

Пролонгированная гормональная контрацепция: современные научно-практические аспекты

Н.В. Аганезова[✉], С.С. Аганезов

ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Аннотация

В обзоре представлены сведения о демографических процессах в России, об актуальности использования высокоэффективных средств защиты от нежелательной беременности с целью профилактики искусственных абортов. Приведены данные об имплантате с этоногестрелом (68 мг) – инновационном одностержневом подкожном импланте, варианте длительно действующей обратимой контрацепции, с высокой контрацептивной эффективностью (индекс Перля 0,05), идентичной при идеальном и типичном применении средства. Проанализированы результаты исследований, в которых отражены данные о благоприятном профиле безопасности имплантата с этоногестрелом с отсутствием какого-либо существенного влияния на риски тромботических осложнений, метаболические процессы, развитие депрессии, минеральную плотность костной ткани, характеристики репродуктивной функции после прекращения использования средства. Приведены сведения о возможных побочных эффектах в виде изменения характеристик менструальных кровотечений, незначительной прибавки массы тела, сопоставимой с естественным нарастанием данного показателя у взрослого человека при увеличении возраста. Подчеркнута важность квалифицированного консультирования пациенток перед выбором и в процессе использования имплантата с этоногестрелом.

Ключевые слова: контрацепция, импланты, этоногестрел, длительно действующая обратимая контрацепция, Импланон, Импланон НКСТ

Для цитирования: Аганезова Н.В., Аганезов С.С. Пролонгированная гормональная контрацепция: современные научно-практические аспекты. Гинекология. 2022;24(4):252–260. DOI: 10.26442/20795696.2022.4.201823

REVIEW

Prolonged hormonal contraception: current research and practice: A review

Natalia V. Aganezova[✉], Sergey S. Aganezov

Mechnikov North-Western State Medical University, Saint Petersburg, Russia

Abstract

This review presents information on demographic processes in Russia and the relevance of highly effective contraception for the prevention of artificial abortion. We present data on the etonogestrel implant (68 mg), an innovative single-stranded subcutaneous implant, a long-acting reversible contraceptive option with high efficacy (Pearl index 0.05) with optimal and typical use of the product. We analyzed the results of the studies that showed a favorable safety profile of the etonogestrel implant with no significant effect on the risks of thrombotic events, metabolic processes, depression incidence, bone mineral density, and characteristics of reproductive function after discontinuation of the drug. The article presents data on possible side effects in the form of changes in the characteristics of menstrual bleeding and a slight increase in body weight, which is comparable with the natural gain in an adult with age. The importance of qualified counseling of patients before and during the use of etonogestrel implants is emphasized.

Keywords: contraception, implants, etonogestrel, long-acting reversible contraception, Implanon, Implanon NKST

For citation: Aganezova NV, Aganezov SS. Prolonged hormonal contraception: current research and practice: A review. Gynecology. 2022;24(4):252–260. DOI: 10.26442/20795696.2022.4.201823

Стремительность и многозадачность современной жизни предполагает разнообразные варианты эффективных алгоритмов поведения во многих ее аспектах. Одним из серьезных решений является выбор технологий сохранения репродуктивного здоровья.

Демографические процессы в Российской Федерации в целом сохраняют устойчивые тенденции, характерные для последнего десятилетия. Общая численность населения, по данным Федеральной службы государственной статистики (Росстат, 2021) [1], несколько увеличилась с 2010 г. (142 856,5 тыс.), составив в 2021 г. 146 171,0 тыс. человек. Данный показатель практически сравнялся с соответствующим

параметром 2000 г. (146 890,1 тыс.). В то же время общий прирост населения за год, представляющий собой алгебраическую сумму естественного и миграционного прироста, составляет отрицательную величину (в 2020 г. – -0,39). Показатель естественного прироста населения (разница между числом родившихся живыми и числом умерших) ухудшился почти в 3 раза за второе десятилетие XXI в.: в 2010 г. – -239 568 человек (на 1 тыс. населения – -1,7), в 2020 г. – -702 072 человека (на 1 тыс. населения – -4,8); Росстат, 2021 г. [1].

Женское население России составляет 53,6% (78 323 216 человек) от общего населения страны, оставаясь стабильной

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Аганезова Наталья Владимировна – д-р мед. наук, доц., проф. каф. акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова». E-mail: aganezova@mail.ru; ORCID: 0000-0002-9676-1570; SPIN-код: 2961-5377

Аганезов Сергей Станиславович – канд. мед. наук, доц., доц. каф. акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова». E-mail: aganezov@mail.ru; ORCID: 0000-0002-3523-9922; SPIN-код: 8186-6778

[✉]Natalia V. Aganezova – D. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Mechnikov North-Western State Medical University. E-mail: aganezova@mail.ru; ORCID: 0000-0002-9676-1570; SPIN code: 2961-5377

Sergey S. Aganezov – Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Mechnikov North-Western State Medical University. E-mail: aganezov@mail.ru; ORCID: 0000-0002-3523-9922; SPIN code: 8186-6778

составляющей за последние 10 лет [1]. А вот процент женщин фертильного возраста (15–49 лет [2]) снижается: 2010 г. – 26,06% (37,2 млн), 2021 г. – 23,39% (34,2 млн) [1]. У российских женщин, несмотря на многостороннюю государственную поддержку, пик рождаемости сместился на более взрослый возраст. Больше всего родов (родившиеся живыми) происходит в настоящее время в возрастном диапазоне 25–34 года (2020 г. – 58,9%, 845 769, от всех живорождений – 1 436 514), в то время как 10 лет назад почти 2/3 родов (родившиеся живыми) приходилось на возраст 20–29 лет (2010 г. – 62,0%, 1 113 975, от всех родившихся живыми – 1 796 629) [1].

Разнообразные варианты проживания/характера взаимоотношений между мужчинами и женщинами, большое количество разводов, желание решить задачи получения образования и поиски профессиональной ниши, финансовые вопросы, восприятие персонального будущего как недостаточно стабильного и так далее увеличивают период времени от сексуального дебюта до рождения первенца, а также удлиняют интервалы между рождениями последующих детей. Крайне важно в этот период жизни не нанести урон репродуктивному здоровью, прибегая к хирургическому аборту.

В нашей стране последние 25 лет имеет место устойчивое снижение искусственных прерываний беременности. Отмечено 2-кратное снижение официальных абортот в за последние 10 лет: в 2010 г. – 1 054 820, в 2019 г. – 523 360; постоянно уменьшается индекс количества абортов на 1 тыс. женщин фертильного возраста: 2010 г. – 28,2, 2019 г. – 15,1 [3]. В настоящее время данный относительный показатель в России сопоставим с европейскими странами со средним числом абортом (в 1990-х – начале 2000-х гг. Россия рассматривалась как страна с высоким показателем количества абортов на 1 тыс. женщин фертильного возраста). В то же время полмиллиона выполненных процедур прерывания беременности по желанию женщины – это существенная медицинская, социально-экономическая и этически-нравственная проблема. Несмотря на положительные тренды, Россия еще не достигла статуса страны с очень низким количеством абортов (меньше 10 на 1 тыс. женщин фертильного возраста).

Мужчины и женщины в России недостаточно ответственно относятся к решению вопроса о защите от незапланированных беременностей, до 40% которых прерываются по желанию женщины [1]. По результатам проведенного нами исследования (2020 г.) с применением метода анкетирования 935 россиян (754 – 80,6% – женщины и 181 – 19,4% – мужчина) от 18 до 44 лет (средний возраст 22,7±0,2 года), предпочтителен выбор невысокотехнологичных методов контрацепции (презерватив и прерванный половой акт) [4].

По итогам более раннего популяционного исследования Г.Б. Дикке, Л.В. Ерофеевой (2016 г.) с участием 1007 женщин 18–45 лет, презерватив является методом контрацепции, который выбирают наиболее часто [5]. По данным Минздрава России, обратимые современные методы контрацепции, надежно защищающие от нежелательной беременности, используют стабильно небольшой процент женщин: гормональную контрацепцию – 12,6% (2019 г.), внутриматочную контрацепцию – 9,4% (2019 г.), без существенной динамики за последние 10 лет [3].

Крайне мало женщин приходят к акушеру-гинекологу с активным желанием проконсультироваться о контрацепции, поэтому при каждом обращении женщины фертильного возраста, независимо от характера ее жалоб (исключение: запрос о помощи в реализации репродуктивной функции) или их отсутствия (профосмотр), акушеру-гине-

кологу необходимо уточнять, заинтересована ли женщина в беременности и какие средства/методы применяет в случае непланирования беременности в настоящее время? Если пациентка при отсутствии желания забеременеть использует неэффективные методики контроля рождаемости или не использует их вовсе, необходимо предлагать соответствующее консультирование (возможно, при следующем посещении), создавая таким образом мотивацию для беседы о надежной защите репродуктивного здоровья и профилактике абортов.

В настоящее время существует большое разнообразие методов и средств предотвращения нежелательной беременности, и любая женщина может выбрать наиболее подходящий метод контрацепции с учетом пожеланий и личных предпочтений, особенностей состояния здоровья, образа жизни и других аспектов. Необходимо предоставить женщине полноценную современную информацию о контрацептивных возможностях, так как о некоторых технологиях пациентки недостаточно или даже вовсе не осведомлены. Квалифицированное консультирование и подбор оптимального варианта контрацепции в каждом конкретном случае позволяют прогнозировать приверженность женщин выбранному методу. В ряде случаев причиной нежелательной беременности может стать неправильное применение противозачаточных средств с нарушением режима их использования. Это особенно касается наиболее распространенных в рамках гормональной контрацепции комбинированных оральных контрацептивов (КОК). Повлиять на этот фактор возможно путем перехода или начального выбора средств пролонгированной контрацепции, к которым относятся препараты, применяемые не чаще чем 1 раз в месяц.

К современным высокотехнологичным средствам предохранения от нежелательной беременности относится подкожный имплантат, высвобождающий этоноргестрел, – Импланон НКСТ®. Имплантат с этоноргестрелом относится к методам длительно действующей обратной контрацепции (long-acting reversible contraception – LARC), является вариантом гормональной (чисто прогестагенной) контрацепции. Имплант, высвобождающий этоноргестрел (etonogestrel-releasing implant), включен Всемирной организацией здравоохранения в список основных лекарственных средств (раздел 22: «Средства для репродуктивного здоровья и перинатального ухода», 22.1: «Имплантируемые контрацептивы») [6].

Импланты – класс изделий медицинского назначения, используемых в организме человека или животного либо в качестве протезов, либо в качестве идентификатора, либо в качестве фармакологического препарата, как, например, в случае с противозачаточными подкожными капсулами. В отличие от трансплантата импланты всегда имеют неорганический состав [7].

Использование контрацептивных имплантатов стало возможным с появлением доказательств биосовместимости и инертности силикона в организме человека. Первое клиническое испытание гормонального импланта выполнено в Чили в 1974 г. [8]; для медицинского использования имплантат с левоноргестрелом Норплант (Norplant) стал применяться в 1983 г. в Финляндии, а в 1990 г. подкожный контрацептив с левоноргестрелом одобрило Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США.

Оригинальный Норплант состоял из 6 силиконовых стержней, каждый из которых содержал 36 мг левоноргестрела и имел срок действия 5 лет; в настоящее время про-

изводство Norplant прекращено. В России, как и в мире, Норплант не получил широкого распространения в первую очередь из-за технических затруднений при введении и удалении капсул. В мире применяется двухстержневой имплантат, высвобождающий левоноргестрел (levonorgestrel-releasing implant), Norplant-2, Jadelle, каждый стержень которого содержит 75 мг левоноргестрела (всего 150 мг) сроком действия 3 года [6, 9]. В России данный контрацептив не зарегистрирован.

Имплантат нового поколения Импланон НКСТ® (биоэквивалентен препарату Импланон), который представляет собой одностержневой имплантат, высвобождающий этоноргестрел, содержащий 68 мг данного прогестагена, стал инновационной моделью гормональной LARC-контрацепции. Препарат зарегистрирован в России в 2011 г. (№ЛП-000317 от 22.02.11).

Импланон НКСТ® – одиночный белый стержень (цвет может варьировать от белого до белого с желтоватым или коричневатым оттенком) длиной 4 см (3,8–4,2 см), диаметром 2 мм (1,95–2,05 мм), с толщиной оболочки от 54 до 66 мкм. Действующее вещество – этоноргестрел (68 мг в 1 контрацептивном средстве). Сердцевина имплантата содержит вспомогательные вещества: этилена и винилацетата сополимер (28% винилацетат) – 43 мг, бария сульфат (15 мг), магния стеарат (0,1 мг). Мембрана внутри подкожной капсулы, регулирующая скорость высвобождения этоноргестрела, толщиной 0,06 мм состоит полностью из этилена и винилацетата (инертный, стабильный в биосреде материал)¹. Стержень импланта помещен в иглу стерильного одноразового аппликатора (рис. 1).

Этоноргестрел является биологически активным метаболитом дезогестрела, хорошо изученного прогестагена III поколения, производного 19-нортестостерона, с выраженной гестагенной активностью и высоким индексом селективности [10, 11]. Этоноргестрел характеризуется высокой степенью связывания с белками плазмы: около 32% – с глобулином, связывающим половые гормоны, и 66% – с альбумином. Этоноргестрел метаболизируется при участии изофермента CYP3A4; выводится с мочой и калом в виде метаболитов и неизмененного вещества. Период полувыведения составляет 25–30 ч³.

Основной механизм действия имплантата с этоноргестрелом – подавление овуляции. В исследованиях, проведенных с нерентгеноконтрастным препаратом Импланон показано, что этоноргестрел быстро попадает в кровоток после введения имплантата; концентрации этоноргестрела, подавляющие овуляцию, достигаются через 1 сут после подкожного введения контрацептива. Максимальные концентрации этоноргестрела в периферической крови определяют через 1–13 дней: от 472 до 1270 пг/мл. Скорость высвобождения этоноргестрела имплантом снижается с течением времени: концентрация гестагена в периферической крови составляет в конце 1-го года применения около 200 пг/мл, в конце 3-го года – около 156 пг/мл [12]. Уровень этоноргестрела в крови, необходимый для подавления овуляции, – 90 пг/мл [13].

Помимо центрального механизма контрацептивного действия у препарата Импланон есть дополнительные компоненты защиты от нежелательной беременности. К периферическим контрацептивным эффектам относятся сгущение

Рис. 1. Аппликатор для Импланон НКСТ®.

Fig. 1. Applicator for the Implanon NKST®.

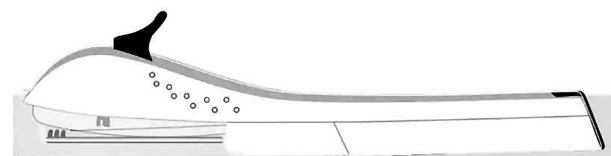


Таблица 1. Сравнение эффективности методов контрацепции [15]

Table 1. Comparison of the effectiveness of contraceptive methods [15]

Метод	Обычное использование, процент женщин	Правильное использование, процент женщин
Не используется	85	85
Презерватив мужской	18	2
Спермициды	28	18
КОК и только прогестаген-содержащие таблетки	9	0,3
Гормональный пластырь Evra	9	0,3
Влагалищное кольцо NuvaRing®	9	0,3
Медоксипрогестерона ацетат Деро-Provera	6	0,2
Внутриматочные контрацептивы (металлосодержащие)	0,8	0,6
Внутриматочные контрацептивы с левоноргестрелом	0,2	0,2
Импланон®	0,05	0,05
Женская стерилизация	0,5	0,5

цервикальной слизи, что затрудняет пенетрацию сперматозоидов в матку через цервикальный канал. Кроме того, отмечено субатрофическое действие постоянно высвобождающегося из имплантата этоноргестрела на эндометрий: L. Mäkäraäinen и соавт. в конце 1-го года применения средства Импланон регистрировали у пользовательниц среднюю толщину эндометрия меньше 4 мм [12], что свидетельствует об отсутствии фазовой трансформации эндометрия, характерной для физиологического менструального цикла. Таким образом, контрацептивный эффект препарата Импланон складывается из воздействия на циклические процессы в яичниках (через центральные механизмы торможения гонадотропин-рилизинг-гормона и антигонадо-тропный эффект) с результирующей блокадой овуляции (основной компонент действия), создания затруднений для пронихождения сперматозоидов в полость матки и маточные трубы. Кроме того, нельзя исключить влияние этоноргестрела на рецептивность эндометрия (отсутствие условий для имплантации плодного яйца).

Эффективность имплантата с этоноргестрелом соответствует высокой защите от беременности индексом Перля ниже 1 (табл. 1) [14–16]. В систематический обзор К. Могау и соавт. (2021 г.) [17] включили 51 исследование с 1998 по 2019 г. В результате анализа подтверждена высочайшая эффективность имплантата с этоноргестрелом, в том числе при типичном применении данного контрацептива.

¹Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Импланон НКСТ®. Режим доступа: <https://www.rlsnet.ru/drugs/implanon-nkst-46017/> Ссылка активна на 26.06.2022.

²ORGANONMED – образовательный портал для врачей. Режим доступа: <https://organonmed.ru/education/women-health-implanon-nkst/> Ссылка активна на 27.06.2022.

³Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Импланон НКСТ®. Режим доступа: <https://www.rlsnet.ru/drugs/implanon-nkst-46017/> Ссылка активна на 26.06.2022.

Импланон® обладает наилучшей характеристикой контрацептивной эффективности по сравнению с другими методами защиты от нежелательной беременности (индекс Перля 0,05); при этом отмечено точное совпадение выраженности контрацептивной защиты при идеальном (належащем, правильном) и реальным (типичном, обычном) использовании имплантата с этоногестрелом [14]. В немалой степени этому способствует пролонгированное применение имплантата в течение 3 лет, что исключает дополнительное значение режимных нарушений для возникновения контрацептивных неудач. Так, при использовании наиболее часто выбираемых женщинами среди гормональных контрацептивов привычных таблетированных форм комбинированных (эстроген-гестагенных) противозачаточных средств около 50% пользовательниц забывают принимать таблетку вообще, 55% принимают позже необходимого времени [18]. Такие погрешности исключены в случае применения имплантата с этоногестрелом: в течение 3 лет женщина может не контролировать использование контрацептива. Крайне редкие контрацептивные неудачи при использовании Импланон®, Импланон НКСТ® связаны с ошибками при введении имплантата (неправильно выбранное время для введения, имплантат не введен и т.д.) [14, 19].

Высокая контрацептивная эффективность Импланон®, Импланон НКСТ® при типичном применении доказана, не является предметом дискуссий и крайне важна для современной, чрезвычайно занятой женщины (особенно проживающей в мегаполисе), не планирующей беременность. Уверенное нивелирование страха нежелательной беременности снижает общий стрессорный прессинг современной действительности. В случае естественного менструального цикла в условиях чрезвычайно интенсивного темпа жизни многочисленные факторы могут оказывать существенное воздействие на функционирование гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси. Неспецифическое отрицательное влияние физических (смена часовых поясов, хронобиологические нарушения, чрезмерные занятия спортом, травмы и так далее), метаболических (переедание и недоедание, качественный дисбаланс питания, злоупотребление алкоголем и так далее) и психологических (хронический эмоциональный дистресс, изменения социального и/или семейного статуса, повышенные учебные нагрузки, взаимоотношения в семье/на работе/в кругу общения и так далее) факторов на менструальный цикл отмечено современными исследователями [20, 21].

Показано, что в настоящее время прогрессивно возрастает количество овуляторных дисфункций как неорганических нарушений циклической «работы» женской репродуктивной системы. Использование для контрацепции имплантата с этоногестрелом (так же, как и КОК) с основным механизмом действия, заключающимся в подавлении овуляции, создает условия контролируемой ановуляции, что снижает риски возникновения устойчивых функциональных нарушений в гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси.

Необходимо отметить существенное обстоятельство, которое важно для контрацептивной эффективности Импланон®, Импланон НКСТ®. Противозачаточный эффект имплантата с этоногестрелом связан с плазменными уровнями данного прогестагена, которые обратно пропорциональны массе тела и снижаются со временем после введения подкожного имплантата. Наличие ожирения не является ограничением для использования имплантата с этоногестрелом [16]. Однако клинический опыт применения препарата на 3-м году у женщин с избыточной массой тела/ожирением ограничен. Не исключено, что контрацептивный эффект у

женщин с повышенным индексом массы тела может быть менее выражен, чем у женщин с нормальной массой тела. Возможно, следует рассмотреть необходимость более ранней замены имплантата у женщин с избыточной массой тела [14, 19].

Импланон НКСТ® не содержит эстрогенного компонента, в связи с чем может использоваться в том числе женщинами, которым противопоказаны эстрогены или которые имеют негативный опыт применения эстроген-гестагенных препаратов. Эстрогенный компонент рассматривают как фактор, который может более существенно влиять на систему гемостаза, чем прогестагенная составляющая противозачаточного средства. Тем не менее профиль безопасности чисто прогестиновых контрацептивов с точки зрения риска тромботических осложнений изучался достаточно глубоко.

N. Terper и соавт. (2016 г.) [22] проанализировали публикации в PubMed, в которых описаны исследования по изучению тромботических событий у женщин, использующих чисто прогестиновые контрацептивы, включая имплантаты. Для анализа в соответствии с требованиями качественной клинической практики (Good clinical practice) отобраны данные 9 исследований, в которых участвовали женщины с различными заболеваниями, и 20 исследований, в которые включили женщин из общей популяции.

В 2 исследованиях показано, что среди курильщиц и женщин с определенными тромбогенными мутациями использование депо-медроксипрогестерона ацетата повышало вероятность венозных тромбозов (ВТЭ) по сравнению с некурящими или без тромбогенных мутаций, хотя доверительные интервалы были широкими и перекрывались с шансами среди не использовавших данный инъекционный чисто прогестиновый контрацептив.

В исследованиях не выявлено увеличения вероятности ВТЭ при применении в целях контрацепции прогестин-содержащих таблеток, имплантатов или внутриматочных контрацептивов с левоноргестрелом, а также повышения вероятности инсульта или острого инфаркта миокарда при применении любых чисто прогестиновых контрацептивов. H. Rott в современном обзоре (2019 г.) [23] констатирует, что в целом гормональная контрацепция, состоящая только из прогестина, не связана с увеличением риска ВТЭ, за исключением депо-медроксипрогестерона ацетата (в отдельных случаях). Автор указывает, что пероральные контрацептивы, содержащие только дезогестрел или левоноргестрел, внутриматочная спираль (ВМС) с левоноргестрелом и имплантаты с этоногестрелом являются контрацепцией выбора у женщин с ВТЭ в анамнезе и/или страдающих тромбофилией. Эти контрацептивы возможно предлагать женщинам с существенным риском ВТЭ для защиты от беременности, так как во время беременности и после родов риск ВТЭ гораздо более высок [23]. В систематическом обзоре M. Росса и соавт. (2021 г.) [24] подтверждают высокую эффективность и благоприятный профиль безопасности имплантата с этоногестрелом.

Представленные современные данные согласуются с полученными ранее результатами исследователей, на основании которых, в соответствии с актуальной версией медицинских критериев приемлемости использования методов контрацепции (Всемирная организация здравоохранения, 2015 г.) [16], ряд состояний, относящихся для КОК к противопоказаниям (состояния 3 и 4-й категорий приемлемости), не является противопоказанием для чисто прогестиновых контрацептивов.

Так, имплантат с этоногестрелом возможно применять в следующих случаях, когда КОК противопоказаны (в скобках

указана категория приемлемости для имплантата с этоногестрелом): менее 6 нед после родов при наличии грудного вскармливания (2) и менее 21 дня после родов для женщин, не кормящих грудью (1); у курящих женщин 35 лет и старше (1); у женщин с артериальной гипертензией (легкой – 1; тяжелой – 2), с тромбозом глубоких вен/тромбоэмболией легочной артерии в анамнезе (2); в случае большого хирургического вмешательства с длительной иммобилизацией (2); при установленных тромбогенных мутациях (фактора V/Лейден; протромбина; дефиците протеина S, протеина C и анти-тромбина) (2); у женщин с мигренью (2), сахарным диабетом (в том числе длительностью больше 20 лет, с нефропатией/ретинопатией/нейропатией) (2), с симптомными заболеваниями желчного пузыря (2); при использовании одновременно любой антиретровирусной терапии (2, 1), противосудорожной терапии (2) [16].

Безусловно, каждый конкретный случай требует детального анализа различных факторов, чтобы польза от применения имплантата с этоногестрелом превышала риски. Расширение возможностей применения Импланон НКСТ® по сравнению с комбинированными контрацептивами является важным преимуществом данного LARC-метода. Не отмечено сколько-нибудь существенного изменения метаболических параметров при использовании имплантата с этоногестрелом [19].

Закономерным вопросом при длительном применении противозачаточного средства без эстрогенов, влияющего на циклический стероидогенез в яичниках, является вопрос о состоянии костей. Ряд практикующих акушеров-гинекологов опасаются развития процессов в костях, связанных с «недостатком» эстрогенного влияния при использовании имплантата с этоногестрелом (ввиду отсутствия эстрогенного компонента в контрацептиве), особенно у юных женщин и женщин после 35 лет. Подобные вопросы закономерны, и соответствующая сторона профиля безопасности использования чисто прогестагенных имплантатов изучена. R. Beerthuizen и соавт. (2000 г.) [25] провели открытое проспективное сравнительное исследование с участием здоровых женщин (n=44) в возрасте от 18 до 40 лет для изучения влияния длительного применения имплантата с этоногестрелом на минеральную плотность костей (МПК). Контрольная группа (n=29) использовала ВМС, не содержащую гормонов.

МПК измеряли с помощью двухэнергетического рентгеновского абсорбциометрического прибора. Измерения включали поясничный отдел позвоночника (LII–LIV), проксимальный отдел бедренной кости (шейка бедренной кости, треугольник Уорда, вертел) и дистальный отдел лучевой кости. Период наблюдения составил 2 года. Исходно группы были сопоставимы по возрасту, массе тела, индексу массы тела, МПК и содержанию 17β -эстрадиола в периферической крови. Изменения МПК по сравнению с начальным уровнем в группе Импланон существенно не отличались от таковых в группе ВМС ($p>0,05$). Уровень сывороточного эстрадиола, который необходим для поддержания нормальной костной массы, оставался выше порогового.

Результаты исследования R. Beerthuizen и соавт. показывают, что Импланон можно безопасно использовать в том числе у молодых женщин, которые еще даже не достигли своей пиковой костной массы [25]. P. Hadji и соавт. (2019 г.) [26] в обзоре, посвященном анализу влияния половых стероидов на костную ткань, пришли к заключению, что использование чисто прогестиновых контрацептивов, по-видимому, не приводит к ускорению потери костной массы (отмечался уровень эстрадиола от 30 до 50 пг/мл). Безусловно, в каждом

случае необходимо оценить риски развития остеопороза, особенно у женщин старшего репродуктивного возраста, использовать прогностические шкалы и современные диагностические методики (по показаниям), своевременно решать вопросы о терапевтических действиях, независимо от наличия/отсутствия контрацепции вообще и варианта противозачаточного средства в частности [27].

Существенно значимым аспектом для дискуссий является вопрос о побочных эффектах при использовании чисто прогестагенных контрацептивов. P. Blumenthal и соавт. (2008 г.) [19] провели комплексный анализ профиля безопасности нерентгеноконтрастного этоногестрел-содержащего имплантата (не зарегистрирован на территории РФ) на основании 11 международных исследований препарата Импланон (68 мг этоногестрела), 10 из которых длились не менее 2 лет. В клинических исследованиях принимали участие 942 женщины, количество циклов наблюдения составило 24 679 в промежутке от 1 года до 5 лет. Нежелательные явления были наиболее частой причиной отказа от имплантата с этоногестрелом.

Самым распространенным нежелательным явлением была головная боль (15,3%), однако как причину прекращения использования препарата Импланон ее зарегистрировали только у 1,6% женщин. Наиболее частыми причинами отказа от использования были нерегулярные кровотечения (10,4%) и планирование беременности (4,1%). Не зарегистрировано ни одной серьезной нежелательной реакции, потребовавшей прекращения применения этоногестрел-содержащего имплантата. Нарушения менструального цикла отмечены как наиболее частые побочные эффекты при использовании имплантата с этоногестрелом и в более современных систематических обзорах – R. Zigler и соавт. (2017 г.) [28], K. Moray и соавт. (2021 г.) [17].

Точная этиология и патогенез нерегулярных кровотечений, связанных с применением чисто прогестиновых контрацептивов, до конца не выяснены. Вопросы, ассоциированные с такими побочными эффектами, как ациклические кровотечения/кровомазания, являются наиболее обсуждаемыми для любых чисто прогестиновых контрацептивов (таблетированных форм, инъекционных, ВМС, содержащих прогестины). Не существует никаких алгоритмов прогноза характера менструальных кровотечений при использовании препарата Импланон.

При анализе данных 11 открытых клинических исследований, включавших 923 женщины 18–40 лет, которые использовали имплантат с этоногестрелом при наблюдении не менее чем в течение первых 2 лет с момента введения имплантата, отмечены следующие варианты менструальных кровотечений: аменорея – 22,2%, нечастые (редкие) кровотечения – 33,6%, обычные менструации – 19,8%, частые и/или длительные кровотечения – соответственно 6,7 и 17,7% [29]. В 75% случаев количество дней с кровянистыми выделениями меньше или сопоставимо с соответствующим показателем во время естественного цикла, но менструальноподобные кровотечения происходили с непредсказуемыми интервалами.

Характер кровотечений, наблюдаемый на начальном этапе, отражал будущие закономерности для большинства женщин. У женщин с благоприятным характером кровотечений в продолжение первых 3 мес применения этоногестрел-содержащего имплантата, как правило, сохранялся этот характер кровотечений в первые 2 года использования средства. У женщин с неблагоприятным начальным характером кровотечений в 1/2 случаев отмечено улучшение характеристик кровотечений через 3 мес от начала исполь-

зования имплантата с этоногестрелом. Эффективное консультирование перед введением в отношении возможных изменений характера менструальных кровотечений может повысить приверженность к продолжению использования имплантата с этоногестрелом [29].

В анализе данных D. Mansour и соавт. отметили, что исходно 315 (48,7%) из 647 женщин указывали на наличие дисменореи; на фоне применения имплантата с этоногестрелом у 77% пациенток болезненность менструаций прошла, а 6% женщин констатировали уменьшение тяжести дисменореи [29].

У женщин с длительными и/или частыми менструальными кровотечениями на фоне имплантата с этоногестрелом важно в процессе консультирования собрать полный анамнез, исключить инфекции, передающиеся половым путем, и беременность и провести гинекологический осмотр [30]. При отсутствии других причин неприемлемых маточных кровотечений при использовании имплантата с этоногестрелом помимо консультирования (объяснения отсутствия опасности для здоровья, отсутствия необходимости срочного удаления имплантата) предложен ряд вариантов дополнительного медикаментозного воздействия.

Е. Weisberg и соавт. (2009 г.) [31] в рандомизированном контролируемом исследовании, в котором 204 пользовательницы препарата Импланон 18–45 лет с эпизодами кровотечений назначали лечение, показали эффективность применения следующих вариантов терапии: доксициклин по 100 мг 2 раза в день в течение 5 дней; мифепристон по 25 мг 2 раза в день в течение 1 дня, затем 4 дня этинилэстрадиол в дозе 20 мкг; мифепристон по 25 мг 2 раза в день в течение 1-го дня плюс доксициклин в дозе 100 мг 2 раза в день в течение 5 дней; доксициклин по 100 мг 2 раза в день с этинилэстрадиолом в дозе 20 мкг в день в течение 5 дней. Данные варианты терапии достоверно более эффективны в прекращении эпизода кровотечения, чем плацебо 2 раза в день в течение 5 дней. Однако подобная терапевтическая тактика не улучшает ситуацию в отношении последующих эпизодов неприемлемых кровотечений [31].

М. Guiahi и соавт. (2015 г.) [32] в двойном слепом исследовании случайным образом распределили 32 пользовательницы имплантатов с этоногестрелом, которые сообщали о беспокоящих кровотечениях на протяжении 7 или более дней подряд, для получения 14 таблеток КОК (150 мкг левоноргестрела и 30 мкг этинилэстрадиола), $n=16$, или идентично выглядящего плацебо ($n=16$). При 2-недельном применении КОК отмечено прекращение кровотечения, однако у 85,7% женщин в группе КОК рецидив возник в промежутке 10 дней после лечения.

М. Ноу и соавт. (2015 г.) [33] в двойном слепом рандомизированном контролируемом исследовании ($n=26$) показали эффективность КОК в течение 4 нед по сравнению с плацебо. К. Simmons и соавт. (2017 г.) [34] и А. Edelman и соавт. (2020 г.) [35] в собственных рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях показали эффективность тамоксифена по 10 мг 2 раза в день в течение 7 дней у пользовательниц имплантата с этоногестрелом с частыми или длительными кровотечениями. Наконец некоторые специалисты рекомендуют циклические прогестагены в высоких дозах (10 мг медроксипрогестерона ацетата, 5 мг норэтистерона в день) на срок до 3 мес или таблетированные контрацептивы, содержащие дезогестрел [30, 36], хотя эти рекомендации не имеют такого же уровня доказательности, как представленные ранее.

В целом не существует единого общепризнанного мнения о терапевтическом воздействии при неприемлемых для па-

циенток маточных кровотечений в случае использования имплантата с этоногестрелом. Данный вопрос продолжает изучаться. Совершенно необходимы обсуждения этих аспектов применения пролонгированной прогестагенной контрацепции с пациентками и на этапе выбора метода, и в процессе применения имплантата.

Вопросы по поводу динамики массы тела у женщин, обращающихся к гормональным контрацептивам, также являются предметом обсуждений. В Кокрановской базе данных (2016 г.) [37] представлен систематический обзор, в который авторы включили 16 исследований, где применяли депо-медроксипрогестерона ацетат, 4 исследования левоноргестрел-высвобождающей внутриматочной контрацепции, 5 исследований имплантатов и 2 исследования, где пациентки использовали таблетки, содержащие только прогестин (в общей сложности 11 450 женщин). Авторы сочли общее качество доказательств низким. Основными причинами понижения рейтинга были отсутствие рандомизации и большая потеря участниц для последующего наблюдения или досрочное прекращение использования контрацепции. Наибольшие изменения массы тела отмечали у женщин, использовавших депо-медроксипрогестерона ацетат. В отношении имплантатов с этоногестрелом четких данных об изменениях (увеличении) массы тела не отмечено.

Исследовательская группа экспертов Всемирной организации здравоохранения (2018 г.) [38] провела многоцентровое рандомизированное клиническое исследование, включавшее группы пациенток, которые применяли контрацептивные имплантаты с этоногестрелом ($n=995$) и левоноргестрелом ($n=997$), и нерандомизированную контрольную группу женщин ($n=971$), использовавших медные ВМС, чтобы оценить влияние указанных средств на колебания массы тела в течение 3 лет после установки. Через 36 мес применения у пользовательниц имплантатов с этоногестрелом и левоноргестрелом наблюдалось одинаковое среднее увеличение массы тела на 3,0 кг (95% доверительный интервал – ДИ 2,5–3,5) и 2,9 кг (95% ДИ 2,4–3,4) соответственно ($p<0,0001$), в то время как у пользовательниц ВМС было увеличение на 1,1 кг (95% ДИ 0,5–1,7); $p=0,0003$. Однако данная прибавка массы тела сопоставима со средним набором веса взрослым человеком за 3 года без использования гормональных контрацептивов.

Эти результаты должны быть полезны клиницистам для консультирования пользовательниц имплантатов, что может способствовать продолжению использования метода. Необходимо давать советы относительно рациональной физической нагрузки и сбалансированности питания, чтобы особенностями современного образа жизни не были более существенными, чем влияние пролонгированного чисто прогестинового контрацептива.

По данным В. Worly и соавт. (2018 г.) [39], представивших систематический обзор 26 исследований, не выявлено связи между депрессией и чисто прогестиновыми контрацептивами, несмотря на распространенные дискуссии по этому поводу среди медицинских работников и пациентов. В 5 исследованиях, где были участницы с подкожными имплантатами, не выявлено никакой корреляции их применения с депрессией.

В целом побочные эффекты, возникающие при использовании любого контрацептивного средства, регистрируемые как нежелательные явления, – обязательный аспект изучения любого препарата. Наличие/отсутствие побочных эффектов, возможно, связанных с составом препарата, фармакокинетикой действующих веществ и их метаболитов, режимными аспектами, влиянием других биологически ак-

тивных компонентов, попадающих в организм, с образом жизни, с индивидуальными особенностями переносимости препарата пользовательницами, влияет на приверженность пациенток использованию того или иного противозачаточного средства. Требуется квалифицированное консультирование пациенток.

Остается актуальным вопрос о восстановлении фертильности после прекращения использования гормональной контрацепции, тем более пролонгированных гормональных средств. Данный аспект необходимо обсудить с пациенткой, которая может иметь опасения по поводу будущего деторождения. Р. Bhatia и соавт. (2011 г.) [40] провели несравнительное исследование, в которое включили 200 женщин, использовавших одностержневой имплантат с этоногестролом для контрацепции.

Имплантон удаляли по истечении 3-летнего срока или ранее, если пациентка хотела забеременеть, или в связи с побочными эффектами. Проведено 74 удаления имплантатов. Активных отказов от препарата Имплантон со стороны пациенток не было, в случае побочных эффектов (частые или длительные менструальноподобные кровотечения) удалить имплантат советовал врач. У 40% пациенток после удаления препарата Имплантон овуляцию наблюдали в течение 1-го месяца; 95,8% женщин забеременели в течение 12 мес после отказа от имплантата с этоногестролом.

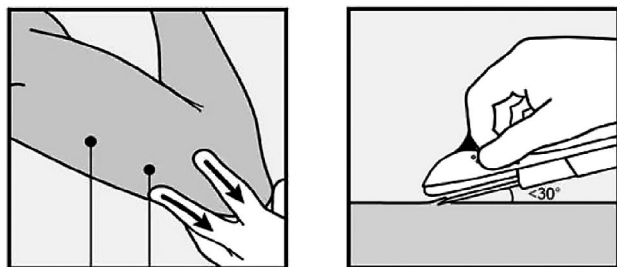
T. Girum и A. Wasie (2018 г.) [41] опубликовали результаты систематического обзора и метаанализа 22 исследований с 1985 по 2017 г., найденных в ведущих мировых библиографических базах данных и библиотеках. В когорту для окончательного анализа включили 14 884 женщины (из них 735 использовали чисто прогестинный имплантат в течение 2–3 лет, 8 исследований), прекратившие использовать контрацептив в связи с желанием забеременеть. В течение первых 12 мес после отказа от контрацепции общий показатель беременности составил 83,1%, что соответствует популяционным значениям. Для гормональных методов и ВМС существенных различий не было. После корректировок средневзвешенная частота наступления беременности у женщин, применявших имплантаты с прогестагенами, составила 83,45%, что соответствует популяционным значениям.

В ряде случаев у практикующих акушеров-гинекологов возникают опасения в отношении трудностей правильного введения имплантата с этоногестролом. Имплантат вводят подкожно в области внутренней поверхности плеча «неактивной» руки (рис. 2) с помощью одноразового аппликатора (см. рис. 1, 2) в амбулаторных условиях.

Важно ознакомиться с инструкцией и при необходимости – с обучающими видео об основных моментах процедуры установки имплантата, а также удаления средства. Процедура введения и удаления обычно не вызывает серьезных сложностей, однако акушеру-гинекологу настоятельно рекомендуется принять участие в обучающей сессии, чтобы ознакомиться с применением аппликатора препарата Имплантон НКСТ® и техникой введения и удаления имплантата Имплантон НКСТ®. При необходимости перед введением и удалением имплантата рекомендуется обратиться за помощью/консультацией. После извлечения имплантата с этоногестролом возможно ввести новое средство через то же отверстие в коже, через которое был удален использованный имплантат. Пальпирование имплантата под кожей позволяет контролировать его расположение после введения.

Рис. 2. Расположение Имплантон НКСТ®, вводимого с помощью аппликатора⁴.

Fig. 2. Position of Implanon NKST®, inserted using the applicator⁴.



В случае затруднений при определении местоположения имплантата возможно использовать рентгенологический метод, так как Имплантон НКСТ® характеризуется рентгеноконтрастностью, что является преимуществом по сравнению с более ранней моделью Имплантон.

Заключение

Имплантон НКСТ® – подкожный одностержневой контрацептив нового поколения из биологически нейтрального этиленвинилацетата, содержащий 68 мг этоногестрела. Относится к средствам длительно действующей обратимой контрацепции. Основной механизм действия – подавление овуляции. Контрацептивная эффективность высокая, причем индексы Перля при правильном и типичном применении совпадают (0,05), что является наилучшим показателем среди всех методов контрацепции и существенным преимуществом Имплантон НКСТ®.

Другими преимуществами являются 3-летний период действия, отсутствие таких причин снижения контрацептивной защиты, как «нарушение режима использования средства», отсутствие первичного метаболизма этоногестрела в печени и зависимости контрацептивного эффекта от состояния желудочно-кишечного тракта, рентгеноконтрастность, легкость введения и удаления средства.

Имплантон НКСТ® не содержит эстрогенов и может применяться в том числе женщинами, которым противопоказаны комбинированные гормональные контрацептивы, или в случае неудовлетворительного анамнеза их переносимости. Не выявлено отрицательного влияния имплантата с этоногестролом на метаболические параметры; отмечены низкие, сравнимые с популяционными, риски тромбозомболических осложнений; констатировано отсутствие рисков развития депрессии. Незначительная прибавка массы тела сопоставима с естественным увеличением данного показателя у взрослого человека при увеличении возраста.

В 10–11% случаев причиной отказа от применения имплантата с этоногестролом являются изменения ритма/продолжительности менструальных кровотечений. Требуется квалифицированное консультирование. Восстановление фертильности после прекращения применения соответствует популяционным значениям.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

⁴Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Имплантон НКСТ®. Режим доступа: <https://www.rlsnet.ru/drugs/implanon-nkst-46017/> Ссылка активна на 26.06.2022.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

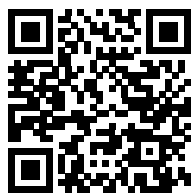
Литература/References

1. Демографический ежегодник России. Статистический сборник. Росстат. М., 2021, 256 с. [The Demographic Yearbook of Russia. Statistical Handbook Rosstat. Moscow, 2021, 256 p. (in Russian)].
2. Всемирная организация здравоохранения. Информационные бюллетени. Планирование семьи/методы контрацепции. Режим доступа: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/family-planning-contraception/> Ссылка активна на 26.06.2022 [Vsemirnaia organizatsiia zdavookhraneniia. Informatsionnye biulleteni. Planirovanie sem'i/metody kontratseptsii. Available at: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/family-planning-contraception/> Accessed: 26.06.2022 (in Russian)].
3. Основные показатели здоровья матери и ребенка, деятельность службы охраны детства и родовспоможения в Российской Федерации. ФГБУ ЦНИИОИЗ Минздрава Российской Федерации. М., 2020 [The main indicators of maternal and child health, the activities of the child protection and obstetric services in the Russian Federation. Central Research Institute for Organization and Informatization of Health Care of the Ministry of Health of the Russian Federation. Moscow, 2020 (in Russian)].
4. Аганезова Н.В., Аганезов С.С., Гугало Т.В. Контрацепция: осведомленность и выбор молодых пользователей. *Гинекология*. 2020;22(6):50-5 [Aganezova NV, Aganezov SS, Gugalo NV. Contraception: awareness and choice of young users. *Gynecology*. 2020;22(6):50-5 (in Russian)].
5. Дикке Г.Б., Ерофеева Л.В. Контрацепция в современной России: применение и информированность (популяционное исследование). *Акушерство и гинекология*. 2016;2:108-13 [Dikke GB, Erofeeva LV. Contraception in Russia today: Use and awareness (A population-based study). *Obstetrics and Gynecology*. 2016;2:108-13 (in Russian)]. DOI:10.18565/aig.2016.2.108-113
6. World Health Organization. Model List of Essential Medicines: 21st list. Geneva, 2019. Available at: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/325771/WHO-MVP-EMP-IAU-2019.06-eng.pdf> Accessed: 26.06.2022.
7. Елисеев А.Г., Шилов В.Н., Гитун Т.В. Большая медицинская энциклопедия. Под ред. П. Вяткиной. М.: Эксмо, 2014 [Eliseev AG, Shilov VN, Gitun TV. Big Medical Encyclopedia. Ed. P Vyatkina. Moscow: Eksmo, 2014 (in Russian)].
8. Committee on Contraceptive Research and Development. Contraceptive Research, Introduction, and Use: Lessons from Norplant. Eds: PF Harrison, A Rosenfield. Washington (D.C.): Institute of Medicine, National Academy Press, 1998. DOI:10.17226/6403
9. Fuchs R, Taylor D, Jenkins WD, et al. Levonorgestrel release rates measured through analysis of two-rod contraceptive explants. *Contracept X*. 2020;2:100039. DOI:10.1016/j.conx.2020.100039
10. Newton JR Classification and comparison of oral contraceptives containing new generation progestogens. *Hum Reprod Update*. 1995;1(3):231-63. DOI:10.1093/humupd/1.3.231
11. Scala C, Maggiore ULR, Remorgida V, et al. Drug safety evaluation of desogestrel. *Expert Opin Drug Saf*. 2013;12(3):433-44. DOI:10.1517/14740338.2013.788147
12. Mäkräinen L, van Beek A, Tuomivaara L, et al. Ovarian function during the use of a single contraceptive implant: Implanon compared with Norplant. *Fertil Steril*. 1998;69(4):714-21. DOI:10.1016/s0015-0282(98)00015-6
13. Palomba S, Falbo A, Di Cello A, et al. Nexplanon: the new implant for long-term contraception. A comprehensive descriptive review. *Gynecol Endocrinol*. 2012;28(9):710-21. DOI:10.3109/09513590.2011.652247
14. Graesslin O, Korver T. The contraceptive efficacy of Implanon: a review of clinical trials and marketing experience. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2008;13(Suppl. 1):4-12. DOI:10.1080/13625180801942754
15. Hatcher RA, Trussell J, Nelson AL, et al. Contraceptive Technology: Twentieth Revised Edition. New York (NY): Ardent Media; 2011.
16. WHO. Medical eligibility criteria for contraceptive use. Fifth edition, 2015. Available at: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/181468/9789241549158_eng.pdf?sequence=9/ Accessed: 26.06.2022.
17. Moray KV, Chaurasia H, Sachin O, Joshi B. A systematic review on clinical effectiveness, side-effect profile and meta-analysis on continuation rate of etonogestrel contraceptive implant. *Reprod Health*. 2021;18(1):4. DOI:10.1186/s12978-020-01054-y
18. Lete I, Doval JL, Perez-Campos E, et al. Self-described impact of noncompliance among users of a combined hormonal contraceptive method. *Contraception*. 2008;77(4):276-82. DOI:10.1016/j.phrs.2018.11.036
19. Blumenthal PD, Gemzell-Danielsson K, Marintcheva-Petrova M. Tolerability and clinical safety of Implanon. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2008;13 (Suppl. 1):29-36. DOI:10.1080/13625180801960012
20. Кузнецова И.В., Бурчакова М.Н., Бурчаков Д.И., и др. Психогенные стресс-зависимые нарушения менструального цикла: роль негормональной коррекции. *Медицинский алфавит*. 2017;2(10):54-61 [Kuznetsova IV, Burchakova MN, Burchakov DI, et al. Psychogenic stress-dependent disorders of menstrual cycle: role of nonhormonal correction. *Medical alphabet*. 2017;2(10):54-61 (in Russian)].
21. Волель Б.А., Рагимова А.А., Бурчаков Д.И., и др. Стресс-зависимые нарушения менструального цикла. *Consilium Medicum*. 2016;18(6):8-13 [Volel BA, Ragimova AA, Burchakov DI, et al. Stress-related menstrual disorders. *Consilium Medicum*. 2016;18(6):8-13 (in Russian)]. DOI:10.26442/2075-1753_2016.6.8-13
22. Tepper NK, Whiteman MK, Marchbanks PA, et al. Progestin-only contraception and thromboembolism: A systematic review. *Contraception*. 2016;94(6):678-700. DOI:10.1016/j.contraception.2016.04.014
23. Rott H. Birth Control Pills and Thrombotic Risks: Differences of Contraception Methods with and without Estrogen. *Hamostaseologie*. 2019;39(1):42-8. DOI:10.1055/s-0039-1677806
24. Rocca ML, Palumbo AR, Visconti F, Di Carlo C. Safety and Benefits of Contraceptives Implants: A Systematic Review. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2021;14(6):548. DOI:10.3390/ph14060548
25. Beerhuizen R, van Beek A, Massai R, et al. Bone mineral density during long-term use of the progestagen contraceptive implant Implanon compared to a non-hormonal method of contraception. *Hum Reprod*. 2000;15(1):118-22. DOI:10.1093/humrep/15.1.118
26. Hadji P, Colli E, Regidor P-A. Bone health in estrogen-free contraception. *Osteoporos Int*. 2019;30(12):2391-400. DOI:10.1007/s00198-019-05103-6
27. Федеральные клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике остеопороза. *Остеопороз и остеопатия*. 2021;24(2):4-47 [Federal clinical guidelines for the diagnosis, treatment and prevention of osteoporosis. *Osteoporosis and osteopathy*. 2021;24(2):4-47 (in Russian)]. DOI:10.14341/osteo12930
28. Zigler RE, McNicholas C. Unscheduled vaginal bleeding with progestin-only contraceptive use. *Am J Obstet Gynecol*. 2017;216(5):443-50. DOI:10.1016/j.ajog.2016.12.008

29. Mansour D, Korver T, Marintcheva-Petrova M, Fraser IS. The effects of Implanon on menstrual bleeding patterns. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2008;13(Suppl. 1):13-28. DOI:10.1080/13625180801959931
30. Mansour D, Bahamondes L, Critchley H, et al. The management of unacceptable bleeding patterns in etonogestrel-releasing contraceptive implant users. *Contraception*. 2011;83(3):202-10. DOI:10.1016/j.contraception.2010.08.001
31. Weisberg E, Hickey M, Palmer D, et al. A randomized controlled trial of treatment options for troublesome uterine bleeding in Implanon users. *Hum Reprod*. 2009;24(8):1852-61. DOI:10.1093/humrep/dep081
32. Guiahi M, McBride M, Sheeder J, Teal S. Short-Term Treatment of Bothering Bleeding for Etonogestrel Implant Users Using a 14-Day Oral Contraceptive Pill Regimen: A Randomized Controlled Trial. *Obstet Gynecol*. 2015;126(3):508-13. DOI:10.1097/AOG.0000000000000974
33. Hou MY, McNicholas C, Creinin MD. Combined oral contraceptive treatment for bleeding complaints with the etonogestrel contraceptive implant: a randomised controlled trial. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2016;21(5):361-6. DOI:10.1080/13625187.2016.1210122
34. Simmons KB, Edelman AB, Fu R, Jensen JT. Tamoxifen for the treatment of breakthrough bleeding with the etonogestrel implant: a randomized controlled trial. *Contraception*. 2017;95(2):198-204. DOI:10.1016/j.contraception.2016.10.001
35. Edelman AB, Kaneshiro B, Simmons KB, et al. Treatment of Unfavorable Bleeding Patterns in Contraceptive Implant Users: A Randomized Controlled Trial. *Obstet Gynecol*. 2020;136(2):323-32. DOI:10.1097/AOG.0000000000003896
36. Dickson J, Hoggart L, Newton VL. Unanticipated bleeding with the etonogestrel implant: advice and therapeutic interventions. *J Fam Plann Reprod Health Care*. 2014;40(3):158-60. DOI:10.1136/jfprhc-2013-100817
37. Lopez LM, Ramesh S, Chen M, et al. Progestin-only contraceptives: effects on weight. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;2016(8):CD008815. DOI:10.1002/14651858.CD008815.pub4
38. Bahamondes L, Brache V, Ali M, Habib N; WHO study group on contraceptive implants for women. A multicenter randomized clinical trial of etonogestrel and levonorgestrel contraceptive implants with nonrandomized copper intrauterine device controls: effect on weight variations up to 3 years after placement. *Contraception*. 2018;98(3):181-7. DOI:10.1016/j.contraception.2018.05.009
39. Worly BL, Gur TL, Schaffir J. The relationship between progestin hormonal contraception and depression: a systematic review. *Contraception*. 2018;97(6):478-89. DOI:10.1016/j.contraception.2018.01.010
40. Bhatia P, Nangia S, Aggarwal S, Chitra Tewari C. Implanon: subdermal single rod contraceptive implant. *J Obstet Gynaecol India*. 2011;61(4):422-5. DOI:10.1007/s13224-011-0066-z
41. Girum T, Wasie A. Return of fertility after discontinuation of contraception: a systematic review and meta-analysis. *Contracept Reprod Med*. 2018;3:9. DOI:10.1186/s40834-018-0064-y

Статья поступила в редакцию / The article received: 03.07.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 08.09.2022



OMNIDOCUTOR.RU