

Доброхотова Ю.Э.

Влияют ли современные гормональные контрацептивы на массу тела?

Москва

Увеличение массы тела часто приписывается в качестве побочного эффекта гормональным контрацептивам (ГК). Опасения по поводу увеличения веса часто препятствуют женщинам начать использование современных гормональных контрацептивов или приводят к преждевременному прекращению их приема. Поэтому знание основ метаболического влияния половых стероидов, ясное понимание механизмов регуляции массы тела и влияния на эти процессы оральных контрацептивов позволяет компетентно подойти к выбору препарата, обеспечить каждой пациентке эффективную контрацепцию при сохранении стройной фигуры в отсутствие неблагоприятного влияния на метаболические процессы в организме.

Масса тела – это важнейший физический параметр оценки состояния здоровья. Масса тела человека складывается из массы всех компонентов, его составляющих.

Понятие «Body composition» (состав тела) – это соотношение масс следующих основных компонентов: мышечная масса, масса воды, масса жировой ткани (т. к. масса внутренних органов человеческого тела является достаточно стабильной).

Оценка массы тела и отклонений от нормы как в сторону недостатка, так и в сторону избытка проводится на основании индекса массы тела (ИМТ). Он рассчитывается как масса тела пациента в килограммах, делённая на квадрат роста в метрах. В зависимости от показателей ИМТ существует следующее определение категорий (таблица 1).

ИМТ даёт лишь некое общее представление и не является точным показателем для следующих групп людей:

- дети и подростки, продолжающие расти;
- лица старческого возраста (изменено соотношение жировой и мышечной ткани в организме);
- беременные;
- лица с сильно развитой мышечной массой (спортсмены, рабочие тяжёлого физического труда).

Сами понятия избыточной массы тела и ожирения нельзя смешивать. Избыточная масса – это всего лишь количественный показатель, а ожирение – это состояние, которое определяется как избыток жировой ткани в организме.

Именно данное состояние, то есть избыток в организме жира, признаётся патологией, которая способна привести к серьёзным заболеваниям и требует диетической, поведенческой и зачастую медикаментозной коррекции [15].

Таблица 1.

Категории массы тела, определенные в зависимости от индекса массы тела (ИМТ)

Категория	ИМТ
Дефицит веса	< 20
Нормальный вес	20–24.9
Избыточный вес	25–29.9
Ожирение	30–39.9
Резко выраженное ожирение	> 40

Известно, что жировая ткань является единственным долговременным энергетическим депо, которое предусмотрено природой. Количество же белковых структур является строго необходимым для обеспечения жизненно важных функций организма, так же, как и количество воды, то есть количество внутри- и внеклеточной жидкости. В человеческом теле нет депо белка, как нет и избыточных запасов воды, за исключением тех случаев, когда имеется патологическое нарушение водно-солевого обмена.

Основные механизмы накопления жировой ткани

Питательные вещества, поступившие и не переработанные в течение определённого времени, накапливаются в организме в виде жировых депо. Наиболее значимое влияние на накопление жира оказывают следующие факторы:

- снижение основного обмена с возрастом;
- изменение пищевого поведения (употребление более калорийной, жирной пищи);
- ускорение утилизации энергии в жировую ткань (изменения углеводного обмена).

Снижение основного обмена с возрастом – это естественный процесс, происходящий в течение жизни. После наступления 18-летнего возраста основной обмен снижается на 2% в течение каждого десятилетия [17]. В то же время многие женщины с возрастом снижают свою физическую активность, и отнюдь не уменьшают, а зачастую увеличивают свой дневной рацион.

Консультируя женщину при подборе гормональной контрацепции, квалифицированный специалист обязательно обратит внимание пациентки на эти факты и даст рекомендации по режиму питания и физической активности. С другой стороны необходимо подобрать контрацептив с учётом его минимального влияния на метаболические процессы, приводящие к накоплению жировой ткани.

Доза эстрогена и её влияние на приемлемость препарата

В исторической ретроспективе весьма интересно отметить, что доза КОК изменялась от высокой к низкой, хотя обычно в развитии препаратов в фармацевтической промышленности начинают с минимальной эффективной дозы и повышают её только если клинические результаты, того требуют. Фармакологические данные свидетельствуют о том, что эффект лекарства является дозозависимым. Ингибция овуляции – не исключение. Для большинства препаратов индивидуальная доза может быть титрована различными способами. Но для комбинированных оральных контрацептивов (КОК) фармацевтическая индустрия изначально стремилась к обеспечению эффективного торможения овуляции для всех пользователей. В результате подавляющее большинство женщин получали гораздо более высокие дозы, чем необходимо. Для большинства женщин, которым для подавления овуляции не нужны высокие дозы гормонов, такие побочные эффекты, как метаболические нарушения, были почти неизбежными [2].

В дальнейшем, с накоплением клинического опыта было отчётливо показано, что синтетические эстрогены, в особенности этинилэстрадиол (ЭЭ), индуцируют некоторые метаболические изменения. Эти процессы являются дозозависимыми.

ми. Особенно это важно для гемостаза и липидного обмена, важнейших для параметров безопасности, это также относится и к водно-солевому и углеводному обменам, участвующих в регуляции массы тела [3]. По данным клинических исследований, даже не очень существенная разница в дозе эстрогенного компонента накладывает значительный отпечаток на приемлемость контрацептива.

M. Rosenberg и соавт. в рандомизированном многоцентровом открытом исследовании проводят сравнение КОК, содержащих прогестагены 3-го поколения: Алессе (20 мкг ЭЭ), Мирсетта (20 мкг ЭЭ), Орто-Трициклен (35 мкг ЭЭ) среди 463 стартовых женщин [13]. Исследования показали, что такие эстрогензависимые побочные эффекты, как тошнота, нагрубание молочных желез и головная боль, встречались на 50% чаще среди пользователей КОК, содержащего 35 мкг ЭЭ. Отказы от метода из-за плохой переносимости регистрировались реже в группах женщин, использовавших КОК с 20 мкг ЭЭ. Несмотря на большие различия в дозе эстрогенов, контроль цикла был сравним у всех 3-х групп.

Эстрогены и водно-солевой обмен

Влияние половых стероидов очень важно при оценке состояния водно-солевого баланса, поскольку задержка жидкости, несомненно, влияет на массу тела, хотя и не связана напрямую с количеством жировой ткани. Поэтому, рассматривая влияние гормональной контрацепции на массу тела, необходимо оценить действие эстрогенного и прогестагенного компонента КОК на вышеуказанные процессы.

Как известно, у человека вода составляет приблизительно 70% массы тела. Вода – это важнейшая среда, в которой растворены или диспергированы различные вещества, входящие в качестве необходимых компонентов в состав живого тела. Кроме того, вода принимает активное участие в течение обменных процессов в организме. От её количества зависит концентрация веществ, содержащихся в клетках и циркулирующих жидкостях. Эти концентрации должны быть относительно постоянными для каждого вида животных.

Главный фактор поддержания равновесия между интра- и экстрацеллюлярными объёмами жидкости – осмотическое давление крови. Стабилизация этого показателя у человека (300 мосмоль/л) исключительно важна для обеспечения общего метаболического гомеостаза и величины кровяного давления. Уровень осмотического давления крови определяется концентрацией в ней солей и прежде всего ионов Na⁺. Однако натриевый баланс в свою очередь тесно связан с обменом K⁺. В организме всегда есть нормальная ионная асимметрия между внеклеточным и клеточным пространством: во внеклеточной жидкости значительно преобладает Na⁺, во внутриклеточной – K⁺.

Поддержание нормального ионного градиента чрезвычайно важно для осуществления всех видов жизнедеятельности каждой клетки и организма в целом. Изменение ионного равновесия может привести к нарушению трансмембранной разницы потенциалов в нервных и мышечных клетках, необходимой для передачи нервного импульса и мышечного возбуждения, нарушению биосинтеза белка, гликолиза, дыхания и окислительного фосфорилирования в разных клетках, к тяжёлым расстройствам почти всех функций организма.

Следовательно, поддержание водно-солевого гомеостаза жизненно важно для осморегуляции, обеспечения оптимальных объёмов интра- и экстрацеллюлярной жидкости, а также их соотношения и величины кровяного давления.

Эти процессы регулируются группой гормонов. Одним из важнейших является альдостерон. В дистальных отделах нефрона альдостерон стимулирует реабсорбцию Na⁺ и экскрецию K⁺. Конечным результатом действия альдостерона является обмен трёх ионов Na⁺ на два иона K⁺ и один ион H⁺. Секреция альдостерона контролируется тремя механизмами: концентрацией ионов K⁺, повышением выброса АКТГ, активностью ренин-ангиотензиновой системы.

Повышение выработки альдостерона индуцирует задержку жидкости, гипертензию и гипокалиемию. Недостаточность альдостерона сопровождается обезвоживанием организма, артериальной гипотензией, гипонатриемией и гиперкалиемией (5). Гиперкалиемия – наиболее грозное осложнение недостаточности альдостерона, способное приводить к серьёзным нарушениям сердечной деятельности.

Высокие дозы эстрогенов способны стимулировать в печени синтез таких белков, как факторы коагуляции, глобулин связывающий половые стероиды и ангиотензиноген. Повышение выработки ангиотензиногена приводит к запуску ренин-ангиотензинового «каскада» и повышению уровня альдостерона, задержке натрия и воды путём увеличения реабсорбции натрия в почках. В лютеиновую фазу в естественном менструальном цикле прогестерон нивелирует минералокортикоидный эффект эндогенных эстрогенов, конкурируя с альдостероном на уровне рецепторов.

В норме этот процесс абсолютно сбалансирован и любой перевес в ту или иную сторону приводит к нарушениям водно-солевого обмена. Например:

1. При приёме больших доз эстрогенов, либо в случае эндогенной абсолютной или относительной гиперэстрогении, развивается вторичный гиперальдостеронизм, сопровождающийся задержкой натрия и воды.

2. При недостаточности минералокортикоидной функции надпочечников, либо при передозировке препаратов с антиминералокортикоидной активностью, формируется следующий симптомокомплекс: гиперкалиемия, гипонатриемия, гипотензия и тахикардия как следствие уменьшения объёма циркулирующей крови (ОЦК). Значительная гиперкалиемия чрезвычайно опасна и должна быть немедленно купирована.

Как известно, эстрогенный компонент комбинированных контрацептивов оказывает индуцирующее влияние на альдостерон. Если бы прибавка массы тела была вызвана лишь этим фактором, то при применении прогестагенсодержащих контрацептивов, таких как медроксипрогестерона ацетат (Депо-Провера, ДМПА) прибавки бы не было. Однако множество сравнительных исследований показывают, что прибавка массы тела на фоне применения ДМПА значительно выше, чем в группе контроля и группе пользователей КОК. В исследовании Risser W.L. проведено наблюдение в течение 12 циклов у 19-ти летних девушек, использовавших ДМПА (n=44), КОК (n=86) [12]. Большинство пользователей КОК за 12 мес. либо потеряли вес, либо прибавили менее 5%. Среди пользователей ДМПА гораздо больший процент (44%) прибавили более 10% от их первоначальной массы тела [12].

Возможно, подобное увеличение массы тела связано с некоторым андрогенным влиянием синтетических прогестагенов и, в связи с этим, изменением инсулинорезистентности. С другой стороны, для синтетических прогестагенов в отличие от натурального прогестерона не характерен антиминералокортикоидный эффект.

Поэтому рассматривая вопрос влияния ГК на массу тела, важно принимать во внимание все метаболические пути, в частности углеводный обмен.

Задержка жидкости на фоне приёма КОК обусловлена избыточным эстрогенным влиянием. Этот эффект является дозозависимым. Современные низкодозированные комбинированные эстроген-гестагенные контрацептивы не приводят к задержке жидкости. Минимизация данного влияния достигается применением контрацептивов с минимально возможной дозой эстрогена (15–20 мкг в сутки).

Гормональная контрацепция и углеводный обмен

Общезвестно, что при снижении толерантности к углеводам и развитии гиперинсулинизма ускоряются процессы утилизации энергии в жировые депо и увеличивается накопление жира, преимущественно по абдоминальному типу.

Ещё в 1963 г. появились первые сообщения об отрицательном влиянии на метаболизм углеводов одного из первых КОК, содержащего 150 мкг местранола. С тех пор проведено большое количество исследований влияния синтетических эстрогенов и прогестагенов и их различных комбинаций на углеводный обмен. Доказано, что высокие дозы эстрогенов и прогестагенов индуцируют снижение толерантности к глюкозе и повышение инсулина плазмы [4]. Ряд исследователей изучали влияние КОК на толерантность к глюкозе [5, 6]. Исследования 70–90-х годов были проанализированы и обобщены в обзоре «Фармакология контрацептивных стероидов» (1994) [7].

С изменением состава КОК, прежде всего с уменьшением дозы гормонов, изменения уровней глюкозы и инсулина были минимизированы или практически элиминированы.

Исследования последних лет показывают, что не наблюдается клинически значимых изменений параметров углеводного обмена при применении высокоселективных прогестагенов 3-го поколения в сочетании с низкими и ультранизкими (15 и 20 мкг ЭЭ) дозами эстрогенов [8, 9].

Влияние гормональных контрацептивов на углеводный обмен обусловлено действием как эстрогенного, так и прогестагенного компонента и является дозозависимым. Минимизация влияния на углеводный обмен достигается выбором препаратов с минимальной дозой эстрогена в сочетании с высокоселективными прогестагенами 3-го поколения.

Пищевое поведение и гормональная контрацепция

Очевидно, что пищевое поведение (употребление более калорийной, жирной пищи) влияет на процессы накопления жира в организме.

Интересная работа была проведена американскими исследователями Esk и Bennet в 1997 г. [10]. Проводилось сравнительное исследование пользователей и не пользователей ОК по следующим параметрам: основной обмен, физическая активность и профиль диеты, то есть качественный состав потребляемой пищи. Сравнения показали, что группа пользователей КОК гораздо больший процент энергии потребляла за счёт жира ($P=0,02$), и меньший процент за счёт углеводов ($P=0,008$). По остальным параметрам, в частности, по показателям основного обмена, достоверных различий не было выявлено. Поскольку доказано, что употребление более жирной пищи приводит к более активному увеличению массы тела, очевидно, что изменение пищевого поведения может приводить к увеличению процента жировой ткани в организме.

Litchfield и Grunvald наблюдали 30 молодых (18–26 лет) женщин, использующих ОК с различной дозой эстрогена

[11]. Проведено сравнение с контрольной группой показателей периферического распределения жира, толщины кожной складки и окружностей бедра, плеча и талии. По мнению исследователей, наблюдалась абсолютная корреляция дозы эстрогена с показателями массы тела, окружностью бедра и плеча и периферическим распределением жира [11].

Влияние эстрогенного компонента контрацептивов на пищевое поведение и периферическое распределение жира является дозозависимым. Минимизация данного влияния достигается выбором препаратов с минимальной дозой эстрогена (15–20 мкг.)

Таким образом, если проанализировать накопленный в течение 40-летней истории гормональной контрацепции научный и клинический опыт, очевидно, что для нейтрализации всех метаболических путей набора веса желательно использование контрацептивов с минимальными дозами эстрогенного компонента (15–20 мкг ЭЭ), в сочетании с высокоселективными прогестагенами 3-го поколения (например, дезогестрел).

В тех же случаях, когда имеется необходимость использовать более высоко дозированные препараты, минимизировать влияние на углеводный обмен и пищевое поведение достаточно сложно. Некоторые авторы для минимизации эстрогенобусловленного влияния на водно-солевой обмен рекомендуют использовать антимиералокортикоидные препараты: прогестагены с антимиералокортикоидным эффектом (производные спиронолактона, дроспиренон). Однако, вследствие антимиералокортикоидной активности дроспиренона (3 мг дроспиренона сходны по активности с 25 мг спиронолактона) существует опасность развития гиперкалиемии (особенно у пациенток с нарушением функции почек), а также в тех случаях, когда одновременно используются калийсберегающие диуретики. Женщинам с заболеваниями, которые предрасполагают к гиперкалиемии (почечная недостаточность, нарушение функции печени и недостаточность надпочечников) также следует с осторожностью назначать дроспиренон. При длительном приёме препаратов КОК с выраженным антимиералокортикоидным эффектом необходимо внимательное наблюдение за пациенткой для оценки состояния водно-солевого обмена и профилактики гиперкалиемии.

При выборе метода гормональной контрацепции нужно учитывать не только дозировку эстрогенного компонента, но и способ введения гормонов в организм женщины. Поскольку способ введения может оказывать значительное влияние на степень гормонального воздействия при одной и той же дозировке. Снижение степени эстрогенного воздействия контрацептивов важно для снижения частоты появления эстрогензависимых побочных эффектов, в том числе и влияния на массу тела. В 2005 году van den Heuvel MW и соавт. было проведено исследование, в котором сравнивались фармакокинетические свойства ЭЭ в трех методах контрацепции: влагалитное кольцо (15 мкг ЭЭ/сутки), пластырь (20 мкг ЭЭ/сутки) и КОК, содержащий 30 мкг ЭЭ [19]. Результаты исследования показали, что максимальный уровень концентрации ЭЭ при использовании КОК был в 1,6 раза выше, чем при использовании пластыря, и в 4,5 раза выше, чем у влагалитного кольца. Кроме того женщины, использовавшие кольцо, подвергаются в 3,4 раза меньшему эстрогенному воздействию, чем при использовании пластыря, и в 2,1 раза менее интенсивному, чем при приеме КОК, содержащего 30 мкг ЭЭ [19].

Полученные данные подтвердили, что доза гормона, а именно ЭЭ, не всегда определяет степень его воздействия на организм, а снижение дозы гормонов не всегда означает снижение степени их воздействия. Следовательно, при использовании НоваРинга, женщины будут подвергаться меньшему эстрогенному воздействию, а значит, вероятность увеличения массы тела будет меньше, чем при использовании других методов комбинированной эстроген-гестагенной контрацепции.

Гормональная контрацепция и масса тела

Огромное количество научных исследований посвящено на сегодняшний день влиянию оральной контрацепции на изменения массы тела. Ведущий специалист в области контрацепции Джон Гильбо ещё в начале 90-х указывал, что на сегодняшний день не установлено достоверно, обуславливается ли прибавка массы тела при приёме ОК каким-то одним механизмом. Автор связывает данные процессы с эстрогензависимой задержкой жидкости в организме. Другое влияние автор видит в возрастании аппетита. В этих случаях, кроме совета, касающегося диеты, автор рекомендует наиболее низкодозированные режимы [1].

Влияние низко- и микродозированных контрацептивов на массу тела изучено в огромном количестве зарубежных и российских работ. В 42 рандомизированных клинических исследованиях, включивших в общем 21959 женщин, принимавших комбинированные контрацептивы, не было выявлено какой-либо связи между приёмом современных низкодозированных эстроген-гестагенных контрацептивов и прибавкой массы тела [16].

В крупномасштабное исследование Lammers и Ortenberg было включено 1684 женщины из 12 европейских стран (Бельгия, Дания, Финляндия, Франция, Венгрия, Голландия, Норвегия, Польша, Швеция, Швейцария, Западная Германия и Югославия), принимающих в течение 12 циклов КОК, содержащий 20 мкг ЭЭ и 150 мкг дезогестрела (Мерсилон, Органон, Нидерланды) [14]. В течение 12 месяцев использования КОК прибавка массы тела наблюдалась только в группе молодых девушек в возрасте 16–19 лет и составила 0,38 кг, что соответствует естественным возрастным изменениям, связанным с ростом. В группе женщин старше 19 лет прибавки массы тела отмечено не было [14]. В другом исследовании учёные обнаружили уменьшение веса на 1,4 кг в группе 542 женщин, использовавших Мерсилон в течение 13 циклов. Средний вес пациенток составлял 59,1 кг до начала исследования и 57,7 после 13 циклов приёма Мерсилона [18].

Milsom I. и его коллеги в течение года сравнивали влияние влагалитического контрацептивного кольца НоваРинг и КОК, содержащего 30 мкг ЭЭ и 3000 мкг дроспиренона, на массу тела и состав тела (body composition) 983 женщин [21]. В данном исследовании оба контрацептива не оказывали клинически значимого на массу тела. В группе женщин, использовавших кольцо, среднее изменение массы тела по сравнению с исходным уровнем было на 0,38 кг меньше, чем у женщин, принимавших КОК. Изменения всех параметров состава тела, в том числе жировой и безжировой массы, клеточной и внеклеточной массы и общей воды организма в обеих группах были относительно невелики, без статистически значимых различий между группами. Наблюдаемое отсутствие различий представляет интерес, поскольку дроспиренон оказывает антиминералокортикоидное действие на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему, что препятствует за-

держке жидкости, вызываемой эстрогенами [20]. Однако в исследовании Milsom I. и соавт. было показано отсутствие статистически значимых различий по этому параметру между группами, применявшими КОК и НоваРинг. Этот факт подтверждает то, что задержки жидкости под влиянием ЭЭ можно избежать, если использовать контрацептивы с низким содержанием (15 мкг) ЭЭ. Также эти результаты могут показывать, что антиминералокортикоидный эффект дроспиренона не проявляется при применении дозы, используемой в целях контрацепции [21].

Таким образом, увеличение массы тела в течение жизни – это закономерный процесс, являющийся результатом возрастного снижения основного обмена, увеличением калорийности пищи и снижением физической нагрузки.

Основной принцип в подборе контрацепции, соответствующий заповеди «не навреди» – это принцип минимальной эффективной дозы. Нужно помнить, что контрацептивная таблетка не является средством для похудения. Современный контрацептив, прежде всего, должен обеспечить женщине надёжную защиту от нежелательной беременности без негативного метаболического влияния на организм. Поэтому консультируя женщин при подборе контрацепции необходимо обсудить с ними вопросы диеты и физической активности. Для выбора препарата гормональной контрацепции, не влияющей на вес, оптимальным является выбор современных гормональных контрацептивов, содержащих минимальные дозы эстрогенного компонента, такие как влагалитическое кольцо НоваРинг.

Литература

- Guillbaud J. Contraception. Churchill Livingstone; London; 1993, 156–268.
- Samsioe G. Oral contraceptives and the cardiovascular issue. In: The Pill; Parthenon Publishing Group; London; 1990, 43–45.
- Fortney J., Harper J. Oral contraceptives and expectancy. Stud. Fam. Planning 1986; 17:117–25.
- Rosenbaum H. Recent developments in the composition of oral contraceptives. In: The Pill; Parthenon Publishing Group; London; 1990, 53–59.
- Phillips N, Duffy T. One hour glucose tolerance in relation to use of oral contraceptive drugs. Am J Obst Gyn 1973; 116:91–100.
- Moses LE. The influence of a sequential oral contraceptive on the carbohydrate metabolism. Boston; Exc Medical International Congress Series 224. 1970.
- Goldzieher JW, Fotherby K. Pharmacology of the Contraceptive Steroids. Raven Press, New York, 1994, 354–357.
- Berga SL. Metabolic and endocrine effect of the desogestrel-containing oral contraceptive Mircette. Am J Obst Gyn., 1998 Jul; 179 (1): S9–17.
- van der Mooren MJ, Klipping C. A comparative study of the effect of gestodene 60 mcg, EE 15 mcg, and desogestrel 150 mcg, EE 20 mcg, on hemostatic balance, blood lipid levels and carbohydrate metabolism. Eur J Contracept Reprod Health Care. 1999 Nov; 4 Suppl 2:27–35.
- Eck LH, Bennet AG. Differences in macronutrient selections in users and nonusers of an oral contraceptive. Am J Clin Nutr. 1997 Feb; 65 (2): 419–24.
- Litchfield RE, Grunvald KK. Oral contraceptives and fat patterning in young adult women. Hum Biol. 1988 Oct; 60(5): 793–800.
- Risser WL, Geftter LR. Weight change in adolescents who used hormonal contraception. J Adolesc Health. 1999 Jun; 24 (6): 433–6.

13. Rosenberg M, Meyers A, Roy V. Efficacy, cycle control, and side effects of low- and lower- dose oral contraceptives: a randomized trial of 20 microgram and 35 microgram preparations. *Contraception* 1999 Dec; (6):321–9.
14. Lammers P., Op ten Berg M. Phase III Clinical trial with a new oral contraceptive containing 150 mcg desogestrel and 20 mcg ethinylestradiol. *ACT Obstetr Gynecol Scand* 1991;70:497–500.
15. Kopelman P., Stock M., 1998. «Clinical Obesity»
16. Gallo MF et al. Combination estrogen-progestin contraceptives and body weight: systematic review of randomized controlled trials. *Obstet Gynecol* 2004; 103(2): 359–373.
17. Bjorkelund C et al. Reproductive history in relation to relative weight and fat distribution. *Int J Obes* 1996; 20(3):213–219
18. Lav?n et al. Effect on bleeding patterns following the use of a low dose desogestrel-containing oral contraceptive. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2002;7(suppl 1):86
19. van den Heuvel MW et al. Comparison of ethinylestradiol pharmacokinetics in three hormonal contraceptive formulations: the vaginal ring, the transdermal patch and an oral contraceptive. *Contraception* 2005, 72:168–174
20. Keam SJ, Wagstaff AJ. Ethinylestradiol/drospirenone: a review of its use as an oral contraceptive. *Treat Endocrinol* 2003; 2:49–70.
21. Milsom I. et al. Effects on cycle control and bodyweight of the combined contraceptive ring, NuvaRing, versus an oral contraceptive containing 30 mg ethinylestradiol and 3 mg drospirenone. *Human Reproduction* 2006; 21(9):2304–2311.