

# Безопасность и переносимость комбинированного орального контрацептива, содержащего эстетрол/дроспиренон, в реальной клинической практике: открытая проспективная многоцентровая эпидемиологическая наблюдательная программа «Эстетико»

Н.В. Аганезова<sup>✉1</sup>, Р.И. Габидуллина<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия

## Аннотация

**Цель.** Оценить безопасность и приемлемость комбинированного орального контрацептива (КОК), содержащего эстетрол 15 мг и дроспиренон 3 мг, при приеме в течение 6 циклов в реальной клинической практике.

**Материалы и методы.** Проведена открытая проспективная многоцентровая (в 20 городах Российской Федерации) эпидемиологическая наблюдательная программа «Эстетико» («Безопасность и переносимость комбинированной пероральной контрацепции в реальной клинической практике») с 01.11. 2023 по 21.08.2024. Проанализированы данные 2495 участниц 18–50 лет, получавших в течение 6 циклов комбинированный пероральный контрацептив, содержащий эстетрол 15 мг и дроспиренон 3 мг (Е4/ДРСП).

**Результаты.** Средний возраст женщин составил 30,7±7 лет. В сравнении с исходными значениями через 3 и 6 мес применения КОК Е4/ДРСП оставались стабильными ( $p>0,05$  для всех сравнений): показатели артериального давления (мм рт. ст.) – систолического (113,7±9,8, 112,6±9,8, 112,6±22,6) и диастолического (71,7±7,8, 71,0±7,3, 70,9±14,9), значения индекса массы тела (кг/м<sup>2</sup>) – 23±3,6, 23±3,5, 23±3,5. Нежелательные явления (НЯ) отмечены через 3 мес приема КОК Е4/ДРСП у 611 (24,5%) женщин, через 6 мес – у 204 (8,2%), их считали легкими 91 и 96% участниц соответственно. Наиболее часто через 3 и 6 мес зафиксированы нагрубание молочных желез – у 17,2 и 7,5% женщин, межменструальные кровотечения/кровомазания – у 11,5 и 6,1%, перепады настроения – у 10,3 и 5,4%, снижение либидо – у 9,2 и 7,1%, головная боль – у 9,1 и 5,2%, тошнота – у 8,4 и 4,6% соответственно. Менее 1% женщин прекратили прием КОК Е4/ДРСП из-за побочных эффектов. Не выявлено ни одного серьезного НЯ. У всех пациенток были запланированные кровотечения. Не выявлено случаев беременности. Через 6 циклов 99,5% участниц исследования планировали продолжить прием КОК Е4/ДРСП.

**Заключение.** Е4/ДРСП – КОК с высоким уровнем безопасности и низкой частотой НЯ, хорошо переносимый, с предсказуемым характером кровотечений у большинства женщин. Удовлетворенность препаратом высокая.

**Ключевые слова:** комбинированный гормональный контрацептив, комбинированный оральный контрацептив, эстетрол, дроспиренон, контрацепция

**Для цитирования:** Аганезова Н.В., Габидуллина Р.И. Безопасность и переносимость комбинированного орального контрацептива, содержащего эстетрол/дроспиренон, в реальной клинической практике: открытая проспективная многоцентровая эпидемиологическая наблюдательная программа «Эстетико». Гинекология. 2025;27(2):104–112. DOI: 10.26442/20795696.2025.2.203271

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2025 г.

## Введение

Создание безопасных и эффективных методов контрацепции является одним из самых значительных достижений общественного здравоохранения. Доступность и эффективное применение современных комбинированных оральных контрацептивов (КОК), обеспечивающих защиту от нежелательной беременности и возможного аборта, позволяют сохранить репродуктивные возможности для реализации репродукции и повышения показателей рождаемости, приводят к снижению материнской заболеваемости и смертности, а также к улучшению благосостояния и здоровья населения в целом [1].

За 60 лет КОК претерпели ряд усовершенствований, в частности снижены ежедневные дозы этинилэстрадиола (ЕЕ), стали использоваться более селективные прогестины, изменились режимы приема, появилась альтернатива ЕЕ в виде молекул эстрогенов, биоидентичных натуральным. Данные

изменения вызваны осознанием того, что КОК должны не только предотвращать беременность, но и быть максимально безопасными, хорошо переноситься и приносить пользу для здоровья, не связанную с контрацепцией [2].

Эстетрол (Е4) 15 мг, используемый в сочетании с дроспиреноном (ДРСП) 3 мг, представляет собой многообещающую разработку в области контрацепции [3, 4]. Е4 – нативный эстроген, синтезируемый исключительно в печени плода и попадающий в кровоток матери через плаценту [5]. Он по-разному взаимодействует с ядерными и мембранными рецепторами эстрогена: активизирует ядерные эстрогеновые рецепторы  $\alpha$  (ER $\alpha$ ) и проявляет очень слабую активность в отношении мембранных ER $\alpha$ , противодействуя этому пути в присутствии эстрадиола. Уникальное дифференцированное действие на ткани, в частности на молочные железы (МЖ), позволяет отнести Е4 к первому биоидентичному натуральному эстрогену в КОК с селективной тканевой активностью [6].

## Информация об авторах / Information about the authors

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

Габидуллина Рушания Исмагиловна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. акушерства и гинекологии им. проф. В.С. Груздева ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ». SPIN-код: 3091-2151

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

Rushania I. Gabidullina – D. Sci. (Med.), Prof., Kazan State Medical University. ORCID: 0000-0002-7567-6043

# Safety and tolerability of a combined oral contraceptive containing estetrol/drospirenone in real-life clinical practice: An open-label, prospective, multicenter, epidemiological, observational program "Estetiko"

Natalia V. Aganezova<sup>✉1</sup>, Rushania I. Gabidullina<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Mechnikov North-Western State Medical University, Saint Petersburg, Russia;

<sup>2</sup>Kazan State Medical University, Kazan, Russia

## Abstract

**Aim.** To evaluate the safety and acceptability of a combined oral contraceptive (COC) containing estetrol 15 mg and drospirenone 3 mg when taken for 6 cycles in real clinical practice. **Materials and methods.** An open-label prospective multicenter (in 20 cities of the Russian Federation) epidemiological observational program "Estetiko" ("Safety and tolerability of combined oral contraception in real clinical practice") was conducted from 01.11. 2023 to 21.08.2024. The data of 2495 participants aged 18 to 50 years who received a COC containing estetrol 15 mg and drospirenone 3 mg (E4/DRSP) for 6 cycles were analyzed.

**Results.** The average age of women was 30.7±7 years. In comparison with the initial values, after 3 and 6 months of using COC E4/DRSP the following indicators remained stable ( $p>0.05$  for all comparisons): blood pressure (mmHg) – systolic (113.7±9.8, 112.6±9.8, 112.6±22.6) and diastolic (71.7±7.8, 71.0±7.3, 70.9±14.9), body mass index (kg/m<sup>2</sup>) – 23±3.6, 23±3.5, 23±3.5. Adverse events were noted after 3 months of using COC E4/DRSP in 611 (24.5%), after 6 months – in 204 (8.2%) women; there were mild adverse events in 91 and 96% of the participants respectively. The most frequently reported side effects after 3 and 6 months were: breast engorgement (17.2%; 7.5%), intermenstrual bleeding/spotting (11.5%; 6.1%), mood swings (10.3%; 5.4%), decreased libido (9.2%; 7.1%), headache (9.1%; 5.2%), nausea (8.4%; 4.6%). Less than 1% of women stopped taking E4/DRSP because of side effects. There were no serious adverse events. All patients had planned bleeding. There were no cases of pregnancy. 99.5% of study participants planned to continue taking E4/DRSP after 6 cycles.

**Conclusion.** E4/DRSP is a COC with a high level of safety and a low incidence of adverse events; well tolerated, with a predictable bleeding pattern in most women. Satisfaction with the drug is high.

**Keywords:** combined hormonal contraceptives, combined oral contraceptive, estetrol, drospirenone, contraception

**For citation:** Aganezova NV, Gabidullina RI. Safety and tolerability of a combined oral contraceptive containing estetrol/drospirenone in real-life clinical practice: An open-label, prospective, multicenter, epidemiological, observational program "Estetiko". *Gynecology*. 2025;27(2):104–112. DOI: 10.26442/20795696.2025.2.203271

Комбинация Е4 в дозе 15 мг с ДРСП в дозе 3 мг (Е4/ДРСП) в исследованиях II фазы показала эффективное подавление овуляции и хороший контроль менструального цикла (МЦ) [7, 8]. Кроме того, установлено, что Е4/ДРСП оказывает минимальное влияние на метаболизм липидов и глюкозы, параметры гемостаза [9, 10]. В свете новейших данных при анализе количества указанных тромботических и других нежелательных явлений (НЯ) из базы данных EudraVigilance за последние 20 лет для всех КОК или ДРСП в дозе 4 мг отдельно (чисто прогестинового контрацептива, не зарегистрированного в России) при использовании именно КОК Е4/ДРСП определен самый низкий тромботический риск из всех КОК, аналогичный таблеткам, содержащим только прогестин: в 2 раза меньше, чем у КОК с эстрадиола валератом и диеногестом, и в 4 раза ниже, чем у «золотого стандарта» низкой тромбогенности – КОК с ЕЕ и левоноргестрелом [3]. КОК Е4/ДРСП в клинических исследованиях продемонстрировал высокую приемлемость и удовлетворенность пользователей, которые выразили готовность продолжать пользоваться контрацептивом и сообщили о чувстве благополучия [11]. В исследованиях III фазы Е4/ДРСП показал высокую контрацептивную эффективность, предсказуемый характер кровотечений и хороший профиль безопасности [12, 13]. С целью полного понимания влияния Е4/ДРСП на здоровье людей нами проведена наблюдательная программа, в ходе которой изучено применение КОК с Е4/ДРСП в реальной клинической практике.

**Цель исследования** – оценить безопасность и переносимость КОК (Е4 15 мг/ ДРСП 3 мг) при приеме в течение 6 циклов в реальной клинической практике.

## Материалы и методы

Открытая проспективная многоцентровая эпидемиологическая наблюдательная программа «Эстетико» («Безопасность и переносимость комбинированной пероральной

контрацепции в реальной клинической практике») проводилась с 01.11. 2023 по 21.08.2024 в 20 городах Российской Федерации: Москве, Санкт-Петербурге, Казани, Белгороде, Воронеже, Туле, Ярославле, Волгограде, Ростове-на-Дону, Севастополе, Симферополе, Ялте, Бахчисарае, Нижнем Новгороде, Уфе, Оренбурге, Барнауле, Красноярске, Омске, Челябинске. В анализ включены данные 2495 участниц, получавших КОК, содержащий Е4 15 мг и ДРСП 3 мг (Е4/ДРСП), выполнивших программу контрольных визитов.

**Критерии включения:** потребность в контрацепции, возраст пациенток – 18–50 лет, наличие регулярного МЦ (длительность – 24–38 дней), отсутствие использования гормональной контрацепции, отрицательный результат анализа мочи на b-субъединицу хорионического гонадотропина человека, индекс массы тела (ИМТ) <30,0 кг/м<sup>2</sup>. Из исследования исключены женщины, имевшие противопоказания к приему КОК на основании национальных медицинских критериев приемлемости методов контрацепции [14].

В ходе исследования запланированы 3 визита: визит 1 включения (оценка критериев/исключение, назначение препарата), промежуточный визит 2 (через 3 цикла) и заключительный визит 3 (по окончании приема препарата через 6 циклов или при досрочном прекращении участия в исследовании). Прием препарата, артериальное давление (АД), МТ, объемы талии (ОТ) и бедер (ОБ), а также случаи вагинальных кровотечений и/или мажущих выделений, изменение сексуальной активности, другие НЯ участницы регистрировали в дневниках. В ходе каждого контрольного визита исследователь знакомился с дневником, спрашивал участниц о любых изменениях состояния здоровья, приеме других препаратов и случаях НЯ.

Участницы принимали Е4/ДРСП (Эстеретта, ОАО «Гедеон Рихтер») [в блистерах, содержащих 24 активные таблетки и 4 таблетки плацебо] по одной таблетке в день, начиная с первого дня менструации, согласно 28-дневной цикличес-

**Рис. 1. Распределение участниц.****Fig. 1. Distribution of participants.**

ской схеме в соответствии с инструкцией к препарату в течение 6 последовательных циклов (24 нед).

Анализ НЯ и серьезных НЯ (СНЯ) подразумевал оценку связанных и не связанных с приемом препарата случаев, а также степень тяжести НЯ в зависимости от длительности применения на контрольных визитах 2 и 3. НЯ классифицировали по степени тяжести на легкие (транзиторный характер и хорошая переносимость участником исследования), средние (временно препятствует повседневной деятельности) или тяжелые (существенная помеха повседневной деятельности вплоть до потери трудоспособности/инвалидизации и/или угрозы жизни).

Статистический анализ результатов исследования проводили в программах IBM SPSS Statistics v25 (IBM, USA), Excel 2016 (Microsoft, USA), Statistica 12 (StatSoft, USA).

Все полученные количественные параметры проверены на соответствие нормальному распределению с помощью критерия Колмогорова–Смирнова. Предполагали, что исследуемое распределение не отличается от нормального распределения (нулевая гипотеза – распределения одинаковые). При получении  $p < 0,05$  нулевая гипотеза отвергается. Соответственно, исследуемое распределение отличается от нормального.

Числовые параметры, имеющие нормальное распределение, представлены в формате  $M(SD)$ , где  $M$  – среднее значение,  $SD$  – стандартное отклонение среднего значения. Параметры, имеющие распределение, отличное от нормального, представлены в формате  $Me (Q25\%; Q75\%)$ , где  $Me$  – медиана,  $Q25\%$  и  $Q75\%$  – нижний и верхний квартили.

Качественные показатели представлены как в абсолютных, так и в относительных величинах (%). Для нахождения различий между группами пациентов для нормально распределенных числовых показателей использовали  $t$ -критерий Стьюдента для двух независимых выборок. В случае неподтверждения гипотезы о нормальном распределении для сравнения количественных данных применяли непараметрический метод – сравнение групп с помощью  $U$ -критерия Манна–Уитни для несвязанных совокупностей. Для анализа динамически изменяющихся показателей применяли парный критерий Стьюдента (при нормальном распределении) или непараметрический критерий Вилкоксона.

Для сравнения дихотомических показателей между независимыми выборками использовали метод хи-квадрата Пирсона с поправкой Йейтса на непрерывность ( $\chi^2$ ), точный критерий Фишера для небольших выборок. При невозможности применения критерия хи-квадрат Пирсона применяли  $Z$ -критерий (аналог  $t$ -критерия Стьюдента для долей), а для 0 и 100% – с поправкой для конечных точек. Корреляционный анализ проводили на основе непараметрической ранговой корреляции по Спирмену.

**Таблица 1. Клинико-анамнестические характеристики участниц**  
**Table 1. Clinical and anamnestic characteristics of the participants**

| Показатели                                                                | Всего, n=2495 |
|---------------------------------------------------------------------------|---------------|
| Возраст, лет                                                              | 30,7±7        |
| Рост, см                                                                  | 166±5,6       |
| МТ, кг                                                                    | 62,3±8,9      |
| ИМТ, кг/м <sup>2</sup>                                                    | 22,5±2,9      |
| • до 25, абс. (%)                                                         | 1988 (79,7)   |
| • 25–28, абс. (%)                                                         | 412 (16,5)    |
| • 28–29,9, абс. (%)                                                       | 95 (3,8)      |
| Вредные привычки (курение), абс. (%)                                      | 323 (12,9)    |
| Отягощенная наследственность (у родственников первой генерации), абс. (%) | 731 (29,3)    |
| • онкологические заболевания                                              | 209 (8,4)     |
| • сердечно-сосудистые заболевания                                         | 384 (15,4)    |
| Менархе, лет                                                              | 12,7±1,3      |
| Длительность МЦ, дней                                                     | 28,9±3,2      |
| Продолжительность менструаций, дней                                       | 5,5±1,2       |
| Беременность, абс. (%)                                                    | 1621 (65)     |
| Роды в анамнезе, абс. (%)                                                 | 1613 (64,6)   |
| Аборты в анамнезе, абс. (%)                                               | 1519 (60,9)   |
| Гинекологические заболевания, абс. (%)                                    | 114 (4,6)     |
| • эндометриоз                                                             | 36 (1,4)      |
| • аденомиоз                                                               | 14 (0,6)      |
| • миома матки                                                             | 18 (0,7)      |
| • нарушения МЦ                                                            | 12 (0,5)      |
| • доброкачественная дисплазия МЖ                                          | 32 (1,3)      |
| • синдром поликистозных яичников                                          | 2 (0,1)       |

Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали равным 0,05.

## Результаты

### Общая характеристика участниц исследования

В исследование исходно включены 2599 участниц. До окончания 6-го цикла прием препарата прекратили 104 (4,0%) женщины в связи со следующими причинами: планирование беременности – 16 (0,6%) участниц, выбытие из-под наблюдения – 53 (2,0%), отзыв согласия – 13 (0,5%), НЯ – 22 (0,8%). Соответственно, в исследовании учтены результаты приема препарата 2495 женщин (рис. 1).

Средний возраст женщин составил 30,7±7 лет, МТ – 62,3±8,9 кг, ИМТ – 22,5±2,9 кг/м<sup>2</sup>. Вредные привычки в виде табакокурения зафиксированы у 323 (12,9%); табл. 1. Хронические гинекологические заболевания имели 114 (4,6%) женщин (см. табл. 1), соматические заболевания – 897 (36%) участниц (табл. 2).

В репродуктивном анамнезе беременности указаны у 1621 (65%) женщины, роды – у 1613 (64,6%). Обращает на себя внимание высокая частота указаний на аборты в анамнезе – у 1519 (60,9%) женщин. При анализе применяемых средств контрацепции за последний год преобладающими были низкоэффективные методы (табл. 3). Так, прерванный половой акт использовала каждая третья женщина – 842 (33,8%) участницы, в то время как комбинированную гормональную контрацепцию – лишь 84 (3,4%).

### МТ, ОТ и ОБ, показатели АД

В период исследования у женщин не отмечено увеличение средних величин МТ в сопоставлении с исходными данными (табл. 4).

**Таблица 2. Соматические заболевания участниц исследования, абс. (%)****Table 2. Somatic diseases in study participants**

| Заболевания                              | Всего      |
|------------------------------------------|------------|
| Хронические заболевания                  | 897 (36)   |
| Болезни системы кровообращения           | 62 (2,5)   |
| • артериальная гипертензия               | 8 (0,3)    |
| • варикозная болезнь нижних конечностей  | 28 (1,1)   |
| Болезни эндокринной системы              | 76 (3)     |
| • сахарный диабет                        | 4 (0,2)    |
| • гипотиреоз                             | 41 (1,6)   |
| • аутоиммунный тиреоидит                 | 31 (1,2)   |
| Болезни костно-мышечной системы          | 28 (1,1)   |
| Болезни органов дыхания, ЛОР-заболевания | 146 (5,9)  |
| • бронхиальная астма                     | 9 (0,4)    |
| • хронический бронхит                    | 25 (1)     |
| • тонзиллит, ринит, синусит              | 100 (4)    |
| Болезни крови                            | 62 (2,5)   |
| • анемия                                 | 62 (2,5)   |
| Болезни нервной системы                  | 6 (0,2)    |
| • мигрень                                | 6 (0,2)    |
| Болезни глаз                             | 31 (1,2)   |
| • миопия                                 | 31 (1,2)   |
| Болезни органов пищеварения              | 304 (12,2) |
| • хронический гастрит                    | 207 (8,3)  |
| • хронический холецистит                 | 55 (2,2)   |
| • язва двенадцатиперстной кишки          | 7 (0,3)    |
| • желчнокаменная болезнь                 | 19 (0,8)   |
| • хронический панкреатит                 | 23 (0,9)   |
| Болезни кожи и подкожной клетчатки       | 28 (1,1)   |
| • акне                                   | 30 (1,2)   |
| • крапивница аллергическая               | 3 (0,1)    |
| Болезни мочеполовой системы              | 131 (5,3)  |
| • цистит в анамнезе                      | 69 (2,8)   |
| • хронический пиелонефрит                | 55 (2,2)   |
| • мочекаменная болезнь                   | 15 (0,6)   |

На контрольном визите 2 через 3 цикла приема препарата у 1/2 участниц – у 1332 (53%) – не зарегистрировано абсолютно никаких изменений МТ. У остальных участниц колебания от исходного в пределах 5% МТ наблюдали в равных соотношениях в сторону не только увеличения, но и уменьшения. В среднем наблюдали уменьшение МТ на 0,12 кг. На визите 3 МТ оставалась абсолютно прежней в сопоставлении с исходной у 996 (40%) участниц, а в целом – с изменением в сторону уменьшения в среднем на 0,26 кг. Соответственно, не выявлено значимых изменений ИМТ, как и ОТ, ОБ. Определено уменьшение средних значений ОТ на визитах 2 и 3 на 0,15 и 0,25 см, ОБ – на 0,17 и 0,33 см соответственно.

Анализ измерений АД показал отсутствие изменений величин диастолического АД (ДАД): 71,7±7,8 мм рт. ст. при визите 1, 71,0±7,3 мм рт. ст. и 70,9±14,9 мм рт. ст. на визитах 2 и 3 соответственно ( $p>0,05$  для всех сравнений). Средние величины систолического АД (САД) не менялись в течение циклов 3 и 6: исходно – 113,7±9,8 мм рт. ст., 112,6±9,8 мм рт. ст. и 112,6±22,6 мм рт. ст. на визитах 2 и 3 соответственно ( $p>0,05$  для всех сравнений). Исходно у 92

**Таблица 3. Опыт применения контрацепции, абс. (%)****Table 3. Experience with contraception**

| Методы контрацепции                        | Всего, n=2495 |
|--------------------------------------------|---------------|
| Мужские презервативы                       | 1456 (58,4)   |
| Прерванный половой акт                     | 842 (33,8)    |
| Спермициды                                 | 19 (7,6)      |
| Комбинированные гормональные контрацептивы | 84 (3,4)      |
| Календарный метод                          | 65 (2,6)      |
| Без контрацепции                           | 29 (0,2)      |

**Таблица 4. МТ, ОТ и ОБ, показатели АД****Table 4. Body weight, waist and hip measurements, blood pressure readings**

| Показатели             | Визит 1   | Визит 2   | $p_{1,2}$ | Визит 3    | $p_{1,3}$ |
|------------------------|-----------|-----------|-----------|------------|-----------|
| МТ, кг                 | 63,5±10,7 | 63,4±10,5 | 0,7       | 63,2±10,5  | 0,3       |
| ИМТ, кг/м <sup>2</sup> | 23±3,6    | 23±3,5    | 0,7       | 23±3,5     | 0,3       |
| ОТ, см                 | 73,4±9,5  | 73,3±9,4  | 0,7       | 73,1±9,4   | 0,3       |
| ОБ, см                 | 96,5±8,8  | 96,4±8,7  | 0,6       | 96,3±8,7   | 0,3       |
| САД, мм рт. ст.        | 113,7±9,8 | 112,6±9,8 | 0,09      | 112,6±22,6 | 0,3       |
| ДАД, мм рт. ст.        | 71,7±7,8  | 71,0±7,3  | <0,01     | 70,9±14,9  | <0,001    |

**Таблица 5. НЯ, абс. (%)****Table 5. Adverse events**

| События                                                 | Визит 2 (3 мес)   | Визит 3 (6 мес)  |
|---------------------------------------------------------|-------------------|------------------|
| <b>НЯ</b>                                               | <b>611 (24,5)</b> | <b>204 (8,2)</b> |
| НЯ в зависимости от степени тяжести                     |                   |                  |
| • легкая                                                | 2270 (91)         | 2395 (96)        |
| • средняя                                               | 200 (8)           | 100 (4)          |
| • тяжелая                                               | 25 (1)            | 0                |
| Межменструальные кровотечения/кровомазания              | 286 (11,5)        | 152 (6,1)        |
| Боли или нагрубания МЖ                                  | 428 (17,2)        | 188 (7,5)        |
| Акне                                                    | 140 (5,6)         | 115 (4,6)        |
| Перепады настроения                                     | 257 (10,3)        | 135 (5,4)        |
| ГБ                                                      | 226 (9,1)         | 129 (5,2)        |
| Тошнота                                                 | 209 (8,4)         | 114 (4,6)        |
| Дисменорея                                              | 131 (5,3)         | 110 (4,4)        |
| Тазовая боль                                            | 123 (4,9)         | 102 (4,1)        |
| Снижение либидо                                         | 230 (9,2)         | 177 (7,1)        |
| НЯ, приведшие к досрочному прекращению приема препарата | 22 (0,8)          |                  |

(3,7%) пациенток зарегистрированы САД 130–135 мм рт. ст. и ДАД 85–90 мм рт. ст. Из них у 1 (0,04%) участницы отмечено повышение АД до 140/90 мм рт. ст., выявленное на визите 2, со снижением до 120/80 мм рт. ст. на визите 3. У участниц с исходным САД 90 мм рт. ст. оно повышалось до 100–110 мм рт. ст. на визите 2 и оставалось стабильным к визиту 3. В то же время у пациенток с исходным САД 120–130 мм рт. ст. данный показатель снижался до 110 мм рт. ст. на визите 2, который оставался стабильным в дальнейшем.

#### **НЯ, удовлетворенность применением препарата**

Общие сведения о НЯ, а также перечень НЯ, связанных с приемом препарата, зарегистрированных у ≥2% участниц, представлены в табл. 5.

Частота НЯ, таких как межменструальные кровотечения/кровомазания, боли или нагрубание МЖ, акне, перепады

Таблица 6. Контроль МЦ

Table 6. Menstrual cycle control

| Показатели                                                                                      | Визит 1     | Визит 2     | Визит 3     | p                                                     |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|-------------|-------------|-------------------------------------------------------|
| Длительность менструаций/менструальноподобной реакции, дней                                     | 5,6±1,3     | 4,2±1,2     | 3,8±1,2     | $p_{1-2}<0,001$<br>$p_{2-3}<0,001$<br>$p_{1-3}<0,001$ |
| Необходимость смены прокладки/тампона ночью, абс. (%)                                           | 515 (20,6)  | 74 (3,0)    | 27 (1,1)    | $p_{1-2}<0,001$<br>$p_{2-3}<0,001$<br>$p_{1-3}<0,001$ |
| Межменструальные кровянистые выделения, абс. (%)                                                | –           | 286 (11,5)  | 152 (6,1)   | $p_{2-3}<0,001$                                       |
| Степень выраженности прорывного кровотечения, всего, абс. (%)                                   | –           | 286 (11,5)  | 152 (6,1)   | $p_{2-3}<0,001$<br>$p_{2-3}<0,001$<br>$p_{2-3}<0,801$ |
| • легкая                                                                                        |             | 227 (9,1)   | 142 (5,7)   |                                                       |
| • средняя                                                                                       |             | 58 (2,3)    | 10 (0,4)    |                                                       |
| • тяжелая                                                                                       |             | 1 (0)       | 0 (0)       |                                                       |
| Длительность межменструальных кровянистых выделений, дней                                       | –           | 3 (2; 4)    | 2 (2; 3)    | $p_{2-3}=0,006$                                       |
| Самочувствие в дни менструаций/менструальноподобной реакции (из ответивших на вопрос, абс. (%)) |             |             |             |                                                       |
| • хорошее                                                                                       | 610 (24,4)  | 1286 (51,5) | 1456 (58,4) | $p_{1-2}<0,001$<br>$p_{2-3}<0,001$<br>$p_{1-3}<0,001$ |
| • удовлетворительное                                                                            | 1155 (46,3) | 793 (31,8)  | 430 (17,2)  |                                                       |
| • неудовлетворительное                                                                          | 470 (18,8)  | 24 (1,0)    | 4 (0,2)     |                                                       |
| Изменение активности в дни менструаций/менструальноподобной реакции, абс. (%)                   | 1105 (44,3) | 290 (11,6)  | 97 (3,9)    | $p_{1-2}<0,001$<br>$p_{2-3}<0,001$<br>$p_{1-3}<0,001$ |
| Неприятные моменты, связанные с кровотечением (менструальным/межменструальным), абс. (%)        | 1188 (47,6) | 451 (18,1)  | 334 (13,4)  | $p_{1-2}<0,001$<br>$p_{2-3}<0,001$<br>$p_{1-3}<0,001$ |

настроения, головная боль (ГБ), дисменорея, была наибольшей в течение первых 3 циклов со снижением к циклу 6. На визите 2 через 3 мес приема Е4/ДРСП каждая четвертая участница, т.е. 611 (24,5%) женщин, сообщила хотя бы об одном НЯ, в большинстве случаев легкой степени тяжести, что указали 556 (91%) участниц. НЯ средней степени тяжести наблюдали у 49 (8%) женщин, тяжелой – у 6 (1%). Чаще всего НЯ были связаны с болями/чувством нагрубания МЖ, что отметили 428 (17,2%) женщин, жалобами на межменструальные кровотечения/кровомазания – 286 (11,5%), перепадами настроения – 257 (10,3%), снижением либидо – 230 (9,2%), ГБ – 226 (9,1%), тошнотой – 209 (8,4%), акне – 140 (5,6%), дисменореей – 131 (5,3%), тазовой болью – 123 (4,9%). Из участниц, отметивших наличие НЯ, большинство указывали несколько жалоб.

На визите 3 по завершении 6 циклов приема препарата зарегистрировано трехкратное сокращение количества НЯ до 204 (8,2%), при этом 196 (96%) относились к легкой степени тяжести, а 8 (4%) – к средней. Значительно меньше женщины отмечали боли/чувство нагрубания МЖ – 188 (7,5%) человек, вагинальные кровотечения/кровомазания – 152 (6,1%), перепады настроения – 135 (5,4%), ГБ – 129 (5,2%), тошноту – 114 (4,6%).

Для оценки контроля МЦ при применении КОК Е4/ДРСП более подробно проанализированы данные о длительности менструаций/менструальноподобной реакции, использовании гигиенических средств во время менструальной кровопотери, наличии/отсутствии и длительности межменструальных кровянистых выделений, самочувствии в дни

Рис. 2. Длительность менструаций/менструальноподобной реакции, дней.

Fig. 2. Duration of menstruation/menstrual-like reaction.

Среднее арифметическое; коробка ± 95% ДИ; усики: среднее арифметическое ± SD

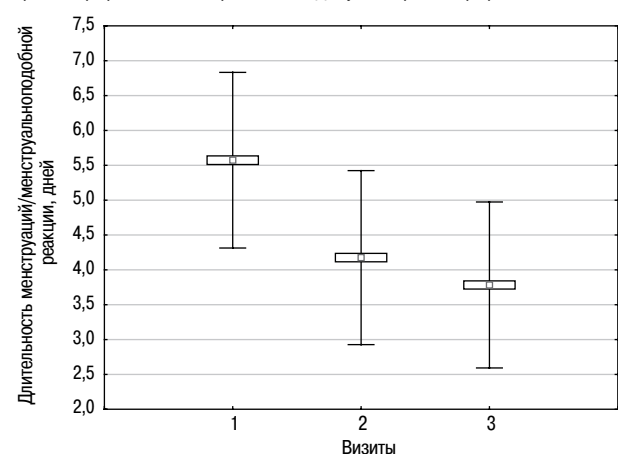
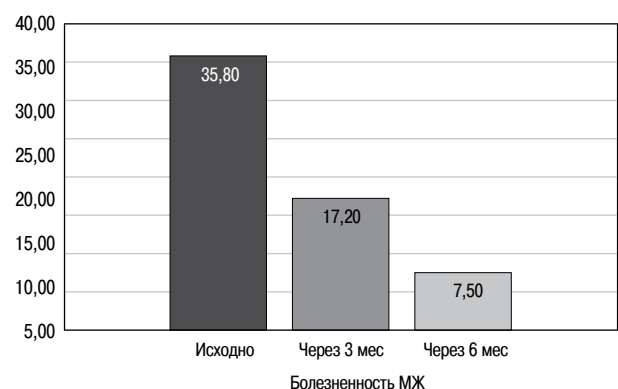


Рис. 3. Частота жалоб на боли или чувство нагрубания в МЖ, %.

Fig. 3. Frequency of complaints of pain or engorgement in the mammary glands.



менструаций/менструальноподобной реакции и в дни межменструальных выделений (табл. 6).

Все оцениваемые показатели, имеющие отношение к контролю цикла и самочувствию женщин в дни менструаций/менструальноподобной реакции, достоверно улучшились в сравнении с исходными уже через 3 мес применения КОК Е4/ДРСП и сохраняли тренд до 6 мес наблюдения. В целом за 6 мес уменьшилась средняя длительность менструального кровотечения с 5,6 до 3,8 дня (рис. 2). Остался лишь 1% женщин, менявших гигиенические прокладки/тампоны ночью. Более чем двукратно (с 24,4 до 58,4%) увеличилось число женщин, имевших хорошее самочувствие в дни менструального кровотечения. Имело место более чем десятикратное снижение жалоб на изменение активности и более чем трехкратное снижение частоты неприятных моментов, связанных с вагинальным кровотечением/кровомазанием. Межменструальные кровомазания/кровотечения отмечала небольшое число женщин (11,5%) через 3 мес использования КОК Е4/ДРСП с двукратным уменьшением (6,1%) к 6 мес наблюдения; 93% женщин оценивали данные межменструальные кровотоделения из влагалища как легкие. Ни одна участница исследования не сообщила об отсутствии регулярных кровотечений отмены.

Анализ жалоб участниц на боли или чувство нагрубания МЖ в сопоставлении с исходными данными показал, что их частота уменьшилась в 2 раза через 3 цикла применения и в 4,7 раза через 6 циклов с 894 (35,8%) до 428 (17,2%) и 188 (7,5%); рис. 3.

Среди женщин, отмечавших изменения либидо, преобладающее большинство отмечало его транзиторный характер и отсутствие влияния на сексуальную жизнь. Значимое негативное влияние на сексуальное благополучие отметили 4 женщины, что составило 0,16%.

Не зарегистрировано СНЯ, связанных с КОК Е4/ДРСП, включая случаи беременности.

В целом у 22 (0,8%) участниц НЯ стали причиной прекращения приема препарата. Самыми распространенными СНЯ, обусловленными приемом препарата и приведшие к отмене КОК, стали межменструальные кровотечения/кровомазания – у 7 (0,27%) женщин, ГБ – у 4 (0,15%), тошнота – у 4 (0,15%), перепады настроения – у 3 (0,1%), акне – у 2 (0,08%), снижение либидо – у 2 (0,08%).

Готовность продолжить прием препарата выразили 2464 (98,8%) участницы через 3 цикла и 2482 (99,5%) через 6 циклов.

## Обсуждение

Проведенная открытая проспективная многоцентровая эпидемиологическая наблюдательная программа «Эстетико» («Безопасность и переносимость комбинированной пероральной контрацепции в реальной клинической практике») соответствует критериям исследований реальной клинической практики [15]: препарат КОК Е4/ДРСП использовали в соответствии с инструкцией, не было специальных дополнительных критериев включения помимо заинтересованности женщин репродуктивного возраста в гормональной контрацепции и отсутствия состояний, относящихся к категориям приемлемости 3 и 4 (соответственно, относительные и абсолютные противопоказания) для КОК [14]; проводили исходное обычное консультирование, за пациентками осуществляли рутинный контроль без специальных дополнительных методов наблюдения и обследования. Единственным небольшим ограничением стало включение пациенток без ожирения, чтобы минимизировать при оценке НЯ субъективные нюансы самочувствия, ассоциированные с ожирением, а не с используемым препаратом.

Проанализированы данные чрезвычайно представительной когорты женщин – 2495 человек, дошедших до планируемой 6-месячной отметки наблюдения.

Все участницы исследования исходно имели нормальное АД, что соответствует медицинским критериям приемлемости для КОК [14], с сохранением нормотонии при использовании КОК Е4/ДРСП в течение 6 мес. Данные анализируемого исследования согласуются с результатами пострегистрационного исследования Н.И. Свиридовой и соавт. (2024 г.) [16], не выявивших изменения нормальных значений АД в течение 6 мес наблюдения за 64 женщинами, принимавших КОК Е4/ДРСП и отметивших некоторое уменьшение числа пациенток с САД >120 мм рт. ст., но <140 мм рт. ст. В нашем исследовании отмечено, что у пациенток с исходным показателем САД 120–130 мм рт. ст. он снижался до 110 мм рт. ст. на визите 2, достигнутые показатели сохранялись в дальнейшем. Подобные результаты объяснимы минимальным воздействием эстетрола в комбинации с 3 мг ДРСП на синтез ангиотензиногена в печени, составляющим всего 15–20% соответствующего эффекта 20 мкг ЕЕ в комбинации ЕЕ 20 мкг / ДРСП 3 мг [17]. Сочетание наи-

меньшего активирующего действия Е4 на печеночный синтез ангиотензиногена в совокупности с антиминералкортикоидным эффектом ДРСП обуславливает стабильность функционирования ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и, соответственно, стабильные показатели АД. Нивелирование циклического влияния колебаний половых стероидов на активность РААС, характерных для естественного МЦ и отсутствующих при использовании КОК Е4/ДРСП, оказалось очень позитивным в случаях исходного САД 130–135 мм рт. ст. у 92 (3,7%) пациенток в нашем исследовании, у которых данные показатели снижались до абсолютно нормальных.

У пациенток в нашем исследовании не выявлено увеличения ИМТ при применении КОК Е4/ДРСП, что очень важно для женщин в реальной жизни, т.к. страх поправиться при использовании гормональных контрацептивов распространен и может быть барьером для потенциальных пользовательниц данного варианта предохранения от нежелательной беременности. Отмечено даже уменьшение МТ в среднем на 0,26 кг. Результаты нашего исследования сопоставимы с результатами клинических исследований III фазы [11, 18, 19], где определено, что при приеме КОК Е4/ДРСП изменение МТ минимально. Данные благоприятные результаты связаны с особенностями фармакоэффектов Е4 и ДРСП за счет отсутствия задержки воды и натрия при минимальном влиянии Е4 на РААС и за счет антиальдостеронового эффекта ДРСП. Имеют значение также отсутствие глюкокортикоидной и остаточной андрогенной активности ДРСП, а также метаболическая нейтральность КОК Е4/ДРСП 3 мг в отношении углеводного и липидного обменов [18, 20].

**Нерегулярные кровотечения** во время приема КОК являются одной из причин отказа от данных контрацептивных препаратов. Знание врачом объективной информации об ожидаемом характере кровотечений является важным фактором консультирования потенциальных пользовательниц для повышения их комплаентности. В нашем исследовании реальной клинической практики процент женщин, отметивших межменструальные кровомазания/кровотечения, через 3 мес применения КОК Е4/ДРСП был небольшим (11,5%) с почти двукратным уменьшением частоты данных НЯ к 6-му месяцу использования КОК Е4/ДРСП (6,1%). При этом абсолютное большинство женщин (91–94%) оценивали межменструальные кровоотделения из влагалища как легкие, не приводившие к изменению повседневной активности (96%) и неприятным моментам, связанным с данными событиями (87%). Ни в одном случае не сообщено об отсутствии регулярных кровотечений отмены. Полученные нами данные сопоставимы с результатами многоцентрового исследования И.В. Кузнецовой и соавт. (2024 г.) об удовлетворительном контроле цикла у 87,43% пациенток из когорты 1402 участниц, использовавших КОК Е4/ДРСП [21]. Представленные нами данные являются даже более оптимистичными в сравнении с результатами многоцентровых открытых исследований III фазы в Северной Америке [12], Европе и России [13]: через 6 мес использования КОК Е4/ДРСП межменструальные кровомазания/кровотечения наблюдали в 15,5–19,2% случаев и у <16% участниц. Вероятно, меньшая частота незапланированных кровянистых выделений из влагалища в нашем исследовании связана с большей приверженностью участниц режиму приема КОК Е4/ДРСП.

Ни одна участница исследования не сообщила об **отсутствии регулярных кровотечений отмены**, что является показателем, сопоставимым [22] или даже превышающим

соответствующие значения в ранее проведенных исследованиях [12, 13], где отмечена частота плановых кровотечений у 91,9–94,4% женщин. Подобные результаты крайне важны для российских женщин, где более 2/3 настоящих и потенциальных пользовательниц КОК хотели бы иметь регулярные кровотечения отмены ежемесячно [22].

**Нагрубание МЖ** у женщин в нашем исследовании наблюдали в 2 и 4,8 раза реже соответственно через 3 и 6 мес применения КОК Е4/ДРСП в сравнении с исходной частотой таких явлений в естественном МЦ (35,8; 17,2; 7,5%). Подобная положительная динамика сопоставима с результатами исследований М.С. Селиховой и соавт. (2024 г.) [23], отмечавших существенную положительную динамику (уменьшение) частоты мастодинии при использовании КОК Е4/ДРСП, хотя частота мастодинии, как НЯ, несколько превышает соответствующий показатель объединенного анализа двух многоцентровых открытых исследований III фазы [24].

В представленном исследовании получены результаты об отсутствии негативного влияния КОК Е4/ДРСП на **сексуальную жизнь** у 99,84%, что совпадает с подобными наблюдениями М.Р. Оразова и соавт. (2024 г.) [25].

У участниц нашего исследования не выявлено ни одного **СНЯ**, связанного с приемом КОК Е4/ДРСП. В целом частота и структура НЯ в нашем исследовании были сопоставимы с ранее опубликованными результатами.

В нашем исследовании существенно меньшее число пациенток (менее 1%) **прекратили прием КОК Е4/ДРСП** из-за побочных эффектов, чем в других исследованиях [12, 13, 24].

## Заключение

Как показало наблюдение в реальной клинической практике, Е4/ДРСП – КОК с высоким уровнем безопасности и низкой частотой НЯ, хорошо переносимый, с предсказуемым характером кровотечений у большинства женщин. Удовлетворенность препаратом высокая. За все время наблюдения не зафиксировано ни одного СНЯ, связанного с приемом препарата. Планировали продолжать прием КОК Е4/ДРСП 99,5% участниц исследования.

**Раскрытие интересов.** Авторы заявляют об отсутствии личных, профессиональных или финансовых отношений, которые могли бы быть расценены как конфликт интересов в рамках данного исследования. Независимость научной оценки, интерпретации данных и подготовки рукописи сохранялась на всех этапах работы, включая этап финансирования проекта со стороны компании «Гедеон Рихтер».

**Disclosure of interest.** The authors declare that there are no personal, professional, or financial relationships that could be perceived as a conflict of interest within the scope of this study. The independence of scientific evaluation, data interpretation, and manuscript preparation was upheld throughout all stages of the work, including the project funding phase provided by the Gedeon Richter company.

**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.** Материал подготовлен при финансовой поддержке компании «Гедеон Рихтер». Спонсор не участвовал в сборе, анализе данных, интерпретации результатов. При подготовке рукописи авторы сохранили независимость мнений.

**Funding source.** The study was prepared with financial support from Gedeon Richter company. The sponsor had no involvement in data collection, analysis, or interpretation of results. The authors maintained independence of opinions during manuscript preparation.

**Информированное согласие на публикацию.** Пациентки подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

**Consent for publication.** Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

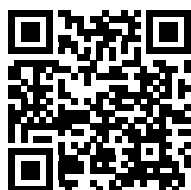
## Литература/References

- Schindler AE. Non-contraceptive benefits of oral hormonal contraceptives. *Int J Endocrinol Metab.* 2013;11(1):41-7. DOI:10.5812/ijem.4158
- Foidart JM, Gemzell-Danielsson K, Kubba A, et al. The benefits of estetrol addition to drospirenone for contraception. *AJOG Glob Rep.* 2023;3(4):100266. DOI:10.1016/j.xagr.2023.100266
- Didembourg M, Locquet M, Raskin L, et al. Lower reporting of venous thromboembolisms events with natural estrogen-based combined oral contraceptives compared to ethinylestradiol-containing pills: A disproportionality analysis of the Eudravigilance database. *Contraception.* 2025;142:110727. DOI:10.1016/j.contraception.2024.110727
- Габидуллина Р.И. Эстетрол: натуральный эстроген с селективной тканевой активностью в составе нового комбинированного орального контрацептива. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.* 2022;21(5):70-8 [Gabidullina RI. Estetrol: a natural estrogen with tissue-selective activity in a novel combined oral contraceptive. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii* = *Gynecology, Obstetrics and Perinatology.* 2022;21(5):70-8 (in Russian)]. DOI:10.20953/1726-1678-2022-5-70-78
- Holinka CF, Diczfalussy E, Coelingh Bennink HJ. Estetrol: a unique steroid in human pregnancy. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2008;110(1-2):138-43. DOI:10.1016/j.jsbmb.2008.03.027
- Gerard C, Yost M, Oligschläger Y, et al. Estetrol, a Natural Estrogen with Selective Tissue activity (NEST). *The Journal of Sexual Medicine.* 2022;19(Suppl. 3):S24-2. DOI:10.1016/j.jsxm.2022.05.099
- Fruzzetti F, Fideicicchi T, Montt Guevara MM, Simoncini T. Estetrol: A New Choice for Contraception. *J Clin Med.* 2021;10(23):5625. DOI:10.3390/jcm10235625
- Apter D, Zimmerman Y, Beekman L, et al. Bleeding pattern and cycle control with estetrol-containing combined oral contraceptives: results from a phase II, randomized, dose-finding study (FIESTA). *Contraception.* 2016;94(4):366-73. DOI:10.1016/j.contraception.2016.04.015
- Battipaglia C, Feliciello L, Genazzani AD, et al. Combined oral contraceptive with estetrol plus drospirenone: from pharmacokinetics to clinical applications. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2023;19(12):871-7. DOI:10.1080/17425255.2023.2279752
- Kobayashi T, Hirayama M, Nogami M, et al. Impact of Estetrol Combined with Drospirenone on Blood Coagulation and Fibrinolysis in Patients with Endometriosis: A Multicenter, Randomized, Open-Label, Active-Controlled, Parallel-Group Study. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2024;30:10760296241286514. DOI:10.1177/10760296241286514
- Apter D, Zimmerman Y, Beekman L, et al. Estetrol combined with drospirenone: an oral contraceptive with high acceptability, user satisfaction, well-being and favourable body weight control. *Eur J Contracept Reprod Health Care.* 2017;22(4):260-6. DOI:10.1080/13625187.2017.1336532
- Creinin MD, Westhoff CL, Bouchard C, et al. Estetrol-drospirenone combination oral contraceptive: North American phase 3

- efficacy and safety results. *Contraception*. 2021;104(3):222-2. DOI:10.1016/j.contraception.2021.05.002
13. Gemzell-Danielsson K, Apter D, Zatik J, et al. Estetrol-Drospirenone combination oral contraceptive: a clinical study of contraceptive efficacy, bleeding pattern and safety in Europe and Russia. *BJOG*. 2022;129(1):63-71. DOI:10.1111/1471-0528.16840
14. Национальные медицинские критерии приемлемости методов контрацепции (Адаптированный документ «Медицинские критерии приемлемости использования методов контрацепции ВОЗ, 5-е издание, 2015»). М. 2023 [Natsional'nye meditsinskie kriterii priemlemosti metodov kontratsheptsii (Adaptirovannyi dokument "Meditsinskie kriterii priemlemosti ispol'zovaniia metodov kontratsheptsii VOZ, 5-e izdanie, 2015"). Moscow. 2023 (in Russian)].
15. Гольдина Т.А., Колбин А.С., Белоусов Д.Ю., Боровская В.Г. Обзор исследований реальной клинической практики. *Качественная Клиническая Практика*. 2021;(1):56-63 [Goldina TA, Kolbin AS, Belousov DYU, Borovskaya VG. Review of real-world data study. *Kachestvennaya Klinicheskaya Praktika = Good Clinical Practice*. 2021;(1):56-63 (in Russian)]. DOI:10.37489/2588-0519-2021-1-56-63
16. Свиридова Н.И., Барулин А.Е. Динамика психоэмоционального и когнитивного статусов женщин репродуктивного возраста на фоне приема комбинированного орального контрацептива, содержащего эстетрол. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2024;23(1):64-70 [Sviridova NI, Barulin AE. Dynamics of change in psycho-emotional and cognitive states in reproductive-aged women receiving estetrol containing combined oral contraceptives. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii = Gynecology, Obstetrics and Perinatology*. 2024;23(1):64-70 (in Russian)]. DOI: 10.20953/1726-1678-2024-1-64-70
17. Kluff C, Zimmerman Y, Mawet M, et al. Reduced hemostatic effects with drospirenone-based oral contraceptives containing estetrol vs. ethinyl estradiol. *Contraception*. 2017;95(2):140-4. DOI:10.1016/j.contraception.2016.08.018
18. Gemzell-Danielsson K, Cagnacci A, Chabbert-Buffet N, et al. A novel estetrol-containing combined oral contraceptive: European expert panel review. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2022;27(5):373-83. DOI:10.1080/13625187.2022.2093850
19. Аганезова Н.В., Мартынова М.А. Работа с доказательствами: контрацептив на основе эстетрола в зеркале клинических исследований. *StatusPraesens. Гинекология, акушерство, бесплодный брак*. 2023;6(73):38-44 [Aganezova NV, Martynova MA. Rabota s dokazatel'stvami: kontratsseptiv na osnove estetrola v zerkale klinicheskikh issledovaniy. *StatusPraesens. Ginekologiya, akusherstvo, besplodnyi brak*. 2023;6(73):38-44 (in Russian)].
20. Klipping C, Duijkers I, Mawet M, et al. Endocrine and metabolic effects of an oral contraceptive containing estetrol and drospirenone. *Contraception*. 2021;103(4):213-21. DOI:10.1016/j.contraception.2021.01.001
21. Кузнецова И.В., Евсюкова Л.В. Характеристика маточных кровотечений, возникающих при использовании орального контрацептива, содержащего дроспиренон в комбинации с эстетролом. *Гинекология*. 2024;26(3):210-1 [Kuznetsova IV, Evsyukova LV. Characteristics of uterine bleeding associated with an oral contraceptive containing drospirenone in combination with estetrol: A multicenter observational study. *Gynecology*. 2024;26(3):210-1 (in Russian)]. DOI:10.26442/20795696.2024.3.202968
22. Аганезова Н.В., Аганезов С.С., Гугало Т.В. Контрацепция: осведомленность и выбор молодых пользователей. *Гинекология*. 2021;22(6):50-5 [Aganezova NV, Aganezov SS, Gugalo TV. Contraception: awareness and choice of young users. *Gynecology*. 2021;22(6):50-5 (in Russian)]. DOI:10.26442/20795696.2020.6.200506
23. Селихова М.С., Григорян В.А. Эффективность и безопасность использования комбинированного орального контрацептива, содержащего эстетрол и дроспиренон, у пациенток с доброкачественной дисплазией молочных желез. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2024;23(5):112-8 [Selikhova MS, Grigoryan VA. Efficacy and safety of estetrol/drospirenone combined oral contraceptive in patients with benign mammary dysplasia. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii = Gynecology, Obstetrics and Perinatology*. 2024;23(5):112-8 (in Russian)]. DOI:10.20953/1726-1678-2024-5-112-118
24. Chen MJ, Jensen JT, Kaunitz AM, et al. Tolerability and safety of the estetrol/drospirenone combined oral contraceptive: Pooled analysis of two multicenter, open-label phase 3 trials. *Contraception*. 2022;116:44-50. DOI:10.1016/j.contraception.2022.10.004
25. Оразов М.Р., Радзинский В.Е., Хамошина М.Б., и др. Сексуальное здоровье женщин, использующих комбинированный оральные контрацептив, содержащий эстетрол и дроспиренон. *Гинекология*. 2024;26(1):28-34 [Orazov MR, Radzinskiy VE, Khamoshina MB, et al. Sexual health of women using combined oral contraceptive containing estetrol and drospirenone: A prospective observational study. *Gynecology*. 2024;26(1):28-34 (in Russian)]. DOI:10.26442/20795696.2024.1.202568

Статья поступила в редакцию / The article received: 08.04.2025

Статья принята к печати / The article accepted for publication: 05.05.2025



OMNIDOCTOR.RU