

# Переносимость и степень удовлетворенности пациенток при использовании различных внутриматочных контрацептивов: результаты наблюдательной программы МИРАБЕЛЬ

Е.Н.Андреева 

ФГБУ Эндокринологический научный центр Минздрава России. 117036, Россия, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11

Высокая частота незапланированной беременности остается значительной проблемой во многих странах мира, включая Россию. Этот показатель может быть существенно снижен при применении обратимых контрацептивных методов длительного действия, к которым относятся внутриматочные контрацептивы: выделяющая левоноргестрел внутриматочная терапевтическая гормональная система и медьсодержащие внутриматочные средства. Внутриматочные контрацептивные средства высокоэффективны, характеризуются малым числом противопоказаний и побочных эффектов, экономически рентабельны при длительном применении и могут быть хорошим выбором для большинства женщин. В статье представлены результаты проспективной многоцентровой неинтервенционной сравнительной наблюдательной программы, главной целью которой явилось изучение переносимости внутриматочных контрацептивов и степени удовлетворенности пациенток результатами их применения.

**Ключевые слова:** контрацепция, обратимые контрацептивные методы длительного действия, внутриматочная терапевтическая гормональная система Мирена, медьсодержащие внутриматочные средства.

 gynec@endocrincentr.ru

**Для цитирования:** Андреева Е.Н. Переносимость и степень удовлетворенности пациенток при использовании различных внутриматочных контрацептивов: результаты наблюдательной программы МИРАБЕЛЬ. Гинекология. 2015; 17 (5): 37–43.

## Tolerability and patient satisfaction using different intrauterine contraceptive: results of the observation program MIRABEL

E.N.Andreeva 

Endocrinology research center of the Ministry of Health of the Russian Federation. 117036, Russian Federation, Moscow, ul. Dmitria Ul'ianova, d. 11

The high incidence of unintended pregnancy remains a significant problem in many countries, including Russia. This figure can be significantly reduced when using reversible contraceptive methods for a long-acting, which include intrauterine levonorgestrel – therapeutic hormonal system and copper-containing intrauterine contraceptive means. Intrauterine remedies are highly assessed and effective, being characterized by a small number of contraindications and side effects with long-term economic viability application and can be a good choice for most women. The article presents the results of a multicenter non-interventional prospective comparative observational program, the main aim of which was to examine the tolerability of intrauterine and patient satisfaction results of their application.

**Key words:** contraception, reversible contraceptive methods for a long-acting, intrauterine therapeutic hormonal system Mirena, copper-bearing intrauterine devices.

 gynec@endocrincentr.ru

**For citation:** Andreeva E.N. Tolerability and patient satisfaction using different intrauterine contraceptive: results of the observation program MIRABEL. Gynecology. 2015; 17 (5): 37–43.

### Введение

Несмотря на множество доступных средств и методов контрацепции: комбинированные оральные контрацептивы (КОК), влагалищные кольца, пластыри, внутриматочные средства, подкожные имплантаты и барьерные методы, – частота наступления незапланированной беременности во многих странах мира, включая Россию, остается достаточно высокой. По данным Центра по контролю за заболеваниями (Centers for Disease Control – CDC), ежегодно в США беременность наступает у 10% женщин репродуктивного возраста и примерно в 50% случаев она является незапланированной, в целом неиспользование контрацепции ответственно примерно за 900 тыс. непредусмотренных рождений за этот период [1].

Во всем мире каждая 2-я незапланированная беременность заканчивается абортom, что крайне негативно сказывается на репродуктивном здоровье женщин [2]. В своем докладе на XXI Всероссийском конгрессе «Амбулаторно-клиническая помощь: от менархе до менопаузы» (3–6 марта 2015 г., Москва) президент Российского общества по контрацепции профессор В.Н.Прилепская отметила, что характерный для начала 1990-х годов экстремально высокий уровень абортов, державшийся на уровне 3 млн в год до 2000 г., затем

начал постепенно снижаться и по итогам 2013 г. составил менее 0,8 млн абортов в год. Важно отметить, что снижение числа абортов в основном касается женщин в возрасте старше 35 лет, в то время как эти показатели у женщин в возрасте 15–35 лет существенно не изменились. К сожалению, наша страна по-прежнему остается лидером среди других европейских стран по количеству абортов, и эта тенденция, по-видимому, сохранится в ближайшие годы (табл. 1).

В свете сказанного актуальность проблемы недостаточного использования обратимых контрацептивных методов длительного действия (Long-Acting Reversible Contraception – LARC) не вызывает сомнений, поскольку применение большинства других методов контрацепции (за исключением трубной стерилизации) не гарантирует отсутствия незапланированной беременности, так как контрацептивная надежность наиболее широко применяемых КОК во многом зависит от тщательного соблюдения режима приема [3, 4].

Подобные проблемы устраняются при применении LARC, к которым относятся внутриматочные системы (ВМС), инъекционные препараты и подкожные имплантаты с прогестагеном, так как их эффективность не зависит от пользователя. В выполненном в США крупном проспективном когортном исследовании Contraceptive CHOICE Project (n=9256, возраст

Таблица 1. Состояние здоровья беременных, рожениц и родильниц

Годы	2000	2005	2010	2011	2012
Женщины, закончившие беременность (всего), тыс. человек, в том числе:	1155,9	1335,7	1698,3	1711,6	1810,4
• родами в срок	1053,4	1238,3	1569,0	1577,6	1672,0
• преждевременными родами	46,9	44,2	62,4	63,5	67,8
• абортами	55,6	53,2	66,9	70,4	70,6

[http://www.gks.ru/free\\_doc/doc\\_2013/zdravo.rar](http://www.gks.ru/free_doc/doc_2013/zdravo.rar)

Таблица 2. Исходные характеристики пациенток

Параметр*	Мирена® (n=1565)	Медьсодержащие внутриматочные средства (n=778)	p
Возраст, лет	33,78±4,83	31,67±4,73	<0,001
Масса тела, кг	65,53±9,78	63,87±9,84	<0,001
Рост, см	166,05±5,41	165,5±5,6	0,0255
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	23,77±3,43	23,31±3,28	0,0014

\*Параметры представлены в виде средних арифметических ± стандартное отклонение.

Последние применявшиеся методы контрацепции до установки ВМС.

В группе ВМС Мирена® по сравнению с группой медьсодержащих внутриматочных средств в качестве последнего метода контрацепции до установки ВМС чаще применялась пероральная контрацепция (p<0,001).



14–45 лет) наступило 4,55 беременности на 100 пациенто-лет при применении методов, эффективность которых зависела от пользователя, и только 0,27 беременности на 100 пациенто-лет на фоне LARC [5]. Следует отметить, что среди женщин в возрасте моложе 21 года, использовавших обратимые контрацептивные методы короткого действия, риск незапланированных беременностей был почти в 2 раза выше по сравнению с участницами более старшего возраста. Авторы Contraceptive CHOICE Project пришли к заключению, что эффективность LARC превосходит эффективность КОК, пластырей и влагалищных колец вне зависимости от возраста женщин [5]. Результаты изучения репрезентативной базы данных во Франции (n=11 400) показали, что 61,5% аборт было произведено вследствие контрацептивных неудач, произошло при применении зависящих от пользователя методов и менее 2% – на фоне LARC [6]. Число противопоказаний для применения долгосрочных методов невелико, почти всем женщинам могут быть рекомендованы ВМС или имплантаты, а возможность их использования у женщин, имеющих противопоказания к приему эстрогенов, является важным дополнением к перечню многих преимуществ по сравнению с КОК [7–9].

Несмотря на высокую эффективность и удобство ВМС, частота их применения гораздо ниже по сравнению с КОК [7, 8]. В США ВМС используют только 5% женщин, в то время как в некоторых европейских странах эта цифра составляет 20–30% из числа женщин, использующих контрацепцию [10]. В США женщины в возрасте 35–39 лет и 40–44 лет, завершившие свои репродуктивные планы, чаще склоняются к использованию трубной стерилизации, чем LARC (отношение шансов – ОШ 3,0 и 10,7 по сравнению с женщинами 18–29 лет соответственно) [11]. Сходные тенденции отмечаются и в нашей стране. В России в последние годы отмечен рост использования гормональных методов контрацепции и параллельно наблюдается сокращение применения ВМС: с 2005 по 2011 г. – с 136,8 до 120,9 на 1 тыс. женщин фертильного возраста [12].

К важным причинам недостаточного использования внутриматочных контрацептивов, таких как внутриматочная гормональная система (ВМГС), выделяющая 20 мкг левоноргестрела в сутки (Мирена®), и медьсодержащие внутриматочные средства, следует отнести отсутствие необходимых навыков у врачей, неадекватное консультирование женщин, когда внимание женщины концентрируется на возможных нежелательных эффектах, а не на многочисленных преимуществах этих средств [13–15]. Многие молодые пациентки не обладают необходимой информацией о ВМС, и их интерес к этим методам значительно возрастает после получения адекватной консультации [16]. В многочисленных исследо-

ваниях доказаны высокая эффективность и безопасность применения для предупреждения беременности ВМГС Мирена®, которая подходит многим женщинам, планирующим длительную контрацепцию [12], тем не менее в России ее использование с контрацептивной целью пока еще недостаточно распространено и нередко приоритет отдается лечебному показанию у пациенток с кровотечениями.

Недостаточное использование обратимых контрацептивных средств длительного действия признано многими профессиональными сообществами [7, 8], в последнее время Институтом медицины США развернута активная кампания по расширению применения этих средств, которое относят к разряду национальных приоритетов [17]. В России все еще не хватает данных об использовании ВМГС Мирена® и медьсодержащих внутриматочных средств, что частично может определять недостаточно высокий интерес врачей и пациенток к этим средствам [12].

С целью изучения переносимости внутриматочных контрацептивов для длительного применения (ВМГС Мирена® и медьсодержащих внутриматочных средств) и степени удовлетворенности пациенток результатами их применения в рутинной клинической практике была проведена проспективная многоцентровая неинтервенционная сравнительная наблюдательная программа (НП) МИРАБЕЛЬ (МИРАБЕЛЬ – Проспективная многоцентровая неинтервенционная сравнительная наблюдательная программа переносимости внутриматочных контрацептивов для длительного применения и степени удовлетворенности пациенток результатами их применения, главный исследователь – профессор И.Б. Манухин). В выполнении этой программы (с 5 сентября 2011 г. по 31 марта 2014 г.) приняли участие врачи-гинекологи из 114 медицинских центров Российской Федерации. Проспективное наблюдение, в противоположность ретроспективному, позволило спланировать качественный дизайн исследования, порядок сбора и обработки данных, что дает возможность считать полученные результаты и сделанные выводы максимально достоверными.

Материалы и методы

Всего в исследовании приняли участие 2346 женщин в возрасте 20–40 лет и 2 женщины в возрасте 50 лет (отклонение от протокола), планирующие использовать внутриматочные контрацептивные средства длительного действия. Критерии включения: возраст 20–40 лет; наличие 1 ребенка и более; желание пациентки использовать контрацептивы длительного действия с целью предупреждения нежеланной беременности (табл. 2). Критерии исключения: противопоказания для использования ВМС в соответствии с действующими инструкциями.

После подробного консультирования по вопросам методики установки, длительности применения, специальных предупреждений/предосторожностей при использовании предложенных ВМС и подписания пациенткой формы информированного согласия пациентка принимала решение о типе контрацепции (ВМГС Мирена® или медьсодержащие внутриматочные средства) самостоятельно. Затем проводился сбор социодемографических данных, анамнеза, жалоб со стороны половой сферы, оценка параметров менструального кровотечения; гинекологический осмотр; при необходимости – тест на беременность; регистрация сопутствующих заболеваний и их терапии. При отсутствии противопоказаний врач устанавливал один из двух внутриматочных контрацептивов – ВМГС Мирена® (n=1565) или медьсодержащие внутриматочные средства разных моделей (n=778) согласно выбору пациентки. Таким образом, в соответствии с типом контрацептивного средства выборка участниц НП

состояла из 2 групп пациенток в зависимости от выбранного типа ВМС в примерном соотношении 2:1 (см. рисунок).

Первостепенная цель НП – оценить степень удовлетворенности пациенток результатами применения внутриматочных контрацептивов Мирена® и медьсодержащих внутриматочных средств в течение 1 года после их установки. Второстепенные цели включали оценку надежности контрацепции, безопасности и переносимости, частоты прекращения/продолжения применения Мирены и медьсодержащих внутриматочных средств в рутинной практике в течение 1 года после установки, а также изучение параметров, влияющих на результат выбора пациенткой одного из исследуемых внутриматочных контрацептивов.

В рамках НП было запланировано 3 визита: 1 визит включения и 2 визита наблюдения через 6 и 12 мес после установки ВМС для оценки удовлетворенности пациенток методом контрацепции, а также его безопасности, переносимости и эффективности. Визиты наблюдения включали в себя стандартное обследование, принятое в данном лечебном учреждении, а именно: проведение гинекологического осмотра и оценку жалоб со стороны половой сферы, характеристик менструального кровотечения, удовлетворенности пациенток выбранным методом контрацепции, безопасности и эффективности; проводилась также регистрация нежелательных явлений (НЯ). Пациентка завершала участие в НП после прохождения 2-го визита наблюдения. Степень удовлетворенности пациенток результатами применения Мирены или медьсодержащих внутриматочных средств оценивалась при помощи опросника, который в зависимости от визита состоял из 5 (в рамках визита включения) или 9 вопросов (в ходе 1 и 2-го визитов наблюдения) и включал вопросы, касающиеся характеристик менструального кровотечения и удовлетворенности пациентки выбранным методом контрацепции: «Вы удовлетворены характером своих менструальных кровотечений (или их отсутствием)?»; «Вы удовлетворены вашим методом контрацепции?»; «Планируете ли вы продолжать применение данного метода контрацепции?»; «Отмечаете ли вы улучшение общего самочувствия за последние 6 мес?»; «Будете ли вы рекомендовать данный метод контрацепции знакомым?». В дополнение к опроснику для оценки удовлетворенности пациентки результатами применения ВМС использовалась визуально-цифровая шкала (ВЦШ), где 0 баллов соответствует полной неудовлетворенности, а 10 – полной удовлетворенности пациентки выбранным методом контрацепции.

### Статистический анализ данных

При анализе опросников, которые заполняли пациентки, тестирование нулевой гипотезы об отсутствии различий между группами проводилось при помощи t-критерия Стьюдента или критерия Манна–Уитни. При анализе динамики результатов опросника, а также динамики результатов удовлетворенности пациентки по ВЦШ использовался дисперсионный анализ с повторными измерениями для двух независимых групп (mixed-model ANOVA). Для сравнения частоты возникновения НЯ в обеих группах женщин применялся критерий  $\chi^2$ , для сравнения степени выраженности (а также возможной причинно-следственной связи между ВМС и НЯ) применялся критерий Манна–Уитни. Число случаев беременности в группах сравнивалось при помощи критерия  $\chi^2$ . Кроме того, для каждой группы производились оценка параметров модели ускоренных отказов (accelerated failure-time model) и сравнение этих параметров между двумя группами. Количество случаев прекращения/продолжения использования ВМС сравнивалось при помощи критерия  $\chi^2$ . Для анализа объективных и субъективных факторов, влияющих на выбор пациенткой метода контрацепции, применялась логистическая регрессия (для бинарной зависимой переменной – выбор Мирены или медьсодержащих внутриматочных средств) с пошаговым включением факторов, влияние которых представляет интерес.

Статистический анализ проводился в популяции пациенток, завершивших НП согласно протоколу, а также по всем включенным пациенткам (intent-to-treat). Различия между двумя группами женщин оценивались с помощью 95% доверительных интервалов – ДИ.

### Результаты

Согласно демографическим данным, барьерные методы контрацепции периодически применяли 49,16 и 46,57% женщин, никогда не принимали КОК 40,28 и 29,52%, а периодически – 24,96 и 32,22% женщин, избравших в качестве метода контрацепции Мирену или медьсодержащие внутриматочные средства соответственно. Более 60% женщин в обеих группах никогда не применяли ВМС.

На момент включения в НП жалоб со стороны гинекологической сферы не имели 96,22 и 98,97% пациенток, планировавших установить Мирену или медьсодержащие внутриматочные средства соответственно. У большинства женщин перед началом исследования отсутствовали нарушения менструального цикла (84,62 и 94,19%), тем не менее исходно свои менструальные кровотечения как обильные оценили 26,76 и 5,44%, умеренную дисменорею отметили 35,99 и 26,55% пациенток, выбравших Мирену или медьсодержащие внутриматочные средства соответственно. Значимое негативное влияние связанных с менструацией симптомов на повседневную жизнь чаще отмечали женщины в группе Мирены (10,29%) по сравнению с теми, кто выбрал медьсодержащие внутриматочные средства (2,47%). Надо отметить, что на вопрос «Имеет ли для вас значение положительное влияние вашего метода контрацепции на самочувствие?» ответили «да» или «скорее да» 94,35% (72,86+21,49%) женщин, выбравших Мирену, и 86,51% (56,81+29,70%) женщин, остановивших свой выбор на медьсодержащих внутриматочных средствах, что говорит о значимости для большинства участниц правильного выбора метода контрацепции.

В ходе 1-го визита наблюдения повышение интенсивности кровотечений за последние 6 мес отметили 1,30 и 45,50%, наличие дисменореи средней выраженности – 4,11 и 26,07% (высокой – 0,41 и 2,21%), умеренное влияние менструальных симптомов на повседневную активность – 5,47 и 31,91% женщин на фоне Мирены и медьсодержащих внутриматочных средств соответственно. В целом удовлетворенность характером менструальных кровотечений выразили 58,58 и 14,94%, а избранным методом контрацепции – 71,32 и 29,28%, улучшение самочувствия за последние 6 мес отметили 46,91 и 9,12% женщин при использовании Мирены и медьсодержащих внутриматочных средств соответственно.

Таким образом, в ходе 1-го визита наблюдения по результатам ответов на поставленные вопросы, касающиеся удовлетворенности женщин при использовании обоих видов ВМС, во всех случаях получены статистически значимые данные в пользу Мирены по сравнению с группой женщин, использовавших медьсодержащие внутриматочные средства ( $p < 0,001$  для всех сравнений). Намерение продолжить применение данного метода контрацепции было достаточно высоким в обеих группах женщин, согласно ответам «да» и «скорее да», которые дали 97,89% (79,52+18,37%) и 87,01% (45,99+41,02%) женщин на фоне Мирены и медьсодержащих внутриматочных средств соответственно.

Данные, полученные в ходе 2-го визита наблюдения, также продемонстрировали статистически значимое увеличение показателей удовлетворенности в группе пациенток, которым была введена Мирена® ( $p < 0,001$ ). С момента 1-го визита наблюдения число пациенток с аменореей на фоне Мирены возросло с 8,28 до 17,26%, а в группе медьсодержащих внутриматочных средств этот показатель составил 0,56 и 0,88% соответственно. Менструации как обильные оценили 1,00 и 24,19% (в ходе 1-го визита наблюдения этот показатель составлял 1,02 и 28%) на фоне Мирены и медьсодержащих внутриматочных средств соответственно. Повышение интенсивности кровотечений за последние 6 мес отметили 1,14 и 30,15%, дисменорею средней выраженности – 2,00 и 24,19% (сильную дисменорею – 0,07 и 3,37%), умеренное влияние менструальных симптомов на ежедневную активность – 2,79 и 33,14%, удовлетворенность характером менструальных кровотечений выразили 77,15 и 16,81%, методом контрацепции – 83,04 и 28,84%, а улучшение самочувствия за последние 6 мес отметили 60,73 и 10,13% женщин на фоне Мирены и медьсодержащих внутриматочных средств соответственно. На вопрос «Плани-

руете ли вы продолжать применение данного метода контрацепции?» твердый положительный ответ в 2 раза чаще давали женщины, применявшие Мирену, чем медьсодержащие внутриматочные средства (87,67 и 41,09% соответственно).

К концу 12-го месяца использования Мирены и медьсодержащих внутриматочных средств на вопрос «Будете ли вы рекомендовать данный метод контрацепции своим знакомым?» ответ «да» или «скорее да» дали 77,59+18,49% и 25,15+33,82% женщин, что составило в общей сложности 96,08 и 58,97% соответственно. Таким образом, этот показатель также оказался в пользу Мирены, и отмечена тенденция к его росту (с 83,72 до 96,98%), в то время как у пациенток, применявших медьсодержащие внутриматочные средства, отмечено некоторое его снижение (с 62,49 до 56,97%) от 6-го к 12-му месяцу использования.

Что касается показателя ВЦШ, в группе Мирены он был статистически значимо выше уже во время 1-го визита наблюдения – средняя величина (стандартное отклонение) составила 9 (1,31) и 7 (1,86);  $p < 0,001$ ; согласно ранговому критерию Уилкоксона–Манна–Уитни,  $W = 271\ 947$ ; и эта тенденция сохранялась ко 2-му визиту наблюдения: средняя величина (стандартное отклонение) составила 9,23 (1,14) и 7,01 (2,8);  $p < 0,001$ ; согласно ранговому критерию Уилкоксона–Манна–Уитни,  $W = 153\ 687$ .

Помимо оценки удовлетворенности пациенток избранным методом контрацепции изучалась эффективность (надежность) применения ВМС на основании среднегодового количества зарегистрированных случаев беременности на фоне применения каждого из них. Эффективность применения Мирены составила 100%, так как за время исследования не было зафиксировано ни одного случая беременности. В группе медьсодержащих внутриматочных средств была зарегистрирована 1 беременность (эффективность 99,87%).

Безопасность и прекращение/продолжение применения Мирены и медьсодержащих внутриматочных средств оценивались на основании следующих критериев: количество, выраженность и длительность НЯ, в том числе серьезных, а также случаев экспульсии и досрочного прекращения использования с регистрацией причин. Всего в ходе НП было зарегистрировано 37 НЯ в группе пациенток, использующих Мирену, и 31 НЯ в группе женщин на фоне медьсодержащих внутриматочных средств. Число пациенток, у которых были отмечены эти явления, составило 31 и 28 соответственно, при этом следует принять во внимание, что соотношение пациенток в обеих группах приближалось к 2:1. В 6 случаях у 5 пациенток исследователи квалифицировали НЯ как серьезные, но только в 2 случаях подтверждена их взаимосвязь с использованием ВМС (двусторонний сальпингоофорит на фоне Мирены и эндометрит при применении медьсодержащего внутриматочного средства). В обоих случаях ВМС была удалена.

Профиль безопасности в обеих группах был сходным за исключением значимо большей (14/778, 1,79%, по сравнению с 9/1565, 0,57%,  $p < 0,005$ , критерий  $\chi^2$ ) частоты нарушений со стороны гинекологической сферы (болезненные обильные менструации или нерегулярные кровотечения), что привело к необходимости удаления ВМС. При оценке частоты удалений ВМС в ходе 1-го визита наблюдения в группе женщин на фоне медьсодержащих внутриматочных средств частота статистически значимо не отличалась от таковой в группе женщин на фоне Мирены (1,79% против 0,95%;  $p > 0,05$ , как для критерия  $\chi^2$ ). Ко 2-му визиту наблюдения это различие увеличилось до статистически значимого: 4,84% в группе медьсодержащих внутриматочных средств против 1,21% в группе женщин, применявших Мирену (критерий  $\chi^2 = 24,2381$ ,  $p < 0,001$ ). Количество экспульсий (полных или частичных) не различалось в обеих группах женщин и составило по 2 случая к 1 и 2-му визиту наблюдения.

Важной частью исследования было определение параметров, влияющих на выбор пациенткой одного из рассматриваемых ВМС. Международным опытом оценки удовлетворенности при применении LARC предусматривается изучение/определение социодемографического портрета женщин, склоняющихся к выбору того или иного средства

[18]. В ходе НП проводился анализ влияния разных параметров (возраст, индекс массы тела, образование, род деятельности, регион проживания, семейное положение, число детей и возраст последнего ребенка, планирование беременности на будущее, состояние репродуктивной функции и др.) на результат выбора пациенткой и назначения врачом одной из исследуемых ВМС. Выбор в пользу Мирены по сравнению с медьсодержащими внутриматочными средствами коррелировал со следующими характеристиками: более старший возраст (ОШ 1,080; 95% ДИ 1,045–1,117); большая величина индекса массы тела (ОШ 1,047, 95% ДИ 1,002–1,09); отсутствие репродуктивных планов на будущее (наличие таковых снижало вероятность выбора Мирены; ОШ 0,667; 95% ДИ 0,487–0,915) и сфера занятости, не связанная с сельским хозяйством, которая, наоборот, снижала вероятность выбора в пользу Мирены (ОШ 0,136; 95% ДИ 0,026–0,702).

## Обсуждение

Результаты, полученные в ходе проспективной многоцентровой неинтервенционной сравнительной НП МИРАБЕЛЬ, главной целью которой явилось изучение переносимости ВМС Мирена® (n=1565) и медьсодержащих внутриматочных средств (n=778) и удовлетворенности женщин в возрасте 20–40 лет избранным методом контрацепции в течение 1 года наблюдения, отражают характеристики рутинной клинической практики в нашей стране и имеют огромное значение для расширения применения этих средств. Важным представляется тот факт, что пациентки, наметившие для себя использование контрацептивного метода длительного действия, делали выбор в пользу Мирены или медьсодержащих внутриматочных средств после консультирования со своим лечащим врачом самостоятельно, что полностью согласуется с международной практикой. В ходе упомянутого исследования Contraceptive CHOICE Project, целью которого явилось повышение приемлемости и частоты применения LARC у женщин репродуктивного возраста (n=9256, возраст 14–45 лет) после рассмотрения всех преимуществ этих средств и снятия финансового барьера (пациентки получали контрацептивы бесплатно), 69,8% женщин выбрали именно их: 46,9% – Мирену, 12,4% – подкожный имплантат с этоногестрелом и 10,5% – медьсодержащие внутриматочные средства, а не КОК, пластири, влагалищные кольца или инъекции депо-медросипрогестерона ацетата [5, 19].

К вопросу об экономической рентабельности отдельных методов контрацепции стоит добавить, что эксперты Американской коллегии акушеров-гинекологов (American Congress of Obstetricians and Gynecologists – ACOG) относят Мирену и медьсодержащие внутриматочные средства к наименее дорогостоящим контрацептивным методам при расчете на 5-летний период использования [20]. J.Trussell и соавт., изучавшие рентабельность различных контрацептивных методов, убедительно показали, что Мирена®, медьсодержащие внутриматочные средства и вазэктомия являются на сегодняшний день наиболее выгодными с экономической точки зрения контрацептивными методами [21].

Во многом удовлетворенность выбранным методом контрацепции зависит от изменения характеристик менструального кровотечения, поэтому в первую очередь стоит отметить, что повышенная интенсивность кровотечений (снижение с 45,5 до 30% от 1-го ко 2-му визиту наблюдения), как и умеренная дисменорея, примерно у 1/4 женщин сохранялись при использовании медьсодержащих внутриматочных средств, в то время как у женщин на фоне Мирены в ходе обоих визитов эти показатели были отмечены только у 2–4% женщин. Известно, что именно усиление менструальных кровотечений, дисменореи и появление нерегулярных кровотечений в большинстве случаев служат причиной отказа от дальнейшего использования обратимых методов длительного действия в течение первых 2 лет применения [22–24]. Полученные данные согласуются с результатами вторичного анализа данных Contraceptive CHOICE Project, в ходе которого изучалось краткосрочное влияние выбранных ВМС (к 3 и 6-му месяцу использования) [25]. Было показано, что на фоне медьсодер-



жащих внутриматочных средств большинство женщин отметили повышение интенсивности кровотечений и проявлений дисменореи к 3-му месяцу, хотя к 6-му месяцу эти симптомы сохранялись менее чем у 50% этих женщин. При этом 2/3 пациенток, которым была введена Мирена®, уже к 3-му месяцу отметили снижение интенсивности кровотечений, 68% участниц сообщили, что частота кровотечений не изменилась или снизилась, а 25% – что снизились симптомы дисменореи [25].

Умеренное влияние менструальных симптомов на повседневную активность сохранялось примерно у 30% женщин, применявших медьсодержащие внутриматочные средства, в то время как на фоне Мирены его отмечали только 5,5 и 3% пациенток в ходе 1 и 2-го визитов наблюдения соответственно. В целом удовлетворенность характером менструальных кровотечений на фоне Мирены отметили 60 и 77% пациенток во время 1 и 2-го визитов наблюдения, а на фоне медьсодержащих внутриматочных средств ее высказали только 14–16% женщин, что нашло отражение в показателях удовлетворенности избранным методом контрацепции: на фоне Мирены этот показатель возрос в ходе 1 и 2-го визитов наблюдения (70 и 80% пациенток), а на фоне медьсодержащих внутриматочных средств он оставался на том же уровне (29 и 28% пациенток).

Улучшение самочувствия за последние 6 мес отметили 47–61% женщин при использовании Мирены и 9–10% – на фоне медьсодержащих внутриматочных средств в ходе 1 и 2-го визитов наблюдения соответственно. Следует напомнить, что на вопрос «Имеет ли для вас значение положительное влияние вашего метода контрацепции на самочувствие?» ответили «да» или «скорее да» примерно 94% выбравших Мирену и 86,5% женщин, остановивших свой выбор на медьсодержащих внутриматочных средствах, что говорит о важности этого показателя для общего благополучия женщин.

Еще раз следует подчеркнуть важное преимущество рассматриваемого исследования (как и Contraceptive CHOICE Project), включавшего достаточно большую когорту женщин, которые сами выбрали наиболее подходящий для них метод контрацепции, а не получили его в ходе рандомизации. Предоставленная женщинам возможность самостоятельного выбора метода контрацепции позволяет получить более реалистическую оценку степени удовлетворенности каждым из этих методов в рутинной и клинической практике. Когда женщина выбирает длительную контрацепцию, она чаще бывает довольна своим выбором, результаты исследования убедительно показали высокую частоту продолжения и удовлетворенности использованием ВМС. Число женщин, продолжающих использование избранного метода к 12-му месяцу наблюдения, было высоким: 87,5% случаев на фоне Мирены и 84,1% случаев на фоне медьсодержащих внутриматочных средств, что согласуется с данными Contraceptive CHOICE Project, в ходе которого была отмечена более высокая продолжительность использования LARC (более 80%) по сравнению с обратимыми средствами короткого действия (диапазон от 49 до 57%) [5, 19].

Число экспульсий при применении обеих ВМС было невелико (по 4 случая в обеих группах женщин). В нескольких исследованиях отмечался более высокий уровень экспульсии медьсодержащих внутриматочных средств, чем Мирены, например, в исследовании M.Bahamondes и соавт. этот показатель составил 5,5 и 2,2% в среднем вне зависимости от длины полости матки, однако статистическая мощность этой работы была недостаточной, чтобы расценить эти незначительные отличия как значимые [26]. Особый интерес в этом плане представляют результаты Contraceptive CHOICE Project, так как в отличие от рассматриваемой НП в нем участвовали также нерожавшие пациентки. Экспульсии чаще наблюдались у женщин в возрасте 14–19 лет: скорректированный относительный риск 2,26 (95% ДИ 1,68–3,06) для Мирены и 3,06 (95% ДИ 1,75–5,33) для медьсодержащих внутриматочных средств по сравнению с женщинами более старшего возраста вне зависимости от наличия родов в анамнезе [27]. Наоборот, по сравнению с применявшими Мирену рожавшими женщинами уровень экспульсии был ниже у нерожавших пользователей (скор-

## Поставь и забудь!

Выгодно\*.

Надежно\*\*.

Удобно\*\*\*.



**Мирена®**  
Уверенность надолго

**МИРЕНА® (MIRENA®). Лекарственная форма:** Внутриматочная терапевтическая система (ВМС) 20 мг / 24 часа. Одна внутриматочная терапевтическая система содержит 52 мг левоноргестрела, скорость высвобождения гиперплазии эндометрия при проведении заместительной терапии эстрогенами. Противопоказания: Беременность или подозрение на нее, имеющиеся или рецидивирующие воспалительные заболевания органов малого таза, инфекции нижних отделов мочевыводящих и половых путей, послеродовой эндометрит, септический аборт в течение трех последних месяцев, цервицит, заболевания, сопровождающиеся повышенной восприимчивостью к инфекциям, дисплазия шейки матки, злокачественные новообразования матки или шейки матки, протестант зависимые опухоли, в том числе рак молочной железы, патологическое маточное кровотечение неясной этиологии, врожденные или приобретенные аномалии матки, в том числе фибриомы, ведущие к деформации полости матки, острые заболевания или опухоли печени, повышенная чувствительность к компонентам препарата. Препарат Мирена® изучался у женщин старше 65 лет, поэтому применение препарата Мирена® не рекомендуется для данной категории пациенток. **Побочное действие:** к наиболее часто встречающимся нежелательным эффектам относятся изменение объема кровотока (включая увеличение и уменьшение интенсивности кровотечений), мажущие кровянистые выделения, олигоменорея и аменорея, авульвагинит, выделения из половых путей, головная боль, боли в животе/боли в области малого таза, подавленное настроение, депрессия, мигрень, тошнота, акне, гирсутизм, боль в спине, инфекции органов малого таза, кисты яичников, дисменорея, боль в молочных железах, нагрубание молочных желез, экспульсия ВМС (полная или частичная). **С осторожностью:** При перечисленных ниже состояниях препарат Мирена® следует применять с осторожностью, после консультации со специалистом. Следует убедиться целесообразность удаления системы при наличии или первом возникновении любого из перечисленных ниже состояний: мигрень, очаговая мигрень с асимметричной потерей зрения или другими симптомами, указывающими на преходящую ишемическую головную боль, необычно сильная головная боль, желтуха, выраженная артериальная гипертензия; тяжелые нарушения кровообращения, в том числе инсульт и инфаркт миокарда; врожденные пороки сердца или заболевания клапанов сердца в виду риска развития септического эндокардита; сахарный диабет. **Способ применения и дозы:** Препарат Мирена® вводится в полость матки и сохраняет эффективность в течение пяти лет. Препарат Мирена® можно применять у женщин, получающих заместительную гормональную терапию, в сочетании с пероральными или трансдермальными препаратами эстрогена, не содержащими гестагенов. **Установка, удаление и замена внутриматочной системы:** Рекомендуется, чтобы препарат Мирена® устанавливал только врач, имеющий опыт работы с данной ВМС или хорошо обученный выполнению этой процедуры. Перед установкой препарата Мирена® женщину следует проинформировать об эффективности, рисках и побочных эффектах этой ВМС. Необходимо провести общее и гинекологическое обследование, включающее обследование органов малого таза и молочных желез, а также исследование мазка из шейки матки. Следует тщательно выполнять требования инструкции по установке препарата Мирена®. Женщину нужно повторно обследовать через 4–12 недель после установки, а затем 1 раз в год или чаще при наличии клинических показаний. **Регистрационный номер:** П N01/014834. Актуальная версия инструкции от 29.08.2014 **Производитель:** Байер Ой, Финляндия. Отпускается по рецепту врача. Подробная информация содержится в инструкции по применению препарата.

**АО «БАЙЕР»** 107113, Россия, Москва, 3-я Рыбинская ул, д. 18, стр. 2  
Москва (495) 231 1200 Санкт-Петербург (812) 331 3600 Казань (843) 267 6127 Новосибирск (383) 222 1827  
Ростов-на-Дону (863) 206 2047 Екатеринбург (343) 355 3176 Хабаровск (4212) 41 4229  
**Отдел оптовых продаж:** (495) 231 1210 **Горячая линия:** 8 (800) 200 4848

\* Баева Н.Г., Филева Ю.А. Фармакоэкономическая оценка использования внутриматочной левоноргестрелсодержащей системы Мирена с контрацептивной и лечебной целью. Проблемы репродукции, 4, 2013 с. 39–43.  
\*\* при правильной установке индекс Перля около 0,2% в течение 1 года  
\*\*\*сохранение эффективности в течение 5 лет

ректированный относительный риск 0,59; 95% ДИ 0,44–0,78). В последние годы представлено множество убедительных данных в пользу применения ВМС у нерожавших женщин [28], что требует изменения привычной клинической практики российских гинекологов, однако изучение этого вопроса не входило в задачи данной НП.

Женщины с избыточной массой тела/ожирением не являются хорошими кандидатами для использования эстрогенсодержащих контрацептивов, а эффективность контрацептивного воздействия системных прогестагенов у них может быть снижена. Нередко ожирение коррелирует с повышением частоты аномальных маточных кровотечений, которые могут усилиться при использовании медьсодержащих внутриматочных средств. Имеющиеся к настоящему времени данные свидетельствуют о том, что профиль эффективности и безопасности Мирены у женщин с избыточной массой тела/ожирением сходен с таковым у женщин с нормальной массой тела, при этом помимо свойств высокоэффективного и безопасного контрацептива она может служить для профилактики гиперпластических процессов и рака эндометрия у таких женщин, хотя использование ее с этой целью не входит в число показаний [31, 32].

Бытующее мнение о технических трудностях при использовании ВМС и повышении частоты экспульсии у женщин с избыточной массой тела не находит объективного подтверждения. Принимая во внимание высокую контрацептивную эффективность, ВМС – отличный выбор для женщин с повышенной массой тела для предупреждения нежеланной беременности [33].

Анализ результатов НП показал также, что женщины, остановившие свой выбор на Мирене, были несколько старше по возрасту, хотя представленные данные показывают, что ВМС на основе левоноргестрела хорошо подходит для предупреждения беременности женщинам любого возраста. Результаты исследований с высоким уровнем доказательности свидетельствуют о многих преимуществах Мирены у женщин в переходном периоде за счет сочетания высокой контрацептивной надежности с лечебным эффектом при обильных менструальных кровотечениях и дисменорее, а также ввиду наличия у препарата зарегистрированного показания к применению в качестве гестагенного компонента менопаузальной гормональной терапии [34, 35]. Верхний предел возраста участниц НП составил 40 лет (2 пациентки в возрасте 50 лет явились отклонением от протокола), а это означает, что эти женщины через 5 лет, на которые рассчитана Мирена®, достигнут срока наступления естественной менопаузы. Возможность назначения эстрогенов, в том числе трансдермальных, на любом этапе использования ВМС при появлении первых вазомоторных симптомов (контрацепция, встроенная в режим парентеральной менопаузальной гормональной терапии) является огромным преимуществом для женщин старшей возрастной группы, о чем следует обязательно сообщить женщине во время консультирования перед выбором ВМС.

## Заключение

Полученные в ходе НП данные свидетельствуют о хорошей переносимости ВМС с левоноргестрелом и высокой степени удовлетворенности пациенток, что можно отнести к ее преимуществам перед другими ВМС, обладающими сходной эффективностью.

Многие эксперты полагают, что по мере расширения использования LARC можно наконец-то ожидать снижения частоты наступления незапланированной беременности, потому что они более надежны и, как правило, дольше используются [36]. Женщины, сделавшие свой выбор в пользу ВМС после родов или искусственного прерывания беременности, могут быть уверены в том, что нежеланная беременность не наступит в течение всего периода их использования. Кроме того, появляется мотивация применять надежную контрацепцию и далее до того момента, когда встанет вопрос о следующей беременности, что позволит им сохранить репродуктивное здоровье. Женщины, которые завершили свои репродуктивные планы, тем более могут рассчитывать на эти высоконадежные контрацептивные методы, сопоставимые по своей эффективности с трубной

стерилизацией и при этом высокорентабельные при долговременном применении [37, 38].

В заключении практических рекомендаций АСОГ по контрацепции указывается: «Более широкое использование LARC-методов может способствовать снижению частоты незапланированных беременностей в США, потому что интервалы в использовании средств более короткого действия или прекращение их приема связаны с повышенным риском наступления беременности» [20]. В последние годы во многих европейских странах наметилась четкая тенденция к росту числа женщин, сделавших свой выбор в пользу LARC, подсчитано, что к 2020 г. их будут применять около 57 млн женщин во всем мире [39], что, к сожалению, расходится с показателями в нашей стране. Врачи нуждаются в достоверных сведениях о преимуществах отдельных методов контрацепции, в том числе внутриматочных, чтобы в ходе консультирования своих пациенток помочь им сделать правильный выбор. Безусловно, результаты, полученные в ходе проспективной многоцентровой неинтервенционной сравнительной НП МИРАБЕЛЬ, должны помочь им в клинической практике при решении проблемы надежной контрацепции.

## Литература/References

1. Mosher W, Jones J, Abma J. Nonuse of contraception among women at risk of unintended pregnancy in the United States. *Contraception* 2015; 92 (2): 170–6.
2. United Nations, Department of Economic and Social Affairs, Population Division. *World Contraceptive Use 2009*. <http://www.un.org/esa/population/publications/WCU2009/Main.html> Accessed July 20, 2010
3. Smith JD, Oakley D. Why do women miss oral contraceptive pills? An analysis of women's self-described reasons for missed pills. *J Midwifery Womens Health* 2005; 50: 380–5.
4. Grimes DA. Forgettable contraception. *Contraception* 2009; 80: 497–9.
5. Peipert JF, Zhao Q, Allsworth JE et al. Continuation and satisfaction of reversible contraception. *Obstet Gynecol* 2011; 117: 1105–13.
6. Moreau C, Trussell J, Desfreres J, Bajos N. Patterns of contraceptive use before and after an abortion: results from a nationally representative survey of women undergoing an abortion in France. *Contraception* 2010; 82: 337–44.
7. ACOG Committee on Gynecologic Practice; Long-Acting Reversible Contraception Working Group. ACOG Committee Opinion no. 450: Increasing use of contraceptive implants and intrauterine devices to reduce unintended pregnancy. *Obstet Gynecol* 2009; 114 (6): 1434–8.
8. Blumenthal PD, Voedisch A, Gemzell-Danielsson K. Strategies to prevent unintended pregnancy: increasing use of long-acting reversible contraception. *Hum Reprod Update* 2010; 17 (1): 121–37.
9. Berenson AB, Tan A, Jacqueline M et al. Complications and continuation rates associated with 2 types of long-acting contraception. *Am J Obstet Gynecol* 2015; 212 (6): 761–9.
10. Mosher WD, Jones J. Use of contraception in the United States: 1982–2008. *National Center for Health Statistics. Vital Health Stat* 2010; 23 (29): 1–44.
11. Eeckbaut MCW, Sweeney MM, Gipson JD. Who Is Using Long-Acting Reversible Contraceptive Methods? Findings from Nine Low-Fertility Countries. *Perspect Sex Reprod Health* 2014; 46 (3): 149–15.
12. Прилепская ВН, Тагиева АВ, Межевитинова ЕА. Внутриматочная контрацепция. Под ред. В.Н.Прилепской. М., 2014; с. 40. / Prilepskaia V.N., Tagieva AV, Mezhevitiнова EA. Vnutrimatocchnaja kontratseptsija. Pod red. V.N.Prilepskoj. M., 2014; s. 40. [in Russian]
13. Allen RH, Goldberg AB, Grimes DA. Expanding access to intrauterine contraception. *Am J Obstet Gynecol* 2009; 201 (5): 456–61.
14. Leeman L. Medical barriers to effective contraception. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2007; 34 (1): 19–29.
15. Deblendorf C, Tharayil M, Anderson N et al. Counseling About IUDs: A Mixed-Methods Analysis. *Perspect Sex Reprod Health* 2014; 46 (3): 133–40.
16. Fleming K, Sokoloff A, Raine TR. Attitudes and beliefs about the IUD among teenagers and young women. *Contraception* 2010; 82: 178–82.
17. Institute of Medicine. Report Brief. Institute of Medicine of the National Academies; Jun. 2009 Initial national priorities for comparative effectiveness research. [www.iom.edu/cer/priorities](http://www.iom.edu/cer/priorities)
18. Steinauer JE, Upadhyay UD, Sokoloff A et al. Choice of the levonorgestrel intrauterine device, etonogestrel implant or depot medroxyprogesterone acetate for contraception after aspiration abortion. *Contraception* 2015. pii: S0010-7824(15)00251-6
19. Wimmer B, Peipert JF, Zhao Q et al. Effectiveness of Long-Acting Reversible Contraception. *N Engl J Med* 2012; 366: 1998–2007.

20. ACOG Practice Bulletin No. 121: Long-Acting Reversible Contraception: Implants and Intrauterine Devices. *Obstet Gynecol* 2011; 118: 184–96.
21. Trussell J, Lalla AM, Doan QV et al. Cost effectiveness of contraceptives in the United States. *Contraception* 2009; 79: 5–14.
22. Kaneshiro B, Aeby T. Long-term safety, efficacy, and patient accept ability of the intrauterine copper T-380A contraceptive device. *Int J Womens Health* 2010; 2: 211–20.
23. O'Neil-Callaban M, Peipert JF, Zhao Q et al. Twenty-four-month contin uation of reversible contraception. *Obstet Gynecol* 2013; 122: 1083–91.
24. Grunlob DS, Casner T, Secura GM et al. Characteristics associated with discontinuation of long-acting reversible contraception within the first 6 months of use. *Obstet Gynecol* 2013; 122: 1214–21.
25. Diedrich JT, Desai S, Zhao Q et al. Association of short-term bleeding and cramping patterns with long-acting reversible contraceptive method satisfaction. *Am J Obstet Gynecol* 2015; 212: 50.e1–8.
26. Babamondes MV, Monteiro I, Canteiro R et al. Length of the endome trial cavity and intrauterine contraceptive device expulsion. *Int J Gy naecol Obstet* 2011; 113 (1): 50–3.
27. Madden T, McNicholas C, Zhao Q et al. Association of age and parity with intrauterine device expulsion. *Obstet Gynecol* 2014; 124 (4): 718–26.
28. Secura GM, Allsworth JE, Madden T et al. The Contraceptive CHOICE Project: reducing barriers to long-acting reversible contraception. *Am J Obstet Gynecol* 2010; 203 (2): 11522–115.
29. Xu H, Wade JA, Peipert JF et al. Contraceptive failure rates of etonog estrel subdermal implants in overweight and obese women. *Obstet Gynecol* 2012; 120: 21–6.
30. Макаров И.О., Боровкова Е.И. Контрацепция у пациенток с ожирением. *Акушерство и гинекология*. 2013; 7 (1): 36. / Makarov I.O., Borovkova E.I. Kontratsseptiia u patsientok s ozbireniem. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2013; 7 (1): 36. [in Russian]
31. Gemzell-Danielsson K, Pirjo I, Heikinbeimo O. Safety and efficacy of the levonorgestrel-releasing intrauterine system: recent in sights. *Exp Rev Obstet Gynecol* 2013; 8 (3): 235–47.
32. Vilos GA, Marks J, Tureanu V et al. The levonorgestrel intrauterine sys tem is an effective treatment in selected obese women with abnormal uterine bleeding. *J Minim Invasive Gynecol* 2011; 18 (1): 75–80.
33. Robinson JA, Burke AE. Obesity and hormonal contraceptive efficacy. *Womens Health (Lond Engl)* 2013; 9 (5): 453–66.
34. Wildemeersch D. Potential health benefits of continuous LNG-IUS com bined with parenteral ERT for seamless menopausal transition and beyond – a commentary based on clinical experience. *Gynecol Endocrinol* 2013; 29 (6): 569–73.
35. Шестакова И.Г., Хамошина М.Б., Лебедева М.Г., Осьмакова А.А. Те рапевтические возможности левоноргестрел-выделяющей внутриматочной системы у женщины в перименопаузе. *Фарма текка*. 2015; 3: 66–70. / Shestakova IG, Khamoshina MB, Lebe deva M.G., Os'makova AA. Terapevticheskie vozmozhnosti lev onorgestrel-tydeliaiusbchei vnutrimatocnoi sistemy u zbenshchin v perimenopauze. *Farmateka*. 2015; 3: 66–70. [in Russian]
36. Cleland K, Peipert JF, Westhoff C et al. Family planning as a cost-saving preventive health service. *N Engl J Med* 2011; 364 (18): e37.
37. Mavranezouli I. The cost-effectiveness of long-acting reversible contra ceptive methods in the UK: analysis based on a decision-analytic model developed for a National Institute for Health and Clinical Excel lence (NICE) clinical practice guideline. *Hum Reprod* 2008; 23: 1338–45.
38. Trussell J, Wynn LL. Reducing unintended pregnancy in the United States. *Contraception* 2008; 77: 1–5.
39. Cleland J. Contraception in historical and global perspective. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2009; 23 (2): 165–76.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Андреева Елена Николаевна – д-р мед. наук, проф., зав. отд-нием ФГБУ ЭНЦ, E-mail: gynec@endocrincentr.ru

Статья подготовлена при поддержке компании «Байер».

19–22 января, 2016



## X Юбилейный Международный конгресс ПО РЕПРОДУКТИВНОЙ МЕДИЦИНЕ

### ОРГАНИЗАТОРЫ КОНГРЕССА:

- Министерство здравоохранения РФ
- Российское общество акушеров-гинекологов
- ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова»
- Кафедра репродуктивной медицины и хирургии Московского Государственного медико-стоматологического университета
- Общество по репродуктивной медицине и хирургии
- Российская ассоциация эндометриоза
- Конгресс-оператор «МЕДИ Экспо»

### МЕСТО ПРОВЕДЕНИЯ:

Москва, Площадь Европы, 2, Рэдиссон Славянская Гостиница и Деловой Центр

[www.reproductive-congress.ru](http://www.reproductive-congress.ru), [www.ncagip.ru](http://www.ncagip.ru), [www.mediexpo.ru](http://www.mediexpo.ru)

Конгресс включен  
в Приказ Министерства  
здравоохранения РФ  
на 2016 год.