

ЭСТРОГЕН-ГЕСТАГЕННЫЕ РИЛИЗИНГ-СИСТЕМЫ: НОВЫЙ ВЗГЛЯД НА КОНТРАЦЕПЦИЮ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Н.М. Назарова, В.Н. Прилепская
ФГУ "Научный Центр акушерства, гинекологии и перинатологии
им. акад. В.И. Кулакова", Москва

Прогресс в области гормональной контрацепции привел к созданию таких новых эстроген-гестагенных релизинг-систем, как влагалищное кольцо НоваРинг и трансдермальный пластырь ЕВРА. Рассматриваются их контрацептивная эффективность, влияние на менструальный цикл, массу тела, метаболические параметры. Подчеркивается наличие у этих систем ряда достоинств (высвобождение малых доз гормонов, отсутствие суточных колебаний экскреции гормонов, эффекта первичного прохождения через печень, удобство применения, минимальное системное влияние и др.), делающих их наиболее перспективными методами контрацепции.

Ключевые слова: гормональная контрацепция, релизинг-системы, влагалищное кольцо НоваРинг, трансдермальный пластырь ЕВРА

На протяжении последних десятилетий достигнут значительный прогресс в создании средств гормональной контрацепции, и в настоящее время имеется большой выбор контрацептивных средств, отвечающих требованиям и интересам каждой конкретной пациентки.

На данном этапе развития контрацепции гормональные противозачаточные средства представлены веществами различного химического состава и отличаются формами и способами введения в организм: эстроген-гестагенные препараты с разными дозами гормонов и чистые прогестины для перорального применения, инъекционные препараты, подкожные импланты, внутриматочные релизинг-системы (РС) [1, 8, 9]. Выбор контрацептива определяется такими факторами, как желание женщины, наличие генитальной и экстрагенитальной патологии, возраст, недавние роды или аборт и т. д. Значение также имеют быстрота восстановления фертильности после отмены контрацептива, хороший контроль менструального цикла (МЦ), простота и удобство применения.

Несмотря на появление ряда новых низко- и микродозированных комбинированных оральных контрацептивов (КОК), содержащих высокоселективные прогестагены, что позволило практически исключить осложнения и

резко снизить риск побочных реакций, существует ряд недостатков, присущих всем КОК: необходимость ежедневного приема, колебание уровня гормонов на протяжении суток, эффект первичного прохождения через печень и т. д. [3, 29, 39]. Это и стало предпосылкой к созданию пролонгированных методов гормональной контрацепции, лишенных перечисленных недостатков.

Прогресс фарминдустрии привел к разработке новых способов введения лекарственных средств. В частности, в 1980–1990 гг. внимание ученых стали привлекать подкожный и внутриматочный пути введения контрацептивов, что позволяет проводить однократное их введение медицинским персоналом [15]. Также были разработаны трансдермальные (пластыри) и влагалищные (кольца) системы, которыми можно пользоваться без участия медицинского персонала. Большим преимуществом указанных систем является отсутствие эффекта первичного прохождения через печень, что снижает вероятность системного действия и риск развития побочных реакций [5, 6].

Как известно, гепатобилиарная система принимает активное участие в метаболизме лекарственных средств, включая контрацептивы [3]. При пероральном применении КОК характеризуются высоким печеночным клиренсом, т. е. подвергаются активному метаболизму в печени и лишь затем

поступают в систему кровообращения для реализации биологической активности [2]. Быстрому метаболизму и конъюгации при первичном прохождении через печень подвергается 40 % этинилэстрадиола (ЕЕ), в виде сульфатов и глюкуронидов, вновь поступающих в просвет кишечника. Здесь под воздействием микрофлоры происходят отщепление глюкуроновых и сульфатных групп, высвобождение свободного ЕЕ и повторное его всасывание. После связывания со специфическими глобулинами ЕЕ поступает к органам и тканям. Проблемы, связанные с первичным прохождением контрацептива через печень (диспепсические расстройства), у пациенток, использующих влагалищные и трансдермальные системы, практически не наблюдаются. Отсутствие суточного колебания уровня гормонов также способствует снижению частоты побочных реакций и повышает приемлемость указанных методов [10, 17]. Другими их преимуществами являются длительность контрацепции и отсутствие необходимости ежедневного самоконтроля при приеме таблеток. Следует отметить, что анатомо-физиологические особенности влагалища создают благоприятные условия для влагалищного пути введения лекарственных средств. Богатое кровоснабжение и иннервация, большая эпителиальная поверхность влагалища делают этот путь введения весьма перспективным и для контрацептивов.

В настоящее время прогресс в области гормональной контрацепции привел к созданию таких новых эстроген-гестагенных РС, как влагалищное кольцо НоваРинг и трансдермальный пластырь ЕВРА [6].

Система НоваРинг

Внутривагинальная РС НоваРинг сконструирована в виде гибкого прозрачного кольца, диаметр которого составляет 54 мм, а толщина – 4 мм. Каждое кольцо содержит 2,7 мг ЕЕ и 11,78 мг этоноргестрела (ЭНГ).

По биологическому градиенту путем диффузии из кольца во влагалище ежедневно выделяется 15 мкг ЕЕ и 120 мкг ЭНГ. Это обеспечивает уровень гормонов в крови, оптимальный для достижения контрацептивного эффекта. Максимальная концентрация ЭНГ в сыворотке крови определяется через одну неделю после введения кольца и составляет 1700 пг/мл, а максимальная концентрация ЕЕ – через 3 дня и составляет 35 пг/мл. Концентрации ЭНГ и ЕЕ в сыворотке крови имеют незначительные колебания и медленно снижаются от пиковых значений до 18 пг/мл к концу третьей недели использования препарата [5, 20, 23, 35]. По суточному высвобождению ЕЕ НоваРинг соответствует микродозированным КОК [31, 35]. ЭНГ является биологически активным метаболитом дезогестрела, обладает высокой гестагенной активностью и эффективно подавляет овуляцию [34, 35]. Каждое кольцо предназначено для использования в течение одного МЦ (3-недельное применение с недельным перерывом).

НоваРинг легко вводится и извлекается самой женщиной. Эластичность и мягкость кольца позволяют расположить его во влагалище соответственно индивидуальным контурам тела женщины. При правильном введении кольца женщина его не ощущает, так как средняя и верхняя трети влагалища более объемные, чем нижняя, а ввиду автономной иннервации тактильная чувствительность этих участков влагалища значительно снижена. Подавляющее большинство партнеров не ощущают кольцо при половом контакте [13, 30, 35].

Система ЕВРА

Трансдермальная контрацептивная РС ЕВРА представляет собой тонкий пластырь, площадь контакта которого с кожей равна 20 см². Каждый пластырь содержит 600 мкг ЕЕ и 6 мг норэргестромина (НЭЛ). НЭЛ – высокоселективный гестаген последнего поколения, биологически активный метаболит норгестимата, обладает высокой гестагенной активностью, эффективно подавляет овуляцию, повышает вязкость шеечной слизи [12].

В течение 24 часов система выделяет в кровь 150 мкг НЭЛ и 20 мкг ЕЕ. По суточному высвобождению гормонов ЕВРА, как и НоваРинг, соответствует микродозированным КОК. Содержащиеся в пластыре ЕВРА гормоны проникают через кожу в капилляры и затем поступают в системный кровоток. Уровни НЭЛ и ЕЕ в сыворотке достигают пика приблизительно через 48 часов после прикрепления пластыря, оставаясь постоянными в течение 7 дней, пока пластырь находится на теле. В течение недели ношения пластыря средние концентрации НЭЛ и ЕЕ составляли 0,8 нг/мл и 50 пг/мл соответственно [19]. Они оставались в пределах требуемых значений в течение всех 7 дней независимо от места прикрепления (живот, наружная поверхность плеча, ягодицы или туловище [7, 10]).

Пластырь используется в течение одной недели, а затем меняется (в тот же день недели), за один МЦ используется 3 пластыря. В течение 7-дневного перерыва наступает менструальноподобная реакция.

Механизмы контрацептивного действия РС НоваРинг и ЕВРА идентичны и обусловлены подавлением овуляции и повышением вязкости цервикальной слизи. Установлено, что обе системы подавляют овуляцию так же эффективно, как и КОК [33].

Контрацептивная эффективность

По результатам многоцентровых исследований, проведенных в Европе и Северной Америке, индекс Перля при применении РС НоваРинг составлял 0,45–0,6, что соответствует общепопуляционным данным

об эффективности современных КОК [17, 28].

Контрацептивная эффективность и регулирующее влияние пластыря ЕВРА на МЦ изучались в трех многоцентровых открытых исследованиях у 3319 пациенток [40]. Среди использовавших пластырь женщин индекс Перля составлял 0,8; случаи неэффективности метода наблюдались с частотой от 0,4 до 0,6 %, что является очень низким показателем. Контрацептивная эффективность не зависела от возраста или расовой принадлежности. Также она не зависела от места аппликации пластыря (живот, ягодицы, верхняя часть руки или торс) и таких условий, как повышенная температура окружающей среды, влажность, физические нагрузки, погружение в холодную воду [38]. Прослеживалась существенная связь между исходным уровнем массы тела и риском беременности ($p \leq 001$). Пять из 15 случаев беременности во время использования ЕВРА отмечены у женщин, исходный вес которых был ≥ 90 кг [40].

Возможно, это связано с тем, что с увеличением массы тела уровни гормонов в плазме крови снижаются. Однако анализ влияния массы тела на фармакокинетику гормональных компонентов пластыря (НЭЛ и ЕЕ) показал, что только 10–20 % вариабельности гормональных концентраций связаны с массой тела, что определяет необходимость дальнейших исследований в этом направлении [33].

В рандомизированном клиническом сравнительном исследовании пластыря ЕВРА и трехфазных КОК, содержащих левоноргестрел и ЕЕ, установлено, что частота возникновения беременности была более низкой в группе женщин, использовавших пластырь, хотя разница не была статистически достоверной [14].

Влияние на МЦ

Стабильность МЦ является одним из важнейших факторов, определяющих приемлемость контрацептива. Частые ациклические кровянистые выделения при применении микро- и низкодозированных КОК приводят к снижению приемлемости метода или даже отказу от их приема [1, 8, 21].

Согласно данным литературы, при применении кольца НоваРинг МЦ у большинства (98,5 %) пациенток оставался регулярным, менструальноподобные кровотечения были необильными, их средняя продолжительность составляла от 4,5 до 5,2 дня, а нерегулярные ациклические кровянистые выделения во время использования кольца встречались крайне редко [24, 25]. Показано также, что применение системы НоваРинг сопровождалось уменьшением выраженности дисменореи [28].

В сравнительном исследовании с использованием влагалищного кольца и КОК, содержащего 30 мкг ЕЕ и 150 мкг левоноргестрела, частота ациклических кровянистых выделений была значительно ниже у пациенток, использовавших НоваРинг [16].

Влияние на массу тела

Вопрос о возможной прибавке массы тела является наиболее часто задаваемым при консультировании женщин по проблеме контрацепции и несомненно заслуживает внимания при использовании новых РС [5, 26].

Многоцентровые исследования, проведенные в группах женщин, применявших НоваРинг и негормональные методы контрацепции в течение года, показали отсутствие клинически значимых различий между ними в колебаниях средней массы тела. По данным другого многоцентрового исследования, средняя прибавка массы тела при использовании РС НоваРинг в течение года составила $0,84 \pm 3,8$ кг, что соответствует общепопуляционным показателям [17].

Отсутствие клинически значимых изменений веса отмечены и в исследованиях с использованием пластыря ЕВРА. В сравнительном исследовании прибавка массы тела была минимальной и одинаковой при применении КОК и ЕВРА. Среди более чем 3000 женщин, использовавших пластырь в течение 13 месяцев, средний прирост веса к концу исследования составил 0,3 кг. Аналогичные данные получены при применении других гормональных контрацептивов [40]. Еще в одном исследовании выявлено, что контрацептивный пластырь не оказывает

влияния на массу тела по сравнению с плацебо в течение 9 месяцев наблюдения. Увеличение веса более чем на 10 % имело место у 4,5 % женщин, использовавших плацебо, и только у 2,2 % – при применении ЕВРА [32].

Влияние на параметры гемостаза

Выбранный метод контрацепции зачастую предполагается использовать в течение длительного времени, поэтому чрезвычайно важно его влияние на состояние гомеостаза, липидный и углеводный обмены, артериальное давление (АД).

Как известно, эстрогены обладают позитивным действием в отношении липидного состава крови, снижая уровень холестерина (ХЛ) липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), а прогестины в силу остаточной андрогенной активности могут оказывать противоположное влияние [1, 2, 4].

По данным одного из исследований [36], уровень общего ХЛ после 6 месяцев использования РС НоваРинг повысился на 1,8 %, причем концентрация ХЛ липопротеидов высокой плотности увеличилась на 1,5 %, а содержание ХЛ ЛПНП не изменилось по сравнению с исходным. Столь небольшая динамика обусловлена низкой дозой ЭЭ и высокой селективностью прогестинового компонента [11, 22].

Аналогичные данные получены при изучении метаболического эффекта пластыря ЕВРА [38]. Средние уровни общего ХЛ и триглицеридов свидетельствовали об отсутствии их достоверной динамики. Не было выявлено случаев гиперлипидемии, и только менее чем в 1 % наблюдений отмечено незначительное повышение уровня ХЛ.

Результаты исследования, проведенного в НЦАГиП РАМН [1], показали, что влияние современных КОК на липидный спектр зависит не только от их химической структуры, дозировки и способа применения, но и от исходного уровня липидов у конкретной пациентки. Это указывает на важность влияния факторов наследственности.

Эстрогенный компонент КОК снижает толерантность тканей к глюкозе и резистентность к инсулину, явля-

ющуюся фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний. Прогестагены повышают толерантность к глюкозе, причем выраженность эффекта зависит от индекса селективности и дозы прогестагена: к наибольшему росту толерантности ведет применение прогестагенов с низким индексом селективности [27]. Многочисленные исследования свидетельствуют об отсутствии изменений сахарной кривой при использовании современных микродозированных КОК, содержащих высокоселективные прогестины, у здоровых женщин [18, 27]. Минимальное действие на углеводный обмен оказывают РС НоваРинг и ЕВРА. Уровни глюкозы крови и инсулина при их применении достоверно не изменяются – даже при использовании в течение 6 и более месяцев.

Противопоказания

Абсолютными противопоказаниями к применению эстроген-гестагенных РС (ВОЗ, 2004; категория IV) являются:

- наличие множественных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний;
- артериальная гипертензия (АД систолическое > 160, АД диастолическое > 100 мм рт. ст.);
- тромбоз, тромбоз, тромбоз эмболические заболевания, нарушение мозгового кровообращения, инфаркт миокарда (в анамнезе);
- хирургические операции с длительной иммобилизацией;
- тромбогенные мутации (фактор V Лейдена, недостаточность протеина S и др.);
- заболевания клапанов сердца с осложнениями;
- мигрень с неврологической симптоматикой;
- сахарный диабет с сосудистыми осложнениями или в сочетании с другими сосудистыми заболеваниями, или длительностью более 20 лет;
- острое заболевание печени (гепатит); цирроз печени в стадии декомпенсации;
- доброкачественные или злокачественные опухоли печени;
- маточные кровотечения неясной этиологии;

- рак молочной железы в настоящее время;
- кормление грудью до 6 недель после родов;
- беременность;
- курение (15 и более сигарет в день) в возрасте старше 35 лет.

К специфическим противопоказаниям к применению влагалищного кольца относятся состояния, затрудняющие его использование: цистоцеле, ректоцеле, опущение матки, выпадение шейки матки, грыжа мочевого пузыря, грыжа прямой кишки, тяжелые хронические запоры, вагиниты специфической и неспецифической этиологии; при использовании пластыря противопоказаниями являются заболевания кожи (необходима консультация дерматолога).

Приемлемость

эстроген-гестагенных РС

Приемлемость любого контрацептива определяется частотой побочных реакций при его применении.

Наиболее частыми побочными реакциями при использовании РС НоваРинг являлись: диспепсические расстройства (тошнота) – 3,2 %, мастодиния – 2,6, головные боли – 5,8, ощущение инородного тела – 1,8 %. Экспульсия влагалищного кольца происходит редко – у 2,6 % пациенток в первые месяцы контрацепции [35].

Более 95 % женщин дали положительную оценку данному методу, особо отмечая простоту использования и хороший контроль МЦ в процессе контрацепции [5]. Следует отметить, что экспульсия кольца не вызывает снижения контрацептивного эффекта в том случае, если оно будет сразу же введено во влагалище (после промывания теплой водой). В этом состоит отличие от КОК, при применении которых в случае пропуска таблетки или возникновения рвоты может потребоваться дополнительная контрацепция.

В двух крупных открытых многоцентровых исследованиях, включивших 2393 женщины репродуктивного возраста, 95 % из них отмечали легкость процедур установления и извлечения кольца. Подавляющее большинство женщин (84,8 %) и их партнеров считали, что кольцо не влияет на сексу-

альный комфорт; 70,6 % партнеров никогда или редко ощущали кольцо во время полового контакта, 94,1 % – никогда или редко помнили о том, что женщина использует кольцо, 5,2 % – часто ощущали кольцо во время полового контакта. Уровень сексуального комфорта при использовании кольца имел тенденцию к повышению по мере увеличения продолжительности применения [28].

Проведенные исследования показали, что женщинам нравится влагалищное кольцо, в первую очередь из-за удобства метода и возможности вводить его самостоятельно. В рамках Российского исследовательского проекта по практическому применению кольца НоваРинг [15] проанализировано 1008 карт. Основными преимуществами использования НоваРинга большинство женщин считали отсутствие ежедневного контроля над применением (44,5 %), простоту использования (34 %), эффективность метода (22 %), естественность (11,9 %) и хороший контроль МЦ (8,7 %) в процессе контрацепции. Большинство (84 %) пациенток не испытывали затруднений при введении и извлечении кольца. Также 78,5 % опрошенных отметили, что НоваРинг положительно влияет на сексуальную жизнь, а 13,3 % – подчеркнули, что применение кольца доставляет дополнительные положительные сексуальные ощущения. Весьма интересны результаты опроса мужчин, большинство (71 %) из которых не ощущали кольца во время половых контактов, 23 % мужчин ощущали НоваРинг, но крайне редко, 40 % испытали приятные ощущения [5].

По данным многоцентрового исследования [28], в его начале 65,8 % женщин считали, что КОК являются лучшим методом контрацепции, 6,9 % – предпочитали использование барьерных методов, а 4,5 % – внутриматочную спираль, но после трех циклов использования РС НоваРинг 80,6 % женщин изменили свое мнение в пользу влагалищного кольца. Наиболее распространенными причинами выбора кольца являлись: “не надо ни о чем помнить” (45,5 %), простота использования (26,6 %), эффективность контрацепции (12,7 %). Наиболее частыми

причинами отказа от данного метода были неудобства при половом контакте (1,3 %) и выпадение кольца (6 %). Важным является отсутствие отрицательного влияния контрацептива на микробиоциноз влагалища. Только у 5,6 % женщин, использовавших НоваРинг в течение года, были выявлены вагиниты, преимущественно кандидоз. Следовательно, частота возникновения вагинита на фоне использования РС НоваРинг не превышает таковую в общей популяции женщин репродуктивного возраста [37].

В двух рандомизированных открытых перекрестных исследованиях (26 пациенток) изучено влияние антимикотического лечения на уровни ЭНГ и ЕЕ, высвобождающихся из влагалищного кольца НоваРинг [37]. Оказалось, что введение различных лекарственных форм миконазола нитрата способствует незначительному увеличению концентраций ЭНГ и ЭЭ в плазме крови, причем этот эффект более выражен при использовании препарата в форме свечей, чем крема. Однако увеличение количества гормонов, высвобожденных из влагалищного кольца, не оказывает отрицательного влияния на эффективность и переносимость контрацепции. Таким образом, к достоинствам НоваРинга относится и возможность проведения локальной терапии вагинита без извлечения кольца.

Из-за возможности снижения эффективности КОК при одновременном применении некоторых антибиотиков в этих случаях рекомендуют дополнительное использование барьерных методов контрацепции [18]. Теоретически эффективность контрацепции при использовании РС НоваРинг не должна меняться под влиянием перорально принимаемых антибиотиков. Тем не менее проведено два исследования, в которых оценивали влияние амоксициллина и доксициклина на сыровоточную концентрацию ЭНГ и ЭЭ, высвобожденных из влагалищного кольца [18]. В 90 % случаев доверительный интервал находился в промежутке 0,80–1,25, подтвердив отсутствие влияния амоксициллина или доксициклина на уровни ЭНГ и ЭЭ. Ни в одном из исследова-

ний не выявлено значимых побочных эффектов или необходимости отмены препаратов.

Основным побочным эффектом при применении пластыря ЕВРА является раздражение кожи на месте его аппликации (17,4 %). Большинство кожных реакций на пластырь были незначительными или умеренными, менее 2 % случаев стали причиной отказа от дальнейшего использования метода. Остальные побочные эффекты при использовании пластыря были такими же, как и при применении КОК [10, 38, 40]. В большинстве случаев они были легкими и умеренными, носили транзиторный характер и не ограничивали возможность использования метода в последующем [10]. Так, тошнота наблюдалась у 16,8 % женщин, головные боли у 21,1 %, нагрубание молочных желез у 22 %. Только 6 % женщин отказались от дальнейшего использования ЕВРА из-за побочных реакций.

Адгезивные свойства трансдермального пластыря изучены в трех клинических исследованиях: 3319 женщин использовали его на протяжении 13 месяцев. Частота преждевременной замены пластыря составила 4,7 % (из-за полного отторжения – 1,8 %, частичного – 2,9 %). Заменить 1,7 % пластырей пришлось в связи с отклеиванием из-за воздействия повышенной температуры окружающей среды, 2,6 % – из-за повышенной влажности. Это подтверждает хорошие адгезивные свойства контрацептивного пласты-

ря [38]. Даже при полном отклеивании пластыря его контрацептивные свойства в полной мере сохраняются в течение еще 48 часов по причине депонирования гормональных ингредиентов в коже.

Клиническое исследование, проведенное в США (1785 женщин из 76 центров), показало, что возраст не влияет на приемлемость трансдермальных пластырей. Все женщины, использовавшие пластыри, применяли их правильно. Приемлемость ЕВРА по сравнению с КОК оказалась значительно выше, т. к. частота правильного использования последних значительно различалась в зависимости от возраста [32].

Среди женщин, принимавших участие в многоцентровых исследованиях, 90 % оценили РС ЕВРА как “очень удобное” средство по сравнению с методом, использованным ранее, 86 % – остались “удовлетворенными в высокой степени” применением пластыря [14].

Восстановление фертильности после отмены контрацептива

Отдавая предпочтение какому-либо способу контрацепции, женщина предполагает использовать его до тех пор, пока не будет заинтересована в беременности. В этом случае ее волнует скорость восстановления фертильности после отмены контрацептива. Особенно актуальным это является для женщин раннего репродуктивного возраста.

Среднее время восстановления овуляции после отмены кольца НовРинг, составившее 19 дней (от 13 до 28), оказалось сопоставимым с таковым после отмены КОК [25].

После прекращения использования пластыря ЕВРА функционирование системы гипоталамус–гипофиз–яичники быстро восстанавливается и более чем 90 % женщин становятся фертильными через 1–3 месяца [14].

Заключение

Представленные в обзоре данные убедительно свидетельствуют о наличии у контрацептивных РС ряда определенных достоинств:

- высвобождение малых доз гормонов;
- отсутствие суточных колебаний экскреции гормонов;
- отсутствие эффекта первичного прохождения через печень;
- неинвазивность;
- быстрое восстановление фертильности после отмены;
- низкая частота побочных реакций, в т. ч. отсутствие колебаний веса;
- лечебный эффект;
- удобство и простота применения;
- минимальное системное влияние.

Именно эти достоинства, согласно мнению большинства исследователей, позволяют считать, что гормональные РС станут в XXI в. наиболее перспективными методами контрацепции; уже в настоящее время их можно рассматривать как новое направление в репродуктологии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гормональная контрацепция / Под ред. В.Н. Прилепской. М., 1998. 216 с.
2. Бороян Р.Г. Клиническая фармакология для акушеров-гинекологов. М., 1999. С. 8–123.
3. Караченцев А.Н. Гепатобилиарная система как мишень нежелательных эффектов лекарственных эстрогенов и гестагенов // Российский вестник акушера-гинеколога. 2004. № 6. С. 20–25.
4. Прилепская В.Н., Острейкова Л.И. Клинические аспекты применения внутриматочной левоноргестрел-релизинг системы у женщин в пременопаузе. Тезисы Российского конгресса по гинекологической эндокринологии и менопаузе. М., 2004. С. 47–48.
5. Прилепская В.Н. Новаринг – контрацепция, анатомия, сексология // Гинекология. 2004. Т. 6. № 6.
6. Прилепская В.Н., Назарова Н.М. Новые технологии в контрацепции: гормональные рилизинг-системы // Гинекология. 2005. Т. 7. № 1.
7. Прилепская В.Н., Назарова Н.М. Трансдермальная контрацептивная система ЕВРА // Фарматека. 2005. № 15. С. 8–10.
8. Серов В.Н., Пауков С.В. Оральная гормональная контрацепция. М., 1998. 167 с.
9. Стрижаков А.Н., Давыдов А.И., Шахламова М.Н. Современные методы контрацепции. М., 1997. 30 с.
10. Abrams L, Skee D, Natarajan J, et al. Pharmacokinetics of a contraceptive patch (Evra/Ortho Evra) containing norelgestromin and ethinylestradiol at four application sites. *Br J Clin Pharmacol* 2002;53:141–46.
11. Ahren T, Victor A, Lithell H, et al. Ovarian function, bleeding control and serum lipoproteins in women using contraceptive vaginal rings releasing five different progestins. *Contraception* 1983;28:315–27.
12. Archer D, Bigrigg A, Smallwood G, et al. Assessment of compliance with a weekly

- contraceptive patch (Ortho Evra/Evra) among North American Women. *Fertil Steril* 2002;77(2):27–31.
13. Archer DF, Darney P. Local tolerability of a combined contraceptive ring. *Manuscript in preparation*; 2003.
 14. Audet MC, Moreau M, Koltun WD, et al. Evaluation of contraceptive efficacy and cycle control of a transdermal contraceptive patch vs an oral contraceptive: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001;285:2347–54.
 15. Barbosa I, Bacos O, Olsson SE, et al. Ovarian function during use of levonorgestrel-releasing IUD. *Contraception* 1990;42:51.
 16. Bjarnadottir RI, Tuppurainen M, Killick SR. Comparison of cycle control with NuvaRing, the combined contraceptive vaginal ring and oral levonorgestrel/ethinylestradiol. *Am J Obstet Gynecol* 2002;186(3):389–95.
 17. Dieben TO, Roumen FJ, Apter D, et al. Efficacy, cycle control and user acceptability of a novel combined contraceptive vaginal ring. *Obstet Gynecol* 2002;100(3):585–93.
 18. 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 Pharmacocinet* 2005;44(4):429–38.
 19. Goldfien A. The gonadal hormones & inhibitors. In: *Basic & clinical pharmacology*. 7th ed. Katzung BG (ed). Stamford, CT: Appleton & Lange, 1998.
 20. Jackson R, Newton JR. The in vivo release characteristics of a multi-compartment vaginal ring releasing 3 keto-desogestrel. *Contraception* 1989;40:615–21.
 21. Kloosterboer HJ, Vonk-Noordegraaf CA, Turpijn EW. Selectivity in progesterone and androgen receptor binding of progestagens used in oral contraceptives. *Contraception* 1988;38:325–32.
 22. Magnúsdóttir SD, Bjarnadóttir RI, Sigurdardóttir K, et al. The combined contraceptive vaginal ring (NuvaRing) and hemostasis: a comparative study. *Manuscript in preparation*, 2002.
 23. Mishell DR, Moore DE, Roy S, et al. Clinical performance and endocrine profiles with contraceptive vaginal ring containing a combination of estradiol and d-norgestrel. *Am J Obstet Gynecol* 1978;130:55–62.
 24. Mulders TMT, Dieben T. Use of the novel combined contraceptive vaginal ring NuvaRing for ovulation inhibition. *Fertil Steril* 2001;75:865–70.
 25. Mulders TMT, Dieben T, Coelingh Bennink HJT. Ovarian function with a novel combined contraceptive vaginal ring. *Manuscript in preparation*, 2002.
 26. National Institute of Child Health and Human Development. Contraception and Reproductive Health Branch. Report to the NACHHD Council September 1999. Weight, obesity, and oral contraceptive failure. 2001. Available at: http://156.40.88.3/publication@pubs/coun_crh.htm. Accessed September 19, 2001.
 27. Newton JR. Classification and comparison of oral contraceptives containing new generation progestogens. *Hum Reprod Update* 1995;1:231–63.
 28. Novak A, de la Lodge C, Abetz L. Valuation of NuvaRing acceptability in 14 countries. Presented at the 17th World Congress of Fertility and Sterility, Melbourne, 2001.
 29. Rosenberg M, Waugh MS. Causes and consequences of oral contraceptive noncompliance. *Am J Obstet Gynecol* 1999;180:276–79.
 30. Roumen FJME, Boon ME, van Velzen D, et al. The cervico-vaginal epithelium during 20 cycles use of a combined contraceptive vaginal ring. *Hum. Reprod* 1996;11:2443–48.
 31. Roumen FJME, Apter D, Mulders TMT, et al. Efficacy, tolerability and acceptability of a novel contraceptive vaginal ring releasing etonogestrel and ethinylestradiol. *Hum Reprod* 2001;16:469–75.
 32. Sibai BM, Odland 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(Suppl. 2):19–26.
 33. Smallwood G, Meador M, Lenihan J, et al. For the ORTHO EVRA/EVRA 002 Study Group. Efficacy and safety of a transdermal contraceptive system. *Obstet Gynecol* 2001;98:799–805.
 34. Timmer CJ, Apter D, Voortman G. Pharmacokinetics of 3 keto-desogestrel and ethinylestradiol released from different types of contraceptive vaginal rings. *Contraception* 1990;42:629–42.
 35. Timmer CJ, Mulders TMT. Pharmacokinetics of etonogestrel and ethinylestradiol released from a combined contraceptive vaginal ring. *Clin Pharmacokinet* 2000;39:233–42.
 36. Tuppurainen M, Klimscheffskij R, Venhola M, et al. The combined contraceptive vaginal ring (NuvaRing) and lipid metabolism: a comparative study. *Manuscript in preparation*; 2003.
 37. Verhoeven CHJ, van den Heuvel MW, Mulders TMT, et al. The contraceptive vaginal ring, NuvaRing and, antimycotic co-medication. *Manuscript submitted*; 2003.
 38. Zacur HA, Hedon B, Mansour D, et al. Integrated summary of Ortho Evra/Evra contraceptive patch adherence in varied climates and conditions. *Fertil Steril* 2002;77(Suppl. 2):S32–35.
 39. Zibners A, Cromer BA, Hayes J. Comparison of continuation rates for hormonal contraception among adolescents. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 1999;12:90–94.
 40. 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(2):13–18.

Информация об авторах:

Назарова Нисо Мирзоевна – старший научный сотрудник ФГУ “НЦАГиП им. В.И. Кулакова” Росмедтехнологий.

E-mail grab2@yandex.ru

Прилепская Вера Николаевна – доктор медицинских наук, профессор ФГУ “НЦАГиП им. В.И. Кулакова” Росмедтехнологий