

ПРЕОДОЛЕВАЕМ БАРЬЕРЫ В НАЗНАЧЕНИИ ГОРМОНАЛЬНОЙ КОНТРАЦЕПЦИИ

(КЛИНИЧЕСКАЯ ЛЕКЦИЯ)

В статье представлены сведения о составе, механизме действия, побочных эффектах и дополнительных неконтрацептивных возможностях современных пероральных гормональных контрацептивов (ГК). Обоснован универсальный подход к назначению ГК с позиции общности их контрацептивного действия, профиля безопасности и частоты побочных эффектов. Представлены примеры использования ГК с учетом индивидуальных особенностей и желаний женщины на основании их дополнительных неконтрацептивных свойств.

Ключевые слова: гормональная контрацепция, комбинированные оральные контрацептивы, чистогестагенные гормональные контрацептивы, МОДЭЛЛЬ.

O.A. PUSTOTINA, MD, Prof., E.R. GEREYBEKOVA
Russian University of Peoples' Friendship, Moscow

OVERCOME BARRIERS IN PRESCRIPTION OF HORMONAL CONTRACEPTION (clinical lecture)

The article provides data on the composition, mechanism of action, side effects and additional non-contraceptive possibilities of modern peroral hormonal contraceptives (PHC). The universal approach to prescription of HCs is justified from the position of the similarity of their contraceptive action, safety portfolio and frequency of side effects. Examples of HC use are shown taking into account individual peculiarities and desires of the woman on the basis of their additional non-contraceptive properties.

Keywords: hormonal contraception, combined peroral contraceptives, purely gestagenic hormonal contraceptives, MODELL.

В 2011 г. Федеральной службой государственной статистики (Росстат) совместно с Минздравсоцразвития России, с Фондом ООН в области народонаселения (ЮНФПА), Центром по контролю и профилактике заболеваний (Атланта, США) и информационно-издательским центром «Статистика России» было проведено анкетирование 10 000 женщин из 60 регионов России, которое впервые в истории нашей страны дало комплексную оценку состояния репродуктивного здоровья российских женщин, их репродуктивных установок и поведения [1]. Результаты исследования показали существенное улучшение демографической ситуации – рост рождаемости, снижение материнской и неонатальной смертности, и в то же время низкое качество профилактических мероприятий в сфере охраны репродуктивного здоровья и планирования семьи. Об этом свидетельствует показатель аборт, несмотря на существенное снижение, значительно превышающий уровень Европейских стран, крайне низкое количество женщин использующих высокоэффективные методы предохранения от нежеланной беременности и высокая общая неудовлетворенная потребность в контрацепции. На фоне хорошей информированности о современных методах контрацепции (более 90% респондентов знают не менее трех из них), у большинства российских женщин отсутствуют представления об их истинной эффективности и безопасности. Если сомнения в безопасности презерватива практически

отсутствуют, а аборт правильно считают угрозой женскому здоровью 86% опрошенных, то гормональные контрацептивы (ГК) 72% респондентов ассоциируют со средним или высоким риском для здоровья. При этом большинство опрошенных женщин считают их недостаточно эффективными и переоценивают надежность традиционных способов предохранения от нежелательной беременности (календарный, температурный методы, прерванный половой акт). В результате только 13% женщин репродуктивного возраста используют ГК, причем данный показатель за последние годы не увеличивается и остается в несколько раз ниже развитых стран.

СОСТАВ И МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ КОМБИНИРОВАННЫХ ОРАЛЬНЫХ КОНТРАЦЕПТИВОВ

Среди ГК самую большую группу составляют комбинированные оральные контрацептивы (КОК). В нашей стране зарегистрировано несколько десятков таких средств, что, с одной стороны, повышает доступность ГК, а с другой – создает определенные трудности при их назначении. Большинство врачей, как и их пациенты, в результате сложившихся неверных установок убеждены в разноразности действия и побочных эффектов различных КОК и поэтому считают необходимым строго дифференцированный подход к их назначению, что противоречит рекомендациям экспертов Всемирной организации здравоохранения.

ранения (ВОЗ) в области планирования семьи [2]. ГК являются надежным методом предохранения от нежелательной беременности и при отсутствии противопоказаний могут использоваться любой женщиной репродуктивного возраста.

Все современные КОК содержат в своем составе синтетические аналоги половых гормонов – эстрогена и прогестерона, механизм контрацептивного действия которых заключается в предотвращении овуляции, который осуществляется путем антигонадотропного эффекта. Синтетические стероиды подавляют секрецию эндогенных гормонов – гонадотропин-рилизинг-гормона, фолликулостимулирующего, лютеинизирующего гормонов, прогестерона и эстрадиола, в результате чего в яичнике блокируется созревание яйцеклетки, рост и овуляция доминантного фолликула. При этом полного подавления функции гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы не происходит. ГК предотвращают только пиковые колебания эндогенных гормонов, формирующих ежемесячные менструальные циклы, большое количество которых, как известно, является триггером развития гиперпластических процессов эндометрия, эндометриозидных и фиброматозных гетеропий. Также ГК предотвращают циклические изменения эндометрия – пролиферацию и секреторную трансформацию. В результате эндометрий атрофируется и остается тонким на протяжении всего периода использования ГК, что исключает необходимость ежемесячных менструальных кровотечений и в отсутствие овуляций сохраняется овариальный резерв [3, 4].

Таким образом, в основе контрацептивного действия КОК заложен и лечебно-профилактический эффект в отношении большинства гинекологических заболеваний, в т. ч. злокачественных процессов в матке и яичниках, который может сохраняться в течение нескольких лет после их отмены [5, 6].

Непосредственно контрацепция обеспечивается синтетическим гестагеном, входящим в состав КОК, а эстрогенный компонент в основном стабилизирует эндометрий и обеспечивает контроль менструальных выделений.

Эстрогенный компонент в большинстве КОК представлен этинилэстрадиолом (ЭЭ), метаболизм которого в организме несколько отличается от эндогенного эстрадиола. За счет дополнительной этинильной группы ЭЭ подвергается многократной рециркуляции в печени и длительному взаимодействию с печеночными ферментами, поступая затем в кровь, преимущественно в активной форме, не связанной с гипоталамическим синдромом пубертатного периода, что является причиной нежелательных побочных эффектов КОК. В основном они проявляются тошнотой, головной болью, депрессией, нагрубанием молочных желез, прибавкой массы тела, появлением акне, негативным влиянием на свертывающую систему крови, уровень холестерина и инсулинорезистентность. Снижение дозы ЭЭ до 40 мкг/сут позволило свести к минимуму частоту побочных эффектов КОК и существенно повысить комплаентность женщин к их использованию. Результаты масштабных эпидемиологических исследований доказали, что современные низкодозированные КОК не оказы-

вают клинически значимого влияния на различные параметры гомеостаза и являются безопасным методом предохранения от нежелательной беременности у здоровых некурящих женщин моложе 40 лет [2, 4, 7, 8].

В отличие от почти постоянной эстрогенной составляющей прогестагенный компонент в составе КОК представлен целым рядом производных прогестерона, тестостерона и спиронолактона. Несмотря на разнообразие, все синтетические гестагены обладают общими свойствами: выраженным антигонадотропным действием, надежно подавляя овуляцию и обеспечивая высокий уровень контрацепции, и антиэстрогенным эффектом, блокируя пролиферацию эндометрия. Разнообразие видов и поколений синтетических гестагенов проявляется различным взаимодействием со стероидными рецепторами в организме, дополняет ГК антиандрогенными, антиминералокортикоидными, глюкокортикоидными и другими клиническими эффектами [9, 10].

Таким образом, группы КОК составляют лекарственные средства, содержащие синтетические аналоги женских половых гормонов (эстрогена и прогестерона), обладающие единым высоконадежным механизмом контрацептивного действия (подавление овуляции), сходным профилем безопасности и частотой развития побочных эффектов.

Для облегчения навигации среди контрацептивных таблеток достаточно эффективным, по нашему мнению, представляется объединение нескольких КОК под общим названием, как, например, линейка препаратов МОДЭЛЛЬ с различными дополнениями (ПРО, ТРЕНД, ПЬЮР), обозначающими их особенные неконтрацептивные свойства.

Так, МОДЭЛЛЬ ПРО (режим 21/7) и МОДЭЛЛЬ ТРЕНД (режим 24/4) содержат в своем составе дроспиренон, являющийся производным спиронолактона. Дроспиренон объединяет в себе эффекты эндогенного прогестерона (антигонадотропный и антиандрогенный) со свойствами антиминералокортикоидов, которые клинически выражаются в уменьшении задержки жидкости и натрия в организме, что способствует дополнительному снижению массы тела [10–15]. Кроме того, режим приема КОК 24/4 в сравнении с режимом 21/7 достоверно уменьшает длительность и обильность планового кровотечения отмены [16], а также высокоэффективен в купировании симптомов при тяжелом предменструальном синдроме [13, 17]. При этом снижение ЭЭ до 20 мкг/сут в препарате МОДЭЛЛЬ ТРЕНД обеспечивает меньшую частоту побочных эффектов [7]. В состав другого препарата линейки МОДЭЛЛЬ ПЬЮР входит производное прогестерона – ципротерона ацетат. Данный гестаген обладает наиболее выраженным антиандрогенным действием среди всех синтетических гестагенов и поэтому применяется для лечения клинических проявлений гиперандрогении – акне и гирсутизма [18].

Таким образом, применение любого КОК с целью предохранения от нежелательной беременности, сочетается с его дополнительными неконтрацептивными эффектами, позволяющими назначать их разным категориям женщин с индивидуальными потребностями.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ СОВРЕМЕННЫХ КОК

Несмотря на высокий профиль безопасности современных КОК, риски развития неблагоприятных побочных эффектов все же существуют. Наиболее серьезными из них являются тромбофилические осложнения. Так, прием КОК увеличивает риск венозных тромбозов, хотя при этом он остается в два раза ниже, чем у курящих женщин, и значительно уступает имеющемуся риску во время беременности и в послеродовом периоде. Повышение риска отмечается в первые недели использования КОК, к концу 3 месяца он возвращается к общепопуляционному [19, 20].

Риск артериальных тромбозов (инсульт, инфаркт) ассоциирован с высокой дозой ЭЭ в составе КОК. Современные низкодозированные препараты, содержащие менее 40 мкг ЭЭ, артериальные тромбозы вызывают крайне редко, при этом вид и поколение гестагена в составе КОК не влияют на данный показатель [21]. Результаты многоцентрового исследования с участием 85 109 женщин, опубликованного в мае 2016 г. в журнале *Contraception*, показали отсутствие различий между генерациями синтетических гестагенов в отношении риска не только артериальных, но и венозных тромбоцических осложнений [22]. На сегодняшний день доказано, что риск тромбозов повышается только у женщин, имеющих факторы риска сердечно-сосудистых осложнений, такие как курение, сахарный диабет, инсульт/тромбоз в анамнезе, гипертензия и др. Поэтому, для предотвращения в том числе тромбофилических осложнений во время приема КОК, необходимо исключить возможные факторы риска до их назначения. Это осуществляется с помощью сбора индивидуального и

Таблица. Перечень вопросов перед назначением ГК [23]

| Вопросы | Ответы | |
|--|--------|----|
| 1. Вы курите сигареты? | нет | да |
| 2. Повышается ли у вас АД? | нет | да |
| 3. Страдаете ли вы сахарным диабетом? | нет | да |
| 4. Были ли в анамнезе инфаркт, инсульт, тромбоз глубоких вен ног, ТЭЛА или другие серьезные заболевания сердечно-сосудистой системы? | нет | да |
| 5. Есть ли у вас сочетанные факторы риска инфаркта/инсульта: возраст старше 35 лет, курение, высокое АД или сахарный диабет? | нет | да |
| 6. Был ли у вас рак молочной железы? | нет | да |
| 7. Бывает ли у вас мигрень? | нет | да |
| 8. Принимаете ли вы рифампицин, рифабутин, ритонавир, барбитураты, карбамазепин, ламотридин и др.? | нет | да |
| 9. Планируете ли хирургическую операцию в ближайшее время? | нет | да |
| 10. Есть ли у вас заболевания печени (цирроз, опухоль, инфекционное заболевание)? | нет | да |
| 11. Есть ли у вас заболевания желчного пузыря? | нет | да |

семейного анамнеза. При ответах на все вопросы *нет* любая ГК будет не противопоказана. При ответе на любой из вопросов *да* ГК противопоказана или есть необходимость дополнительного обследования и консультирования перед подбором ГК [23].

Также перед назначением КОК пациент должен быть проинформирован о таких возможных побочных эффектах, как тошнота, головная боль, нагрубание молочных желез, увеличение массы тела, изменения настроения. Они встречаются преимущественно в первые 3 мес. приема контрацептивов и у большинства женщин самостоятельно проходят без назначения лечения. В то же время неправильное восприятие и озабоченность по поводу побочных эффектов при отсутствии профессионального консультирования нередко становятся причиной прекращения использования гормональных методов предохранения от нежелательной беременности.

ЧИСТОГЕСТАГЕННЫЕ ГК

Одним из способов уменьшения или предотвращения рисков развития побочных эффектов является использование чистогестагенных ГК (ЧГК). Например, замена КОК в линейке МОДЭЛЛЬ на МОДЭЛЛЬ МАМ, каждая таблетка которой содержит 75 мкг дезогестрела, а эстрогенный компонент отсутствует. Механизм контрацептивного действия ЧГК с дезогестрелом аналогичен КОК и обусловлен подавлением овуляции, что отличает его от других «мини-пили», оказывающих преимущественно локальный эффект на вязкость цервикальной слизи, препятствуя транспорту сперматозоидов в матку [24, 25].

Эффективность замены КОК на ЧГК с дезогестрелом у женщин с эстрогензависимыми побочными эффектами была продемонстрирована в многоцентровом наблюдательном исследовании [26]. Через 3–4 месяца приема ЧГК симптомы купировались у большинства из обследованных 809 женщин: тошнота – у 92%, нагрубание молочных желез – у 90%, отеки – у 74%, дисменорея – у 93% и головная боль – у 84%. ЧГК с дезогестрелом могут уменьшать также тяжесть мигренозных головных болей [27]. Многочисленные исследования показали, что синтетические гестагены без эстрогенной составляющей не влияют на риск тромбофилических осложнений, поэтому частота венозных и артериальных тромбозов при их приеме такая же, как у женщин, не использующих методы ГК [28, 29].

В результате высокого профиля безопасности пероральных ЧГК имеется всего четыре противопоказания к использованию:

- артериальный или венозный тромбоз в активной стадии,
- рак молочной железы,
- антифосфолипидный синдром,
- декомпенсированный цирроз/злокачественные заболевания печени [2].

Таким образом, пероральные ЧГК можно применять практически всем женщинам, в т. ч. тем, кому противопоказаны эстрогены, с тромбозом в анамнезе, сахарным диабетом, артериальной гипертензией, курящим неза-

**МОДЭЛЛЬ ПЬЮР —
новый** контрацептив**
Устраняет
проблемы
с кожей и волосами***
изнутри.^{1,2****}

**МОДЭЛЛЬ МАМ —
новый** контрацептив**
Не влияет
на лактацию
и развитие
ребенка.^{3,4*****}

**МОДЭЛЛЬ ТРЕНД —
новый** контрацептив**
Препятствует
образованию отеков
и набору веса.^{5*****}

**МОДЭЛЛЬ ПРО —
новый** контрацептив**
Способствует
восстановлению
репродуктивного
здоровья.^{6*****}

МОДЭЛЛЬ

Уникальная коллекция контрацептивов*



Краткая информация из инструкций по медицинскому применению препаратов МОДЭЛЛЬ ПРО (дроспиренон + этинилэстрадиол), МОДЭЛЛЬ ТРЕНД (дроспиренон + этинилэстрадиол), МОДЭЛЛЬ МАМ (дезогестрел), МОДЭЛЛЬ ПЬЮР (дроспиренон + этинилэстрадиол). Форма выпуска: таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 3 мг + 0,03 мг (набор)¹, 3 мг + 0,02 мг (набор)², 0,075 мг³; таблетки, покрытые оболочкой, 2 мг + 0,035 мг⁴. Показания к применению: контрацепция^{1,2,3,4}; контрацепция и лечение тяжелой формы ПМС; контрацепция у женщин с явлениями андрогенизации⁵; лечение андрогенизационных заболеваний / состояния у женщин («вульгарный угри (acne vulgaris)», «акне papulopustulosa, acne nodulocystica»), себорея⁶; андрогеническая алопеция⁷; гирсутизм⁸; контрацепция и лечение угревой сыпи средней тяжести (acne vulgaris)⁹; Противозачаточия (полная информация — см. инструкцию по применению). Беременность^{10,11,12} или подозрение на нее¹³ и период лактации^{14,15}. Тромбозы (венозные и артериальные)^{16,17} / венозная тромбоэмболия¹⁸ / тромбозы¹⁹ в настоящее время или в анамнезе; состояния, предшествующие тромбозу в настоящее время или в анамнезе^{20,21}; повышенная чувствительность к компонентам препарата^{22,23,24}; непереносимость / наследственная непереносимость²⁵ лактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция; кровоотечение из влагалища несного генеза^{26,27}; мигрень с очаговыми неврологическими симптомами в настоящее время или в анамнезе^{28,29}; выявленные гормонозависимые злокачественные заболевания³⁰ / опухоли³¹ или подозрение на них; печеночная недостаточность (в т.ч. в анамнезе) и тяжелые заболевания печени (до нормализации показателей функции печени) / печеночных проб³² / функциональных проб печени³³ и в течение трех месяцев после возвращения этих показателей в норму); активный вирусный гепатит, цирроз печени в ст. декомпенсации; идиопатическая желтуха или зуд во время вышей беременности; врожденные гипербилирубинемии; опухоли печени в настоящее время или в анамнезе³⁴; тяжелая и/или острая почечная недостаточность³⁵; длительная иммобилизация³⁶, связанная с оперативным вмешательством; сахарный диабет с диабетической ангиопатией^{37,38}; множественные или выраженные факторы риска венозного или артериального тромбоза³⁹; выявленная предрасположенность к венозному или артериальному тромбозу, включая резистентность к активированному протеину С, дефицит антитромбина III, дефицит протеина С, дефицит протеина S, гипергомоцистеинемия, антитела к фосфолипидам (антитела к кардиолипину, волчаночный антикоагулянт); панкреатит с выраженной гипертриглицеридемией в настоящее время или в анамнезе⁴⁰; ишемическая болезнь сердца, инсульт, осложненные поражения клапанного аппарата сердца⁴¹. Неконтролируемая артериальная гипертензия (систолическое артериальное давление выше 160 мм рт. ст. или диастолическое артериальное давление выше 100 мм рт. ст.)⁴². Курение в возрасте старше 35 лет⁴³. Серповидно-клеточная анемия, отосклероз с ухудшением во время беременности, герпес в период беременности в анамнезе⁴⁴. Способ применения и дозы (полная информация — см. инструкцию по применению): Таблетки следует принимать внутрь, каждый день примерно в одно и то же время^{45,46}. Побочное действие (полная информация — см. инструкцию по применению): Головная боль^{47,48}, депрессивное настроение⁴⁹ / смена настроения⁵⁰ / депрессия⁵¹ / подавленное настроение⁵²; мигрень⁵³; тошнота^{54,55}; нарушение менструального цикла⁵⁶; ациклические кровотечения⁵⁷; боль в молочных железах^{58,59}; повышенная чувствительность молочной железы А, белая, кандидозный вульвовагинит⁶⁰; снижение либидо⁶¹; акне⁶²; аменорея⁶³; увеличение массы тела⁶⁴; боли в животе⁶⁵; набор веса⁶⁶; нагрубание молочных желез⁶⁷; эмоциональная лабильность⁶⁸; отсутствие менструальноподобного кровотечения⁶⁹. Срок годности: 3 года^{70,71}. Условия отпуска: по рецепту^{72,73}. Рег. номер: ЛП-002882, ЛП-002915, ЛП-002412, ЛСР-001278/08. А. МОДЭЛЛЬ ПРО: В. МОДЭЛЛЬ ТРЕНД, С. МОДЭЛЛЬ МАМ, D. МОДЭЛЛЬ ПЬЮР. *Единственная линейка контрацептивов в РФ под одним «эзотичным» брендом. Единственная линейка контрацептивов в РФ, в составе которой одновременно препараты с МНН дезогестрел 0,075 мг, ципротерон 2 мг + этинилэстрадиол 0,035 мг, дроспиренон 3 мг + этинилэстрадиол 0,03 мг, дроспиренон 3 мг + этинилэстрадиол 0,02 мг, http://girls.rosmintzdrav.ru/ 22.06.2016; ** Начало оптовых продаж бренда МОДЭЛЛЬ на территории РФ - 18.12.2015; *** Справедливо для женщин с явлениями гиперандрогении; **** Прием лекарственного средства; ***** Оценка роста, физического и психомоторного развития не выявила каких-либо различий у детей, чьи матери принимали дезогестрел, с малышами, чьи матери использовали нерецептурный метод контрацепции (медные внутриматочные спирали)⁷⁴. Тем не менее, необходимо тщательно наблюдать за развитием и ростом грудного ребенка, мать которого принимала препарат⁷⁵; ***** Задержка жидкости в предменструальный период; ***** Не являются показанием к применению. Инструкция по применению препарата МОДЭЛЛЬ ПРО: у женщин, принимающих комбинированные пероральные контрацептивные препараты (КОК), менструальный цикл становится более регулярным, реже наблюдаются болезненные менструации, уменьшается интенсивность менструальноподобного кровотечения, в результате чего снижается риск железодефицитной анемии⁷⁶. 1. Инструкция по применению препарата МОДЭЛЛЬ Пьюр; 2. Aydinlik S. et al. Clinical Trials Journal. 1990; 27(6):392-402; 3. Инструкция по применению препарата МОДЭЛЛЬ Мам; 4. Bjarnadóttir Rl. Et al. BJOG. 2001; 108:1174-80; 5. Инструкция по применению препарата МОДЭЛЛЬ Тренд; 6. Инструкция по применению препарата МОДЭЛЛЬ ПРО За дополнительную информацией обращайтесь: Общество с ограниченной ответственностью «Тева», Россия, 115054, Москва, ул. Валовая, д. 35. Тел: +7 (495) 644-22-34, факс: +7 (495) 644-22-35, www.teva.ru. MMAM-RU-00136-ДОК-ФАРМ- DISTR- INT-27062018. Подробную информацию по препаратам линейки Модэлли вы можете найти на сайте: www.модельотношений.рф

TEVA

висимо от количества сигарет в день и от возраста, а также после родов в период грудного вскармливания. Следуя рекомендациям экспертов ВОЗ [2], назначать ЧГК, содержащие дезогестрел, можно сразу после родов всем женщинам, независимо от наличия или отсутствия у них грудного вскармливания. Они не влияют на количественный и качественный состав молока, состояние здоровья женщины, а также рост и развитие ребенка [30–33].

Особенностью ЧГК является изменение характера менструальных выделений, включая укорочение цикла, аменорею, мажущие длительные или обильные кровотечения. Нерегулярные кровяные выделения связаны с непрерывным режимом применения, что исключает появление циклических «кровотечений отмены» (менструальноподобной реакции), наблюдаемых при приеме КОК. Они свойственны всем ЧГК, не являются признаком заболевания и не несут в себе никакого риска для здоровья женщины, наоборот, защищая эндометрий от пролифера-

тивных заболеваний. У большинства женщин нерегулярные маточные кровотечения в течение первых трех месяцев приема ЧГК уменьшаются или прекращаются [34].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

История применения ГК во всем мире насчитывает уже более 50 лет. Они являются высоконадежным методом предохранения от нежелательной беременности и оказывают существенное положительное влияние как на репродуктивное, так и на общее здоровье современной женщины [14, 35]. Потенциальная польза от их применения превышает все возможные риски у здоровых женщин моложе 40 лет. Более того, возможность назначения индивидуально подобранного контрацептивного средства у разных категорий женщин с учетом их желаний и потребностей значительно повышает комплаентность к методам ГК и длительность их использования [36, 37].



ЛИТЕРАТУРА

- ВОРЗ Репродуктивное здоровье населения России 2011, резюме отчета. Росстат, Минздрав РФ, ЮНФПА, 2012. http://www.gks.ru/free_doc/new_site/population/zdrav/zdravo-2011.pdf / WHO Reproductive Health of Russian Population 2011, report abstract. Rosstat, Ministry of health of RF, United Nations Fund for Population Activities, 2012. http://www.gks.ru/free_doc/new_site/population/zdrav/zdravo-2011.pdf.
- WHO. Medical eligibility criteria for contraceptive use. Fifth edition, 2015. 125 p.
- Speroff L and Fritz MA. Regulation of the Menstrual Cycle. In: Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility, 2005: 187-231.
- Grow DR. Metabolism of endogenous and exogenous reproductive hormones. *Obstet Gynecol Clin North Am*, 2002, 29: 425-436.
- Collaborative group. Endometrial cancer and oral contraceptives: an individual participant meta-analysis of 27 276 women with endometrial cancer from 36 epidemiological studies. *The Lancet Oncology*, 2015, 16(9): 1061-1070.
- Collaborative group. Ovarian cancer and oral contraceptives: collaborative reanalysis of data from 45 epidemiological studies including 23 257 women with ovarian cancer and 87 303 controls. *The Lancet*, 2008, 371(9605): 303-314.
- Burkman R, Bell C, Serfaty D. The evolution of combined oral contraception: improving the risk to benefit ratio. *Contraception*, 2011, 84: 19-34.
- Hannafor PC, Iversen L, Macfarlane TV et al. Mortality among contraceptive pill users: Cohort evidence from Royal College of General Practitioners Oral Contraception Study. *BMJ*, 2010, 340: 927. doi: 10.1136/bmj.c927.
- Schindler AE, Campagnoli C, Druckmann R et al. Classification and pharmacology of progestins. *Maturitas*, 2008, 61: 171-180.
- Schindler AE. Non-contraceptive benefits of hormonal contraception. *Minerva Ginecol*, 2010, 62: 319-329.
- Lopez LM, Kaptein AA, Helmerhorst FM. Oral contraceptives containing drospirenone for premenstrual syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012, 2: CD006586.
- Caprio M. Antiadipogenic effects of the drospirenone: potential implications for the treatment of metabolic syndrome. *Endocr*, 2011.
- Nevatte T, O'Brien PM, Backstrom T et al. ISMPD consensus on the management of premenstrual disorders. *Arch Womens Ment Health*, 2013, 16(4): 279-91.
- Руководство по контрацепции. Под ред. проф. В.Н. Прилепской. 3-е изд., перераб. и доп. М.: МЕДпресс-информ, 2014. 464 с. / Guidance on contraception. Ed. by Prof. V.N. Prilepskaya, Ed. 3, revised and supplemented. M.: MEDpress-inform, 2014, 464 p.
- Прилепская В.Н., Межевитинова Е.А., Сасунова Р.А. и соавт. Результаты клинического применения препарата, содержащего дроспиренон, у женщин с тяжелой формой предменструального синдрома. *Акуш и гинекол*, 2012, 2: 5-11. / Prilepskaya V.N., Mezhevitinova E.A., Sasunova R.A. et al. Results of clinical application of the drospirenone-containing drug in women with a grave form of premenstrual syndrome. *Akush i Ginekol*, 2012, 2: 5-11.
- Christin-Maitre S, Serfaty D, Chabbert-Buffet N, et al. 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.
- Epperson CN. Premenstrual dysphoric disorder and the brain. *American Journal of Psychiatry*, 2013, 170: 248-252.
- Pasquali R, Gambineri A. Treatment of hirsutism in the polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol*, 2014, 170, 75-90.
- Heit J, Kobbervig C, James A et al. Trends in the incidence of venous thromboembolism during pregnancy or postpartum: A 30-year population-based study. *Ann Intern Med*, 2005, 143(10): 697.
- 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.
- Roach RE, Helmerhorst FM, Lijfering WM et al. The risk of heart attack and stroke in women using birth control pills. *Cochrane Library*, 2015: CD011054.
- Dinger J, Mhoner S, Heinemann K. Cardiovascular risks associated with the use of drospirenone-containing combined oral contraceptives. *Contraception*, 2016, 93(5): 378-385.
- WHO/RHR. Family Planning: A Global Handbook for Providers. Baltimore and Geneva: CCP and WHO, 2011.
- Grimes DA, Lopez LM, O'Brien PA, Raymond EG. Progestin-only pills for contraception. *Cochrane Database Syst Rev*, 2010, 1: CD007541.
- 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.
- Ahrendt HJ, Karck U, Pichtl T et al. The effects of an oestrogen-free, desogestrel-containing oral contraceptive in women with cyclical symptoms: results from two studies on oestrogen. *Eur J Contracept Reprod Health Care*, 2007, 12(4): 354-61.
- Nappi RE, Merki-Feld GS, Terreno E. Hormonal contraception in women with migraine: is progesterone-only contraception a better choice? *J Headache Pain*, 2013, 14(1): 66.
- Mantha S, Karp R, Raghavan V et al. Assessing the risk of venous thromboembolic events in women taking progestin-only contraception: a meta-analysis. *BMJ*, 2012, 345: e4944.
- Lidegaard O, Lokkegaard E, Svendsen AL, Gørgen C. Hormonal contraception and risk of venous thromboembolism: national follow-up study. *BMJ*, 2009, 339: b2890.
- WHO Task force on oral contraceptives. Effects of hormonal contraceptives on breast milk composition and infant growth. *Stud. Fam. Plann.*, 1988, 19: 361-369.
- Truitt ST, Fraser AB, Grimes DA et al. Combined hormonal versus nonhormonal versus progestin-only contraception in lactation. *Cochrane Data-base Syst Rev*, 2003, 2: CD003988.
- Bjarnadóttir RI, Gottfredsdóttir H, Sigurdardóttir K et al. Comparative study of the effects of a progestogen-only pill containing desogestrel and an intrauterine contraceptive device in lactating women. *Br J Obstet. Gynaecol.*, 2001, 108: 1174-80.
- Knight J, Pyper C. Postnatal contraception: what are the choices? *Nursing in Practice*, 2002, May: 23-5.
- 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.
- Dhont M. History of oral contraception. *Eur J Contracept Reprod Health Care*, 2010, 15(S2): 12-18.
- 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.
- Lopez LM, Steiner M, Grimes DA et al. Strategies for communicating contraceptive effectiveness. *Cochrane Database Syst Rev*, 2013, 4: CD006964.