

ЛЕЧЕБНЫЕ ЭФФЕКТЫ КОМБИНИРОВАННЫХ ОРАЛЬНЫХ КОНТРАЦЕПТИВОВ

Комбинированные оральные контрацептивы (КОК) являются не только высокоэффективным способом предохранения от нежелательной беременности, но и средством регуляции менструального цикла, профилактики и лечения целой группы гинекологических заболеваний. Благодаря успехам науки последнего десятилетия, выбор методов контрацепции необычайно расширился, стал возможен переход от высокодозированных КОК к низко- и микродозированным препаратам. Несмотря на то, что далеко не все аспекты воздействия КОК достаточно изучены, общепризнана их ключевая роль в программах планирования семьи. В последние годы особую актуальность приобрела проблема регуляции репродуктивной функции у женщин с экстрагенитальной патологией.

Цель исследования – оценить современную позицию применения комбинированных оральных контрацептивов для лечения различных гинекологических заболеваний.

Материалы и методы. Представлен обзор литературных источников, посвященных оценке распространенности применения КОК, современному представлению о механизме действия и подходам к их назначению.

Результаты. Многогранность клинического действия КОК дает возможность считать их препаратами первого выбора для защиты от нежелательной беременности, а также способом лечения гинекологических заболеваний, например, нарушений менструального цикла, устранения или уменьшения тяжести дисменореи, снижения симптоматики при предменструальном синдроме, уменьшения частоты воспалительных заболеваний органов малого таза и т.д.

Заключение. Правильное и своевременное назначение комбинированных оральных контрацептивов не только исключает риск возникновения нежелательной беременности, но и обеспечивает лечебный эффект при различных гинекологических заболеваниях.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: комбинированные оральные контрацептивы; лечебные эффекты; репродуктивная функция.

Morgunov R.A., Kravchenko E.N.

Omsk State Medical University, Omsk

ТHERAPEUTIC EFFECTS OF COMBINED ORAL CONTRACEPTIVES

Combined oral contraceptives (COCs) are not only highly effective way to protect against unwanted pregnancy, but also a means of regulating the menstrual cycle, prevention and treatment of a whole group of gynecological diseases. Thanks to advances in science of the last decades, the choice of contraceptive methods unusually extended, was made possible by the transition to a high dose COCs and micro-dose drugs. Despite the fact that not all aspects of the effects of COCs sufficiently explored, is generally recognized key role in their family planning programs. In recent years, the problem has acquired special urgency regulation of reproductive function in women with extragenital pathology.

Objective – to evaluate the current position of the use of combined oral contraceptives for the treatment of various gynecological diseases.

Materials and methods. Provides an overview of the literature devoted to the assessment of the prevalence of the use of COCs, the modern concept of the mechanism of action and approaches to their destination.

Results. The diversity of the clinical action of COCs allows to consider their drugs of first choice for protection against unwanted pregnancy, as well as the method of treatment of gynecological diseases, such as menstrual disorders, the elimination or reduction in the severity of dysmenorrhea, reduction of symptoms in premenstrual syndrome, reducing the frequency of inflammatory diseases of small bodies pelvis etc. After using COCs reduces the risk of cancer of the endometrium, ovaries and mammary glands.

Conclusion. The correct and timely appointment of combined oral contraceptives not only eliminates the risk of unwanted pregnancies, but also provides a therapeutic effect in various gynecological diseases.

KEY WORDS: combined oral contraceptives; therapeutic effects; reproductive function.

Наиболее эффективным методом предупреждения нежелательной беременности в настоящее время признана гормональная контрацепция, основанная на использовании синтетических аналогов женских половых гормонов. Метод оральной контрацепции на протяжении многих лет прогрессивно развивался. Важным этапом в развитии кон-

трацепции было то, что в 1956 г. Ро, Пинкус и Гарсия синтезировали первый гормональный препарат, подавляющий овуляцию, и в 1958 г. применили первый оральный контрацептив. С этого времени началась история развития комбинированных контрацептивных средств. На сегодняшний день синтезировано более 500 разновидностей гормональных контрацептивов. Гормональная контрацепция широко распространена в странах Европы. Например, в Англии данный вид контрацепции применяют 22 %, во Франции – 36 %, в Германии – 48 %, в Италии – 23 %, в России – 8,6 % женщин репродуктивного возраста [25].

В зависимости от состава различают комбинированные оральные эстроген-гестагенные контрацепти-

Корреспонденцию адресовать:

МОРГУНОВ Роман Андреевич,
644043, г. Омск, ул. Ленина, д. 12,
ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России.
Тел.: +7-904-587-35-12.
E-mail: roman15_02@mail.ru

вы (КОК) и чисто гестагенные контрацептивы. Каждая таблетка КОК содержит эстроген и прогестаген. В качестве эстрогенного компонента КОК применяют синтетический эстроген — этинилэстрадиол, в качестве прогестагенного — синтетические прогестагены. По суточной дозе эстрогенного компонента различают КОК, в состав которых входит этинилэстрадиол: высокодозированные КОК содержат 50 мкг/сут.; низкодозированные — не более 30-35 мкг/сут.; микродозированные содержат микродозы этинилэстрадиола — 20 мкг/сут. В настоящее время для контрацепции принято использовать низкодозированные и микродозированные препараты [23].

В зависимости от схемы комбинации эстрогена и гестагена КОК подразделяются на два основных типа: монофазные с постоянной на протяжении приема ежедневной дозой эстрогена и гестагена; многофазные — трехфазные с переменной дозой эстрогена, имитирующие колебания содержания естественных яичниковых гормонов в течение нормального менструального цикла (3 вида таблеток с разным соотношением эстроген/прогестаген). Также существуют трехфазный КОК с более плавным переходом концентрации гормонов — микродозы эстрадиола валерата, а затем эстрадиола валерата в комбинации с диеногестом [15].

Препаратом первого выбора должен быть монофазный КОК с содержанием эстрогена не более 35 мкг/сутки и низкоандрогенным гестагеном. Трехфазные КОК можно рассматривать в качестве препаратов резерва при появлении признаков эстрогенной недостаточности на фоне монофазной контрацепции (плохой контроль цикла, сухость слизистой оболочки влагалища, снижение либидо). Кроме того, трехфазные препараты показаны для первичного назначения женщинам с признаками эстрогенной недостаточности.

Подбор КОК происходит по схеме: целенаправленный опрос, оценка соматического и гинекологического статуса и определение категории приемлемости метода комбинированной оральной контрацепции для данной женщины в соответствии с критериями приемлемости ВОЗ; выбор конкретного препарата с учетом его свойств и, при необходимости, лечебных эффектов, консультирование женщины о методе комбинированной оральной контрацепции [12]; наблюдение за женщиной в течение 3-4 мес., оценка переносимости и приемлемости препарата, при необходимости — решение о смене или отмене КОК; диспансерное наблюдение за женщиной в течение всего времени использования КОК.

В первые месяцы после начала приема КОК организм адаптируется к гормональной перестройке. В этот период могут появляться межменструальные мажущие или, реже, прорывные кровотечения, а так-

же другие побочные эффекты, связанные с нарушением гормонального равновесия. Если нежелательные эффекты не проходят в течение 3-4 мес., возможно, препарат следует поменять (после исключения других причин — органических заболеваний репродуктивной системы, пропуска таблеток, лекарственного взаимодействия). Если женщина не удовлетворена препаратом первого выбора, препарат второго выбора подбирают с учетом конкретных проблем и побочных эффектов, возникших у пациентки [26].

Комбинированные оральные контрацептивы (КОК) пользуются большой популярностью во всем мире не только благодаря своей противозачаточной надежности, но и по причине дополнительных профилактических и лечебных эффектов. В результате врачи во всем мире назначают КОК не по прямым показаниям — для контрацепции, а для лечения гинекологических заболеваний [24]. Среди благоприятных эффектов КОК, помимо контрацепции, используемых в лечебных целях, на одном из первых мест стоит их способность регулировать менструальный цикл [9, 18].

Данные доказательных исследований Кокрановской библиотеки за 2008-2012 гг., лежащие в основе систематических обзоров, показали, что при меноррагии и дисфункциональных маточных кровотечениях (ДМК) рекомендуется циклическое использование КОК для обеспечения гемостаза и профилактики ДМК, может также применяться непрерывный пролонгированный режим использования КОК. Согласно статистике, дисменорея диагностируется у 90 % женщин. Прием КОК приводит к снижению локального уровня простагландинов в эндометрии и миометрии с эффективностью 70-80 % [22].

Новые возможности использования КОК при предменструальном синдроме (ПМС) открылись при введении в клиническую практику этинилэстрадиол в сочетании с дроспиреноном. Это позволило существенно снизить эстрогензависимые признаки ПМС (отеки, повышение АД, головные боли, увеличение массы тела). Увеличение продукции андрогенов способствует формированию абдоминального ожирения, нарушениям липидного обмена (снижение уровня липопротеидов высокой плотности), и создает предпосылки для развития метаболического синдрома [16]. Дроспиренон обладает выраженной антиандрогенной активностью за счет блокады рецепторов андрогенов в органах-мишенях, сопоставимой с действием классического антиандрогенного гестагена — ципротерона ацетата, но имеет преимущество метаболически нейтрального вещества [19]. Дополнительная антиандрогенная особенность действия дроспиренона заключается в отсутствии снижения уровня глобулина, связывающего половые стероиды (многие КОК снижают его уровень, приводя к увеличению фракции

Сведения об авторах:

МОРГУНОВ Роман Андреевич, преподаватель, ЦМК Акушерства, детских и инфекционных болезней, колледж, ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России, г. Омск, Россия. E-mail: roman15_02@mail.ru

КРАВЧЕНКО Елена Николаевна, доктор мед. наук, профессор, зав. кафедрой акушерства и гинекологии ДПО, ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России, г. Омск, Россия. E-mail: kravchenko.en@mail.ru

свободных андрогенов). В первую очередь антиандрогенные эффекты дроспиренона оказывают благоприятное действие при дисфорических расстройствах, свойственных ПМС, таких как раздражительность, нервозность, перепады настроения, агрессивность [17]. Дроспиренон, единственный из всех гестагенов, имеет еще и антиминералокортикоидный эффект, благодаря которому у женщин не происходит задержки жидкости, прибавки массы тела, нет явлений мастодинии [3, 8, 13, 20].

Угревая сыпь может быть проявлением синдрома поликистозных яичников (СПКЯ), врожденной гиперплазии коры надпочечников, а также являться следствием гиперпродукции дигидротестостерона. Наличие угревой сыпи у молодых женщин имеет большую социальную значимость, т.к. изменения внешности могут приводить к развитию чувства неуверенности в себе, ухудшать социальную адаптацию и вести к развитию тяжелых неврозов. В настоящее время хорошо изучена эффективность препарата этинилэстрадиола (ЭЭ) 35 мкг и 2 мг ципротерона ацетата (ЦПА) как на состояние кожи, так и на избыточный рост волос у женщин с различными видами гиперандрогемии. Доказана его высокая эффективность при лечении больных СПКЯ [3, 21].

Одним из главных лечебных показаний к использованию пролонгированных режимов КОК считается эндометриоз — патологическое состояние, характеризующееся доброкачественным разрастанием ткани, по морфофункциональным свойствам сходной с тканью эндометрия [1, 27]. Явная зависимость симптомов эндометриоза от гормональных флуктуаций в течение менструального цикла и его регресс во время беременности и после менопаузы позволяет обосновывать дисгормональную природу заболевания. Исходя из этого, основным принципом медикаментозной терапии эндометриоза является подавление секреции эстрадиола. С этой целью применяются такие варианты гормональной терапии, как синтетические прогестины, антигонадотропины, агонисты гонадолиберина [11]. В ряде проспективных исследований женщины с эндометриозом и постоянной дисменореей (сохранявшейся, несмотря на циклический прием оральных контрацептивов) было отмечено существенное уменьшение симптомов эндометриоза при ежедневном, непрерывном использовании. Поэтому при наличии дисменореи, как основной жалобы большой эндометриозом, именно пролонгированный режим приема является оптимальным. Длительный прием этинилэстрадиола в комбинации с диеногестом в течение 3-6 месяцев без перерыва значительно снижает выраженность боли и способствует повышению качества жизни пациенток [27].

Эпидемиологические исследования показали снижение риска развития рака эндометрия на 50 % у

женщин, использующих КОК, по сравнению с женщинами, которые их не применяют. Снижение риска наблюдается в течение 20 лет после окончания использования. Длительное применение КОК ассоциируется со снижением риска развития гиперплазии эндометрия. Чистые прогестины (дидрогестерон, линестренол, левоноргестрел, норэтистерона ацетат и др.) также могут использоваться для лечения простой гиперплазии. Эффективность составляет 96 % [1].

Современные КОК эффективно регулируют менструальный цикл, купируют дисменорею и предменструальный синдром, ликвидируют гипоэстрогению, гиперандрогению, снижают риск развития ВЗОМТ и анемии, снижают риск развития рака эндометрия, яичников, доброкачественных заболеваний молочной железы и др. [2, 5, 7, 9, 10]. Нарушение обмена веществ при СПКЯ может привести к целому ряду заболеваний, в том числе и раку эндометрия. Длительное влияние эстрогена на эндометрий при дефиците прогестерона является частой причиной гиперплазии, что при отсутствии лечения может прогрессировать до карциномы даже у женщин в пременопаузе. Стратегия сокращения риска рака при СПКЯ включает в себя, в первую очередь, использование КОК, а также индукцию овуляции, мероприятия, направленные на снижение веса (диета, физические нагрузки). Как известно, экстренная контрацепция (ЭК) дает возможность контролировать репродуктивное здоровье [22].

Разработано несколько схем пролонгированного использования оральных контрацептивов. Схема короткого дозирования позволяет увеличить интервал между менструациями и задержать их наступление на 1-4 недели. Схемы длительного дозирования разработаны для предотвращения наступления менструаций на срок от 7 недель до нескольких месяцев, это уменьшает частоту менструальных кровотечений в течение года.

Применение схем короткого дозирования было предложено для отсрочки ожидаемых спонтанных менструаций или задержки кровотечения отмены у женщин, использующих КОК. Применение схем длительного дозирования по медицинским показаниям включает разные предменструальные и связанные с менструацией патологические нарушения, эндометриоз, необходимость уменьшения кровотечений при анемии и т.д. [14, 26]. По некоторым данным, у большинства женщин, предпочитающих регулярные кровотечения отмены на фоне приема КОК, основная причина такого решения — страх развития беременности, бесплодия и побочных эффектов, а также мнение, что менструация — естественный процесс. При СПКЯ непрерывное лечение монофазными оральными контрацептивами вызывает более выраженное подавление выработки андрогенов в яичниках, чем стандартные схемы лечения, и благодаря этому может

Information about authors:

MORGUNOV Roman Andreyevich, teacher, CMK Obstetrics, children's and infectious diseases, college, Omsk State Medical University, Omsk, Russia. E-mail: roman15_02@mail.ru

KRAVCHENKO Elena Nikolaevna, doctor of medical sciences, professor, head of the department of obstetrics and gynecology DPO, Omsk State Medical University, Omsk, Russia. E-mail: kravchenko.en@mail.ru

оказывать более выраженный терапевтический эффект при заболеваниях, связанных с гиперпродукцией андрогенов [4, 17]. Во время приема оральных контрацептивов по обычным схемам синтез андрогенов во время интервалов отмены может вновь повышаться. Однако требуется проведение дополнительно клинико-лабораторного обследования пациенток, учитывая возможность сочетания СПКЯ с разными факторами риска заболеваний сердечно-сосудистой системы. Почти 30 % фертильных женщин предъявляют жалобы на боли внизу живота и в молочных железах, отечность, депрессивные состояния, повышенную раздражительность, проявляющиеся в полной мере во вторую фазу менструального цикла и исчезающие в течение менструации. Во время применения оральных контрацептивов в соответствии со стандартной схемой «21/7» клинические проявления развиваются чаще во время 7-дневных интервалов отмены гормонов, чем в течение 21-дневных циклов приема гормональных препаратов.

Хотя глубокое подавление активности яичников, вызываемое пероральными контрацептивами, во многих случаях может приводить к аменорее, недостаточность эстрогенов не развивается, поскольку снижение уровня эстрадиола компенсируется наличием экзогенного эстрадиола. Существующие к настоящему моменту данные позволяют утверждать, что длительное применение пероральных контрацептивов при его завершении не оказывает неблагоприятного влияния на фертильность [6].

Таким образом, исходя из литературных данных, следует сделать вывод о многогранности клинического действия КОК, дающей возможность считать их препаратами первого выбора для защиты от нежелательной беременности, а также способом лечения нарушений менструального цикла, устранения или уменьшения тяжести дисменореи, снижения симптоматики при предменструальном синдроме, уменьшения частоты воспалительных заболеваний органов малого таза и т.д.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

1. Armstrong AJ et al. Diagnosis and management of endometrial hyperplasia. *J Minim Invasive Gynecol.* 2012; 19 (5): 562-571.
2. Baranov II. Combined oral contraceptives: principles of individual selection, prevention of unwanted pregnancy and possible side effects, therapeutic and prophylactic action. *Russkij medicinskij zhurnal.* 2013; 21 (14): 745-750. Russian (Баранов И.И. Комбинированные оральные контрацептивы: принципы индивидуального подбора, предупреждение нежелательной беременности и возможных побочных эффектов, лечебное и профилактическое действие //ПМЖ. 2013. № 14. С. 745-750.)
3. Colonna L, Pacifico V, Lello S, Sorge R, Raskovic D, Primavera G. Skin improvement with two different oestrogenprogestins in patients affected by acne and polycystic ovary syndrome: clinical and instrumental evaluation. *J Eur Acad Dermatol Venerol.* 2011. doi: 10.1111/j.1468-3083.2011.04292.x.
4. Dedov II, Mel'nichenko GA, Chebotnikova TV, Il'in AV, Davydova GN, Kolesnikova GS, Ivannikova EV. The prevalence and clinical features of polycystic ovary syndrome in a Moscow population. *Problems of Endocrinology.* 2010. 56 (4): 3-8. Russian (Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Чеботникова Т.В., Ильин А.В., Давыдова Г.Н., Колесникова Г.С., Иванникова Е.В. Распространенность и клиническая картина синдрома поликистозных яичников в популяции Москвы //Проблемы эндокринологии. 2010. Т. 56, № 4. С. 3-8.)
5. Edith Vaisberg. Choices method of contraception: combined oral contraceptives. The University of Sydney NSW Australia. 2014. P. 12-14.
6. Faculty of Family Planning and Reproductive Health Care Clinical Effectiveness Unit. Emergency Contraception update. *J of Family Planning and Reproductive Health Care.* 2011; 32 (2): 34-37.
7. Folate status and homocysteine levels during a 24-week oral administration of a folate-containing oral contraceptive: a randomized, double-blind, active-controlled, parallel-group, US-based, multicenter study. *Sr. S. Bart. Contraception.* 2012; 85 (1): 42-50.
8. Gevorgian MA, Manukhin IB, Kuznetsova EM. Experience with drospirenone containing hormonal contraceptive. *Russkij medicinskij zhurnal.* 2011; (1): 22-24. Russian (Геворкян М.А., Манухин И.Б., Кузнецова Е.М. Опыт применения дроспиренонсодержащего гормонального контрацептива //ПМЖ. 2011. № 1. С. 22-24.)
9. Khamoshina MB, Nosova AV, Zorina EA. Impact of combined oral contraceptive containing Estradiol Valerate on female quality of life. *Doktor.Ru.* 2012; (1): 33-36. Russian (Хамошина М.Б., Носова А.В., Зорина Е.А. Влияние комбинированного орального контрацептива, содержащего эстрадиола валерат, на качество жизни женщин //Доктор.Ру. 2012. № 1. С. 33-36.)
10. Khamoshina MB, Savelieva IS, Tsapieva EO, Zorina EA. Hormonal contraception without ethinylestradiol: hopes, potentials and prospects. *Doktor.Ru.* 2011; 9-2 (68): 15-20. Russian (Хамошина М.Б., Савельева И.С., Цапиева Е.О., Зорина Е.А. Гормональная контрацепция без этинилэстрадиола: ожидания, возможности, перспективы //Доктор.Ру. 2011. № 9-2 (68). С. 15-20.)
11. Landrum LM, Zuna RE, Walker JL. Endometrial Hyperplasia, Estrogen Therapy and the Prevention of Endometrial Cancer. *Clinical Gynecologic Oncology.* Eighth edition /Di Saia PJ, Creasman WT: Elsevier, 2012; 123-129.
12. Lopez-del Burgo C. Women's attitudes towards mechanisms of action of birth control methods: a cross sectional study in five European countries. *J. of Clinical Nursing.* 2013; (22): 3006-3015.
13. Machado RB, Pompeil de M, Giribela AG, Giribela CG. Drospirenone/ethinylestradiol: a review on efficacy and noncontraceptive benefits. *Womens Health (Lond Engl).* 2011; 7 (1): 19-30.
14. Navaratnarajah R, Pillay OC, Hardiman P et al. Polycystic ovary syndrome and endometrial cancer. *Semin. Reprod. Med.* 2011; 26 (1): 62-71.
15. Potter J., Santelli J.S. Adolescent contraception: review and guidance for pediatric clinicians. *Minerva Pediatr.* 2015; 67 (1): 33-45.
16. Pozdnyak SA. Drug therapy for premenstrual syndrome. *Obstetrics and Gynecology.* 2011; (8): 117-120. Russian (Поздняк А.О. Медикаментозная терапия предменструального синдрома //Акушерство и гинекология. 2011. № 8. С. 117-120.)
17. Ruzhilo OS Ways to restore menstrual function in polycystic ovary syndrome. УО «Витебск State Medical University»: Materials of the 69th scientific session of the University staff. 2014: 175-176. Russian (Ружило О.С. Пути восстановления менструальной функции при синдроме поликистозных яичников. УО «Витебский государственный медицинский университет». Матер. 69-й науч. сессии сотрудников университета, 2014. С. 175-176.)
18. Savelieva IS, Khamoshina MB. Post-abortion contraception: whose side are you on? *Doktor.Ru.* 2011; 9-1 (68): 54-57. Russian (Савельева И.С., Хамошина М.Б. Контрацепция после аборта: на чьей вы стороне? //Доктор.Ру. 2011. № 9-1 (68). С. 54-57.)
19. Shatunova EP, Stepanova Y. Use of hormonal contraceptives in a rehabilitation program after prior exacerbation of chronic salpingoophoritis. *Obstetrics and Gynecology.* 2011; (2): 106-110. Russian (Шатунова Е.П., Степанова Ю.В. Применение гормональных контрацептивов в программе реабилитации после перенесенного обострения хронического сальпингоофорита //Акушерство и гинекология. 2011. № 2. С. 106-110.)
20. Sitruc R, Nath A. Metabolic effects of contraceptive steroids. *J. Med.* 2011; 12 (2): 63-75.
21. Soboleva EL. The etiology, clinical features and treatment of polycystic ovary syndrome. *Disease Treatment and Prevention.* 2012; (1): 88-98. Russian (Соболева Е.Л. Этиология, патогенез, клиника и лечение синдрома поликистозных яичников //Лечение и профилактика. 2012. № 1. С. 88-98.)

22. Therapeutic potential of modern oral contraceptives in gynecological practice. *Effective pharmacotherapy*. 2011; (4): 40-46. Russian (Лечебные возможности современной оральной контрацепции в гинекологической практике //Эффективная фармакотерапия. 2011. № 4. С. 40-46.)
23. Tikhomirov AL, Bataeva AE. Evolution of combined hormonal contraception. *Gynecology, obstetrics and perinatology*. 2011; 10 (4): 71-75. Russian (Тихомиров А.Л., Батаева А.Е. Эволюция комбинированной гормональной контрацепции //Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2011. Т. 10, № 4. С. 71-75.)
24. Unanyan AL, Arakelov SE, Polonskaya LS, Guriev TD, Baburin DV, Kossovich YuM. Dysmenorrhea: practical issues of pathogenesis, clinical presentation and treatment. *Doktor.Ru*. 2014; 1 (89): 15-19. Russian (Унаниян А.Л., Аракелов С.Э., Полонская Л.С., Гуриев Т.Д., Бабурин Д.В., Коссович Ю.М. Дисменорея: практические аспекты патогенеза, клиники и терапии //Доктор.Ру. 2014. № 1 (89). С. 15-19.)
25. Verchaeghe J. Hormonal contraception in women with metabolic syndrome. *Contracept. Reprod. Health Care*. 2011; 5 (5): 305-314.
26. Zaharova NN, Dvorjansky SA. Results of application of the combined oral contraceptives with drospirenon and finasterid in women with a polycystic ovary syndrome without metabolic infringements. *Practical medicine*. 2011; 6 (54): 76-79. Russian (Захарова Н.Н., Дворянский С.А. Результаты применения комбинированных оральных контрацептивов с дроспиреноном у женщин с синдромом поликистозных яичников //Практическая медицина. 2011. Т. 54, № 6. С. 76-79.)
27. Zazerskaya IE, Kuznetsova LV. The use of combined oral contraceptives in the prevention and treatment of endometriosis. *Problemy reproduktivsii*. 2015; 21 (3): 106-110. Russian (Зазерская И.Е., Кузнецова Л.В. Место комбинированных оральных контрацептивов в лечении эндометриоза //Проблемы репродукции. 2015. Т. 21, № 3. С. 106-110.)

