

## СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ЭСТРОГЕННО-ГЕСТАГЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ В КОМБИНИРОВАННЫХ ОРАЛЬНЫХ КОНТРАЦЕПТИВАХ И ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ

Цепелев В.Ю., Полякова О.В., Болдина Н.В., Горкавчук В.В., Колобаева М.П.

*ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет»*

*Министерства здравоохранения Российской Федерации, Курск, e-mail: kurskmed@mail.ru*

Целью настоящего исследования является литературный обзор современных местных форм эстроген-гестагенных препаратов, используемых в терапии гинекологических заболеваний и с целью контрацепции, определение их эффективности и основных преимуществ по сравнению с формами системного действия. Проанализировано 27 актуальных отечественных и зарубежных публикаций научных исследований в сфере разработки и использования гормональных препаратов в гинекологической практике на глубину до 10 лет, отраженные в списке литературы данной статьи, с использованием научных баз знаний PubMed и E-library. Современные эстроген-гестагенные препараты представлены формами системного и местного применения. К формам системного действия относят комбинированные оральные контрацептивы, пластыри, импланты и инъекции. К формам местного действия относят вагинальные кольца, внутриматочные системы. Учитывая возможные осложнения и нежелательные реакции при использовании системных форм эстроген-гестагенных препаратов, актуальным становится использование в клинической практике таких рилизинг-систем, как трансдермальные, влагалищные и внутриматочные. Положительным качеством местных форм исследователи отмечают низкий системный эффект на органы и ткани вне репродуктивной системы, что снижает риски нежелательных реакций. Локальное введение гормонов минимизирует риски развития осложнений, в первую очередь тромбоземболических. Разработка и внедрение в клиническую практику новых форм доставки эстроген-гестагенных препаратов остается приоритетной задачей как в вопросе контрацепции, так и в схемах лечения гинекологических заболеваний и гормональной заместительной терапии.

**Ключевые слова:** эстроген-гестагенные препараты, комбинированные оральные контрацептивы, заместительная гормональная терапия

## MODERN POSSIBILITIES OF USING ESTROGEN-PROGESTOGENIC DRUGS IN COMBINED ORAL CONTRACEPTIVES AND SUBSTITUTION THERAPY

Tsepelev V.Yu., Polyakova O.V., Boldina N.V., Gorkavchuk V.V., Kolobaeva M.P.

*Kursk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Kursk,  
e-mail: kurskmed@mail.ru*

The purpose of this study is a literary review of modern local forms of estrogen-progestogenic drugs used in the treatment of gynecological diseases and for the purpose of contraception, to determine their effectiveness and main advantages compared with forms of systemic action. 27 relevant domestic and foreign publications of scientific research in the field of the development and use of hormonal drugs in gynecological practice for a depth of up to 10 years, reflected in the literature list of this article, using scientific knowledge bases PubMed and E-library, were analyzed. Modern estrogen-gestogenic drugs are represented by forms of systemic and topical application. Forms of systemic action include combined oral contraceptives, patches, implants and injections. The forms of local action include vaginal rings, intrauterine systems. Given the possible complications and adverse reactions when using systemic forms of estrogen-progestogen drugs, the use of such releasing systems as transdermal, vaginal and intrauterine is becoming relevant in clinical practice. The researchers note the low systemic effect on organs and tissues outside the reproductive system with the positive quality of local forms, which reduces the risks of adverse reactions. Local administration of hormones minimizes the risks of complications, primarily thromboembolic ones. The development and introduction into clinical practice of new forms of delivery of estrogen-progestogenic drugs remains a priority task both in the issue of contraception and in treatment regimens for gynecological diseases and hormone replacement therapy.

**Keywords:** estrogen-progestogenic drugs, combined oral contraceptives, hormone replacement therapy

Заместительная гормональная терапия получила широкое распространение в акушерстве и гинекологии в качестве эффективных фармакотерапевтических средств для лечения различных патологий и используется миллионами женщин на протяжении долгого времени. В свою очередь, комбинированные оральные контрацептивы являются высокоэффективным спосо-

бом контроля беременности, и, несмотря на то, что данные препараты появились уже более 60 лет назад, состав данных фармакологических средств (эстроген и прогестаген) не претерпел значимых изменений [1]. В настоящее время особый интерес представляет разнообразие различных лекарственных форм данных препаратов и способов их доставки, появившихся

за последнее время на фармацевтическом рынке, а также возможности и особенности их клинического применения [2].

Цель исследования – провести всесторонний анализ современных различных видов эстроген-гестагенных препаратов в комбинированных оральных контрацептивах (КОК) и в качестве заместительной терапии и способов их доставки, а также подходов к терапевтическому применению данной фармакологической группы.

#### Материалы и методы исследования

Был проведен обзор современной научной литературы за последние 10 лет с использованием научных баз знаний E-library и PubMed, отражающих современные лекарственные формы и системы доставки, а также тенденции и подходы к использованию эстроген-гестагенных препаратов.

#### Результаты исследования и их обсуждение

Эстроген-гестагенные препараты являются широко используемой группой препаратов в гинекологической практике в качестве заместительной терапии и как эффективное средство контрацепции [3].

История развития гормональных средств контрацепции началась с 1956 г. Исследователи Ру, Пинкус и Гарсия синтезировали прогестинный препарат, подавляющий овуляцию, и в 1958 г. впервые применили его перорально [4].

Контрацептивный эффект эстроген-гестагенных препаратов достигается за счет подавления выработки рилизинг-гормонов гипоталамуса и гонадотропинов аденогипофиза, что обеспечивает снижение синтеза эндогенных половых гормонов посредством принципа отрицательной обратной связи, торможению овуляции. В этих условиях эндометрий регрессирует в стадии пролиферации и преждевременной секреторной трансформации [5]. Развивается антиимплантационный эффект. Также под влиянием эстроген-гестагенов снижается перистальтика маточных труб, нарушается движение по ним яйцеклетки, происходят сгущение цервикальной слизи, препятствуя прохождению сперматозоидов и оплодотворению яйцеклетки. Важно отметить, что сгущение цервикальной слизи является компонентом защиты от инфекции половых путей, что в 2 раза снижает частоту развития воспалительных заболеваний органов малого таза [6].

Современные эстроген-гестагенные препараты представлены формами системного и местного применения. К формам системного действия относят комбинирован-

ные оральные контрацептивы (КОК), пластыри, импланты (Импланон), инъекции. Такая лекарственная форма, как микропили, содержит лишь прогестинный компонент. К формам местного действия относят вагинальные кольца, внутриматочные системы.

По химическому составу гормональные контрацептивы представлены комбинированными формами, содержащими эстрогены и прогестагены, и чисто прогестинными препаратами. Современные комбинированные оральные контрацептивы могут содержать в качестве эстрогенного компонента синтетический этинилэстрадиол или натуральные 17 бета-эстрадиол и эстрадиол валерат. Прогестагены представлены производными тестостерона, прогестерона и спиронолактона.

Комбинированные оральные контрацептивы являются широко используемой группой препаратов не только как средство контрацепции, но и в терапии гинекологических заболеваний.

По содержанию гормонов в таблетках препараты подразделяют на монофазные и многофазные. Монофазные КОК содержат концентрации эстрогенов и гестагенов, не меняющиеся на протяжении всего применения. Многофазные (двухфазные и трехфазные) содержат меняющиеся концентрации гормонов, имитируя фазы менструального цикла. На данный момент двухфазные КОК не используются.

Препараты, содержащие менее 35 мкг эстрогена, называют низкодозированными, а менее 30 мкг – микродозированными. Доза эстрогенов для микродозированных форм (20 мкг) подходит для молодых женщин в возрасте до 25 лет, так как их рецепторный аппарат реагирует на минимальные дозы гормона. Для женщин в возрасте старше 35 лет микродозированные препараты также эффективны, так как обеспечивают необходимую минимальную гормональную нагрузку. Низкодозированные КОК надежно контролируют менструальный цикл у женщин среднего репродуктивного возраста (25–35 лет). А также подходят для реабилитации после гинекологических операций и лечения гинекологических заболеваний (гиперплазии и эндометриоза).

Правильный прием КОК обеспечивает высокую эффективность контрацепции (индекс Перля составляет 0,1–5). Согласно рекомендациям Всемирной организации здравоохранения, препаратом первого выбора должен быть монофазный КОК с содержанием эстрогенного компонента не более 35 мкг/сут и низким андрогенным эффектом. Многофазные КОК являются препаратами резерва.

Однако наиболее эффективным методом контрацепции признан так называемый голландский метод. Он включает в себя совместное использование КОК и барьерных контрацептивов.

Следует учитывать, тот факт, что в процессе стероидогенеза прогестерон является предшественником не только эстрогенов, но и андрогенов, а также минералокортикоидов. Поэтому важным является использование в составе КОК гормонов с низкой андрогенной и антиандрогенной активностью. Прогестагены III поколения (диенгест, дроспиренон, дезогестрел, гестаден, норгестимат, хлормадинона ацетат), обладают антиандрогенным эффектом, так как способствуют подавлению продукции андрогенов в яичниках вследствие ингибирования секреции лютеинизирующего гормона, конкурентного связывания андрогенных рецепторов прогестагенами, а также синтеза гормона, связывающего половые стероиды, за счет этинилэстрадиола.

Низкодозированные и микродозированные КОК, содержащие прогестагены III поколения, не оказывают влияния на уровни глюкозы, инсулина, холестерина, липопротеидов и параметры гемостаза. Среди последнего поколения прогестагенов наиболее избирательным действием обладает гестоден. Благодаря чему минимальные дозы гестодена и этинилэстрадиола оказывают полный контрацептивный и терапевтический эффект. Также гормональные контрацептивы уменьшают проявления предменструального синдрома, первичной дисменореи и овуляторных болей. Монофазные КОК с 30 мкг этинилэстрадиола являются основными препаратами терапии аномальных маточных кровотечений у девочек-подростков [7]. Чрезвычайно важно и то, что использование КОК снижает частоту развития дисплазий и неопластических процессов органов женской репродуктивной системы. Масштабные многолетние исследования выявили, что применение КОК в течение года приводит к снижению риска рака эндометрия на 50%, рака яичников – на 60%. Длительное применение КОК в среднем на 50% снижает частоту дисфункциональных маточных кровотечений и связанных с ними внутриматочных вмешательств [8]. Прием монофазных КОК в течение года (особенно содержащих прогестагены с низкой андрогенной активностью) на 50–75% уменьшает риск развития мастопатий за счет снижения частоты гиперпластических процессов и их регулирующего влияния на менструальный цикл [9].

Эстроген-гестагенные препараты (в том числе в форме пластырей и интравагиналь-

ных колец) рекомендованы как препараты первой линии терапии нарушений менструального цикла, симптомов гиперандрогении (гирсутизма и акне) при синдроме поликистозных яичников. Также прогестагены и эстрогены оказывают положительный эффект в менопаузальной заместительной терапии, в том числе профилактике остеопороза и климактерических симптомов. В этом отношении свою эффективность показали как пероральные, так и трансдермальные формы (гель) [10].

При выборе метода контрацепции необходимо учитывать риски тромбоза вен (тромбофилии). Согласно проведенным исследованиям первые из появившихся на фарм рынке гормональных контрацептивов обладали данным эффектом. В ходе данных исследований у женщин, принимавших КОК, определялась резистентность к активированному протеину (АРС), участвующему в биохимическом каскаде гемостаза. Использование препаратов, содержащих эстетрол и дроспиренон, снижает воздействие на коагуляцию [11]. Также необходимо подчеркнуть, что курение исключает использование КОК. Курение потенцирует риски тромбоза сосудов, имеющих место у лиц с тромбофилическими нарушениями, принимающими КОК [12].

Учитывая возможные осложнения и нежелательные реакции при использовании системных форм эстроген-гестагенных препаратов (пероральных КОК), все более актуальным становится использование в клинической практике таких рилизинг-систем, как трансдермальные (Евра), влагалищные (НоваРинг) и внутриматочные. Положительным качеством местных форм исследователи отмечают низкий системный эффект на органы и ткани вне репродуктивной системы, что снижает риски нежелательных реакций.

Контрацептивный пластырь (Ortho Evra) является примером комбинированного контрацептива. Трансдермальные формы эстрогенов вследствие отсутствия первичной стадии печеночного метаболизма в отличие от пероральных форм эстрогенов имеют более благоприятный профиль безопасности [13]. Использование трансдермальных форм эстрогенов ассоциировано с меньшим риском больших сердечно-сосудистых событий (инфаркта, инсульта) и венозных тромбозомболических осложнений (ВТЭО), чем использование эквивалентных доз пероральных форм эстрогенов. Эффективным видом гормональной терапии в постменопаузе является комплексное использование трансдермальных форм эстрогенов и внутриматочное введение прогестерона (ВМС) [14].

Для трансдермальной используется стандартная доза – 1,5 мг эстрадиола 0,06% накожного геля (2,5 г геля); 1,0 мг эстрадиола 0,1% накожного геля (1,0 г геля) ежедневно в непрерывном режиме, 50 мкг/сут эстрадиола – трансдермальная терапевтическая система (накожный пластырь) 1 раз в 7 дней [15]. Новая низкодозированная система трансдермальной доставки контрацептивов (TDS) с 2,3 мг этинилэстрадиола (EE) и 2,6 мг левоноргестрела (LNG; Twirla®) недавно была одобрена FDA США для контрацепции у женщин с ИМТ < 30 кг/м<sup>2</sup>. Результаты доклинических исследований указывают на эффективность и безопасность препарата, индекс Перля равен 4,3% [16].

Длительные наблюдения (6–24 мес.) показывают отсутствие выраженного влияния локальных эстрогенов на эндометрий, поэтому не требуется дополнительного использования прогестагенов. Локальные эстрогены не повышают риск тромбозов, рака молочной железы, сердечно-сосудистых заболеваний, гиперплазии и рака эндометрия по данным наблюдательных исследований.

Интравагинальные кольца (IVR) представляют собой минимально инвазивные полимерные устройства, специально разработанные для длительного введения различных гормональных препаратов [17]. Вагинальные кольца могут содержать как чисто прогестинный, так и эстроген-прогестинный компонент. Одним из преимуществ использования систем для местной доставки лекарств является тот факт, что системная доставка лекарств может вызвать лекарственную устойчивость из-за повышенных уровней препарата. Местная доставка препарата также обеспечивает более высокую концентрацию препарата в целевом участке и имеет меньше побочных эффектов. Кроме того, при вагинальном введении препарата удается избежать эффекта первого прохождения через печень, что приводит к более высокой абсорбции [18]. Контрацепция и методы лечения специфических заболеваний, таких как эндометриоз и гормональная недостаточность, могут быть улучшены путем введения гормонов с помощью внутривенного вливания [19].

В РФ для локального (вагинального) применения зарегистрированы препараты эстриола в различных дозах – от 0,5 до 0,03 мг как в виде монотерапии, так и в сочетании с лактобактериями. Синергическое действие компонентов комбинированных локальных препаратов может быть эффективным для профилактики рецидивирующих инфекций мочевыводящих путей, возникающих в постменопаузе на фоне атрофических изменений микрофлоры влагалища [20].

Внутриматочные средства контрацепции – это контрацептивные средства длительного действия (5–6 лет). Могут содержать металлы (медь, серебро, золото) и гормоны (левоноргестрел). В настоящее время инертные внутриматочные средства не используются. После введения металло-содержащих и левоноргестрел-содержащих внутриматочных средств контрацепции (ЛНГ-ВМС) дополнительная контрацептивная защита не требуется. Основным механизмом действия состоит в иницировании химических изменений, инактивирующих сперматозоиды и яйцеклетку до момента их возможного слияния, что снижает возможность имплантации. Внутриматочные средства не обладают abortивным действием и не прерывают существующую беременность. В настоящее время в РФ зарегистрированы два вида левоноргестрел-содержащих внутриматочных систем (ЛНГ-ВМС): Мирена содержит 52 мг ЛНГ и обеспечивает контрацепцию на срок до 6 лет, профилактирует гиперплазию эндометрия при проведении заместительной гормональной терапии эстрогенами; низкодозированная ВМС Кайлина ЛНГ (19,5 мг ЛНГ) – на срок до 5 лет. Обе ЛНГ-ВМС состоят из гормонально-эластомерной сердцевинки, помещенной на Т-образном корпусе и покрытой непрозрачной мембраной, регулирующей постоянное высвобождение небольшого количества ЛНГ в полость матки. Средняя скорость высвобождения прогестагена на фоне ЛНГ-ВМС 52 мг составляет 20 мкг в сутки, низкодозированной ЛНГ-ВМС 19,5 мг – 12 мкг/сутки. Более низкая суточная доза гормона оказывает меньший системный эффект. Т-образный корпус имеет петлю на одном конце вертикального стержня и два плеча на другом конце. К петле прикреплены монофиламентные инертные нити для удаления системы. Низкодозированная ЛНГ-ВМС имеет также преимущества в виде меньшего размера Т-образного корпуса и резервуара для гормона, что обеспечивает успешное и комфортное введение системы в полость матки даже у нерожавших женщин. Для лучшей визуализации при УЗИ у низкодозированной ЛНГ ВМС предусмотрено серебряное кольцо, прикрепленное к верхнему концу вертикального стержня корпуса системы [21, 22].

Основной механизм действия: обе ЛНГ-ВМС обладают тройным механизмом контрацептивного действия: антипролиферативным эффектом на эндометрий, эффектом сгущения цервикальной слизи и локальными изменениями в матке и маточных трубах, подавляющими подвижность и функцию сперматозоидов. ЛНГ-ВМС не облада-

ют abortивным действием и не прерывают существующую беременность. Гормон-содержащие внутриматочные системы оказывают главным образом местное гестагенное действие. Гестаген левоноргестрел высвобождается непосредственно в полости матки. Высокая концентрация левоноргестрела в эндометрии способствует снижению чувствительности его эстрогенных и прогестероновых рецепторов, делая эндометрий относительно невосприимчивым к циркулирующему эстрадиолу и оказывая выраженное антипролиферативное действие. При применении ЛНГ-ВМС наблюдаются морфологические изменения в эндометрии и слабая местная реакция на присутствие в матке инородного тела. Увеличение вязкости секрета шейки матки предупреждает проникновение сперматозоидов в полость матки. Локальные изменения в матке и маточных трубах подавляют подвижность и функцию сперматозоидов, предотвращая оплодотворение.

Внутриматочная система, содержащая 52 мг левоноргестрела, помимо высокой контрацептивной надежности также показана при аномальных маточных кровотечениях, аденомиозе и для профилактики гиперплазии эндометрия при проведении МГТ эстрогенами. По последнему показанию ЛНГ-ВМС 52 мг может быть использована в перименопаузе для защиты эндометрия при добавлении эстрогенов для лечения вегетососудистых симптомов – «контрацепция, встроенная в МГТ» [23, 24].

Перспективной системой доставки является подкожный имплантат (Импланон), в своем составе имеет этоноргестрел. Несмотря на их высокую эффективность и безопасность, методы контрацепции длительного действия в некоторых условиях недостаточно используются женщинами, поскольку они обычно требуют инъекций или имплантации медицинским персоналом [25]. Пластырь с микроиглами (MN) с возможностью самостоятельного введения в кожу действующего вещества с замедленным высвобождением, что повышает простоту и надежность доставки противозачаточного гормона [26].

Еще одним перспективным методом контрацепции является использование гормональных капельных систем. Большинство гормональных капельниц вводят женские половые гормоны, то есть эстрогены и прогестагены. По материалу капельницы делятся на 3 основные группы: силиконовые, полиуретановые и капельницы на полиэтиленвинилацетате. Гормональные внутривенные инъекции являются многообещающим методом, который может быть

использован для облегчения комбинированной терапии путем введения нескольких препаратов в одном внутривенном введении при одновременном устранении побочных эффектов традиционных методов введения лекарств. Внутривенное введение может значительно улучшить качество жизни женщин во всем мире за короткий период времени. Инъекционные формы контрацептивов (прогестагенсодержащие и комбинированные) в Российской Федерации не зарегистрированы [27].

### Заключение

Разработка и внедрение в клиническую практику новых форм доставки эстроген-гестагенных препаратов остается приоритетной задачей как в вопросе контрацепции, так и в схемах лечения гинекологических заболеваний и гормональной заместительной терапии. Все большее внимание привлекают к себе местные формы, такие как вагинальные и маточные системы. Локальное введение гормонов минимизирует риски развития осложнений, в первую очередь тромбоэмболических.

### Список литературы

1. Regidor P.A. The clinical relevance of progestogens in hormonal contraception: Present status and future developments // *Oncotarget*. 2018. Vol. 2, Is. 9 (77). P. 34628–34638. DOI: 10.18632/oncotarget.26015.
2. Vinogradova Y., Coupland C., Hippisley-Cox J. Use of hormone replacement therapy and risk of breast cancer: nested case-control studies using the QResearch and CPRD databases // *British Medical Journal*. 2020. Vol. 371, Is. 3873. P. 1–6. DOI: 10.1136/bmj.m3873.
3. Аллахьяров Д.З., Петров Ю.А., Палиева Н.В. Контрацепция – главная составляющая планирования семьи // *Здоровье и образование в XXI веке*. 2021. № 12. С. 6–12.
4. Моргунов Р.А., Кравченко Е.Н. Лечебные эффекты комбинированных оральных контрацептивов // *Мать и дитя в Кузбассе*. 2017. № 2. С. 4–7.
5. Sriprasert I., Stanczyk F.Z., Archer D.F. Ethinyl estradiol and levonorgestrel in a transdermal contraceptive delivery system // *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. 2015. Vol. 16, Is. 12. P. 1901–1909. DOI: 10.1517/14656566.2015.1056733.
6. Krog M.C., Hugerth L.W., Fransson E., Bashir Z., Nyboe Andersen A., Edfeldt G., Engstrand L., Schuppe-Koistinen I., Nielsen H.S. The healthy female microbiome across body sites: effect of hormonal contraceptives and the menstrual cycle // *Human Reproduction*. 2022. Vol. 30, Is. 37 (7). P. 1525–1543. DOI: 10.1093/humrep/deac094.
7. Bachrach L.K. Hormonal Contraception and Bone Health in Adolescents // *Frontiers in Endocrinology*. 2020. Vol. 11, Is. 603. P. 1–5. DOI: 10.3389/fendo.2020.00603.
8. Westhoff C.L., Pike M.C. Hormonal contraception and breast cancer // *Contraception*. 2018. Vol. 98, Is. 3. P. 171–173. DOI: 10.1016/j.contraception.2018.05.002.
9. Серов В.Н., Соколова Ю.Ю. Комбинированная оральная контрацепция: дифференцированный выбор и лечебные аспекты // *Русский медицинский журнал*. 2010. URL: [https://www.rmj.ru/articles/ginekologiya/Kombinirovannaya\\_oralnaya\\_kontracepciya\\_\\_differencirovannyy\\_vybor\\_i\\_lechebnye\\_aspekty/](https://www.rmj.ru/articles/ginekologiya/Kombinirovannaya_oralnaya_kontracepciya__differencirovannyy_vybor_i_lechebnye_aspekty/) (дата обращения: 21.04.2024).

10. Медведева И.Н., Святченко К.С. Эффективность сочетанного трансдермального применения эстрогенов и гормоновывделяющей внутриматочной системы для коррекции менопаузальных расстройств // Журнал акушерства и женских болезней. 2020. № 1. С. 37–44.
11. Morimont L., Haguët H., Dogné J.M., Gaspard U., Douxfils J. Combined Oral Contraceptives and Venous Thromboembolism: Review and Perspective to Mitigate the Risk // *Frontiers in Endocrinology*. 2021. Vol. 12. P. 1–17. DOI: 10.3389/fendo.2021.769187.
12. Lidegaard O. Smoking and use of oral contraceptives: impact on thrombotic diseases. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*. 1999. Vol. 180, Is. 6. P. 357–363. DOI: 10.1016/S0002-9378(99)70696-4.
13. Stanczyk F.Z., Archer D.F., Lohmer L.R.L., Pirone J., Previtera M., Korner P. Extended regimen of a levonorgestrel/ethinyl estradiol transdermal delivery system: Predicted serum hormone levels using a population pharmacokinetic model // *Public Library of Science One*. 2022. Vol. 17, Is. 12. P. 1–12. DOI: 10.1371/journal.pone.0279640.
14. Wildemeersch D. Safety and comfort of long-term continuous combined transdermal estrogen and intrauterine levonorgestrel administration for postmenopausal hormone substitution – a review // *Gynecological Endocrinology*. 2016. Vol. 32, Is. 8. P. 598–601. DOI: 10.1080/09513590.2016.1177014.
15. Nelson A.L. Transdermal contraception methods: today's patches and new options on the horizon // *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. 2015. Vol. 16, Is. 6. P. 863–873. DOI: 10.1517/14656566.2015.1022531.
16. Nelson A.L. The new low-dose transdermal contraceptive system (Twirla®): results from preclinical and Phase III trials // *Therapeutic delivery*. 2021. Vol. 12, Is. 7. P. 501–514. DOI: 10.4155/tde-2021-0001.
17. Micks E.A., Jensen J.T. A technology evaluation of Anovvera: a segesterone acetate and ethinyl estradiol vaginal ring used to prevent pregnancy for up to one year // *Expert Opinion on Drug Delivery*. 2020. Vol. 17, Is. 6. P. 743–752. DOI: 10.1080/17425247.2020.1764529.
18. Хашукоева А.З., Хлынова С.А., Керчелаева С.Б. Гормональное контрацептивное кольцо – современный метод пролонгированной контрацепции // *Медицинский совет*. 2020. № 3. С. 61–66.
19. Rafiei F., Tabesh H., Farzad S., Farzaneh F., Rezaei M., Hosseinzade F., Mottaghy K. Development of Hormonal Intravaginal Rings: Technology and Challenges // *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 2021. Vol. 81, Is. 7. P. 789–806. DOI: 10.1055/a-1369-9395.
20. Клинический протокол диагностики и лечения. Планирование семьи и современные методы контрацепции. 2023. [Электронный ресурс]. URL: <https://diseases.medelement.com/disease/планирование-семьи-и-современные-методы-контрацепции-кп-рк-2023/17714> (дата обращения: 02.04.2024).
21. Пашов А.И., Сивова Е.Н., Метринский Я.Ю. Комбинированное применение агонистов гонадотропин-рилизинг-гормона и внутриматочной левоноргестрел-рилизинг-системы в лечении атипичической гиперплазии эндометрия у женщин репродуктивного возраста // *Доктор. Ру*. 2020. № 1. С. 51–54.
22. Ugaonkar S.R., Wesenberg A., Wilk J., Seidor S., Mizena O., Kizima L., Rodriguez A., Zhang S., Levendosky K., Kenney J., Aravantinou M., Derby N., Grasperge B., Gettie A., Blanchard J., Kumar N., Roberts K., Robbani M., Fernandez-Romero J.A., Zydowsky T.M. A novel intravaginal ring to prevent HIV-1, HSV-2, HPV, and unintended pregnancy // *Journal of Controlled Release*. 2015. Vol. 10, Is. 213. P. 57–68. DOI: 10.1016/j.jconrel.2015.06.018.
23. Koskela-Niska V., Pukkala E., Lyytinen H., Ylikorkala O., Dyba T. Postmenopausal hormone therapy-also use of estradiol plus levonorgestrel-intrauterine system is associated with an increased risk of primary fallopian tube carcinoma // *International Journal of Cancer*. 2015. Vol. 137, Is. 8. P. 1947–1952. DOI: 10.1002/ijc.29549.
24. Аvasова Ч.А., Новикова О.В. Эффективность сочетания бусерелина лонг с внутриматочной левоноргестрел-рилизинг системой в консервативном лечении предрака и начального рака эндометрия // *Research'n Practical Medicine Journal*. 2017. № 2. С. 16.
25. Пустотина О.А. Чистогестагенная имплантационная контрацепция (обзор международных клинических рекомендаций) // *Медицинский совет*. 2015. № 20. С. 6–9.
26. Lee Y., Li W., Tang J., Schwendeman S.P., Prausnitz M.R. Immediate detachment of microneedles by interfacial fracture for sustained delivery of a contraceptive hormone in the skin // *Journal of Controlled Release*. 2021. Vol. 337. P. 676–685. DOI: 10.1016/j.jconrel.2021.08.012.
27. Genazzani A.R., Fidicicchi T., Arduini D., Giannini A., Simoncini T. Hormonal and natural contraceptives: a review on efficacy and risks of different methods for an informed choice // *Gynecological Endocrinology*. 2023. Vol. 39, Is. 1. P. 1–4. DOI: 10.1080/09513590.2023.2247093.