

# Эффективность и приемлемость влагалищной комбинированной гормональной системы, содержащей этинилэстрадиол и этоногестрел. Обзор литературы

Е.А. Межевитинова, В.Н. Прилепская<sup>✉</sup>

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Россия

<sup>✉</sup>VPrilepskaya@mail.ru

## Аннотация

Обзор посвящен оценке эффективности и приемлемости влагалищного кольца и комбинированных оральных контрацептивов (КОК) в сравнительном аспекте. Показано, что влагалищное кольцо обладает высокой эффективностью, сравнимой с КОК, лучшим контролем цикла, меньшим количеством побочных эффектов, удобно в применении, нет необходимости в ежедневном контроле за приемом таблеток.

**Ключевые слова:** влагалищное кольцо, комбинированные оральные контрацептивы, эффективность, приемлемость, переносимость, комплаентность, микробиоценоз.

**Для цитирования:** Межевитинова Е.А., Прилепская В.Н. Эффективность и приемлемость влагалищной комбинированной гормональной системы, содержащей этинилэстрадиол и этоногестрел. Обзор литературы. Гинекология. 2019; 21 (2): 6–11. DOI: 10.26442/20795696.2019.2.190359

Review

# Efficacy and acceptability of the vaginal combination hormone system containing ethinylestradiol and etonogestrel. Literature review

Elena A. Mezhevitinova, Vera N. Prilepskaya<sup>✉</sup>

V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow, Russia

<sup>✉</sup>VPrilepskaya@mail.ru

## Abstract

The review focuses on evaluating the effectiveness and acceptability of a vaginal ring and combined oral contraceptives (COC) in a comparative aspect. It is shown that the vaginal ring has high efficiency, comparable to COC, has better cycle control, fewer side effects, is convenient to use, there is no need for daily monitoring of the pill.

**Key words:** vaginal ring, combined oral contraceptives, efficacy, acceptability, tolerance, compliance, microbiocenosis.

**For citation:** Mezhevitinova E.A., Prilepskaya V.N. Efficacy and acceptability of the vaginal combination hormone system containing ethinylestradiol and etonogestrel. Literature review. Gynecology. 2019; 21 (2): 6–11. DOI: 10.26442/20795696.2019.2.190359

## Введение

Одним из приоритетов тысячелетия, одобренных ООН и мировым сообществом, является улучшение охраны материнства. Для этого необходимо снизить материнскую смертность на 75% и повысить доступность медицинской помощи в отношении репродуктивного здоровья, что невозможно сделать без увеличения применения методов контрацепции и информирования населения об их правильном использовании [1–4]. Распространение информированного использования контрацепции является стратегическим путем к сохранению здоровья женщин и детей.

К сожалению, большинство российских женщин предохраняются от нежелательной беременности низконадежными способами или не предохраняются вообще.

Чаще всего к нежелательной беременности приводит неправильное применение низконадежных негормональных и барьерных методов контрацепции.

Однако в последнее время все больше и больше женщин применяют современные средства, такие как комбинированные оральные контрацептивы (КОК) [5, 6].

КОК, появившиеся в 1960-х годах, стали для своего времени абсолютной инновацией и с тех пор постоянно совершенствуются. Так, в 1970-х годах были разработаны первые контрацептивы для кормящих женщин – минипили. В 1980-х годах появились двух-, трехфазные и первые низкодозированные контрацептивы. Достижением текущего десятилетия стало совершенствование входящих

в КОК компонентов, а также разработка пролонгированных режимов и новых способов введения гормональных препаратов: вагинальные кольца, трансдермальные пластыри, подкожные имплантаты, внутриматочные гормональные системы [7].

В конце 1990-х годов путем многочисленных клинических исследований апробировано и впоследствии внедрено в клиническую практику контрацептивное вагинальное кольцо НоваРинг® [8]. Данный препарат, являясь единственным на фармацевтическом рынке гормональным вагинальным кольцом, содержащим комбинацию эстрогена и гестагена, был одобрен Европейским агентством по лекарственным средствам (European Medicines Agency) в июле 2001 г. и Управлением по контролю за продуктами и лекарствами США в сентябре того же года, и с тех пор используется миллионами женщин во всем мире [8, 9].

НоваРинг® представляет собой эластичное прозрачное кольцо, изготовленное из синтетического гипоаллергенного материала эватана, полимера, который имеет повышенную гибкость и стойкость к разрушению. Диаметр кольца 54 мм, толщина в поперечном сечении – 4 мм. Каждое кольцо содержит 2,7 мг этинилэстрадиола (ЭЭ) и 11,7 мг этоногестрела. ЭЭ является полусинтетическим эстрогеном и входит в состав почти всех современных КОК. Этоногестрел – высокоселективный гестаген последнего поколения, является биологически активным метаболитом дезогестрела. За счет градиента концентрации НоваРинг® начинает действовать только во влагалище, и необходимым условием для начала выделения гормонов из

мембраны кольца является температура тела. Сложная система мембран позволяет выделяться строго определенному количеству гормонов – ежедневно в непрерывном режиме выделяется 15 мкг ЭЭ и 120 мкг этоноргестрела.

Хотя кольцо вводится внутрь влагалища, его эффекты проявляются не только на локальном, но и системном уровне, в результате чего механизм его действия сопоставим с механизмом действия КОК, так же как и показания и противопоказания.

Главным преимуществом для влагалищного пути введения стероидов является непрерывное и равномерное поступление гормонов. Это предотвращает ежедневные повышения и падения уровня гормонов в сыворотке крови, а также поддерживает оптимальную их концентрацию, обеспечивающую наилучший фармакокинетический профиль. Отсутствие первичного метаболизма в сочетании со стабильным уровнем гормонов в сыворотке крови дает возможность введения более низких доз гормонов, что может обеспечить такой же контрацептивный эффект, как при пероральном приеме. Кроме того, назначение влагалищного кольца один раз в 3 нед с последующим 7-дневным безгормональным интервалом не требует ежедневного контроля приема таблеток, обеспечивает удобство, хорошую переносимость, приемлемость и минимальное количество побочных эффектов.

Известно, что женщины используют тот или иной метод контрацепции с целью избежать непланируемой беременности, поэтому эффективность метода является ключевым фактором выбора [10]. В систематическом обзоре 2017 г. представлен метаанализ 14 исследований эффективности, безопасности и приверженности женщин выбранному методу контрацепции [9]. Оценка эффективности влагалищного кольца по сравнению с другими методами контрацепции была проведена на основании результатов 10 рандомизированных контролируемых исследований. Было зафиксировано 11 беременностей у 1165 женщин, использующих влагалищное кольцо, и 22 беременности – у 1241 пациентки, принимающих разные виды КОК. Различия между группами статистически не достоверны, отношение шансов (ОШ) составило 0,52 (95% доверительный интервал 0,26–1,04) [9]. Группой исследователей под руководством Н. Ahrendt были опубликованы результаты оценки эффективности различных комбинированных гормональных контрацептивов (КГК) [11]. Под наблюдением находились 983 женщины репродуктивного возраста, не планирующие беременность и желающих использовать гормональную контрацепцию. Все пациентки были рандомизированы в 2 группы. В 1-ю группу вошли 492 женщины, использовавших влагалищное кольцо, во 2-ю – 491 женщина, принимавшая КОК, содержащий 30 мкг ЭЭ и 3 мг дроспирона. Длительность наблюдения составила 13 мес. Исследователи отметили 1 нежелательную беременность в группе женщин, использовавших влагалищное кольцо (индекс Перля составил 0,25), и 4 беременности в группе женщин, принимавших КОК (индекс Перля составил 0,99). Группа исследователей под руководством I. Duijkers опубликовали результаты оценки эффективности у 85 женщин, которые были рандомизированы в 2 группы: в 1-ю группу вошли 44 пациентки, использующие влагалищное кольцо, во 2-ю – 41 женщина, принимающая КОК, содержащий 30 мкг ЭЭ и 150 мкг левоноргестрела [12]. Длительность наблюдения составила 6 мес. Исследователи не зарегистрировали возникновение нежелательной беременности ни в одной из групп. Опубликованы данные еще одного исследования, где оценивалась эффективность влагалищного кольца и двух различных видов КОК. Всех пациенток рандомизировали в 3 группы: 94 женщины использовали кольцо, 94 – КОК, содержащий 20 мкг ЭЭ и 100 мкг левоноргестрела, и 92 пациентки принимали КОК, содержащий 15 мкг ЭЭ и 60 мкг гестодена. За 12 мес наблюдения ни в одной из групп возникновения нежелательной беременности зарегистрировано не было [13]. Таким образом, большинство исследователей подтверждают сходную эффективность всех видов КГК, так как механизм действия у них одинаков и главным

образом обусловлен подавлением преовуляторного пика лютеинизирующего гормона, за который отвечает гестагенный компонент препарата. Хотя гестагены, входящие во влагалищное кольцо и КОК, различны, было продемонстрировано, что все они подавляют овуляцию. Различия в эффективности могут быть объяснены только с точки зрения регулярности приема без ошибок (идеального применения).

Большое внимание исследователей привлек анализ данных по факторам риска, влияющим на комплаентность женщин, использующих влагалищное кольцо и КОК, в сравнительном аспекте. Некоторые исследования были посвящены оценке контроля менструального цикла, правильному или неправильному следованию назначенному режиму, удовлетворенности и приверженности к продолжению использования того или иного метода контрацепции. Общеизвестно, что к факторам, оказывающим влияние на приемлемость, относятся возраст пациентки, характеристика менструальных кровотечений, необходимость в назначении контрацептивных средств, сопутствующие заболевания, наличие противопоказаний к использованию гормональных препаратов, а также появление побочных эффектов и т.д. [14].

В 2008 г. в Испании опубликовано исследование, в результате которого был сделан вывод, что ежемесячные режимы использования КГК проще в использовании, чем ежедневные, и, следовательно, значительно повышают приверженность к соблюдению режима, увеличивают длительность использования и эффективность [15].

Аномальные маточные кровотечения (АМК) определяются как кровотечения из матки, которые являются аномальными по объему, регулярности и/или времени. Гормональная терапия, в том числе применение КОК, является широко применяемым методом лечения АМК, поскольку снижает кровопотерю благодаря гемостатическому эффекту эстрогена [16]. При этом АМК считаются одной из основных причин прекращения использования оральной гормональной контрацепции [17].

В связи с вышесказанным крайне важным и клинически значимым результатом метаанализа 2017 г. является подтверждение того факта, что при использовании влагалищного кольца частота АМК достоверно ниже, чем в случае применения КОК [9].

В 2005 г. были проведены сравнительные исследования, в которых оценивалась приемлемость влагалищного кольца (15 мкг ЭЭ) и КОК (30 мкг ЭЭ) в сравнительном аспекте [18]. Свыше 1 тыс. женщин были включены в исследование, результаты которого продемонстрировали, что при использовании влагалищного кольца НоваРинг® обеспечивается постоянная концентрация гормонов в крови, несмотря на минимальную дозу; количество кровянистых нерегулярных выделений значительно меньше, чем при применении КОК.

В период с июля 2012 по июнь 2013 г. на базе отделения акушерства и гинекологии больницы Нью-Дели было проведено рандомизированное контролируемое пилотное исследование, в котором изучались эффективность, приемлемость и побочные эффекты влагалищного кольца и КОК у женщин с дисфункциональными маточными кровотечениями [19]. В исследовании приняли участие 58 женщин, 30 из которых использовали с целью контрацепции влагалищное кольцо, а 28 – КОК. Все пациентки заполняли менструальные календари, где описывался менструальный анамнез в последние 6 мес, который включал продолжительность кровотечения, наличие сгустков, продолжительность цикла. Оценка менструальной кровопотери проводилась с помощью графической карты оценки кровопотери (РВАС), разработанной J. Nigham и соавт. Показатель РВАС более 100 баллов считался диагностическим признаком АМК. Проводилось ультразвуковое исследование с измерением толщины эндометрия и исключения всевозможной патологии, объективное и гинекологическое исследование. Пациентки обеих групп были сопоставимы по основным параметрам. Средний балл по шкале РВАС в начале

использования составил 214,87 в группе женщин, которым назначалось влагалищное кольцо, и 237,57 – в группе пациенток, применяющих КОК. Статистически значимых различий между группами не отмечено. После завершения 1-го цикла лечения показатели по шкале РВАС снизились на 50% у женщин 1-й группы и на 44% – у пациенток 2-й группы ( $p=0,194$ ). Авторы сделали вывод, что использование КГК не только снижает количество баллов по шкале РВАС, но и приводит к нормализации цикла.

Причем 29 из 30 пациенток 1-й группы были полностью удовлетворены использованием влагалищного кольца, во 2-й группе полностью были удовлетворены использованием КОК 23 женщины из 28. Разница в удовлетворенности методом в обеих группах была статистически не значима.

Правильное соблюдение режима было чаще зарегистрировано у женщин, использующих влагалищное кольцо. Исследование полностью завершили 28 пациенток 1-й группы и 20 пациенток – 2-й. Отказались от продолжения участия в исследовании 8 пациенток, использующих КОК, ввиду частого пропуска таблеток и возникновения прорывных кровотечений. В группе женщин, использующих влагалищное кольцо, наличия прорывных кровотечений из-за нарушения режима использования зарегистрировано не было [19].

В последнем систематическом обзоре 2017 г. показано, что 88,3% женщин отмечали идеальный режим использования влагалищного кольца, что сопоставимо с группой женщин, соблюдающих режим использования КОК (86,1%) [9].

Однако группой исследователей под руководством S. Vergees было показано, что 26 из 76 (34%) женщин, использующих влагалищное кольцо, сообщили о проблемах с рекомендациями по его применению [20]. В этом исследовании зафиксированы 9 случаев неправильного использования кольца по сравнению с 11% в группе пациенток, применяющих КОК. E. Weisberg и соавт. сообщили, что 2 женщины из 65 указали на выпадение кольца, 6 женщин удалили кольцо раньше времени на 1 день, чем положено, и 1 пациентка – на более чем 2 дня. То есть 9 из 65 женщин обладали низкой комплаентностью [21].

Сравнительный анализ появления таких побочных эффектов, как тошнота, рвота, головная боль и т.д. на фоне использования описываемых методов контрацепции (влагалищное кольцо и КОК) был выполнен на основании данных 7 рандомизированных клинических исследований [11–13, 18, 22–24].

Исследование, проведенное под руководством N. Agarwal и соавт., показало, что из 25 пациенток в группе женщин, использующих влагалищное кольцо, тошноты и рвоты зафиксировано не было ни у одной, и только у 1 женщины из 25, применяющих КОК, отмечались подобные побочные эффекты (ОШ 0,14) [22].

H. Ahrendt и соавт. опубликовали данные исследования, где зафиксировано, что жалобы на тошноту на фоне использования влагалищного кольца отмечали 14 из 499 женщин (3%), на фоне приема КОК, содержащих ЭЭ и дроспиренон, – 28 из 484 пациенток (6%). Результаты оказались статистически значимыми, ОШ 0,48. В этом же исследовании представлены данные о частоте возникновения головной боли при использовании КГК (влагалищное кольцо и КОК). Исследователи зафиксировали 196 пациенток, которые предъявляли жалобы на появление и усиление головной боли: 87 пациенток, использующих влагалищное кольцо, и 89 женщин в группе принимающих КОК (статистически значимых различий не наблюдалось) [11].

По данным систематического обзора 2017 г. 214 (14,9%) пациенток из 1438, использующих влагалищное кольцо, указали на появление или усиление головной боли. В группе женщин, использующих КОК, этот побочный эффект отметили 208 (13,6%) пациенток из 1536 (относительный риск составил 1,09). О таких симптомах, как тошнота и рвота, сообщали 52 из 1406 (4%) женщин, применяющих влагалищное кольцо, и 86 из 1498, использующих КОК (ОШ 0,65, ДИ 0,46–0,93) [9].

В проводимых ранее исследованиях особое внимание уделялось влиянию НоваРинга на влагалищный и цервикальный эпителий, а также микробиоценоз влагалища. Результаты кольпоскопических, цитологических и микробиологических исследований, проведенных у 2322 женщин, применявших НоваРинг® в течение 13 циклов, свидетельствовали об отсутствии патологических изменений в мазках с шейки матки и нарушений микробиоценоза влагалища у большинства пациенток (97,2%) [25].

Также было отмечено, что применение НоваРинга не вызывает увеличения количества вагинитов [8]. Случаи вагинитов, отмеченные во время использования НоваРинга, соответствуют тем, которые выявлены у населения в целом [26–28].

Кроме того, чтобы выяснить, существует ли клиническое взаимодействие между НоваРингом и противогрибковыми препаратами, в 2003 г. проведено клиническое исследование (Verhoeven и соавт., 2003). Было исследовано взаимодействие НоваРинга с высокой однократной дозой (1200 мг) и невысокими (200 мг) многократными дозами миконазола нитрата в течение 3 дней. Результаты исследования показали, что концентрации ЭЭ и этоногестрела в сыворотке крови оказались аналогичными у обеих исследуемых групп. Обнаружено некоторое увеличение высвобождения ЭЭ и этоногестрела, однако оно было незначительным и не влияло на надежность и переносимость НоваРинга [29].

В период с сентября 2002 г. по январь 2003 было проведено два фармакокинетических исследования по оценке влияния сопутствующего применения пероральных препаратов амоксицилина и доксицилина на концентрацию ЭЭ и этоногестрела, высвобождающихся из НоваРинга, в сыворотке крови. В каждое исследование были включены 16 женщин, использующих параллельно с НоваРингом амоксициллин (875 мг 2 раза в день в течение 10 дней) или доксицилин (100 мг в день в течение 10 дней). Было показано, что нет взаимодействия между ЭЭ и этоногестролом, поступающими в кровь влагалищным путем из НоваРинга, и пероральным приемом амоксицилина и доксицилина. Полученные результаты позволили исследователям сделать обоснованное предположение, что и другие оральные антибиотики широкого спектра действия не будут оказывать значимого влияния на контрацептивную эффективность влагалищного кольца [30].

Влияние местного негормонального контрацептивного препарата ноноксинола-9 на уровни этоногестрела и ЭЭ, высвобождаемых из кольца, было изучено у 12 женщин в течение двух циклов: один цикл – контрольный, один цикл – совместное использование НоваРинга и ноноксинола-9. Ноноксинол-9 не оказывал никакого влияния на высвобождение и абсорбцию гормонов из кольца и их уровни в сыворотке крови [31].

Исследователи уделили большое внимание мнению самих женщин и их партнеров о данном методе контрацепции. За последнее время проведено несколько исследований, целью которых было выяснить степень удовлетворенности партнеров НоваРингом, а также оценить возможное влияние на сексуальный комфорт. В рамках Всероссийского исследовательского проекта проанализированы 1008 карт женщин, применявших НоваРинг®. Основными преимуществами использования этого метода контрацепции большинство женщин считали отсутствие ежедневного контроля за применением (44,5%), простоту использования (34%), эффективность метода (22%), естественность (11,9%) и хороший контроль цикла (8,7%).

Женщинам, участвовавшим в проекте, также было предложено ответить на вопросы модифицированной женской сексуальной формулы (которая оценивает отношение женщины к сексуальной активности, наступление оргазма, физическое самочувствие и настроение после полового акта, частоту половой активности), и 78,5% женщин отметили, что НоваРинг® положительно влияет на сексуальную жизнь, а по признанию 13,3% женщин, применение кольца доставляет дополнительные положительные сексуальные

ощущения. По результатам опроса, большинство мужчин (71%) не ощущали кольцо во время половых контактов, а 23% партнеров ощущали НоваРинг®, но крайне редко, при этом описывали свои ощущения как нейтральные (53%) или даже приятные (40%). Важно отметить, что более 88% женщин были довольны или очень довольны использованием НоваРинга, а большинство партнеров (94%) не возражали против его применения [32].

Итальянские ученые считают, что влагалищное кольцо является физиологическим стимулятором для женщин, может оказывать незначительное трение на стенки влагалища и половой член, стимулируя коитус. Кроме того, гормоны, выделяемые НоваРингом, увеличивают вагинальную смазку [33].

## Заключение

Представленный клинический опыт позволяет сделать вывод, что НоваРинг® является высокоэффективным и хорошо переносимым современным контрацептивным препаратом, который отвечает всем медицинским и социальным требованиям, предъявляемым к средствам гормональной контрацепции. НоваРинг® имеет схожие с КОК эффективность и переносимость, обладая при этом доказанным преимуществом в отношении влияния на АМК [9]. Препарат может оказывать положительное влияние на контроль цикла, используется 1 раз в 3 нед с последующим 7-дневным безгормональным интервалом и позволяет значительно увеличить число женщин, использующих современную гормональную контрацепцию [9].

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interests.** The authors declare that there is not conflict of interests.

## Литература/References

1. Руководство по контрацепции. Под ред. В.Н.Прилепской. Изд. 5-е, доп. М.: МЕДпресс-информ, 2018.  
[Rukovodstvo po kontratsepsii. Pod red. V.N.Prilepskoi. Izd. 5-e, dop. Moscow: MEDpress-inform, 2018 (in Russian).]
2. Сакевич В.И. От аборта к контрацепции. Демоскоп Weekle. 2016; 687–88.  
[Sakevich V.I. Ot aborta k kontratsepsii. Demoskop Weekle. 2016; 687–88 (in Russian).]
3. Всемирная организация здравоохранения. Медицинские критерии приемлемости методов контрацепции. ВОЗ, Европейское региональное бюро, 2015. ISBN 978-92-8-9052689  
[Vsemirnaia organizatsiia zdoravookhraneniia. Meditsinskie kriterii priemlemosti metodov kontratsepsii. VOZ, Evropeiskoe regional'noe biuro, 2015. ISBN 978-92-8-9052689 (in Russian).]
4. Canadian Contraception Consensus. SOGC Clinical Practice Guideline J Obs Gynecol Can 2004; 143: 219–54.
5. Тарасова М.А. Программа CHOICE – «Здоровая контрацепция» – в России. Оржин. 2009; 1: 12–4.  
[Tarasova M.A. Programma CHOICE – "Zdorovaia kontratsepsii" – v Rossii. Orzhin. 2009; 1: 12–4 (in Russian).]
6. Доброхотова Ю.Э., Затикиан Н.Г. Сексуальная жизнь и влагалищная контрацептивная рилизинг-система. РМЖ. 2007; 15 (17): 1286–8.  
[Dobrokhotova Yu.E., Zatikian N.G. Seksual'naiia zhizn' i vlagalishchnaia kontratseptivnaia rilizing-sistema. RMZh. 2007; 15 (17): 1286–8 (in Russian).]
7. Кумыкова З.Х. Консультирование как ключевой фактор при выборе гормональной контрацепции. Акушерство и гинекология. Новост, мнения, обучение. 2016; 2: 52–3.  
[Kumukova Z.Kh. Konsul'tirovanie kak kluchевой faktor pri vybore gormonal'noi kontratsepsii. Akusherstvo i ginekologiya. Novosti, mneniia, obuchenie. 2016; 2: 52–3 (in Russian).]
8. Lete I, Cuesta MC, Marín JM, Guerra S. Vaginal health in contraceptive vaginal ring users – A review. Eur J Contracept Reprod Health Care 2013; 18: 234–41.
9. López-Picado A, Lapuente O, Lete I. Efficacy and side-effects profile of the ethinylestradiol and etonogestrel contraceptive vaginal ring: a systematic review and metaanalysis. Eur J Contracept Reprod Health Care 2017; 22 (2): 131–46.
10. Frost JJ, Lindberg LD. Reasons for using contraception: perspectives of US women seeking care at specialized family planning clinics. Contraception 2013; 87: 465–472.
11. Ahrendt HJ, Nisand I, Bastianelli C et al. Efficacy, acceptability and tolerability of the combined contraceptive ring, NuvaRing, compared with an oral contraceptive containing 30 mkg of ethinyl estradiol and 3mg of drospirenone. Contraception 2006; 74: 451–7.
12. Duijkers I, Killick S, Bigrigg A et al. A comparative study on the effects of a contraceptive vaginal ring NuvaRing® and an oral contraceptive on carbohydrate metabolism and adrenal and thyroid function. Eur J Contracept Reprod Health Care 2004; 9: 131–40.
13. Sabatini R, Cagiano R. Comparison profiles of cycle control, side effects and sexual satisfaction of three hormonal contraceptives. Contraception 2006; 74: 220–3.
14. Egarter C, Frey Tirri B, Bitzer J et al. Women's perceptions and reasons for choosing the pill, patch, or ring in the CHOICE study: a cross-sectional survey of contraceptive method selection after counseling. BMC Womens Health 2013; 13: 9. DOI: 10.1186/1472-6874-13-9
15. Lete I, Doval JL, Perez-Campos E et al. Self-described impact of non-compliance among users of a combined hormonal contraceptive method. Contraception. 2008; 77: 276–82.
16. Roumen FJ, Dieben TO. Comparison of uterine concentrations of ethinylestradiol and etonogestrel – after use of a contraceptive vaginal ring and an oral contraceptive. Fertil Steril 2006; 85: 57–62.
17. Rosenberg MJ, Waugh MS, Meehan TE. Use and misuse of oral contraceptives: risk indicators for poor pill taking and discontinuation. Contraception 1995; 51: 283–288.
18. Oddsson K, Leifels-Fischer B, Wiel-Masson D et al. Superior cycle control with f contraceptive vaginal ring compared with an oral contraceptive containing 30 mkg ethinylestradiol and 150 mkg levonorgestrel a randomized trial. Hum Reprod 2005; 20: 557–62.
19. Jain S, Vaid NB, Narang Y et al. A Randomised Controlled Trial Comparing the Efficacy and Side-Effects of Intravaginal Ring (Nuvaring®) With Combined Oral Hormonal Preparation in Dysfunctional Uterine Bleeding. J Clin Diagn Res 2016; 10 (3): QC21-4.
20. Veres S, Miller L, Burington B. A comparison between the vaginal ring and oral contraceptives. Obstet Gynecol 2004; 104: 555–63.
21. Weisberg E, Merki-Feld GS, McGeehan K et al. Randomized comparison of bleeding patterns in women using a combined contraceptive vaginal ring or a low-dose combined oral contraceptive on a menstrually signaled regimen. Contraception 2015; 91: 121–6.
22. Agarwal N, Gupta M, Kriplani A et al. Comparison of combined hormonal vaginal ring with ultralow-dose combined oral contraceptive pills in the management of heavy menstrual bleeding: a pilot study. J Obstet Gynaecol 2016; 36: 71–5.
23. Mohamed AM, El-Sherbiny WS, Mostafa WA. Combined contraceptive ring versus combined oral contraceptive (30-µg ethinylestradiol and 3-mg drospirenone). Int J Gynaecol Obstet 2011; 114: 145–8.
24. Bustillos-Alamilla E, Zepeda-Zaragoza J, Hernandez-Ruiz MA, et al. Anticoncepcion con hormonales combinados en ciclos extendidos artificialmente. Ginecol Obstet Mex 2010; 78: 37–45.
25. Dieben TO, Roumen FJ, Apter D. Efficacy, cycle control, and user acceptability of a novel combined contraceptive vaginal ring. Obstet Gynecol 2002; 100: 585–93.
26. Прилепская В.Н., Назарова Н.М., Бестаева Н.В. Микробиоценоз влагалища и контрацептивное кольцо. Вopr. гинекологии, акушерства и перинатологии. 2012; 11 (1): 75–8.  
[Prilepskaia V.N., Nazarova N.M., Bestaeva N.V. Mikrobiotsenoz vlagalishcha i kontratseptivnoe kol'tso. Vopr. ginekologii, akusherstva i perinatologii. 2012; 11 (1): 75–8 (in Russian).]
27. Минкина Г.Н. Гормональные контрацептивы и риск цервикальной неоплазии. Вopr. гинекологии, акушерства и перинатологии. 2013; 12 (1): 56–63.  
[Minkina G.N. Gormonal'nye kontratseptivy i risk tservikal'noi neoplazii. Vopr. ginekologii, akusherstva i perinatologii. 2013; 12 (1): 56–63. (in Russian).]
28. WHO study, 2013.
29. Verhoeven CH, van den Heuvel MW et al. The contraceptive vaginal ring, NuvaRing, and antimycotic co-medication. Contraception 2004; 69 (2): 129–32.
30. Dogterom P, van den Heuvel MW, Thomsen T. Absence of Pharmacokinetic Interactions of the Combined Contraceptive Vaginal Ring NuvaRing with Oral Amoxicillin or Doxycycline in Two Randomised Trials. Clin Pharmacokinetics 2005; 44 (4): 429–38.

31. Haring T, Mulders TM. The combined contraceptive ring NuvaRing and spermicide co-medication. *Contraception* 2003; 67 (4): 271–2.
32. Прилепская В.Н. НоваРинг – контрацепция, анатомия, сексология. *Гинекология*. 2004; 6 (6).

[Prilepskaia V.N. NovaRing – kontratsepsiia, anatomii, seksologiiia. *Ginekologiia*. 2004; 6 (6). (in Russian).]

33. Sabatini R. NuvaRing and sexual comfort. *Giornale Italiano di Ostetrica e Ginecologia* 2004; 26 (7): 321–3.

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

**Межевитинова Елена Анатольевна** – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. научно-поликлинического отд-ния ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И.Кулакова»

**Прилепская Вера Николаевна** – д-р мед. наук, проф., зам. дир. по научной работе, рук. научно-поликлинического отд-ния ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: VPrilepskaya@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3993-7629>

**Elena A. Mezhevitinova** – D. Sci. (Med.), VI. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology

**Vera N. Prilepskaya** – D. Sci. (Med.), Full Prof., VI. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: VPrilepskaya@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3993-7629>

Статья поступила в редакцию / The article received: 26.04.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 07.06.2019