

Эндометриоз и комбинированная гормональная контрацепция: преимущества и риски

А.Л. Унанян, С.А. Демура, А.А. Гаспарян, С.Э. Аракелов,
Л.С. Полонская, Т.Д. Гуриев, В.А. Алимов, Д.В. Бабурин, Ю.М. Коссович

Адрес для переписки: Ара Леонидович Унанян, 9603526@mail.ru

Проведен обзор зарубежных литературных источников, посвященных целесообразности применения комбинированных оральных контрацептивов в лечении пациенток с эндометриозом. Отмечено, что использование комбинированных оральных контрацептивов, в частности содержащих диеногест и этинилэстрадиол, приводит к значимому уменьшению степени выраженности большинства симптомов заболевания, способствует сохранению репродуктивного здоровья и существенно улучшает качество жизни женщин.

Ключевые слова: эндометриоз, комбинированные оральные контрацептивы, диеногест, Диециклен

Эндометриозом страдает каждая десятая женщина репродуктивного возраста – более 176 млн человек во всем мире. Однако актуальность проблемы эндометриоза обусловлена не только и не столько широкой распространенностью в структуре гинекологической заболеваемости, сколько тем значительным ущербом, который эндометриоз наносит женскому репродуктивному здоровью [1].

Среди основных проявлений эндометриоза – бесплодие и хроническая тазовая боль. При бесплодии нет доказательств пользы медикаментозного лечения для улучшения и восстановления фертильности – подавление овуляции может отсрочить беременность, что нежелательно [1]. Что касается лечения ассоциирован-

ного с эндометриозом болевого синдрома, то в последние десятилетия было исследовано огромное количество фармакологических средств. Важно отметить, что выбор терапии должен основываться на эффективности препаратов, их безопасности, доступности и стоимости, а также на предпочтениях пациентки.

В 2013 г. под эгидой Всемирного общества по эндометриозу (World Endometriosis Society – WES) был разработан первый международный консенсус по ведению пациенток с эндометриозом на основе строгой методологии. Среди экспертов не было разногласий при обсуждении только семи из предложенных 69 положений документа, что подтверждает сложность проблемы [1].

В настоящее время, согласно консенсусу, к первой линии терапии эндометриоза как при эмпирическом лечении, так и при хирургически подтвержденном варианте относится применение нестероидных противовоспалительных средств, постоянный прием комбинированных оральных контрацептивов или использование прогестинов в качестве альтернативы последним [1]. Терапия второй линии подразумевает применение агонистов гонадотропин-рилизинг-гормона и внутриматочной левоноргестрел-релизинг-системы [1].

Данному консенсусному положению предшествовал целый ряд сомнительных заявлений об отсутствии положительного лечебного эффекта и даже наличии стимулирующего влияния комбинированных оральных контрацептивов на эндометриозный процесс. В частности ряд авторов высказали предположение о том, что применение комбинированных оральных контрацептивов может облегчить имплантацию и рост клеток эндометрия, увеличивая риск возникновения эндометриоза [2, 3].

С. Charpon и соавт. оценили случаи хирургического подтверждения эндометриоза и различные временные характеристики приема комбинированных оральных контрацептивов у данного контингента больных [4]. Применение



комбинированных оральных контрацептивов при тяжелой первичной дисменорее в молодом возрасте ассоциировано с хирургически подтвержденным диагнозом эндометриоза в дальнейшем, особенно его глубокой инфильтрирующей формы. При этом среди пациентов, принимающих комбинированные оральные контрацептивы в настоящем, превалентность эндометриоза была невысокой. Вместе с тем, по мнению авторов, вышеуказанный факт не означает, что использование комбинированных оральных контрацептивов увеличивает риск развития эндометриоза [4].

Согласно данным систематического обзора и метаанализа, проведенного P. Vercellini и соавт., применение комбинированных оральных контрацептивов уменьшает риск развития эндометриоза у пациенток в настоящем, но потенциально увеличивает его у тех, кто использовал их ранее. При этом авторы утверждают, что очевидный защитный эффект комбинированных оральных контрацептивов по отношению к эндометриозу обуславливает отсрочку хирургической оценки заболевания вследствие временного подавления болевых симптомов и функциональной активности эндометриоидных гетеротопий [5]. Согласно мнению C. Seibert и соавт. к недостаткам приема комбинированных оральных контрацептивов у женщин с эндометриозом можно отнести возобновление проявлений заболевания после прекращения приема комбинированных оральных контрацептивов и увеличение риска развития тромбэмболических осложнений у курящих женщин старше 35 лет [6]. Впрочем, практически все медицинские препараты при эндометриозе эффективны только в течение периода их применения, а после прекращения лечения симптомы, как правило, возникают повторно.

Согласно данным Л.В. Адамян, в настоящее время не существует ни одного препарата, ликвидирующего морфологический суб-

страт эндометриоза [7]. Однако при разработке тактики лечения эндометриоза следует учитывать такие преимущества комбинированных оральных контрацептивов, как возможность длительного приема препаратов, хорошая переносимость, высокая степень комплаентности, надежный контрацептивный эффект и контроль менструального цикла [8].

Эндометриоз – это преимущественно эстрогензависимое заболевание, в связи с чем гормональная супрессия является приоритетным подходом к его лечению и нивелированию симптомов. Комбинированные оральные контрацептивы тормозят продукцию эстрогенов посредством механизма отрицательной обратной связи. Более того, благодаря подавлению функции яичников комбинированные оральные контрацептивы также приводят к снижению эстрогениндуцированного синтеза простагландинов, что способствует уменьшению асептического воспалительного процесса при эндометриозе [8].

Применение комбинированных оральных контрацептивов безопасно даже у пациенток с рядом сопутствующих заболеваний: хорошо контролируемой артериальной гипертензией, сахарным диабетом без осложнений, депрессией, неосложненными пороками сердца, мигренью без ауры, системной красной волчанкой при отсутствии антифосфолипидных антител, ВИЧ-инфекцией, заболеваниями щитовидной железы, анемией и неосложненными болезнями печени [9–12].

Целесообразность применения комбинированных оральных контрацептивов при эндометриозе доказана в целой серии работ, где оценивалась эффективность комбинированных оральных контрацептивов по сравнению с плацебо в снижении степени выраженности дисменореи у женщин с эндометриозом [13–15].

В двойном слепом рандомизированном плацебоконтролируемом исследовании с участием 100 женщин с эндометриозом была под-

тверждена эффективность низких доз комбинированных оральных контрацептивов по сравнению с плацебо в отношении контроля дисменореи и уменьшения размеров эндометриомы яичника [14]. L. Davis и соавт., сравнивая эффективность лечения оральными контрацептивами и госсерелином (аналог гонадолиберина) у 57 женщин с эндометриозом, представили доказательства того, что различия во влиянии препаратов на боль, ассоциированную с эндометриозом, отсутствуют [13].

P. Vercellini и соавт. также сравнивали влияние агониста гонадолиберина госсерелина с действием комбинированных оральных контрацептивов на тазовую боль, ассоциированную с эндометриозом. В исследовании было отмечено уменьшение по сравнению с исходными данными выраженности неменструальных болей, диспареунии и дисменореи к концу шестимесячного периода лечения. В отношении диспареунии госсерелин несколько превосходил действие комбинированных оральных контрацептивов, в то время как в купировании неменструальных болей разницы в эффективности препаратов не наблюдалось [16]. В литературе неоднократно утверждалась возможность снизить риск рецидивирования эндометриоза путем назначения комбинированных оральных контрацептивов [17–19].

Пролонгированный режим приема комбинированных оральных контрацептивов представляет собой эффективную, безопасную, экономически выгодную стратегию ведения пациенток после хирургического лечения эндометриоза. Защитное действие препаратов, по-видимому, обусловлено продолжительностью терапии [20]. Кроме того, пролонгированный режим комбинированных оральных контрацептивов после консервативной хирургии эндометриоза более эффективен, чем циклический прием препаратов [21].

В одном проспективном исследовании изучалось, может ли дли-

тельное снижение выраженности боли достигаться при помощи пролонгированного режима приема комбинированных оральных контрацептивов у пациенток с рецидивом дисменореи, не отвечающих на традиционный циклический прием препаратов [22]. 50 женщин, перенесших хирургическое лечение эндометриоза за предыдущие 12 месяцев, с рецидивом дисменореи, несмотря на циклический прием комбинированных оральных контрацептивов, принимали те же комбинированные оральные контрацептивы непрерывно в течение неопределенного времени. При этом 80% пациенток были удовлетворены результатами проведенной терапии сразу или в течение двух лет. Авторы пришли к выводу, что пролонгированный прием комбинированных оральных контрацептивов является надежной мерой профилактики или уменьшения частоты/тяжести рецидива дисменореи и анатомического рецидива в послеоперационном периоде [22].

Практически единогласно принятое положение WES свидетельствует, что комбинированные оральные контрацептивы эффективно уменьшают риск рецидива эндометриомы после хирургического удаления кисты [1].

L. Venaglia и соавт. считают, что ингибирование овуляции, индуцированное комбинированными оральными контрацептивами, уменьшает риск развития эндометриодных кист яичников, поскольку, вероятно, эндометриодные кисты могут развиваться из фолликулов яичников [23].

Согласно консенсусному положению WES, риск развития рака яичников среди женщин с эндометриозом невелик, в связи с чем проведение рутинного скрининга на предмет выявления рака яичников неоправданно. Однако небольшой риск не означает отсутствия риска развития рака яичников у больных с эндометриозом. Так, С.L. Pearce и соавт. обнаружили взаимосвязь между эндометриозом и раком яичников,

в частности его светлоклеточным, субсерозным и эндометриодным вариантами [24].

A. Sayasneh и соавт. утверждают, что общий риск развития рака яичников среди женщин с эндометриозом увеличивается с одного до двух случаев на 100 женщин [25]. Риск развития рака яичников также более значительно возрастает при рецидивирующих эндометриодных кистах яичников [1]. С указанных позиций становится очевидной целесообразность использования комбинированных оральных контрацептивов, обладающих онкопротективными свойствами. V. Beral и соавт. провели анализ 45 эпидемиологических исследований, включающих более 23 000 случаев рака яичников и более 87 000 случаев контроля, и выяснили, что использование комбинированных оральных контрацептивов снижает риск развития рака яичников на 27% [26].

V. Siskind и соавт. определили, что уменьшается риск развития рака яичников пропорционально продолжительности приема комбинированных оральных контрацептивов, снижение риска на 80% достигается после приема комбинированных оральных контрацептивов в течение более чем десяти лет [27]. Кроме того, применение комбинированных оральных контрацептивов значительно снижает риск развития рака яичников, обусловленного мутацией генов BRCA1 (отношение шансов (ОШ) 0,56; 95%-ный доверительный интервал (ДИ) 0,45–0,71) и BRCA2 (ОШ 0,39; 95% ДИ 0,23–0,66) [28]. К преимуществам комбинированных оральных контрацептивов также относят онкопротективное действие в отношении возникновения рака эндометрия [29] и колоректального рака [30].

Большинство комбинированных оральных контрацептивов в качестве эстрогенного компонента содержат этинилэстрадиол, поэтому при выборе препарата следует учитывать особенности гестагенного компонента. Одним из наиболее активных гестагенов в составе комбинированных оральных кон-

трацептивов является диеногест, приводящий к полной секреторной трансформации эндометрия, что подтверждено морфологическим исследованием ткани эндометрия.

Диеногест является производным 19-нортестостерона, сочетающим в себе фармакологические свойства 19-нортестостерона со свойствами природных производных прогестерона [31]. Диеногест высокоселективен в отношении прогестероновых рецепторов, оказывает выраженное прогестинное действие в отношении эндометрия, а также обладает полезными антиандрогенными свойствами [32]. Высказывается мнение, что эффективность диеногеста зависит от его способности приводить к гипозестрогении и гиперпрогестинному состоянию, которое первоначально вызывает децидуализацию эктопической эндометриодной ткани. Впоследствии при пролонгированном приеме диеногестсодержащий препарат приводит к атрофии эндометриодных очагов, тормозит увеличение уровня эстрадиола через подавление роста фолликулов яичника [32].

Оптимальная доза диеногеста составляет 2 мг/сут, при которой отмечается хорошая переносимость препарата, малое количество побочных эффектов и практически полное отсутствие влияния на минеральную плотность костей [33]. Эффекты диеногеста скорее всего обусловлены сложными механизмами действия, включающими подавление роста эндометриодных очагов, торможение неопластического, апоптоза, пролиферации и противовоспалительную активность [34]. В одном рандомизированном клиническом исследовании сравнивались диеногест и леупролида ацетат. Была продемонстрирована эквивалентность действующих веществ в уменьшении тазовой боли [35]. Однако диеногест в отличие от леупролида ацетата характеризовался более низкой частотой развития вазомоторных симптомов и меньшим воздействием на минеральную плотность костей.

Дициклен®

НОВИНКА

диеногест 2,0 мг + этинилэстрадиол 0,03 мг

Низкодозированный
комбинированный
оральный контрацептив
с диеногестом¹

Управлять
будущим
просто!



- контрацептивная надежность и контроль цикла¹
- выраженный антиандрогенный и антипролиферативный эффект¹
- традиционный режим приема 21/7¹

РЕКЛАМА

Информация для специалистов D 17022015

Краткая инструкция по медицинскому применению препарата Дициклен®: РЕГИСТРАЦИОННЫЙ НОМЕР: ЛПО01494-100212. ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ: Дициклен®. МНН: диеногест + этинилэстрадиол. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА: Таблетки, покрытые пленочной оболочкой. СОСТАВ: 1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит: Активное вещество: диеногест – 2,00 мг, этинилэстрадиол – 0,03 мг. ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ: пероральная контрацепция, лечение легкой и умеренной степени акне и себореи. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ: гиперчувствительность к любому из компонентов препарата; тромбозы (венозные и артериальные) и тромбозболии в настоящее время или в анамнезе (в том числе, тромбоз глубоких вен, тромбозомалия легочной артерии, инфаркт миокарда, инсульт, цереброваскулярные нарушения); состояния, предшествующие тромбозу (в том числе, транзиторные ишемические атаки, стенокардия) в настоящее время или в анамнезе; множественные или выраженные факторы риска венозного или артериального тромбоза, в том числе осложненные поражения клапанного аппарата сердца, фибрилляция предсердий, заболевания сосудов головного мозга или коронарных артерий; неконтролируемая артериальная гипертензия, объемное хирургическое вмешательство с длительной иммобилизацией, курение в возрасте старше 35 лет, ожирение с индексом массы тела > 30 кг/м²; сахарный диабет с диабетической ангиопатией; выявленная предрасположенность к венозному или артериальному тромбозу, включая резистентность к активированному протеину С, дефицит антитромбина III, дефицит протеина С, дефицит протеина S, гиперомоцистеинемия, антитела к фосфолипидам, волчаночный антиген; тяжелые заболевания печени (до восстановления и нормализации лабораторных показателей функции печени); доброкачественные или злокачественные опухоли печени, в т.ч. в анамнезе; тяжелые формы артериальной гипертензии с АД >160/100 мм.рт.ст.; выявленные гормонозависимые злокачественные заболевания половых органов или молочных желез или подозрение на них, в т.ч. в анамнезе; кровотечения из влагалища неясного генеза; мигрень с очаговой неврологической симптоматикой в настоящее время или в анамнезе; панкреатит, сопровождающийся выраженной гипертриглицеридемией в настоящее время или в анамнезе; тяжелая и/или острая почечная недостаточность; беременность или подозрение на нее; период лактации; наследственная непереносимость лактозы, дефицит лактазы или синдром мальабсорбции глюкозы-галактозы или гиперчувствительность к арахису или сое (в связи с наличием в составе препарата лактозы и соевого лецитина). СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ: внутрь, ежедневно, желателно в одно и то же время, по порядку, указанному на упаковке, с небольшим количеством воды. Принимают по 1 таблетке в сутки непрерывно в течение 21 дня. Прием таблеток из каждой следующей упаковки начинается после 7-дневного перерыва, во время которого наблюдается кровотечение «отмены» (менструалоподобное кровотечение). При переходе с контрацептивов, содержащих только гестагены прием препарата осуществляется: с «мини-пили» - в любой день (без перерыва), с имплантата - в день его удаления, с инъекционной формы - со дня, когда должна была быть сделана следующая инъекция. После аборта в I триместре беременности можно начать прием немедленно. После родов или аборта во II триместре беременности рекомендовано начать прием препарата на 21-28 день после родов или аборта. ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ: часто (≥ 1/100 и < 1/10): Головная боль; болезненность или боль в молочных железах; нагрубание молочных желез. Нечасто (≥ 1/1000 и < 1/100): мигрень, головокружение; снижение настроения; повышение или снижение АД; Боль в животе, дискомфорт в животе, вздутие живота, тошнота, рвота, диарея, изменение продолжительности и объема менструалоподобных кровотечений, включая меноррагии, гипоменоорею, олигоменоорею и аменорею, ациклические кровотечения, в т.ч. кровотечения из влагалища и метроррагии; увеличение размеров молочных желез, набухание и расприрание молочных желез; отек молочных желез; дисменорея, выделения из половых путей/выделения из влагалища, кисты яичников; повышение аппетита; вагинит/вульвовагинит, вагинальный кандидоз или другие грибковые вульвовагинальные инфекции; повышенная утомляемость, астения, плохое самочувствие, изменение массы тела. УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ: при температуре не выше 25 °С. Хранить в недоступном для детей месте. СРОК ГОДНОСТИ: 3 года. Не использовать препарат по истечении срока годности. УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК: По рецепту. НАИМЕНОВАНИЕ И АДРЕС ЮРИДИЧЕСКОГО ЛИЦА, НА ИМЯ КОТОРОГО ВЫДАНО РЕГИСТРАЦИОННОЕ УДОСТОВЕРЕНИЕ: «Би-Си Фарма Б.В.» (Нидерланды). ПРОИЗВОДИТЕЛЬ: Лаборатории Леон Фарма С.А., провинция Леон, г. Виллавиламбре 240008, ул. Ла-Валлина, индустриальный полигон Наватехра, Испания.

¹ Инструкция по применению препарата Дициклен®
Перед использованием необходимо ознакомиться с полной инструкцией по медицинскому применению препарата Дициклен®.

Все вопросы по обращению лекарственного препарата на территории РФ следует направлять в Московское представительство компании «Би-Си Фарма Б.В.» по адресу: 119435, Москва, ул. Малая Пироговская, д. 16, офис 61, тел./факс: + 7 (495) 648 3947. www.bc-pharma.ru

 acino

Россия, 127006, г. Москва, ул. Малая Дмитровка, д. 4, этаж 3
Тел.: +7 (495) 937 5608. Факс: +7 (495) 937 5614
www.copharm.ru

В систематическом обзоре 2015 г. не было найдено исследований, сравнивающих эффективность монотерапии диеногестом и комбинированных оральных контрацептивов. Вместе с тем в обзоре отмечается доказанная эффективность комбинированных оральных контрацептивов в лечении эндометриоза, их меньшая стоимость и возможность применения в качестве эффективного средства контрацепции [36]. Важно отметить, что нет клинических исследований, доказывающих контрацептивный эффект диеногеста при монотерапии [37]. В настоящее время имеются убедительные данные, свидетельствующие об эффективности применения диеногестосодержащего комбинированного орального контрацептива при эндометриозе.

Диеногест (2 мг) в комбинации с этинилэстрадиолом (30 мкг) обладает мощным лечебным эффектом при эндометриозе [38].

Недавно в России зарегистрирован новый низкодозированный оральный контрацептив Диециклен® (РУ № ЛП – 001494 от 10.02.2012, производитель «С.А. Леон Фарма», Испания, держатель РУ «Би-Си Фарма Б.В.», Нидерланды), содержащий 2 мг диеногеста и 30 мкг этинилэстрадиола. Диециклен® биоэквивалентен оригинальному препарату, что позволяет говорить об идентичности клинической эффективности [39].

Безусловным преимуществом препарата Диециклен® является его стоимость, что особенно актуально с учетом необходимости продолжительного лечения. Диециклен® допустимо применять

длительно в качестве контрацепции с дополнительным лечебным эффектом у женщин, страдающих эндометриозом, в течение всего репродуктивного периода. Кроме того, Диециклен® обладает антиандрогенным свойством, влияет на состояние кожи и волос, обуславливая дополнительный косметический эффект [40, 41].

Таким образом, применение комбинированных оральных контрацептивов у пациенток с эндометриозом патогенетически обосновано. Это подтверждается значимым уменьшением степени выраженности большинства симптомов заболевания, что способствует сохранению репродуктивного здоровья и повышению уровня семейной и социальной адаптации женщин, существенно улучшая качество их жизни. ❧

Литература

- Johnson N.P., Hummelshoj L. Consensus on current management of endometriosis // Hum. Reprod. 2013. Vol. 28. № 6. P. 1552–1568.
- Parazzini F., Ferraroni M., Bocciolone L. et al. Contraceptive methods and risk of pelvic endometriosis // Contraception. 1994. Vol. 49. № 1. P. 47–55.
- Parazzini F., Di Cintio E., Chatenoud L. et al. Oral contraceptive use and risk of endometriosis // Br. J. Obstet. Gynaecol. 1999. Vol. 106. № 7. P. 695–699.
- Chapron C., Souza C., Borghese B. et al. Oral contraceptives and endometriosis: the past use of oral contraceptives for treating severe primary dysmenorrhea is associated with endometriosis, especially deep infiltrating endometriosis // Hum. Reprod. 2011. Vol. 26. № 8. P. 2028–2035.
- Vercellini P., Eskenazi B., Consonni D. et al. Oral contraceptives and risk of endometriosis: a systematic review and meta-analysis // Hum. Reprod. Update. 2011. Vol. 17. № 2. P. 159–170.
- Seibert C., Barbouche E., Fagan J. et al. Prescribing oral contraceptives for women older than 35 years of age // Ann. Intern. Med. 2003. Vol. 138. № 1. P. 54–64.
- Адамян Л.В., Сонова М.М., Логинова О.Н. и др. Сравнительный анализ эффективности диеногеста и лейпро-релина в комплексном лечении генитального эндометриоза // Проблемы репродукции. 2013. № 4. С. 33–37.
- Zito G., Luppi S., Giolo E. et al. Medical treatments for endometriosis-associated pelvic pain // Biomed. Res. Int. 2014. Vol. 2014. Article ID 191967.
- ACOG practice bulletin. No. 73. Use of hormonal contraception in women with coexisting medical conditions / ACOG Committee on Practice Bulletins-Gynecology // Obstet. Gynecol. 2006. Vol. 107. № 6. P. 1453–1472.
- Petri M., Kim M.Y., Kalunian K.C. et al. Combined oral contraceptives in women with systemic lupus erythematosus // N. Engl. J. Med. 2005. Vol. 353. № 24. P. 2550–2558.
- Medical eligibility criteria for contraceptive use / Department of Reproductive Health. 4th ed. World Health Organization, 2010.
- Physicians' desk reference. 61st ed. Montvale: Thomson PDR, 2007.
- Davis L., Kennedy S.S., Moore J., Prentice A. Modern combined oral contraceptives for pain associated with endometriosis // Cochrane Database Syst. Rev. 2007. Vol. 3. CD001019.
- Harada T., Momoeda M., Taketani Y. et al. Low-dose oral contraceptive pill for dysmenorrhea associated with endometriosis: a placebo-controlled, double-blind, randomized trial // Fertil. Steril. 2008. Vol. 90. № 5. P. 1583–1588.
- Ferrero S., Remorgida V., Venturini P.L. Current pharmacotherapy for endometriosis // Expert Opin. Pharmacother. 2010. Vol. 11. № 7. P. 1123–1134.
- Vercellini P., Trespidi L., Colombo A. et al. A gonadotropin-releasing hormone agonist versus a low-dose oral contraceptive for pelvic pain associated with endometriosis // Fertil. Steril. 1993. Vol. 60. № 1. P. 75–79.
- Oral contraceptives and endometriosis // Contracept. Report. 1997. Vol. 8. № 5. P. 12–13.
- Fraser I.S., Kovacs G.T. The efficacy of non-contraceptive uses for hormonal contraceptives // Med. J. Aust. 2003. Vol. 178. № 12. P. 621–623.
- Missmer S.A., Hankinson S.E., Spiegelman D. et al. Reproductive history and endometriosis among premenopausal women // Obstet. Gynecol. 2004. Vol. 104. № 5. Pt. 1. P. 965–974.
- 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.* 2009. Vol. 24. № 11. P. 2729–2735.
21. Zorbas K.A., Economopoulos K.P., Vlahos N.F. Continuous versus cyclic oral contraceptive for the treatment of endometriosis: a systematic review // *Arch. Gynecol. Obstet.* 2015. [Epub. ahead of print].
 22. Vercellini P., Frontino G., De Giorgi O. et al. Continuous use of an oral contraceptive for endometriosis-associated recurrent dysmenorrhea that does not respond to a cyclic pill regimen // *Fertil. Steril.* 2003. Vol. 80. № 3. P. 560–563.
 23. Benaglia L., Somigliana E., Santi G. IVF and endometriosis-related symptom progression: insights from a prospective study // *Hum. Reprod.* 2011. Vol. 26. № 9. P. 2368–2372.
 24. Pearce C.L., Templeman C., Rossing M.A. et al. Association between endometriosis and risk of histological subtypes of ovarian cancer: a pooled analysis of case-control studies // *Lancet Oncol.* 2012. Vol. 13. № 4. P. 385–394.
 25. Sayasneh A., Tsvivos D., Crawford R. Endometriosis and ovarian cancer: a systematic review // *ISRN Obstet. Gynecol.* 2011. Vol. 2011. ID 140310.
 26. Beral V., Doll R., Hermon C. et al. 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. Vol. 371. № 9609. P. 303–314.
 27. Siskind V., Green A., Bain C., Purdie D. Beyond ovulation: oral contraceptives and epithelial ovarian cancer // *Epidemiology.* 2000. Vol. 11. № 2. P. 106–110.
 28. McLaughlin J.R., Risch H.A., Lubinski J. et al. Reproductive risk factors for ovarian cancer in carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations: a case-control study // *Lancet Oncol.* 2007. Vol. 8. № 1. P. 26–34.
 29. Gierisch J., Coeytaux R., Urrutia R. et al. Oral contraceptive use and risk of breast, cervical, colorectal, and endometrial cancers: a systematic review // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2013. Vol. 22. № 11. P. 1931–1943.
 30. Bosetti C., Bravi F., Negri E., La Vecchia C. Oral contraceptives and colorectal cancer risk: a systematic review and meta-analysis // *Hum. Reprod. Update* 2009. Vol. 15. № 5. P. 489–498.
 31. Harada T., Taniguchi F. Dienogest: a new therapeutic agent for the treatment of endometriosis // *Women's Health.* 2010. Vol. 6. № 1. P. 27–35.
 32. Schindler A.E. Dienogest in long-term treatment of endometriosis // *Int. J. Womens Health.* 2011. Vol. 3. P. 175–184.
 33. Köhler G., Faustmann T.A., Gerlinger C. et al. A dose-ranging study to determine the efficacy and safety of 1, 2, and 4 mg of dienogest daily for endometriosis // *Int. J. Gynecol. Obstet.* 2010. Vol. 108. № 1. P. 21–25.
 34. Petraglia F., Hornung D., Seitz C. et al. Reduced pelvic pain in women with endometriosis: efficacy of long-term dienogest treatment // *Arch. Gynecol. Obstet.* 2012. Vol. 285. № 1. P. 167–173.
 35. Strowitzki T., Marr J., Gerlinger C. et al. Dienogest is as effective as leuprolide acetate in treating the painful symptoms of endometriosis: a 24-week, randomized, multicentre, open-label trial // *Hum. Reprod.* 2010. Vol. 25. № 3. P. 633–641.
 36. Andres M.P., Lopes L.A., Baracat E.C., Podgaec S. Dienogest in the treatment of endometriosis: systematic review // *Arch. Gynecol. Obstet.* 2015. [Epub. ahead of print].
 37. McCormack P.L. Dienogest: a review of its use in the treatment of endometriosis // *Drugs.* 2010. Vol. 70. № 16. P. 2073–2088.
 38. Wiegratz I., Hommel H.H., Zimmermann T., Kuhl H. Attitude of German women and gynecologists towards long-cycle treatment with oral contraceptives // *Contraception.* 2004. Vol. 69. № 1. P. 37–42.
 39. A randomized, two period, crossover, open-label, single-dose, comparative bioavailability study of Laboratorios Leon Farma dienogest/ethinylestradiol 2 mg/0.03 mg tablets and Valette® (Reference) in healthy subjects under fasting conditions / dienogest/ethinylestradiol 2 mg/0.03 mg tablets, fasting study/ PMRI Study Number: 2011-2511 Laboratorios Leon Farma S.A. Report: 2011-2511 Ver. 1.
 40. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Диециклен®, утвержденная МЗ РФ 18.03.2013 // www.grls.rosminzdrav.ru.
 41. Complex hormonal therapy in women with acne: recommendations of the Polish Gynecologic Society Expert Panel – 2011 // *Ginekol. Pol.* 2012. Vol. 83. № 3. P. 229–232.

Endometriosis and Combined Hormone Contraception: Benefits and Risks

A.L. Unanyan, S.A. Demura, A.A. Gasparyan, S.E. Arakelov, L.S. Polonskaya, T.D. Guriyev, V.A. Alimov, D.V. Baburin, Yu.M. Kossovich

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Contact person: Ara Leonidovich Unanyan, 9603526@mail.ru

Foreign literature sources dedicated to investigating feasibility of using combined oral contraceptives in treatment of patients with endometriosis are reviewed. Use of combined oral contraceptives, particularly dienogest-containing drugs combined with ethinyl estradiol was proved to result in significantly lowered intensity of disease symptoms, contributed to maintenance of reproductive health and substantially improved quality of life in examined women.

Key words: endometriosis, combined oral contraceptives, dienogest, Dicyclen