

Низкодозированная внутриматочная контрацепция – инновационный подход к профилактике нежелательной беременности

Г.Е. Чернуха[✉], c-galina1@yandex.ru

В.А. Пронина, <https://orcid.org/0000-0003-4566-4065>, ver22595@yandex.ru

Научный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4

Резюме

Обратимая контрацепция длительного действия Long-Acting Reversible Contraception (LARC) признана высокоэффективным и удобным в использовании методом предохранения от незапланированной беременности. Однако в реальной клинической практике сохраняется относительно низкий уровень использования LARC-методов, что может быть связано с неверными представлениями об их контрацептивной надежности и побочных эффектах как у медицинских работников, так и у пациенток. Гормоносодержащие внутриматочные системы признаны одним из наиболее доступных методов контрацепции длительного действия. Они характеризуются очень низкой частотой неудач (менее 1%), т. к. их эффективность не зависит от приверженности пациентки к терапии. Анализ литературы показал, что среди женщин репродуктивного возраста наблюдается приверженность к низкодозированной контрацепции. Данная статья посвящена вопросу эффективности и безопасности низкодозированных левоноргестрел-содержащих внутриматочных систем, в частности, содержащей 19,5 мг прогестерона (ЛНГ-ВМС 19,5 мг). В обзоре приводятся данные о преимуществах данной внутриматочной системы в сравнении с ее аналогами. Несмотря на более низкое содержание левоноргестрела, ЛНГ-ВМС 12 (левоноргестрел-содержащая внутриматочная система Кайлина ЛНГ 19,5 мг со средней скоростью высвобождения ЛНГ 12 мкг / 24 ч *in vivo* в течение первого года использования) обладает высоким уровнем контрацептивной эффективности в течение пяти лет. Меньший диаметр трубки проводника внутриматочного устройства ассоциирован с более успешным и менее болезненным введением его в полость матки. Это может являться очевидным преимуществом для молодых нерожавших женщин. Кроме того, ЛНГ-ВМС оказывают в основном местное прогестагенное действие на эндометрий, в связи с чем наблюдается относительно небольшой риск развития системных эффектов. Таким образом, ЛНГ-ВМС 19,5 мг ассоциируется с благоприятным профилем контрацептивной надежности и безопасности независимо от возраста или репродуктивного статуса женщины, что было подтверждено результатами клинических испытаний и наблюдательных исследований.

Ключевые слова: гормональная контрацепция, обратимая контрацепция длительного действия, внутриматочная контрацепция, низкодозированная левоноргестрел-содержащая внутриматочная система, ЛНГ-ВМС 12

Для цитирования: Чернуха Г.Е., Пронина В.А. Низкодозированная внутриматочная контрацепция – инновационный подход к профилактике нежелательной беременности. *Медицинский совет*. 2022;16(5):40–45. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-5-40-45>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Low-dose intrauterine contraception is an innovative approach to the prevention of unwanted pregnancy

Galina E. Chernukha[✉], c-galina1@yandex.ru

Veronika A. Pronina, <https://orcid.org/0000-0003-4566-4065>, ver22595@yandex.ru

Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia

Abstract

Long-acting reversible contraception (LARC) is recognized as a highly effective and convenient method for preventing unwanted pregnancy. However, in real clinical practice, the level of implementation of LARC remains relatively low, which, presumably, may be related to misconceptions about their contraceptive efficacy and side effects among health professionals and patients. One method of long-acting reversible contraception is the intrauterine device. Hormone-containing intrauterine systems are recognized as one of the most affordable contraceptive methods, characterized by a very low failure rate (less than 1%), which does not depend on the patient's compliance. A review of the literature focuses on the efficacy and safety of a low-dose levonorgestrel-containing intrauterine system containing 19.5 mg of levonorgestrel (LNG-IUD 12). We present data on the advantages of this intrauterine system in comparison with its counterparts. Analysis of the literature has shown that adherence to low-dose contraception is observed among women of reproductive age. The smaller diameter of the guide tube is associated with a more successful and less painful insertion of the device into the uterine cavity. This may be an obvious advantage for young, nulliparous women. In addition, the LNG-IUD has a predominantly local progestogenic effect on the endometrium, so there is a relatively low development of systemic effects. Despite its lower levonorgestrel content, the LNG IUD 12 (Kyleena LNG 19.5 mg, levonorge-

strel-releasing intrauterine system with an average LNG release of 12 µg/24 h in vivo over the first year of use) has a high level of contraceptive efficacy. Thus, LNG-IUD 12 is associated with a favorable efficacy and safety profile regardless of a woman's age or parity, which has been confirmed by the results of clinical trials.

Keywords: hormonal contraception, long-acting reversible contraception, intrauterine contraception, low-dose levonorgestrel intrauterine device, LNG-IUD 12

For citation: Chernukha G.E., Pronina V.A. Low-dose intrauterine contraception is an innovative approach to the prevention of unwanted pregnancy. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;16(5):40–45. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-5-40-45>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

На сегодняшний день существует широкий спектр мероприятий, направленных на эффективное и безопасное предохранение от нежелательной беременности. Одним из методов, сочетающих в себе высокий контрацептивный эффект и удобство в использовании, является обратимая контрацепция длительного действия (Long-Acting Reversible Contraception, LARC). Эффективность LARC-методов достигает более 99%, поскольку не зависит от комплаентности пациентки, в то время как эффективность оральных контрацептивов при типичном их использовании в клинической практике существенно ниже (91%) в сравнении с их теоретической эффективностью при «идеальном» использовании (>99%) [1].

Несмотря на достаточно низкую частоту применения LARC-методов в экономически развитых странах (14,3% в США и 12% в Великобритании) среди всех методов контрацепции, доля их использования среди женщин репродуктивного возраста ежегодно растет¹ [2]. Об этом свидетельствуют данные многоцентрового исследования, в которое были включены 8 161 женщина, анализировались две когорты за 2006–2010 и 2015–2017 гг. Распространенность LARC-методов за этот временной промежуток увеличилась почти в 3 раза и составила 6,2% и 16,7% соответственно [3]. В Европе частота использования обратимой контрацепции длительного действия в разных странах колеблется от 20% в Швеции и 18% в Финляндии до 7% в Германии и менее 5% в Испании² [4]. Относительно низкий уровень внедрения LARC-методов в клиническую практику может быть связан с неправильными представлениями об их эффективности и побочных эффектах как среди медицинских работников, так и среди пациенток. Это может включать убеждения, что внутриматочные устройства (ВМС) не подходят для молодых или нерожавших женщин, а также опасения по поводу возможных экспульсий, перфораций матки и беспокойство по поводу возможной боли и трудностей с введением ВМС. Однако эти опасения недостаточно обоснованы, поскольку LARC-методы ассоциируются с благоприятным профилем эффективности и безопасности независимо от возраста или паритета, что было доказано большим числом клинических исследований.

ЭВОЛЮЦИЯ СОВРЕМЕННОЙ КОНТРАЦЕПЦИИ

К методам обратимой контрацепции длительного действия относятся подкожные имплантаты, прогестаген-содержащие инъекционные контрацептивы и внутриматочные средства, как негормональные – медьсодержащие внутриматочные спирали, так и гормональные – левоноргестрел-содержащие внутриматочные системы (ЛНГ-ВМС). Стоит отметить, что ВМС – это одна из самых надежных и доступных сегодня форм контрацепции, их показатели эффективности не зависят от соблюдения режима приема препарата, при этом наблюдается очень низкая частота контрацептивных неудач (менее 1%), сопоставимая с хирургической стерилизацией [5].

Можно выделить четыре основных этапа развития внутриматочной контрацепции. Первый, «неформальный», датируется началом 1900-х гг., когда R. Richter разработал внутриматочное устройство из фиброина шелкопряда. Однако использование такой системы было сопряжено с высоким риском развития воспалительных заболеваний органов малого таза. Вторым этапом можно считать использование полиэтиленовых и полипропиленовых пластмасс, которые были отлиты по форме, способной не деформироваться при введении в полость матки. Данные ВМС были разработаны Lippes и Margueles, однако они были громоздкими и их использование было сопряжено с большим числом побочных эффектов [6].

Третий этап развития внутриматочной контрацепции характеризуется добавлением к ВМС антифертильного агента. В 1960-х гг. H. Tatum разработал медную внутриматочную систему с «Т»-образным дизайном, который до сих пор используется в большинстве современных ВМС. H. Tatum считал, что устройство в форме буквы «Т» лучше адаптируется к сокращающейся матке и, следовательно, приведет к снижению скорости изгнания ВМС. Кроме того, H. Tatum и чилийский врач J. Zipper обнаружили, что медь является эффективным спермицидом. Это послужило основанием для разработки первой медной ВМС ТCu200 [7].

Четвертый этап развития внутриматочной контрацепции связывают с добавлением к ВМС гормонального агента. Первоначально, в 1970-х гг., это был прогестерон, в дальнейшем – левоноргестрел [8]. Первые ЛНГ-ВМС были изготовлены в городе Турку (Финляндия) и состояли из пластикового Т-образного устройства с резервуаром, содержащим прогестин, расположенный вокруг вертикального стержня. Первые опыты, описывающие действие этого устройства, были проверены на животных моделях

¹ NICE. Long-acting reversible contraception. Clinical guideline. Published: 26 October 2005. Last updated July 2019. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg30/resources/long-acting-reversible-contraception-pdf-975379839685>.

² United Nations. Contraceptive use by method 2019. Data booklet 2019 [cited 2020 Nov 3]. Available at: https://www.un.org/development/desa/pd/sites/www.un.org.development.desa/files/files/documents/2020/jan/un_2019_contraceptiveusebymethod_databooklet.pdf.

(макаки-резус) в 1979 г. [9]. Изменения морфологии эндометрия на фоне ЛНГ-ВМС в виде атрофии желез и децидуализации стромы послужили основанием для проведения первых исследований с участием людей, которые показали свою эффективность при кровотечении [10].

В 1990 г. в Финляндии была впервые одобрена для предохранения от нежелательной беременности ВМС Мирена, содержащая 52 мг левоноргестрела. Это ознаменовало начало новой эры в развитии внутриматочной контрацепции [11]. На сегодняшний день ЛНГ-ВМС Мирена применяется в большинстве стран мира, с 1990 г. это более 110 млн женщин-лет ее применения. Данная ВМС используется как с целью долгосрочной контрацепции, так и для лечения аномальных маточных кровотечений и защиты эндометрия на фоне проведения менопаузальной гормонотерапии. История внутриматочной контрацепции не стоит на месте, в последнее десятилетие были созданы новые ЛНГ-ВМС, содержащие более низкие дозы левоноргестрела, при этом не уступающие Мирене по контрацептивному эффекту. Так, в 2013 г. в Северной Америке и ряде стран Европы стала доступна низкодозированная ЛНГ-ВМС Jaydess/Skylla (Джайдес), содержащая 13,5 мг левоноргестрела. В 2016 г. в США была представлена другая низкодозированная внутриматочная система Kyleena (Кайлина ЛНГ), содержащая 19,5 мг левоноргестрела. В научных публикациях ЛНГ-ВМС классифицируют по средней скорости высвобождения ЛНГ *in vivo* в течение первого года: Мирена – ЛНГ-ВМС 20, Кайлина ЛНГ ВМС 12, Джайдес – ЛНГ-ВМС 8 (последняя не зарегистрирована и не планируется к регистрации в РФ) [12, 13].

НИЗКОДОЗИРОВАННАЯ ВНУТРИМАТОЧНАЯ СИСТЕМА

Кайлина ЛНГ – это низкодозированная внутриматочная система, обеспечивающая надежную контрацепцию на протяжении 5 лет использования. Подобно другим гормональным ВМС, при применении Кайлина ЛНГ левоноргестрел попадает непосредственно в полость матки, что приводит к низким его концентрациям в сыворотке крови. Эффективность ВМС Кайлина ЛНГ, как и других ЛНГ-ВМС, достигается за счет тройного механизма контрацептивного действия. Во-первых, левоноргестрел обладает выраженным антипролиферативным эффектом на эндометрий, который становится относительно нечувствительным к воздействию эстрадиола, отмечается слабая местная реакция на инородное тело и снижение рецептивности. На фоне ЛНГ-ВМС возникают локальные изменения в матке и фаллопиевых трубах, подавляющие подвижность и функциональную активность сперматозоидов. Сгущение цервикальной слизи препятствует проникновению сперматозоидов в полость матки³ [12, 14, 15].

ЛНГ-ВМС оказывают преимущественно локальное прогестагенное действие на эндометрий, приводя к его морфологическим изменениям в виде стромальной децидуализации, атрофии железистого эпителия со снижени-

ем митотической активности [15]. Поскольку ЛНГ-ВМС характеризуются низким системным воздействием, это не приводит к значительному снижению функции гипоталамо-гипофизарной системы и блокаде овуляции. По некоторым данным, в течение первого года овуляция может сохраняться у 77% и 89% женщин, использующих ВМС Мирена и Кайлина ЛНГ, к 3-му году использования эти показатели увеличиваются соответственно до 91% и 100% [16].

Контрацептивная надежность Кайлина ЛНГ была продемонстрирована в клинических испытаниях III фазы первоначально в сравнении с другой низкодозированной внутриматочной системой Джайдес в течение 3 лет. В исследование были включены 2 885 женщин в возрасте от 18 до 35 лет, которые путем рандомизации были разделены на две группы. Трехлетний индекс Перля составил 0,33 (95% ДИ 0,16–0,60) для Джайдес и 0,31 (95% ДИ 0,15–0,60) для ВМС Кайлина ЛНГ. В возрастной категории 18–25 лет он составил 0,17, в категории 26–35 лет – 0,4, в группе нерожавших женщин – 0,25, а в группе рожавших – 0,35. Как видно, контрацептивная надежность ВМС Кайлина ЛНГ не зависела от возраста и репродуктивного статуса, а также не снижалась с течением времени. В целом установка ЛНГ-ВМС была оценена как успешная у 99,5% женщин независимо от вида ВМС и паритета. При этом 84,5% пациенток сообщили либо об отсутствии, либо о незначительной болезненности при введении ВМС. Лишь в 1% случаев установка систем была оценена как «очень сложная». Около 95% женщин в группе Джайдес и 96% в группе Кайлина ЛНГ сообщили, что они «очень довольны» или «частично довольны» использованием ВМС, а 77% и 82% женщин соответственно высказали желание продолжить использование внутриматочной системы после завершения 3-летнего периода исследования [17]. Благоприятный профиль контрацептивной надежности и безопасности ВМС Кайлина ЛНГ, тестированной в течение 3 лет, а также высокий уровень удовлетворенности использованием устройства послужили основанием для продолжения III фазы клинических испытаний. В дальнейшем 1 452 женщины продолжили использовать ВМС Кайлина ЛНГ еще в течение 2 лет. Средний показатель 5-летнего нескорректированного индекса Перля составил 0,29 (95% ДИ 0,15–0,45). С течением времени снижения эффективности, которая не зависела от возраста или паритета женщины, не наблюдалось. Частота контрацептивных неудач в течение каждого года составляла менее 0,5%. Как и следовало ожидать, в процессе использования системы отмечались кровянистые выделения из половых путей, частота которых со временем значительно снижалась, увеличивалось число женщин с аменореей. Так, процент аменореи в течение последнего 90-дневного референтного интервала (конец 5-го года) составил 22,6%. Важно отметить, что, несмотря на это, Кайлина ЛНГ не оказывает существенного влияния на последующую фертильность. Из 163 женщин, решивших планировать беременность после 5-летнего использования ВМС, у 37,4% она наступила в течение 3 мес., у 71,2% – в течение 12 мес. Результаты 5-летнего реги-

³ EMC. Bayer plc. Kyleena 19.5 mg intrauterine delivery system. Summary of Product Characteristics. Last updated 31 Dec 2021. Available at: <https://www.medicines.org.uk/emc/product/769>.

страционного исследования III фазы продемонстрировали положительный эффект в отношении дисменореи, а также отсутствие существенных изменений массы тела и снижения минеральной плотности костной ткани. Серьезные нежелательные явления наблюдались лишь у 1,3% женщин. Общая частота перфорации матки, эктопической беременности и полной или частичной экспульсии ЛНГ-ВМС составила 0,2, 0,6 и 3,7% соответственно [18].

Наибольший интерес представляют клинические исследования по сравнению «классической» ЛНГ-ВМС Мирена с ее низкодозированными аналогами. Это связано с тем, что женщины нередко предпочитают внутриматочные системы с более низкими дозами гормона из-за возможного возникновения потенциальных системных побочных эффектов при использовании более высоких доз. В многоцентровом открытом рандомизированном исследовании II фазы, куда было включено 738 женщин в возрасте от 21 до 40 лет, сравнивалась эффективность и побочные эффекты разных ЛНГ-ВМС – Джайдес, Кайлина ЛНГ и Мирена в момент установки систем и на 1, 6, 12, 18, 24, 30 и 36-й мес. их воздействия. Оценивали такие характеристики, как индекс Перля, профиль кровотечений, ощущения во время установки и удаления систем. Трехлетний нескорректированный индекс Перля был соизмерим, он составил 0,82 и 0,00 соответственно для ВМС Кайлина ЛНГ и Мирена. Отмечалось более легкое (94,0% и 86,2%, $P < 0,001$) и менее болезненное введение низкодозированных ЛНГ-ВМС. Так, например, 72,3% участниц из этой группы сообщили об «отсутствии боли» или об «умеренных болевых ощущениях» во время размещения системы в сравнении с 57,9% пациенток из группы ВМС Мирена ($P < 0,001$), что, вероятно, связано с меньшими размерами корпуса и диаметра проводника Кайлина ЛНГ. Важно отметить и тот факт, что размещение низкодозированных ВМС было более простым в подгруппе нерожавших женщин, которые часто не рассматривают для себя внутриматочную контрацепцию, даже если нуждаются в защите от незапланированной беременности на длительный срок. Удаление низкодозированных ЛНГ-ВМС после 3 лет их использования было оценено как «легкое» у 68,1% женщин. Однако аналогичные показатели не анализировались в группе ВМС Мирена ввиду того, что около 70% женщин продолжили ее использование. Исходно об отсутствии дисменореи сообщили 49,0% и 43,7% женщин в группах Кайлина ЛНГ и Мирена. К концу исследования данный показатель увеличился до 81,0% и 83,7% соответственно в обеих группах ($P = 0,73$). Что касается профиля кровотечений, то он был схожим во всех группах. Начиная с 3-го мес. использования ЛНГ-ВМС наблюдалось заметное сокращение количества дней с кровотечениями/мажущими кровянистыми выделениями. Наибольшая динамика наблюдалась между первым и вторым 90-дневными учетными периодами. По мере увеличения длительности воздействия левоноргестрела как на фоне использования Кайлина ЛНГ, так и на фоне применения Мирена возрастала частота аменореи. Доля пациенток с аменореей увеличилась с 6,1% и 5,9% во вто-

ром 90-дневном контрольном периоде до 18,9% и 23,6% соответственно в последний 90-дневный контрольный период ($P = 0,30$). К числу наиболее частых нежелательных явлений относили функциональные образования яичников, как симптомные, так и бессимптомные, диаметром более 3 см. Отмечено дозозависимое увеличение частоты кист яичников: на фоне применения Кайлина ЛНГ она составила 8,6%, на фоне Мирена – 22,0% ($P < 0,0001$). Среди серьезных побочных эффектов были зарегистрированы десять полных или частичных экспульсий ВМС (0,4% в группе Джайдес, 2% в группе ВМС Кайлина ЛНГ, 1,6% в группе ВМС Мирена), а также одна и две внематочные беременности в группе Джайдес и ВМС Кайлина ЛНГ соответственно. О случаях частичной или полной перфорации матки не сообщалось [19].

С позиции сегодняшнего дня для оценки спектра действия любого лекарственного средства важны не только результаты рандомизированных клинических исследований, проведенных на четко отобранных выборках пациентов, но и результаты наблюдательных исследований, проводимых в условиях реальной клинической практики. Интересные и важные с практической точки зрения данные были получены в проспективном наблюдательном многоцентровом исследовании KYSS (The Kyleena® Satisfaction Study). Предварительные результаты исследования, включающего 1 114 женщин из Бельгии, Канады, Германии, Норвегии, Швеции, Испании и США, которые добровольно приняли решение об установке ЛНГ-ВМС, показали, что причиной выбора данного метода контрацепции в 34,8% случаев было желание избежать зависимости от необходимости регулярного приема лекарственного препарата. Высокая контрацептивная надежность стала решающим фактором для выбора ЛНГ-ВМС 27,6% респондентов. Желание использовать более низкие дозы гормонов стало более частой причиной выбора ЛНГ-ВМС для женщин из Швеции (39,0%) и Германии (32,2%) по сравнению с женщинами в США (11,1%). В рамках данного исследования проводилась оценка удовлетворенности использования внутриматочной системы в течение 12 мес., а также приверженность к терапии и безопасность данного метода контрацепции. Независимо от паритета женщины введение ВМС было успешным с учетом 2 попыток в 99,5% случаев. Более того, 16,7% нерожавших и 48,5% рожавших женщин сообщили об отсутствии боли при введении ЛНГ-ВМС; 50,7% нерожавших и 40,1% рожавших женщин сообщили о легких болевых ощущениях во время установки системы. Результаты исследования также показали, что не только женщины лучше переносят установку низкодозированной ЛНГ-ВМС, но и сами врачи отметили преимущества при введении данного устройства. Так, установка системы была оценена специалистами как легкая у 89,9% нерожавших и у 92,2% рожавших женщин [20].

Финальные результаты данного исследования, включающие 1 126 женщин из 8 стран, продемонстрировали, что из 968 женщин 833 дали положительные отзывы о применении низкодозированной внутриматочной системы (86,1%; 95% ДИ (доверительный интервал)

83,7–88,2%) спустя 12 мес. использования, что не зависело от возраста и паритета. Большинство женщин (62,3%; 95% ДИ 59,2–65,4%) сообщили, что «очень довольны» использованием ЛНГ-ВМС, и лишь 2,5% сообщили, что «очень недовольны» устройством. Нежелательные явления явились причиной удаления Кайлина ЛНГ лишь у 6,1% женщин. Наиболее частыми причинами, которые привели к прекращению терапии, были психические расстройства (0,9%), акне (0,7%), хроническая тазовая боль (0,6%), дисменорея (0,5%), аномальные маточные кровотечения по типу межменструальных (0,4%) и обильных (0,3%). В целом за весь период наблюдения 16,9% женщин сообщили о побочных эффектах, возникших на фоне применения, 12,2% из которых связывали это с использованием внутриматочной системы. Среди других распространенных негативных реакций были желудочно-кишечные расстройства (3,3%), кисты яичников (1,2%), две маточные беременности (0,2% участников) и одна внематочная беременность (0,1% участников). Данных о перфорации матки зарегистрировано не было. Процент женщин, прекративших использование системы из-за возникновения побочных эффектов, был достаточно низкий, 81,4% пациенток предпочли продолжить использование Кайлина ЛНГ по истечении одного года наблюдения [21]. В целом результаты проспективного наблюдательного многоцентрового исследования KYSS подтверждают данные III фазы клинических испы-

таний и дают дополнительные аргументы для широкого применения Кайлина ЛНГ в клинической практике независимо от возраста и паритета женщины.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Среди женщин репродуктивного возраста прослеживается высокая приверженность к низкодозированной контрацепции и к применению левоноргестрел-содержащей внутриматочной системы Кайлина ЛНГ в частности. Потенциальные преимущества Кайлина ЛНГ, связанные с меньшим размером Т-образного корпуса и резервуара для гормона, позволяющие использовать трубку проводника меньшего диаметра, вполне очевидны также для молодых нерожавших женщин. Более низкая суточная доза гормона оказывает меньше системных эффектов и представляется более привлекательной для женщин, желающих снизить воздействие синтетических гормонов. Таким образом, низкодозированная ВМС Кайлина ЛНГ может быть рекомендована как подходящий метод женщинам, нуждающимся в долгосрочной защите от незапланированной беременности, а также заинтересованным в надежной и удобной в применении контрацепции с благоприятным профилем безопасности.

Поступила / Received 07.02.2022

Поступила после рецензирования / Revised 14.03.2022

Принята в печать / Accepted 14.03.2022

Список литературы / References

- Wu J.P., Moniz M.H., Ursu A.N. Long-acting Reversible Contraception – Highly Efficacious, Safe, and Underutilized. *JAMA*. 2018;320(4):397–398. <https://doi.org/10.1001/jama.2018.8877>.
- Kavanaugh M.L., Jerman J. Contraceptive method use in the United States: trends and characteristics between 2008, 2012 and 2014. *Contraception*. 2018;97(1):14–21. <https://doi.org/10.1016/j.contraception.2017.10.003>.
- Beshar I., So J., Chelvakumar M., Cahill E.P., Shaw K.A., Shaw J.G. Socioeconomic differences persist in use of permanent vs long-acting reversible contraception: An analysis of the National Survey of Family Growth, 2006 to 2010 vs 2015 to 2017. *Contraception*. 2021;103(4):246–254. <https://doi.org/10.1016/j.contraception.2020.12.008>.
- Lindh I., Skjeldstad F.E., Gemzell-Danielsson K., Heikinheimo O., Hognert H., Milsom I., Lidegaard Ø. Contraceptive use in the nordic countries. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2017;96(1):19–28. <https://doi.org/10.1111/aogs.13055>.
- Baron M.M., Potter B., Schrager S. A Review of Long-Acting Reversible Contraception Methods and Barriers to Their Use. *WMI*. 2018;117(4):156–159. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30407765>.
- Thiery M. Pioneers of the intrauterine device. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 1997;2(1):15–23. <https://doi.org/10.1080/13625189709049930>.
- Thiery M. Intrauterine contraception: from silver ring to intrauterine contraceptive implant. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2000;90(2):145–152. [https://doi.org/10.1016/s0301-2115\(00\)00262-1](https://doi.org/10.1016/s0301-2115(00)00262-1).
- Luukkainen T., Pakarinen P., Toivonen J. Progesterin-Releasing Intrauterine Systems. *Semin Reprod Med*. 2001;19(04):355–364. <https://doi.org/10.1055/s-2001-18643>.
- Wadsworth P.F., Heywood R., Allen D.G., Hossack D.J., Sortwell R.J., Walton R.M. Treatment of rhesus monkeys (*Macaca mulatta*) with intrauterine devices loaded with levonorgestrel. *Contraception*. 1979;20(6):559–567. [https://doi.org/10.1016/s0010-7824\(79\)80035-9](https://doi.org/10.1016/s0010-7824(79)80035-9).
- Nilsson C.G., Lähteenmäki P., Luukkainen T. Patterns of ovulation and bleeding with a low levonorgestrel-releasing intrauterine device. *Contraception*. 1980;21(2):155–64. [https://doi.org/10.1016/0010-7824\(80\)90127-4](https://doi.org/10.1016/0010-7824(80)90127-4).
- Luukkainen T., Allonen H., Haukkamaa M., Lähteenmäki P., Nilsson C.G., Toivonen J. Five years' experience with levonorgestrel-releasing IUDs. *Contraception*. 1986;33(2):139–148. [https://doi.org/10.1016/0010-7824\(86\)90080-6](https://doi.org/10.1016/0010-7824(86)90080-6).
- Reinecke I., Hofmann B., Mesic E., Drenth H.-J., Garmann D. An Integrated Population Pharmacokinetic Analysis to Characterize Levonorgestrel Pharmacokinetics After Different Administration Routes. *J Clin Pharmacol*. 2018;58(12):1639–1654. <https://doi.org/10.1002/jcph.1288>.
- Hofmann B.M., Apter D., Bitzer J., Reinecke I., Serrani M., Höchel J., Merz M. Comparative pharmacokinetic analysis of levonorgestrel-releasing intrauterine systems and levonorgestrel-containing contraceptives with oral or subdermal administration route. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2020;25(6):417–426. <https://doi.org/10.1080/13625187.2020.1815008>.
- Stanford J.B., Mikolajczyk R.T. Mechanisms of action of intrauterine devices: update and estimation of postfertilization effects. *Am J Obstet Gynecol*. 2002;187(6):1699–1708. <https://doi.org/10.1067/mob.2002.128091>.
- Attia A.M., Ibrahim M.M., Abou-Setta A.M. Role of the levonorgestrel intrauterine system in effective contraception. *Patient Prefer Adherence*. 2013;7:777–785. <https://doi.org/10.2147/PPA.S36948>.
- Apter D., Gemzell-Danielsson K., Hauck B., Rosen K., Zurth C. Pharmacokinetics of two low-dose levonorgestrel-releasing intrauterine systems and effects on ovulation rate and cervical function: pooled analyses of phase II and III studies. *Fertil Steril*. 2014;101(6):1656–1662.e1–4. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2014.03.004>.
- Nelson A., Apter D., Hauck B., Schmelter T., Rybowski S., Rosen K., Gemzell-Danielsson K. Two Low-Dose Levonorgestrel Intrauterine Contraceptive Systems. *Obstet Gynecol*. 2013;122(6):1205–1213. <https://doi.org/10.1097/aog.0000000000000019>.
- Gemzell-Danielsson K., Apter D., Dermout S., Faustmann T., Rosen K., Schmelter T. et al. Evaluation of a new, low-dose levonorgestrel intrauterine contraceptive system over 5 years of use. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2017;210:22–28. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2016.11.022>.
- Gemzell-Danielsson K., Schellschmidt I., Apter D. A randomized, phase II study describing the efficacy, bleeding profile, and safety of two low-dose levonorgestrel-releasing intrauterine contraceptive systems and Mirena. *Fertil Steril*. 2012;97(3):616–622.e1–3. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2011.12.003>.
- Beckert V., Aqua K., Bechtel C., Cornago S., Kallner K.H., Schulze A. et al. Insertion experience of women and health care professionals in the Kyleena® Satisfaction Study. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2020;25(3):182–189. <https://doi.org/10.1080/13625187.2020.1736547>.
- Stovall W.D., Aqua K., Römer T., Donders G., Sørdaal T., Hauck B. et al. Satisfaction and continuation with LNG-IUS 12: findings from the real-world kyleena® satisfaction study. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2021;26(6):462–472. <https://doi.org/10.1080/13625187.2021.1975268>.

Вклад авторов:

Концепция и дизайн статьи – Чернуха Г.Е.

Написание текста – Чернуха Г.Е., Пронина В.А.

Редактирование текста – Чернуха Г.Е.

Contribution of authors:

Concept and design of the article – Galina E. Chernukha

Text development – Galina E. Chernukha, Veronika A. Pronina

Editing – Galina E. Chernukha

Информация об авторах:

Чернуха Галина Евгеньевна, д.м.н., профессор, главный научный сотрудник отделения гинекологической эндокринологии, Научный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; c-galina1@yandex.ru

Пронина Вероника Алексеевна, врач – акушер-гинеколог, аспирант, Научный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; ver22595@yandex.ru

Information about the authors:

Galina E. Chernukha, Dr. Sci. (Med.), Professor, Chief Researcher of the Department of Gynecological Endocrinology, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; c-galina1@yandex.ru

Veronika A. Pronina, Obstetrician-Gynecologist, Postgraduate Student, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; ver22595@yandex.ru