕСТВА ФОЛЛИКУЛОВ И ПРОЦЕНТНОЕ ОТНОШЕНИЕ ЖЕНЩИН С СПКЯ, ПОЛУЧАВШИХ ЛЕЧЕНИЕ ПРЕПАРАТОМ, СОДЕРЖАЩИМ 0,35 МГ ЭТИНИЛЭСТРАДИОЛА И 2 МГ ЦИПРОТЕРОНА АЦЕТАТА В ТЕЧЕНИЕ 60 ЦИКЛОВ, С ПОСЛЕДУЮЩИМ НАБЛЮДЕНИЕМ В ТЕЧЕНИЕ 6 МЕС. ПОСЛЕ ЗАВЕРШЕНИЯ ТЕРАПИИ [10]

ПРОЯВЛЕНИЯ ГИПЕРАНДРОГЕНИИ (СЕБОРЕЯ, АКНЕ, ГИРСУТИЗМ, АЛОПЕЦИЯ)

В целом комбинированные эстроген/прогестагенные препараты обладают доказанной эффективностью при лечении гиперандрогении вследствие угнетения синтеза андрогенов в яичниках и повышения уровня глобулина, связывающего половые гормоны, вследствие чего снижается концентрация свободных биологически активных андрогенов, приводя к уменьшению отрицательного воздействия андрогенов на сальные железы и волосяные фолликулы (7, 8). Кроме того, существует четыре прогестагена, а именно: ципротерона ацетат, диеногест, дроспиренон и хлормадинона ацетат, обладающие

выраженным антиандрогенным действием посредством блокирования рецепторов андрогенов и угнетения влияния циркулирующих андрогенов. Прогестагеном с наивысшей антиандрогенной активностью является ципротерона ацетат (8). Помимо эффективного лечения симптомов гиперандрогении, на фоне его применения была продемонстрирована нормализация структуры и размеров яичников у женщин с синдромом поликистозных яичников (СПКЯ). Наблюдалось снижение объема яичников и количества фолликулов. Все эти эффекты были высоко статистически значимыми (9, 10). Кроме того, все перечисленные благоприятные структурные изменения продолжали в определенной степени присутствовать и после прекращения приема препарата. В дополнение к перечисленным эффектам у некоторых женщин наблюдалось улучшение параметров менструального цикла после проведенного лечения (табл. 2 и 3) (10, 11).

ПРЕДМЕНСТРУАЛЬНЫЙ СИНДРОМ И ПРЕДМЕНСТРУАЛЬНОЕ ДИСФОРИЧЕСКОЕ РАССТРОЙСТВО

Как ПМС, так и ПМДР, исчезают на фоне беременности и лактации, после разрыва гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси, а также после естественной либо хирургической менопаузы (12). Некоторые эффекты наблюдались на фоне применения ГК изначально. Внедрение в клиническую практику ГК, содержащих дроспиренон, вещество с выраженным антиминералокортикоидным эффектом, привело к появлению эффективного инструмента для лечения подобных нарушений. Следует отметить, что в проведенных исследованиях эффективность лечения возрастала при переходе с препарата Джасмин (21/7) на препарат Джаз (24/4) (7, 12, 13). Последний был отмечен FDA как препарат первого выбора при лечении ПМДР.

КИСТЫ ЯИЧНИКОВ

Применение ГК, угнетающих гипоталамо-гипофизарно-яичниковую ось, предотвращает появление как фолликулярных кист, так и кист желтого тела (табл. 4). Данный положительный эффект позволяет избежать хирургического вмешательства (14).

ЭНДОМЕТРИОЗ/АДЕНОМИОЗ

Комбинированные эстроген/прогестагенные препараты с доминантным действием прогестагена эффективно воздействуют на эндометриоз-ассоциированный болевой синдром (15). Для случаев неэффективности стандартного лечения был разработан так называемый пролонгированный режим

применения КОК (16). Королевский колледж акушерства и гинекологии (Royal College of Obstetrician Gynecologists, Британия) рекомендует комбинированные эстроген/прогестагенные препараты в качестве терапии первого выбора для лечения симптомов эндометриоза. Данная группа препаратов рассматривается в качестве безопасной и экономически обоснованной альтернативы хирургическому вмешательству (17). Терапия КОК не только уменьшает болевой синдром, но также и размер эндометриодных гетеротопий. Этот эффект максимально реализуется на фоне непрерывного применения препаратов в течение длительных периодов времени (18–20). Подобный подход в первую очередь полезен женщинам, перенесшим хирургическое вмешательство по поводу эндометриоза с целью профилактики рецидивирования и повторного хирургического вмешательства, а также для защиты овариальной функции. Подобно эндометриозу, аденомиоз-ассоциированная симптоматика (дисменорея, тяжелое кровотечение, а также увеличение и болезненность матки) успешно корректируется на фоне применения комбинированных ГК (21).

МИОМА МАТКИ

Риск развития миомы матки значительно снижается на фоне регулярного приема и после завершения применения комбинированных эстроген/прогестагенных препаратов, при этом риск снижается более выражено по мере возрастания длительности приема препаратов (22). Постоянные пользователи продемонстрировали снижение размеров миомы на 70%, а после завершения лечения у женщин, принимавших контрацептивы в течение 7 и более лет, наблюдалось снижение размеров миомы на 50% (23).

ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ОРГАНОВ МАЛОГО ТАЗА

Было установлено, что КОК снижают риск развития ВЗОМТ на 50–60% (24). Это приводит к уменьшению количества дней госпитализации, количества используемых препаратов и инвазивных процедур, а также к снижению риска эктопической беременности и нарушений фертильности (3). ВЗОМТ, помимо снижения частоты на 50–70% на фоне приема КОК, характеризуются менее выраженной воспалительной реакцией по результатам лапароскопии (12).

РЕВМАТОИДНЫЙ АРТРИТ

Оральные контрацептивы уменьшают риск развития ревматоидного артрита приблизительно на 30% и госпитализаций на 51% (25). У женщин, применявших КОК в течение более

ТАБЛИЦА 4	
Функциональность менструального цикла	Количество пациентов (%)
До лечения	
Ановуляция	28 (84,9)
Олигоовуляция	5 (15,1)
После лечения	
Овуляция	15 (45,4)
Длительность менструального цикла	
До лечения	
Аменорея	4 (12,1)
Олигоменорея	22 (66,6)
Эуменорея	7 (21,2)
После лечения	
Эуменорея	14 (42,4)

5 лет, относительный риск (ОР) развития легкой степени заболевания составлял 0,10; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,01–0,06 (26). Однако, по всей видимости, ГК значимо не влияют на долгосрочные исходы заболевания (27).

РАССЕЯННЫЙ СКЛЕРОЗ

Недавно было выявлено, что возраст появления первых симптомов рассеянного склероза был значительно выше у женщин, принимавших КОК, по сравнению с женщинами, никогда их не принимавшими (дебют в 33 года против 31 года соответственно). При этом средний возраст дебюта симптоматики рассеянного склероза прямо пропорционален длительности применения КОК, составляя от 24 лет на фоне приема КОК менее 1 года, до 31 года на фоне приема КОК в течение более 10 лет. Характерно также, что возраст на момент дебюта заболевания был значительно выше у рожавших женщин по сравнению с никогда не рожавшими (33 года по сравнению с 31 годом) (28).

МЕНСТРУАЛЬНАЯ МИГРЕНЬ

Основным принципом лечения женщин с менструальной мигренью без ауры является достижение минимальных колебаний гормонального фона или исключение гормональных колебаний, как таковых. Это достигается применением КОК в пролонгированном режиме без стандартных 7-дневных интервалов или приемом КОК в непрерывном режиме (29, 30).

СТРУКТУРА КОСТЕЙ

Защитное влияние на минеральную плотность костей будет наблюдаться на фоне применения КОК при наличии гипоэстрогенного состояния, в частности у молодых девушек или при снижении овариальной функции у

ТАБЛИЦА 4.
ИЗМЕНЕНИЕ ПАРАМЕТРОВ
МЕНСТРУАЛЬНОЙ ФУНКЦИИ
ПОСЛЕ 2 ЛЕТ ПРИМЕНЕНИЯ
ПРЕПАРАТА, СОДЕРЖАЩЕГО
0,035 МГ ЭТИНИЛЭСТРАДИОЛА
И 2 МГ ЦИПРОТЕРОНА
АЦЕТАТА [9]



женщин пременопаузального возраста. Степень протективного воздействия увеличивается по мере возрастания длительности применения КОК в случае их продолжительного приема (> 5 лет) (31).

ГОЛОС

Голосовые связки являются гормонально зависимыми структурами, и поэтому подвержены патологическим изменениям в климактерии на фоне колебаний концентрации циркулирующих гормонов, в частности андрогенов. При избытке последних КОК в виде комбинации этинилэстрадиола и прогестагена с антиандрогенным действием могут улучшить параметры голоса или восстановить его. Подобные положительные клинические эффекты могут наблюдаться у женщин в климактерии при наличии дефицита эстрадиола и относительном доминировании андрогенных влияний. В подобной ситуации комбина-

ция эстрадиола/эстрадиола валерата и антиандрогенного прогестагена может улучшить или восстановить голос у профессиональных и непрофессиональных певцов (32).

БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА

Недавние исследования указывают на то, что КОК способны уменьшать симптомы бронхиальной астмы (33).

ГИПЕРПЛАЗИЯ ЭНДОМЕТРИЯ

Гиперплазия эндометрия может либо купироваться (например, у женщин с СПКЯ), либо успешно лечиться путем применения КОК благодаря угнетающему действию прогестагенного компонента на эндометрий.

ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

В ходе многочисленных исследований было продемонстрировано снижение риска доброкачественных заболеваний молочной железы у женщин, применяющих КОК, по сравнению с никогда не принимавшими эти препараты. Доказано статистически значимое снижение риска доброкачественных заболеваний молочной железы по мере увеличения продолжительности приема КОК до момента наступления первой доношенной беременности (24). Исследование, проведенное Королевским колледжем акушеров и гинекологов с участием семейных врачей, продемонстрировало на выборке из 46 000 женщин, что применение фиксированной дозы этинилэстрадиола в комбинации с возрастающими дозами одного и того же прогестагена (производного 19 нортестостерона) приводило к снижению риска развития фиброаденомы у молодых женщин (34). Исследование Оксфордской ассоциации планирования семьи (Oxford Family Planning Association Study) продемонстрировало снижение частоты следующих нарушений:

- ▣ фиброзно-кистозной мастопатии (30%);
- ▣ фиброаденомы (60%);
- ▣ очаговых уплотнений молочной железы (40%).

Степень снижения риска возрастала по мере увеличения длительности применения препаратов. Наименьший риск был зарегистрирован среди постоянных пользователей. Защитное действие продолжалось до одного года после отмены КОК (35). На фоне применения КОК был снижен риск внутрипротоковой гиперплазии по сравнению с женщинами, никогда не принимавшими КОК. Постоянный прием и применение в течение свыше 8 лет ассоциировалось с более низкой распространенностью внутрипротоковой гиперплазии молочной железы.

ПРОФИЛАКТИКА РАКА ЯИЧНИКОВ

Уменьшение риска рака яичников является одним из наиболее важных положительных эффектов КОК (6). Снижение частоты рака яичников, вероятнее всего, является следствием подавления овуляции, что приводит к уменьшению травматизации и регрессии эпителия яичников, а также, с другой стороны, следствием постоянно низких уровней фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гормонов, что также влияет на поверхностный эпителий яичников – стартовую площадку большинства видов раковых опухолей (12). Благоприятное воздействие наблюдается уже на фоне кратковременного приема КОК в течение 3-6 месяцев, хотя снижение риска на 80% достигается лишь при приеме КОК в течение более 10 лет.

На фоне применения КОК ОР рака яичников снижается на 6% в год, данная тенденция доказано сохраняется в течение 15 лет их применения. Прием КОК до наступления беременности обладает дополнительными преимуществами (36). Никаких различий по степени снижения риска между различными комбинациями в составе КОК не зарегистрировано, в том числе это касается и низкодозированных препаратов (11, 37). Риск развития четырех основных гистологических типов эпителиального рака яичников (серозного, эндометриоидного, муцинозного, светлоклеточного) схожим образом снижается на фоне применения КОК, но это не относится к герминогенным злокачественным новообразованиям (12). В ходе многочисленных более крупных исследований и мета-анализов были получены идентичные результаты (38–41).

В ходе реанализа всемирных данных по применению КОК и риску развития рака яичников, включавшего 45 эпидемиологических исследований, в том числе около 23 000 случаев рака яичников и 87 000 контрольных пациенток, было продемонстрировано, что наличие в анамнезе факта применения КОК снижает риск рака яичников на 27%. Чем более длительный прием КОК, тем сильнее снижается риск ($p = 0,001$): приблизительно на 20% каждые 5 лет. При этом снижение риска продолжалось в течение более чем 30 лет после приема КОК (42). На основании приведенных данных было подсчитано, что КОК уже предотвратили около 200 000 случаев рака яичников и 100 000 случаев смерти от этого заболевания. За последующие несколько десятилетий количество предотвращенных случаев рака возрастет до, как минимум, 30 000 случаев в год (42).

Недавно собранные данные позволяют предположить, что КОК также обеспечивают первичную профилактику у женщин с повы-

шенным риском наследственного рака яичников. Скорректированное отношение шансов (ОШ) для рака яичников у женщин, когда-либо принимавших КОК, по сравнению с никогда не принимавшими, составляет 0,5; 95% ДИ 0,3–0,8. Максимальная защита наблюдалась при приеме КОК в течение 6 и более лет (ОШ 0,3; 95% ДИ 0,1–0,7) (43). В ходе недавнего исследования типа «случай-контроль», в котором сравнивали случаи мутаций генов BRCA1 и BRCA2 с контрольной группой, было продемонстрировано, что КОК предотвращали развитие рака яичников в группе высокого риска (44). Применение КОК значительно снижало риск развития рака яичников у носителей мутаций генов BRCA1 (ОШ 0,56; 95% ДИ 0,45–0,71) и BRCA 2 (ОШ 0,39; 95% ДИ 0,23–0,66).

Женщины с эндометриозом относятся к группе высокого риска по развитию рака яичников. Установлено, что применение КОК в течение более 10 лет ассоциировалось со значительным снижением данного риска среди женщин, больных эндометриозом (ОШ 0,21; 95% ДИ 0,08–0,58) (45).

Таким образом, длительное применение КОК у женщин с эндометриозом способно обеспечить значительную защиту от рака яичников в данной популяции высокого риска благодаря длительному угнетению овуляции (45).

РАК ЭНДОМЕТРИЯ

У женщин, принимающих КОК, наблюдается снижение риска рака эндометрия на 50% по сравнению с никогда не использовавшими КОК женщинами, при их приеме, как минимум, в течение одного года. Этот защитный эффект увеличивается по мере возрастания длительности применения КОК и сохраняется в течение более 20 лет после их отмены (6, 12, 31, 46). Приведенные данные справедливы для трех основных гистологических подтипов рака эндометрия: аденокарциномы, аденсквамозной карциномы и аденоакантомы.

Снижение риска рака эндометрия составило 80% при приеме высокодозовых чисто гестагенных контрацептивов, сохраняясь в течение более 10 лет после их отмены (47); 70% для 15–19 лет и 20% для 20 и более лет после отмены КОК (39). Схожие наблюдения были сделаны и в ходе исследования, проведенного в Швеции: ОР составил 0,2 в течение более 10 лет после отмены КОК (48).

Последующее применение заместительной гормональной терапии не изменяло долгосрочного защитного влияния от предшествующего приема КОК. Похожие результаты были получены также и в Китае (48). Что характерно, на фоне применения более низкодозированных КОК результаты были схожими (31).



Недавние исследования указывают на то, что КОК способны уменьшать симптомы бронхиальной астмы



Королевский колледж акушерства и гинекологии (Британия) рекомендует комбинированные эстроген/прогестагенные препараты в качестве терапии первого выбора для лечения симптомов эндометриоза

РАК ПРЯМОЙ КИШКИ

Имеющиеся доказательства свидетельствуют о том, что прием КОК защищает женщину от развития рака прямой и ободочной кишки (12). В результате анализа восьми исследований типа «случай-контроль» объединенный ОР рака прямой/ободочной кишки составил 81%; 95% ДИ 0,69–0,94. В объединенном анализе когортных исследований ОР был равен 0,84; 95% ДИ 0,73–0,90; совокупный ОР для всех исследований составил 0,82; 95% ДИ 0,74–0,92.

Снижение было наиболее выраженным для недавних пользователей КОК и не имело длительного эффекта (49). Подобные результаты были получены и другими исследователями (12, 38, 50–52). В ходе исследования, проведенного Королевским колледжем врачей общей практики (Royal College of General Practitioners, Британия), для женщин, когда-либо применявших ГК, ОР рака толстой или прямой кишки составил 0,72 ; 95% ДИ 0,58–0,90 (38).

В ходе недавнего крупного когортного исследования было обнаружено умеренное снижение риска рака ободочной/прямой кишки (ОР 0,83; 95% ДИ 0,73–0,94), но никаких тенденций изменения ОР по мере возрастания продолжительности приема КОК обнаружено не было.

Для иллюстрации пользы онкологического неконтрацептивного применения КОК недавно было указано, что применение данных ГК монахинями защитит их от онкологических рисков, ассоциированных с отсутствием деторождения (53).

**С полной версией статьи
можно ознакомиться по ссылке:**

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3693657>

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Fraser IS
Non-contraceptive health benefits of intrauterine hormonal systems. *Contraception*. 2010;82(5):396–403. doi: 10.1016/j.contraception.2010.05.005.
- Asbell B
The pill: a biography of the drug that changed the world. Random House New York; 1995.
- Kaunitz AM
Oral contraceptive health benefits: perception versus reality. *Contraception*. 1999;59(1 Suppl):295–335. doi: 10.1016/S0010-7824(98)00135-8.
- Jensen JT
The benefits of reduced menstrual bleeding associated with the use of contraceptive methods. *Gynecol Forum*. 2010;15:10–4.
- Fraser IS, Porte RJ, Kouides PA, Lukes AS
A benefit-risk review of systemic haemostatic agents: part 1: in major surgery. *Drug Saf*. 2008;31(3):217–30. doi: 10.2165/00002018-200831030-00003.
- Maia HJ, Casoy J
Non-contraceptive health benefits of oral contraceptives. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2008;13(1):17–24.
- Schindler AE
Non-contraceptive use of hormonal contraceptives for women with various medical problems. *J Pediatr Obstet Gynecol*. 2008;34:183–200.
- Schindler AE
Antiandrogenic progestins for treatment of signs of androgenisation and hormonal contraception. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2004;112:136–41. doi: 10.1016/j.ejogrb.2003.09.030.
- Falsetti L, Gambera A, Tisi G
Efficacy of the combination ethinyl oestradiol and cyproterone acetate on endocrine, clinical and ultrasonographic profile in polycystic ovarian syndrome. *Hum Reprod*. 2001;16(1):36–42. doi: 10.1093/humrep/16.1.36.
- Venturoli S, Paradisi R, Saviotti E, Porcu E, Fabbsi R, Orsini LF
Ultrasounds study of ovarian and uterine morphology in women with PCOS before, during and after treatment with CPA and EE. *Arch Gynecol*. 1987;237:1–10. doi: 10.1007/BF02133945.
- Schindler AE, Mangold K, Friedrich E, Keller E, Göser R
Therapy of androgenetic symptomatology with cyproterone acetate and ethinyl estradiol. *Arch Gyn Obst*. 1978;225(2):103–7.
- Huber JC, Bentz EK, Ott J
Tempfer CB. Non-contraceptive benefits of oral contraceptives. *Expert Opin Pharmacother*. 2008;9(13):2317–25. doi: 10.1517/14656566.9.13.2317.
- Sillem M
Yasminelle((R)): a new low-dose combined oral contraceptive containing drospirenone. *Womens Health (Lond Engl)*. 2006;2(4):551–9. doi: 10.2217/17455057.2.4.551.
- Westhoff C, Clark CJ
Benign ovarian cysts in England and Wales and in the United States. *Br J Obstet Gynaecol*. 1992;99(4):329–32. doi: 10.1111/j.1471-0528.1992.tb13733.x.
- Schindler AE
Pathophysiology, diagnosis and treatment of endometriosis. *Minerva Ginecol*. 2004;56(5):419–35.
- Adamson D
Endometriosis: traditional perspectives, current evidence and future possibilities. *Int J Fertil Womens Med*. 2001;46(3):151–68.
- Haider Z, D'Souza R
Non-contraceptive benefits and risks of contraception. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2009;23(2):249–62. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2008.12.003.

18. Seracchioli R, Mabrouk M, Manuzzi L, Vicenzi C, Frasca C, Elmakky A et al. Post-operative use of oral contraceptive pills for prevention of anatomical relapse or symptom-recurrence after conservative surgery for endometriosis. *Hum Reprod.* 2009;24(11):2729–35. doi: 10.1093/humrep/dep259.
19. Vercellini P, Pietropaolo G, De Giorgi O, Pasin R, Chiodini A, Crosignani PG. Treatment of symptomatic rectovaginal endometriosis with an estrogen-progestogen combination versus low-dose norethindrone acetate. *Fertil Steril.* 2005;84(5):1375–87. doi: 10.1016/j.fertnstert.2005.03.083.
20. Vercellini P, Somigliana E, Viganò P, Abbiati A, Barbara G, Crosignani PG. Endometriosis: current therapies and new pharmacological developments. *Drugs.* 2009;69(6):649–75. doi: 10.2165/00003495-200969060-00002.
21. Maia H, Jr., Casoy J, Correia T, Freitas L, Pimentel K, Athayde C. Effect of the menstrual cycle and oral contraceptives on aromatase and cyclooxygenase-2 expression in adenomyosis. *Gynecol Endocrinol.* 2006;22(10):547–51. doi: 10.1080/09513590601005375.
22. Ross RK, Pike MC, Vessey MP, Bull D, Yeates D, Casagrande JT. Risk factors for uterine fibroids: reduced risk associated with oral contraceptives. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1986;293(6543):359–62. doi: 10.1136/bmj.293.6543.359.
23. Chiapparino F, Parazzini F, La Vecchia C, Marsico S, Surace M, Ricci E. Use of oral contraceptives and uterine fibroids: results from a case-control study. *Br J Obstet Gynaecol.* 1999;106(8):857–60. doi: 10.1111/j.1471-0528.1999.tb08409.x.
24. Burkman RT. Oral contraceptives: current status. *Clin Obstet Gynecol.* 2001;44(1):62–72. doi: 10.1097/00003081-200103000-00010.
25. Spector TD, Hochberg MC. The protective effect of the oral contraceptive pill on rheumatoid arthritis: an overview of the analytic epidemiological studies using meta-analysis. *J Clin Epidemiol.* 1990;43(11):1221–30. doi: 10.1016/0895-4356(90)90023-1.
26. Jorgensen C, Picot MC, Bologna C, Sany J. Oral contraception, parity, breast feeding, and severity of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 1996;55(2):94–8. doi: 10.1136/ard.55.2.94.
27. Drossaers-Bakker KW, Zwinderman AH, van Zeben D, Breedveld FC, Hazes JM. Pregnancy and oral contraceptive use do not significantly influence outcome in long term rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2002;61(5):405–8. doi: 10.1136/ard.61.5.405.
28. Holmqvist ST, Hammar M, Lindblom AM, Brynhirdsen J. Age at onset of Multiple sclerosis is correlated to use of combined oral hormonal contraceptives and child birth before diagnosis. *Fert Steril.* 2010;94:2835–7. doi: 10.1016/j.fertnstert.2010.06.045.
29. Kuhl H, Birkhauser M, Mueck A, Neulen J, Thaler C, Kiesel L et al. [Long-cycle treatment in oral contraception]. *Ther Umsch.* 2009;66(2):101–8. doi: 10.1024/0040-5930.66.2.101.
30. Sulak P, Willis S, Kuehl T, Coffee A, Clark J. Headaches and oral contraceptives: impact of eliminating the standard 7-day placebo interval. *Headache.* 2007;47(1):27–37. doi: 10.1111/j.1526-4610.2007.00650.x.
31. Williams JK. Noncontraceptive benefits of oral contraceptive use: an evidence-based approach. *Int J Fertil Womens Med.* 2000;45(3):241–7.
32. La FM, Ledger WL, Davidson JW, Howard DM, Jones GL. The effects of a third generation combined oral contraceptive pill on the classical singing voice. *J Voice.* 2007;21(6):754–61. doi: 10.1016/j.jvoice.2006.05.009.
33. Mandhane PJ, Hanna SE, Inman MD, Duncan JM, Greene JM, Wang HY et al. Changes in exhaled nitric oxide related to estrogen and progesterone during the menstrual cycle. *Chest.* 2009;136(5):1301–7. doi: 10.1378/chest.09-0604.
34. Royal College of General Practitioners' Oral Contraception Study. Effect on hypertension and benign breast disease of progestogen component in combined oral contraceptives. *Lancet.* 1977;1:624.
35. Brinton LA, Vessey MP, Flavel R, Yeates D. Risk factors for benign breast disease. *Am J Epidemiol.* 1981;113(3):203–14.
36. Siskind V, Green A, Bain C, Purdie D. Beyond ovulation: oral contraceptives and epithelial ovarian cancer. *Epidemiology.* 2000;11(2):106–10. doi: 10.1097/00001648-200003000-00005.
37. The reduction in risk of ovarian cancer associated with oral-contraceptive use. The Cancer and Steroid Hormone Study of the Centers for Disease Control and the National Institute of Child Health and Human Development. *N Engl J Med.* 1987;316(11):650–5. doi: 10.1056/NEJM198703123161102.
38. Hannaford PC, Selvaraj S, Elliott AM, Angus V, Iversen L, Lee AJ. Cancer risk among users of oral contraceptives: cohort data from the Royal College of General Practitioner's oral contraception study. *BMJ.* 2007;335(7621):651. doi: 10.1136/bmj.39289.649410.55.
39. World Health Organization, IARC. IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risk to humans. Hormonal contraception and postmenopausal hormonal therapy. Lyon: 1999.
40. Tworoger SS, Fairfield KM, Colditz GA, Rosner BA, Hankinson SE. Association of oral contraceptive use, other contraceptive methods, and infertility with ovarian cancer risk. *Am J Epidemiol.* 2007;166(8):894–901. doi: 10.1093/aje/kwm157.
41. Vessey M, Painter R. Oral contraceptive use and cancer. Findings in a large cohort study, 1968–2004. *Br J Cancer.* 2006;95(3):385–9. doi: 10.1038/sj.bjc.6603260.
42. Beral V, Doll R, Hermon C, Peto R, Reeves G. Collaborative Group on Epidemiological Studies of Ovarian Cancer. Ovarian cancer and oral contraceptives: collaborative reanalysis of data from 45 epidemiological studies including 23,257 women with ovarian cancer and 87,303 controls. *Lancet.* 2008;371(9609):303–14. doi: 10.1016/S0140-6736(08)60167-1.
43. Schlesselman JJ. Net effect of oral contraceptive use on the risk of cancer in women in the United States. *Obstet Gynecol.* 1995;85(5 Pt 1):793–801. doi: 10.1016/0029-7844(95)00022-J.
44. McLaughlin JR, Risch HA, Lubinski J, Moller P, Ghadirian P, Lynch H et al. Reproductive risk factors for ovarian cancer in carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations: a case-control study. *Lancet Oncol.* 2007;8(1):26–34. doi: 10.1016/S1470-2045(06)70983-4.
45. Modugno F, Ness RB, Allen GO, Schildkraut JM, Davis FG, Goodman MT. Oral contraceptive use, reproductive history, and risk of epithelial ovarian cancer in women with and without endometriosis. *Am J Obstet Gynecol.* 2004;191(3):733–40. doi: 10.1016/j.ajog.2004.03.035.
46. Noncontraceptive health benefits of combined oral contraception. *Hum Reprod Update.* 2005;11(5):513–25. doi: 10.1093/humupd/dmi019.
47. Weiderpass E, Adami HO, Baron JA, Magnusson C, Lindgren A, Persson I. Use of oral contraceptives and endometrial cancer risk (Sweden). *Cancer Causes Control.* 1999;10(4):277–84. doi: 10.1023/A:1008945721786.

48. Xu WH, Xiang YB, Ruan ZX, Zheng W, Cheng JR, Dai Q et al.

Menstrual and reproductive factors and endometrial cancer risk: Results from a population-based case-control study in urban Shanghai. *Int J Cancer*. 2004;108(4):613–9. doi: 10.1002/ijc.11598.

49. Fernandez E, La Vecchia C, Balducci A, Chatenoud L, Franceschi S, Negri E

Oral contraceptives and colorectal cancer risk: a meta-analysis. *Br J Cancer*. 2001;84(5):722–7. doi: 10.1054/bjoc.2000.1622.

50. Furner SE, Davis FG, Nelson RL, Haenszel W

A case-control study of large bowel cancer and hormone exposure in women. *Cancer Res*. 1989;49(17):4936–40.

51. Schindler AE.

Long-term use of progestogens: colon adenoma and colon carcinoma. *Gynecol Endocrinol*. 2007;23:42–4. doi: 10.1080/09513590701584899.

52. Weiss NS, Daling JR, Chow WH

Incidence of cancer of the large bowel in women in relation to reproductive and hormonal factors. *J Natl Cancer Inst*. 1981;67(1):57–60.

53. Britt K, Short R

The plight of nuns: hazards of nulliparity. *Lancet*. 2012;379(9834):2322–3. doi: 10.1016/S0140-6736(11)61746-7.

НЕКОНТРАЦЕПТИВНА КОРИСТЬ ПЕРОРАЛЬНИХ ГОРМОНАЛЬНИХ КОНТРАЦЕПТИВІВ

Adolf E. Schindler, професор Інститут медичних досліджень та підвищення кваліфікації, Університет Дуйсбург-Ессен, Німеччина

Стає очевидним, що пероральні гормональні контрацептиви, крім того, що добре себе зарекомендували як контрацептиви, стали важливими ліками у випадку багатьох функціональних та органічних порушень. Досі їх клінічна ефективність була показана для лікування і профілактики менструальних кровотеч та больових симптомів, пов'язаних з менструацією. Також вони ефективні у випадку передменструального синдрому і передменструальних дисфоричних розладів.

Було показано, що комбіновані оральні контрацептиви (КОК), які містять антиандрогенні прогестагени, є ефективними препаратами у лікуванні симптомів андрогенізації (себорея, акне, гірсутизм, алопеція).

Завдяки пригніченню гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникової осі КОК довели свою ефективність у ліквідації стійких фолікулярних кіст. Больові симптоми, пов'язані з ендометріозом/аденоміозом, добре лікуються препаратами, схожими на гонадотропін-рилізінг гормони, але менш дорогими, з меншою кількістю побічних ефектів та можливістю використання упродовж більш тривалого часу, тобто КОК. Це також стосується і міоми матки. КОК ефективні при запаленні тазових органів, ревматоїдному артриті, менструальній мігрені, розсіяному склерозі. Вони зберігають щільність кісткової тканини і зменшують симптоми бронхіальної астми. За допомогою КОК можна контролювати гіперплазію ендометрія і доброякісні захворювання молочних залоз. Гормональні контрацептиви значно знижують ризик розвитку раку ендометрія, яєчників і товстої кишки.

Як висновок слід зазначити, що оральні комбіновані гормональні контрацептиви (комбіновані естроген/прогестагенні препарати), крім того, що є надійним способом контрацепції, являють собою економічно ефективні ліки для багатьох розладів у жінок. Таким чином, ці препарати мають важливе значення для жіночого здоров'я і повинні використовуватися в клінічній практиці.

Ключові слова: пероральні гормональні контрацептиви, лікування, профілактика.

NON-CONTRACEPTIVE BENEFITS OF ORAL HORMONAL CONTRACEPTIVES

Adolf E. Schindler, professor, Institute for Medical Research and Education, Essen, Germany

It is becoming evident that oral hormonal contraceptives—besides being well established contraceptives—seem to become important medications for many functional or organic disturbances. So far, clinical effectiveness has been shown for treatment as well as prevention of menstrual bleeding disorders and menstrual-related pain symptoms. Also this is true for premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder.

Particular oral contraceptives (OCs) containing anti-androgenic progestogens were shown to be effective medications for treatment of androgenisation symptoms (seborrhea, acne, hirsutism, alopecia).

Through perfect suppression of the hypothalamic-pituitary-ovarian axis OCs have proven to be effective in elimination of persistent follicular cysts. Endometriosis/adenomyosis related pain symptoms are well handled similar to other drugs like Gonadotropine Releasing Hormone agonists but are less expensive, with less side effects, and possibility to be used for longer periods of time. This is also true for myoma. Pelvic inflammatory disease, rheumatoid arthritis, menstrual migraine, and onset of multiple sclerosis are prevented or delayed. Bone density is preserved and asthma symptoms improved. Endometrial hyperplasia and benign breast disease can be controlled. There is definitely a significant impact on risk reduction regarding endometrial, ovarian, and colon cancers.

In conclusion, it needs to be recognized that oral combined hormonal contraceptives (estrogen/progestogen combination) are – besides being reliable forms of contraception – are cost-effective medications for many medical disorders in women. Therefore, these contraceptives drugs are important for female health and should be used in clinical practice.

Keywords: oral hormonal contraceptives, therapeutics, prevention.