Экстренная контрацепция на современном этапе: дискуссии экспертов и практика

Л.В.Ерофеева[1], В.Н.Прилепская[2, 3]
[1]Общероссийская общественная организация содействия охране репродуктивного здоровья населения «Российская ассоциация «Народонаселение и Развитие»; [2]Российское общество по контрацепции; [3]ФГБУ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И.Кулакова Минздрава России, Москва;

Резюме
Экстренная контрацепция с помощью левоноргестрела – хорошо известный практикующим акушерам-гинекологам метод. Современная наука проанализировала безопасность его использования, за последнее время несколько изменила понимание механизма действия метода, дала ответ на вопрос о связи массы тела пациентки с его эффективностью.
Ключевые слова: *экстренная контрацепция, левоноргестрел, безопасность, побочные эффекты, масса тела.*

Emergency contraception today: discussion of experts and practice

L.V.Erofeeva, V.N.Prilepskaya

Summary
Emergency contraception with levonorgestrel for the practicing obstetricians-ginecologist is a well-known method of contraception. The modern science has analyzed the safety issues of its use, and recently has changed the understanding of the method mechanism of action, and also gave the answer to the particular question about the relationship of the patient`weight with the effectiveness of the levonorgestrel Emergency Contraception method.
Key words: *emergency contraception, levonorgestrel, safety, side effects, weight.*

Сведения об авторе
Ерофеева Любовь Владимировна – ген. дир. Общероссийской общественной организации «Российская ассоциация «Народонаселение и Развитие». E-mail: erofeeva@ranir.ru
Прилепская Вера Николаевна – д-р мед. наук, проф., зам. дир. по науч. работе, рук. научно-поликлинического отд-ния ФГБУ НЦАГиП им. акад. В.И.Кулакова; президент Российского общества по контрацепции

Первую декаду XXI в. можно смело называть эпохой дальнейшего развития контрацептивной науки и практики – такую оценку дает происходящему в этой сфере на наших глазах Европейское общество по контрацепции и репродуктивному здоровью (ЕОК) на своем завершившемся в июне 2014 г. в Лиссабоне (Португалия) XIII Конгрессе. Однако затронувший практически все страны экономический кризис диктует свои требования к социальному и медицинскому обеспечению благополучия населения, особенно это касается финансирования программ планирования семьи и предоставления или субсидирования контрацепции, ведь хорошо известно, что наиболее «экономичными» являются программы профилактики непланируемых беременностей и абортов. Несомненно, история вопроса радикального снижения числа абортов в мире доказывает, что сохранение репродуктивного здоровья сексуально активных женщин возможно лишь путем планирования беременностей. Как правило, достигается это как за счет использования современных плановых видов контрацепции ежедневного приема или методов пролонгированного действия, так и, в случае незащищенных сексуальных контактов, приверженности традиционным малоэффективным методам или при контрацептивных ошибках, за счет широкого использования экстренной контрацепции (ЭК) [1].

ЭК всегда стояла особняком, она не вписывалась в продвигаемые методы, используемые в качестве средств планирования численности детей в семье, однако в любых образовательных программах для населения и в обучающих тренингах для медиков об ЭК обязательно шла речь как о резервном методе.

И действительно, данный вид контрацепции можно рассматривать как большой резерв в защите репродуктивного здоровья, поскольку, по опыту зарубежных стран, основными потребителями ЭК являются молодежь и подростки, которые чаще подвержены высокому риску незапланированного сексуального контакта. По оценкам как зарубежных, так и российских ученых, в 60% случаев не защищен контрацепцией как раз первый сексуальный контакт, который может закончиться нежеланной беременностью и абортом [2].

ЭК переживает свой ренессанс, это метод «последнего шанса» предотвращения нежеланной беременности вместо ее вынужденного прерывания, метод, доступный тем, кто по тем или иным причинам не имел доступа или не использовал плановые методы, был застигнут врасплох.

ЭК позволяет на 75–99% снизить риск нежеланной беременности после полового акта, не защищенного другим методом контрацепции, правда, в зависимости от сроков его использования и самого метода [3, 4].

Типы

В настоящее время существует 4 типа ЭК: левоноргестрелсодержащие таблетки для ЭК в двух дозировках, таблетки для ЭК, содержащие антипрогестагены улипристала ацетат или мифепристон, а также внутриматочные средства с медью, вводимые в срок до 5 дней после происшедшего полового акта. Кроме того, в условиях, где нет доступных брендированных продуктов ЭК, обычные среднедозированные комбинированные оральные контрацептивы (КОК), содержащие как прогестин, так и эстроген, могут использоваться в качестве ЭК, такой режим приема называется «ЭК с помощью КОК». Согласно накопленным многолетним и многоцентровым данным наиболее эффективным методом ЭК является введение медьсодержащей внутриматочной спирали, затем идут левоноргестрелсодержащие таблетки и препараты, содержащие улипристала ацетат и мифепристон. Левоноргестрелсодержащие таблетки снижают риск беременности по меньшей мере наполовину, будучи приняты через 3–5 дней [5], и на целых 80–90%, если приняты в течение 1 сут после незащищенного полового акта [6].

Возможности

Много лет для целей медикаментозной ЭК, как правило, применяются средства, по химической структуре близкие к натуральному прогестерону, например, левоноргестрел – ЛНГ [7, 8]. Препарат Постинор, принимаемый двумя дозами по 0,75 мкг через 12 ч, зарекомендовал себя как надежное средство, стал «золотым стандартом» таблетированной ЭК. Проведенное в конце 1990-х годов многоцентровое рандо-

мизированное двойное слепое исследование позволило разработать новый режим приема ЭК, состоящий из 1,5 мг ЛНГ однократно, что стало основанием для создания препарата Эскапел и обеспечивает большую контрацептивную надежность и удобство. Эффективность и безопасность однократного приема 1,5 мг ЛНГ подтверждена результатами 9 исследований Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в которых приняли участие более 10 500 женщин [9]. Лидирующей экспертной организацией в мире, Международным консорциумом по экстренной контрацепции такой режим рекомендуется как метод первого выбора. Метод ЭК с помощью ЛНГ (ЛНГ ЭК) не имеет ограничений, и в большинстве стран эти препараты отпускаются в аптеках без рецепта, предоставляются в рамках программ планирования семьи, а также являются частью обязательных пакетов услуг жертвам сексуального насилия, предоставляемых полицейскими офицерами, судебными медиками или соцработниками в кризисных центрах для женщин, оказавшихся в трудной жизненной ситуации [8–15].

На рынке контрацепции появились новые фармацевтические средства, но надежность хорошо знакомых специалистам монопрепаратов, содержащих ЛНГ, не подвергается сомнению. Современные исследования и обобщающие аналитические данные открывают практически новую страницу летописи метода ЛНГ ЭК, под торговым наименованием Эскапел.

Причины

Основной причиной, заставляющей женщин прибегать к ЭК, по имеющимся данным, является отсутствие какого-либо другого метода контрацепции на момент коитуса. Не менее частая причина – неудача традиционного или барьерного метода. В такой ситуации абсолютно оправданно применение метода ЭК. В соответствии с рекомендациями Международной федерации акушеров и гинекологов (International Federation of Gynecology and Obstetrics – FIGO) ранний доступ к гормональной ЭК повышает успешность ее использования, а следовательно, уменьшает риски для здоровья, связанные с нежеланной беременностью и абортом [8, 16]. И хотя ЭК не может являться оправданной как постоянно используемый метод контрацепции, доступ к ней должен быть важным компонентом немедленной помощи и ухода за изнасилованными женщинами, подверженными риску нежеланной беременности. Молодые женщины и подростки из-за их особой уязвимости образуют другую группу, для которой ЭК всегда должна являться низкопороговой и легкодоступной [8, 10, 17, 18].

Механизмы

За последние несколько лет в стратегии продвижения ЛНГ ЭК как наиболее доступного метода произошли изменения, позволившие расширить его использование, – в первую очередь уточнение механизма действия, свидетельства безопасности применения, а также сокращение части группы риска по снижению эффективности ЭК, связанной с избыточной массой тела.

Уточненный механизм действия позволил изъять все предположения об абортивном механизме действия ЛНГ ЭК из аргументации противников данного вида контрацепции и укрепил этим мотивацию потребительниц на использование данного метода.

Выбор

Чтобы сделать осознанный выбор, женщина должна знать, что средства ЭК, как все обычные гормональные контрацептивы, такие как противозачаточные таблетки, импланты, влагалищное кольцо, пластырь и инъекционные депо-препараты [19], и даже лактационная аменорея [20–23], предотвращают нежеланные беременности прежде всего путем отсрочки или ингибирования овуляции, т.е препятствуя оплодотворению. Долгое время не удавалось окончательно исключить, что метод ЭК может препятствовать имплантации оплодотворенной яйцеклетки в эндометрий. Теперь имеются самые лучшие доказательства того, что механизмы действия ЛНГ ЭК не предполагают вмешательства после оплодотворения.

Эффективность

Ряд клинических исследований показал, что содержащие эстроген этинилэстрадиол и прогестин ЛНГ КОК могут подавлять или задерживать овуляцию [24–27]. Этот механизм действия также может объяснить их эффективность до овуляции при использовании в первой половине менструального цикла. Некоторые прежние исследования демонстрировали, что после приема средств ЭК происходят такие гистологические и биохимические изменения в эндометрии, которые могли приводить к выводу, что ЭК может действовать, нарушая восприимчивость эндометрия к последующей имплантации оплодотворенной яйцеклетки [28–30]. Однако другие исследования не продемонстрировали таких эффектов на эндометрий [31], напротив, проанализировали дополнительные возможные механизмы, включающие вмешательство в функции желтого тела, сгущение слизи цервикального канала шейки матки, приводящее к захвату и удержанию сперматозоидов, изменения в перистальтике маточных труб, замедляющие транспорт спермы, яйцеклетки или эмбриона, а также прямое ингибирование оплодотворения [32–35]. Тем не менее важно отметить, что эффективность и механизм действия ЭК являются зависимыми от срока использования метода после незащищенного сексуального контакта. Точка была поставлена в более поздних работах, например, прием после 72 ч не может быть эффективным на 100%, особенно у принимающих средства ЭК ближе к сроку овуляции или после того, как оплодотворение уже произошло.

При раннем начале приема ЛНГ ЭК было показано, что нарушается процесс овуляции и лютеиновой функции [36–39], а отсутствие влияния на эндометрий было обнаружено в двух исследованиях [40, 41]. В двух более поздних исследованиях, специально разработанных для оценки воздействия на эндометрий [37, 41], также было продемонстрировано отсутствие влияния на прогестероновые рецепторы или другие биомаркеры восприимчивости эндометрия. ЛНГ не влияет на процесс прикрепления эмбриона к эндометрию in vitro и не имеет никакого эффекта на маркеры восприимчивости эндометрия к нидации оплодотворенной яйцеклетки [42, 43]. В исследовании, проведенном более 30 лет назад, было обнаружено воздействие ЛНГ на миграцию сперматозоидов и их функции на всех уровнях их обнаружения в половых путях женщины [44], однако в результате исследования, специально разработанного для оценки этого вопроса, было обнаружено, что 1,5 мг ЛНГ не оказали никакого влияния на качество цервикальной слизи или на проникновение сперматозоидов в полость матки [45]. Недавние исследования обнаружили влияние на функции спермы только препаратов с гораздо более высоким уровнем ЛНГ, нежели те, что используются для ЭК [46].

Безопасность

Вопросам безопасности использования любого метода контрацепции всегда уделяется много внимания. Мы ожидаем, что в связи с их использованием здоровье женщины как минимум не изменится.

За весь срок изучения использование ЭК не стало причиной никаких серьезных осложнений или смертей пользовательниц метода. По мнению экспертов, а также согласно Медицинским критериям приемлемости для использования методов контрацепции [47] нет ситуаций, при которых риски, связанные с использованием комбинированного или чисто прогестинового ЛНГ ЭК, перевешивают преимущества. В частности, отмечается, что женщины с предыдущей историей внематочной беременности, сердечно-сосудистых заболеваний, страдающие мигренями, болезнями печени, и женщины, кормящие грудью, могут использовать ЭК. Учитывая очень короткую продолжительность воздействия и низкое общее содержание гормонов в режиме приема ЛНГ ЭК, они могут считаться безопасными для женщин, которых обычно врачи предостерегают от использования КОК или других гормональных методов для постоянной контрацепции. Все три состояния, ограничивающие использование КОК (беременность, мигрень или тромбоэмболия в анамнезе), определяются с помощью сбора медицинского анамнеза и обследования и не могут быть

установлены без визита к врачу. В то же время женщины, обратившиеся по поводу ЛНГ ЭК , могут быть проконсультированы по телефону, без необходимости посещения клиники, обследования органов тазовой области или дополнительных лабораторных анализов.

К сожалению, пока нет данных о безопасности современных режимов ЭК при частом использовании в течение длительного периода времени. Однако опыт работы с похожими режимами приема [48] и с высокими дозами оральных контрацептивов предполагает, что вероятность серьезного вреда как минимум от умеренного повторного использования очень низкая. В частности, частое использование ЭК в любом случае безопаснее, чем беременность, особенно когда беременность является нежеланной и женщина не имеет доступа к безопасной процедуре раннего медикаментозного аборта.

Нельзя опустить в обсуждении вопросов безопасности использования ЛНГ ЭК тему возникающих побочных эффектов.

Побочные эффекты

Типичные побочные эффекты ЭК включают тошноту и рвоту, боли в животе, болезненность молочных желез, головную боль, головокружение и усталость. Как правило, данные побочные эффекты не возникают в течение более чем нескольких дней после приема ЭК и обычно самостоятельно и без лечения проходят в течение 24 ч.

Многие специалисты рекомендуют снижать риск тошноты, принимая ЭК с едой, однако исследования показывают, что это может снизить эффективность ЛНГ ЭК. В случае с данными средствами по сравнению с комбинированными ЭК-препаратами, по данным рандомизированного контролируемого исследования, проведенного ВОЗ, жалобы на тошноту ниже на 50%, а частота рвоты – на 70% [49–52].

Три исследования были специально разработаны, чтобы оценить влияние ЛНГ ЭК на продолжительность цикла, продолжительность и объем теряемой крови при менструальных кровотечениях. Все исследования обнаружили, что продолжительность менструального цикла может быть сокращена, если прием средств ЭК происходит в начале цикла. Первое исследование показало, что при приеме 1,5 мг ЛНГ в 1 дозе в первые 3 нед менструального цикла длина цикла существенно сокращается. Эффект был тем больше, чем раньше таблетки ЭК были приняты. Прием средств ЭК после овуляции не влияет на длину цикла и не удлиняет продолжительность кровотечения во время следующей менструации. Хотя таблетки ЭК не оказывали влияния на длину следующего цикла, однако кровотечение в последующую менструацию было более продолжительным. Межменструальные кровотечения были редкостью после использования средств ЭК, хотя по статистике они все же более распространены, чем среди женщин, которые средства ЭК не принимали [53, 54]. В другом исследовании сравнивалась длина базового цикла при использовании 1,5 мг ЛНГ, назначаемого в разовой дозе. Длина цикла сокращалась на 1 день, в случае если средства ЭК были приняты в преовуляторную фазу цикла, и удлинялась на 2 дня, когда были приняты в постовуляторной фазе. Никакой разницы в продолжительности цикла у женщин, которые принимали таблетки ЭК в периовуляторной фазе (за 2 дня до и 2 дня после предполагаемой овуляции), не наблюдалось; в обоих случаях продолжительность кровотечения во время менструации возросла. Длина цикла после приема средств ЭК увеличивалась, если они были приняты в постовуляторную фазу. У 15% женщин во время цикла отмечались межменструальные кровотечения, это регистрировалось более часто, если средства ЭК были приняты в преовуляторном периоде [54, 55]. В третьем исследовании рассматривалось влияние 2 таблеток по 0,75 мг ЛНГ, принимаемых отдельно с разницей в 12 ч [56]. При приеме в фолликулярной фазе ЭК значительно укорачивает цикл по сравнению с обычной длиной, не обнаруживается влияния на длину цикла, если таблетки ЭК были приняты в периовуляторную или постлютеиновую фазу. После использования ЭК продолжительность цикла была такой же, как и обычно.

Влияние на беременность

Нет убедительных исследований, касающихся последующих родов у женщин, которые принимали ЭК при уже наступившей беременности. Однако одно исследование 332 беременных женщин, которые использовали ЭК, не обнаружило повышенного риска появления врожденных дефектов у детей [56]. Во-первых, в случае неудачного или неэффективного использования ЭК принимаются задолго до начала органогенеза, так что они просто не должны иметь тератогенного действия. Во-вторых, в исследованиях, изучающих роды у женщин, которые, не зная о своей беременности, неумышленно продолжали принимать КОК (в том числе высокие дозы монопрогестиновых препаратов), также не выявлено повышенного риска врожденных дефектов [57]. Кроме того, два замечания дают уверенность при любой озабоченности рождением детей с дефектами [58–60]. Уже много лет назад Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (Food and Drug Administration – FDA) из вкладыша к медпрепаратам были удалены предупреждения о побочных эффектах КОК на плод [61].

Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что ЭК не увеличивает шанс, что последующая беременность будет внематочной, причем, как и все остальные методы контрацепции, ЭК способна снизить абсолютный риск внематочной беременности, предотвращая беременности в целом [62, 63].

Как известно, подавляющее число нежеланных беременностей и абортов в России происходит у женщин, имеющих одного или двоих детей. Для ряда женщин неиспользование регулярных методов контрацепции связано с тем, что они находятся в состоянии лактационной аменореи, так как продолжают кормить новорожденных детей грудью. Безопасность использования ЛНГ ЭК у кормящих женщин является аргументом в пользу более широкого использования их у этой группы риска по возникновению непланируемой беременности.

В течение первых 6 нед после родов у женщин с аменореей, дети которых находятся полностью на грудном вскармливании, риск беременности небольшой. Но нет и никаких ограничений на использование прогестинсодержащего средства в качестве ЭК для женщин, кормящих грудью [64, 65]. Одно исследование рассмотрело фармакокинетику ЛНГ в плазме крови и молоке кормящих женщин, которые принимали 1,5 мг ЛНГ ЭК. Авторы приходят к выводу, что следует прекратить кормление минимум на 8 ч, но не более чем на 24 ч после приема ЭК, что связано со сроками выведения препарата через молоко матери [66]. Еще одно исследование, сравнивавшее результаты среди женщин, принимавших только ЛНГ ЭК (на фоне кормления грудью), и женщин, использовавших чисто прогестиновые оральные контрацептивы (мини-пили), не обнаружило никаких побочных эффектов в отношении здоровья матери и младенцев, влияния на продолжение грудного вскармливания также обнаружено не было [67].

В ряде стран Европы, а также США уверенность в безопасности ЛНГ ЭК подкреплена еще и тем, что препарат предоставляется в рамках государственных программ уязвимым слоям населения, доступен в медпунктах студенческих кампусов (общежитий), а также без рецепта продается в аптеках. FDA зарегистрировало безрецептурный отпуск и назначение данных препаратов подросткам с 15 лет, в России этот метод разрешен к применению с 16-летнего возраста [68–70].

Возможности современной медицинской науки определяют быстроту проведения анализа исследований и накопления опыта, полученные данные также влияют на быстрое внедрение в практику рекомендаций, основанных на доказательствах, также учитываются особенности использования методов современной контрацепции в разных странах.

Применение

Значительный интерес представляет то, что в итоге за последние полгода (в ноябре прошлого года, а также в июле текущего года) в Европе были одобрены два важных изменения инструкции ЛНГ ЭК. Во-первых, изменился текст, ка-

сающийся механизма действия ЭК, маркировка теперь приведена в соответствие с современными научными данными и больше не говорит о том, что ЭК может препятствовать имплантации оплодотворенной яйцеклетки и прикреплению эмбриона. Также, учитывая агрессивные усилия оппонентов на основе старых теоретических данных, указывавших на абортивный эффект ЭК для ограничения доступа к данному методу, теперь изменение понимания механизма действия может иметь существенные последствия в расширении числа пользователей и в повсеместной защите доступа к ЛНГ ЭК. В ряде стран Европы и в США данные средства бесплатно предоставляются населению в рамках обязательного медицинского страхования через службы планирования семьи, семейных врачей, социальных работников.

Во-вторых, до июля 2014 г. маркировка на препарате предупреждала о том, что эффективность продукта ЛНГ и улипристала ацетата в качестве ЭК снижается у женщин с массой тела 75 кг или более и что прием средств ЭК является неэффективным у женщин с массой тела более 80 кг [71–73].

В ряде стран Европы и в Канаде поспешно, основываясь лишь на двух исследованиях, были сделаны изменения маркировки, которые теперь должны быть отменены, так как они не полностью поддерживаются имеющимися научными данными.

Доступные нам данные подтверждают дополнительные очень важные доказательства об отсутствии связи между эффективностью ЭК и массой тела пациентки. Ряд исследователей был настроен изменить маркировку относительно эффективности массы тела, основываясь на результатах двух клинических исследований, которые не были специально разработаны, чтобы ответить на этот вопрос, и в которых число женщин, имеющих избыточную массу тела и страдающих ожирением, являлось относительно небольшим. Кроме того, важно отметить, что в одном из этих исследований данные массы тела не измерялись непосредственно, а были сообщены самими участниками опроса. Поэтому вполне возможно, что выводы были сделаны с переоценкой точки критичных значений массы тела, в которой ЛНГ ЭК теряют эффективность. Важно, что мы теперь имеем полное и точное понимание того, как масса тела пользователя может повлиять на эффективность ЛНГ ЭК, так как это влияет на эффективность метода, используемого у тысяч женщин-потребительниц.

Заключение

«Европейское агентство лекарственных средств завершило свой анализ данных о средствах ЭК, содержащих ЛНГ или улипристала ацетат, и оценило влияние массы тела пациентки на эффективность данных лекарственных средств, используемых для предупреждения нежелательной беременности после незащищенного полового акта или контрацептивной ошибки. Агентство рекомендует, чтобы средства ЭК по-прежнему могли использоваться женщинами любой массы тела, в связи с тем, что выгоды использования ЭК перевешивают возможные риски» [74, 75].

Метод ЭК позволяет избежать нежеланной беременности и аборта тем женщинам и девушкам, кто только начал свою сексуальную жизнь и не умеет предохраняться, кто по каким-то причинам не смог подобрать себе плановую контрацепцию, пропустил, забыл, неправильно понял или использовал метод, кто только прервал беременность, кто не может пользоваться прежним методом, а новый еще врачом не был подобран, кто недавно родил и кормит ребенка грудью, для кого сексуальный контакт был связан с насилием – всем тем, кому нужен еще один шанс, чтобы избежать аборта.

Литература

1. Jackson RA, Schwarz EB, Freedman L et al. Advance supply of emergency contraception: effect on use and usual contraception: a randomized trial. Obstet Gynecol 2003; 102: 8–16.

2. Sanfilippo SJ. Emergency contraception, the bottom line. J Pediatr Adolesc Gynecol 2011; 24 (1): 1.

3. Dixon GW, Schlesselman JJ, Ory HW, Blye RP. Ethinyl estradiol and conjugated estrogens as postcoital contraceptives. J Am Med Assoc 1980; 244: 1336–9.

4. Wilcox AJ, Weinberg CR, Baird DD. Timing of sexual intercourse in relation to ovulation. Effects on the probability of conception, survival of the pregnancy, and sex of the baby. N Engl J Med 1995; 333: 1517–21.

5. Rodrigues I, Grou F, Joly J. Effectiveness of emergency contraception pills between 72 and 120 hours after unprotected sexual intercourse. Am J Obstet Gynecol 2001; 184: 531–7.

6. Raymond E, Taylor D, Trussell J, Steiner MJ. Minimum effectiveness of the levonorgestrel regimen of emergency contraception. Contraception 2004; 69: 79–81.

7. Croxatto et al. Mechanism of Action of Hormonal Preparations Used for Emergency Contraception: A Review of the Literature. Contraception 2001; 63: 111–2.

8. Прилепская В.Н., Бебнева Т.Н. Экстренная контрацепция с применением гестагенов. Гедеон Рихтер в СНГ. 2002; 3: 30–3.

9. Emergency contraception Fact sheet N244 July 2012 http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs244/ru/

10. Ерофеева Л.В. Профилактика незапланированной беременности у молодежи. Акуш. и гинекол. 2014; 5: 68–73.

11. Прилепская В.Н., Куземин А.А., Абакарова П.Р. Экстренная контрацепция. Гинекология. 2007; 3: 21–4.

12. Таенкова И.О., Таенкова А.А. Опыт использования срочной гормональной контрацепции в работе социального «кризисного» центра для молодежи. Дальневосточный мед. журн. 2000; 3: 78–9.

13. A national protocol for sexual assault medical forensic examinations, Second Edition. Washington DC: Department of Justice, 2013.

14. Goldenring JM, Allred G. Post-rape care in hospital emergency rooms. Am J Public Health 2001; 91: 1169–70.

15. Stewart FH, Trussell J. Prevention of pregnancy resulting from rape: A neglected preventive health measure. Am J Prev Med 2000; 19: 228–9.

16. International Federation of Gynecology & Obstetrics (FIGO), International Consortuim on Emergency Contraception (ICEC). Mechanism of Action: How do levonorgestrel-only emergency contraceptive pills (LNG ECPs) prevent pregnancy? www.cecinfo.org.

17. Meyer JL, Gold MA. Haggerty Advance provision of emergency contraception among adolescent and young adult women: a systematic review of literature. J Pediatr Adolesc Gynecol 2011; 24: 2–9.

18. Gold MA, Wolford JE, Smith KA et al. The effects of advance provision of emergency contraception on adolescent women's sexual and contraceptive behaviors. J Pediatr Adolesc Gynecol 2004; 17: 87–96.

19. Statement on Contraceptive Methods. Washington DC: American College of Obstetricians and Gynecologists, July 1998.

20. Díaz S, Cárdenas H, Brandeis A et al. Relative contributions of anovulation and luteal phase defect to the reduced pregnancy rate of breastfeeding women. Fertil Steril 1992; 58: 498–503.

21. Lewis PR, Brown JB, Renfree MB, Short RV. The resumption of ovulation and menstruation in a well-nourished population of women breastfeeding for an extended period of time. Fertil Steril 1991; 55: 529–36.

22. Brown JB, Harrisson P, Smith MA. A study of returning fertility after childbirth and during lactation by measurement of urinary oestrogen and pregnanediol excretion and cervical mucus production. J Biosoc Sci 1985; 9 (Suppl.): 5–23.

23. Gray RH, Campbell OM, Apelo R et al. Risk of ovulation during lactation. Lancet 1990; 335: 25–9.

24. Swahn ML, Westlund P, Johannisson E, Bygdeman M. Effect of post-coital contraceptive methods on the endometrium and the menstrual cycle. Acta Obstet Gynecol Scand 1996; 75: 738–44.

25. Ling WY, Robichaud A, Zayid I et al. Mode of action of dl-norgestrel and ethinylestradiol combination in postcoital contraception. Fertil Steril 1979; 32: 297–302.

26. Rowlands S, Kubba AA, Guillebaud J, Bounds W. A possible mechanism of action of danazol and an ethinylestradiol/norgestrel combination used as postcoital contraceptive agents. Contraception 1986; 33: 539–45.

27. Croxatto HB, Fuentalba B, Brache V et al. Effects of the Yuzpe regimen, given during the follicular phase, on ovarian function. Contraception 2002; 65: 121–8.

28. Kubba AA, White JO, Guillebaud J, Elder MG. The biochemistry of human endometrium after two regimens of postcoital contraception: a dl-norgestrel/ethinylestradiol combination or danazol. Fertil Steril 1986; 45: 512–6.

29. Ling WY, Wrixon W, Zayid I et al. Mode of action of dl-norgestrel and ethinylestradiol combination in postcoital contraception. II. Effect of postovulatory administration on ovarian function and endometrium. Fertil Steril 1983; 39: 292–7.

30. Yuzpe AA, Thurlow HJ, Ramzy I, Leyshon JI. Post coital contraception – a pilot study. J Reprod Med 1974; 13: 53–8.
31. Taskin O, Brown RW, Young DC et al. High doses of oral contraceptives do not alter endometrial α1 and αvβ3integrins in the late implantation window. Fertil Steril 1994; 61: 850–5.
32. Raymond EG, Lovely LP, Chen-Mok M et al. Effect of the Yuzpe regimen of emergency contraception on markers of endometrial receptivity. Hum Reprod 2000; 15: 2351–5.
33. Ling WY, Wrixon W, Acorn T et al. Mode of action of dl-norgestrel and ethinylestradiol combination in postcoital contraception. III. Effect of preovulatory administration following the luteinizing hormone surge on ovarian steroidogenesis. Fertil Steril 1983; 40: 631–6.
34. Croxatto HB, Devoto L, Durand M et al. Mechanism of action of hormonal preparations used for emergency contraception: a review of the literature. Contraception 2001; 63: 111–21.
35. Croxatto HB, Ortiz ME, Müller AL. Mechanisms of action of emergency contraception. Steroids 2003; 68: 1095–8.
36. Durand M, del Carmen Cravioto M, Raymond EG et al. On the mechanisms of action of short-term levonorgestrel administration in emergency contraception. Contraception 2001; 64: 227–34.
37. Marions L, Hultenby K, Lindell I et al. Emergency contraception with mifepristone and levonorgestrel: mechanism of action. Obstet Gynecol 2002; 100: 65–71.
38. Marions L, Cekan SZ, Bygdeman M, Gemzell-Danielsson K. Effect of emergency contraception with levonorgestrel or mifepristone on ovarian function. Contraception 2004; 69: 373–7.
39. Okewole IA, Arowojolu AO, Odusoga OL et al. Effect of single administration of levonorgestrel on the menstrual cycle. Contraception 2007; 75: 372–7.
40. Durand M, del Carmen Cravioto M, Raymond EG et al. On the mechanisms of action of short-term levonorgestrel administration in emergency contraception. Contraception 2001; 64: 227–34.
41. Palomino WA, Kohen P, Devoto L. A single midcycle dose of levonorgestrel similar to emergency contraceptive does not alter the expression of the L-selectin ligand or molecular markers of endometrial receptivity. Fertil Steril 2010; 94: 1589–94.
42. Lalitkumar PG, Lalitkumar S, Meng CX et al. Mifepristone, but not levonorgestrel, inhibits human blastocyst attachment to an in vitro endometrial three-dimensional cell culture model. Human Reprod 2007; 22: 3031–7.
43. Meng CX, Andersson KL, Bentin-Ley U et al. Effect of levonorgestrel and mifepristone on endometrial receptivity markers in a three-dimensional human endometrial cell culture model. Fertil Steril 2009; 91: 256–64.
44. Kesserü E, Garmendia F, Westphal N, Parada J. The hormonal and peripheral effects of d-norgestrel in postcoital contraception. Contraception 1974; 10: 411–24.
45. Do Nascimento JA, Seppala M, Perdigao A et al. In vivo assessment of the human sperm acrosome reaction and the expression of glycodelin-A in human endometrium after levonorgestrel-emergency contraceptive pill administration. Hum Reprod 2007; 22: 2190–5.
46. Yeung WS, Chiu PC, Wang CH et al. The effects of levonorgestrel on various sperm functions. Contraception 2002; 66: 453–7.
47. Медицинские критерии приемлемости контрацепции в РФ. М., 2012.
48. Task Force on Post-Ovulatory Methods of Fertility Regulation. Efficacy and side effects of immediate postcoital levonorgestrel used repeatedly for contraception. Contraception 2000; 61: 303–8.
49. Ho PC, Kwan MS. A prospective randomized comparison of levonorgestrel with the Yuzpe regimen in post-coital contraception. Hum Reprod 1993; 8: 389–92.
50. Task Force on Postovulatory Methods of Fertility Regulation. Randomised controlled trial of levonorgestrel versus the Yuzpe regimen of combined oral contraceptives for emergency contraception. Lancet 1998; 352: 428–33.
51. Dada OA, Godfrey EM, Gilda Piaggio G, von Hertzen H. A randomized, double-blind, noninferiority study to compare two regimens of levonorgestrel for emergency contraception in Nigeria. Contraception 2010; 82: 373–8.
52. Farajkhoda T, Khoshbin A, Enjezab B et al. Assessment of two emergency contraceptive regimens in Iran: levonorgestrel ver Raymond EG, Goldberg A, Trussell J, Hays M, Roach E, Taylor D. Bleeding patterns after use of levonorgestrel emergency contraceptive pills. Contraception 2006; 73: 376–81.
53. Erratum. Contraception 2006; 74: 349–50.
54. Gainer E, Kenfack B, Mboudou E et al. Menstrual bleeding patterns following levonorgestrel emergency contraception. Contraception 2006; 74: 118–24.
55. Tirelli A, Cagnacci A, Volpe A. Levonorgestrel administration in emergency contraception: bleeding pattern and pituitary-ovarian function. Contraception 2008; 77: 328–32.
56. Glasier A. Emergency postcoital contraception. N Engl J Med 1997; 337: 1058–64.
57. Zhang L, Chen J, Wang Y et al. Pregnancy outcome after levonorgestrel-only emergency contraception failure: a prospective cohort study. Hum Reprod 2009; 24: 1605–11.
58. Raman-Wilms L, Tseng AL, Wighardt S et al. Fetal genital effects of first-trimester sex hormone exposure: a meta-analysis. Obstet Gynecol 1995; 85: 141–9.
59. Bracken MB. Oral contraception and congenital malformations in offspring: a review and meta-analysis of the prospective studies. Obstet Gynecol 1990; 76: 552–7.
60. Simpson JL, Phillips OP. Spermicides, hormonal contraception and congenital malformations. Adv Contraception 1990; 6: 141–67.
61. Food and Drug Administration. Prescription drug products; certain combined oral contraceptives for use as postcoital emergency contraception. Federal Regist 1997; 62: 8610–2.
62. Trussell J, Hedley A, Raymond E. Ectopic pregnancy following use of progestin-only ECPs [letter]. J Fam Plann Reprod Health Care 2003; 29: 249.
63. Cleland K, Raymond E, Trussell J et al. Ectopic pregnancy and emergency contraception: a systematic review. Obstet Gynecol 2010; 115: 1263–6.
64. Brown JB, Harrisson P, Smith MA. A study of returning fertility after childbirth and during lactation by measurement of urinary oestrogen and pregnanediol excretion and cervical mucus production. J Biosoc Sci 1985; 9 (Suppl.): 5–23.
65. Gray RH, Campbell OM, Apelo R et al. Risk of ovulation during lactation. Lancet 1990; 335: 25–9.
66. Gainer E, Massai R, Lillo S et al. Levonorgestrel pharmacokinetics in plasma and milk of lactating women who take 1,5 mg for emergency contraception. Hum Reprod 2007; 22: 1578–84.
67. Polakow-Farkash S, Gilad O, Merlob P et al. Levonorgestrel used for emergency contraception during lactation-A prospective observational cohort study on maternal and infant safety. J Matern Fetal Neonatal Med 2013; 26: 219–21.
68. Ellertson C, Trussell J, Stewart F, Winikoff B. Should emergency contraceptive pills be available without prescription? J Am Med Wom Assoc 1998; 53 (Suppl. 2): 226–9, 232.
69. Grimes DA, Raymond EG, Scott Jones B. Emergency contraception over-the-counter: the medical and legal imperatives. Obstet Gynecol 2001; 98: 151–5.
70. Association of Reproductive Health Professionals. ARHP sign-on letter: Switch status of emergency contraceptive from Rx to OTC. Available at http://arhp.org/uploadDocs/ec_signon.pdf. Accessed 15 June 2010.
71. Glasier A, Cameron ST, Blithe D et al. Can we identify women at risk of pregnancy despite using emergency contraception? Data from randomized trials of ulipristal acetate and levonorgestrel. Contraception 2011; 84: 363–7.
72. Prabakar I, Webb A. Emergency Contraception. BMJ 2012; 344: e1492.
73. Statement from Clinical Effectiveness Unit on Labelling of Levonorgestrel emergency contraception in Europe: reports of new advice on body weight and efficacy. Faculty of Reproductive and Sexual Healthcare. November 2013 http://www.fsrh.org/pdfs/CEUstatementLabellingLevonorgestrelEmergencyContraceptionEurope.pdf
74. Statement from Clinical Effectiveness Unit on Labelling of Levonorgestrel emergency contraception in Europe: reports of new advice on body weight and efficacy. Faculty of Reproductive and Sexual Healthcare. November 2013. http://www.fsrh.org/pdfs/CEUstatementLabellingLevonorgestrelEmergencyContraceptionEurope.pdf
75. European Medicines Agency Statement «Levonorgestrel and ulipristal remain suitable emergency contraceptives for all women, regardless of bodyweight» from 24/07/2014 http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2014/07/news_detail_002145.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1

*