

# ТВОРЧЕСТВО И ИНДИВИДУАЛЬНОСТЬ В ВОПРОСАХ ГОРМОНАЛЬНОЙ КОНТРАЦЕПЦИИ

## ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ



### М.Ю. СЕРГИЕНКО

к. мед. н., ассистент кафедры акушерства и гинекологии Запорожского государственного медицинского университета  
ORCID: 0000-0001-6795-769X

### В.Г. СЮСЮКА

к. мед. н., доцент кафедры акушерства и гинекологии Запорожского ГМУ  
ORCID: 0000-0002-3183-4556

### Н.Г. КОЛОКОТ

ассистент кафедры акушерства и гинекологии Запорожского ГМУ  
ORCID: 0000-0001-7825-1801

#### Контакты:

Сергиенко Марина Юрьевна  
Запорожский государственный медицинский университет, кафедра акушерства и гинекологии  
69035, Запорожье,  
пр. Маяковского, 26  
тел.: +38 (050) 155 04 64  
e-mail: smugynec@gmail.com

### ВВЕДЕНИЕ

Вопросы контрацепции являются неотъемлемой частью рутинной гинекологической практики. Однако в ежедневной суете, потоке пациенток и документации ощущение важности этой работы порой теряется.

По статистике, во всем мире незапланированными оказываются 40% зачатий [2]. Эта проблема в наши дни принимает глобальный характер: в среднем только 59% беременностей запланированы заранее. Исход остальных – рождение нежеланного ребенка, выкидыши, но чаще всего такая беременность заканчивается искусственным абортom. По данным ВОЗ, их число составляет 46 млн ежегодно [6]. Своевременная контрацепция способна предупреждать 82% незапланированных беременностей, а это, по подсчетам специалистов, около 22 млн нежеланных рождений в год.

### КОНТРАЦЕПЦИЯ И ЗДОРОВЬЕ

Изначально контрацептивные препараты развивались как средство предохранения от беременности, но в настоящее время акценты сместились – сегодня без рациональной контрацепции немыслимо безопасное материнство. И большая заслуга в этом принадлежит комбинированным оральным контрацептивам (КОК).

Препараты из группы КОК уменьшают показатель смертности женщин от любых причин на 12%. Эта цифра получена в ходе беспрецедентного по продолжительности и охвату исследования, в котором сведения о 46 112 принимавших КОК пациентках, собранные на протяжении 39 лет, сравнивались с данными женщин, которые никогда ими не пользовались [4].

На сегодняшний день в среднем 40–50% европейских женщин репродуктивного возраста отдают предпочтение гормональной контрацепции. В России эти цифры намного скромнее: от 4 до 15% [6]. В Украине, по данным разных источников, гормональную контрацепцию используют от 2 до 16% женщин [30–32].

Принимая во внимание распространенную среди населения гормонофобию, врачу приходится искать дополнительные положительные аргументы в пользу приема КОК, и в этом случае речь часто идет о профилактических и/или лечебных эффектах препаратов.

Известно, что рекомендациям гинеколога следуют только 68–80% пациенток, и то при условии, что врач пользуется у них авторитетом. Поэтому полезной будет любая информация, дополнительно мотивирующая женщин к длительному использованию гормональной контрацепции (ГК) [5].

Учитывая психологические особенности пациенток и их личные опасения, врачу желательно предусмотреть, обсудить и по возможности предупредить развитие побочных эффектов ГК, которые очень подробно изложены в инструкции к каждому препарату. Ведь именно по причине неудовлетворенности методом 9–34% женщин отказываются от приема гормонального контрацептива [3].

Знания о фармакологическом «портрете» КОК и статистике развития негативных реакций способны повысить приверженность к ГК, создать у женщины твердую мотивацию, основанную на глубоком осознании реальной пользы этого метода.

К сожалению, далеко не все практикующие врачи уверенно ориентируются в эндокринной гинекологии, а неуверенность порождает страх ошибок и подспудное нежелание выписывать любые гормональные средства. В результате лишь 14% женщин репродуктивного возраста пользуются лечебным и профилактическим потенциалом КОК, еще 20% применяют внутриматочную контрацепцию (ВМК), а остальные составляют группу риска по абортam [1].

Безусловные требования, которым должны соответствовать КОК – это доступность (в том числе экономическая), приемлемость и переносимость. Панъевропейское исследование 2010 года «Гормональная контрацепция в европейских странах» оценивало эти параметры как на макроуровне (социально-экономические системы), так и на микроуровне (индивидуальное мнение потребителей) [6]. В результате выяснилось, что на сегодня главная «болевая точка» контрацепции – дефицит грамотного консультирования пациенток, за которым следует отсутствие своевременного скрининга перед назначением ГК, включающего диагностику дисплазий шейки матки, инфекций, передающихся половым путем, синдрома поликистозных яичников и нарушений менструального цикла (МЦ).

## ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ПРЕПАРАТОВ ГК

Если в качестве эстрогенного компонента всех монофазных КОК используется этинилэстрадиол (ЭЭ), то химическая структура гестагенного компонента различна. Именно от природы гестагена в первую очередь зависят как величина ингибирования овуляции и увеличение вязкости слизи шейки матки (собственно контрацепция), так и дополнительные эффекты – контроль МЦ, изменение обмена липидов, углеводов, белков, андрогенов и др., определяющие индивидуальные характеристики препарата и дающие возможность оптимального выбора [7].

Таким образом, «сферы влияния» КОК на патологические состояния репродуктивной системы, эндокринный статус женщины были разделены между препаратами преимущественно в зависимости от свойств гестагенного компонента. Это во многом облегчило задачу врачам при подборе оптимальной контрацепции или лечения гинекологических заболеваний.

Однако в практике каждого специалиста бывают ситуации, когда статус женщины не укладывается в стереотип, «созданный» для того или иного КОК. Чтобы точно «попасть в цель», учесть все преимущества и недостатки, важно вспомнить, проанализировать и максимально использовать полную палитру фармакологических эффектов и метаболических свойств препарата.

Рассмотрим это положение на примере комбинации 30 мкг ЭЭ и 2 мг диеногеста. Уникальность последнего состоит в том, что в одной молекуле удалось объединить положительные свойства 19-норпрогестининов и производных прогестерона. Подобно 19-норстероидам, диеногест обладает высокой биодоступностью при пероральном приеме, коротким периодом полужизни в сыворотке, отсутствием влияния на цитохром P450 в микросомах печени, выраженной способностью вызывать трансформацию эндометрия, надежным ингибированием овуляции и хорошим контролем цикла. У производных прогестерона он заимствовал умеренное антигонадотропное действие и антиандрогенную активность [8–11].

Диеногест незначительно подавляет секрецию фолликулостимулирующего (ФСГ) и лютеинизирующего (ЛГ) гормонов. У женщин с регулярным МЦ необходимый антиовуляторный эффект достигается при использовании только 1 мг диеногеста в день, в основном благодаря его периферическому воздействию – подавлению предовуляторного овариально-

го пика 17 $\beta$ -эстрадиола. Это препятствует положительному по механизму обратной связи воздействию на гипофиз, в результате чего овуляторные пики ФСГ и ЛГ не возникают или оказываются отсроченными [12–14].

Кроме того, диеногест обладает высокой селективностью к рецепторам прогестерона, у него также отсутствуют эстрогенные, антиэстрогенные и андрогенные свойства. Он не взаимодействует с глобулином, связывающим половые стероиды (ГСПС), и практически не имеет влияния на различные параметры метаболизма.

Все вышеперечисленное дает возможность рекомендовать КОК, содержащий 2 мг диеногеста и 30 мкг ЭЭ, для контрацепции условно здоровым женщинам в течение всего репродуктивного периода без опасения вызвать гормональные или метаболические нарушения. Дополнительными бонусами выступают высокая контрацептивная надежность, хорошая переносимость и контроль МЦ.

### К ВОПРОСУ О ПОБОЧНЫХ ЭФФЕКТАХ

Большинство женщин, начинающих принимать КОК, беспокоит вероятность увеличения массы тела. Аргументом в пользу несостоятельности таких опасений является высокая селективность и метаболическая нейтральность диеногеста. Еще одним препятствием к приему ГК может быть возможность снижения либидо. С одной стороны, высокая надежность, отсутствие непосредственной связи приема препаратов с моментом полового акта положительно влияют на сексуальную жизнь женщины. С другой – существует вероятность снижения полового влечения, что позволяет невесело шутить: не в этом ли и состоит главный контрацептивный эффект?

По данным украинского исследователя А. Резникова, уникальной особенностью КОК, содержащего диеногест, является способность уменьшать образование липопротеинов низкой плотности (атерогенная фракция), отсутствие влияния на половое влечение и показатели гемостаза, что обуславливает отличную переносимость и обеспечивает высокую приверженность использованию такого КОК [15].

Не следует преувеличивать побочные эффекты КОК, поскольку они присущи всем фармакологическим препаратам. Проявляемые в виде головной боли, нервозности, ухудшения настроения и сна, напряженности молочных желез, задержки воды в организме, изменений характера менструаций, они далеко не всегда связаны с приемом КОК. Незначительное увеличение риска развития рака молоч-



На сегодняшний день в среднем 40–50% европейских женщин репродуктивного возраста отдают предпочтение гормональной контрацепции. В России эти цифры намного скромнее: от 4 до 15%. В Украине, по данным разных источников, гормональную контрацепцию используют от 2 до 16% женщин

КОК, содержащий 2 мг диеногеста и 30 мкг ЭЭ, можно рекомендовать для контрацепции условно здоровым женщинам в течение всего репродуктивного периода без опасения вызвать гормональные или метаболические нарушения. Дополнительными бонусами выступают высокая контрацептивная надежность, хорошая переносимость и контроль МЦ

ной железы при применении КОК вполне сопоставимо с риском у женщин, которые не кормили грудью, не имеют детей или имеют одного ребенка. Частота аменореи после прекращения приема КОК (0,7%) не выше, чем у женщин, не использовавших такие препараты [15]. В свою очередь, риск тромбоза значительно выше у женщин, которые курят и/или имеют повышенную свертываемость крови. Тромбоз сосудов встречается в 2–3 случаях на 10 тыс. женщин, принимавших КОК, а гепатоцеллюлярная аденома – в 3 случаях на 10 млн. женщин [15]. Плацебо-контролируемые исследования, проводившиеся в Мексике с 1969 г., показали, что «побочные эффекты» в группе женщин, принимавших плацебо, отсутствовали только у трети из них, что указывает на важнейшую роль субъективного психологического фактора [15].

К одному из нежелательных последствий длительного приема КОК относится синдром гиперторможения гонадотропной функции гипофиза. Клиническая картина этого синдрома проявляется аменореей (0,7–0,8%), галактореей-аменореей (22,3%) или ановуляцией в течение 3–6 месяцев после отмены препарата. У большинства женщин менструация восстанавливается самостоятельно без лечения, однако около 30% нуждаются в комплексной терапии [16].

Как известно, блокирование овуляции с помощью КОК происходит преимущественно посредством торможения центральных механизмов, т. е. секреции люберина гипоталамусом с последующим снижением уровня гонадотропных гормонов гипофиза в основном за счет ЛГ. Это объясняет развитие синдрома у молодых женщин с неокрепшими связями между звеньями гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы или у пациенток с изначально недостаточной секрецией гонадотропинов или ЛГ. Использование КОК с диеногестом, обладающим незначительной антигонадотропной активностью, может профилактировать развитие аменореи у этой категории женщин, применяющих ГК.

## НЕКОНТРАЦЕПТИВНЫЕ ПРЕИМУЩЕСТВА ГК

Несмотря на высокую эффективность в предохранении от беременности, доказанную безопасность и профилактическое воздействие, основным аргументом в пользу использования КОК для наших соотечественниц и значительной доли врачей является их лечебное действие. Кроме существенной терапевтической эффективности при лечении различных заболеваний, данная группа препаратов обладает крайне благоприятным соотношением затрат/польза и высоким уровнем переносимости по сравнению с другими лекарственными средствами [17].

## Эндометриоз

Унифицированным клиническим протоколом МОЗ Украины «Тактика ведения пациенток с генитальным эндометриозом» гестагены и комбинированные эстроген/прогестагенные препараты рекомендуются в качестве терапии первого выбора для лечения симптомов эндометриоза [24]. Королевский колледж акушерства и гинекологии Великобритании (Royal College of Obstetricians and Gynaecologists,

RCOG) рассматривает КОК в качестве безопасной и экономически обоснованной альтернативы хирургическому вмешательству [18]. Терапия КОК уменьшает не только болевой синдром, но и размер эндометриодных гетеротопий; этот эффект максимально реализуется на фоне непрерывного применения препаратов в течение длительных периодов времени [19–21]. 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, на фоне применения комбинированных ГК успешно корректируется аденомиоз-ассоциированная симптоматика (дисменорея, тяжелое кровотечение, а также увеличение и болезненность матки) [22].

Преимуществом КОК перед «чистыми» гестагенами является возможность их применения в циклическом пролонгированном режиме. Это позволяет совместить обеспечение необходимого терапевтического эффекта со строгим контролем МЦ, что особенно важно для молодых женщин, желающих иметь регулярную менструацию.

На фармацевтическом рынке Украины представлен только один гормональный препарат (2 мг диеногеста), показанием для назначения которого является эндометриоз. Однако возможность его широкого применения существенно ограничена высокой стоимостью. Проблему можно решить, используя КОК, содержащий диеногест в качестве гестагенного компонента (30 мкг ЭЭ и 2 мг диеногеста). В инструкции к подобным препаратам отсутствует показание «лечение эндометриоза», поэтому такое назначение будет «off label», что означает использование зарегистрированного лекарственного средства за пределами области применения, утвержденной регистрирующим органом. Тем не менее в медицинской практике, в дополнение к инструкциям к лекарственным средствам, стандартом лечения того или иного состояния является клиническое руководство [28]. В настоящее время в мире, в том числе и в Украине, КОК включены в многочисленные протоколы лечения эндометриоза. Влияния эстрогенного компонента в таких случаях опасаться не стоит, поскольку уровень эстрогенов при воздействии КОК на функцию яичников снижается почти в 2 раза [29]. Диеногест же обладает выраженным антипролиферативным воздействием на эндометрий, а также противовоспалительным, антиангиогенным и иммуномоделирующим эффектом [24].

Для назначения гормональной терапии в лапароскопическом и/или гистологическом подтверждении диагноза нет необходимости. Ее следует проводить во всех случаях тяжелой дисменореи, не поддающейся коррекции нестероидными противовоспалительными средствами, при наличии болевого синдрома во время осмотра органов малого таза и выявлении узлов при пальпации маточно-крестцовых связок и ректовагинальной перегородки или эхографических признаков генитального эндометриоза. Важно обсуждать с пациентками необходимость длительного приема препаратов, который может продолжаться до менопаузы и/или прерываться в случае планирования беременности [24].



Женщины с эндометриозом относятся к группе высокого риска в отношении развития рака яичников. Установлено, что применение КОК в течение свыше 10 лет ассоциировалось со значительным снижением данного риска среди этой категории женщин (отношение шансов 0,21; 95% ДИ 0,08–0,58) [23].

По мнению главного акушера-гинеколога Минздрава Украины В.В. Каминского и соавторов, КОК с диеногестом являются препаратами первой линии купирования хронической тазовой боли у женщин с эндометриозом. При отсутствии противопоказаний к их использованию препарат жастинда может составить здоровую и реальную конкуренцию в вопросе выбора лекарственного средства [25].

### **Аномальные маточные кровотечения**

Еще одну возможность для использования выраженного антипролиферативного действия диеногеста на эндометрий предоставляют хронические аномальные маточные кровотечения. Чаще всего это чрезмерные менструальные выделения нормальной длительности, которые не вызывают у женщины беспокойства, не влияют на ее самочувствие и не являются поводом для визита к врачу, поскольку она характеризует их выражениями «так было всегда», «у мамы было так же». Именно поэтому таких пациенток трудно мотивировать к углубленному скринингу, а традиционное обследование (анализ крови, гинекологический осмотр, УЗИ органов малого таза) часто не выявляет сопутствующей патологии, структурных изменений или злокачественных новообразований. Следовательно, по мнению пациентки, в лечении нет необходимости.

Вместе с тем женщину может волновать вопрос эффективной контрацепции, и возможность уменьшить объем кровопотери, профилактировать гиперпластические изменения эндометрия будет дополнительной мотивацией к приему КОК, в которых в качестве гестагенного компонента выступает диеногест [26]. Преимуществом комбинации 30 мкг ЭЭ и 2 мг диеногеста перед эстрадиола валератом и диеногестом в режиме динамического дозирования является пролонгированный прием КОК по циклической или непрерывной схеме.

### **Другие области применения**

Сфера применения КОК давно перешагнула границы одной специальности. Ярким примером является терапия андрогенозависимых дерматопатий.

Все современные КОК в той или иной степени уменьшают продукцию андрогенов за счет блокады выброса ЛГ, снижения активности фермента 5- $\alpha$ -редуктазы, обеспечивающего конверсию тестостерона в дегидротестостерон, а также антиандрогенного эффекта ЭЭ, который увеличивает синтез ГСПС в печени, что ведет к усилению связывания тестостерона и, как следствие, к уменьшению уровня его свободной фракции. В системной терапии андрогенозависимых дерматопатий используют КОК, в состав которых входят гестагены, оказывающие прямое антиандрогенное действие (конкурентная блокада рецепторов): ципротерона ацетат, хлормадион, диеногест и дрoспиренон.

Российский гинеколог М.Б. Хамошина пишет о рождении нового направления медицины – так называемой «бьюти-контрацепции», предполагающей обеспечение современных женщин адекватной контрацептивной помощью не только для профилактики аборта как такового со всеми его последствиями и рисками, но и с целью повышения общего уровня репродуктивного здоровья. В том числе речь идет об улучшении внешности за счет положительного влияния КОК на кожу и ее придатки (волосы, ногти), опорно-двигательный аппарат (осанка, контуры фигуры), центральную нервную систему (эмоции, настроение) [27].

Решение о выборе той или иной рецептуры в каждом случае принимается индивидуально с учетом тяжести клинических проявлений, сопутствующей соматической и гинекологической патологии, предыдущего опыта и ожиданий пациенток. Комбинация 30 мкг ЭЭ и 2 мг диеногеста может оказаться предпочтительной в терапии акне средней степени у пациенток с дисменореей, хроническими аномальными маточными кровотечениями, лабораторным (определяемым только при УЗИ) и клиническим эндометриозом, а также у женщин, склонных к легкому набору веса и/или имеющих отрицательный опыт применения других антиандрогенных гестагенов. Дополнительными бонусами будет отсутствие у диеногеста эстрогенного и кортикостероидного эффекта, высокая биодоступность и хороший контроль МЦ. Немаловажное значение в формировании приемлемости к терапии, в особенности схем длительного приема, имеет ценовая категория ГК. Наличие на рынке Украины КОК жастинда (Alvogen) делает диеногест в комбинации с ЭЭ наиболее доступным для потребителя. Сравнительные профили растворимости и биодоступности генерика и оригинального препарата показали отсутствие каких-либо достоверных отличий и позволили считать их биоэквивалентными [25].

### **ВЫВОДЫ**

ГК давно вышла за рамки профилактики непланируемой беременности. Реализация лечебных эффектов КОК остается основной мотивацией для назначения и приема гормональных препаратов. Анализ особенностей метаболических и клинических эффектов диеногеста и преимуществ его комбинации с ЭЭ свидетельствует о возможности широкого применения ГК с контрацептивной, профилактической и лечебной целью. «Терапевтический портрет» КОК определяется в основном гестагенным компонентом. Разработка и внедрение «клише» показаний для максимального использования лечебных возможностей гестагена в составе КОК во многом облегчает работу врачей.

Вместе с тем в гинекологической практике нередко наблюдаются ситуации, выходящие за рамки стереотипов, когда клиническая ситуация требует решения нескольких задач при обязательном условии профилактики целого ряда возможных побочных эффектов КОК. Знание и умение использовать многообразие фармакологических эффектов, метаболических особенностей того или иного гестагена и режимов приема КОК позволяет добиться максимальной пользы от назначения препарата и повышает число приверженцев ГК среди пациентов и врачей.

1. Радзинский, В.Е., Хамошина, М.Б., Маклецова, С.А. Время понятной контрацепции. Оптимизация врачебного выбора гормональной контрацепции как путь сохранения здоровья женщин на популяционном уровне: информационный бюллетень. – М.: Редакция журнала StatusPraesens. – 2016. – 24 с.  
Radzinskiy, V.E., Khamoshina, M.B., Makletsova, S.A. The time of understandable contraception. Optimization of medical choice of hormonal contraception as a way to preserve women's health at the population level: the newsletter. Moscow. StatusPraesens editorial board (2016): 24 p.
2. Sedgh, G., Singh, S., Hussain, R. "Intended and unintended pregnancies worldwide in 2012 and recent trends." *Stud Fam Plann* 45.3 (2014): 301–14.
3. Curtis, S., Evens, E., Sambisa, W. "Contraceptive discontinuation and unintended pregnancy: an imperfect relationship." *Int Perspect Sex Reprod Health* 37.2 (2011): 58–66.
4. Hannaford, P.C., Iversen, L., Macfarlane, T.V., et al. "Mortality among contraceptive pill users: cohort evidence from Royal College of General Practitioners' Oral Contraception Study." *BMJ* 340 (2010): 927.
5. Global Market Research 2014. Available from: [https://www.esomar.org/uploads/public/publications-store/reports/global-market-research-2014/ESOMAR-GMR2014\_Preview.pdf], last accessed Oct 25, 2016.
6. Контрацепция и здоровье: звенья одной цепи. Итоги встречи российских врачей и представителей Европейского общества по контрацепции и репродуктивному здоровью (Москва, 20 марта 2012 года). – М.: Редакция журнала StatusPraesens. – 2012. – 20 с.  
Contraception and Health: links of the same chain. Results of the meeting of Russian doctors and representatives of the European Society of Contraception and Reproductive Health (Moscow, March 20, 2012). Moscow. StatusPraesens editorial board (2012): 20 p.
7. Сергеев, П.В. Фармакологические свойства гестагенов / П.В. Сергеев, Н.Л. Шимановский // Фарматека. – 2003. – № 8.  
Sergeev, P.V., Shimanovskiy, N.L. "Pharmacological properties of progestogens." *Pharmateca* 8 (2003).
8. Bocker, R., Kleingeist, B. "Der Einfluss von Dienogest auf das humane Cytochrome P-450-Enzymsystem in vitro." In: *Dienogest Praktikum und Klinik eines Gestagens* Teichmann AT. Ed. by W. de Gruyter. BERLIN 2 Auflage (1995): 141–7.
9. Guengerich, F.P. "Mechanism based inactivation of human liver microsomal cytochrome P-450 IIIA4 by gestodene." *Chem Res Toxicol* 3 (1990): 363–71.
10. Hobe, G., Hilltschein, H.G., Kuntzel, B., Klinger, G. "Studies on non-protein bound of dienogest in plasma of different species." *Naunyn-schmiedeberg's Arch Pharmacol* 347 (1993): R44.
11. Hoffmann, H., Felsch, B., Muller, A., Graser, T. "Safety profile of a fixed formulation containing 2 mg estradiol valerate and 2 mg dienogest (Lafamme) for continuous combined hormone replacement treatment in postmenopausal women." *Drugs of Today* 37(G) (2001): 29–37.
12. Graser, T., Oettel, M. "Organ targeting with the oral progestin dienogest." *Drugs of Today* 32 (H) (1996): 43–55.
13. Graser, T., Hoffmann, H., Zimmermann, H., Oettel, M. "Lafamme: A new oral preparation for continuous combined hormone replacement therapy in postmenopausal women." *Drugs of Today* 37(G) (2001): 17–27.
14. Graser, T., Koytchev, R., Romer, T., Georgiev, D.B., et al. "Dienogest as a progestin for hormone replacement therapy." *Drugs of Today* 35(C) (1999): 1215–26.
15. Резников, А.Г. Оральная контрацепция / А.Г. Резников // Онлайн-ресурс Medicus Amicus. – 2002. – № 5.  
Reznikov, A.G. "Oral contraception." *Medicus Amicus Online* 5 (2002). Available from: [http://www.nedug.ru/library/гормональная\_контрацепция/Оральная\_контрацепция\_2#.V3KD\_LiLTU], last accessed Oct 25, 2016.
16. Гилязутдинова, З.Ш. Синдром гиперторможения гонадотропной функции гипофиза / З.Ш. Гилязутдинова, А.А. Хасанов, Л.Д. Эгамбердиева // Казанский медицинский журнал. – 2006. – № 5, Том 87. – С. 405–407.  
Gilyazutdinova, Z.Sh., Khasanov, A.A., Egamberdieva, L.D. "Hyperinhibition syndrome of pituitary gonadotropic function." *Kazan Medical Journal* 5.87 (2006): 405–7.
17. Шиндлер, А.Е. Неконтрацептивные положительные эффекты комбинированных оральных контрацептивов / Adolf E. Schindler // Репродуктивная эндокринология. – 2013. – № 6 (14). – С. 23–30.  
Schindler, A.E. "Non-contraceptive benefits of oral hormonal contraceptives." *Reproductive endocrinology* 6.14 (2013): 23–30.
18. Haider, Z., D'Souza, R. "Non-contraceptive benefits and risks of contraception." *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 23.2 (2009): 249–62. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2008.12.003
19. Seracchioli, R., Mabrouk, M., Manuzzi, L., et al. "Post-operative use of oral contraceptive pills for prevention of anatomical relapse or symptom-recurrence after conservative surgery for endometriosis." *Hum Reprod* 24.11 (2009): 2729–35. DOI: 10.1093/humrep/dep259
20. Vercellini, P., Pietropaolo, G., De Giorgi, O., et al. "Treatment of symptomatic rectovaginal endometriosis with an estrogen-progestogen combination versus low-dose norethindrone acetate." *Fertil Steril* 84(5) (2005): 1375–87. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2005.03.083
21. Vercellini, P., Somigliana, E., Viganò, P., et al. "Endometriosis: current therapies and new pharmacological developments." *Drugs* 69.6 (2009): 649–75. DOI: 10.2165/00003495-200969060-00002
22. Maia, H. Jr., Casoy, J., Correia, T., et al. "Effect of the menstrual cycle and oral contraceptives on aromatase and cyclooxygenase-2 expression in adenomyosis." *Gynecol Endocrinol* 22.10 (2006): 547–51. DOI: 10.1080/09513590601005375
23. Modugno, F., Ness, R.B., Allen, G.O., et al. "Oral contraceptive use, reproductive history, and risk of epithelial ovarian cancer in women with and without endometriosis." *Am J Obstet Gynecol* 191.3 (2004): 733–40. DOI: 10.1016/j.ajog.2004.03.035
24. Тактика ведения пациенток із генітальним ендометріозом. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги, затверджений наказом МОЗ України від 06.04.2016 № 319 // Репродуктивна ендокринологія. – № 2 (28). – 2016. – С. 8–20.  
Management of patients with endometriosis. Unified clinical protocol of primary, secondary (specialized) and tertiary (highly specialized) medical care, approved by the Order of the Ministry of Health of Ukraine № 319 from 06.04.2016. *Reproductive endocrinology* 2.28 (2016): 8–20.
25. Каминский, В.В. Оригинальные и генерические препараты в сфере оральной контрацепции // В.В. Каминский, М.Н. Шалько, Ю.С. Мудра // Репродуктивна ендокринологія. – № 2 (28). – 2016. – С. 46–49.  
Kaminskiy, V.V., Shalko, M.N., Mudra, Y.S. "Original and generic drugs in the field of oral contraceptives." *Reproductive endocrinology* 2.28 (2016): 46–9.
26. Аномальні маткові кровотечі. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги, затверджений наказом МОЗ України від 13.04.2016 № 353 // Репродуктивна ендокринологія. – № 2 (28). – 2016. – С. 21–33.  
Abnormal uterine bleedings. Unified clinical protocol of primary, secondary (specialized) and tertiary (highly specialized) medical care, approved by the Order of the Ministry of Health of Ukraine № 353 from 13.04.2016. *Reproductive endocrinology* 2.28 (2016): 21–33.
27. Хамошина, М.Б. Коррекция гиперандрогенных нарушений – практика гинеколога / М.Б. Хамошина // Гинекология. – Экстравыпуск. – 2010.  
Khamoshina, M.B. "Correction of hyperandrogenic disorders – gynecologists' practice." *Gynecology Extra Issue* (2010).
28. Медведь, М.И. Применение лекарств «off label» в акушерской и гинекологической практике / М.И. Медведь, С.И. Жук // Жіночий лікар. – 2016. – № 1 (63).  
Medved, M.I., Zhuk, S.I. "The use of 'off label' drugs in obstetric and gynecological practice." *Female doctor* 1.63 (2016).
29. Клинический обзор: как разобраться в тактических подходах к лечению заболеваний молочных желез // Здоровье женщины. – 2013. – № 9 (85). – С. 26–29.  
"How to understand the tactical approaches to the treatment of breast diseases: clinical overview." *Women's Health* 9.85 (2013): 26–9.
30. Жук, С.И. Неконтрацептивные эффекты комбинированных оральных контрацептивов и «контрацептивное лечение» / С.И. Жук // Жіночий лікар. – 2015. – № 3 (59). – С. 34–40.  
Zhuk, S.I. "Non-contraceptive effects of combined oral contraceptives and 'contraceptive treatment.'" *Female doctor* 3.59 (2015): 34–40.
31. Пирогова, В.И. Репродуктивное здоров'я підлітків: соціально-медичні аспекти / В.І. Пирогова // Здоров'я України. – 2014. – № 4 (16). – С. 8–9.  
Pirogova, V.I. "Reproductive health of adolescents: social and medical aspects." *Health of Ukraine* 4.16 (2014): 8–9.
32. «Гармонія гормонів» – впевнений крок у майбутнє. Огляд конференції. – Здоров'я України. – 2014. – Тематичний номер. – С. 23–25.  
"Harmony of hormones" – the confident step into the future." Conference overview. *Health of Ukraine Thematical Issue* (2014): 23–5. □

**ТВОРЧЕСТВО И ИНДИВИДУАЛЬНОСТЬ В ВОПРОСАХ ГОРМОНАЛЬНОЙ КОНТРАЦЕПЦИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)****М.Ю. Сергиенко**, к. мед. н., ассистент кафедры акушерства и гинекологии Запорожского ГМУ**В.Г. Сюсюка**, к. мед. н., доцент кафедры акушерства и гинекологии Запорожского ГМУ**Н.Г. Колокот**, ассистент кафедры акушерства и гинекологии Запорожского ГМУ

Актуальность обсуждения лечебных и профилактических эффектов комбинированных оральных контрацептивов обусловлена тем, что такое их воздействие достаточно часто является основной мотивацией для назначения и приема препаратов.

«Терапевтический портрет» гормонального контрацептива определяется в основном гестагенным компонентом. Знание и умение использовать многообразие фармакологических эффектов, метаболических особенностей того или иного гестагена и режимов приема комбинированного орального контрацептива позволяет добиться максимальной пользы от назначения препарата и повышает число приверженцев гормональной контрацепции среди пациентов и врачей.

Авторы статьи раскрывают возможности творческого подхода к назначению комбинированных оральных контрацептивов на примере комбинации 30 мкг этинилэстрадиола и 2 мг диеногеста, объединяющих положительные свойства 19-норпрогестининов и производных прогестерона. Особенностью диеногеста являются высокая селективность к рецепторам прогестерона, отсутствие эстрогенных, антиэстрогенных и андрогенных свойств, метаболическая нейтральность, незначительное подавление секреции гонадотропинов, выраженное антипролиферативное влияние на эндометрий. Это позволяет рекомендовать препарат, содержащий 2 мг диеногеста и 30 мкг этинилэстрадиола, для контрацепции условно здоровым женщинам в течение всего репродуктивного периода, не опасаясь вызвать гормональные или метаболические нарушения, увеличение массы тела, снижение либидо. Неконтрацептивные преимущества данной комбинации делают ее предпочтительной для женщин, которые страдают дисменореей, эндометриозом, акне, хроническими аномальными маточными кровотечениями.

Решение о выборе той или иной рецептуры в каждом случае принимается индивидуально с учетом тяжести клинических проявлений, сопутствующей соматической и гинекологической патологии, предыдущего опыта и ожиданий пациенток. Вместе с тем немаловажное значение в формировании приверженности к терапии, в особенности в отношении схем длительного приема, имеет ценовая категория гормонального контрацептива. Отсутствие каких-либо достоверных отличий в профилях растворимости и биодоступности генерика жастинда (Alvogen) и оригинального препарата позволяет считать их биоэквивалентными и делает диеногест в комбинации с этинилэстрадиолом наиболее доступным для потребителя.

**Ключевые слова:** этинилэстрадиол, диеногест, гормональная терапия, профилактика, жастинда.

**ТВОРЧИСТЬ ТА ІНДИВІДУАЛЬНІСТЬ У ПИТАННЯХ ГОРМОНАЛЬНОЇ КОНТРАЦЕПЦІЇ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)****М.Ю. Сергієнко**, к. мед. н., ассистент кафедры акушерства і гінекології Запорізького ДМУ**В.Г. Сюсюка**, к. мед. н., доцент кафедри акушерства і гінекології Запорізького ДМУ**Н.Г. Колокот**, ассистент кафедры акушерства і гінекології Запорізького ДМУ

Актуальність обговорення лікувальних та профілактичних ефектів комбінованих оральних контрацептивів обумовлена тим, що такий їхній вплив досить часто є головною мотивацією до призначення та прийому препаратів.

«Терапевтичний портрет» гормонального контрацептиву головним чином визначається гестагенним компонентом. Знання та вміння використовувати різноманітність фармакологічних ефектів, метаболічних особливостей того або іншого гестагену та режимів прийому комбінованого орального контрацептиву дозволяє досягти найбільшої користі від призначення препарату і підвищує кількість прибічників гормональної контрацепції серед пацієнтів та лікарів.

Автори статті розкривають можливості творчого підходу до призначення комбінованих оральних контрацептивів на прикладі комбінації 30 мкг етинилестрадіолу і 2 мг діеногесту, який поєднує позитивні властивості 19-норпрогестинів та похідних прогестерону. Особливістю діеногесту є висока селективність до рецепторів прогестерону, відсутність естрогенних, антиестрогенних, андрогенних властивостей, метаболічна нейтральність, незначне пригнічення секреції гонадотропінів, значний антипроліферативний вплив на ендометрій. Це дозволяє рекомендувати препарат, в якому міститься 2 мг діеногесту та 30 мкг етинилестрадіолу, для контрацепції умовно здоровим жінкам протягом усього репродуктивного періоду, без побоювання викликати гормональні або метаболічні порушення, збільшення маси тіла, зниження лібідо. Неконтрацептивні переваги цієї комбінації роблять її бажаною для жінок, які страждають на дисменорею, ендометриоз, акне, хронічні аномальні маткові кровотечі.

Рішення стосовно вибору тієї або іншої рецептури в кожному випадку приймається індивідуально з урахуванням тяжкості клінічних проявів, супутньої соматичної та гінекологічної патології, попереднього досвіду і очікувань пацієнток. Разом із тим важливе значення у формуванні прихильності до терапії, особливо щодо схем тривалого прийому, має цінова категорія гормонального контрацептиву. Відсутність будь-яких достовірних відмінностей у профілях розчинності та біодоступності генерика жастинда (Alvogen) і оригінального препарату дозволяє вважати їх біоеквівалентними і робить діеногест у комбінації з етинилестрадіолом найбільш доступним для споживача.

**Ключові слова:** етинилестрадіол, діеногест, гормональна терапія, профілактика, жастинда.

**CREATIVITY AND INDIVIDUALITY IN MATTERS OF HORMONAL CONTRACEPTION (THE LITERATURE REVIEW)****M.Y. Sergienko**, PhD, assistant of the Obstetrics and Gynecology Department, Zaporizhzhia State Medical University**V.G. Siusiuka**, PhD, associate professor of the Obstetrics and Gynecology Department, Zaporizhzhia State Medical University**N.G. Kolokot**, assistant of the Obstetrics and Gynecology Department, Zaporizhzhia State Medical University

The relevance of the discussion about therapeutic and preventive effects of combined oral contraceptives is caused to the fact that their impact is quite often the primary motivation for the appointment and intake the drugs.

“Therapeutic portrait” of the hormonal contraceptive is mainly determined by component of progestin. Knowledge and ability to use the variety of pharmacological effects, metabolic characteristics of progestins and application regimens of combined oral contraceptives allows to achieve the maximum benefit from the appointment of the drug and increases the number of adherents of hormonal contraception among patients and doctors.

The authors reveal the possibility of a creative approach to the appointment of combined oral contraceptives on the example of the combination of 30 mcg of ethinyl estradiol and 2 mg of dienogest, which unites the positive properties of 19-nor progestins and progesterone derivatives. A feature of dienogest is high selectivity for the progesterone receptors, absence of estrogenic, anti-estrogenic and androgenic properties, metabolic neutrality, slight suppression of gonadotropin secretion, pronounced anti-proliferative effect on the endometrium. This allows to recommend the preparation containing 2 mg of dienogest and 30 mcg of ethinyl estradiol for contraception of conditionally healthy women during the whole reproductive period, without fear to cause hormonal or metabolic disorders, weight gain, decrease of libido. Non-contraceptive benefits of this combination make it preferable for women who suffer from dysmenorrhea, endometriosis, acne, chronic abnormal uterine bleedings.

The decision to choose one or another of drugs is taken individually in each case, taking in attention the severity of clinical manifestations, concomitant somatic and gynecological pathology, previous experience and expectations of patients. However, great importance in the formation of adherence to therapy, particularly in respect of long-term use of schemes, has a price of hormonal contraceptive. The absence of any significant differences in the profiles of the solubility and bioavailability of the generic zhastinda (Alvogen) and original drug allows to reckon them as bioequivalent and makes dienogest in combination with ethinyl estradiol the most available drug for the consumer.

**Keywords:** ethinyl estradiol, dienogest, hormone therapy, prevention, zhastinda.