



ИСТОРИЧЕСКИЕ ЭТАПЫ РАЗВИТИЯ ГОРМОНАЛЬНОЙ КОНТРАЦЕПЦИИ. ОЦЕНКА РИСКОВ И ПЕРСПЕКТИВЫ

Ж.А. Ужегова, М.А. Свиридонова

ФГУ Эндокринологический научный центр
(дир. – акад. РАН и РАМН И.И. Дедов) МЗ и СР РФ, Москва

«Двести ведущих историков мира пришли к заключению, что ни теория относительности Эйнштейна, ни ядерная бомба, ни даже власть компьютеров и интернета не оказали более сильного влияния на общество в XX столетии, чем оральные контрацептивы.»

The Economist (США), 25 декабря 1993, 329: 7843

Резюме

Сегодня около 80 млн женщин во всем мире предупреждают наступление незапланированной беременности с помощью оральных контрацептивов. Оральные контрацептивы остаются наиболее изученными препаратами, когда-либо поступавшими на рынок. Регулярно появляются новые данные об их потенциальных выгодах и рисках для здоровья, и эта тенденция, вероятно, сохранится. Оральные контрацептивы признаны главным крупным достижением в области репродуктивного здоровья, в связи с их существенными выгодами для здоровья, убедительно продемонстрированными в ходе многочисленных исследований; серьезные неблагоприятные эффекты встречаются крайне редко. Благодаря существующей в последнее время тенденции проводить скрининговое обследование женщин планирующих прием оральных контрацептивов, для выявления состояний, которые могли бы отнести их к группе высокого риска редких осложнений, частота серьезных неблагоприятных эффектов значительно снизилась.

Ключевые слова: оральные контрацептивы, эстрогены, прогестины, контрацепция, риски.

EVOLUTION OF HORMONAL CONTRACEPTION. RISK ASSESSMENT AND CLINICAL PERSPECTIVE

Zh.A. Uzhegova, M.A. Sviridonova

Federal Endocrinological Research Center, Moscow, Russia
(The director – academician of Russian academy of sciences
and Russian academy of medical sciences I.I. Dedov)

Summary

Today about 80 million women prevent unintended pregnancies using oral contraceptives all over the world. Oral contraceptives have been the most investigated medicines arriving on the market. The data about their potential benefits and risks for health are updated regularly, and the tendency, maintenance is expected. Oral contraceptives are considered as the main large achievement in reproductive medicine because they provide essential health benefits, confirmed numerous researches; serious adverse effects were observed extremely seldom. Routine risk-factor revealing in potential users of oral contraceptives significantly decreases the conditions frequency of serious adverse effects.

Key words: oral contraceptives, estrogens, progestins, contraception, risk.

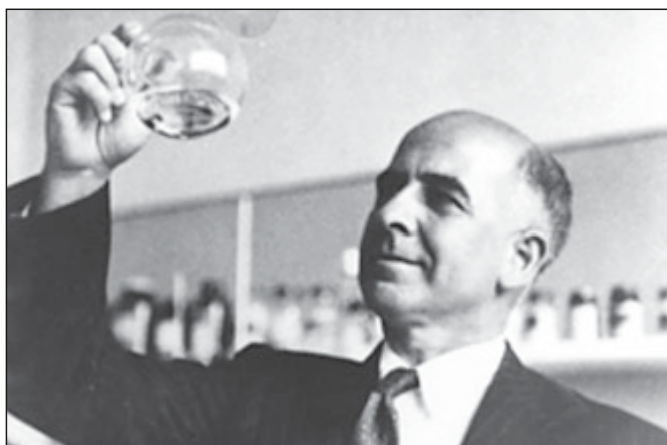
В начале XX столетия контрацепция для женщин, основанная на гормонах, была полностью инновационной идеей. К тому времени было доступно немного информации о менструальном цикле и роли гормонов в организме женщин. Профессор физиологии Университета Инсбрука (Австрия) Людвиг Хаберландт впервые продемонстрировал возможность подавить фертильность у мышей путем перорального введения экстракта яичников. В 1920-х годах Л. Хаберландт и венский гинеко-

лог Отфрид Отто Фельнер вводили экстракты стероидов различным животным (опыты с подкожной имплантацией тканей яичника беременных крольчих взрослым особям репродуктивного возраста) и сообщили об их ингибирующем действии на фертильность. В 1931г. Л. Хаберландт предложил использовать прием гормонов для контроля рождаемости, был даже выпущен готовый к применению экстракт, названный инфекундином [1]. Но ранняя смерть ученого в возрасте 47 лет

свела на нет эту революционную, по сути, попытку. И так, концепция была создана, но стероиды не были получены. Экстракция и выделение нескольких миллиграммов половых стероидов требовала колоссально-го материала, измеряемого бидонами мочи и сотнями килограммов органов. Эдвард Дойзи, американский биохимик, нобелиат, обработал 80 000 яичников свиней, чтобы получить только 12 мг эстрадиола.

Проблема материала впоследствии была решена эксцентричным химиком Расселом Е. Маркером (рис. 1), который с 1927 по 1935 г. в Институте Рокфеллера занимался изучением конфигурации и оптической ротации, как методом определения компонентов.

Рис. 1. Рассел Маркер



Впоследствии, он заинтересовался решением проблемы выработки дешевого прогестерона и перешел на службу в Государственный университет Пенсильвании. В то время для получения 1 мг прогестерона требовалось 2500 яичников беременных свиней. В 1939 г. Р. Маркер изобрел метод превращения молекулы сапогенина в прогестин («деградация Маркера»). Он пришел к убеждению, что решить проблему получения больших количеств стероидных гормонов можно, обнаружив растения (в семействе агавы и ямса), которые содержат достаточное количество диозгенина, стероида растений (сапогенин), который может быть использован, как начальное вещество в выработке стероидных гормонов. В 1943 г., Р. Маркер уезжает в Мексику, где собирает 10 тонн корней *Dioscorea Mexicana*, и в старом гончарном сарае (собственность лаборатории Эмерика Солмо и Фредерика Лемана) в течение 2 месяцев изготавливает несколько фунтов прогестерона стоимостью 300 000\$. В 1944 г., он создает компанию «Синтекс» и производит 30 кг прогестерона, стоимость которого упала с 200\$ до 50\$ за 1 г. Через некоторое время, Р. Маркер расстается со своими партнерами и уезжает, захватив с собой все записи, касающиеся процесса синтеза вещества. Тогда компания наняла Джорджа Розенкранца, работавшего в фармацевтической фирме в Гаване, который быстро восстановил процесс, воспользовавшись публикациями Р. Маркера.

В 1949 г. компания «Синтекс», уже пользующаяся достаточным авторитетом в своей области, пригласила химика Карла Джерасси (рис. 2), венского эмигранта, получившего образование в США и ученую степень в университете Висконсина, возглавить исследователь-

скую группу, занимающуюся разработкой простого и дешевого метода синтеза кортизона, и через 2 года, в 1951 г., эта цель была достигнута. После этого К. Джерасси с коллегами изменил, свои научные приоритеты и сконцентрировался на изучении половых стероидов, в результате было сделано открытие, что удаление углерода в 19-м положении из прогестерона, полученного из ямса, повышает прогестагенную активность молекулы. В 1951 г. они официально сообщили о получении синтетического прогестерона, в 10 раз более мощного по сравнению с естественным прогестероном и более устойчивого при пероральном приеме, который получил название «норэтинодрон» (норэтистерон) [2]. Компания «Синтекс» сразу же подала заявку на регистрацию и получила первый патент на этот продукт в 1951 г. Патент на этот препарат был первым патентом на лекарственное средство, зарегистрированное в National Inventor's Hall (Огайо).

Рис. 2. Карл Джерасси



Тем временем компания «Серле» также продолжала активные исследования и разработки в этой области. И через короткое время после открытия норэтинодрона, предположительно, независимо от работы К. Джерасси, химик из компании «Серле», Франк Колтон (рис. 3.), получил близкий изомер норэтинодрона, названный норэтинодрелом, на который компания «Серле» также получила патент в том же году, в сущности как на первый пероральный активный прогестагенный агент.

Рис. 3. Франк Колтон



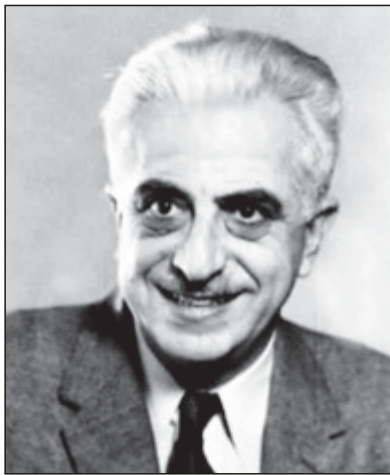


Практически параллельно с этими историческими событиями, в 1951 г., состоялась знаменательная встреча трех уникальных людей – Грегори Пинкуса, Маргарет Санджер и Кэтрин Маккормик. Эта встреча положила начало в разработку проекта, который завершился появлением на рынке первого орального контрацептивного средства 50 лет назад. М. Санджер была президентом американской Федерации по планированию семьи и впервые ввела в обиход термин «ограничение рождаемости», применив его в 1914 г. в ежемесячном журнале «Женский бунт» («The women rebel»), который она основала и редактировала [3].

К. Маккормик обладала недюжинным умом и была второй по счету женщиной, закончившей Технологический институт штата Массачусетс в 1904 г. Она владела большим состоянием и щедро жертвовала средства на работы в области планирования семьи. В конечном счете она предоставила приблизительно 2 000 000 \$ Уорчестерскому фонду экспериментальной биологии, созданному Пинкусом и Хогландом, в поддержку работы Г. Пинкуса над этим проектом.

Г. Пинкус (рис. 4) родился в Нью-Джерси, в семье еврейских эмигрантов из России, окончил Корнеллский университет и изучал генетику в Гарварде, где и получил ученую степень.

Рис. 4. Грегори Пинкус



Начальные открытия, проложившие путь к оральной контрацепции, приписывают Мин Чу Чангу, который был приглашен в исследовательскую группу Пинкуса для изучения влияния прогестерона на овуляцию. С момента, когда Адольф Бутенандт в 1929 г. выделил эстроген, а затем через 5 лет, – в 1934 г. синтезировал прогестерон и доказал его блокирующее действие на разрыв фолликулов, это направление стало новым этапом в развитии контрацепции. Когда стали доступны норэтинодрон и норэтинодрел, Чанг установил их 100% эффективность в отношении подавления овуляции при пероральном введении кроликам. Г. Пинкус привлек к своим исследованиям и руководителя отдела акушерства и гинекологии в Гарварде Джона Рока.

В 1956 г. в Пуэрто-Рико начались первые клинические исследования норстероидов. Они подтвердили их антиовуляторное действие. В состав препарата в качестве прогестагенного компонента входил норэтинодрел («Серле») с добавлением небольшого количества мес-

транола (150 мкг). Г. Пинкус с членами исследовательской группы доказали наличие у норэтинодрела и местранола 100% эффекта в отношении предупреждения беременности.

11 мая 1960 г. Управление по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов (Food and Drug Administration – FDA) США, после получения всех необходимых данных, включая результаты клинических испытаний, дала свое формальное одобрение фирме «Серле» для выпуска на рынок препарата «Эновид» (рис. 5), ставшего первым препаратом, предложенным для повседневной лечебной практики.

Рис. 5. Первый оральный контрацептивный препарат Эновид



С этого времени началась история развития комбинированных контрацептивных средств. Противозачаточные таблетки прошли большой путь развития: сейчас насчитывается более 500 разновидностей оральных гормональных контрацептивов в мире.

Современные оральные контрацептивы содержат низкие дозировки синтетических женских половых гормонов, подобные тем, что образуются в организме женщины. Большинство гормональных контрацептивов представляют собой так называемые комбинированные оральные контрацептивы (КОК), в состав которых входят гормоны двух классов: эстрогены и прогестагены. Из-за их множественных эффектов на циклические процессы в женском организме, например сокращение выработки собственных гормонов или подавление овуляции, КОК расцениваются в качестве одного из самых надежных методов предохранения от незапланированных беременностей. Важно, что их эффект является полностью обратимым и способность женщин к наступлению беременности восстанавливается в короткие сроки после прекращения приема КОК.

Продолжающиеся исследования с использованием современных КОК показали, что они обеспечивают также широкий спектр непротивозачаточных преимуществ: от купирования связанных с менструацией симптомов до долгосрочной пользы (например, снижение частоты рака яичников). В целом женщины хорошо переносят КОК и серьезные побочные эффекты на их фоне крайне редки. К наиболее частым неблагоприятным явлениям относится нагрубание молочных желез, головная боль и увеличение массы тела. Среди серьезных побочных эффектов самыми значимыми являются сердечно-сосудистые события и особенно повышение риска венозной тромбоэмболии (ВТЭ), но даже с учетом влияния всех КОК, представленных сегодня на рынке,

повышение риска ВТЭ является более низким, чем риск ВТЭ во время беременности или в послеродовый период. Однако информация о потенциальных факторах риска очень важна при принятии решения, является ли КОК подходящим выбором метода контрацепции для каждой конкретной женщины.

В настоящее время в нашем распоряжении имеется широкий спектр современных методов контрацепции. Оральные гормональные контрацептивы превосходят другие средства в отношении безопасности, надежности и легкости применения.

Сегодня около 80 млн женщин во всем мире предотвращают наступление незапланированной беременности с помощью оральных контрацептивов. Около 71% женщин в возрасте от 15 до 49 лет имели опыт использования одного гормонального контрацептивного метода и более, а 93% из них принимали с контрацептивной целью оральные контрацептивы, т.е. в целом 66% женщин имели опыт применения этих средств [4].

Кроме того, контрацепция более не является закрытым для обсуждения вопросом. Информация о современных контрацептивах находится в свободном доступе в интернете, различные методы контрацепции широко обсуждаются на медицинских форумах, в средствах массовой информации и т.д. Тем не менее, существует определенная брешь между знаниями в области интимных вопросов и сексуальным поведением недостаточно информированных молодых людей, результатом которой часто становится нежелательная беременность. Сравнение данных в индустриальных западных странах показало, что в Германии наступает 11 беременностей на 1 тыс женщин в возрасте от 15 до 19 лет, что является самым низким показателем наряду со Скандинавскими странами (7-11) и странами Бенилюкса (9), средние по-

казатели имеют Великобритания (20) и Канада (16). США занимает низкую позицию с показателем 53, за ними следуют Нигерия (103) и Индия (73), а замыкает список Нигер (233) [5].

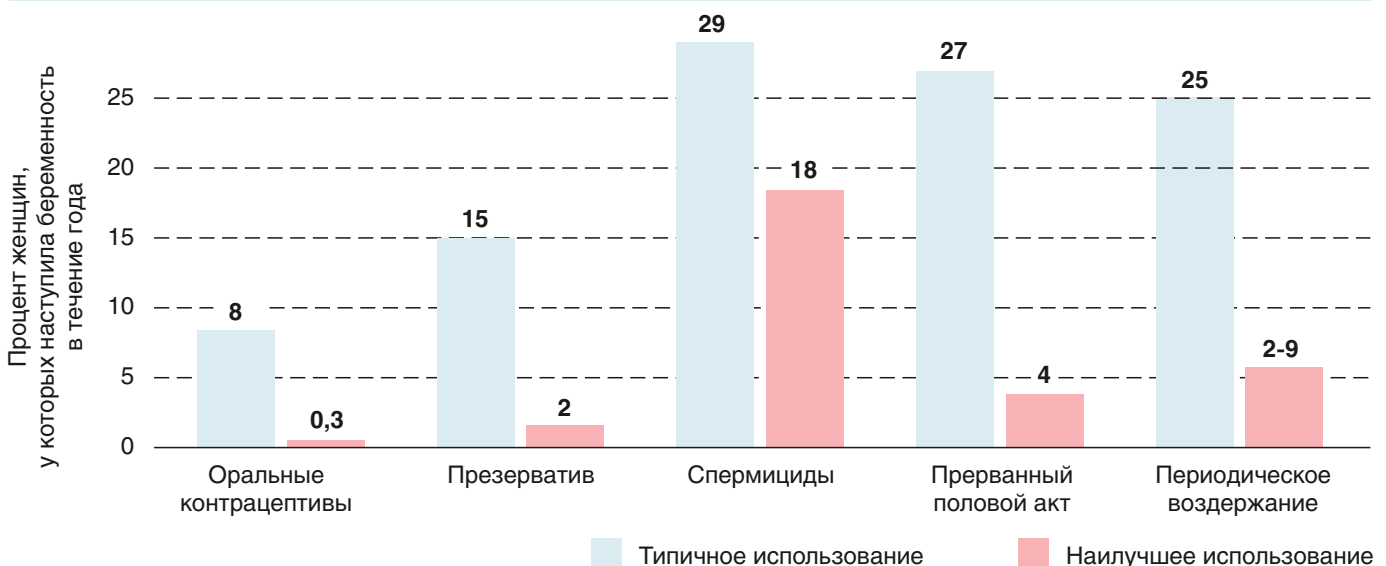
Таким образом, несмотря на высокий уровень знания и доступность, все еще остается потребность в информации и в образовании населения в отношении современных контрацептивных средств.

Анализ пользы и рисков оральных контрацептивов в перспективе

Справедливо отметить, что не существует ни одного контрацептивного метода со 100% эффективностью и полностью свободного от побочных эффектов. Выбор метода планирования семьи требует компромисса между желаемым уровнем защиты от беременности и согласием пары на некоторые риски и потенциальный вред, связанный с использованием конкретного метода.

КОК являются удобным методом, так как прием орального контрацептива прост и не связан с сексуальной активностью. При использовании КОК показатель контрацептивных неудач метода составляет менее 1% в течение года (рис.6). Это означает, что только у 1 из 100 женщин при правильном использовании метода в течение одного года наступит беременность. Эффективность КОК в реальной жизни с учетом возможных погрешностей при их приеме, использования сопутствующих медикаментозных средств или заболеваний составляет более 90%, это означает, что от 3 до 9 женщин из каждых 100 при использовании данного метода контрацепции могут забеременеть. После окончания приема контрацептивов восстановление фертильности происходит быстро.

Рис. 6. Контрацептивная эффективность: нежелательные беременности в течение первого года [6-8]



Современные КОК обеспечивают не только превосходный контрацептивный эффект, но также множество неконтрацептивных преимуществ: от регуляции цикла, снижения менструальной кровопотери и дисменореи до лечения предменструального синдрома (ПМС), головной боли, связанной с менструацией, акне и гирсутизма. Долговременные преимущества включают сни-

жение уровней риска рака эндометрия и яичников. Благодаря возможности избежать наступления незапланированной беременности происходит снижение подверженности серьезным сосудистым рискам и обострениям системных заболеваний, которые часто возникают именно во время беременности [9].

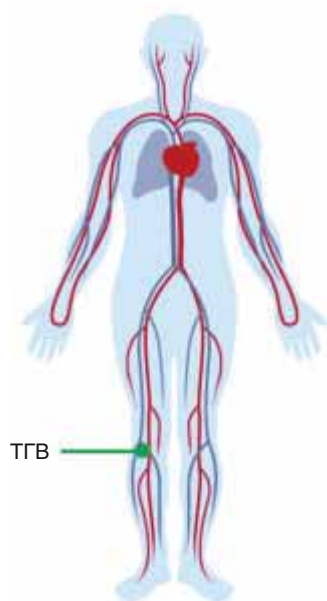


Метаболические эффекты пероральной контрацепции. Сердечно-сосудистые события

ВТЭ

ВТЭ является результатом влияния или взаимодействия предрасполагающих к ее развитию множественных приобретенных или наследственных факторов риска.

Рис. 7. Типы ВТЭ



ТГВ (тромбоз глубоких вен)

- чаще в нижних конечностях
- иногда протекает бессимптомно или с минимальными симптомами
- часто не диагностируется

ЛЭ (легочная эмболия)

- потенциальная угроза жизни

ВТЭ (венозная тромбоэмболия фатальна в 1-2% случаев)

Согласно данным отчета Agency for the Evaluation of Medicinal Products Committee for Proprietary Medicinal Products, касающегося КОК и ВТЭ, в 2001 г. ВТЭ оказалась фатальной в 1-2% случаев [10,11].

Известно, что распространенность случаев ВТЭ повышается с возрастом [12]. Частота впервые возникшей ВТЭ возрастает от менее чем 5 случаев на 100 000 лиц в возрасте моложе 15 лет до почти 500 случаев на 100 тыс. лиц в возрасте 80 лет [13]. Для сравнения, исходная частота этого нарушения среди женщин репродуктивного возраста составляет от 4 до 5 женщин на 10 тыс. женщин-лет [14].

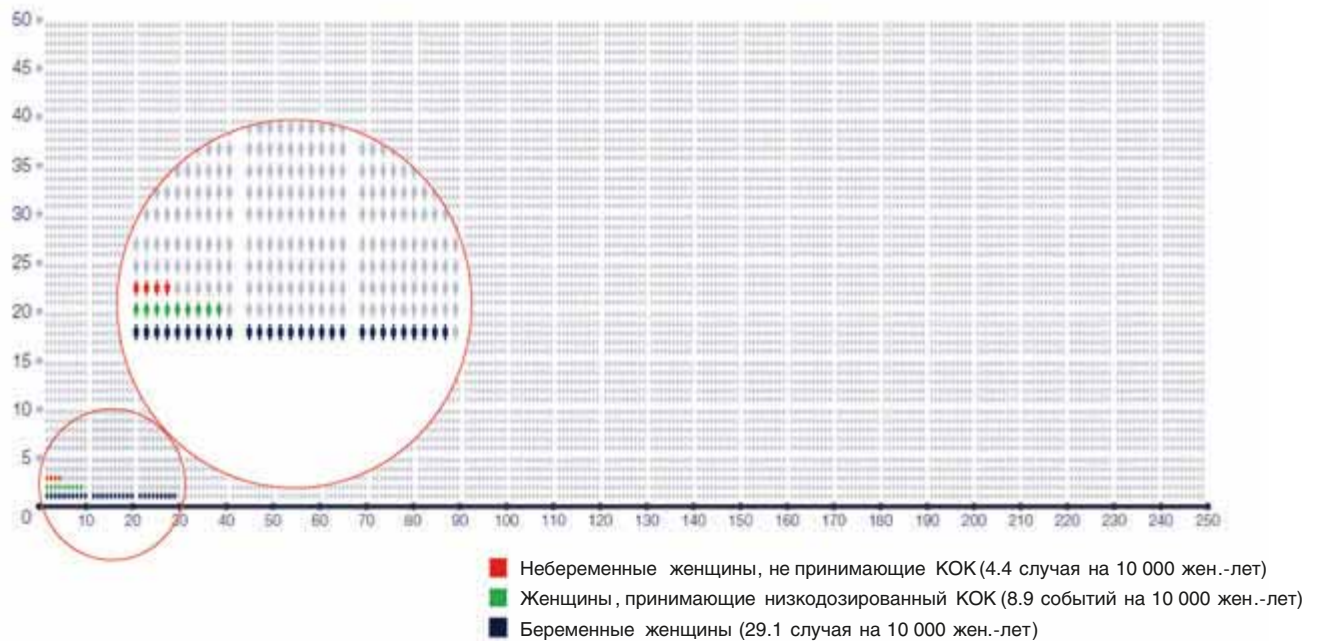
Использование эстроген-гестагенных препаратов, таких как КОК, комбинированных контрацептивных пластырей, вагинальных колец, а также комбинированных препаратов для заместительной гормональной терапии (ЗГТ) относится к общеизвестным факторам риска развития ВТЭ. Показано, что риск ВТЭ у пользователей КОК возрастает при повышении дозы эстрогена и является наиболее высоким в первый год приема. К другим факторам риска относятся: перелом бедренной кости или голени, протезирование тазобедренного

сустава, большое хирургическое вмешательство, иммобилизация, беременность и послеродовой период, наличие ВТЭ в анамнезе или наследственные генетические мутации системы гемостаза (тромбофилия), а также увеличение возраста и ожирение [12].

Риск ВТЭ при использовании современных низкодозированных КОК повышается примерно в 2-3 раза по сравнению с женщинами, не применяющими эти препараты. Однако абсолютный риск является крайне низким (поражает 1 женщину на 10 тыс., но менее 1 женщины на 1 тыс.).

Результаты исследования European Active Surveillance Study on Oral Contraceptives (EURAS-OC) показали, что частота ВТЭ у женщин, принимающих КОК, содержащих этинилэстрадиол (ЕЕ) в дозе менее 50 мкг составляет от 8 до 10 на 10 тыс. женщин-лет. [14] Для сравнения, частота ВТЭ составляет 4,4 на 10 тыс. женщин-лет у небеременных, не использующих КОК, однако у беременных женщин и в послеродовой период этот показатель возрастает до 20-30 на 10 тыс. женщин-лет (рис. 8) [14-15].

Рис. 8. Частота ВТЭ

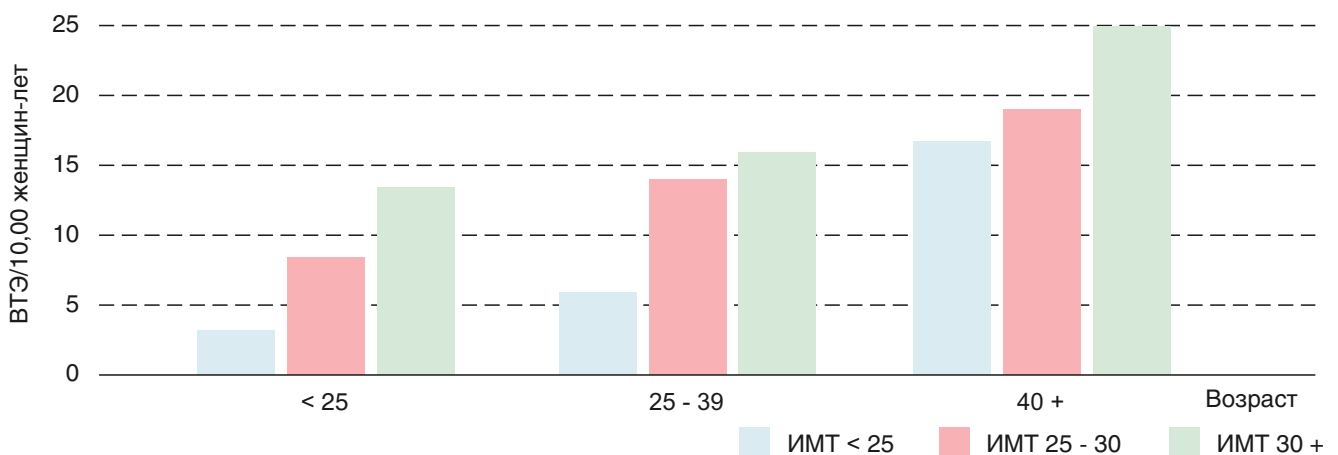


При применении контрацептивных средств, содержащих только прогестагены, не было выявлено повышения уровня ВТЭ. Трансдермальный путь введения эстрадиола при проведении ЗГТ у женщин после наступления менопаузы связан со снижением риска ВТЭ, но доступные к настоящему времени данные не свидетельствуют о преимуществах парентеральных путей введения гормонов (трансдермального или внутривлагалищного) при использовании комбинированных гормональных контрацептивов, содержащих ЭЕ [9]. Риск ВТЭ наиболее

высок в течение первого года использования КОК. А также при возобновления приема данного или другого КОК после перерыва, составляющего 4 недели и более [16,17]. Риск ВТЭ постепенно снижается при длительном приеме и достигает уровня, сходного с таковым у женщин, не получающих эти препараты, в течение нескольких недель после прекращения их приема.

Данные, полученные в ходе EURAS, показали, что увеличение возраста и индекса массы тела обладает кумулятивным эффектом на частоту ВТЭ (рис. 9) [18].

Рис. 9. EURAS: Влияние возраста и индекса массы тела (ИМТ) на частоту ВТЭ у принимающих оральные контрацептивы женщин в отсутствии других общеизвестных факторов риска



*Подсчет риска на основе 115 случаев ВТЭ на 116,00 женщин-лет приема.

У женщин с установленными факторами риска ВТЭ (помимо приема КОК) этот риск был самым низким в возрасте моложе 25 лет и при индексе массы тела менее 25 кг/м²; однако повышался параллельно увеличению возраста и массы тела. Информация о факторах риска крайне важна при принятии решения, являются ли

КОК подходящим методом контрацепции для конкретной женщины. Тем не менее, для огромного большинства пользователей при назначении КОК профиль пользы-риска является благоприятным.

Хорошо известно, что повышение риска ВТЭ связано с дозой эстрогенов. В 1990-х годах широко обсуждался



вопрос, о возможном различии рисков ВТЭ при использовании отдельных прогестагенов. В это же время несколько проведенных эпидемиологических исследований показали, что КОК, содержащие так называемые прогестагены II поколения – левоноргестрел – (ЛНГ), связаны с меньшим риском ВТЭ по сравнению с КОК III поколения, в состав которых в качестве прогестагенов входил гестоден (ГСД) и дезогестрел (ДЗГ) [19,20]. Однако большая часть исследований характеризовалась значительными методологическими погрешностями, не позволившими контролировать важнейшие показатели, включая продолжительность приема КОК, наличие исходных факторов риска ВТЭ, а также предпочтительное назначение этих новых препаратов женщинам, имеющим факторы риска.

Эти дискуссии в Европе завершились публикацией в сентябре 2001г. официального сообщения Committee for Proprietary Medicinal Products Public Assessment Report, в котором было высказано предупреждение о возможном более высоком риске ВТЭ на фоне КОК III поколения по сравнению с препаратами II поколения [10,12]. В этом документе утверждалось, что «...на основании тщательной научной оценки было обнаружено, что КОК III поколения, содержащие 30 мкг ЕЕ, характеризуются несколько большим риском ВТЭ по сравнению с КОК II поколения». Это повышение риска выражалось в 1-2 дополнительных случаях ВТЭ на 10 тыс. женщин-лет использования этих препаратов.

Эпидемиологические исследования EURAS, INGENIX 2000-2005 гг.

Компания «Байер» спонсировала два крупномасштабных наблюдательных исследования IV фазы: в Европе, упоминавшееся ранее – EURAS-OC [14], и в США – исследование Ingenix [21]. Эти исследования независимо друг от друга продемонстрировали, что пользователи низкодозированных КОК имеют сходный риск ВТЭ в независимости от входящих в их состав прогестагенов, включая дроспиренон (ДРСП) [14,21]. В целом в обоих исследованиях приняли участие 120 тыс. пользователей КОК в Европе и США. Оба эти исследования, EURAS-OC и Ingenix, были предприняты с целью сравнения КОК, содержащего 30 мкг этинилэстрадиола/3 мг дроспиренона, с другими КОК в отношении риска ВТЭ.

Исследование EURAS-OC, продолжавшееся в 2000-2005 гг., было многонациональным, проспективным неинтервенционным когортным исследованием с участием новых пользователей ДРСП-содержащих и ЛНГ-содержащих КОК, а также препаратов, включавших другие прогестагены. В целом в исследовании участвовали 58 674 женщины из семи стран Европы, всего 142 475 женщин-лет наблюдения. Исследование характеризовалось активным наблюдением за женщинами; обследование проводили каждые 6 мес с целью выявления возможных побочных неблагоприятных событий, связанных с приемом КОК.

В исследовании *Ingenix* ВТЭ-события констатировали у женщин, которые согласно базе данных страховых служб США, начали впервые принимать препарат Yasmin (Ярина) или другие КОК с 2001 по 2004 г. Всего Ярину начали получать 22 429 женщин, а другие КОК – 44 858 участниц. Наблюдение продолжалось в среднем, 7,6 мес (всего 41 656 женщин-лет). В этом исследовании

использовали систему подбора групп участниц по индексу соответствия или вероятности наличия отдельных факторов риска по данным медицинских карт, что позволило провести сравнение новых пользователей различных КОК по отношению к величине исходного риска ВТЭ [21].

Дизайн исследований тщательно обсуждался с компетентными регулирующими органами Европы и США. Концепция, проведение, анализ и представление результатов обоих исследований были выполнены двумя различными независимыми исследовательскими группами с использованием двух различных методологий в географически отдаленных частях мира. Статистическая мощность обоих исследований была достаточна для оценки различий риска ВТЭ на фоне КОК, содержащих различные прогестагены, в результате учета всех факторов, которые могли повлиять на полученные результаты (EURAS-OC), или использования индекса соответствия (Ingenix). Поскольку в исследование включали женщин, впервые начавших прием КОК, сравнивали результаты только женщин, кратковременно получавших эти препараты. Оценку результатов обоих исследований проводили «слепым» методом и под наблюдением независимого консультативного совета, осуществлявшего контроль безопасности. Все потенциальные эпизоды ВТЭ подтверждались в ходе повторной экспертизы представленных медицинских отчетов. Эти факторы позволили сделать полученные результаты менее подверженными воздействию систематических ошибок по сравнению с результатами двух других ретроспективных эпидемиологических исследований, опубликованных в *British Medical Journal* в августе 2009 г., одно из которых было выполнено в Дании, а другое – в Нидерландах. В этих исследованиях изучали риск ВТЭ у пользователей различных типов гормональных контрацептивов [22,23]. Полученные результаты свидетельствовали о различии рисков ВТЭ, определявшихся входившими в их состав прогестагенами: риск ВТЭ был меньше при применении ЛНГ-содержащих КОК по сравнению с применением КОК, так называемого III поколения и КОК, включавших ДРСП.

Результаты этих исследований были поставлены под сомнение как многими экспертами, так и регулирующими органами здравоохранения, отвечающими за выпуск препаратов на рынок. Данные одного из них не были статистически достоверными. А критический анализ результатов свидетельствовал, что выводы, особенно касающиеся новых типов прогестагенов, таких как ДРСП, были сделаны с методологическими погрешностями и/или в результате неправильной интерпретации полученных данных [9]. В настоящее время проводится повторный анализ данных второго исследования.

Резюме по вопросам ВТЭ

Все КОК связаны с повышением риска ВТЭ. ВТЭ является общеизвестным, однако редким событием при использовании КОК, риск ВТЭ на фоне КОК ниже, чем во время беременности/родов. Результаты двух крупных независимых исследований (EURAS, Ingenix) в Европе и США, включавших более 120 тыс. женщин, подтвердили, что риск ВТЭ сходен при применении всех низкодозированных КОК.

Для огромного большинства пользователей КОК, профиль пользы-риска является благоприятным при соблюдении правильного режима приема.

Артериальная тромбоэмболия

Артериальные тромбоэмболические заболевания включают инфаркт миокарда и ишемический инсульт. Факторы риска артериальной тромбоэмболии (АТЭ) включают курение, гипертензию, гиперхолестеринемию, ожирение, заболевания клапанов сердца, сахарный диабет типа 2.

У женщин моложе 45 лет риск артериальных событий крайне низок и колеблется, по данным различных авторов от 1 до 10 на 100 тыс. женщин-лет. Результаты EURAS выявили частоту АТЭ, составляющую приблизительно 2 случая АТЭ/10 тыс. женщин-лет для пользователей КОК и 1,2 случая АТЭ/ 10 тыс. женщин-лет для тех, кто ранее получал эти препараты [14].

Среди женщин репродуктивного возраста риск АТЭ повышается во время беременности, особенно в родах и раннем послеродовом периоде, составляя 8 добавочных случаев инсульта на 100 тыс. беременностей [24]. Частота инфаркта миокарда во время беременности колеблется между 1 случаем на 16 129 до 1 случая на 35 700 родов [25,26].

Вскоре после появления КОК на рынке, появились сообщения о случаях АТЭ у женщин, применяющих эти препараты, чаще связанных с гипертензией, курением и старшим возрастом. Поскольку быстро была установлена взаимосвязь этих событий с дозой эстрогенов, это послужило основанием для постепенного снижения дозы эстрогенов. Ранее проведенные исследования с применением препаратов, содержащих эстрогены в дозе 50 мкг и более, показали, что женщины принимающие старые высокодозированные препараты имеют повышенный риск артериальных событий по сравнению с женщинами, их не использующими. Однако, нет убедительных данных, что использование КОК, содержащих от 30 до 40 мкг ЕЕ, повышает риск артериальных проблем у молодых женщин (<35 лет), за исключением тех, кто курит или страдает гипертензией [27]. Показано, что применение КОК в предшествующий период не повышает и не снижает риск инфаркта миокарда [28-30].

Ранее полагали, что использование низкодозированных КОК повышает риск инфаркта миокарда примерно в 2 раза, даже в случае учета таких факторов

риска, как курение, гипертензия и ожирение [31, 32]. Однако в нескольких недавних исследованиях у женщин, получавших в настоящий момент препараты, включающие низкие дозы эстрогенов и прогестагены II и III поколений, было показано, что современные препараты не связаны с повышением риска инфаркта миокарда [33].

Риск АТЭ повышается у пользователей КОК, которые имеют гипертензию или курят. Существуют убедительные данные, что АТЭ случаются чаще у женщин с латентными признаками атеросклероза. Помимо этого, риск АТЭ возрастает при наличии дополнительных факторов риска и с возрастом. В целом абсолютный риск АТЭ, связанный с использованием КОК, крайне низок и его следует оценивать в контексте повышения риска этих событий при наступлении беременности.

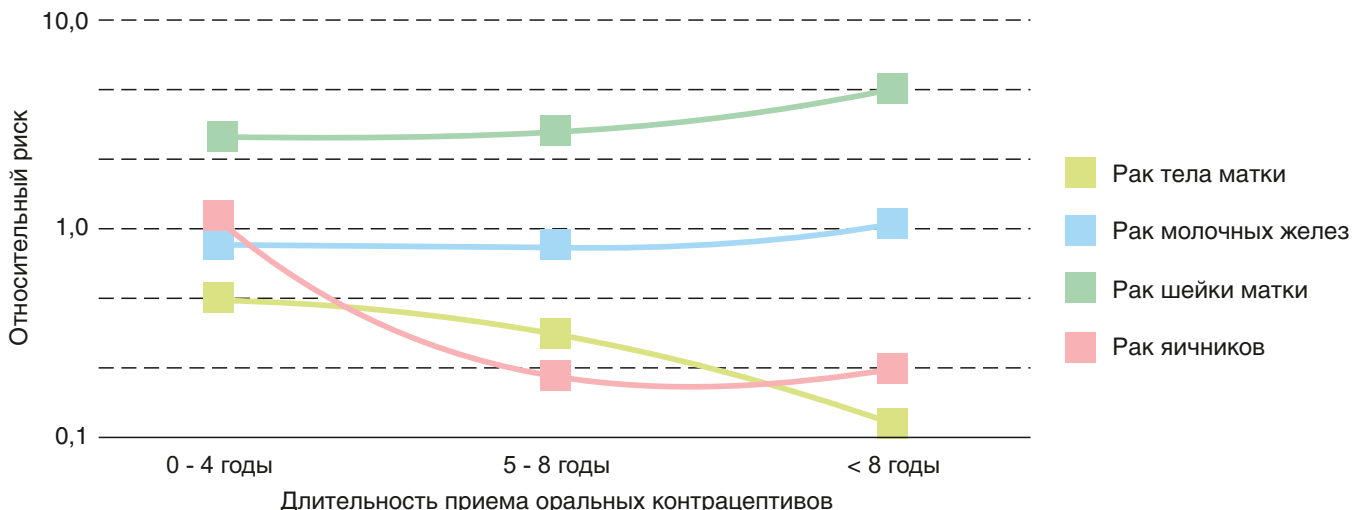
Резюме по вопросам АТЭ

АТЭ является крайне редким событием у молодых женщин, и абсолютный риск остается низким у молодых пользователей, которые не курят и не имеют гипертензии. Использование КОК в предшествующий период не повышает и не снижает риск инфаркта миокарда. Риск АТЭ низок при использовании новых препаратов с низкой дозой ЕЕ (<50 мкг) и, возможно, является более низким при приеме КОК, содержащих новые типы прогестагенов, таких как дезогестрел (ДЗГ), гестоден (ГСД) и дроспиренон (ДРСП).

Онкологические аспекты контрацепции

С начала внедрения метода пероральной гормональной контрацепции прошло 50 лет. За этот период времени более 220 млн женщин использовали противозачаточные препараты. Женщины, начавшие применение оральные контрацептивов с 20 лет, только сейчас достигли возраста 50-60-70 лет, когда наиболее высока онкологическая заболеваемость. К концу XX века оставалась неясной роль гормональных контрацептивов в риске развития злокачественных новообразований у женщин. В настоящее время имеются данные более 100 эпидемиологических исследований, оценивающих канцерогенный риск КОК по отношению к ряду ведущих злокачественных опухолей у женщин (рис. 10).

Рис. 10. Риск гинекологических раков и продолжительность использования оральных контрацептивов [39]





КОК и рак молочной железы

Показано, что на частоту рака молочной железы (РМЖ) оказывают влияние генетические, репродуктивные и гормональные факторы, стиль жизни и окружающая среда (например, курение, чрезмерное употребление алкоголя и географическое место пребывания), наряду с многими другими факторами, такими как социально-экономический статус и образование [34]. Возраст является наиболее важным фактором риска [35]. Частота РМЖ начинает повышаться у женщин в возрасте старше 30 лет [36, 37]. Результаты экспериментальных исследований убедительно показывают, что эстрогены играют роль в возникновении и росте РМЖ. Роль прогестагенов до конца не ясна. Первая закончившаяся родами беременность оказывает благоприятное влияние на дифференциацию ткани молочных желез, что защищает ее от воздействия различных канцерогенных субстанций, особенно, если это происходит на ранних этапах жизни [38].

Метаанализ 54 эпидемиологических исследований выявил небольшое увеличение относительного риска (ОР=1,24) развития РМЖ у женщин, принимающих КОК в настоящее время. Повышенный риск исчезает в течение 10 лет после прекращения приема этих препаратов. В связи с тем что РМЖ отмечается редко у женщин моложе 40 лет, некоторое увеличение числа РМЖ у женщин, принимающих КОК в настоящее время или принимавших недавно, является незначительным по отношению к общему риску этого заболевания. Его связь с приемом КОК не доказана. Наблюдаемое повышение риска может быть также следствием более ранней диагностики РМЖ у женщин, применяющих КОК. У женщин, когда-либо использовавших КОК, выявляются более ранние стадии РМЖ, чем у женщин, никогда их не применявших.

КОК и рак яичников

Рак яичников (РЯ) является ведущей причиной смертности по сравнению с другими гинекологическими раками, поскольку выявляется на поздних стадиях, а проведение скрининговых программ среди популяции женщин с высоким и низким риском не принесло успеха [40, 41]. Этиология заболевания до конца не известна. Одна из возможных теорий основана на кумулятивном эффекте повторяющихся овуляций (повторяющиеся процессы заживления поверхности яичника) и влиянии высоких уровней гонадотропинов [42, 43]. Факторы, подавляющие овуляцию, такие как беременность, лактация, использование оральных контрацептивов, связаны со снижением риска РЯ [44].

Получено достаточное число доказательных данных в пользу снижения риска РЯ при использовании КОК [44-47]. Риск снижается примерно на 50% при использовании КОК в течение 5 лет и более. Недавно проведенный Collaborative Group мета-анализ подтвердил снижение риска РЯ с увеличением продолжительности применения, которое достигало 60% после 15 лет приема. Более того, эти данные показали, что защитный эффект КОК, включая низкодозированные препараты, сохранялся в течение 20-30 лет после окончания их приема [45]. Появляется все больше данных о том, что сходный защитный эффект КОК в отношении РЯ отмечается и у носительниц мутаций генов BRCA1 и BRCA2 [48, 49].

КОК и рак эндометрия

Рак эндометрия (РЭ) чаще всего развивается у женщин в постменопаузе. Частота заболеваемости составляет 1:1000 женщин в год [50]. В большинстве случаев РЭ является результатом пролонгированной и непрерывной митотической активности эндометрия, которая имеет место на фоне эстрогенной стимуляции без противодействующего влияния прогестерона [51]. Оральные контрацептивы подавляют митотическую активность эндометрия, тем самым снижая риск развития РЭ [52]. Значительное количество эпидемиологических работ, включая многие метаанализы подтвердили 50% снижение риска развития РЭ у женщин, использовавших КОК, по сравнению с теми, кто никогда их не применял [53-58]. Более длительный прием этих препаратов коррелировал с более значительным снижением риска (до 80%) [59, 60]. Однако даже у женщин, принимавших их менее 5 лет, снижение риска было статистически значимым [61]. Риск развития аденокарциномы снижался на 56% после 4 лет приема КОК, на 67% после 8 летнего приема и на 72% после 12 лет приема [52, 62]. Защитный эффект сохранялся до 15 лет после прекращения приема КОК, что определялось воздействием прогестагенного компонента препаратов [63]. Чем более недавним был прием КОК, тем ниже риск РЭ [52] однако даже после 20 лет после прекращения их приема защитный эффект превышал 50%. Hannaford и соавт. в ходе Royal College of General Practitioners' Study выявили снижение ОР РЭ (ОР 0,5; 95 % доверительный интервал – ДИ- 0,3-0,9) после 20 лет, прошедших с момента окончания приема [64].

КОК и рак шейки матки

Известно, что причиной развития рака шейки матки (РШМ) является инфекция, вызванная вирусом папилломы человека (ВПЧ). Развитию инвазивной формы РШМ предшествует предраковая стадия – цервикальная интраэпителиальная неоплазия. Хотя оральные контрацептивы не являются причиной развития рака шейки матки, но у женщин с выявленной ВПЧ-инфекцией, которые их используют вместо барьерных методов контрацепции, РШМ может диагностироваться чаще. В течение последних 20 лет более чем в 50 исследованиях случай-контроль, когортных и одномоментных испытаниях изучали взаимосвязь использования КОК и цервикальной неоплазии, включающей дисплазию, карциному in situ и инвазивные формы РШМ. Хотя в некоторых из этих работ не выявлено никакой связи между использованием КОК и инвазивным РШМ или карциномой in situ, в других обнаружено незначительное повышение риска: величина ОР колебалась от 1,3 до 2,2 в большинстве испытаний с хорошим контролем [65].

КОК и колоректальный рак

Известно, что репродуктивные факторы (наличие родов, возраст менархе и менопаузы) играют определенную роль в процессах колоректального канцерогенеза [66]. В двух репрезентативных метаанализах были объединены данные всех опубликованных работ, касающихся возможного влияния применения КОК на частоту колоректального рака, с целью получения количественных показателей с учетом продолжительности и давности приема по сравнению с теми женщинами, кто их никогда не использовал [67, 68].

В 2009 г. опубликован систематический обзор и метаанализ, включавший 23 независимых исследования: 14 исследований случай-контроль и 9 когортных испытаний [68]. ОР колоректального рака для женщин, когда-либо принимавших КОК, против тех, кто никогда их не получал, по данным 11 исследований случай-контроль составил 0,82 (95 % ДИ 0,69-0,97), по данным семи когортных испытаний – 0,81 (95 % ДИ 0,75-0,89) и при объединении данных всех работ – 0,81 (95% ДИ 0,72-0,92). Результаты были сходными для рака кишечника и рака прямой кишки.

Результаты этого метаанализа подтвердили данные предыдущего метаанализа, согласно которым у женщин, когда либо применявших КОК, отмечается примерно 20% снижение риска колоректального рака по сравнению с теми женщинами, которые никогда не принимали эти препараты [67].

Основываясь на представленных выше данных, снижение риска колоректального рака можно отнести к важным непротивопоказательным преимуществам гормональной контрацепции [69-71]. Эти данные согласуются с утверждением International Agency for Research on Cancer (IARC), суммировавшим данные 4 когортных исследований и 10 исследований случай-контроль: «получены достоверные данные, свидетельствующие о снижении колоректального канцерогенеза у человека при использовании КОК» [72].

Пероральная контрацепция в XXI веке

Тенденцией последних лет является использование исследователями более низких дозировок, создание препаратов, включающих новые комбинации гормонов, а также многофазный режим приема. Их усилия сосредоточены на создании КОК с дополнительными преимуществами. Например, уже созданы препараты, используемые в лечении акне или обильных ежемесячных менструальных кровотечений, и др. Дальнейшие разработки включают развитие оральных контрацептивов, содержащих фолиевую кислоту. Известно, что достаточное поступление в организм этого важного витамина до наступления и в течение первых месяцев беременности необходимо для снижения риска врожденных дефектов нервной трубки плода.

За последние 50 лет было представлено множество прогестагенов в качестве компонентов оральных контрацептивов. Каждый из них обладал определенными уникальными свойствами. Однако эстрогенный компо-

нент в большинстве препаратов оставался прежним – ЕЕ. Предпринималось множество попыток использовать эстрадиол, который вырабатывается в организме женщины, однако они были тщетными из-за невозможности обеспечить адекватный контроль цикла. Женщины не хотели принимать препараты, которые сопровождались постоянными мажущими выделениями или прорывными кровотечениями.

В 2009 г. концерн «Байер Шеринг Фарма» произвел очередной переворот в области оральной контрацепции. Был разработан препарат, включающий комбинацию эстрадиола валерата и диеногеста в уникальном дозовом режиме. Клайра является первым представителем нового класса контрацептивных препаратов, обеспечивающих организм естественным эстрадиолом – эстрогеном, идентичном натуральному, образующемуся в женском организме. Динамический режим дозирования препарата включает снижающиеся дозы эстрадиола валерата – с 3мг до 2мг и 1мг (step-down), и возрастающие дозы диеногеста от 0 мг до 2 мг и 3 мг (step-up), в течение 26 дней активного применения, последние 2 таблетки не содержат активных компонентов. Этот дозовый режим был разработан с целью имитации циклических процессов в женском организме и субоптимального контроля цикла.

До настоящего времени большинство назначаемых КОК являлись монофазными с режимом приема 21+7 и состояли из 21 идентичной таблетки, активные вещества в которой представлены эстрогеном и прогестагеном в фиксированных дозах. В многофазных таблетках соотношение дозы эстрогена и прогестагена меняется, поэтому при их использовании крайне важно строгое соблюдение режима приема. Формат режима 26+2, разработанный для препарата Клайра, является принципиально новым, гарантирующим надежную контрацепцию и хороший контроль цикла.

В заключение, хочется сказать, что продолжающиеся в последние десятилетия инновационные разработки в области комбинированной оральной контрацепции привели к появлению новых препаратов с новыми компонентами и дозовыми режимами. Поскольку исследования продолжаются, не вызывает сомнений, что в ближайшем будущем мы можем ожидать появление новых оральных контрацептивов, с низкими профилями риска, высокой надежностью и доступностью, предоставляющих еще больше преимуществ для женщин.

Литература

1. Сперофф Л., Дарни Ф. Перевод с англ. под ред. Прилепской В.Н. Клиническое руководство по контрацепции. М.: Бином 2009.
2. Прилепская В.Н. Гормональная контрацепция. М.: МЕДпресс, 1998.
3. Тирер Л., История разработки и вывода на рынок оральных контрацептивных средств. Все о контрацепции. 2008; 4:2-5.
4. Bayer Schering Pharma. Market Research. Data on file, 2009.
5. UNFPA. Births per 1000 women (15-19 years) - 2002. State of World Population 2003. Retrieved Jan 22, 2007.
6. Hatcher RA et al., editors, Contraceptive Technology, 18th rev. ed., Bridging the Gap Communications, 2004.
7. Arevalo M et al. Efficacy of a new method of family planning: the Standard Days Method. Contraception 2002; 65:333-8.
8. Arevalo M et al. Efficacy of the new Two Day Method of family planning. Fertil Steril 2004; 82:885-92.
9. Reid RL et al. Oral contraceptives and venous thromboembolism, consensus opinion from an international workshop held in Berlin, Germany, in December 2009. J Fam Pl and Repro Hlth Care 2010;36(3):117-22.
10. EMEA. Combined oral contraceptives and venous thromboembolism. The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products Committee for Proprietary Medicinal Products Public Assessment Report. 28 September 2001. <http://www.ema.europa.eu/pdfs/human/regaffair/0220101en.pdf>. Accessed May 2010.



11. Rosendaal FR. Venous thrombosis: a multicausal disease. *Lancet* 1999;353:1167-73.
12. Anderson FA Jr et al. Risk factors for venous thromboembolism. *Circulation* 2003;107:I-9-I-16.
13. White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. *Circulation* 2003;107:I-4-I-8.
14. Dinger JC. The safety of a drospirenone-containing oral contraceptive: final results from the European Active Surveillance Study on Oral Contraceptives based on 142,475 women-years of observation. *Contraception* 2007;75(5):344-54.
15. Heit JA et al. Trends in the incidence of venous thromboembolism during pregnancy or postpartum: a 30-year population-based study. *Ann Int Med* 2005;143:697-706.
16. Suissa S et al. First-time use of newer oral contraceptives and the risk of venous thromboembolism. *Circulation* 1997;56:141-6.
17. Suissa S et al. Recurrent use of newer oral contraceptives and the risk of venous thromboembolism. *Hum Reprod* 2000;15(4):817-21.
18. Information presented by Jurgen Dinger at a symposium at the 10th Congress of the European Society of Contraception (ESC), 30 April-3 May 2008, Prague, Czech Republic.
19. WHO. Effect of different progestagens in low oestrogen oral contraceptives on venous thromboembolic disease. World Health Organization Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. *Lancet* 1995;346:1582-8.
20. Jick H et al. Risk of idiopathic cardiovascular death and nonfatal venous thromboembolism in women using oral contraceptives with differing progestagen components. *Lancet* 1995;346:1589-93.
21. Seeger JD et al. Risk of thromboembolism in women taking ethinylestradiol/drospirenone and other oral contraceptives. *Obstet Gyn* 2007;110(3):587-93.
22. Lidegaard O et al. Hormonal contraception and risk of venous thromboembolism: national follow-up study. *BMJ* 2009;339:b2890.
23. Van Hylckama Vlieg A et al. Effects of oestrogen dose and progestogen type on venous thrombotic risk associated with oral contraceptives: results of the MEGA case-control study. *BMJ* 2009;339:b2921.
24. Rosamond W et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2008 Update. A Report From the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation* 2008;117:e25-e146.
25. Ladner HE et al. Acute myocardial infarction in pregnancy and the puerperium: a population-based study. *Obstet Gyn* 2005;105:480-4.
26. James, AH et al. Acute myocardial infarction in pregnancy: a United States population-based study. *Circulation* 2006;113:1564-71.
27. Chan WS et al. Risk of stroke in women exposed to low dose COCs_a critical evaluation of the evidence. *Arch Intern Med* 2004;164:741-7. Review Erratum in *Arch Intern Med* 2005;165:2040.
28. WHO. Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. Acute myocardial infarction and combined oral contraceptives: results of an international multicentre case-control study. *Lancet* 1997;349:1202-09.
29. Dunn N et al. Oral contraceptives and myocardial infarction: results of the MICA case-control study. *BMJ* 1999;318:1579-84.
30. Rosenberg L et al. Low-dose oral contraceptive use and the risk of myocardial infarction. *Arch Intern Med* 2001;161(8):1065-70.
31. Tanis BC et al. Oral contraceptives and the risk of myocardial infarction. *NEJM* 2001;345(25):1787-93.
32. Khader YS et al. Oral contraceptives use and the risk of myocardial infarction: a meta-analysis. *Contraception* 2003;68:11-7.
33. Margolis KL et al. A prospective study of oral contraceptive use and risk of myocardial infarction among Swedish women. *Fertil Steril* 2007;88:310-6.
34. Key TJ et al. Epidemiology of breast cancer. *Lancet Oncol* 2001;2:133-40.
35. ESHRE Capri Workshop Group. Hormones and breast cancer. *Hum Reprod Update* 2004;10(4):281-93.
36. Cancer registry of the Robert-Koch-Institute, Berlin, Germany http://www.rki.de/cln_116/nn_204086/DE/Content/GBE/DachdokKrebs/Datenbankabfra-gen/Neuerkrankungen/neuerkrankun-gen_node.html?_nnn=true. Accessed May 2009.
37. Key TJ et al. Epidemiology of breast cancer. *Lancet Oncol* 2001;2:133-40.
38. Russo J et al. The protective role of pregnancy in breast cancer. *Breast Cancer Res* 2005;7:131-142.
39. Vessey M et al. Oral contraceptive use and cancer: Findings in a large cohort study 1968-2004. *Br J Cancer* 2006;95:385-89.
40. Hanna L et al. Prevention of ovarian cancer. *Best Pract & Res Clin Obstet Gyn* 2006;20(2):339-62.
41. Rosenthal A et al. Familial ovarian cancer screening. *Best Pract & Res Clin Obstet Gynecol* 2006;20(2):321-38.
42. Casagrande JT et al. «Incessant ovulation» and ovarian cancer. *Lancet* 1979;2:170-3.
43. Cramer DW et al. Determinants of ovarian cancer risk. II. Inferences regarding pathogenesis. *J Natl Cancer Inst* 1983;71:717-21.
44. Tworoger S et al. Association of oral contraceptive use, other contraceptive methods and infertility with ovarian cancer risk. *Am J Epidemiol* 2007;166(8):894-901.
45. Ness RB et al. Risk of ovarian cancer in relation to estrogen and progestin dose and use characteristics of oral contraceptives. SHARE study group Steroids Hormones and Reproductions. *Am J Epidemiol* 2000;152:233-41.
46. Hannaford PC et al. Cancer among users of oral contraceptives: cohort data from the Royal College of General Practitioner's oral contraception study. *BMJ* 2007 [online 12 September 2007].
47. Collaborative Group on Epidemiological Studies of Ovarian Cancer. Ovarian cancer and oral contraceptives: collaborative reanalysis of data from 45 epidemiological studies including 23,257 women with ovarian cancer and 87,303 controls. *Lancet* 2008;371:303-14.
48. McGuire V et al. Relation of contraceptive and reproductive history to ovarian cancer risk in carriers and noncarriers of BRCA1 gene mutations. *Am J Epidemiol* 2004;160:613-18.
49. Whittemore AS et al. Oral contraceptive use and ovarian cancer risk among carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations. *Br J Cancer* 2004;91:1911-15.
50. Grady G et al. Hormone replacement therapy and endometrial cancer risk: a meta analysis. *Obstet Gyn* 1995;85:304.
51. Key TJ et al. The dose-effect relationship between 'unopposed' oestrogens and endometrial mitotic rate: its central

- role in explaining and predicting endometrial cancer risk. Br J Cancer 1988;57:205-12.
52. Schlesselman JJ. Risk of endometrial cancer in relation to use of combined oral contraceptives. A practitioner's guide to meta-analysis. Hum Reprod 1997;12:1851-63.
 53. Kaufman DW et al. Decreased risk of endometrial cancer among oral-contraceptive users. NEJM 1980;303:1045-7.
 54. Kelsey JL et al. A case-control study of cancer of the endometrium. Am J Epidemiol 1982;116:333-42.
 55. Hulka BS et al. Protection against endometrial carcinoma by combination-product oral contraceptives. JAMA 1982;247:475-7.
 56. Jick SS et al. Oral contraceptives and endometrial cancer. Obstet Gyn 1993;82:931-5.
 57. Weiderpass E et al. Use of oral contraceptives and endometrial cancer risk (Sweden). Cancer Causes Control 1999;10:277-84.
 58. LaVecchia C et al. Oral contraceptives and cancer: An update. Drug Safety 2001;24:741-54.
 59. Henderson BE et al. The epidemiology of endometrial cancer in young women. Br J Cancer 1983;47:749-56.
 60. Stanford JL et al. Oral contraceptives and endometrial cancer: do other risk factors modify the association. J Int Cancer 1993;54:243-8.
 61. Centers for Disease Control. Oral contraceptive use and the risk of endometrial cancer. JAMA 1983;249:1600-4.
 62. Burkman RT et al. Safety concerns and health benefits associated with oral contraception. Am J Obstet Gyn 2004;190:5-22.
 63. Rosenblatt KA et al. Hormonal content of combined oral contraceptives in relation to the reduced risk of endometrial carcinoma. The WHO Collaborative Study of Neoplasia and Steroid Contraceptives. Int J Cancer 1991;49:186-90.
 64. Hannaford PC et al. Cancer risk among users of oral contraceptives: cohort data from the Royal College of General Practitioner's oral contraception study. BMJ 2007; 335:651-8.
 65. Irwin KL. The association between oral contraceptive use and neoplasia of the cervix, vagina and vulva. In: Hannaford PC, Webb AMC, editors. Evidence-guided prescribing of the pill, The Parthenon Publishing Group, 1996:145-56.
 66. Fraumeni JF et al. Cancer mortality among nuns: role of marital status in etiology of neoplastic disease in women. J Natl Cancer Inst 1969;42:455-68.
 67. Fernandez E et al. Oral contraceptives and colorectal cancer risk: a meta-analysis. Br J Cancer 2001 ;84(5):722-7.
 68. Bosetti C et al. Oral contraceptives and colorectal cancer risk: a systematic review and meta-analysis. Hum Reprod Update 2009;15(5):489-98.
 69. ACOG Practice Bulletin. Noncontraceptive uses of hormonal contraception. Obstet & Gynecol 2010; 115(1):206-18.
 70. Huber J et al. Noncontraceptive benefits of oral contraception. Expert Opinion Pharmacotherapy 2008; 9(13): 2317-25.
 71. ESHRE Capri Workshop Group. Hormonal contraception: what is new? Hum Reprod Update 2002;8(4):359-71.
- IARC. Combined estrogen-progestogen contraceptives and combined estrogen-progestogen menopausal therapy. Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans, vol 91, 2007.

*Выражаем признательность
компании «Байер Шеринг Фарма»
за часть предоставленных материалов.*

Поступила 01.06.2011г.

Сведения об авторах:

1. Ужегова Ж.А. – гинеколог-эндокринолог, н.с. отделения эндокринной гинекологии с группой скрининга и профилактики нарушений репродуктивной системы ФГУ Эндокринологический научный центр МЗ и СР РФ.
E-mail: joanna4@yandex.ru
2. Свиридонова М.А. – к.м.н., н.с. отделения терапии с группой ожирения, ФГУ Эндокринологический научный центр МЗ и СР РФ.
E-mail: maska119@rambler.ru