

НОВЫЙ РЕЖИМ

ПРОЛОНГИРОВАННОЙ ГОРМОНАЛЬНОЙ КОНТРАЦЕПЦИИ

Гормональная контрацепция продолжает оставаться одним из наиболее эффективных методов предохранения от нежелательной беременности. Многочисленные научные исследования направлены на усовершенствование различных методов гормональной контрацепции, что, в свою очередь, дает возможность парам планировать беременность.

Комбинированная оральная контрацепция является одним из наиболее распространенных методов предупреждения нежелательной беременности во всем мире. На сегодняшний день гормональные контрацептивы отличаются между собой способом введения в организм, режимом назначения, выраженностью гестагенного влияния, наличием или отсутствием андрогенной, антиандрогенной, антиминералокортикоидной, глюкокортикоидной и другой активности.

Ключевые слова: гормональная контрацепция, пролонгированный режим.

A.N. MHERYAN, PhD in medicine, P.R. ABAKAROVA, PhD in medicine, E.R. DOVLETHANOVA, PhD in medicine, E.A. MEZHEVITINOVA, MD Kulakov Scientific Centre for Obstetrics, Gynaecology and Perinatology of the Ministry of Health of Russia, Moscow
NEW MODE OF PROLONGED HORMONAL CONTRACEPTION

Hormonal contraception continues to be one of the most effective methods of protection against unwanted pregnancies. Many research trials are aimed at improving of various methods of hormonal contraception, which in turn allows couples to plan for pregnancy. Combined oral contraception is one of the most common methods to prevent unwanted pregnancies worldwide. To date hormonal contraceptives differ between the way they are introduced into the body, the mode of indication, the expression of gestagenic influence, the presence or absence of androgenic, antiandrogenic, antimineralocorticoid, glucocorticoid and other activity.

Keywords: hormonal contraception, prolonged mode.

В настоящее время в России зарегистрировано более 40 препаратов для гормональной контрацепции. В связи с разнообразием контрацептивных средств унифицированный подход к назначению контрацептивов и четкие критерии выбора препаратов являются необходимым условием.

В конце 2015 г. на российском рынке появилась уникальная¹ коллекция контрацептивов МОДЭЛЛЬ, которая учитывает индивидуальные потребности женщины и защищает ее от нежелательной беременности в течение всей сексуальной жизни.

МОДЭЛЛЬ помогает найти решение для женщины с различными потребностями организма благодаря:

- защите от нежелательной беременности (Инструкции по применению лекарственного препарата для медицинского применения МОДЭЛЛЬ ПРО, МОДЭЛЛЬ ТРЕНД, МОДЭЛЛЬ МАМ, МОДЭЛЛЬ ПЬЮР и МОДЭЛЛЬ ЛИБЕРА),
- широкой линейке контрацептивов, которая соответствует специфическим потребностям женщины [1, 2],
- возможности находить индивидуальное решение вопроса контрацепции, основываясь на объективных критериях выбора [1, 2],
- возможности переходить на другой препарат из линейки при изменении образа жизни и потребностей, связанных со здоровьем (период лактации, акне, проблемы с репродуктивным здоровьем и др.).

¹ Единственная линейка контрацептивов в РФ под единым «зонтичным» брендом, в составе которой одновременно присутствуют 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); левоноргестрел (0,1 мг) + этинилэстрадиол (0,02 мг) и этинилэстрадиол (0,01 мг) (<http://grls.rosminzdrav.ru/>, 13.07.2017).

В 1960 г. в США Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов (FDA) одобрило первую оральную контрацептивную таблетку, которая содержала 10 мг норэтинодрела и 150 мкг местранола [3]. С этого момента все исследования в области гормональной контрацепции были посвящены изменению состава и режима назначения оральных контрацептивов (ОК) [4].

Первые существенные изменения в области гормональной контрацепции произошли в 1970-х годах, когда было предложено снижение дозы этинилэстрадиола с 50 мкг до 30–35 мкг. После таких изменений значительно снизились венозные тромбозы на фоне приема ОК

На тот момент общепринятым было назначение комбинированного орального контрацептива (КОК) в режиме 21/7 (21 день прием гормональных таблеток и 7 дней перерыв), что успешно применяется и по сей день. Однако данный режим не был основан на научных данных, он был предложен с целью имитации естественного менструального цикла [5].

Первые существенные изменения в области гормональной контрацепции произошли в 1970-х гг., когда было предложено снижение дозы этинилэстрадиола (ЭЭ) с 50 мкг до 30–35 мкг [6, 7]. После таких изменений значительно снизились венозные тромбозы на фоне приема ОК [8].

Впоследствии были разработаны препараты, содержащие 20 мкг ЭЭ, благодаря которым было достигнуто еще большее снижение частоты побочных эффектов, связанных с эстрогенным компонентом [9, 10]. В настоящее время большинством успешно пользуются ОК, содержащие 20 мкг ЭЭ [10].

Вторым значимым этапом в области прогресса гормональной контрацепции было изменение режима приема ОК. До недавнего времени общепринятой схемой назначения КОК считалась 21/7, имитирующая 28-дневный менструальный цикл – 21 день прием КОК + 7 дней безгормонального промежутка, во время которого наступают менструальноподобные кровянистые выделения из половых путей.

Пролонгированный режим подразумевает прием гормонально-активных таблеток на протяжении 84 дней + 7 дней перерыва или прием в этот период только ЭЭ. Обоснованием для разработки и рекомендации именно такого приема КОК явилось максимально эффективное подавление функции яичников

Однако нет научно обоснованных данных об эффективности, безопасности и важности именно такого режима приема гормональной контрацепции, в связи с чем было предложено укорочение безгормонального промежутка приема КОК [11].

Многочисленные исследования в этой области позволили разработать режим приема ОК – 24/4 (24 дня приема таблеток, содержащих эстроген-гестагенные компоненты и 4 таблетки плацебо). Менструальноподобное кровотечение наступает при приеме таблеток-плацебо. Такой режим позволяет также еще более эффективно снизить активность яичников [12].

Новый режим приема ОК дает возможность укоротить дни кровянистых выделений из половых путей, уменьшить побочные явления и, соответственно, улучшить качество жизни женщины на фоне приема гормональной контрацепции [13]. Однако многочисленные и непрерывные исследования в области контрацепции позволили разработать еще более усовершенствованный режим приема ОК – пролонгированный режим.

Существуют исследования, показывающие, что во время 7-дневного перерыва в стандартном режиме приема КОК (21/7 дней) гипофиз начинает секретировать гонадотропины. В ответ на гонадотропины в яичниках активно начинают развиваться фолликулы и секреторируются гормоны, в том числе эстрадиол и ингибин-В [14, 15].

Фолликулостимулирующий гормон (ФСГ) из гипофиза и ингибин-В начинают вырабатываться уже на 4-й и 5-й дни безгормонального интервала, затем повышается уровень лютеинизирующего гормона (ЛГ) и эстрадиола [14].

Этот 7-дневный интервал достаточен для восстановления полноценной фолликулярной фазы менструального

цикла и функционирования яичников. Секреция эстрадиола продолжает расти в следующем цикле даже на фоне приема КОК. После 7-дневного перерыва, когда восстанавливается прием гормональной контрацепции, выработка гонадотропинов гипофизом недостаточно снижает для полноценного предотвращения фолликулогенеза и овуляции [15–17].

Это особенно важно при использовании низких доз эстрогенного компонента КОК. Также необходимо отметить, что синтез эстрогенов, который возобновляется во время безгормонального промежутка, продолжает расти на фоне КОК. Снижение уровня эндогенного эстрогена отмечается лишь через 2 недели на фоне приема КОК. По данным некоторых исследователей, именно в 7-дневный безгормональный промежуток возникают многие нежелательные явления, которые в литературе описываются как абстинентный синдром [16, 17].

Пролонгированный режим подразумевает прием гормонально-активных таблеток на протяжении 84 дней + 7 дней перерыва или прием в этот период только ЭЭ. Обоснованием для разработки и рекомендации именно такого приема КОК явились высокие показатели эффективности подавления функции яичников, еще большее укорочение дней кровянистых выделений из половых путей и более выраженный положительный эффект при таких гинекологических заболеваниях, как эндометриоз, дисменорея, меноррагии и др. [18, 19].

В настоящее время в мире существует несколько вариантов пролонгированного режима приема КОК (табл.).

В сентябре 2003 г. Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов (FDA)

Таблица. Варианты пролонгированного режима приема КОК

Состав комбинированного оральное контрацептива	Схема применения комбинированного оральное контрацептива
ЭЭ 30 мкг/150 мкг ЛНГ	84 дня КОК + 7 дней таблетки-плацебо
ЭЭ 30 мкг/150 мкг ЛНГ + ЭЭ 10 мкг	84 дня КОК + 7 дней ЭЭ 10 мкг
ЭЭ 20 мкг/100 мкг ЛНГ + ЭЭ 10 мкг	84 дня КОК + 7 дней ЭЭ 10 мкг

одобрило пролонгированный режим применения препарата 84/7 (таблетки плацебо), содержащего ЭЭ 30 мкг/левоногестрел (ЛНГ) 150 мкг. Такой режим подразумевает 4 кровотечения отмены в год [20].

Позже, в мае 2006 г., FDA был одобрен препарат для применения в пролонгированном режиме, содержащий 150 мкг ЛНГ и 30 мкг ЭЭ + 7 дней 10 мкг ЭЭ-таблетки вместо плацебо.

Обоснованием такой эволюции от ЭЭ 30 мкг/150 мкг ЛНГ к ЭЭ 30 мкг/ЛНГ 150 мкг + 10 мкг ЭЭ является то, что прием ЭЭ вместо плацебо обеспечивает более эффективное влияние на функцию яичников, снижение побочных

Контрацептивы МОДЭЛЛЬ

МОДЭЛЛЬ МАМ

Относится к прогестинным оральным контрацептивам, содержащим 75 мкг дезогестрела. Препарат принимается ежедневно по 1 таблетке 1 раз в день в непрерывном режиме. Контрацептивный препарат предназначен для кормящих женщин, а также для тех пациенток, которым противопоказаны эстрогены. Обладает эффективностью, сопоставимой с КОК, и не оказывает негативного влияния на состав грудного молока (Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения МОДЭЛЛЬ МАМ).

МОДЭЛЛЬ ПЬЮР

Низкодозированный оральные контрацептив, содержащий 2 мг ципротерон ацетата и 35 мкг этинилэстрадиола. Назначается в режиме 21/7. Благодаря гестагенному компоненту препарат обладает выраженным антиандрогенным эффектом, в связи с чем показан для применения при различных симптомах гиперандрогении (акне, повышенная салюность волос и др.) (Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения МОДЭЛЛЬ ПЬЮР).

МОДЭЛЛЬ ПРО

Низкодозированный оральные контрацептив, содержащий 30 мкг этинилэстрадиола и 3 мг дроспирена. Назначается в режиме 21/7. Препарат предназначен для контрацепции. При его приеме менструальный цикл становится более регулярным, реже наблюдаются болезненные менструации, уменьшается интенсивность менструально-подобного кровотечения. Также следует учитывать, что дроспиренон обладает антиминералокортикоидным и антиандрогенным действием (Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения МОДЭЛЛЬ ПРО).

МОДЭЛЛЬ ТРЕНД

Микродозированный оральные контрацептив, содержащий 20 мкг этинилэстрадиола и 3 мг дроспирена. Назначается в режиме 24/4. Показан для контрацепции, контрацепции и лечения угревой сыпи средней тяжести, контрацепции и лечения тяжелой формы ПМС. Также препятствует образованию отеков и набору веса в предменструальный период (Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения МОДЭЛЛЬ ТРЕНД).

МОДЭЛЛЬ ЛИБЕРА*

Революционный* оральные контрацептив, рассчитанный на 91 день применения, который сокращает количество менструаций до 4 раз в год и позволяет вести активный образ жизни [27]. Микродозированный КОК в фиксированном пролонгированном режиме без безгормональных промежутков. Содержит 84 таблетки с 20 мкг этинилэстрадиола + 100 мкг левоноргестрела и 7 таблеток с 10 мкг этинилэстрадиола. Назначается в непрерывном режиме на протяжении 91-го дня [27].

* Первый препарат на российском рынке, который содержит 84 таблетки с 20 мкг этинилэстрадиола и 100 мкг левоноргестрела и 7 таблеток с 10 мкг этинилэстрадиола для непрерывного режима приема в течение 91 дня (<http://grls.rosminzdrav.ru/>, 13.07.2017).

эффектов и сокращение дней с менструальноподобными кровянистыми выделениями [21].

Необходимо отметить, что все вышеизложенные режимы приема пролонгированной контрацепции в настоящее время в России пока не зарегистрированы. В октябре 2008 г. Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов (FDA) одобрило еще один контрацептивный препарат для пролонгированного режима приема, содержащий ЭЭ 20 мкг и 100 мкг ЛНГ, затем 7 дней 10 мкг ЭЭ (ЭЭ 20 мкг/ЛНГ 100 мкг + 10 мкг ЭЭ). В России данный контрацептивный препарат относится к препаратам линейки МОДЭЛЛЬ – МОДЭЛЛЬ ЛИБЕРА. Официально препарат зарегистрирован 25.10.2016 г., на российском рынке – с 03.2017 г.

ФАРМАКОЛОГИЯ И ФАРМАКОДИНАМИКА

ЛНГ, входящий в состав препарата МОДЭЛЛЬ ЛИБЕРА, относится ко второму поколению прогестинов, производных 19-нортестостерона. С КОК, содержащими ЛНГ, сравнивают все новые контрацептивы в клинических испытаниях согласно международным рекомендациям и требованиям регуляторных органов [22]. ЛНГ – наиболее изученный прогестаген с хорошим профилем безопасности и переносимости [18, 22]. Для ЛНГ зафиксированы наименьшие риски развития тромбоэмболических осложнений [24].

На сегодняшний день ЛНГ не только достаточно широко используется в КОК, но и входит в состав прогестинных оральные контрацептивов, подкожных имплантатов, внутриматочной спирали, экстренной контрацепции.

Характеризуется высокой биодоступностью – 90–100%, до 99% ЛНГ связывается с глобулином, связывающим половые гормоны, и сывороточным альбумином [23].

На сегодняшний день ЛНГ не только достаточно широко используется в КОК, но и входит в состав прогестинных оральные контрацептивов, подкожных имплантатов, внутриматочной спирали, экстренной контрацепции

Эстрогенный компонент МОДЭЛЛЬ ЛИБЕРА представлен ЭЭ – самым распространенным компонентом в КОК в настоящее время [25, 26]. Биодоступность ЭЭ составляет лишь 43%, до 97% связывается с глобулином, связывающим половые гормоны, и сывороточным альбумином [27, 28].

Свой контрацептивный эффект МОДЭЛЛЬ ЛИБЕРА проявляет за счет подавления овуляции путем снижения уровня ЛГ и ФСГ, изменения цервикальной слизи, что препятствует проникновению сперматозоидов, структурных изменений эндометрия, в связи с чем нарушается имплантация [27, 29].

Известно, что именно ЭЭ подавляет синтез ФСГ в передней доле гипофиза, в связи с чем дополнительный прием 10 мкг ЭЭ на протяжении 7 дней обеспечивает еще

более эффективное снижение функции яичников, уменьшает длительность менструальноподобных кровянистых выделений и риск пропуска овуляции [27].

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И ПЕРЕНОСИМОСТЬ

Для оценки показателей эффективности и профиля безопасности контрацептивного препарата, содержащего 20 мкг/ЛНГ 100 мкг+ 10 мкг ЭЭ¹, Кролл Р. и соавт. в 2010 г. провели многоцентровое открытое нерандомизированное неконтролируемое исследование в 56 центрах на территории США. В исследование было включено 2 185 сексуально активных женщин в возрасте от 18 до 40 лет, которые принимали по одной таблетке в день примерно в одно и то же время. Общая продолжительность приема препарата составляла 4 последовательных 91-дневных цикла без перерывов. Частота нежелательных явлений составила 11,6 % и была сопоставима с таковой при приеме других низкодозированных КОК. Индекс Перля с учетом жестких правил подсчета, приближенных к типичному применению, составил 2,74 (95% ДИ, 1,92–3,78) [30]. Например, в крупном исследовании Trussell J, 2011, значение индекса Перля при «типичном» применении для всех оральных контрацептивов достигал 9 [30].

Исследователи зарегистрировали незначительные изменения лабораторных показателей у нескольких участниц (увеличение уровней общего холестерина, липопротеидов низкой плотности, триглицеридов), но все они были расценены как не имеющие клинического значения. В целом на протяжении 1 года тенденции к увеличению или снижению массы тела от исходного уровня также зарегистрировано не было. На протяжении всего исследования не было зарегистрировано ни одного случая тромбоза.

Препарат продемонстрировал благоприятный профиль и контроль менструального цикла. Незапланированные кровотечения уменьшались с 5 дней во время первого наблюдательного периода до 1 дня во время 2-го цикла наблюдения. Во время 3-го и 4-го циклов незапланированных кровотечений не было. О кровомазании сообщали чаще, однако количество дней с кровомазанием уменьшилось с 10 в первом цикле до 3 дней к 4-му циклу наблюдения. Большинство женщин сообщали о 6 или менее днях незапланированных кровотечений каждый цикл наблюдения. Процент женщин, сообщивших о 7 и более днях незапланированного кровотечения, уменьшился с 39,7% в первом 91-дневном цикле до 23,2% во 2-м, 19,8% – в 3-м и 18,3% к 4-му циклу. Запланированное кровотечение было постоянным (по наличию и длительности) во всех циклах наблюдения и составило от 2 до 3 дней. Во время исследования не было зарегистрировано случаев гиперплазии или атипичии эндометрия.

КОК в пролонгированном 91-дневном режиме обеспечивал надежную контрацепцию и профиль безопасности, сопоставимый с другими КОК. Были продемонстрированы приемлемые параметры контроля менструального цикла.

¹ Препарат Loseasonique (зарегистрирован в России под торговым названием МОДЭЛЛЬ ЛИБЕРА).



МОДЭЛЛЬ ЛИБЕРА

Революционный¹ контрацептив для приема в пролонгированном режиме², который сокращает количество менструаций до 4 раз в год².

Краткая информация из инструкции по применению лекарственного препарата МОДЭЛЛЬ ЛИБЕРА. Регистрационный номер: ЛП-003921. Торговое название: МОДЭЛЛЬ ЛИБЕРА. Международное непатентованное или группировочное наименование: этинилэстрадиол + этинилдигоксин и этинилэстрадиол [набор]. Лекарственная форма: набор таблеток, покрытых пленочной оболочкой. Фармакотерапевтическая группа: Контрацептивное средство комбинированное (эстроген + гестаген). Показания к применению: Первичная контрацепция. Противопоказания: тромбозы и тромбоэмболии; состояния, предшествующие тромбозу; множественные или выраженные факторы риска венозного или артериального тромбоза; предрасположенность к венозному или артериальному тромбозу; мигрень с очаговыми неврологическими симптомами; неконтролируемая артериальная гипертензия; сахарный диабет с диабетической ангиопатией; панкреатит с выраженной гипотриглицеридемией; печеночная недостаточность и тяжелые заболевания печени; опухоли печени; тяжелая дислиппротеинемия; выявленные гормонозависимые злокачественные заболевания или подозрение на них; кровотечения из влагалища неясного генеза; беременность или подозрение на нее; период грудного вскармливания; возраст до 18 лет; одновременное применение с препаратами замедляющими скорость всасывания; повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата; непереносимость галактозы, недостаточность лактазы или глюкозо-6-фосфат дефицит; период постменопаузы. Полная информация – см. инструкцию по применению. Способ применения и дозы: Препарат принимают внутрь непрерывно в течение 91 дня по 1 таблетке в сутки в одно и то же время в порядке, указанном на упаковке. Каждый последующий цикл приема препарата длительностью 91 день начинают без перерыва на следующий день после приема последней таблетки из предыдущей упаковки. Полная информация – см. инструкцию по применению. Побочное действие: наиболее частые побочные эффекты – грибовидная инфекция, насморк, головная боль, мигрень, тошнота, боль в области живота, акне, боль в спине, болезненные менструальноподобные кровянистые выделения/кровотечения, метеоризм, чувствительность молочных желез, увеличение массы тела. Полная информация – см. инструкцию по применению. Срок годности: 3 года. Не применять по истечении срока годности. Условия отпуска из аптеки по рецепту. С подробной информацией о препарате можно ознакомиться в инструкции по применению.

1. Первый препарат на Российском рынке, который содержит 84 таблетки с 20 мкг этинилэстрадиола и 100 мкг левоноргестрала и 7 таблеток с 10 мкг этинилэстрадиола для непрерывного режима приема в течение 91 дня. gfrs.rosminzdrav.ru 01.09.2017. 2. Инструкции по применению лекарственного препарата для медицинского применения МОДЭЛЛЬ ЛИБЕРА. Отпускается по рецепту, предназначено для информирования специалистов здравоохранения, не предназначено для демонстрации пациентам. Подробную информацию по препаратам линейки МОДЭЛЛЬ вы можете найти на сайте: www.модельтошней.рф. Для получения дополнительной информации о препаратах обращайтесь в представительство компании ООО «Тева» по адресу: 115054, г. Москва, ул. Валуева, д. 35; тел: +7(495) 644 22 34 (35), ММAM-RU-00270-DOK-PHARM РЕКЛАМА



В целом 20 мкг/ЛНГ 100 мкг + 10 мкг ЭЭ (в России это препарат МОДЭЛЛЬ ЛИБЕРА) – метод контрацепции, который предлагается для приема в пролонгированном режиме женщинам репродуктивного возраста без противопоказаний к приему КОК.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, спектр современных КОК настолько разнообразен, что это позволяет выбрать препарат, не только полностью удовлетворяющий индивидуальным потребностям пациенток в контрацепции, но и обеспечивающий положительный эффект для целого ряда гинекологических заболеваний. На выбор метода контрацепции огромное влияние оказывает консультирование врача с предоставлением информации о каждом методе гормональной контрацепции. Для разных фаз детородного периода жизни женщины характерно наличие различных контрацептивных и репродуктивных потребностей. Совместно с пациенткой врач должен индивидуально подбирать метод контрацепции, учитывая желания и приори-

теты женщины, ее образ жизни, биопсихосоциальный портрет, соматические заболевания, конкретные характеристики метода контрацепции с целью обеспечить его эффективность и минимизировать риски для здоровья.

Известно, что именно этинилэстрадиол подавляет синтез ФСГ в передней доле гипофиза, в связи с чем дополнительный прием 10 мкг ЭЭ на протяжении 7 дней обеспечивает еще более эффективное снижение функции яичников, уменьшает длительность менструальноподобных кровянистых выделений и снижение риска пропуска овуляции

Основываясь на объективных критериях выбора, широкая линейка контрацептивов МОДЭЛЛЬ помогает врачу подобрать индивидуальное решение для каждой женщины, а также предоставляет возможность переходить на другой препарат из линейки при изменении образа жизни и потребностей, связанных со здоровьем.

Статья подготовлена при поддержке компании ООО «Тева».
За дополнительной информацией обращаться:
ООО «Тева», Россия, 115054, Москва, улица Валуева, дом 35.
Тел.: +7.495.6442234, факс: +7.495.6442235. www.teva.ru

MLIB-RU-00090-DOK
На правах рекламы

ЛИТЕРАТУРА

- Volumetric concept test, Ipsos, 2014.
- Market research of COCs market potential. GFK, 2012.
- Dickey RP, Dorr CH II. Oral contraceptives: selection of the proper pill. *Obstet Gynecol*, 1969, 33(2): 273–287.
- Krishnan S., Kiley J. The lowest-dose, extended-cycle combined oral contraceptive pill with continuous ethinyl estradiol in the United States: a review of the literature on ethinyl estradiol 20 µg/levonorgestrel 100 µg + ethinyl estradiol 10 µg. *International Journal of Women's Health*, 2010, 2: 235–239.
- Vandevera MA, Kuehla TJ, Sulaka PJ et al. Evaluation of pituitary-ovarian axis suppression with three oral contraceptive regimens. *Contraception*, 2008, 77: 162–170.
- Fenton C et al. Drospirenone/Ethinylestradiol 3mg/20 g (24/4 Day Regimen): A Review of Its Use in *Contraception*, Premenstrual Dysphoric Disorder and Moderate Acne Vulgaris. *Drugs*, 2007, 67(12): 1749–65.
- Lopez LM et al. Oral contraceptives containing drospirenone for premenstrual syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012: CD006586.
- Speroff L, DeCherney A. Evaluation of a new generation of oral contraceptives. The Advisory Board for the New Progestins. *Obstet Gynecol*, 1993, 81(6): 1034–1047.
- Gallo MF, Nanda K, Grimes DA, Schulz KF. Twenty micrograms vs. 20 microg estrogen oral contraceptives for contraception: systematic review of randomized controlled trials. *Contraception*, 2005, 71(3): 162–169.
- Kiley J, Hammond C. Combined oral contraceptives: a comprehensive review. *Clin Obstet Gynecol*, 2007, 50(4): 868–877.
- Wright KP, Johnson JV. Evaluation of extended and continuous use oral contraceptives. *Ther Clin Risk Manag*, 2008, 4(5): 905–911.
- Sullivan H, Furniss H, Spona J, Elstein M. Effect of 21-day and 24-day oral contraceptive regimens containing gestodene (60 microg) and ethinyl estradiol (15 microg) on ovarian activity. *Fertil Steril*, 1999, 72(1): 115–120.
- Wright KP, Johnson JV. Evaluation of extended and continuous use oral contraceptives. *Ther Clin Risk Manag*, 2008, 4(5): 905–911.
- Willis SA, Kuehl TJ, Spiekerman AM, Sulak PJ. Greater inhibition of the pituitary-ovarian axis in oral contraceptive regimens with a shortened hormone-free interval. *Contraception*, 2006, 74: 100–3.
- Schlaff WD, Lynch AM, Hughes HD, Cedars MI, Smith DL. Manipulation of the pill-free interval in oral contraceptive pill users: the effects on follicular suppression. *Am J Obstet Gynecol*, 2004, 190: 943–51.
- Sulak PJ, Scow RD, Preece C et al. Hormone withdrawal symptoms in oral contraceptive users. *Obstet Gynecol*, 2000, 95: 261–6.
- Coffee A, Kuehl TK, Willis SA, Sulak PJ. Oral contraceptives and premenstrual symptoms: comparison of a 21/7 and extended regimen. *Am J Obstet Gynecol*, 2006, 195: 1311–9.
- Archer DF. Menstrual-cycle-related symptoms: a review of the rationale for continuous use of oral contraceptives. *Contraception*, 2006, 74(5): 359–366.
- Andrist LC, Arias RD, Nucatola D et al. Women's and providers' attitudes toward menstrual suppression with extended use of oral contraceptives. *Contraception*, 2004, 70(5): 359–363.
- Seasonale (levonorgestrel/ethinyl estradiol tablets). Current US Prescribing Information. Duramed Pharmaceuticals.
- Anderson FD, Gibbons W, Portman D. Safety and efficacy of an extended-regimen oral contraceptive utilizing continuous low-dose ethinyl estradiol. *Contraception*, 2006, 73(3): 229–234.
- Committee for Medicinal Products for Human Use. Guideline on clinical investigation of steroid contraceptives in women. In EMEA/CPMP/EWP/519/98 Rev 1, 2005.
- Bonnema RA and Spencer AL. The New Extended-Cycle Levonorgestrel-Ethinyl Estradiol Oral Contraceptives. *Reproductive Health*, 2011, 5: 49–54.
- Lidegaard O, Nielsen LH, Skovlund CW, et al. Venous thrombosis in users of non-oral hormonal contraception: follow-up study, Denmark 2001–10. *BMJ*, 2012, 344: e2990.
- Burkman R et al. *Contraception*. 2011;84:19–34.
- Dhont M. Eur J Contracept Reprod Health Care.
- Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения МОДЭЛЛЬ ЛИБЕРА.
- LoSeasonique (levonorgestrel/ethinyl estradiol tablets and ethinyl estradiol tablets). Current US Prescribing Information. Cincinnati, OH: Duramed Pharmaceuticals.
- Speroff L, Darney PD. A Clinical Guide for Contraception. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005.
- Trussell J. Contraceptive failure in the United States. *Contraception*, 2011 May, 83(5): 397–404. 2010; 15(suppl 2): S12–S18