

ПУСТОТИНА ОЛЬГА АНАТОЛЬЕВНА

**ПРОЛОНГИРОВАННАЯ
ГОРМОНАЛЬНАЯ КОНТРАЦЕПЦИЯ**

МОСКВА

2014

Сведения об авторах:

Пустотина Ольга Анатольевна — профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии РУДН

Радзинский Виктор Евсеевич — профессор, Заслуженный деятель науки РФ, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии с курсом перинатологии РУДН

Все права авторов защищены. Ни одна часть этого издания не может быть занесена в память компьютера либо воспроизведена любым способом без предварительного письменного разрешения издателя.

Актуальность проблемы

Одной из основных целей развития человечества в XXI веке, обозначенных Организацией Объединенных Наций, является улучшение материнского здоровья. Индикатором ее выполнения, наряду со снижением материнской смертности, считается доступность медицинской помощи в отношении репродуктивного здоровья, включающая распространенность потребления контрацепции и возможность планирования семьи [1].

Информирование населения о современных методах контрацепции входит в стандарты сексуального образования всех развитых Европейских стран [2]. В нашей стране сексуальное воспитание только набирает силу [3], но уже достигнуты определенные успехи. Так, уровень абортов с начала 90-х годов снизился в 3 раза, при этом количество женщин, использующих различные методы гормональной контрацепции, увеличилось с 2,1 до 13,4 % [4]. И все же мы значительно отстаем по этому показателю от Европейских стран, где гормональные контрацептивы принимают от 40 до 70 % женщин репродуктивного возраста [5].

На сегодняшний день гормональные контрацептивы, содержащие синтетические аналоги половых стероидов, во всем мире считаются самыми эффективными и популярными методами предохранения от нежелательной беременности [6]. Кроме того, как указано в последнем издании фундаментального руководства по эндокринологии «Williams Textbook of Endocrinology» [7], они оказывают существенное положительное влияние, как на репродуктивное здоровье женщины, так и на здоровье общества в целом.

ЭВОЛЮЦИЯ ГОРМОНАЛЬНОЙ КОНТРАЦЕПЦИИ

История развития гормональной контрацепции начинается с 50-х годов прошлого века с создания препаратов, содержащих синтетические аналоги гестагенов. Их контрацептивные возможности были открыты при использовании у животных норэтинодрела. Норэтинодрел (первое производное тестостерона) вызывал стойкое подавление овуляции за счет угнетения секреции гормонов гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы, что предупреждало наступление нежелательной беременности [8].

В дальнейшем было показано, что добавление к прогестагену синтетического эстрогена улучшает регуляцию менструального цикла и потенцирует его антигонадотропное действие [9].

Первые гормональные контрацептивы содержали значительно более высокие дозы синтетических стероидов по сравнению с современными препаратами, что сопровождалось побочными эффектами у многих женщин. Наиболее часто они проявлялись тошнотой, головной болью, депрессией, болезненностью молочных желез, прибавкой массы тела и появлением акне. Кроме того, среди женщин, использующих гормональные контрацептивы, увеличилось число случаев артериальных и венозных тромбозов [10, 11].

За эти годы произошла значительная эволюция в развитии гормональной контрацепции: появились низко- и микродозированные препараты, созданы контра-

цептивы с компонентами, максимально приближенными к эндогенным гормонам, разработаны новые режимы и пути их введения. Все это привело к значительному уменьшению частоты нежелательных побочных эффектов и существенно повысило комплаентность женщин при их использовании [6, 7, 10]. Результаты масштабных эпидемиологических исследований доказали, что современные низкодозированные гормональные контрацептивы не оказывают клинически значимого влияния на различные параметры гомеостаза и являются безопасным методом предохранения от нежелательной беременности у здоровых некурящих женщин моложе 40 лет [12–15].

Механизм действия гормональных контрацептивов заключается в подавлении функции гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы. Под влиянием синтетических стероидов предотвращаются пиковые колебания концентрации эндогенных гормонов в течение менструального цикла — гонадотропин-рилизинг гормона, фолликулостимулирующего, лютеинизирующего гормона, прогестерона и эстрадиола. В результате блокируется созревание яйцеклетки в яичнике, подавляется рост доминантного фолликула и его последующая овуляция. Также под действием гормональных контрацептивов не происходят циклические изменения эндометрия — пролиферация, секреторная трансформация и отторжение, его толщина остается относительно постоянной на протяжении всего периода использования контрацептивов.

Эстрогенный и гестагенный компоненты в составе гормональных контрацептивов выполняют разные функции. Так, прогестагенный компонент обеспечивает непосредственную защиту от нежелательной беременности. Связываясь в матке с прогестероновыми рецепторами, он по механизму отрицательной обратной связи подавляет секрецию лютеинизирующего гормона в передней доле гипофиза и предотвращает овуляцию. Дополнительными контрацептивными эффектами прогестагенов являются: повышение вязкости цервикальной слизи, препятствующее транспорту спермы, и атрофические изменения эндометрия, обеспечивающие защиту от имплантации.

Эстрогенный компонент потенцирует контрацептивный эффект прогестагена. Взаимодействуя с эстрогеновыми рецепторами в матке, так же по механизму обратной связи он блокирует выброс фолликулостимулирующего гормона из передней доли гипофиза и предотвращает развитие доминантного фолликула. Но основная функция эстрогеновой составляющей заключается в стабилизации эндометрия и обеспечении контроля менструального цикла [16].

Гормональные контрацептивы не приводят к полному блокированию функции гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы, и поэтому не вызывают симптомы эстрогендефицита. Их применение оказывает стабилизирующее влияние на синтез эндогенных гормонов в течение менструального цикла, пиковые колебания которых могут являться триггерами развития гиперпластических процессов эндометрия, эндометриозных и фиброматозных гетеропий. Кроме того, предотвращая овуляцию, синтетические стероиды обеспечивают сохранность фолликулярного аппарата яичников [16, 17].

В настоящее время к методам гормональной контрацепции относятся комбинированные средства, содержащие в своем составе эстрогены и гестагены, и чисто-прогестагенные, содержащие только гестаген.

Эстрогенный компонент в большинстве комбинированных препаратов представлен этинилэстрадиолом. Это синтетический эстроген, по структуре сходный с эндогенным эстрадиолом, но отличный от него по метаболизму и биологической активности [16].

Метаболизм эндогенного эстрадиола происходит в печени, где он превращается в низкоактивный эстрон (E1) и неактивный эстрона сульфат (E1S). Оставшийся в небольшом количестве эстрадиол поступает в циркулирующую кровь и связывается там с сывороточными белками: альбумином и глобулином, связывающим половые стероиды (ГСПС). Эстрадиол, связанный с ГСПС, транспортируется к тканям-мишеням, а связанный с альбумином (около 5 % от исходного), остается биологически активным.

В отличие от эндогенного эстрадиола синтетический этинилэстрадиол, за счет наличия у него дополнительной 17 α -этинильной группы, подвергается длительной рециркуляции в печени: деконъюгируется в желудочно-кишечном тракте, экскретируется в желчь, реабсорбируется в кровь и вновь возвращается в печень в активной форме. В результате происходит длительное взаимодействие этинилэстрадиола с печеночными ферментами, проявляющееся в сотни раз более выраженным влиянием на системные параметры в сравнении с эндогенным эстрадиолом. Поступая в кровь, этинилэстрадиол не образует комплексы с ГСПС, а практически полностью связывается с альбуминами плазмы. В результате биодоступность этинилэстрадиола составляет около 45 % от исходной, что в несколько раз превышает биодоступность эндогенного эстрадиола [16, 18].

С особенностями метаболизма этинилэстрадиола (длительное взаимодействие с печеночными ферментами, наличие активного синтетического эстрогена в сыворотке крови) связано развитие таких нежелательных побочных эффектов, как тошнота, головная боль, болезненность молочных желез, прибавка массы тела, появление акне, негативное влияние на свертывающую систему крови, уровень холестерина и инсулинорезистентность [16, 18].

Особенно выраженные эстрогензависимые побочные эффекты имели первые контрацептивные средства, содержащие 150 мкг этинилэстрадиола. С переходом на использование препаратов, содержащих в своем составе менее 40 мкг этинилэстрадиола, переносимость их значительно улучшилась [6, 10] и более чем в два раза снизилась частота развития тромбофилических осложнений [19]. Минимальное количество этинилэстрадиола составляет 15–20 мкг в сутки, потому что дальнейшее снижение его дозы оказалось нецелесообразным в связи с ухудшением контроля цикла [6, 10, 12].

В зависимости от поступающей в организм суточной дозы этинилэстрадиола гормональные контрацептивы подразделяют на:

- высокодозированные (40 мкг этинилэстрадиола в в сут);
- низкодозированные (30-35 мкг этинилэстрадиола в сут);
- микродозированные (15-20 мкг этинилэстрадиола в сут) (табл. 1).

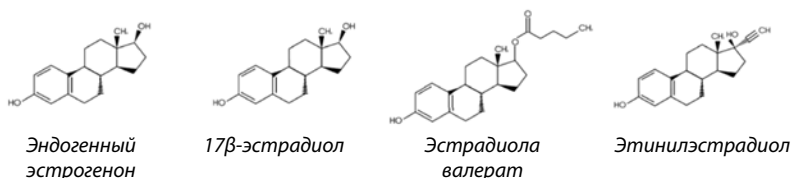
Таблица 1. Классификация комбинированных гормональных контрацептивов в зависимости от дозы этинилэстрадиола

Доза этинилэстрадиола в сутки			
Микродозированные 20 мкг	Низкодозированные		Высокодозированные 40 мкг
	30 мкг	35 мкг	
Джес	Ярина	Диане-35	Трирегол
Мерсилон	Минизистон	Силест	Триквилар
Логест	Микрогинон	Демулен	Тризистон
Минизистон-20	Белара	Белара	
Накожный пластырь Евра	Жанин		
Вагинальное кольцо Новаринг (15 мкг)	Марвелон		
	Фемоден		

В последние годы были созданы контрацептивы с иными синтетическими эстрогенами: эстрадиола валератом и 17β-эстрадиолом (рис. 1). Эстрадиола валерат по своей структуре приближен к натуральному эстрогену, однако наличие остатка валериановой кислоты несколько изменяет его метаболизм. После приема внутрь он расщепляется на эстрадиол и валериановую кислоту. Валериановая кислота быстро метаболизируется, а эстрадиол в ходе всасывания в слизистой оболочке желудочно-кишечного тракта и первого пассажа через печень расщепляется на малоактивные метаболиты — эстрон, эстрона сульфат и эстрона глюкуронид [20]. 17β-эстрадиол имеет такую же структуру, что и эндогенный эстрадиол, поэтому метаболизируются они в организме одинаково. Это означает, что после приема внутрь 17β-эстрадиол подвергается метаболизму уже при первом прохождении через печень и затем почти на половину связывается в крови с ГСПС.

Биодоступность 17β-эстрадиола и эстрадиола валерата составляет 3–5 %, что эквивалентно эндогенному эстрадиолу, и обеспечивает клинически не значимое влияние на метаболические параметры в организме и низкую частоту развития побочных реакций [16, 18, 21].

Рисунок 1. Химическая структура синтетических эстрогенов, входящих в состав гормональных контрацептивов



17β-эстрадиол и эстрадиола валерат длительное время используются в составе заместительной гормональной терапии у женщин в климактерии, но попытки создать контрацептивные средства на их основе не приводили к успеху. Основной проблемой являлся неадекватный контроль цикла при их монофазном приеме

[10]. В результате для эстрадиола валерата был найден оптимальный четырехфазный режим применения в сочетании с производным тестостерона диеногестом, а для 17 β -эстрадиола оказалось эффективным сочетание с производным прогестерона — номегестрола ацетатом. Это позволило создать два новых гормональных контрацептива с высокой степенью надежности предохранения от нежелательной беременности и содержащих в своем составе эстрогеновый компонент, близкий по своим свойствам к эндогенному эстрадиолу, имеющий минимальное количество системных побочных эффектов наряду с надежным контролем цикла [20–25].

В отличие от почти постоянной эстрогенной составляющей прогестагеновый компонент в гормональных контрацептивах представлен целым рядом синтетических производных прогестерона, тестостерона и спиронолактона (табл. 2) [26, 27].

К производным прогестерона относятся прегнаны (производные 17 α -гидрокси-прогестерона) — медроксипрогестерона ацетат, мегестрола ацетат, хлормадинона ацетат, ципротерона ацетат и норпрегнаны (производные 19-норпрогестерона) — номегестрола ацетат, демегестон, промегестон и тримегестон. Производные тестостерона или 19-нортестостерона также подразделяются на 2 группы: эстраны — норэтистерон, норэтинодрел, линестренол и гонаны — норгестрел, левоноргестрел, дезогестрел, этоноргестрел, гестоден и норгестимат. В последние годы были созданы два гибридных прогестагена: производное тестостерона — диеногест и производное спиронолактона — дроспиренон.

Все синтетические прогестагены, входящие в состав современных гормональных контрацептивов, обладают выраженным антигонадотропным действием, надежно подавляют овуляцию, обеспечивая высокий контрацептивный эффект, и блокируют эстрогенное влияние на эндометрий, предотвращая его пролиферацию. Однако они имеют различия по другим биологическим эффектам, в зависимости от которых гормональные контрацептивы приобретают дополнительные свойства (табл. 3).

Таблица 2. Классификация прогестагенов, входящих в состав гормональных контрацептивов [26]

Прогестерон	<i>Натуральный прогестерон</i>	
Ретропрогестерон	<i>Дидрогестерон</i>	
Производные прогестерона	Прегнаны (производные 17 α -гидроксипрогестерона): <i>Медроксипрогестерона ацетат</i> <i>Мегестрола ацетат</i> <i>Хлормадинона ацетат</i> <i>Ципротерона ацетат</i>	Норпрегнаны (производные 19-норпрогестерона): <i>Номегестрола ацетат</i> <i>Демегестон</i> <i>Промегестон</i> <i>Тримегестон</i>
Производные тестостерона (19-нортестостерона)	Эстраны: <i>Норэтистерон</i> <i>Норэтистерона ацетат</i> <i>Норэтинодрел</i> <i>Линестренол</i> <i>Этинодиола ацетат</i>	Гонаны: <i>Левоноргестрел</i> <i>Дезогестрел (этоноргестрел)</i> <i>Гестоден</i> <i>Норгестимат (норэлгестромин)</i> <i>Диеногест</i>
Производные спиронолактона	<i>Дроспиренон</i>	

Таблица 3. Биологические эффекты прогестагенов [26]

Прогестаген	Прогестагенный	Антиэстрогенный	Эстрогенный	Андрогенный	Антиандрогенный	Глюкокортикоидный	Антиминералокортикоидный
Прогестерон	+	+	-	-	±	+	+
Дидрогестерон	+	+	-	-	±	-	±
Производные прогестерона							
<i>Прегнаны:</i>							
Хлормадинона ацетат	+	+	-	-	+	+	-
Ципротерона ацетат	+	+	-	-	++	+	-
Медроксипрогестерона ацетат	+	+	-	±	-	+	-
<i>Норпрегнаны:</i>							
Номегестрола ацетат	+	+	-	-	±	-	-
Промегестон	+	+	-	-	-	-	-
Тримегестон	+	+	-	-	±	-	±
Производные тестостерона							
<i>Эстраны:</i>							
Норэтистерон	+	+	+	+	-	-	-
Линестерон	+	+	+	+	-	-	-
Норэтинодрел	±	+	±	+	-	-	-
<i>Гонаны:</i>							
Левоноргестрел	+	+	-	+	-	-	-
Норгестимат/Норэлгестромин	+	+	-	+	-	-	-
Дезогестрел/Этоногестрел	+	+	-	+	-	-	-
Гестоден	+	+	-	+	-	±	±
Диеногест	+	±	±	-	+	-	-
Производные спиронолактона							
Дроспиренон	+	+	-	-	+	-	+

++ высокая активность, + умеренная активность, ± слабая активность, - отсутствие активности

Синтетические прогестагены в большей или меньшей степени взаимодействуют в организме не только с прогестероновыми рецепторами, но и с рецепторами других стероидов: эстрогенов, андрогенов, глюкокортикоидов и минералокортикоидов. Идеальный прогестаген в составе гормональных контрацептивов не должен обладать иной активностью, кроме прогестагенной. На сегодняшний день самым высокоселективным является производное 19-норпрогестерона — номегестрола ацетат, входящий в состав препарата Зоэли. Он обладает только необходимыми для предохранения от беременности антигонадотропными свойствами и не имеет других клинически значимых эффектов [21, 28, 29].

Производные прогестерона — прегнаны (производные 17 α -гидроксипрогестерона) — не являются высокоселективными стероидами: кроме антигонадотропного, они оказывают еще антиандрогенное и глюкокортикоидное воздействие. Глюкокортикоидный эффект является нежелательным у синтетических прогестагенов

в составе гормональных контрацептивов, так как он обуславливает негативное влияние на массу тела женщины и минеральную плотность костной ткани. В то время как дополнительное антиандрогенное действие широко используется в лечебных целях у женщин с проявлениями гиперандрогении. Антиандрогенные эффекты максимально выражены у ципротерона ацетата, умеренно — у хлормадина ацетата и отсутствуют — у медроксипрогестерона ацетата [26, 27].

Наиболее многочисленную группу синтетических прогестагенов в составе гормональных контрацептивов представляют производные тестостерона. Ранние их представители — эстраны, к которым относятся норэтистерон, линестренон и норэтинодрел, обладают добавочными эстрогенными и андрогенными свойствами. С андрогенной активностью связывают появление акне, гирсутизм, задержку жидкости в организме, изменение липидного спектра крови в сторону увеличения липопротеидов низкой плотности. Дополнительное эстрогенное действие усиливает проявление эстрогензависимых побочных эффектов у контрацептивов, содержащих в своем составе этинилэстрадиол.

Следующие производные тестостерона — гонаны (левоноргестрел, дезогестрел, гестоден и норгестимат), в отличие от эстранов, не потенцируют эстрогенный эффект и оказывают гораздо меньшее андрогенное влияние, которое у большинства женщин клинически не проявляется. Левоноргестрел является наиболее изученным среди всех синтетических прогестинов. Его свойства и особенности влияния на организм доказаны многочисленными исследованиями, поэтому он используется как эталонный препарат для сравнительной оценки эффективности и безопасности всех гормональных средств.

Диеногест, также относящийся к производным тестостерона, обладает свойствами не только гонанов, но и прогестерона, что обуславливает у него наличие антиандрогенного действия, в отличие от левоноргестрела, дезогестрела, гестодена и норгестимата, имеющих незначительный андрогенный потенциал [26, 27].

Еще один гибридный гестаген — дроспиренон, является производным спиронолактона. Он объединяет в себе эффекты прогестерона (антигонадотропный и антиандрогенный) со свойствами антиминералокортикоидов, которые клинически выражаются в уменьшении задержки жидкости и натрия в организме. Сочетание антиандрогенного и антидиуретического действия положительным образом влияет на здоровье женщин с синдромом поликистозных яичников, предменструальным синдромом, а также доброкачественными заболеваниями молочных желез. Появились дроспиренонсодержащие комбинированные препараты с добавлением 400 мкг фолатов (Джес плюс, Ярина плюс), позволяющие избежать возможного возникновения дефицита фолиевой кислоты при длительном приеме комбинированных гормональных контрацептивов.

Состав оригинальных гормональных контрацептивов, зарегистрированных в России, представлен в табл. 4.

Таблица 4. Состав оригинальных гормональных контрацептивов, зарегистрированных в России

Гестаген	Суточная доза	Эстроген	Суточная доза	Препарат
Производные прогестерона				
Медроксипрогестерона ацетат	150 мг	–	–	<i>Депо-провера</i> в/м инъекции
Хлормадинона ацетат	2 мг	Этинилэстрадиол	35 мкг	<i>Диане-35</i>
Ципротерона ацетат	2 мг	Этинилэстрадиол	30 мкг	<i>Белара</i>
Номегестрола ацетат	2 мг	17β-эстрадиол	1,5 мг	<i>Зоэли</i>
Производные тестостерона				
Этинодиола ацетат	1 мг	Этинилэстрадиол	30 мкг	<i>Демулен</i>
Левоноргестрел	20 мкг	–	–	<i>ВМС-Мирена</i>
	100 мкг	Этинилэстрадиол	20 мкг	<i>Минизистон-20</i>
	125 мкг	Этинилэстрадиол	30 мкг	<i>Минизистон</i>
	150 мкг	Этинилэстрадиол	30 мкг	<i>Микрогинон</i>
Дезогестрел	150 мкг	Этинилэстрадиол	20 мкг	<i>Мерсилон</i>
	150 мкг	Этинилэстрадиол	30 мкг	<i>Марвелон</i>
	75 мкг	–	–	<i>Чарозетта</i>
Этоногестрел	120 мкг	Этинилэстрадиол	15 мкг	<i>Новаринг</i> ваг. кольцо
	70 мкг	–	–	<i>Импланон</i> имплантат
Гестоден	75 мкг	Этинилэстрадиол	20 мкг	<i>Логест</i>
	75 мкг	Этинилэстрадиол	30 мкг	<i>Фемоден</i>
Норгестимат	250 мкг	Этинилэстрадиол	35 мкг	<i>Силест</i>
Норэлгестромин	150 мкг	Этинилэстрадиол	20 мкг	<i>Евра</i> налож. пластирь
Диеногест	2 мг	Этинилэстрадиол	30 мкг	<i>Жанин</i>
	2/3 мг	Эстрадиола валерат	2 мг	<i>Клайра</i>
Производные спиронолактона				
Дроспиренон	3 мг	Этинилэстрадиол	20 мкг	<i>Джес, Джес плюс</i>
	3 мг	Этинилэстрадиол	30 мкг	<i>Ярина, Ярина плюс</i>

Традиционно гормональные контрацептивы принимаются по 1 таблетке в течение 21 дня с последующим 7-дневным перерывом, во время которого происходит менструальноподобная реакция. Одним из путей эволюции гормональной контрацепции стало создание новых режимов с укороченным перерывом между приемами препарата. Было доказано, что при применении 24 активных таблеток, содержащих этинилэстрадиол/дроспиренон (Джес) или 17β-эстрадиол/номегестрола ацетат (Зоэли), в монофазном режиме и таблеток плацебо в последующие 4 дня значительно уменьшается объем кровопотери и частота межменструальных кровотечений. Такие же данные получены для режима 26+2, который имеет пероральный контрацептив, содержащий эстрадиола валерат и диеногест (Клайра) [24, 30, 31].

В последние годы контрацептивы стали назначать в лечебных целях с более длительными периодами без менструальноподобного маточного кровотечения. Это обеспечивается непрерывным приемом 2–3–4 упаковок препарата подряд с последующим 7-дневным перерывом: режимы 42+7, 63+7, 84+7 [32]. В 2012 году были опубликованы результаты рандомизированного многоцентрового исследова-

дования, которые продемонстрировали безопасность еще более длительного непрерывного режима приема комбинированных гормональных контрацептивов: с одним перерывом на менструальноподобное кровотечение в течение 5 мес [189]. Одним из распространенных ошибочных убеждений является то, что менструации необходимы для профилактики злокачественных заболеваний эндометрия. Однако при менструальном кровотечении удаляется только верхний функциональный слой эндометрия, не затрагивающий более глубокого базального, из которого развивается большинство опухолей.

По данным социологических исследований, наиболее популярными среди пользователей гормональной контрацепции являются пролонгированные методы [33–35].

К обратимым контрацептивам пролонгированного действия — Long-Acting Reversible Contraceptives (LARCs) — относятся средства, которые необходимо принимать реже, чем один раз в месяц, или за один цикл. Все они имеют непоральный путь приема и вводятся трансдермально, подкожно, внутримышечно, внутриматочно или интравагинально.

Среди них выделяют комбинированные эстроген-гестагенные средства и чисто-прогестагенные (табл. 5). К комбинированным контрацептивам пролонгированного действия относят вагинальное кольцо НоваРинг и накожный пластырь Евра. Чисто-прогестагенными методами являются внутримышечные инъекции Депо-провера, внутриматочная гормональная система Мирена и подкожные имплантаты Импланон и Импланон НКСТ.

Таблица 5. Пролонгированные гормональные контрацептивы, зарегистрированные в России

Комбинированные (эстроген-гестагенные)	Чисто-прогестагенные
<ul style="list-style-type: none"> • Вагинальное кольцо Новаринг • Накожный пластырь Евра 	<ul style="list-style-type: none"> • Внутримышечные инъекции ДМПА (Депо-провера) • Внутриматочная система Мирена • Подкожные имплантаты Импланон и Импланон НКСТ

Все пролонгированные контрацептивы являются гормональными рилизинг-системами и имеют ряд преимуществ перед ежедневными пероральными средствами. При применении гормональных рилизинг-систем обеспечивается:

- стабильное выделение малых доз гормонов по биологическому градиенту;
- длительная контрацепция;
- точность дозирования;
- отсутствие суточных колебаний экскреции гормонов;
- отсутствие необходимости ежедневного самоконтроля;
- отсутствие эффекта первого прохождения препарата через печень;
- отсутствие желудочно-кишечного взаимодействия с другими лекарственными средствами [36].

Для оценки эффективности методов предохранения от беременности используется индекс Перля, показывающий количество беременностей, наступивших у 100 женщин в течение года использования определенного вида контрацепции. Существует понятие эффективности метода при правильном использовании, отражающем, насколько эффективен метод при точном соблюдении инструкции по применению, и *фактическом*, учитывающем непостоянное или неправильное использование (табл. 6). При правильном использовании методов гормональной контрацепции индекс Перля всегда составляет меньше 1, но при фактическом он значительно отличается и доходит до 8 [15]. Причиной такого расхождения, по данным социологических исследований, является нарушение режима использования метода (пропуск таблеток или очередной инъекции, нерегулярная замена вагинального кольца или пластыря), которое происходит у 70 % женщин [37]. Наиболее эффективными являются методы, не зависящие от организованности пользователя: внутриматочная рилизинг-система Мирена, устанавливаемая на 5 лет, и подкожные имплантаты Импланон и Импланон НКСТ, действующие в течение 3 лет. Индексы Перля при их прогнозируемом и фактическом использовании одинаковы и составляют 0,2 и 0,05 соответственно [33, 36, 38].

Таблица 6. Сравнительная эффективность различных методов контрацепции [33]

Метод контрацепции	Количество беременностей на 100 женщин в год	
	прогнозируемое	фактическое
Отсутствие метода	85	85
Спермициды	18	29
Презерватив	2	15
КОК, ПОК	0,3	8
Накожный пластырь Евра	0,3	8
Вагинальное кольцо Новаринг	0,3	8
Инъекции ДМПА	0,3	3
Медьсодержащее ВМУ	0,6	0,8
Хирургическая стерилизация	0,5	0,5
ВМС Мирена	0,2	0,2
Подкожный имплантат Импланон	0,05	0,05

Примечание: КОК — комбинированный оральный контрацептив, ПОК — прогестагенный оральный контрацептив.

ТРОМБОФИЛИЧЕСКИЕ РИСКИ ГОРМОНАЛЬНЫХ КОНТРАЦЕПТИВОВ

Опыт применения гормональных контрацептивов выявил их негативное влияние на риск тромбофилических осложнений как венозных, включая тромбоз глубоких вен и тромбоэмболию легочной артерии, так и артериальных, включая острый инфаркт миокарда и инсульт [15, 39–41].

В настоящее время доказано, что артериальные тромбозы при применении современных низкодозированных гормональных контрацептивов встречаются крайне редко. Их частота повышается только с увеличением дозы этинилэстрадиола более 40 мкг в сутки. У молодых здоровых женщин не выявлено увеличения частоты острого инфаркта миокарда и ишемического или геморрагического инсульта при длительном применении низкодозированных эстроген-гестагенных препаратов по сравнению с теми, кто не применяет методы гормональной контрацепции [42, 43].

Значимое влияние на риск развития артериальных тромботических осложнений оказывают такие факторы, как курение, возраст старше 40 лет, гипертония, дислипидемия, ожирение и сахарный диабет. Все они, сами являясь независимыми факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний, могут увеличивать риск развития инсульта и инфаркта у женщин, использующих контрацептивы с этинилэстрадиолом [44–48].

Одной из актуальнейших проблем здравоохранения остается курение. Помимо негативного влияния на дыхательную систему и организм в целом, с курением также ассоциирован высокий риск развития артериальных тромботических осложнений [49]. Так, по данным Всемирной организации здравоохранения [42, 50], количество случаев развития инфаркта миокарда у некурящих женщин моложе 35 лет как принимающих, так и не принимающих гормональные контрацептивные препараты, составляет 4 на 10 тыс. женщин в год. У молодых курящих женщин, при этом не использующих методы гормональной контрацепции, показатель артериальных тромбозов в 2 раза выше и повышается с возрастом еще в 20 раз. При приеме комбинированных контрацептивов у женщин молодого возраста курение увеличивает частоту артериальных тромботических осложнений в 10 раз, составляя около 40 случаев на 10 тыс. женщин в год, а у женщин после 35 лет — в сотни раз, составляя 485 случаев на 10 тыс. женщин в год.

В последние годы появились данные о некотором увеличении частоты артериальных тромбозов у женщин старше 35 лет, принимающих дроспиренонсодержащие комбинированные пероральные контрацептивы [51, 59], но эти данные требуют дополнительного анализа.

В отличие от артериальных тромботических осложнений частота венозных тромбозов на фоне приема гормональных контрацептивов увеличивается. Поэтому большинство исследований, посвященных изучению влияния синтетических аналогов половых гормонов на систему свертывания крови, ограничиваются областью венозных тромбоэмболических осложнений — тромбозом легочной артерии и тромбозом глубоких вен.

В последние годы было проведено несколько крупных исследований, оценивающих возможный риск венозных тромбозов при применении различных видов гормональных контрацептивов [39, 51–55]. Было установлено, что в целом вероятность осложнений повышается (преимущественно тромбозов глубоких вен), но значительно меньше, чем при беременности и в послеродовом периоде.

Так, среди женщин репродуктивного возраста, не курящих и не принимающих гормональные контрацептивы, относительный риск развития венозных тромбозов составляет, по разным данным, от 2,1 до 4,7 случаев на 10 тыс. женщин в год. Во время беременности этот риск возрастает в среднем в 6 раз и составляет 9,5–30 случаев на 10 тыс. женщин в год. В первые 6–8 недель послеродового периода частота венозных тромбозов увеличивается еще более значительно — в 14 раз и оценивается разными авторами от 19,4 до 50 случаев на 10 тыс. женщин в год [39, 53, 55–57].

При использовании современных низкодозированных гормональных контрацептивов частота венозных тромбозов составляет от 6 до 9,9 случаев на 10 тыс. женщин в год, что в 1,5–2 раза больше, чем у не применяющих гормональные контрацептивы женщин репродуктивного возраста [39, 51, 53, 57, 58]. При этом данный показатель значительно варьирует в зависимости от дозы и вида эстрогенного компонента, вида прогестагена, пути введения и наличия дополнительных факторов риска венозных тромбозов [41, 50, 53, 58–60].

Наибольший вклад в развитие сосудистых венозных осложнений вносит патология свертывающей системы крови, причем как приобретенная (антифосфолипидный синдром), так и наследственная (мутация V фактора Лейдена, в гене протромбина, дефицит протеина C, S и антитромбина III). Самым неблагоприятным, увеличивающим риск венозных тромбозов в 10–30 раз, является прием комбинированных гормональных контрацептивов у женщин с наследственной мутацией V фактора Лейдена и/или гена протромбина [41, 57, 61]. При этом варикозная болезнь не относится к дополнительным факторам риска развития как венозных, так и артериальных тромбозов при использовании методов гормональной контрацепции [15, 62].

Контрацептивы, содержащие в качестве эстрогенного компонента эстрадиола валерат или 17 β -эстрадиол, не оказывают неблагоприятного влияния на факторы свертывания крови. Риск тромбофилических осложнений при их приеме такой же, как и у женщин репродуктивного возраста, не использующих гормональных методов контрацепции [21, 24, 25]. Эстрадиола валерат и 17 β -эстрадиол за долгое время использования в составе заместительной гормональной терапии доказали свою безопасность у женщин менопаузального возраста. Для контрацепции у молодых женщин они применяются сравнительно недавно, и их безопасность не подтверждена масштабными исследованиями. В результате в последнем, четвертом, издании ВОЗ «Критерии приемлемости использования методов гормональной контрацепции» [15] пероральные контрацептивы с новыми эстрогенами объединены в общую группу с пероральными контрацептивами, содержащими этинилэстрадиол (*приложение 1*).

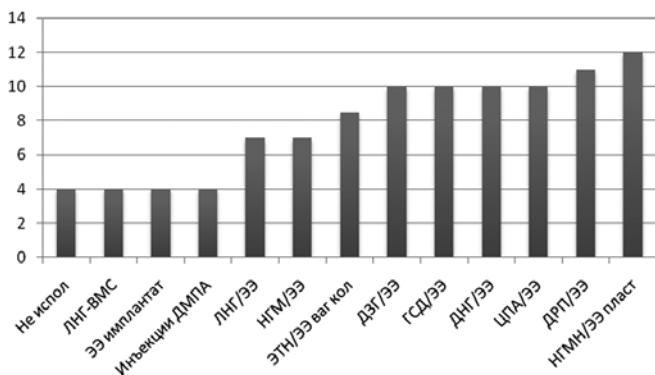
Этинилэстрадиол, в отличие от эстрадиола валерат и 17β -эстрадиола, дозозависимо увеличивает коагуляционный потенциал свертывающей системы крови. Низкодозированные средства, содержащие менее 40 мкг синтетического эстрогена, оказывают слабое влияние на свертывающую систему, изменения ее показателей происходят на 10–15 % и, как правило, не выходят за нормативные значения [11, 63].

Возможным механизмом тромботического влияния этинилэстрадиола является его повышенная резистентность к активированному протеину С, отвечающему за антикоагулянтное звено гемостаза [64]. Косвенным маркером нарушения антикоагулянтного потенциала расценивается сывороточный уровень ГСПС [59, 65]. Этинилэстрадиол дозозависимо увеличивает выработку в печени данного транспортного белка, но в циркулирующей крови практически с ним не связывается, в отличие от «натуральных» эстрогенов — эстрадиола валерата и 17β -эстрадиола, что ведет к увеличению сывороточного уровня ГСПС [16, 18].

Входящие в состав контрацептивов прогестагены обладают антагонистическим влиянием на уровень ГСПС, стимулированный этинилэстрадиолом [59, 63]. Наибольшей антиэстрогенной активностью в отношении ГСПС обладает левоноргестрел. При приеме комбинированных препаратов, содержащих этинилэстрадиол и левоноргестрел, сывороточный уровень ГСПС не отличается от такового у женщин, не применяющих гормональные контрацептивы. Сочетание этинилэстрадиола с другими гестагенами приводит к повышению концентрации ГСПС в крови. Так, контрацептивы, содержащие этинилэстрадиол с дезогестрелом, гестоденом, норгестиматом или дроспиреноном, увеличивают этот показатель в 3 раза, с диеногестом или ципротерона ацетатом — в 4–5 раз [59, 65]. При применении пролонгированных методов комбинированной гормональной контрацепции сывороточный уровень ГСПС также повышается. Наибольшее неблагоприятное влияние на уровень ГСПС оказывает трансдермальный пластырь с этинилэстрадиолом и норэлгестромином (рис. 2) [66, 67].

В отличие от эстрогенсодержащих средств, чистопрогестагенные контрацептивы не оказывают неблагоприятного влияния на сывороточный уровень ГСПС [59, 65]. Многочисленные исследования показали, что любые синтетические гестагены без эстрогенной составляющей не влияют на риск тромбофилических осложнений [68]. При применении таблетированных форм, содержащих только гестагены [69], внутримышечных инъекций медроксипрогестерона ацетата [70], подкожных имплантатов, содержащих этоноргестрел [71, 72], а также внутриматочной рилизинг-системы с левоноргестрелом [70] риск венозных и артериальных тромбофилических осложнений такой же, как у женщин, не использующих методы гормональной контрацепции. Также не выявлено негативного влияния на риск тромбозов контрацептивов, содержащих комбинации гестагенов с 17β -эстрадиолом или эстрадиола валератом [20, 22, 28].

Рисунок 2. Частота развития венозных тромбозов при применении различных методов гормональной контрацепции (количество случаев на 10 тыс. женщин в год) [51-54, 58, 63, 68]



Примечание: не испол — не использующие гормональные контрацептивы женщины репродуктивного возраста, ЛНГ-ВМС — внутриматочная система с левоноргестрелом, ЭЭ имплантат — подкожный имплантат с этоноргестрелом, инъекции ДМПА — внутримышечные инъекции депо-медроксипрогестерона ацетата, ЛНГ/ЭЭ — левоноргестрел/этинилэстрадиол, НГМ/ЭЭ — норгестимат/этинилэстрадиол, ЭТН/ЭЭ ваг кол — вагинальное кольцо с этоноргестрелом/этинилэстрадиолом, ДЗГ/ЭЭ — дезогестрел/этинилэстрадиол, ГСД/ЭЭ — гестоден/этинилэстрадиол, ДНГ/ЭЭ — диеногест/этинилэстрадиол, ЦПА/ЭЭ — ципротерона ацетат/этинилэстрадиол, ДРП/ЭЭ — дроспиренон/этинилэстрадиол, НГМН/ЭЭ пласт — норэлгестромин/этинилэстрадиол трансдермальный пластырь.

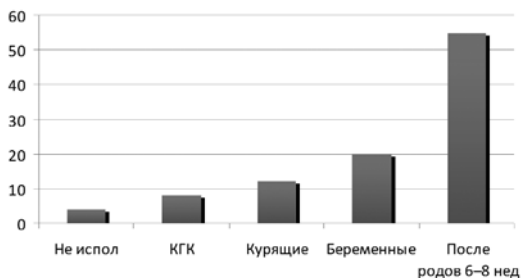
При сочетании гестагенов с этинилэстрадиолом частота тромбофилических осложнений повышается, составляя в среднем 6–14 случаев на 10 тыс. женщин в год, и напрямую зависит от гестагенной составляющей. Наименьший риск венозных тромбозов среди комбинированных пероральных контрацептивов с этинилэстрадиолом имеют средства, содержащие в качестве прогестагенного компонента левоноргестрел и норгестимат. Частота развития венозных тромбозов при их применении составляет 6–8 случаев на 10 тыс. женщин в год [43, 51, 53]. Препараты с дезогестрелом, гестоденом, диеногестом и ципротероном ассоциируются с более высокой частотой развития венозных тромбозов: 9–12 случаев на 10 тыс. женщин в год [52, 53]. Наивысший тромбофилический риск имеют этинилэстрадиолсодержащие препараты с дроспиреноном, показатель которого превышает аналогичный у средств с левоноргестрелом в 1,5–2 раза [51, 53, 54, 63], но не всеми исследованиями это подтверждается [55, 58].

Применение трансдермального пластыря, содержащего этинилэстрадиол и норэлгестромин, сопровождается 9–14 случаями венозных тромбозов на 10 тыс. женщин в год, что в 2 раза больше, чем при применении перорального препарата, в состав которого входит этинилэстрадиол в аналогичной дозе и норгестимат, метаболитом которого он является. У вагинального кольца, содержащего этинилэстрадиол и этоноргестрел, наоборот, частота венозных тромбозов в сравнении с таблетированными

ми препаратами, содержащими дезогестрел, метаболитом которого является этногестрел, и этинилэстрадиол в той же дозе, риск венозных осложнений в 1,5 раза ниже и составляет 6–11 случаев на 10 тыс. женщин в год [51, 68].

В целом, степень влияния современных гормональных контрацептивов на риск развития венозных тромботических осложнений, несмотря на некоторые различия, связанные с составом препарата, в 1,5–2 раза меньше, чем у курящих женщин и значительно уступает имеющемуся риску при беременности и в послеродовом периоде (рис. 3) [14, 49, 56, 60]. При этом потенциальная польза от их применения превышает все возможные риски у здоровых женщин моложе 40 лет (табл. 7) [7].

Рисунок 3. Частота развития венозных тромбозов у женщин репродуктивного возраста (количество случаев на 10 тыс. женщин в год) [7, 14, 49, 56]



Примечание: не испол — не использующие гормональные контрацептивы женщины репродуктивного возраста, КГК — комбинированные гормональные контрацептивы.

Таблица 7. Положительные эффекты применения гормональных контрацептивов

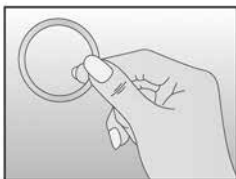
Эффективная контрацепция
<ul style="list-style-type: none"> • Уменьшение случаев искусственного прерывания беременности и инфантицида • Уменьшение риска внематочной беременности
Положительное влияние на менструальный цикл
<ul style="list-style-type: none"> • Уменьшение кровопотери • Уменьшение болей при менструации • Уменьшение частоты ациклических маточных кровотечений
Положительные неконтрацептивные эффекты
<ul style="list-style-type: none"> • Снижение риска рака эндометрия • Снижение риска рака яичников • Снижение риска развития доброкачественных заболеваний молочной железы • Снижение риска развития воспалительных заболеваний органов малого таза • Повышение минеральной плотности костной ткани • Уменьшение выраженности анемии • Профилактика и лечение симптомов эндометриоза • Профилактика доброкачественных гиперпластических процессов в эндометрии • Профилактика и уменьшение риска прогрессирования миомы матки • Уменьшение риска развития кист яичников • Уменьшение проявлений акне, гирсутизма

ПРОЛОНГИРОВАННАЯ ГОРМОНАЛЬНАЯ КОНТРАЦЕПЦИЯ

Пролонгированная эстроген-гестагенная контрацепция

Вагинальная контрацепция

Вагинальный путь введения половых стероидов обеспечивает их хорошее всасывание и высокую концентрацию в крови. Кроме того, он позволяет избежать взаимодействия синтетических



эстрогенов и прогестагенов с печеночными ферментами и не зависит от состояния желудочно-кишечного тракта, влияющего на их всасывание [73–75].

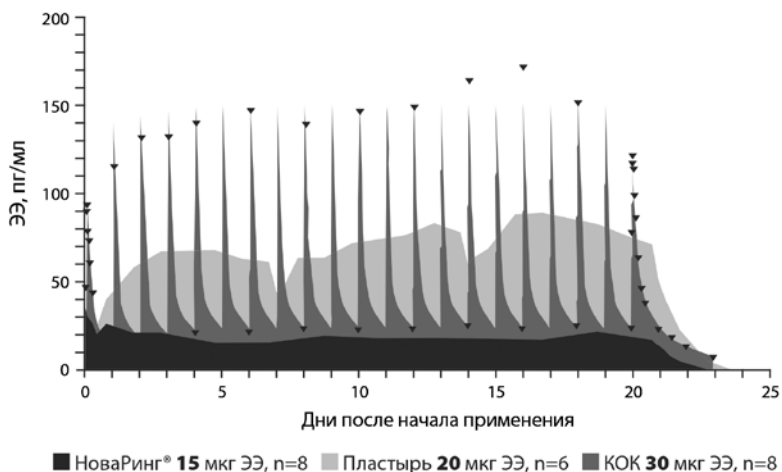
Было разработано около 15 контрацептивных колец для вагинального введения, но самой эффективной и безопасной была признана комбинированная вагинальная рилизинг-система Новаринг [74]. Новаринг представляет собой эластичное прозрачное кольцо, изготовленное из этиленвинилацетата, диаметром 54 мм и толщиной 4 мм. Внутри кольца содержатся кристаллы этинилэстрадиола и этоногестрела, которые через мембрану этиленвинилацетата поступают в слизистую влагалища, а затем в системный кровоток. В сутки выделяется около 15 мкг этинилэстрадиола и 120 мкг этоногестрела [75], что достаточно для эффективного подавления овуляции и обеспечения высокой надежности метода с индексом Перля 0,3 [33, 38, 77, 78]. Контрацептивный эффект достигается через неделю после введения первого кольца, в течение которой необходимо пользоваться дополнительными методами предохранения от беременности. После удаления контрацептива восстановление фертильности происходит в течение четырех недель.

Новаринг вводится во влагалище и удаляется женщиной самостоятельно. Характер внутреннего расположения кольца не влияет на его контрацептивную эффективность. Цикл использования одного кольца составляет три недели, после которого делается недельный перерыв, во время которого происходит менструальноподобное кровотечение, затем устанавливается новое кольцо. Метод можно применять и в непрерывном режиме. При этом установку и удаление контрацептива необходимо производить в одни и те же дни недели.

Большинство женщин не испытывают затруднений при использовании Новаринга, хотя некоторые из них чувствуют его во время полового акта, но никакого дискомфорта это не вызывает [74, 76, 79, 80].

Вагинальная рилизинг-система выделяет значительно меньшее количество эстрогена и гестагена в кровь, чем пероральные контрацептивы. При этом поступление стероидов в системный кровоток происходит стабильно, без пиков, характерных для пероральных средств, при приеме которых имеют место колебания сывороточного уровня гормонов в течение суток (рис. 4) [75, 81, 82]. Меньшее содержание этинилэстрадиола в сыворотке крови, составляющее 50 % от количества, выделяемого при пероральном приеме препаратов с 30 мкг этинилэстрадиола, а также отсутствие пиковых концентраций стероидных гормонов, значительно снижают частоту системных эстрогензависимых побочных реакций [74, 77].

Рисунок 4. Сравнение фармакокинетики этинилэстрадиола в трех формах гормональных контрацептивов [82]



Прогестагенный компонент в вагинальной рилизинг-системе Новаринг представлен этоноргестрелом. Он является активным метаболитом дезогестрела производного 17-нортестостерона. Это высокоселективный прогестаген, обладающий выраженным антигонадотропным эффектом. Как и все гонаны, он имеет остаточную андрогенную активность, но меньшую, чем у левоноргестрела и гестодена [83].

Вагинальное кольцо не только обеспечивает надежный контрацептивный эффект, имея при этом низкую частоту побочных реакций, но и сопровождается хорошим контролем цикла. Низкая и при этом стабильная концентрация этинилэстрадиола в крови обуславливает меньшую частоту (5 %) межменструальных кровяных выделений, чем при приеме пероральных контрацептивов, содержащих не только 20 мкг, но и 30 мкг этинилэстрадиола [74, 84-87].

Применение Новаринга также способствует уменьшению продолжительности и обильности менструальных кровотечений [86, 88], дисменореи и проявлений предменструального синдрома [84, 90].

Не выявлено клинически значимого влияния Новаринга на углеводный, липидный обмен и артериальное давление [74]. Риск развития венозных тромбофилических осложнений при применении вагинального кольца в 1,5 раза ниже, чем у перорального контрацептива с аналогичным составом [51, 68, 89].

Увеличение массы тела при использовании вагинального кольца происходит в среднем на 0,4 кг в год. Эти изменения сопоставимы с данными при использовании других гормональных контрацептивов, а также с физиологической прибавкой массы тела женщин, не использующих гормональную контрацепцию [81, 84, 91, 92].

При применении Новаринга отмечено некоторое увеличение количества вагинальных выделений [93]. Это обусловлено влиянием эстрогенного компонента на

эпителий слизистой влагалища и шейки матки и не приводит к каким-либо негативным изменениям в цитологической картине мазков с шейки матки и нарушениям вагинального микробиоценоза [74, 93]. Напротив, получены данные о повышении количества лактобактерий и уровня противовоспалительных цитокинов в вагинальном отделяемом, об улучшении эпителизации шейки матки у женщин, использующих вагинальный метод гормональной контрацепции [93]. При этом на контрацептивные свойства рилизинг-системы не оказывают влияние спермициды, тампоны, а также противогрибковые, антисептические и антибактериальные средства, введенные вагинально [94–96].

Трансдермальная контрацепция

Трансдермальная рилизинг-система зарегистрирована в России под названием Евра и представляет собой трехслойный пластырь телесного цвета размерами 4,5 x 4,5 см. Наружный и нижний слои сделаны из полиэстера, между которыми располагается слой, содержащий гормоны (этинилэстрадиол и норэргестромин). Наружный слой образует защитную пленку, а нижний снимается перед наклеиванием пластыря на кожу.



Время ношения одного пластыря составляет 1 нед., за один цикл используется 3 пластыря, затем делается перерыв 7 дней. Для предотвращения развития менструальных кровотечений можно применять непрерывный режим ношения пластырей. Удаление и наложение пластыря необходимо проводить в одни и те же дни недели, но на различные участки тела: нижнюю часть живота, ягодичную область, наружную сторону плеча, верхнюю часть спины. Противопоказано наложение пластыря на грудную область.

Надежное контрацептивное действие развивается через неделю после первого дня использования пластыря, во время которой рекомендуется использовать дополнительные методы защиты от беременности [97–100].

Пластырь хорошо фиксируется на кожных покровах. Местная кожная реакция на месте прикрепления развивается у каждой пятой женщины. Она преимущественно слабо выражена и только у 2 % является причиной отказа от дальнейшего применения метода [98-Dittrich R., 2002]. Частота самопроизвольного отклеивания пластыря составляет около 5 % [98, 101], при этом физические нагрузки, купание, плавание, горячая ванна или сауна не влияют на этот показатель [102]. Если прошло не более суток, возможно повторное наложение отклеившегося пластыря на кожу. При увеличении промежутка используют новый пластырь, и этот день считается началом нового недельного цикла. Задержка с наложением пластыря до 2 дней не снижает его контрацептивную эффективность [103].

Трансдермальная рилизинг-система Евра обеспечивает ежедневное стабильное поступление в системный кровоток 20 мкг этинилэстрадиола и 150 мкг норэргестромина. Это сопоставимо с концентрациями, которые отмечаются при приеме таблеток, содержащих 35 мкг этинилэстрадиола и 250 мкг норгестимата (метаболитом которого он является), при этом ежедневного колебания сывороточного

уровня гормонов не происходит. В то же время, площадь под кривой, обозначаемой сывороточную концентрацию этинилэстрадиола, при применении пластыря значительно выше таковой при использовании вагинальной рилизинг-системы и низкодозированных пероральных контрацептивных средств (рис. 4) [82, 104].

При трансдермальном всасывании синтетические стероиды также подвергаются печеночному метаболизму, хоть и в меньшей степени, чем при пероральном применении, но в гораздо большей в сравнении с вагинальным путем введения [105]. В связи с чем контрацептивный пластырь оказывает такое же влияние на липидный, углеводный обмен и систему свертывания крови, что и при приеме пероральных средств [104, 106–109]. При этом среди всех низкодозированных гормональных контрацептивов трансдермальный пластырь обладает самым высоким риском развития венозных тромбофилических осложнений [68]. Не следует назначать женщинам с сахарным диабетом, артериальной гипертензией, заболеваниями печени, высоким уровнем триглицеридов в крови, курящим и имеющим другие факторы риска развития сосудистых осложнений как пероральные контрацептивы с эстрогенами, так и накожный пластырь.

Контрацептивный эффект трансдермальной рилизинг-системы Евра также сопоставим по механизму действия и эффективности с пероральными комбинированными препаратами. При правильном использовании индекс Перля составляет менее 1, а при стандартном доходит до 8 [33, 38, 111]. После удаления пластыря возвращение концентрации гонадотропных гормонов к исходным показателям и восстановление фертильности происходит через 6 недель [103].

В первые 2 месяца применения пластыря несколько чаще отмечается нагрубание молочных желез и межменструальные кровяные выделения, чем при приеме пероральных контрацептивных средств. В дальнейшем данные жалобы проходят, нормализуется контроль цикла и уменьшается объем менструальной кровопотери [98, 99, 110]. Но в целом, применение пластыря считается более удобным, чем прием таблетированных контрацептивов, требующих ежедневного самоконтроля. Трансдермальную пролонгированную контрацепцию особенно предпочитают женщины молодого возраста [100].

Чистопрогестагенная пролонгированная контрацепция

Иньекционная контрацепция

Для инъекционной контрацепции используется производное 17 α -гидроксипрогестерона — депо-медрокси-прогестерона ацетат (ДМПА) (табл. 2, 3). Инъекции ДМПА называются Депо-Провера и существуют в двух формах: в дозе 150 мг для внутримышечного введения и в дозе 104 мг — для подкожного. Обе инъекции проводят один раз в 3 месяца [36].



Механизм действия ДМПА основан на стойком подавлении овуляции. Дополнительными контрацептивными эффектами являются повышение вязкости цервикальной слизи и атрофические изменения состояния эндометрия [112-Westhof03].

В отличие от вагинального кольца и трансдермального пластыря, при применении которых характерно постепенное, в течение 7 дней, накопление в крови минимально необходимой концентрации гормонов для достижения контрацептивного эффекта, после инъекции ДМПА в организм сразу поступает высокая доза гормона, не требующая дополнительных методов предохранения от беременности с первого дня использования метода. При этом концентрация синтетического гестагена, поступающего из мышечного депо в кровеносную систему, в 10 раз выше выделяемой из других гормональных рилизинг-систем: вагинального кольца, подкожного имплантата, трансдермального пластыря и внутриматочной системы с левоноргестрелом [112]. С одной стороны, это обеспечивает высокую контрацептивную надежность метода с индексом Перля 0,3 [33, 34], а с другой — вызывает ряд побочных эффектов, наиболее значимым из которых является влияние на плотность костной ткани.

С увеличением длительности применения ДМПА происходит снижение выработки эндогенного эстрадиола, что сопровождается прогрессивным уменьшением минеральной плотности костной ткани. Снижение плотности костей составляет 3–5 % в год и особенно выражено в подростковом возрасте. Оно сопоставимо с потерями в период беременности и грудного вскармливания, но слабее, чем в постменопаузе. После отмены инъекций ДМПА в течение 1–2 лет происходит постепенное восстановление этого показателя [113, 114]. В ряде исследований не было обнаружено существенных различий показателя минеральной плотности костной ткани у применявших и не применявших инъекционный метод контрацепции, тем не менее, при назначении инъекции ДМПА данные риски необходимо учитывать [112, 116]. Другие проявления эстрогеновой недостаточности в организме не наблюдаются [117, 118].

Кроме влияния на плотность костной ткани, инъекции ДМПА могут вызывать и другие побочные эффекты. Наиболее часто (у 70 % женщин в течение первого года использования) возникают нарушения менструального цикла: нерегулярные менструации, длительные и/или обильные кровяные выделения. С каждой инъекцией частота и количество кровяных выделений снижаются, и к концу первого года использования метода 70 % женщин имеют аменорею, что может расцениваться как дополнительный лечебный эффект у женщин с дисменореей и аномальными маточными кровотечениями [36, 120, 121]. В то же время, из-за нерегулярных кровотечений около четверти женщин в течение первого года отказываются от инъекций ДМПА [119].

При применении ДМПА могут появляться жалобы на нагрубание молочных желез, головные боли, депрессии и снижение либидо [119, 121]. Некоторые женщины отмечают увеличение массы тела, хотя четкой корреляции между прибавкой веса и длительностью применения ДМПА не выявлено. Как правило, прибавка массы тела отмечается у женщин с уже имеющимся ожирением, повышенным аппетитом и низкой физической активностью [122, 123].

Особенностью инъекций ДМПА является длительное восстановление фертильности после их отмены. Нормальный менструальный цикл у большинства женщин восстанавливается через 6–9 месяцев после последней инъекции Депо-Провера, а у некоторых этот период может достигать до полутора лет. В связи с длительностью сохраняющейся концентрацией ДМПА в крови побочные эффекты, связанные

с действием медроксипрогестерона ацетата, также могут сохраняться в течение 6–9 месяцев после отмены препарата [112].

Основными преимуществами инъекционной чистопрогестагенной контрацепции являются: удобство применения (одна внутримышечная инъекция в три месяца), отсутствие необходимости ежедневного самоконтроля, как при приеме таблетированных контрацептивов, отсутствие эстрогензависимых побочных эффектов и безопасность. Инъекции ДМПА можно назначать практически всем женщинам, в том числе тем, которым противопоказаны эстрогены: с тромбоемболией в анамнезе, сахарным диабетом, артериальной гипертензией, курящим, независимо от количества сигарет в день и возраста, а также после родов в период грудного вскармливания [15, 34, 50, 112, 124].

Кроме того, доказаны неконтрацептивные лечебные эффекты ДМПА при некоторых соматических и гинекологических заболеваниях [125]. Показана эффективность ДМПА в профилактике рака эндометрия и яичников [126], воспалительных заболеваний органов малого таза [127], эндометриоза [128], миомы матки [129], внематочной беременности и кист яичников [125]. Благодаря уменьшению менструальной кровопотери ДМПА препятствует развитию железодефицитной анемии. [36, 120]. При серповидноклеточной анемии инъекции ДМПА улучшают гематологические показатели и облегчают течение заболевания [125]. Данный метод контрацепции можно рекомендовать женщинам, страдающим судорожными припадками, так как ДМПА снижает частоту судорог [130].

Противопоказаниями к применению ДМПА являются выраженные нарушения свертывающей системы крови, заболевания печени (до нормализации показателей) и влагалищное кровотечение неясного генеза.

Подкожное введение ДМПА обладает рядом преимуществ перед внутримышечными инъекциями. Подкожные инъекции проводятся меньшей дозой препарата (104 мг), при этом не нарушается надежность метода и не происходят изменения минеральной плотности костной ткани. При отмене препарата происходит более быстрое восстановление фертильности. Кроме того, подкожные инъекции можно делать самостоятельно, не обращаясь к медицинскому персоналу [120].

Имплантационная контрацепция

Подкожные имплантаты признаны ВОЗ наиболее эффективными и безопасными методами предохранения от нежелательной беременности [15, 131]. Индекс Перля при их применении как

прогнозируемый, так и фактический, составляет 0,05 и не зависит от приверженности и организованности пользователя [33, 38, 73, 132, 133].

В настоящее время в России зарегистрировано два подкожных имплантата: Импланон и Импланон НКСТ. Оба контрацептива представляют собой капсулу из этиленвинилацетата длиной 4 см и диаметром 2 мм, содержащую 68 мг этоногестрела — активного метаболита дезогестрела. Это высокоселективный прогестаген, обладающий



выраженным антигонадотропным эффектом и не имеющий клинически выраженных взаимодействий с другими стероидными рецепторами (табл. 3) [83].

В капсуле Импланона НКСТ содержится дополнительно 15 мг сульфата бария, делающего его рентгеноконтрастным, в отличие от Импланона, который после установки визуализируется только с помощью ультразвукового исследования или магнитно-резонансной томографии [134].

В системный кровоток из подкожной рилизинг-системы ежедневно поступает около 70 мкг этинилэстрадиола. Это количество в два раза меньше выделяемого вагинальным кольцом, при этом достаточное для стабильного подавления овуляции в 99 % циклов и обеспечения высокой эффективности метода. Контрацептивный эффект дополняется воздействием этоноргестрела на цервикальную слизь, повышение вязкости которой препятствует проникновению сперматозоидов [132, 135, 136].

Капсулы Импланона и Импланона НКСТ с помощью специальных аппликаторов вводят подкожно на внутренней поверхности плеча недоминирующей руки после предварительной анестезии места введения. Установка имплантатов занимает меньше минуты, при этом Импланон НКСТ имеет более удобное устройство для введения [137].

Контрацептивное действие подкожной рилизинг-системы начинается в течение суток после введения, что не требует дополнительных методов предохранения от беременности, рекомендуемых в первую неделю использования других методов гормональной контрацепции [134, 135].

Имплантат устанавливается на три года, после чего удаляется или меняется на новый. Также его можно удалить в любое время по желанию женщины. Удаление контрацептива проводят после местного обезболивания путем небольшого разреза кожи (2–3 мм) над дистальным кольцом капсулы. При необходимости продолжения использования подкожной контрацепции на месте удаленного имплантата сразу устанавливается новый [134].

В отличие от ранее используемых подкожных имплантатов, содержащих левоноргестрел (Жадель, Норплант) и состоящих из 2 или 6 капсул соответственно, введение и удаление одной капсулы Импланона происходит значительно удобнее. Имплантат из этинилвинилацетата с этоноргестрелом при правильном введении находится под кожей в строго определенном месте, не мигрирует и не вызывает выраженного фиброзирования ткани, характерного для силиконовых имплантатов с левоноргестрелом [136, 138].

После удаления подкожного контрацептива концентрация этоноргестрела в крови через неделю практически не определяется и в течение трех недель у 90 % женщин происходит восстановление фертильности [135, 136]. Этим данный метод отличается от других рилизинг-систем (инъекций ДМПА, внутриматочной системы с левоноргестрелом, трансдермального пластыря), после прекращения использования которых овуляторный менструальный цикл восстанавливается от 6 недель до 18 месяцев.

Этоноргестрел, выделяемый из подкожного имплантата, не вызывает эстрогендефицитное состояние и уменьшение минеральной плотности костной ткани, отмечаемые при применении инъекций ДМПА. Концентрация эндогенного эстрадио-

ла в крови сохраняется на уровне середины фолликулиновой фазы и достаточна для обеспечения нормальной плотности костей [136, 139, 140].

Отсутствие эстрогенного компонента в составе подкожного имплантата делает его свободным от эстрогензависимых влияний на метаболические параметры. В отличие от эстрогенсодержащих препаратов, применение имплантата не только не ухудшает показатели липидного профиля, но и приводит к некоторому уменьшению сывороточной концентрации общего холестерина и липопротеидов низкой плотности [46, 73, 140-142].

Трансдермальный этоногестрел не оказывает клинически значимого влияния на сывороточную концентрацию глюкозы, инсулина и гликированного гемоглобина, поэтому не противопоказан при осложненных формах сахарного диабета и ожирении [13, 15, 73, 140, 142]. Использовать подкожный контрацептив женщинам с индексом массы тела выше 30 следует не более двух лет. По истечении данного срока количество этоногестрела, поступающего из подкожной рилизинг-системы, недостаточно для обеспечения высокой эффективности метода [134].

Импланон безопасен для курящих женщин, причем независимо от их возраста и количества сигарет в день. Не выявлено влияния подкожного имплантата на систему гемостаза: риск венозных и артериальных тромбозов после установки Импланона и Импланона НКСТ такой же, как у женщин, не использующих методы гормональной контрацепции [68, 72, 124, 143, 144].

Использование подкожного имплантата с этоногестрелом не оказывает неблагоприятного влияния на массу тела, артериальное давление и функцию печени [24, 91, 141]. Импланон не увеличивает частоту внематочной беременности [146] и безопасен после родов в период грудного вскармливания [72, 145]. У большинства женщин происходит уменьшение симптомов дисменореи, предменструального синдрома и акне [144, 147].

Побочные явления при применении имплантата с этоногестрелом развиваются у 15–20 % женщин. Головная боль, нагрубание молочных желез, увеличение массы тела, акне, эмоциональная лабильность отмечаются у них в первые 3 месяца после установки имплантата и со временем проходят [35, 138].

Основными противопоказаниями для пользования чистопрогестагенной подкожной контрацепции являются: венозная тромбоземболия в активной стадии, тяжелое заболевание печени (до нормализации показателей функций печени), кровотечение из половых путей неясной этиологии и повышенная чувствительность к действующему веществу или одному из вспомогательных компонентов Импланона или Импланона НКСТ [134, 144].

При применении любого чистопрогестагенного метода контрацепции развивается нарушение менструального цикла. После установки имплантата с этоногестрелом в первые 3 месяца применения у 22 % женщин развивается аменорея, у 33 % отмечаются редкие кровяные выделения и у 20 % менструации остаются регулярными. У четверти женщин кровяные выделения становятся длительными и/или обильными. По характеру кровяных выделений в первый 90-дневный цикл использования имплантата можно прогнозировать профиль кровяных выделений с учетом того, что в дальнейшем количество дней кровотечений и их обильность

уменьшаются. В то же время, 11 % женщин из-за нерегулярных кровяных выделений удаляют имплантат досрочно [147].

Контроль цикла и методы купирования кровяных выделений при применении чистопрогестагенных методов контрацепции

Нерегулярные кровяные выделения свойственны всем чистопрогестагенным контрацептивам [148–150]. В отличие от эстроген-гестагенных препаратов, которые назначаются в циклическом режиме и вызывают менструальноподобное кровотечение в период их отмены, прогестагенсодержащие средства применяются в непрерывном режиме, поэтому контроль цикла нарушается.

В патогенезе нерегулярных кровяных выделений лежат изменения эндометрия, происходящие в результате непрерывного воздействия на него синтетического гестагена:

- уменьшается количество эстрогеновых рецепторов — основных регуляторов контроля цикла;
- нарушается активность матриксных металлопротеаз, сосудистого эндотелиального фактора роста и других факторов ангиогенеза, что приводит к истончению стенки и повышению ломкости мелких поверхностных сосудов эндометрия;
- прогестагены оказывают спазмолитическое и антикоагулянтное действие (подавляют агрегацию тромбоцитов), что приводит к вазодилатации спиральных артерий и ухудшению процесса тромбообразования. Кроме того, мелкие поверхностные сосуды эндометрия, из которых происходят кровяные выделения при приеме чистопрогестагенных контрацептивов, не имеют мышечного слоя и не способны к сокращению, что также отличает данное кровотечение от менструального, происходящего из спиральных артерий матки [150–156].

Доказано, что все происходящие изменения эндометрия на фоне пролонгированной чистопрогестагенной контрацепции не являются признаком заболевания и не несут в себе никакого риска, а наоборот, обеспечивают защиту эндометрия от развития пролиферативных заболеваний [157–159].

Об изменении менструального цикла необходимо информировать женщину еще до введения контрацептива и объяснять безопасность происходящих в ее организме изменений. Эффективное консультирование опытным врачом позволяет повысить не только степень готовности, но и вероятность продления пользования гормональным методом контрацепции [160–162].

Консультирование при использовании контрацепции является не менее важным компонентом, чем правильное введение подкожного имплантата. Повторная консультация проводится через 3 месяца после установки имплантата, во время которой оценивается характер кровотечений за прошедший период. При нормальной реакции эндометрия на непрерывное воздействие этногестрела количество дней с кровяными выделениями не превышает 21 за первый 90-дневный период. При частых и/или длительных кровяных выделениях (более 21 дня) необходимо исключить беременность, патологию шейки матки и инфекции, передаваемые половым путем. Также дополнительными факторами риска кровотечений из половых путей на фоне чистопрогестагенных контрацептивов являются курение и прием противосудорожных препаратов [147, 149]. Склонность к длительным

кровотечениям на фоне чистопрогестагенной контрацепции мы отметили у женщин с наследственной тромбофилией, обусловленной полиморфизмом гена метилентетрагидрофолатредуктазы.

При продолжающихся более трех месяцев после установки подкожного имплантата частых и/или длительных кровотечениях показано проведение кровоостанавливающей терапии [149]. Для купирования частых/длительных кровотечений у женщин, принимающих чистопрогестагенные контрацептивы, существуют различные средства (табл. 8):

- эстрогены, в том числе в составе комбинированных пероральных контрацептивов;
- прогестагены;
- нестероидные противовоспалительные средства;
- селективные модуляторы прогестероновых и эстрогеновых рецепторов;
- антифибринолитики;
- доксициклин.

Следует отметить, что данный реестр лекарственных средств рекомендуется использовать для лечения уже развившегося кровотечения, тогда как при профилактическом приеме эффективность методов не была доказана [147, 148].

Препаратами первой линии считаются эстрогены, в том числе входящие в состав комбинированных пероральных контрацептивов. Пероральные контрацептивы, содержащие не менее 30 мкг этинилэстрадиола, назначают в циклическом режиме в течение 2–3 месяцев. Также уменьшению дней кровотечения способствует ежедневный прием 17β -эстрадиола по 2 мг/сут в течение 7–15 дней [148, 154].

Эффективно купировать маточное кровотечение у женщин репродуктивного возраста позволяют высокие дозы прогестагена. При кровотечении на фоне применения чистопрогестагенных контрацептивов дополнительно назначают дезогестрел перорально по 75 мкг/сут в постоянном режиме или в циклическом режиме медроксипрогестерона ацетат по 10 мг в день (норэтистерон по 5 мг дважды в день) продолжительностью до 3 месяцев [156].

Селективные модуляторы прогестероновых рецепторов вызывают повышение экспрессии рецепторов к эстрогенам в эндометрии, вызывая, таким образом, его пролиферацию и уменьшение интенсивности кровотечения. Мифепристон назначают по 50 мг ежемесячно в течение полугода [153], но, как показывают исследования, купирование кровяных выделений происходит не всегда [163]. Более эффективным считается его комбинированное назначение с эстрогенами или доксициклином, что потенцирует кровоостанавливающее действие методов [163]. Основой лечебного эффекта доксициклина является ингибирование активности матриксных металлопротеаз, разрушающих сосудистую стенку, что позволяет его использовать и в качестве монотерапии длительных кровотечений [148].

Десятидневные курсы приема селективного модулятора эстрогеновых рецепторов Тамоксифена по 10 мг 2 р/сут также оказывают кровоостанавливающее действие у женщин, использующих чистопрогестагенные методы предохранения от беременности [164].

Широко применяются для лечения нерегулярных кровотечений нестероидные противовоспалительные средства (индометацин, ибупрофен, мефенаминовая кислота, целекоксиб). Они подавляют активацию синтеза простагландинов, простациклина и других факторов свертывания крови из арахидоновой кислоты путем блокирования фермента циклооксигеназы, что приводит к повышению коагуляционного потенциала крови в сосудах эндометрия. Однако в сочетании с чистопрогестагенной контрацепцией эффективность их варьируема. Назначение 5–10-дневных курсов приема ибупрофена по 800 мг 3 р/сут, индометацина по 100 мг/сут ректально или мефенаминовой кислоты по 500 мг 3 р/сут приводит к купированию длительных кровяных выделений только в 50–60 % случаев [149, 156, 165]. На фоне приема селективного ингибитора циклооксигеназы-2 целекоксиба (по 200 мг раз в день в течение 5 дней) симптомы исчезают у 70 % женщин [166].

Результаты исследований показывают, что антифибринолитическое средство транексамовая кислота, назначаемое в дозировке 500–1000 мг 3 р/сут в течение 5–10 дней, также купирует эпизоды кровотечения у женщин, пользующихся контрацептивами, содержащих только гестагены [156, 165].

Таблица 8. Методы купирования длительных/частых кровяных выделений при применении чистопрогестагенных контрацептивов

Метод	Препарат	Доза	Режим	Длительность
Эстрогены	17β-эстрадиол	2 мг/сут	Ежедневно	7–14 дней
КОК	С этинилэстрадиолом	30 мкг/сут	21 + 7	До 3 мес
Прогестагены	Дезогестрел	75 мкг/сут	Ежедневно	До 3 мес
	Медроксипрогестерона ацетат	10 мг/сут	21 + 7	До 3 мес
	Норэтистерон	5 мг 2 р/сут	21 + 7	До 3 мес
Селективные модуляторы прогестероновых рецепторов	Мифепристон	50 мг	Ежемесячно	До 6 мес
Селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов	Тамоксифен	10 мг 2 р/сут	Ежедневно	10 дней
Нестероидные противовоспалительные средства	Индометацин	100 мг/сут ректально	Ежедневно	5–10 дней
	Ибупрофен	800 мг 3 р/сут	Ежедневно	5–10 дней
	Мефенаминовая кислота	500 мг 3 р/сут	Ежедневно	5–10 дней
	Целекоксиб	200 мг/сут	Ежедневно	5–10 дней
Антифибринолитики	Транексамовая кислота	500–1000 мг 3р/сут	Ежедневно	5–10 дней
Антибиотики	Доксициклин	100 мг 2 р/сут	Ежедневно	5 дней

В заключение нужно отметить, что универсального средства для предотвращения нерегулярных кровотечений у женщин, принимающих чистопростагенические контрацептивы, не существует. С целью получения долговременного лечебного эффекта возможно проведение комбинированного лечения вышеописанными методами [148].

Внутриматочная контрацепция

Для внутриматочной контрацепции применяется гормональная релизинг-система Мирена. Она представляет собой полиэтиленовое Т-образное устройство длиной 32 мм, содержащее 52 мг левоноргестрела. Ежедневно релизинг-система выделяет около 20 мкг левоноргестрела, постепенно уменьшая это количество до 10 мкг к концу пятого года использования. Длительность контрацептивного действия внутриматочной системы составляет 5 лет, хотя влияние на эндометрий может сохраняться до 10 лет [167].



Количество гестагена, поступающего из внутриматочной релизинг-системы в системный кровоток, в 2 раза меньше выделяемого подкожными имплантатами и в 5 раз меньше получаемого в составе комбинированных пероральных контрацептивов. Этим обусловлено его слабое влияние на гипоталамо-гипофизарно-яичниковую систему: угнетение развития фолликулов в яичнике и подавление овуляции происходит только у 25–50 % женщин [168]. Контрацептивное действие Мирены в основном обеспечивает выраженное местное влияние левоноргестрела на эндометрий, приводящее к атрофическим изменениям желез и истончению слизистой оболочки матки, сопоставимое с состоянием после выскабливания полости матки. Кроме того, изменяются свойства цервикальной слизи (увеличивается ее вязкость), что препятствует продвижению сперматозоидов через шейный канал [150, 169, 170]. В результате обеспечивается высокая надежность метода предохранения от беременности с индексом Перля 0,2 как при прогнозируемом, так и при фактическом применении [36, 170, 171].

Кроме того, низкая концентрация синтетического гестагена в крови исключает развитие побочных эффектов. При применении Мирены не отмечено влияния на углеводный и липидный обмен [168, 170], на индекс массы тела [172], а также на риск развития артериальных и венозных тромбофилических осложнений, независимо от возраста женщины [68, 124].

Противопоказаниями к установке внутриматочного контрацептива являются:

- воспалительные заболевания органов малого таза и нижних отделов мочевых путей в настоящее время;
- злокачественные заболевания матки и шейки матки;
- маточное кровотечение неясного генеза;
- аномалии матки, в т. ч. миомы, деформирующие ее полость;
- заболевания печени (до нормализации показателей) [36].

При применении Мирены происходит прогрессирующее уменьшение менструальной кровопотери, которое через год составляет до 10 % от исходной, у половины женщин к этому времени развивается аменорея [167, 173]. Местное влияние левоноргестрела на эндометрий столь выражено, что в клинической практике используется для уменьшения кровопотери у женщин с меноррагией, ациклическими маточными кровотечениями [171], в том числе обусловленными миомой матки [174, 175]. Высокоэффективна внутриматочная система при купировании хронической тазовой боли, связанной с эндометриозом [176], для защиты эндометрия при приеме тамоксифена у женщин в климактерическом периоде [177].

В отличие от медьсодержащего внутриматочного устройства, внутриматочная система с левоноргестрелом не повышает риск внематочной беременности и воспалительных заболеваний органов малого таза у женщин с низким инфекционным индексом [146, 178]. Кроме того, левоноргестрелсодержащая внутриматочная система, как и все чистопрогестагенные контрацептивы, безопасна после родов в период грудного вскармливания [15, 168].

Методы контрацепции в период грудного вскармливания

Одной из актуальных проблем, имеющих место у женщин в период грудного вскармливания, является предохранение от нежелательной беременности. Как показывают социологические исследования [179-Data2011], более 95 % кормящих матерей не планируют иметь беременность в ближайшем времени. Кроме того, наступление беременности менее чем через 3 года после родов неблагоприятно влияет как на здоровье женщины, так и на перинатальные исходы [180-Conde2000].

Наилучшим естественным методом контрацепции после родов является грудное вскармливание. На его фоне поддерживается постоянная высокая секреция пролактина, необходимая для подавления овуляции, что ведет к развитию лактационной аменореи. Для обеспечения высокой эффективности метода лактационной аменореи необходимо соблюдение трех условий: кормление ребенка исключительно грудью каждые 3 часа днем и не реже 1–2 раз ночью, отсутствие менструаций и период после родов не более 6 месяцев. При несоблюдении хотя бы одного из них метод лактационной аменореи не является надежным [15].

Среди российских женщин, дополнительно предохраняющихся от нежелательной беременности во время грудного вскармливания, наиболее популярны барьерный и естественные методы. Их применяют 56 и 34 % соответственно [179]. Эти методы безопасны, доступны и просты в использовании, но не имеют достаточной степени надежности (табл. 6) [36].

Каждая десятая кормящая женщина использует местные методы для дополнительной послеродовой контрацепции, такие как спермициды и медьсодержащая внутриматочная спираль [179]. Как известно, спермициды имеют невысокую степень надежности. Прогнозируемый индекс Перля при их применении составляет 18, а фактический доходит до 29 [35, 181]. Кроме того, некоторые из них являются причиной развития тяжелого дисбактериоза генитального тракта [182]. Применение внутриматочной спирали сопряжено с риском инфекционных осложнений, кровот-

ечений, перфорации матки. Кроме того, введение внутриматочного контрацептива в раннем послеродовом периоде увеличивает частоту его экспульсии [170].

В результате использования низкоэффективных методов предохранения от беременности или неправильного их использования, по разным данным, от 10 до 35 % женщин в течение первого года после рождения ребенка обращаются в медицинские учреждения для искусственного прерывания беременности [183].

Самыми надежными методами предохранения от беременности являются гормональная контрацепция и добровольная хирургическая стерилизация. Хирургическая стерилизация является *необратимым* методом и поэтому не может быть рекомендована для широкого использования. Гормональная контрацепция относится к самым эффективным *обратимым* методам с индексом Перля при правильном использовании менее 1 (табл. 6) [36].

В период грудного вскармливания к методам гормональной контрацепции предъявляются дополнительные требования, основные из которых: безопасность для матери и ее ребенка, а также отсутствие негативного влияния на процесс лактации [178]. Таким требованиям соответствуют чистопрогестагенные гормональные средства. В отличие от комбинированных контрацептивов, они не содержат в своем составе эстрогенов, поэтому не оказывают влияния на продукцию грудного молока и длительность лактации. Кроме того, доказана их безопасность для развивающегося ребенка [60, 145, 168].

Чистопрогестагенные контрацептивы выпускаются в виде таблетированных и парентеральных пролонгированных форм. К парентеральным пролонгированным формам относятся: внутриматочная рилизинг-система с левоноргестрелом Мирена, инъекционный препарат Депо-Провера и подкожные имплантаты Импланон и Импланон НКСТ. Данные об их эффективности, безопасности и особенностях применения были изложены в соответствующих разделах.

К таблетированным формам прогестагенной контрацепции относятся мини-пили и Чарозетта. Мини-пили представлены в нашей стране двумя препаратами: Эксклютоном, содержащим 500 мкг линестренола, и Микролютом, с ежедневной дозой левоноргестрела 30 мкг. Количество поступающего в системный кровоток синтетического гестагена при их приеме недостаточно для стабильного системного воздействия на гипоталамо-гипофизарно-яичниковую систему. Подавление овуляции происходит только в 40–60 % менструальных циклов, а контрацептивный эффект обеспечивается, в основном, повышением вязкости цервикальной слизи и поэтому является недостаточным. Кроме того, вследствие способности цервикальной слизи к быстрому восстановлению обычной вязкости уже через 3 часа пропуска приема очередной таблетки происходит значительное снижение контрацептивной защиты [69, 184]. В отличие от мини-пили, Чарозетта, содержащая в каждой таблетке 75 мкг дезогестрела, обеспечивает стойкое подавление овуляции в 99 % циклов. Ее контрацептивный эффект сопоставим с приемом комбинированных пероральных средств и не снижается при пропуске таблетки в течение 12 часов [184, 185].

Гормональные контрацептивы, содержащие в своем составе только синтетические гестагены, можно назначать уже через 6 недель после родов у кормящих женщин и через 21 день — у не кормящих. Ряд исследований показывают безо-

пасность применения чистопрогестагенных контрацептивов, назначенных даже на следующий день после родоразрешения [15].

В послеродовом периоде значительно реже развиваются нерегулярные кровяные выделения, характерные для чистопрогестагенных методов контрацепции. В результате сочетанного влияния синтетического прогестагена и высокого уровня пролактина, обеспечивающего лактацию, у большинства кормящих женщин развивается аменорея [184].

* * *

Таким образом, гормональная контрацепция продолжает совершенствоваться и становится все более популярной среди женщин репродуктивного возраста. На сегодняшний день она является эффективным и безопасным методом предохранения от нежелательной беременности [34].

При этом ни одно лекарственное средство не изучается так детально, как различные виды гормональных контрацептивов.

Наиболее удобными и надежными являются методы пролонгированной гормональной контрацепции. Они исключают необходимость ежедневного контроля за приемом препарата и не зависят от комплаентности пользующихся ими женщин.

Быстрая эволюция гормональной контрацепции, создание новых препаратов, содержащих новые синтетические гестагены и эстрогены, новых режимов и путей введения, постоянное обновление данных о безопасности и особенностях влияния приема контрацептивов на здоровье женщины создают определенные проблемы с информированием практикующих врачей о современных тенденциях в этом направлении. Мы надеемся, что данное пособие развеет существующие мифы о вреде гормональных контрацептивов и окажется полезным в практике каждого акушера-гинеколога.

Своевременное назначение индивидуально подобранного контрацептивного средства не только предотвращает наступление нежеланной беременности, но и оказывает существенное положительное влияние, как на репродуктивное, так и на общее здоровье современной женщины [5, 159, 162, 186–188].

Категории приемлемости методов контрацепции ВОЗ (WHO, 2009) [15]

Категория	С учетом клинических данных	При недостатке клинических данных
1	Состояние, при котором нет ограничений к применению того или иного метода контрацепции. Метод можно использовать при любых обстоятельствах	ДА Метод можно использовать
2	Состояние, при котором преимущества метода в целом превосходят теоретически обоснованный или доказанный риск. В большинстве случаев метод можно использовать	
3	Состояние, при котором теоретический или доказанный риск в целом превосходит преимущества метода. Как правило, метод не рекомендуют, если существуют другие, более приемлемые и доступные способы контрацепции	НЕТ Метод не следует использовать
4	Состояние, которое представляет неприемлемо высокий риск для здоровья при использовании данного метода контрацепции. Метод не рекомендуется к применению	

Критерии приемлемости применения гормональных контрацептивов [15]

СОСТОЯНИЕ	КОК	Пласс-тырь/кольцо	ПОК	ДМПА	ЭТН имплантат	ЛНГ-ВМС
Возраст						
а) < 40 лет	1	1	1	1	1	1
б) ≥ 40 лет	2	2	1	2	1	1
Курение						
а) < 35 лет	2	2	1	1	1	1
б) ≥ 35 лет	2	2	1	1	1	1
< 15 сигарет в день	3	3	1	1	1	1
≥ 15 сигарет в день	4	4	1	1	1	1
После родов (не кормящие)						
а) < 21 дня	3	3	1	1	1	1
б) ≥ 21 дня	1	1	1	1	1	1
После родов (кормящие)						
а) < 6 нед.	4	4	3	3	3	3
б) ≥ 6 нед.	3	3	1	1	1	1
После аборта I трим.	1	1	1	1	1	1
После внематочной беременности	1	1	2	1	1	1
Ожирение ИМТ ≥ 30	2	2	1	1	1	1

СОСТОЯНИЕ	КОК	Платьерь/кольцо	ПОК	ДМПА	ЭТН имплантат	ЛНГ-ВМС
Сочетанные факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний (курение, возраст, диабет, гипертензия)	3/4	3/4	2	3	2	2
Гипертензия • Адекватно контролируемая • Неконтролируемая	3 3/4	3 3/4	1 1/2	2 2/3	1 1/2	1 1/2
Тромбоз глубоких вен Тромбоэмболия легочной артерии а) В анамнезе б) Острый с) Хирургическое лечение • с длительной иммобилизацией • без длительной иммобилизации	4 4 4 2	4 4 4 2	2 3 2 1	2 3 2 1	2 3 2 1	2 3 2 1
Наследственная тромбофилия (фактор V Лейдена, протромбин, протеин С и S, антитромбин)	4	4	2	2	2	2
Тромбоз поверхностных вен	2	2	1	1	1	1
Ишемическая болезнь сердца	4	4	2/3	3	2/3	2/3
Инфаркт в анамнезе	4	4	2-Н 3-П	3	2-Н 3-П	2
Гиперлипидемия	2/3	2/3	2	2	2	2
Головная боль а) Не мигренозная б) Мигрень • без ауры • с аурой	1-Н 2-П 2-Н 3-П 4	1-Н 2-П 2-Н 3-П 4	1 1-Н 2-П 2-Н 3-П	1 2 2-Н 3-П	1 2 2-Н 3-П	1 2 2-Н 3-П
Эпилепсия	1	1	1	1	1	1
Депрессия	1	1	1	1	1	1
Вагинальное кровотечение, недиагностированное	2	2	2	3	3	4-Н2-П
Эндометриоз	1	1	1	1	1	1
Овариальные образования	1	1	1	1	1	1
Дисменорея	1	1	1	1	1	1
Цервикальный эктропион	1	1	1	1	1	1
Цервикальная интраэпителиальная неоплазия (CIN)	2	2	1	2	2	2

СОСТОЯНИЕ	КОК	Пластырь/кольцо	ПОК	ДМПА	ЭТН имплантат	ЛНГ-ВМС
Рак шейки матки в ожидании лечения	2	2	1	2	2	4-Н 2-П
Заболевания молочных желез						
а) Доброкачественные	1	1	1	1	1	1
б) Рак						
• в настоящее время	4	4	4	4	4	4
• через 5 лет после лечения	3	3	3	3	3	3
Рак эндометрия	1	1	1	1	1	4-Н 2-П
Рак яичников	1	1	1	1	1	3-Н 2-П
Миома матки						
а) Без деформации полости матки	1	1	1	1	1	1
б) С деформацией полости матки	1	1	1	1	1	4
ВЗОМТ	1	1	1	1	1	4-Н 2-П
ИППП						
а) Острый хламидиоз, гонорея, трихомониаз	1	1	1	1	1	4
б) В анамнезе	1	1	1	1	1	2
Бактериальный вагиноз	1	1	1	1	1	2
ВИЧ/СПИД	1	1	1	1	1	2/3
Сахарный диабет						
а) Неосложненный	2	2	2	2	2	2
б) Осложненный	3/4	3/4	2	3	2	2
Заболевания щитовидной железы	1	1	1	1	1	1
Вирусный гепатит						
а) Острый	3/4-Н 2-П	3/4-Н 2-П	1	1	1	1
б) Хронический	1	1	1	1	1	1
Цирроз печени						
а) Компенсированный	1	1	1	1	1	1
б) Декомпенсированный	4	4	3	3	3	3
Анемия						
а) Талассемия	1	1	1	1	1	1
б) Серповидноклеточная	2	2	1	1	1	1
с) Железодефицитная	1	1	1	1	1	1

Примечание:

КОК — комбинированные оральные контрацептивы

Пластырь/кольцо — трансдермальный пластырь с этинилэстрадиолом и норэргестромином / вагинальное кольцо с этинилэстрадиолом и этоноргестрелом

ПОК — прогестагенные оральные контрацептивы

ДМПА — внутримышечные инъекции депо-медроксипрогестерона ацетата

ЭТН-Имплантат — подкожный имплантат с этоноргестрелом

ЛНГ-ВМС — внутриматочная система с левоноргестрелом

Н — начинающие, П — продолжающие использование метода

Список использованной литературы

1. United Nations. mdgs.un.org/unsd/mdg/Resources/Static/Products/Progress.
2. WHO Regional Office for Europe and BZgA. Standards for Sexuality Education in Europe. A framework for policy makers, educational and health authorities and specialists. Cologne. 2010 (<http://www.bzga-whocc.de>).
3. Хамошина М. Б., Пустотина О. А., Руднева О. Д. Репродуктивное здоровье подростков и молодежи: демографический потенциал России // Status Praesens, 2013. – № 5. – С. 72–78.
4. Минздрав РФ, Департамент анализа, прогноза, развития здравоохранения и медицинской науки. Основные показатели здоровья матери и ребенка, деятельность службы охраны детства и родовспоможения в Российской Федерации, 2012.
5. Alkema L, Kantorova V, Menozzi C, Biddlecom A. National, regional, and global rates and trends in contraceptive prevalence and unmet need for family planning between 1990 and 2015: a systematic and comprehensive analysis. *Lancet*. 2013; 381:1642.
6. Burkman R, Bell C, Serfaty D. The evolution of combined oral contraception: improving the isk to benefit ratio. *Contraception*. 2011; 84:19–34.
7. Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR. *Williams Textbook of Endocrinology*. 11th edition, Elsevier Ltd., 2008.
8. Pincus G., et al. Effects of certain 19-nor steroids on reproductive processes in animals. *Science*. 1956; 124:890.
9. Pincus G., et al. Effectiveness of an oral contraceptive. *Science*. 1959; 130:81.
10. Dhont M. History of oral contraception. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2010; 15(52):12–18.
11. Gerstman BB, Piper JM, Tomita DK, et al. Oral contraceptive estrogen dose and risk of deep venous thromboembolic disease. *Am J Epidem*. 1991; 133:32–37.
12. Benagiano G, Bastianelli C, Farris M. Contraception today. *Ann N Y Acad Sci*. 2006; 1092:1–32.
13. The Oral Contraceptive and Hemostasis Study Group. The effect of seven monophasic oral contraceptive regimens on hemostatic variables: conclusions from a large randomized multicenter study. *Contraception*. 2003; 67:173–185.
14. US Selected Practice Recommendations for Contraceptive Use. 2013. <http://www.cdc.gov/mmwr/pdf/rr/r62e0614.pdf>.
15. WHO. Medical eligibility criteria for contraceptive use. Fourth edition. 2009. – P. 125.
16. Speroff L, Fritz MA. *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*. 7th ed., 2005.
17. Clinical Effectiveness Unit. Combined hormonal contraception. London (UK): Faculty of Sexual and Reproductive Healthcare; 2011 <http://guideline.gov/content.aspx?f=rs&id=36071>.
18. Grow DR. Metabolism of endogenous and exogenous reproductive hormones. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2002; 29:425–436.
19. Porter JB, Hershel J, Walker AM. Mortality among oral contraceptive users. *Obstet Gynecol*. 1987; 70: 29–32.
20. Zeun S, Lu M, Uddin A, Zeiler B, Morrison D, Blode H. Pharmacokinetics of an oral contraceptive containing oestradiol valerate and dienogest. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2009; 14:221–232.
21. Agren UM, Anttila M, Mäenpää-Liukko K, et al. Effects of a monophasic combined oral contraceptive containing norgestrol acetate and 17 β -oestradiol compared with one containing levonorgestrel and ethinylestradiol on haemostasis, lipids and carbohydrate metabolism. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2011; 16:444–457.
22. Jensen JT. Evaluation of a new estradiol oral contraceptive: estradiol valerate and dieogest. *Expert Opin Pharmacother*. 2010; 11:1147–1157.
23. Duijkers IJ, Klipping C, Grob P, Korver T. Effects of a monophasic combined oral contraceptive containing norgestrol acetate and 17 beta-oestradiol on ovarian function in comparison to a monophasic combined oral contraceptive containing drospirenone and ethinylestradiol. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2010; 15:314–325.
24. Mansour D, Verhoeven C, Sommer W, et al. Efficacy and tolerability of a monophasic combined oral contraceptive containing norgestrol acetate and 17 β -oestradiol in a 24/4 regimen, in comparison to an oral contraceptive containing ethinylestradiol and drospirenone in a 21/7 regimen. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2011; 16:430–443.

25. Westhoff C, Kaunitz AM, Korver T, et al. Efficacy, safety, and tolerability of a monophasic oral contraceptive containing norgestrel acetate and 17 β -estradiol: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol.* 2012; 119:989–999.
26. Schindler AE, Campagnoli C, Druckmann R, et al. Classification and pharmacology of progestins. *Maturitas.* 2008; 61:171–180.
27. Stanczyk FZ. Pharmacokinetics and potency of progestins used for hormone replacement therapy and contraception. *Rev Endocr Metab Disord.* 2002; 3:211–224.
28. Lello S. Norgestrel acetate: pharmacology, safety profile and therapeutic efficacy. *Drugs.* 2010; 70:541–559.
29. Mueck AO, Sitruk-Ware R. Norgestrel acetate, a novel progestogen for oral contraception. *Steroids.* 2011; 76(6):531–539.
30. Christin-Maitre S, Serfaty D, Chabbert-Buffet N, Ochsenschein E, Chassard D, Thomas JL. Comparison of a 24-day and a 21-day pill regimen for the novel combined oral contraceptive, norgestrel acetate and 17 β -estradiol (NOMAC/E2): a double-blind, randomized study. *Hum Reprod.* 2011; 26:1338–1347.
31. Read CM. New regimens with combined oral contraceptive pills—moving away from traditional 21/7 cycles. *Eur J Contracept Reprod Health Care.* 2010; 15(Suppl 2):32–41.
32. Seracchioli R, Mabrouk M et al. Long-term cyclic and continuous oral contraceptive therapy and endometrioma recurrence: a randomised, controlled trial. *Fertil Steril.* 2010; 93:52–56.
33. Trussell J. Contraceptive Failure in the United States. *Contraception.* 2011; 83:397–404.
34. Trussell J, Henry N, Hassan F, et al. Burden of unintended pregnancy in the United States: potential savings with increased use of long-acting reversible contraception. *Contraception.* 2013; 87:154.
35. Blumenthal P, Gemzell-Danielsson K, Marintcheva-Petrova M. Tolerability And Clinical Safety of IMPLANON®. *Eur J Contracept Reprod Health Care.* 2008; 13(S1):29–36.
36. Hatcher RA, Trussell J, Nelson AL, et al. *Contraceptive Technology.* 19th revised ed. New York, NY: Ardent Media, 2007.
37. Trussell J, Wynn LL. Reducing unintended pregnancy in the United States. *Contraception.* 2008; 77:1.
38. Winner B, Peipert JF, Zhao Q, et al. Effectiveness of long-acting reversible contraception. *N Engl J Med.* 2012; 366:1998.
39. Lidegaard O. Hormonal contraception and venous thromboembolic risk in midlife women. Editorial. *Maturitas.* 2013; 74:1–2.
40. van Hylckama Vlieg A, Helmerhorst FM, Vandembroucke JP, et al. The venous thrombotic risk of oral contraceptives, effects of oestrogen dose and progestogen type: results of the MEGA case–control study. *BMJ.* 2009; 339: b2921.
41. FDA Office of surveillance and epidemiology. Combined hormonal contraceptives (CHCs) and the risk of cardiovascular disease endpoints. 2011. www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/UCM277384.pdf.
42. 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; 349:1202–1209.
43. Lidegaard O, Lokkegaard E, Jensen A, et al. Thrombotic Stroke and Myocardial Infarction with Hormonal Contraception. *N Engl J Med.* 2012; 366:2257–66.
44. Chan WS, Ray J, Wai EK, et al. Risk of stroke in women exposed to low-dose oral contraceptives: a critical evaluation of the evidence. *Arch Intern Med.* 2004; 164:741–7.
45. Baillargeon JP, McClish DK, Essah PA, Nestler JE. Association between the current use of low-dose oral contraceptives and cardiovascular arterial disease: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005; 90:3863–3870.
46. Knopp RH, LaRosa JC, Burkman JR. Contraception and dyslipidemia. *Am J Obstet Gynecol.* 1993;168; 1994–2005.
47. Lubiczka JN, Faccin CS, Fuchs FD. Oral contraceptives a risk factor for uncontrolled blood pressure among hypertensive women. *Contraception.* 2003; 67:19–24.
48. Tepper NK, Curtis KM, Steenland MW, Marchbanks PA. Blood pressure measurement prior to initiating hormonal contraception: a systematic review. *Contraception.* 2013; 87:631.
49. Sherif K. Benefits and risks of oral contraceptives. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180(6Pt2):343–348.
50. WHO Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. Cardiovascular disease and use of oral and injectable progestogen-only contraceptives and combined injectable contraceptives. Results of an international multicentre case-control study. *Contraception.* 1998; 57:315–324.

51. Sidney S, Cheethamb T, Frederick A, et al. Recent combined hormonal contraceptives (CHCs) and the risk of thromboembolism and other cardiovascular events in new users. *Contraception*. 2012; 87:93–100.
52. Lidegaard O, Nielsen LH, Skovlund CW, Lokkegaard E. Venous thrombosis in users of non-oral hormonal contraception: follow-up study, Denmark 2001–10, *BMJ*. 2012; 344:e2990.
53. Lidegaard O, Nielsen LH, Skovlund CW, et al. Risk of venous thromboembolism from use of oral contraceptives containing different progestogens and oestrogen doses: Danish cohort study, 2001–9. *BMJ* 2011; 343:d6423.
54. Parkin L, Sharples K, Hernandez R, Jick S. 2011. Risk of venous thromboembolism in users of oral contraceptives containing drospirenone or levonorgestrel: nested case-control study based on UK General Practice Research Database. *BMJ*. 2011; 342:d2139 doi:10. 1136/bmj. d2139.
55. Dinger J, Heinemann L, Kühl-Habich D. 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):344–354.
56. Heit J, Kobbervig C, James A, Petterson T, Bailey K, Melton L. 2005. Trends in the incidence of venous thromboembolism during pregnancy or postpartum: A 30-year population-based study. *Ann Intern Med*; 143(10):697.
57. Manzoli L, Vito C, Marzuillo C, et al. Oral Contraceptives and Venous Thromboembolism Drug Safety. 2012; 35(3):191–205.
58. Dinger J, Assmann A, Möhner S, Minh TD. Risk of venous thromboembolism and the use of dienogest- and drospirenone-containing oral contraceptives: results from a German case-control study. *J Fam Plann Reprod Health Care*. 2010; 36:123–129.
59. Raps M, Helmerhost F, Fleisher K, et al. Sex hormone-binding globulin as a marker for the thrombotic risk of hormonal contraceptives. *J Thromb Haemost*. 2012; 10(6):992–997.
60. Руководство по контрацепции / под ред. В. Н. Прилепской. Изд. 2-е, перераб. и доп. М.: МЕДпресс-информ, 2010. 444 с.
61. Kemmeren JM, Algra A, Meijers JC et al. Effect of second- and third-generation oral contraceptives on the protein C system in the absence or presence of the factor V Leiden mutation: a randomized trial. *Blood*. 2004; 103:927–933.
62. Royal College of General Practitioners: Oral contraceptives, venous thrombosis and varicose veins // *J. R. Coll. Gen. Pract.* 1978; 28:393–399.
63. Vlieg AVH, Helmerhorst FM, Vandenbroucke JP, et al. The venous thrombotic risk of oral contraceptives, effects of oestrogen dose and progestogen type: results of the MEGA case-control study. *BMJ*. 2009; 339:b2921.
64. Sandset PM, Høibraaten E, Eilertsen AL, Dahm A. Mechanisms of thrombosis related to hormone therapy. *Thromb Res*. 2009; 123(Suppl 2):70–73.
65. Odland V, Milsom I, Persson I, Victor A. Can changes in sex hormone binding globulin predict the risk of venous thromboembolism with combined oral contraceptive pills? *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2002; 81:482–90.
66. Fleischer K, van Vliet HA, Rosendaal FR, Rosing J, Tchaikovski S, Helmerhorst FM. Effects of the contraceptive patch, the vaginal ring and an oral contraceptive on APC resistance and SHBG: a cross-over study. *Thromb Res*. 2009; 123:429–35.
67. Johnson JV, Lowell J, Badger GJ, et al. Effects of oral and transdermal hormonal contraception on vascular risk markers: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*. 2008; 111:278–284.
68. Lidegaard O, Lokkegaard E, Svendsen AL, Agger C. Hormonal contraception and risk of venous thromboembolism: national follow-up study. *BMJ*. 2009; 339:b2890.
69. Grimes DA, Lopez LM, O'Brien PA, Raymond EG. Progestin-only pills for contraception. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010; (1):CD007541. doi:10. 1002/14651858.
70. van Hylckama Vlieg A, Helmerhorst FM, Rosendaal FR. The risk of deep venous thrombosis associated with injectable depot-medroxyprogesterone acetate contraceptives or a levonorgestrel intrauterine device. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2010; 30:2297–3000.
71. Alexander NJ, Baker E, Kaptein M, et al. Why consider vaginal drug administration? *Fertility and Sterility*. 2004; 82(1):1–12.
72. Brito MB, Rui A, Ferriani JCM. Effects of the etonogestrel-releasing contraceptive implant inserted immediately postpartum on maternal hemostasis: A randomized controlled trial. *Thrombosis Research*. 2012; 130:355–360.

73. Graesslin O, Korver T. The contraceptive efficacy of Implanon: a review of clinical trials and marketing experience. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2008; 13(Suppl. 1):4–12.
74. Dieben TOM, Roumen FJME, Apter D. Efficacy, cycle control, and user acceptability of a novel combined contraceptive vaginal ring. *Obstet Gynecol*. 2002; 100:585–593.
75. Timmer CJ, Mulders TMT. Pharmacokinetics of etonogestrel and ethinylestradiol released from a combined contraceptive vaginal ring. *Clin Pharmacokinet*. 2000; 39(3):233–242.
76. Guida M, Di Spiezo Sardo A, Bramante S, et al. Effects of two types of hormonal contraception – oral versus intravaginal – on the sexual life of women and their partners. *Hum Reprod*. 2005; 20:1100–1106.
77. Roumen F. Contraceptive efficacy and tolerability with a novel combined contraceptive vaginal ring, NuvaRing. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2002; 7(Suppl):19–24.
78. Novak A, Loge C, Abetz L, van der Meulen EA. The combined contraceptive vaginal ring, NuvaRing: an international study of user acceptability. *Contraception*. 2003; 67:187–194.
79. Schafer JE, Osborne LM, Davis AR, et al. Acceptability and satisfaction using Quick Start with the contraceptive vaginal ring versus an oral contraceptive. *Contraception*. 2006; 73:488–492.
80. Sabatini R, Cagiano R. Comparison profiles of cycle control, side effects and sexual satisfaction of three hormonal contraceptives. *Contraception*. 2006; 74:220–223.
81. Roumen FJME, Dieben TOM. Comparison of uterine concentrations of ethinylestradiol and etonogestrel – after use of a contraceptive vaginal ring and an oral contraceptive. *Fertil Steril*. 2006; 85:57–62.
82. Van den Heuvel MW, van Bragt AJM, Alnabawy AKM, Kaptein MCJ. Comparison of ethinylestradiol pharmacokinetics in three hormonal contraceptive formulations: the vaginal ring, the transdermal patch and an oral contraceptive. *Contraception*. 2005; 72:168–174.
83. Kloosterboer HJ, Vonk-Noordegraaf CA, Turpijn EW. Selectivity in progesterone and androgen receptor binding of progestagens used in oral contraceptives. *Contraception*. 1988; 38(3): 325–332.
84. Milsom I, et al. Effects on cycle control and bodyweight of the combined contraceptive ring, NuvaRing, versus an oral contraceptive containing 30 mg ethinylestradiol and 3 mg drospirenone. *Human Reproduction*. 2006; 21(9):2304–2311.
85. Oddsson K, Leifels-Fischer B, Weil-Masson D, et al. Superior cycle control with a contraceptive vaginal ring compared with an oral contraceptive containing 30 µg ethinylestradiol and 150 µg levonorgestrel: a randomized trial. *Hum Reprod*. 2005; 20(2):557–562.
86. Lopez LM et al., Skin patch and vaginal ring versus combined oral contraceptives for contraception *Cochrane Database Syst Rev*. 2010.
87. Brunei V, Pontello V, Luisi S, et al. An open-label, multicentre trial to evaluate the vaginal bleeding pattern of the combined contraceptive vaginal ring NuvaRing. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2008; 39(1):65–71.
88. Baumgaertner S, Merkle E. Nuvaring improves cycle control in German women. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2004; 9(Suppl):86.
89. Magnúsdóttir EM, Bjarnadóttir RÍ, Öunúndarson PT, et al. The contraceptive vaginal ring (NuvaRing®) and hemostasis: a comparative study. *Contraception*. 2004; 69:461–7.
90. Mulders TMT, Dieben TOM. Use of the novel combined contraceptive vagina ring NuvaRing for ovulation inhibition. *Fertility and Sterility*. 2001; 75(5):865–870.
91. Gallo MF, Lopez LM, Grimes DA et al. Combination contraceptives: effects on weight. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008; 1:CD003987.oi:10.1002/14651858.
92. Roumen FJME, op ten Berg MMT, Hoomans EHM. The combined contraceptive vaginal ring (NuvaRing®): first experience in daily clinical practice in the Netherlands. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2006; 11:14–22.
93. Veres S, et al. A comparison between the vaginal ring and oral contraceptives. *Obstet Gynecol*. 2004; 104(3):555–563.
94. Verhoeven CH, van den Heuvel MW, Mulders TM, Dieben TO. The contraceptive vaginal ring, NuvaRing, and antimicrobial co-medication. *Contraception*. 2004; 69(2):129–132.
95. Haring T, Mulders TM. The combined contraceptive ring NuvaRing and spermicide co-medication. *Contraception*. 2003; 67(4):271–272.
96. Dogterom P, van den Heuvel MW, Thomsen T. Absence of pharmacokinetic interactions of the combined contraceptive vaginal ring NuvaRing® with oral amoxicillin or doxycycline in two randomised trials. *Clin Pharmacokinet*. 2005; 44(4):429–438.
97. Devineni D, Skee D, Vaccaro N, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of a transdermal contraceptive patch and an oral contraceptive. *J Clin Pharm*. 2007; 47:497–509.

98. Ditrich R, Parker L, Rosen JB, Ortho Evra/Evra 001 Study Group et al. Transdermal contraception: evaluation of three transdermal norelgestromin/ethinyl estradiol doses in a randomized multicenter, dose-response study. *Am J Obstet Gynecol.* 2002; 186:15–20.
99. Audet MC, Moreau M, Koltun WD, et al. Ortho Evra/Evra 004 Study Group et al. Evaluation of contraceptive efficacy and cycle control of a transdermal contraceptive patch vs an oral contraceptive. A randomized controlled trial. *JAMA.* 2001; 285:2347–2354.
100. Archer DF, Bigrigg A, Smallwood GH, et al. Assessment of compliance with a weekly contraceptive patch (Ortho Evra/Evra) among North American women. *Fertil Steril.* 2002; 77(2):27–31.
101. Zacur HA, Hedon B, Mansour D, et al. Integrated summary of Ortho Evra/Evra contraceptive patch adhesion in varied climates and conditions. *Fertil Steril.* 2002; 77(Suppl. 2):32–35.
102. Abrams LS, Skee DM, Natarajan J, et al. Pharmacokinetics of norelgestromin and ethinyl estradiol delivered by a contraceptive patch under conditions of heat, humidity, and exercise. *J Clin Pharmacol.* 2001; 41:1301–1309.
103. Pierson RA, Archer DF, Moreau M, et al. Ortho Evra/Evra versus oral contraceptives: follicular development and ovulation in normal cycles and after an intentional dosing error. *Fertil Steril.* 2003; 80:34–42.
104. Abrams LS, Skee DM, Natarajan J, et al. Pharmacokinetics of a contraceptive patch containing norelgestromin and ethinyl estradiol at four application sites. *Br J Clin Pharmacol.* 2002; 5:141–146.
105. Hammond GL, Abrams LS, Creasy GW, et al. Serum distribution of the major metabolites of norelgestromin in relation to its pharmacological properties. *Contraception.* 2003; 67:93–99.
106. Creasy GW, Fisher AC, Hall N, Shangold GA. Transdermal contraceptive patch containing norelgestromin and ethinyl estradiol. Effects of the lipid profile. *J Reprod Med.* 2003; 48(3):179–186.
107. Jick SS, Kaye JA, Li L, Jick H. Further results on the risk of nonfatal venous thromboembolism in users of the contraceptive transdermal patch compared to users of oral contraceptives containing norelgestromin and 35 µg of ethinyl estradiol. *Contraception.* 2007; 76:4–7.
108. Jick SS, Hagberg KW, Hernandez RK, Kaye JA. Postmarketing study of ORTHO EVRA and levonorgestrel oral contraceptives containing hormonal contraceptives with 30 mcg of ethinyl estradiol in relation to nonfatal venous thromboembolism. *Contraception.* 2010; 81(1):16–21.
109. Cole JA, Norman H, Doherty M, Walker AM. Venous thromboembolism, myocardial infarction, and stroke among transdermal contraceptive system users. *Obstet Gynecol* 2007; 109:339–346.
110. Sibai BM, Odlini V, Meador ML, et al. A comparative and pooled analysis of the safety and tolerability of the contraceptive patch (Ortho Evra/Evra) *Fertil Steril* 2002; 77(2):19–20.
111. Ziemann M, Guillebaud J, Weisberg E, et al. Contraceptive efficacy and cycle control with the Ortho Evra/Evra transdermal system: the analysis of pooled data. *Fertil Steril.* 2002; 77(Suppl. 2):13–18.
112. Westhoff C. Depot-medroxyprogesterone acetate injection (Depo-Provera): a highly effective contraceptive option with proven long-term safety. *Contracept.* 2003; 68(2):75–87.
113. Kaunitz AM, Arias R, McClung M. Bone density recovery after depot medroxyprogesterone acetate injectable contraception use. *Contraception.* 2008; 77:67–76.
114. Cromer BA, Lazebnik R, Rome E, et al. Double-blinded randomized controlled trial of estrogen supplementation in adolescent girls who receive depot medroxyprogesterone acetate for contraception. *Am J Obstet Gynecol.* 2005; 192(1):42–47.
115. Walsh JS, Eastell R, Peel NF. Depot medroxyprogesterone acetate use after peak bone mass is associated with increased bone turnover but no decrease in bone mineral density. *Fertil Steril.* 2010; 93(3):697–701.
116. Walsh JS, Eastell R, Peel NF. Effects of Depot medroxyprogesterone acetate on bone density and bone metabolism before and after peak bone mass: a case-control study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008; 93:1317–1323.
117. American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Gynecologic Practice: Depot medroxyprogesterone acetate and bone effects. *Obstet Gynecol.* 2008; 112(3):727–30.
118. Grimes DA, Schulz KF. Surrogate end points in clinical research: hazardous to your health. *Obstet Gynecol.* 2005; 105(5 Pt 1):1114–1118.
119. Goldberg AB, Cardenas LH, Hubbard AE, Darney PD. Post-abortion depot medroxyprogesterone acetate continuation rates: a randomized trial of cyclic estradiol. *Contraception.* 2002; 66:215–220.
120. Darney P. Bleeding patterns shift to amenorrhea with continued use of subcutaneous or intramuscular depot medroxyprogesterone acetate. *Obstet Gynecol.* 2005; 105(4):54.
121. Nelson AL. Counseling issues and management of side effects for women using depot medroxyprogesterone contraception. *J Reprod Med.* 1996; 41(Suppl 5):391.

122. Risser WL, Geftter LR, Barratt MS, et al. Weight change in adolescents who used hormonal contraception. *J Adolesc Health*. 1999; 24(6):433–436.
123. Le YL, Rahman M, Berenson A. Early weight gain predicting later weight gain among depot medroxyprogesterone acetate users. *Obstet Gynecol*. 2009; 114(2, Part 1):279–284.
124. Allen RH, Cwiak CA, Kaunitz AM. Contraception in women over 40 years of age. *CMAJ*. 2013; 185:565.
125. Cullins VE. Noncontraceptive benefits and therapeutic uses of depot medroxyprogesterone acetate. *J Reprod Med*. 1996; 41(5 Suppl):428–433.
126. Thomas DB, Ray RM. Depot-medroxyprogesterone acetate (DMPA) and risk of invasive adenocarcinomas and adenosquamous carcinomas of the uterine cervix. WHO Collaborative Study of Neoplasia and Steroid Contraceptives. *Contraception*. 1995; 52(5):307–312.
127. Gray PH. Reduced risk of pelvic inflammatory disease with injectable contraceptives. *Lancet*. 1985; 1:1046.
128. Walcha K, Unfrieda G, Hubera J, et al. Implanon® versus medroxyprogesterone acetate: effects on pain scores in patients with symptomatic endometriosis – a pilot study. *Contraception*. 2009; 79:29–34.
129. Lumbiganon P, Ruggao S, Phandhu-fung S, et al. Protective effect of depot-medroxyprogesterone acetate on surgically treated uterine leiomyomas: a multicentre case-control study. *Br J Obstet Gynecol*. 1996; 103:909–14.
130. Mattson RH, Cramer JA, Caldwell BV, et al. Treatment of seizures with medroxyprogesterone acetate: preliminary report. *Neurology*. 1984; 34:1255.
131. American College of Obstetricians and Gynecologists: Long-acting reversible contraception: Implants and intrauterine devices. *Obstet Gynecol*. 2011; 118:184.
132. Agrawal A, Robinson C. An assessment of the first 3 years' use of Implanon in Luton. *J Fam Plann Reprod Health Care*. 2005; 31:310–320.
133. Harrison-Woolrych M, Hill R. Unintended pregnancies with the etonogestrel implant (Implanon): a case series from postmarketing experience in Australia. *Contraception*. 2005; 71:306–308.
134. Implanon1 (etonogestrel implant). Full Prescribing Information. Oss, The Netherlands: NV Organon (part of Schering-Plough). 2005.
135. Makarainen L, van Beek A, Tuomivaara L, et al. Ovarian function during the use of a single contraceptive implant: Implanon compared with Norplant. *Fertil Steril*. 1998; 69:714–721.
136. Wenzl R, Van Beek A, Schnabel P, et al. Pharmacokinetics of etonogestrel released from the contraceptive implant Implanon. *Contraception*. 1998; 58:283–288.
137. Meiri K, Brashe V, Orawan K, et al. Multicenter randomized clinical trial of one-rod etonogestrel and two-rod levonorgestrel contraceptive implants with nonrandomized cooper-IUD controls: methodokoge and insecyion data. *Contraception*. 2013; 87:113–120.
138. Rai K, Gupta S, Cotter S. Experience with Implanon in a north-east London family planning clinic. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2004; 9:39–46.
139. Bahamondes L, et al. A Prospective Study of the Forearm Bone Density of Users of Etonogestrel- and Levonorgestrel-Releasing Contraceptive Implants. *Human Reproduction*. 2006; 21(2): 466–470.
140. Bitzer J, Tschudin S, Alder J. Acceptability and side-effects of Implanon in Switzerland: A retrospective study by the Implanon Swiss Study Group. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2004; 9:278–84.
141. Dilbaz B, Ozdegirmenci O, Caliskan E, et al. Effect of etonogestrel implant on serum lipids, liver function tests and hemoglobin levels. *Contraception*. 2000; 81:510–514.
142. Biswas A, Viegas OAC, Roy AC. Effect of Implanon and Norplant subdermal contraceptive implants on serum lipids – A randomized comparative study. *Contraception*. 2003; 68:189–93.
143. Vieira CV, Ferriani RA, Garcia AA, et al. Use of the etonogestrel-releasing implant is associated with hypoactivation of the coagulation cascade. *Human Reproduction*. 2007; 22(8):2196–2201.
144. Funk S, Miller MM, Mishell DR Jr, et al. The Implanon US Study Group. Safety and efficacy of Implanon, a single-rod implantable contraceptive containing etonogestrel. *Contraception*. 2005 May; 71(5):319–326.
145. Reinprayoona D, Taneepanichskula S, Bunyavejchevina S, et al. Effects of the etonogestrel-releasing contraceptive implant (Implanon®) on parameters of breastfeeding compared to those of an intrauterine device. *Contraception*. 2000; 62:239–246.
146. Mol BW, Ankum WM, Bossuyt PM, Van der Veen F. Contraception and the risk of ectopic pregnancy: a meta-analysis. *Contraception*. 1995; 52:337.
147. Mansour D, Korver T, Marintcheva-Petrova M. The Effects of IMPLANON® on Menstrual Bleeding Patterns. *Eur J of Contracept Reprod Health Care*. 2008; 13(51):13–28.

148. Abdel-aleem H, d'Arcangues C, Vogelsong K, et al. Treatment of vaginal bleeding irregularities induced by progestin only contraceptives. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007(4):CD003449.
149. Faculty of Sexual and Reproductive Health Care. Management of unscheduled bleeding in women using hormonal contraception. 2009.
150. Critchley HO, Kelly RW, Baird DT, Brenner RM. Regulation of human endometrial function: mechanisms relevant to uterine bleeding. *Reprod Biol Endocrinol.* 2006; 4(1):5.
151. Hickey M, d' Arcangues C. Vaginal bleeding disturbance and implantable contraceptives. *Contraception.* 2002; 65:75–84.
152. Charnock-Jones DS, Macpherson AM, Archer DF, et al. The effect of progestins on vascular endothelial growth factor, oestrogen receptor and progesterone receptor immunoreactivity and endothelial cell density in human endometrium. *Hum Reprod.* 2000; 15:85–95.
153. Cheng L, Zhu H, Wang A, et al. Once a month administration of mifepristone improves bleeding patterns in women using subdermal contraceptive implants releasing levonorgestrel. *Hum Reprod.* 2000; 15:1969–72.
154. Alvarez-Sanchez F, Brache V, Thevenin F, et al. Hormonal treatment for bleeding irregularities in Norplant implant users. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1996; 174:919–22.
155. Vincent AJ, Salamonsen LA. The role of matrix metalloproteinases and leukocytes in abnormal uterine bleeding associated with progestin-only contraceptives. *Hum Reprod.* 2000; 15:135–143.
156. Diaz S, Croxatto HB, Pavez M, et al. Clinical assessment of treatments for prolonged bleeding in users of Norplant implants. *Contraception.* 1990; 42:97–109.
157. The ESHRE Capri Workshop Group. Endometrial bleeding. *Human Reproduction Update.* 2007; 13(5):421–431.
158. Mascarenhas L, van Beek A, Bennink HC, et al. A 2-year comparative study of endometrial histology and cervical cytology of contraceptive implant users in Birmingham, UK. *Hum Reprod.* 1998; 13:3057–3060.
159. Patel A, Schwarz EB, Society of Family Planning. Cancer and contraception. SFP Guideline. *Contraception.* 2012; 86:191.
160. Peipert JF, Zhao Q, Allsworth JE, et al. Continuation and satisfaction of reversible contraception. *Obstet Gynecol.* 2011; 117:1105.
161. Halpern V, Grimes DA, Lopez L, Gallo MF. Strategies to improve adherence and acceptability of hormonal methods for contraception. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006.
162. Lopez LM, Steiner M, Grimes DA, et al. Strategies for communicating contraceptive effectiveness. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013; 4:CD006964.
163. Weisberg E, Hickey M, Palmer D, et al. A randomized controlled trial of treatment options for troublesome uterine bleeding in Implanon Users. *Hum Reprod.* 2009; 24:1852–1861.
164. Abdel-Aleem H, Shaaban OM, Amin AF, et al. Tamoxifen treatment of bleeding irregularities associated with Norplant use. *Contraception.* 2005; 72:432–437.
165. Kaewrudee S, Taneepanichskul S, Jaisamraun U, et al. The effect of mefenamic acid on controlling irregular uterine bleeding secondary to Norplant use. *Contraception.* 1999; 60(1):25–30.
166. Buasang K, Taneepanichskul S. Efficacy of celecoxib on controlling irregular uterine bleeding secondary to Jadelle use. *J Med Assoc Thai.* 2009; 92:301–307.
167. Baldszti E, Wimmer-Puchinger B, Loschke K. Acceptability of the long-term contraceptive levonorgestrel-releasing intrauterine system (Mirena): a 3-year follow-up study. *Contraception.* 2003; 67:87–91.
168. French R, Sorhaindo AM, Van Vli H AMM, et al. Progestogen-releasing intrauterine systems versus other forms of reversible contraceptives for contraception. *Cochrane Fertility Regulation Group* 2010. DOI: 10.1002/14651858.CD001776.pub2.
169. Guttinger A, Critchley HO. Endometrial effects of intrauterine levonorgestrel. *Contraception.* 2007; 75(6 Suppl):93–98.
170. Andersson K, Od Lind V, Rybo G. Levonorgestrel-releasing and copper-releasing (Nova T) IUDs during five years of use: a randomized comparative trial. *Contraception.* 1994; 49:56.
171. Lethaby AE, Cooke I, Rees M. Progesterone or progestogen-releasing intrauterine systems for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005; (4):CD002126.
172. Lopez LM, Edelman A, Chen M, et al. Progestin-only contraceptives: effects on weight. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013; 7:CD008815.
173. Labied S, Galant C, Nisolle M, Ravet S, Munaut C, Marbaix E, Foidart JM, Frankenne F. Differential elevation of matrix metalloproteinase expression in women exposed to levonorgestrel-releasing intrauterine system for a short or prolonged period of time. *Hum Reprod.* 2009; 24(1):113–121.

174. Sangkomkamhang US, Lumbiganon P, Laopaiboon M, Mol BW. Progestogens or progestogen-releasing intrauterine systems for uterine fibroids. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013; 2:CD008994.
175. Magalhaes J, Aldrighi JM, de Lima GR. Uterine volume 29. and menstrual patterns in users of the levonorgestrel-releasing intrauterine system with idiopathic menorrhagia or menorrhagia due to leiomyomas. *Contraception.* 2007; 75:193–198.
176. Abou-Setta AM, Houston B, Al-Inany HG, Farquhar C. Levonorgestrel-releasing intrauterine device (LNG-IUD) for symptomatic endometriosis following surgery. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013; 1:CD005072.
177. Chin J, Konje JC, Hickey M. Levonorgestrel intrauterine system for endometrial protection in women with breast cancer on adjuvant tamoxifen. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009; (4):CD007245.
178. Morgan KW. The Intrauterine Device: Rethinking Old Paradigms. *J Midwif Women's Health.* 2006; 51(6):464–470.
179. Data on file Gfk group, 1200 mothers with babies up 3 y. o., Russia, 2011.
180. Conde-Agudelo, J. M. Belizan. Maternal morbidity and mortality associated with interpregnancy interval: cross sectional study. *BMJ.* 2000; 321: P. 1255–1259.
181. Raymond EG, Trussell J, Weaver MA, Reeves MF. Estimating contraceptive efficacy: the case of spermicides. *Contraception.* 2013; 87:134.
182. Schreiber CA, Meyn LA, Creinin MD, et al. Effects of long-term use of nonoxynol-9 on vaginal flora. *Obstet Gynecol.* 2006; 107:136.
183. Серова О. Ф. Контрацепция после родов // Трудный пациент. – 2008. – № 2. – С. 3–6.
184. Korver T, Klipping C, Heger-Mahn D, et al. Maintenance of ovulation inhibition with the 75 mcg desogestrel-only contraceptive pill (Cerazette®) after scheduled 12-hour delays in tablet-intake. *Contraception.* 2005; 71:8–13.
185. Korver T, Dieben T, Vree M, et al. A double-blind study comparing the contraceptive efficacy, acceptability and safety of two progestogen-only pills containing desogestrel 75 mcg/day or levonorgestrel 30 mcg/day. *Eur J Contracep Reprod Health Care* 1998; 3:169–78.
186. Костин И. Н. Резервы снижения репродуктивных потерь в Российской Федерации: автореф. дисс. ... докт. мед. наук. М., 2012. 48 с.
187. Tepper N. K., Curtis KM, Steenland MW, Marchbanks PA. Physical examination prior to initiating hormonal contraception: a systematic review. *Contraception.* 2013; 87:650.
188. Arowojolu AO, Gallo MF, Lopez LM, Grimes DA. Combined oral contraceptive pills for treatment of acne. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012; 7:CD004425.
189. Klipping C, Duijker I, Fortier MP, et al. Long-term tolerability of ethinylestradiol 20mg/drospirenone 3 mg in flexible extended regimen: results from a randomized, controlled, multicenter study. *J Fam Plann Reprod Health Care* 2012;38:84-93

Данная информация предоставлена MSD в качестве информационной поддержки врачам. Информация, относящаяся к какому-либо лекарственному препарату(ам) может не соответствовать утвержденной инструкции по применению. Перед назначением любого из упомянутых препаратов, пожалуйста, ознакомьтесь с полной утвержденной инструкцией по применению.

Все права защищены. Количество копий не ограничено.

Авторские права принадлежат авторам © [2014].



ООО «МСД Фармасьютикалс»

Россия, 115093, г. Москва, ул. Павловская, д. 7
Тел.: +7 (495) 916-71-00, факс: +7 (495) 916-70-94
www.merck.com



WOMN-1106731-0006; 02.2014