

На правах рекламы
(рекламодатель - ЗАО "АО Шеринг")

НОВЫЙ РЕЖИМ КОНТРАЦЕПЦИИ: УКОРОЧЕННЫЙ БЕЗГОРМОНАЛЬНЫЙ ИНТЕРВАЛ. ВЗГЛЯД ЭНДОКРИНОЛОГА

Е.Н. Андреева, О.Р. Григорян, А.А. Охотникова

ФГУ Эндокринологический научный центр, Москва
(дир. — академик РАН и РАМН И.И. Дедов)

В настоящее время наиболее эффективным методом предупреждения нежелательной беременности является гормональная контрацепция, основанная на использовании синтетических аналогов женских половых гормонов. Комбинированные оральные контрацептивы (КОК) — самый распространенный метод контрацепции, используемый более 150 млн женщин во всем мире. Эти препараты не только высокоэффективны (индекс Перля при использовании КОК составляет от 0,05 до 0,4) и редко дают побочные эффекты, но и удобны в применении, обладают хорошей переносимостью, обратимостью действия и отвечают повышенным требованиям безопасности [1].

Со времени создания (60-е годы XX века) КОК подверглись значительным изменениям, при этом производители основное внимание уделяли снижению дозы этинилэстрадиола (ЕЕ) и разработке качественно новых прогестинов [2].

На современном этапе в качестве гестагенного компонента в современных КОК применяются прогестины (дезогестрел, гестоден, норгестимат, диеногест, дроспиренон), обладающие более выраженными гестагенными свойствами по сравнению с препаратами первых поколений, что позволило существенно снизить их дозу. Преимущества данных КОК заключаются в минимизации их негативного влияния на углеводный обмен, липидный состав крови, а также на систему гемостаза/фибринолиза [1].

В настоящее время по рекомендациям ВОЗ доза эстрогенного компонента в КОК,

используемых с целью плановой контрацепции, не должна превышать 35 мкг ЕЕ. Однако в практической деятельности все успешнее применяются микродозированные препараты, в которых доза ЕЕ не превышает 20 мкг, что обеспечивает уменьшение числа эстрогензависимых побочных эффектов. В связи с внедрением микродозированных препаратов, обладающих столь же надежными контрацептивными свойствами, что и КОК, применяющиеся в традиционном режиме, возникла необходимость разработки нового режима их применения.

Исторически классическая схема применения КОК 21/7 имитировала менструальный цикл. «Хотя наличие ежемесячного кровотечения отмены не было основано на биологической необходимости, первоначальные схемы приема КОК были разработаны следующим образом: 21 день применения гормонов с последующим 7-дневным перерывом (схема приема 21/7), необходимым для того, чтобы кровотечение отмены происходило каждый месяц. До того как стали доступными экспресс-тесты на беременность, ежемесячное менструальноподобное кровотечение служило определенным сигналом для женщины, принимающей препарат, о том, что она не беременна. Первые КОК содержали высокие дозы ЕЕ (50 мкг) и прогестинов, что приводило к эффективному подавлению гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы во время приема препарата, а также в течение всего 7-дневного интервала, т.е. в период, когда гормоны не употреблялись» [3]. Препараты с высоким содержанием половых стероидов, используемые ранее, вы-

зывали выраженные побочные эффекты, такие как повышение риска развития артериального и венозного тромбоза, тошноту, болезненность молочных желез, задержку жидкости в организме, смену настроения, в связи с чем женщины досрочно прекращали прием КОК [4].

В течение последних десятилетий появилось множество различных прогестинов, а суточная доза ЭЕ постепенно уменьшилась до 20 мкг. Уменьшение дозы позволило снизить частоту развития и тяжесть побочных явлений, в том числе риск возникновения сосудистых осложнений. Оставаясь эффективной для предотвращения нежелательной беременности, более низкая доза прогестина в комбинации с 20 мкг ЭЕ выводится из организма быстрее, чем высокодозированные комбинированные препараты [5].

В период безгормонального интервала происходит развитие фолликулов в 25–90% циклов у женщин, принимающих низкодозированные КОК [5]. Увеличение уровня ФСГ в этот период стимулирует рост фолликула в яичнике и эндогенный синтез E_2 . Эстрогензависимые побочные эффекты включают тошноту, болезненность молочных желез, задержку жидкости, перемены настроения и головные боли. В большинстве случаев указанные побочные эффекты, а также тазовые боли проявляются в свободный от приема КОК 7-дневный интервал чаще, чем во время приема активных таблеток, независимо от состава КОК [6]. При возобновлении приема активных таблеток продукция ФСГ подавляется и дальнейший рост фолликулов останавливается. В результате уровень E_2 уменьшается, что может привести к межменструальному маточному кровотечению, особенно у женщин, которые принимают КОК, содержащие лишь 20 мкг ЭЕ, по сравнению с более высокими дозами эстрогенного компонента [7].

Кроме побочных эффектов, проявляющихся во время безгормонального интервала, усиление роста фолликулов может приводить к снижению эффективности низкодозированных КОК. Так, КОК, содержащие 20 мкг ЭЕ, слабее подавляют рост фолликулов, чем контрацептивы, содержащие 30 мкг ЭЕ, но в клинических условиях эти режимы одинаково эффективны для предупреждения нежелательной беременности [5]. Кроме того, овуляция может произойти в том случае, если после 7-дневного перерыва женщина перестанет принимать КОК. На практике женщины пропускают прием таблеток чаще всего в начале цикла, что подтверждается результатами исследования, проведенного

в США [8]. В рандомизированном открытом исследовании M.D. Creinin и соавт. имитировали пропущенные таблетки в начале цикла намеренным продлением безгормонального интервала с 7 до 9 дней. По сравнению с пациентками, которые принимали КОК с ЭЕ 35 мкг, у пациенток, принимающих КОК, содержащие ЭЕ 20 мкг, отмечалось выраженное увеличение уровня прогестерона в сыворотке крови, что предполагало увеличение риска овуляции при пропуске таблетки в начале цикла [9].

Сокращение безгормонального интервала до 3–4 дней обеспечивает много преимуществ и сокращает частоту возникновения побочных эффектов, которые обычно отмечаются при приеме КОК в традиционном режиме 21/7. Эти преимущества в первую очередь связаны с уменьшением роста фолликулов и синтеза эндогенных стероидов [5]. При оценке применения в двух различных режимах КОК, содержащего 75 мкг гестодена и 20 мкг ЭЕ, было выявлено, что частота случаев роста фолликулов, оцениваемая при приеме препарата в режиме 21/7 и режиме 23/5 (женщины принимали таблетки, содержащие гормоны, 23 дня, а перерыв в приеме составлял 5 дней), значительно снижалась при режиме 23/5. Кроме того, при использовании режима 23/5 были зарегистрированы более низкий уровень E_2 в сыворотке крови и слабый остаточный рост фолликулов, определяемый по данным УЗИ яичников во время безгормонального интервала [10]. H. Sullivan и соавт., а также S.A. Willis и соавт. выявили аналогичные изменения, сравнивая 60 мкг гестодена и 5 мкг ЭЕ и 3 мг дроспиренона и 30 мкг ЭЕ в режимах 21/7 и 24/4 соответственно (24 дня приема активных таблеток, содержащих гормоны, и 4 дня неактивных таблеток плацебо — схема 24/4) [11, 12]. Вывод данных исследований: при использовании КОК, содержащих низкие дозы ЭЕ и прогестина, и сокращения безгормонального интервала до 3–4 дней концентрации гормонов, циркулирующих в кровотоке, достаточно для подавления выработки гонадотропинов (ЛГ и ФСГ) в сыворотке крови в течение всего безгормонального интервала до начала нового цикла приема гормонов. Уменьшение безгормонального интервала обеспечивает стойкое подавление синтеза ЛГ и ФСГ, предотвращая рост фолликулов во время перерыва в приеме гормонов. Вследствие стойкого подавления роста фолликулов и снижения колебаний уровня эндогенного E_2 при регулярном ежемесячном приеме КОК в режиме 24/4 уменьшается число эпизодов межменструальных кровотечений, а также

снижается частота возникновения овуляции и беременности, которые возможны при приеме КОК в обычном режиме 21/7 вследствие нарушения женщинами правил приема препаратов [13]. Кроме того, сокращение безгормонального интервала при использовании режима 24/4 позволяет минимизировать во время перерыва симптомы отмены (головные боли, судороги и ощущение вздутия живота) которые могут отмечаться в этот период при использовании обычного режима контрацепции [6]. Естественно что, данный режим приема КОК, способствующий уменьшению побочных эффектов, позволит увеличить число женщин, желающих продолжить применение микродозированных КОК в качестве высокоэффективного контрацептивного средства, и тем самым снизит риск возникновения нежелательной беременности [13].

В настоящее время для большинства женщин по-прежнему важно появление менструальноподобных кровотечений в промежутках между приемом КОК. При использовании режима 24/4 плановое кровотечение отмены также возможно. По сравнению с режимом 21/7 режим 24/4 обеспечивает меньшее число дней не только планового кровотечения отмены, но и дней межменструальных кровотечений [14, 15].

В последнее время изучались несколько различных режимов приема КОК, но только два режима — 24/4 с 3 мг дроспиренона и 20 мкг ЕЕ (YAZ/Джес) и 1 мг норэтиндрона ацетата и 20 мкг ЕЕ (Loestrin 24 Fe) — одобрены Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов США [5]. В настоящее время в России зарегистрирован единственный микродозированный КОК Джес с режимом 24/4, содержащий 3 мг дроспиренона и 20 мкг ЕЕ. В то время как оба существующих препарата режимом 24/4 и 20 мкг ЕЕ эффективны для подавления роста фолликулов, препарат, в котором содержится дроспиренон, имеет ряд дополнительных преимуществ.

Дроспиренон — производное спиролактона, принципиально отличающийся от всех ранее существующих прогестинов. По своим биологическим эффектам дроспиренон максимально близок к эндогенному прогестерону. Подобно последнему дроспиренон дает антиандрогенный и антиминералокортикоидный эффекты, благодаря высокому сродству к рецепторам прогестерона, а также минералокортикоидов и низкому сродству к рецепторам андрогенов. Однако



в отличие от прогестерона, дроспиренон не связывается ни с глюкокортикоидными, ни с эстрогеновыми рецепторами, в связи с чем оказывает благоприятные метаболические эффекты [1].

Эстрогены, особенно ЕЕ, так же, как прогестерон, частично оказывает антагонистическое действие на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (РААС), которая регулирует водно-солевой баланс и артериальное давление (АД). Ренин — фермент, образующийся в почках и секретлируемый в повышенном количестве при снижении АД и/или дефиците натрия. Ренин расщепляет ангиотензин I в плазме путем гидролиза ангиотензина. Затем ангиотензин I превращается с помощью ангиотензинпревращающего фермента в ангиотензин II. Ангиотензин II является мощным вазоконстриктором, а также главным стимулятором секреции альдостерона корковым веществом надпочечников. Альдостерон связывается с внутриклеточными рецепторами дистальных отделов нефронов и увеличивает резорбцию натрия и жидкости, увеличивая также экскрецию калия.

Если причиной активации РААС является дефицит натрия, то возвращение системы в состояние равновесия происходит за счет увеличения уровня альдостерона в плазме, в результате чего увеличивается канальцевая реабсорбция натрия. Если причиной активации РААС было падение АД, то нарушение корректируется за счет вазоконстрикторного действия ангиотензина II и повышения чувствительности кровеносных сосудов в результате эффекта альдостерона. Физиологический 17β -E₂ и синтетический ЕЕ вызывают увеличение уровня ангиотензина в печени в 3,5 раза в течение нескольких дней. В то время как эстрогены увеличивают задержку жидкости за счет влияния на ангиотензиноген, прогестерон противодействует этому эффекту, связываясь с альдостероновыми рецепторами и препятствуя минералокортикоидному эффекту адренкортикальных гормонов. Прогестины первых поколений в составе КОК не обладают вышеуказанной диуретической способностью прогестерона, поэтому не могут противодействовать задержке жидкости, вызванной эстрогенами. Дроспиренон — первый прогестин, включенный в состав КОК, обладающий антиминералокортикоидной активностью и противодействующий задержке натрия и воды в организме, и как следствие, возникновению отеков, вызванных действием эстрогенов. Этим и объясняется умеренный диуретический эффект

дроспиренона, не вызывающий изменений электролитного баланса при использовании его с ЕЕ. При применении дроспиренона уменьшаются побочные эффекты, связанные с задержкой жидкости (нагрубание молочных желез и увеличение массы тела), вследствие чего улучшается переносимость препарата и увеличивается возможность его длительного использования [1].

Препарат Джес — новая низкодозированная форма КОК, содержащая дроспиренон (а именно таблетки с 3 мг дроспиренона и 20 мкг ЕЕ) и применяемая для обеспечения 24 дней гормонального лечения, после которого следует укороченный 4-дневный интервал плацебо (режим 24/4). В связи с этим Джес обеспечивает 3 дополнительных дня антиминералокортикоидной активности для 28-дневного цикла, демонстрируя высокую эффективность, хороший профиль безопасности и приемлемую схему кровотечений [14, 16].

Благодаря длительному периоду полувыведения дроспиренона (30,9–32,5 ч) его действие продолжается и в период приема таблеток плацебо. Благодаря укороченному безгормональному интервалу и эффектам дроспиренона наблюдаются меньшая частота и выраженность побочных эффектов [17]. В связи с этим препарат высоко эффективен при лечении предменструального синдрома (ПМС) и является единственным КОК, зарегистрированным для лечения эмоциональных и физических проявлений тяжелой формы ПМС — предменструального дисфорического расстройства. Эффективность дроспиренона показана в многоцентровых двойных слепых плацебо контролируемых исследованиях [18, 19]. Так, исследование, проведенное К.А. Yonkers и соавт. — самое крупное на современном этапе плацебо-контролируемое двойное слепое исследование у пациенток с ПДР. Большая часть женщин (48,4%), использовавших КОК Джес, отметили улучшение самочувствия на 50% и более (оценка в баллах при ведении дневника регистрации симптомов ПМС) по сравнению с группой плацебо (36,1%; $p=0,01$) [18]. По результатам другого исследования, при применении Джес его эффективность ($\geq 50\%$ снижение оценки в баллах при ведении дневника регистрации симптомов ПМС) составила 42,9% по сравнению с 19,5% при применении плацебо. Положительный ответ на терапию (выраженное или очень выраженное улучшение) при применении указанного КОК более чем в 2 раза превышал результаты в группе плацебо [19]. При анализе данных, полученных в группах, было

обнаружено, что снижение общих оценок при ведении дневника регистрации симптомов ПМС на 22% и более было связано со значительным улучшением в следующих областях: производительность, социальная деятельность, социальные взаимоотношения, общее самочувствие [20].

Джес эффективен при умеренных акне и себорее [21, 22]. Анализ двух плацебо-контролируемых исследований с участием 1072 женщин с умеренным воспалением сальных желез на лице, использующих Джес в течение 6 менструальных циклов, позволил выявить уменьшение среднего количества воспалительных и невоспалительных элементов и улучшение общего состояния кожи по сравнению с аналогичными показателями в группе плацебо. При этом наиболее выраженное улучшение наблюдалось у женщин в возрасте от 14 до 22 лет [21, 22].

Дополнительные исследования, предпринятые на современном этапе, касаются определения влияния на активность яичников КОК 3 мг дроспиренона и 20 мкг ЕЕ, применяемого в режиме 24/4, по сравнению с традиционным режимом 21/7 в случае регулярного применения и после преднамеренных ошибок приема КОК [21]. В ходе исследований активность яичников классифицировали согласно шкале Hoogland, сочетающей данные фолликулярной активности, полученные при УЗИ, и уровня E_2 в сыворотке крови [23]. При использовании режима приема 24/4 отмечали меньший средний размер фолликулов, а также более низкие уровни E_2 во время безгормонального интервала по сравнению с таковыми на фоне режима 21/7 при использовании препарата того же состава. В данном исследовании пропуск пациентками таблеток моделировался путем сознательной замены первых 3 таблеток в начале нового цикла приема КОК. При этом режим 21/7 отличался большим количеством овуляций, чем режим 24/4 [2]. Данное исследование, которое в настоящее время является одним из крупнейших по изучению подавления овуляции, продемонстрировало, что увеличение продолжительности активного приема гормонов до 24 суток и сокращение безгормонального интервала до 4 суток с КОК 3 мг дроспиренона и 20 мкг ЕЕ приводит к более сильному подавлению активности яичников по сравнению с традиционным режимом 21/7. Более того, режим 24/4 ассоциировался с большим подавлением эндогенного E_2 . При 4-суточном безгормональном интервале отмечалась меньшая частота случайных овуляций после ошибок приема в начале цикла приема (что

эквивалентно продлению безгормонального интервала еще на 3 сут) по сравнению с традиционным режимом 21/7. Подавление активности яичников, достигнутое в группе режима 24/4 при пропусках приема, было аналогичным наблюдаемому подавлению активности в группе режима 21/7 при регулярном безошибочном приеме. В связи с этим был сделан вывод, что укорочение безгормонального интервала снижает риск случайной овуляции при пропуске таблеток в клинической практике и повышает резерв контрацептивной надежности по сравнению с традиционным режимом 21/7 [2].

Джес обладает хорошим профилем безопасности. Безопасность и возможные осложнения препарата с режимом приема 24/4 сопоставимы с таковыми других КОК. При приеме Джес не повышается риск тромбоза, нарушения липидного обмена или изменения компонентов свертывающей системы крови. Это связано с тем, что прием 20 мкг ЕЕ в течение 24 дней обеспечивает меньшую общую дозу ЕЕ, чем прием в течение 21 дня 30 мкг ЕЕ [16, 24].

Контроль цикла — один из наиболее важных факторов, влияющих на соответствие требованиям (удовлетворенность) при использовании гормональной контрацепции [25]. В одном из исследований по оценке удовлетворенности приемом препарата 86% женщин были «довольны» или «очень довольны» применением КОК Джес, а 72,7% женщин были согласны продолжить прием препарата, если бы представилась такая возможность [14].

Таким образом, комбинация сокращенного безгормонального интервала с меньшей дозой ЕЕ в КОК усиливает преимущества режима приема КОК и одновременно уменьшает число дней межменструальных кровотечений, которые наблюдаются при применении других пролонгированных и непрерывных режимов. Кроме того, ожидаемое плановое кровотечение отмены обеспечивает уверенность женщины в том, что она не беременна. В то же время общее число дней кровотечения уменьшается по сравнению с режимом 21/7. Более того, для многих женщин, которые страдают от неблагоприятной симптоматики, связанной с увеличением продукции эндогенных половых гормонов во время безгормонального интервала, сокращение числа дней без приема гормонов обеспечивает режим применения КОК, который они с большей вероятностью будут соблюдать. А лучшее соблюдение режима, в свою очередь, повышает контрацептивную эффективность препарата [5].



Литература

1. Прилепская В.Н. Руководство по контрацепции. М: МЕДпресс-информ 2006.
2. Klipping C., Duijkers I., Trummer D., Marr J. Suppression of ovarian activity with a drospirenone-containing oral contraceptive in a 24/4 regimen. *Contraception* 2008; 78: 16–25.
3. Brenner P.M., Mishell D.R. Jr, Stanczyk F.Z. et al. Serum levels of d-norgestrel, luteinizing hormone, follicle-stimulating hormone, estradiol, and progesterone in women during and following ingestion of combination oral contraceptives containing d-norgestrel. *Am J Obstet Gynecol* 1977; 129: 133.
4. Mishell D.R.Jr. Family planning. In: Stenchever M.A., Droegemueller W., Herbst A.L., Mishell Jr. D.R., ed. *Comprehensive gynecology*. 4th ed. St Louis (MO): Mosby 2001: 295–338.
5. Radhika D. Rible, Daniel R. Mishell Jr. Decreasing the number of days of the hormone-free interval with use of low-dose oral contraceptive formulations. *Gynaecol Forum* 2008; 13: 2.
6. Sulak P.J., Scow R.D., Preece C. et al. Hormone withdrawal symptoms in oral contraceptive users. *Obstet Gynecol* 2000; 95: 261–266.
7. Baerwald A.R., Olatunbosun O., Pierson R.A. Ovarian follicular development is initiated during the hormone-free interval of oral contraceptive use. *Contraception* 2004; 70: 371–377.
8. Trussell J. Contraceptive failure in the United States. *Contraception* 2004; 70: 89–96.
9. Creinin M.D., Lippman J.S., Eder B.E. et al. The effect of extending the pill-free interval on follicular activity: triphasic norgestimate/35 Ag ethinyl estradiol versus monophasic levonorgestrel/20 Ag ethinyl estradiol. *Contraception* 2002; 66: 147–152.
10. Spona J., Elstien M., Feichtinger W. et al. Shorter pill-free interval in combined oral contraceptives decreases follicular development. *Contraception* 1996; 54(2): 71–77.
11. Sullivan H., Furniss H., Spona J., Elstein M. Effect of 21-day and 24-day oral contraceptive regimens containing gestodene (60 g) and ethinyl estradiol (15 g) on ovarian activity. *Fertil Steril* 1999; 72: 115–120.
12. Willis S.A., Kuehl T.J., Spiekerman A.M., Sulak P.J. Greater inhibition of the pituitary-ovarian axis in oral contraceptive regimens with a shortened hormone-free interval. *Contraception* 2006; 74(2): 100–103.
13. Mishell D.R. Rationale for decreasing the number of days of the hormone-free interval with use of low-dose oral contraceptive formulations. *Contraception* 2005; 71: 304–305.
14. Bachmann G., Sulak P.J., Sampson-Landers C. et al. Efficacy and safety of a low-dose 24-day combined oral contraceptive containing 20 micrograms ethinylestradiol and 3 mg drospirenone. *Contraception* 2004; 70(3): 191–198.
15. Nakajima S., Archer D., Ellman H. Efficacy and safety of a new 24-day oral contraceptive regimen of norethindrone acetate 1 mg/ethinyl estradiol 20 g (Loestrin 24 Fe®). *Contraception* 2007; 75: 16–22.
16. Klipping C., Marr J. Effects of two combined oral contraceptives containing ethinyl estradiol 20 g combined with either drospirenone or desogestrel on lipids, haemostatic parameters and carbohydrate metabolism. *Contraception* 2005; 71: 409–416.
17. Blode H., Wuttke W., Loock W. et al. A 1-year pharmacokinetic investigation of a novel oral contraceptive containing drospirenone in healthy female volunteers. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2000; 5(4): 256–264.
18. Yonkers K.A., Brown C., Pearlstein T.B. et al. Efficacy of a new low-dose oral contraceptive with drospirenone in premenstrual dysphoric disorder. *Obstet Gynecol* 2005; 106(3): 492–501.
19. Pearlstein T.B., Bachmann G.A. et al. Treatment of premenstrual dysphoric disorder with a new drospirenone-containing oral contraceptive formulation. *Contraception* 2005; 72(6): 414–421.
20. Borenstein J., Wyrwich K., Niknian M. et al. Determining clinically meaningful benefit in the treatment of premenstrual dysphoric disorder [Abstract]. The American College of Obstetricians and Gynecologists. Washington, USA, 6–10 May 2006.
21. Koltun W., Lucky A., Sampson-Landers C. et al. A randomized controlled trial of a low-dose COC containing ethinylestradiol 20mcg + drospirenone 3mg in the treatment of acne vulgaris: i) reduction in acne lesions, and investigator global assessment. XVIII World Congress of Gynaecology & Obstetrics (FIGO) Kuala Lumpur, Malaysia, 5–10 November 2006.
22. Lucky A., Koltun W., Sampson-Landers C. et al. A randomized controlled trial of a low-dose COC containing ethinylestradiol 20mcg + drospirenone 3 mg in the treatment of acne vulgaris: ii) lesion counts, hormone levels and patient satisfaction. XVIII World Congress of Gynaecology & Obstetrics (FIGO) Kuala Lumpur, Malaysia, 5–10 November 2006.
23. Hoogland H.J., Skouby S.O. Ultrasound evaluation of ovarian activity under oral contraceptives. *Contraception* 1993; 47(6): 583–590.
24. Anderson F.D., Hait H., Hsiu J. et al. Endometrial microstructure after long-term use of a 91-day extended-cycle oral contraceptive regimen. *Contraception* 2005; 71: 55–59.
25. Gruber C., Marr J., Anttila L. A randomized study comparing the bleeding pattern of a 24-day regimen of ethinylestradiol 20mcg plus drospirenone 3mg COC with a 21-day regimen of ethinylestradiol 20mcg plus desogestrel 150mcg COC. XVIII World Congress of Gynaecology & Obstetrics (FIGO) Kuala Lumpur, Malaysia, 5–10 November 2006.

Поступила 13.04.2009

На правах рекламы
(рекламодатель - ЗАО "АО Шеринг")

В ФГУ ЭНЦ проводятся семинары для практических врачей
**“СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ПАТОГЕНЕЗА, ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ
ЗАБОЛЕВАНИЙ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ”**

Даты проведения: 1 октября 2009 г.
5 ноября 2009 г.
3 декабря 2009 г.

Начало семинаров в 13-00