



© И. Ю. Коган, Е. В. Мусина

ГЕСТАГЕННЫЕ КОНТРАЦЕПТИВЫ И МАСТОПАТИЯ

НИИ акушерства и гинекологии
им. Д. О. Отта СЗО РАМН,
Санкт-Петербург

УДК 618.19-006:615.256.52

■ В статье рассматривается вопрос о влиянии и применения гестагенных контрацептивов у женщин с мастопатией.

■ **Ключевые слова:** гестагены; контрацептивные средства; мастопатия фиброзно-кистозная.

В последние годы в России отмечается возрастающий интерес к проблеме заболевания молочных желез, что связано с неуклонным ростом их частоты. Наибольший удельный вес среди доброкачественной патологии молочных желез в репродуктивном возрасте составляет мастопатия или фиброзно-кистозная болезнь (**ФКБ**), пролиферативные формы которой являются фактором риска развития злокачественной опухоли [1, 9].

К факторам риска мастопатии, в том числе её пролиферативных форм можно отнести:

- низкую частоту родов;
- искусственный аборт — исход первой беременности;
- высокую частоту искусственных абортов;
- сочетание с гиперпластическими процессами в других органах репродуктивной системы.

Больные ФКБ по сравнению со здоровыми женщинами в анамнезе в 1,5 раза реже имели роды; в 2 раза реже первая беременность у них завершилась родами. При этом пациентки с ФКБ чаще перенесли более 3-х искусственных абортов. Известно, что во время беременности структурно-функциональная организация тканей претерпевает значительные изменения. Митотическая активность млечного эпителия наиболее выражена в первом триместре беременности, а во второй её половине преобладают процессы морфо-функциональной дифференцировки молочных желёз. После завершения лактации наблюдается активация апоптоза эпителиальных клеток, что может иметь протективную роль в отношении последующего развития опухолей. Искусственный аборт приводит к нарушению хода физиологических процессов в молочных железах, формирует основу для развития гиперплазии [8].

Мастопатия часто сочетается с гиперпластическими процессами в других органах репродуктивной системы (миомой матки, генитальным эндометриозом, гиперплазией эндометрия, опухолями и опухолевидными образованиями яичников). У больных с пролиферативной формой заболевания по сравнению с таковыми, имеющими непролиферативную, миома матки диагностируется в 2–2,5 раза чаще. Согласно данным клинко-морфологического исследования, у большинства больных миомой матки в молочных железах имеются гистологические признаки фиброзно-кистозных изменений. При этом наиболее часто встречаются их пролиферативные формы [2].

Патогенез мастопатии в течение многих десятилетий являлся предметом дискуссий. Разрабатывались различные теории возникновения заболевания [3]. В начале XX столетия было сделано предположение о взаимосвязи между заболеваниями молочной железы и нарушениями функционирования яичников. М. М. Авербах указывал,

что вопрос о роли гормонов в этиологии и патогенезе предраковых состояний и рака молочной железы стал узловым пунктом всей проблемы. Однако до настоящего времени так и не сформировано единого взгляда на патогенез фиброзно-кистозных изменений. Большинство исследований, посвящённых проблемам патогенеза фиброзно-кистозной болезни, исходили из идеи гормонозависимости патологического процесса в молочных железах. Результаты их являются весьма противоречивыми и могут быть объединены в соответствии с рабочей гипотезой. Развитие заболевания связывалось, во-первых, с высокой частотой ановуляторных циклов, во-вторых — с наличием недостаточности лютеиновой фазы менструального цикла, в-третьих — с избыточным содержанием или длительным воздействием отдельных гормонов (чаще эстрогенов, в частности эстрадиола и эстрона, а также пролактина) и их метаболитов. Наибольшее число исследований посвящено выявлению роли эстрогенов в патогенезе заболеваний молочных желёз. Как показано в экспериментальных и клинических исследованиях, эстрадиол стимулирует пролиферацию эпителия молочных желёз. Эстрогенам и их метаболитам принадлежит ведущая роль в развитии злокачественной опухоли в молочной железе [10, 15, 16, 17]. По данным G. R. Cunha (2004), эстрадиол стимулирует не только деление, но и ингибирует апоптоз опухолевых клеток [13].

Данные, касающиеся структуры овариальной недостаточности у женщин с доброкачественными заболеваниями молочных желёз, также неоднозначны. По различным оценкам частота ановуляции у больных с доброкачественными заболеваниями молочных желёз варьирует в достаточно широких пределах — от 20% до 50% и выше. Согласно результатам наших исследований, у 2/3 больных пролиферативной формой ФКБ имеются признаки овариальной недостаточности (ановуляция или недостаточность лютеиновой фазы цикла). Развитие пролиферативных форм заболевания происходит на фоне относительного преобладания эстрадиола (Э), недостатка прогестерона (П), и, следовательно, высокой величине отношения их содержания в крови (Э/П). Наиболее низкая концентрация в крови прогестерона и высокая величина отношения Э/П были характерны для пациенток, имеющих выраженную степень пролиферации эпителия по сравнению с умеренной (концентрация прогестерона $8,31 \pm 2,07$ и $65,63 \pm 15,09$ нмоль/л, соответственно; Э/П $65,63 \pm 15,09$ и $31,15 \pm 3,45$, соответственно) [5, 6, 17]. Полученные нами результаты

согласуются с данными некоторых исследований. Так, В. М. Sherman и S. G. Korenman (1974) предположили, что в основе всех факторов риска заболеваний молочной железы, является общий патофизиологический механизм, заключающийся в неадекватной выработке прогестерона при недостаточности лютеиновой фазы менструального цикла. Это приводит к пролонгации воздействия на ткани молочной железы эстрадиола без протективного воздействия гормона желтого тела (персистирующая эстрогенная стимуляция) [21]. Снижение концентрации в крови прогестерона, в том числе относительно содержания эстрадиола у больных с мастопатией, кистами молочной железы, выявлено также в других исследованиях [22, 23].

Диагноз фиброзно-кистозной болезни устанавливается на основании комплексного обследования больной, включающего, наряду с клиническими методами, широко используемые в настоящее время средства визуализации. У пациенток репродуктивного возраста это, прежде всего, ультразвуковое исследование, в старшем возрасте — рентгеновская маммография. Биопсия молочных желёз с последующим цитологическим или гистологическим исследованием в большинстве случаев проводится при выявлении пальпируемого или визуализируемого очагового образования в молочной железе, реже у пациенток, относящихся к группе высокого риска по развитию рака молочных желёз, при наличии диффузных изменений в молочной железе [7].

Большинство больных мастопатией находятся в репродуктивном возрасте, а поэтому для них весьма актуальным представляется проблема выбора безопасного и надежного средства контрацепции.

Мастопатия и другие доброкачественные заболевания молочных желёз не являются противопоказанием для использования гормональных контрацептивов. Согласно рекомендациям ВОЗ (3 издание, 2004), доброкачественный процесс в молочных железах, а также отягощенная наследственность по заболеванию раком молочной железы, являются состояниями, при которых нет ограничений к комбинированным и гестагенным контрацептивам (категория приемлемости 1). Более того, в некоторых исследованиях установлен положительный эффект гормональной контрацепции на клиническое течение мастопатии, в частности на интенсивность и продолжительность масталгии. Гормональная контрацепция противопоказана женщинам, страдающим раком молочной железы в настоящее время (категория приемлемости

4) и имеющим данное заболевание в анамнезе (категория приемлемости 3).

Высокой степенью надёжности предохранения от нежелательной беременности обладают средства гормональной контрацепции. Среди них наиболее распространены комбинированные оральные контрацептивы (**КОК**) и препараты, содержащие только гестагены. При правильном использовании КОК индекс Перля составляет 0,5–1,0 на 100 женщин/лет.

В настоящее время, гестагены, входящие в состав гормональных контрацептивов, достаточно разнообразны по своей химической структуре, фармакологическим особенностям, спектру взаимодействия с рецепторным аппаратом клеток. Их можно разделить на следующие группы:

- производные прогестерона,
- производные 17-гидроксипрогестерона (пргестаны),
- производные 19-норпрогестерона (норпрестаны),
- производные 19-нортестостерона (эстраны и гонаны).

При этом выделяют три поколения производных 19-нортестостерона:

- I — норэтинодрел;
- II — норэтистерон, левоноргестрел;
- III — дезогестрел, гестоден, норгестимат.

Производные 19-нортестостерона в качестве гестагенного компонента используются в большинстве современных средств гормональной контрацепции.

Гестагены, входящие в состав средств гормональной контрацепции, обладают не только прогестагенным действием, взаимодействуя с рецепторами прогестерона, но могут обладать другими эффектами. Это определяется их связыванием с другими рецепторами клеток, что приводит к появлению ряда дополнительных свойств, метаболических эффектов и, возможным побочным явлениям. Так, некоторые гестагены могут иметь андрогенную активность (производные 19-нортестостерона). Например, левоноргестрел обладает наибольшей андрогенной активностью. Гестагены третьего поколения — дезогестрел, гестоден отличаются низкой тропностью к рецепторам андрогенов, что определяет их низкую андрогенность. Некоторые гестагены взаимодействуют с глюкокортикоидными рецепторами (гестоден), рецепторами к альдостерону (гестоден, дросперинон), препятствуя задержке жидкости в организме. Это определяет, например, положительный клинический эффект при использовании КОК, содержащих данные гестагены при нагрубании и боли в молочных железах у паци-

енток с ФКБ или отежной формой предменструального синдрома [4].

Однако комбинированные оральные контрацептивы могут использоваться не всеми женщинами. И эта группа пациенток весьма значительна. Так, они противопоказаны при следующих заболеваниях или состояниях (категория приемлемости 4):

- артериальная гипертензия (артериальное давление — АД 160/100 и выше, ангиопатии);
- сахарный диабет (длительность более 20 лет, нефропатия, ретинопатия);
- тромбоз глубоких вен, эмболия легочной артерии в анамнезе;
- большой объем оперативного вмешательства, длительная иммобилизация;
- ишемическая болезнь сердца, инсульт в анамнезе;
- заболевания клапанов сердца с осложнениями (легочная гипертензия, подострый бактериальный эндокардит в анамнезе);
- возраст старше 35 лет и курение (более 15 сигарет в день);
- мигрень с очаговыми неврологическими симптомами.

К III категории приемлемости низкодозированных комбинированных оральных контрацептивов относят:

- кормление грудью (от 6 нед. до 6 мес. после родов);
- послеродовой период (менее 21 дня) без лактации;
- курение в возрасте старше 35 лет (до 15 сигарет);
- артериальная гипертензия (АД 140-159/90-99 мм рт. ст. при контроле за АД);
- рак молочной железы в анамнезе, нет проявлений в течение последних 5 лет;
- заболевания желчевыводящих путей в настоящее время;
- прием рифампицина и гризеофульвина, прием противосудорожных препаратов (фенитоин, барбитураты);
- сочетанные факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний (возраст, курение, диабет, гипертензия).

Кроме этого, с эстрогенным компонентом КОК могут быть связаны некоторые симптомы со стороны молочных желёз — нагрубание (мастодиния), боль (масталгия) и выделения из сосков (в частности галакторея).

Методом выбора для пациенток, которым противопоказан приём эстрогенов могут служить препараты, содержащие только гестагенный компонент, в частности дезогестрел, относящийся-

ся к последнему поколению производных 19-норстероидов (Чарозетта®).

Основная цель разработки препарата Чарозетта® состояла в получении орального контрацептива, не содержащего эстрогенов, который мог постоянно предотвращать овуляцию, и таким образом иметь контрацептивную надежность, сходную с КОК. Контрацептивный эффект Чарозетты достигается за счет подавления овуляции в 99% циклов. В сравнительных исследованиях препарата Чарозетта® индекс Перля составил 0,14. Таким образом, особенность препарата Чарозетта® состоит в том, что он не содержит эстрогенов, как и традиционные мини-пили, но в отличие от них эффективно подавляет овуляцию, благодаря чему имеет высокую контрацептивную эффективность, сопоставимую с таковой при назначении комбинированных эстроген-гестагенных препаратов.

У большинства пациенток, принимающих Чарозетта®, не наблюдается роста фолликулов и возрастание в связи с этим концентрации эстрадиола в перiovуляторный период. Отсутствие овуляции и формирования жёлтого тела обеспечивает также низкую концентрацию эстрадиола в крови и во вторую половину менструального цикла. Его среднее содержание в течение всего цикла находится в пределах, характерных для ранней фолликулярной фазы.

Результаты некоторых экспериментальных исследований свидетельствуют о возможном позитивном эффекте современных гестагенов на молочные железы. Так, было показано, что гонаны, в том числе дезогестрел, не влияют на активность ферментов синтеза эстрогенов в молочной железе (Pasqualini J. R., 2003). Более того, по данным Seeger H. et al. (2000), Druckmann R. (2003), дезогестрел и гестоден угнетают эстроген-индуцированную пролиферативную активность клеток рака молочной железы (линия MCF-7), а левоноргестрел не влияет на неё (Druckmann R., 2003). Представители гонанов влияют также на функциональную активность эстрогеновых рецепторов, локализованных в опухолевых клетках молочной железы. Так, дезогестрел снижает активность их α ЭР (Rabe T. et al., 2000), а левоноргестрел — усиливает активность β ЭР (Rabe T. et al., 2000).

В некоторых исследованиях было показано, что применение средств гормональной контрацепции снижает риск развития доброкачественных заболеваний молочных желёз. Это подтверждалось с помощью клинических методов исследования (McGonigle and Huggins, 1991; Goehring and Morabia, 1997), рентгеновской маммографии, а также эхогра-

фии (Tzingounis et al., 1996). Так, было установлено, что женщины, принимающие средства гормональной контрацепции, в частности комбинированные оральные контрацептивы, до первой беременности, завершившейся родами, имеют более низкий риск развития не-пролиферативной формы фиброзно-кистозных изменений (Charreau et al., 1993). В когортном исследовании в Канаде выявлено, что применение гормональной контрацепции снижает риск развития пролиферативной формы ФКБ без атипии, однако не влияет на риск развития атипичных форм гиперплазии (Rohan and Miller, 1999) [11, 19].

Результаты исследования Cancer and Steroid Hormone (CASH) в 1986 г. не выявили взаимосвязи между использованием оральных контрацептивов и риском развития рака молочной железы (относительный риск 1,0; 95%-доверительный интервал 0,9–1,1). В 1996 году мета-анализ данных 54 эпидемиологических исследований (обследовано 53 297 женщин с раком молочных желез и 100 239 без данного заболевания) установил, что риск развития рака молочных желез при использовании гормональной контрацепции незначительно возрастает относительно общепопуляционного: во время использования относительный риск составил 1,24 (1,15–1,33); спустя 1–4 года после прекращения применения — 1,16 (1,08–1,23), спустя 5–9 лет — 1,07 (1,02–1,13) и сравним с общепопуляционным, через 10 лет после прекращения использования средств гормональной контрацепции — 1,01 (0,96–1,05). В исследовании не было установлено влияния длительности приёма препаратов, их состава, дозы эстрогенного и/или гестагенного компонентов. Было отмечено, что женщины, начинающие использование гормональной контрацепции до 20-летнего возраста, в течение пяти лет после её прекращения имеют более высокий риск развития злокачественной опухоли [12].

В 2002 г. было проведено популяционное исследование типа случай-контроль (Womens Contraceptive and Reproductive Experiences (Womens CARE) 4575 женщин, имеющих рак молочной железы и 4682 женщин, его не имеющих (возрастной интервал 35–64 лет). В результате установлено, что относительный риск рака молочной железы у женщин во время использования гормональных контрацептивов не отличается от общепопуляционного 1,0 (0,8–1,3); при использовании гормональных контрацептивов в анамнезе — 0,9 (0,8–1,0). На величину риска не влиял возраст начала приема контрацептивов менее 20 лет; длительность приёма, в том числе до 1 беременности, закончившейся

родами, доза эстрогенного компонента (этинилэстрадиол, местранол), тип гестагенного компонента (эстраны, гонаны и др.), данные семейного анамнеза, индекс массы тела [20].

В 2003 г. опубликованы данные большого когортного исследования, проведённого в Норвегии (в исследование включено 96 362 женщины, у 851 из них был диагностирован инвазивный рак молочной железы). Было установлено, что риск рака молочной железы возрастал при использовании гормональных контрацептивов, содержащих более 50 мкг этинилэстрадиола, при увеличении длительности приема КОК (более 10 лет — 1,4 (1,09–1,79)), при увеличении кумулятивной дозы эстрогенов, входящих в состав контрацептива, а также при увеличении кумулятивной дозы гонана III поколения (левоноргестрела), входившего в состав КОК (1,28–1,31). При этом было показано, что риск развития злокачественной опухоли не менялся с увеличением кумулятивной дозы других гестагенов (дезогестрела, а также норэтистерона, мегестрола и хлормадинона ацетата) [14].

Таким образом, использование гормональной контрацепции не противопоказано пациенткам, имеющим признаки мастопатии. Однако и в этом случае назначение средств гормональной контрацепции должно быть индивидуализировано с учётом возраста пациентки, сопутствующих заболеваний, наличия вредных привычек (курения) и т. д. Контрацептивы, содержащие только гестагены последнего поколения (Чарозетта®), являются эффективными средствами контрацепции и могут с успехом быть использованы у пациенток, которым противопоказано назначение эстрогенов. Их использование позволяет избежать искусственного аборта — фактора риска развития мастопатии, уменьшает интенсивность эстрогенного воздействия на молочные железы, а гестаген, входящий в состав Чарозетты® (дезогестрел), может иметь ряд позитивных эффектов на ткани молочных желёз.

Литература

1. Аксель Е. М. Злокачественные новообразования молочной железы: состояние онкологической помощи, заболеваемость и смертность // Маммология. — 2006. — № 1. — С. 9–13.
2. Байлюк Е. Н. Клинико-морфологические особенности пролиферативных процессов в молочной железе у больных миомой матки: автореф. дис.... канд. мед. наук. — СПб., 2002.
3. Брускин Я. М. Дисгормональные заболевания молочной железы и их лечение. — М.: Медгиз, 1962. — 240 с.
4. Гинекология от пубертата до постменопаузы: практическое руководство / Айламазян Э. К. [и др.]. — М.: МЕДпресс-информ, 2004. — 447 с.
5. Коган И. Ю. Гиперпластические процессы в молочных железах у женщин (патогенез, диагностика, прогнозирование течения): автореф. дис.... д-ра мед. наук. — СПб., 2008.
6. Коган И. Ю. Молекулярно-биологические маркеры пролиферации и апоптоза в эпителии молочной железы при её фиброзно-кистозных изменениях // Молекулярная медицина. — 2008. — № 1. — С. 22–27.
7. Мастопатия: фиброзно-кистозная болезнь молочных желёз (патогенез, диагностика, лечение): учебно-методическое пособие / Коган И. Ю., Тарасова М. А., Мясникова М. О. — СПб.: Изд-во Н-Л, 2008. — 51 с.
8. Морфофункциональные закономерности формирования молочных желёз на различных этапах онтогенеза / Айламазян Э. К. [и др.] // Учёные записки СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова. — 2004. — Т. XI, № 2. — С. 31–37.
9. Нейштадт Э. Л., Воробьева О. А. Патология молочной железы. — СПб.: Фолиант, 2003. — 208 с.
10. Эндокринная система и рак молочной железы: пер. с англ. / Ред. Столл Б. А. — М.: Медицина, 1984. — 312 с.
11. Burkman R., Schlesselman J. J., Zieman M. Safety concerns and health benefits associated with oral contraception // Am. J. Obstet. Gynecol. — 2004. — Vol. 190. — P. 5–22.
12. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast Cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data on 53 297 women with breast cancer and 100 239 women without breast cancer from 54 epidemiological studies // Lancet. — 1996. — Vol. 347. — P. 1713–1727.
13. Cunha G. R., Cooke P. S., Kurita T. Role of stromal-epithelial interactions in hormonal responses // Arch. Histol. Cytol. — 2004. — Vol. 67. — P. 417–434.
14. Dumeaux V., Alsaker E., Lund T. Breast cancer and specific types of oral contraceptives: a large Norwegian cohort study // Int. J. Cancer. — 2003. — Vol. 105. — P. H844–850.
15. Estrogens, progestogens, normal breast cell proliferation, and breast cancer risk / Pike M. C. [et al.] // Epidemiol. Rev. — 1993. — Vol. 15, N1. — P. 17–35.
16. Hormones and breast cancer // Hum. Reprod. Update. — 2004. — Vol. 10, N4. — P. 281–293.
17. Inadequate corpus luteal function in women with benign breast diseases / Sitruk-Ware L. R. [et al.] // Clin. Endocrinol. Metab. — 1977. — Vol. 44. — P. 771.
18. Lupulescu A. Estrogen use and cancer incidence: a review // Cancer Invest. — 1995. — Vol. 13. — P. 287–295.
19. Noncontraceptive health benefits of combined oral contraception / The ESHRE Capri Workshop Group // Human Reproduction Update. — 2005. — Vol. 11, N5. — P. 513–525.
20. Oral Contraceptives and Risk of Breast Cancer / Marchbanks P. A. [et al.] // The New England J Medicine. — 2002. — Vol. 346. — P. 2025–2032.
21. Sherman B. M., Korenman S. G. Inadequate corpus luteum function. A pathophysiological interpretation of human

- breast cancer epidemiology //Cancer. — 1974. — Vol. 33. — P. 1306.
22. *Sitruk-Ware R.* New progestagens for contraceptive use // Human Reproduction Update. — 2006. — Vol. 12, N2. — P. 169–178.
23. *Sitruk-Ware R., Sterkers N., Mauvais-Jarvis P.* Benign Breast Disease I: Hormonal Investigation // Obstet. Gynecol. — 1979. — Vol. 53, N 4. — P. 457–460.

Статья представлена Е. Н. Байлюком,
ГУ НИИ акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта,
Санкт-Петербург

PROGESTOGEN ONLY CONTRACEPTIVES AND MASTOPATHY

Kogan I. Y., Musina E. V.

■ **Summary:** The article examines the impact and use of progestogen contraceptives women with mastopathy.

■ **Key words:** progestogen; contraception; fibrocystic breast disease.

■ Адреса авторов для переписки

Коган Игорь Юрьевич — д. м. н., ученый секретарь.
ГУ НИИ акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта РАМН.
199034, Россия, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3.
E-mail: iagmail@ott.ru

Kogan Igor Yurevich — MD, PhD, specialist, scientific secretary.
D. O. Ott Research Institute of Obstetrics and Gynecology.
199034, Russia, St. Petersburg, Mendeleyevskaya Line, 3.
E-mail: iagmail@ott.ru

Мусина Екатерина Валентиновна — аспирант.
ГУ НИИ акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта РАМН,
отделение гинекологической эндокринологии.
199034, Россия, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3.
E-mail: iagmail@ott.ru

Musina Ekaterina Valentinovna — PhD student.
D. O. Ott Research Institute of Obstetrics and Gynecology,
Department of Gynecological Endocrinology.
199034, Russia, St. Petersburg, Mendeleyevskaya Line, 3.
E-mail: iagmail@ott.ru

Для женщин, которым нежелательны эстрогены¹

99% эффективность²
+ 12ч. правило пропущенной
таблетки³
+ 0% эстрогенов

1 решение



Чарозетта®
75 мкг Дезогестрела

Чарозетта®. **Состав:** 75 мкг дезогестрела. **Показания:** контрацепция. **Противопоказа-**
ния: беременность, венозная тромбоэмболия в настоящее время или в анамнезе, тяжелые
заболевания печени с нарушением функции печени, прогестагензависимые опухоли,
вагинальное кровотечение неясной этиологии, аллергия к одному из компонентов
препарата. **Побочные эффекты:** в редких случаях возможны такие побочные эффекты,
как тошнота, изменения массы тела, нагрубание молочных желез, изменения настроения,
нерегулярные кровянистые выделения. Эти явления могут появиться в первые месяцы приема
и в большинстве случаев проходят сами собой. **Режим применения:** прием таблеток
следует начинать в первый день менструации. Принимать таблетки нужно по одной в день в
течение 28 дней, прием новой упаковки начинается сразу после окончания предыдущей.

1. Инструкция по применению препарата Чарозетта®.
2. Korver T. et al. A double-blind study comparing the contraceptive efficacy, acceptability and
safety of two progestogen-only pills containing desogestrel 75 mcg/day or levonorgestrel 30
mcg/day. Eur J Contracept Reprod Health Care 1998; 3: 169-78.
3. Bjornadottir RI et al. Comparative study of the effects of a progestogen-only pill containing
desogestrel and an intrauterine contraceptive device in lactating women. Br J Obstet Gynaecol
2001; 108: 1174-80.

Schering-Plough

ООО «Шеринг-Плау», Россия, 119049, Москва, ул. Шаболовка, д. 10, стр. 2
Тел.: (495) 916-71-00. Факс: (495) 916-70-94