

Сексуальное здоровье женщин, использующих комбинированный оральный контрацептив, содержащий эстетрол и дроспиренон

М.Р. Оразов[✉], В.Е. Радзинский, М.Б. Хамошина, Р.Е. Орехов, В.В. Ермаков

ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия

Аннотация

Цель. Оценить влияние комбинированного орального контрацептива (КОК), содержащего эстетрол и дроспиренон, на сексуальную функцию женщин, его использующих.

Материалы и методы. В исследование включили 251 женщину в возрасте 21–35 лет (средний возраст – 25,30±2,82 года), обратившуюся с целью подбора контрацептива (МКБ-10: Z30.0 Общие советы и консультации по контрацепции, Z30.4 Наблюдение за применением противозачаточных лекарственных средств). Женщины изучаемой когорты с целью контрацепции использовали оригинальный препарат, содержащий 15 мг эстетрола и 3 мг дроспиренона, в режиме 24+4 согласно действующей инструкции. У всех участниц (n=251) исследования исходно, через 6 и 12 мес провели оценку сексуальной функции с применением шкал FSFI (The Female Sexual Function Index, Индекс женской сексуальности), FSDS-R (The Female Sexual Distress Scale-Revised, Шкала сексуального дистресса для женщин) и SQoL-F (The Sexual Quality of Life-Female, Качество сексуальной жизни женщин).

Дизайн исследования. Открытое независимое проспективное наблюдательное исследование.

Результаты. У женщин, принимавших КОК, содержащий 15 мг эстетрола и 3 мг дроспиренона, на протяжении всего исследования сохранялся исходно высокий, согласно оценке по шкалам FSFI, SQoL-F и FSDS-R, уровень сексуальной удовлетворенности ($p>0,05$).

Заключение. Полученные результаты свидетельствуют об отсутствии негативного влияния КОК, содержащего 15 мг эстетрола и 3 мг дроспиренона, на сексуальную функцию женщин. Подтверждена высокая контрацептивная эффективность препарата.

Ключевые слова: КОК, сексуальная функция, эстетрол, дроспиренон

Для цитирования: Оразов М.Р., Радзинский В.Е., Хамошина М.Б., Орехов Р.Е., Ермаков В.В. Сексуальное здоровье женщин, использующих комбинированный оральный контрацептив, содержащий эстетрол и дроспиренон. Гинекология. 2024;26(1):28–34. DOI:10.26442/20795696.2024.1.202568

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

ORIGINAL ARTICLE

Sexual health of women using combined oral contraceptive containing estetrol and drospirenone: A prospective observational study

Mekan R. Orazov[✉], Viktor E. Radzinskiy, Marina B. Khamoshina, Roman E. Orekhov, Vasily V. Ermakov

People's Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russia

Abstract

Aim. To evaluate the effect of a combined oral contraceptive (COC) containing estetrol and drospirenone on the sexual function of women using it.

Materials and methods. A total of 251 women aged 21–35 years (mean age, 25.30±2.82 years) referred for contraceptive fitting were included in the study (ICD-10: Z30.0 General contraceptive advice and counseling, Z30.4 Contraceptive drug monitoring). Women in the study cohort used the original formulation containing 15 mg estetrol and 3 mg drospirenone in a 24+4 regimen for contraceptive purposes, according to the current instructions. All female participants (n=251) were assessed for sexual function at baseline, 6 and 12 months using FSFI (The Female Sexual Function Index), FSDS-R (The Female Sexual Distress Scale-Revised) and SQoL-F (The Sexual Quality of Life-Female) scales.

Study design. An open, independent, prospective observational study.

Results. Women taking COC containing estetrol 15 mg and drospirenone 3 mg maintained a baseline high level of sexual satisfaction ($p>0,05$) throughout the study, as assessed by FSFI, SQoL-F and FSDS-R scales.

Conclusion. The results obtained indicate that there is no negative effect of COC containing 15 mg estetrol and 3 mg drospirenone on the sexual function of women. High contraceptive efficacy of the drug was confirmed.

Keywords: COCs, sexual function, estetrol, drospirenone

For citation: Orazov MR, Radzinskiy VE, Khamoshina MB, Orekhov RE, Ermakov VV. Sexual health of women using combined oral contraceptive containing estetrol and drospirenone: A prospective observational study. Gynecology. 2024;26(1):28–34. DOI:10.26442/20795696.2024.1.202568

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Оразов Мекан Рахимбердыевич – д-р мед. наук, проф. каф. акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН. E-mail: omekan@mail.ru; ORCID: 0000-0002-5342-8129

Радзинский Виктор Евсеевич – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН, засл. деят. науки Российской Федерации. E-mail: radzinsky@mail.ru; ORCID: 0000-0003-1101-4419

Хамошина Марина Борисовна – д-р мед. наук, проф., проф. каф. акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН, засл. деят. науки Российской Федерации. E-mail: mbax999@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-1940-4534

[✉]Mekan R. Orazov – D. Sci. (Med.), People's Friendship University of Russia (RUDN University). E-mail: omekan@mail.ru; ORCID: 0000-0002-5342-8129

Viktor E. Radzinskiy – D. Sci. (Med.), Prof., Corr. Memb. RAS, People's Friendship University of Russia (RUDN University). E-mail: radzinsky@mail.ru; ORCID: 0000-0003-1101-4419

Marina B. Khamoshina – D. Sci. (Med.), Prof., People's Friendship University of Russia (RUDN University). E-mail: mbax999@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-1940-4534

Введение

Современная система планирования семьи в глобальном масштабе сформировалась во многом благодаря появлению и эволюции комбинированных оральных контрацептивов (КОК). По оценкам экспертов, в 2019 г. в мире насчитывалось 842 млн женщин (44% от 1,9 млрд женщин) в возрасте 15–49 лет, использующих современные методы контрацепции. Из них 151 млн (18%) применяли оральные контрацептивы – ОК [1]. За последние десятилетия число потребителей ОК значительно возросло в большинстве географических регионов. ОК остаются наиболее распространенным и эффективным методом контрацепции в Европе и Северной Америке, Океании и Северной Африке, а также в Западной Азии [1].

В последнее время в области контрацепции появилась новая разработка: комбинация эстетрола, инновационного эстрогена фетального происхождения, и дроспиренона, синтетического прогестина. Этот принципиально новый тандем вызывает активный интерес в научном сообществе [2]. Эстетрол (Е4) – натуральный эстроген, впервые описанный в 1965 г. Эгоном Дицфалуси и его коллегами из Каролинского института (Стокгольм, Швеция) [2]. Е4 является единственным эстрогеном с четырьмя гидроксильными группами. Уникальные свойства эстетрола остаются предметом разноплановых исследований. Примечательно, что только в 2023 г. исследователи обнаружили, что Е4 оказывает позитивное влияние на функцию волосяных фолликулов, продлевая фазу анагена (активного роста волосяного фолликула) и модулируя функции дермальных сосочков [3].

За годы исследований метаболический профиль эстетрола детально изучен. Установлено, что большая часть эстетрола эффективно выводится с мочой, что снижает риск его накопления и связанных с этим побочных эффектов [4–6]. Безопасность и переносимость комбинации эстетрол + дроспиренон к началу III декады текущего столетия уже многократно и тщательно оценены, в частности в исследовании фазы II FIESTA [7]. Всесторонний анализ, проведенный М. Chen и соавт. (2022 г.), объединил данные двух исследований III фазы и позволил сделать вывод, что указанный КОК обладает благоприятным профилем безопасности и переносимости [8]. В исследовании подчеркивается, что среди зафиксированных нежелательных явлений большинство – легкие, и не отмечено клинически значимых изменений веса, артериального давления, частоты сердечных сокращений и лабораторных показателей.

Актуальным остается сложный и многогранный вопрос влияния КОК на сексуальное здоровье. Одно из первых исследований, посвященных этому вопросу, проведено S. Sanders и соавт. (2001 г.). В нем указывалось, что различные КОК в зависимости от состава могут оказывать разнонаправленное влияние на либидо. Авторы исследования предположили, что компоненты, входящие в состав КОК (эстроген и прогестаген), могут влиять на уровень и метаболизм андрогенов, которые, в свою очередь, опосредуют сексуальное влечение и желание [9]. Установлено, что только 15% пользователей КОК сообщали о снижении либидо [9]. В своем обзоре N. Casado-Espada и соавт. (2019 г.) всесторонне осветили потенциаль-

ное влияние гормональных контрацептивов на сексуальную функцию женщин [10]. В обзоре подчеркивается, что КОК могут модулировать поведение женщин в паре, ослаблять нейронный ответ на эротические стимулы и кардинально менять сексуальное поведение. Вместе с тем авторы признают противоречивость результатов, полученных в ходе различных исследований, и необходимость дальнейших исследований высокого качества [10].

Патофизиологические механизмы, приводящие к сексуальным нарушениям (снижение либидо) у потребителей КОК, остаются до конца не ясными. Предполагают, что на фоне использования КОК происходит снижение свободного тестостерона на 61% со значительным повышением сывороточной концентрации глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ), что является ключевым триггером возможных нарушений женской сексуальной функции [9, 10].

Страх перед побочными эффектами (снижением либидо, депрессией, изменениями настроения, повышением массы тела) является одной из основных причин отказа от использования КОК или прекращения их применения. Несмотря на огромную доказательную базу эффективности и безопасности использования КОК с целью контрацепции, информации об их влиянии на сексуальную функцию женщин, к сожалению, все еще недостаточно, а имеющиеся сведения по этому вопросу противоречивы. В свете имеющихся литературных данных представляется крайне важным оценить сексуальное здоровье женщин на фоне использования КОК, в состав которого входят принципиально новый эстроген – эстетрол (15 мг) и хорошо изученный прогестаген – дроспиренон (3 мг).

Цель исследования – оценить влияние КОК, содержащего эстетрол и дроспиренон, на сексуальную функцию женщин, его использующих.

Дизайн исследования: открытое независимое проспективное наблюдательное исследование.

Материалы и методы

Под наблюдением находилась 251 женщина репродуктивного возраста (средний возраст $25,30 \pm 2,82$ года), обратившаяся на клинические базы кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» с целью подбора контрацептива (МКБ-10: Z30.0 Общие советы и консультации по контрацепции, Z30.4 Наблюдение за применением противозачаточных лекарственных средств).

Критериями включения в исследование послужили: репродуктивный возраст – стадии -5, -4, -3b, -3a по классификации STRAW X+ [11], интактные яичники и матка, отсутствие противопоказаний к использованию КОК (категория I) согласно медицинским критериям приемлемости Всемирной организации здравоохранения (2015 г.). Из исследования исключали женщин с исходными нарушениями сексуальной функции, ожирением, курящих, с эстрогензависимыми опухолями, опухолями гипоталамо-гипофизарной системы, сахарным диабетом, а также имевших сопутствующие декомпенсированные соматические заболевания или острые состояния, которые могли бы повлиять на результаты исследования.

Орехов Роман Евгеньевич – канд. мед. наук, ассистент каф. акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН. E-mail: romanorekhov@ya.ru

Ермаков Василий Владимирович – ассистент каф. акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН. E-mail: ermakov_vv@pfur.ru; ORCID: 0000-0001-5734-9703

Roman E. Orekhov – Cand. Sci. (Med.), People's Friendship University of Russia (RUDN University). E-mail: romanorekhov@ya.ru

Vasily V. Ermakov – Assistant, People's Friendship University of Russia (RUDN University). E-mail: ermakov_vv@pfur.ru; ORCID: 0000-0001-5734-9703

Таблица 1. Клинико-anamnestическая характеристика изучаемых пациенток**Table 1. Clinical presentation and medical history of the study patients**

Показатель	Эстетрол/дроспиренон, n=251	95% ДИ	p
Возраст, лет	25,30±2,82	24,95–25,65	0,710
Брак зарегистрирован, n (%)	162 (64,5)	–	0,470
Высшее образование, n (%)	148 (59,0)	–	0,987
Трудоустройство, n (%)	172 (68,5)	–	0,460
Коитархе, лет	18,43±2,29	18,14–18,71	0,694
Менархе, лет	13,63±1,70	13,42–13,84	0,461
FSFI, баллы	30,48±2,40	30,18–30,78	0,940
FSDS-R, баллы	5,83±3,17	5,73–6,51	0,910
SQoL-F, баллы	93,45±8,56	92,38–94,51	0,571

В течение всего периода наблюдения (12 мес) участницы не использовали никакие дополнительные лекарственные средства, которые могли бы повлиять на результаты исследования. Критерием исключения также стало использование гормональной терапии в течение последних 3 мес.

Таким образом, в исследование вошли гинекологически и соматически здоровые женщины (n=251), нуждающиеся в контрацепции, которые принимали оригинальный препарат (Эстеретта®, ОАО ГЕДЕОН РИХТЕР, Венгрия), содержащий эстетрол (15 мг) и дроспиренон (3 мг), по 1 таблетке в сутки в режиме 24+4, примерно в одно и то же время суток, в порядке, указанном на упаковке (24 светло-розовые таблетки, содержащие гормоны, затем 4 белые таблетки плацебо) согласно действующей инструкции*. Все пациентки обследованы при обращении (первый визит), через 6 мес (второй визит) и через 12 мес от начала приема препарата (третий визит).

У всех участниц (n=251) исследования исходно, через 6 и 12 месяцев проводили оценку сексуальной функции с применением шкал FSFI (The Female Sexual Function Index, Индекс женской сексуальности), FSDS-R (The Female Sexual Distress Scale-Revised, Шкала сексуального дистресса для женщин) и SQoL-F (The Sexual Quality of Life-Female, Качество сексуальной жизни женщин).

FSFI – опросник, состоящий из 19 пунктов, разработанный как краткий многомерный инструмент для оценки важных аспектов сексуальной функции у женщин, используется во множестве исследований по всему миру и является универсальным методом с доказанной информативностью [12–14]. FSFI позволяет оценить основные области сексуальной функции, такие как желание (2 вопроса), возбуждение (4 вопроса), лубрификация (4 вопроса), оргазм (3 вопроса), удовлетворение (3 вопроса) и боль (3 вопроса). Максимально оценка по каждой шкале составляет 6 баллов, общий индекс – 36 баллов. Снижение индекса женской сексуальной функции ниже 26,5 балла является признаком сексуальной дисфункции [15].

FSDS-R – валидизированный инструмент, предназначенный для оценки личностного дистресса, связанного с сексуальной жизнью женщин. Он состоит из 13 пунктов, каждый из которых оценивается по шкале от 0 (никогда) до 4 (всегда), причем более высокие баллы свидетельствуют о наиболее выраженном дистрессе. Пункты охватывают различные аспекты сексуального дистресса, включая чувство вины,

фрустрации, стресса и беспокойства, связанные с сексуальной активностью, а также озабоченность низким сексуальным желанием [16]. Оценка 11 баллов и более позволяет эффективно различать женщин с сексуальной дисфункцией и без нее [17].

Опросник SQoL-F – валидизированный инструмент, предназначенный для оценки влияния сексуальной дисфункции на качество жизни женщин. Он состоит из 18 пунктов, каждый из которых оценивается по шестибальной шкале Лайкерта (от полного согласия до полного несогласия). Более высокие баллы свидетельствуют о более высоком качестве сексуальной жизни [18]. Опросник обладает хорошей надежностью и валидностью. Он переведен на несколько языков, адаптирован во многих странах, а его психометрические свойства подтверждены в различных популяциях [19].

На конечном визите оценку комплаентности пациенток осуществляли при помощи шкалы Мориски–Грина. Шкала комплаентности Мориски–Грина представляет собой опросник из четырех пунктов, используемый для оценки приверженности или отсутствия таковой приему лекарственных средств. Сумма баллов оценивается по шкале от 0 до 4, причем более высокие баллы свидетельствуют о высокой комплаентности [20].

Общеклиническое и гинекологическое обследование женщин производили в соответствии с действующими клиническими протоколами Минздрава России и Приказом Минздрава России 1130н [21].

Собранные данные введены в Microsoft Excel 2016 (Office 365, Microsoft Company Ltd., США) и проанализированы с использованием статистического программного обеспечения SPSS версии 21 (программное обеспечение IBM SPSS, Чикаго, Иллинойс, США). Количественные показатели сначала оценивали на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Колмогорова–Смирнова (число исследуемых более 50).

Количественные показатели, имеющие нормальное распределение, описывали с помощью средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD), 95% границ доверительного интервала (95% ДИ). Категориальные данные описывали с указанием абсолютных значений и процентных долей. Сравнение двух групп по количественному показателю, имеющему нормальное распределение, при условии равенства дисперсий выполняли с помощью t-критерия Стьюдента. Различия считали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

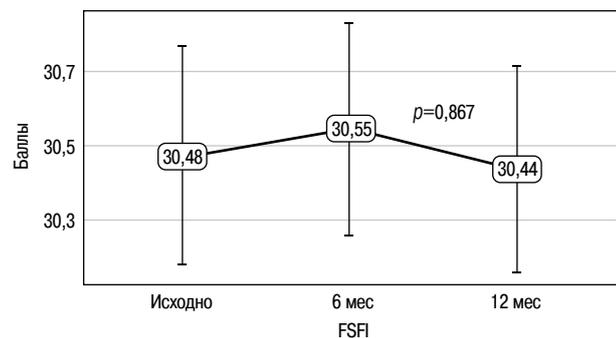
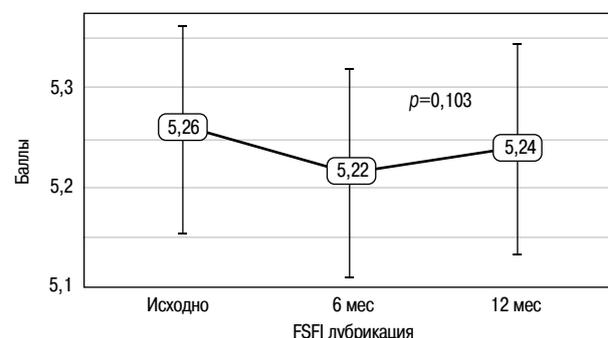
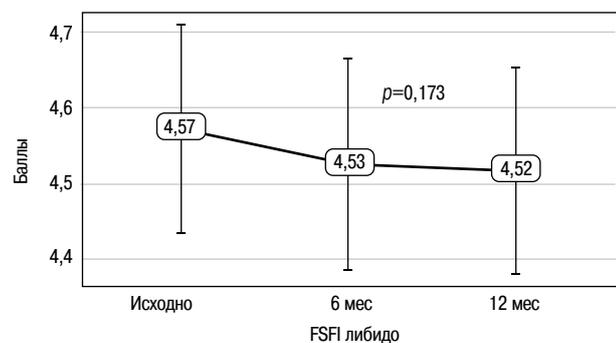
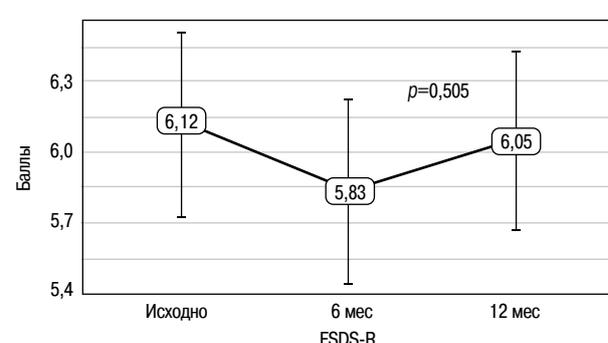
Возраст участниц исследования варьировал от 21 до 35 лет (средний 25,30±2,82, 95% ДИ 24,95–25,65). Возраст коитархе составил в среднем 18,43±2,29 года, возраст менархе – 13,63±1,70 года.

Исходные показатели изучаемых шкал соответствовали критериям удовлетворительной сексуальной функции (табл. 1).

Основная задача исследования – оценка изменений сексуальной функции пациенток, для чего провели анализ динамики суммы баллов по шкале FSFI (рис. 1). В ходе анализа динамики общего балла FSFI статистически значимых изменений этого показателя установить не удалось ни через 6, ни через 12 мес от начала приема КОК, содержащего 15 мг эстетрола и 3 мг дроспиренона ($p=0,867$).

Важно отметить, что общий балл по шкале FSFI на протяжении всего периода наблюдения выше 26,5, что свиде-

*Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Эстеретта®. Министерство Здравоохранения РФ.

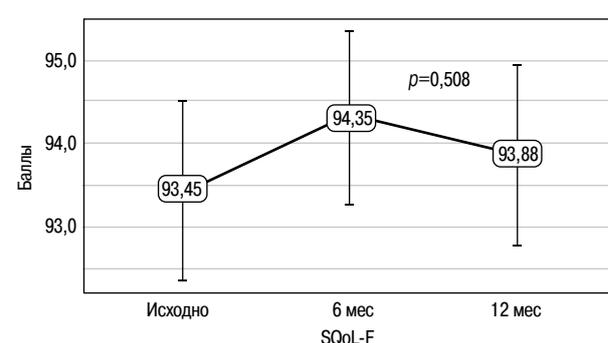
Рис. 1. Динамика общего балла сексуальной функции по шкале FSFI (эстетрол/дроспиренон, n=251).**Fig. 1. Change over time of the FSFI total sexual function score (estetrol/drospirenone, n=251).****Рис. 3. Динамика среднего балла по шкале FSFI в дескрипторе «лубликация» (эстетрол/дроспиренон, n=251).****Fig. 3. Change over time of the average FSFI score in the lubrication descriptor (estetrol/drospirenone, n=251).****Рис. 2. Динамика среднего балла по шкале FSFI в дескрипторе «либидо» (эстетрол/дроспиренон, n=251).****Fig. 2. Change over time of the average FSFI score in the libido descriptor (estetrol/drospirenone, n=251).****Рис. 4. Динамика баллов сексологического дистресса по шкале FSDS-R (эстетрол/дроспиренон, n=251).****Fig. 4. Change over time of sexological distress scores on the FSDS-R scale (estetrol/drospirenone, n=251).**

тельствовало об отсутствии признаков сексуальных нарушений.

В целях исключения значимых изменений по отдельным показателям шкалы FSFI осуществили оценку наиболее уязвимых к приему КОК дескрипторов (либидо и лубликация). В ходе исследования статистически значимых изменений дескриптора FSFI «либидо» не установлено; $p=0,173$ (рис. 2). Общая динамика не демонстрирует значимого снижения баллов FSFI в дескрипторе «либидо» ($p=0,173$), что свидетельствует об отсутствии негативного влияния изучаемого КОК на сексуальное желание женщин, его принимавших. В результате анализа не удалось установить статистически значимых изменений баллов по шкале FSFI дескриптора «лубликация»; $p=0,103$ (рис. 3).

Общая динамика среднего балла по шкале FSFI в дескрипторе «лубликация» не демонстрирует значимого снижения в период исследования ($p>0,05$), что свидетельствует в пользу сохранения адекватного увлажнения слизистой влагалища у женщин, принимавших КОК, в состав которого входят 15 мг эстетрола и 3 мг дроспиренона.

В целях оценки влияния приема изучаемого контрацептива на выраженность сексуального дистресса провели анализ динамики баллов по шкале FSDS-R. В результате анализа динамики среднего балла по шкале FSDS-R статистически значимых изменений установлено не было ($p=0,505$), что говорит о сохранении женщинами исходного уровня сексуальной удовлетворенности на протяжении всего периода наблюдения в рамках исследования (рис. 4).

Рис. 5. Динамика качества сексуальной функции по шкале SQoL-F (эстетрол/дроспиренон, n=251).**Fig. 5. Change over time of the quality of sexual function on the SQoL-F scale (estetrol/drospirenone, n=251).**

Суммарный балл по шкале FSDS-R находился в пределах 11 баллов, что свидетельствовало об отсутствии признаков сексологического дистресса.

Для оценки изменений качества сексуальной функции женщин изучаемой когорты провели анализ динамики баллов по шкале SQoL-F. В результате анализа суммы баллов по шкале SQoL-F статистически значимых изменений в качестве сексуальной функции на фоне приема изучаемого КОК

Таблица 2. COMPLAINTNESS ПРИЕМА ПРЕПАРАТА (БАЛЛЫ ПО ШКАЛЕ МОРИСКИ–ГРИНА)**Table 2. Medication compliance (Morisky–Green score)**

Показатель	Баллы	
	M±SD	95% ДИ
Эстетрол/дроспиренон, n=251	3,422±0,570	3,351–3,493

в период исследования установить не удалось ($p=0,508$). Следует отметить, что уровень качества сексуальной жизни оставался высоким в течение всего исследования (рис. 5).

На конечном визите также осуществили оценку комплаентности пациенток с помощью шкалы Мориски–Грина (табл. 2).

Установлено, что женщины изучаемой когорты демонстрировали высокий уровень комплаентности на фоне использования КОК, содержащего эстетрол и дроспиренон, в течение 12 мес.

Следует отметить, что в течение всего периода наблюдения (12 мес) не зафиксировано ни одного случая наступления беременности.

Обсуждение

Использование КОК привело к сексуальной революции во многих аспектах, дав людям возможность надежно отделить сексуальность от незапланированного деторождения и испытать удовольствие и близость с биопсихосоциальной точки зрения [18, 19]. Вместе с тем клиницисты часто сталкиваются с проблемой, когда женщины сообщают о негативных эффектах КОК в сексуальной сфере в сочетании с частыми расстройствами настроения, что показано в некоторых исследованиях [20, 21] и что в последующем может повлиять на приверженность методу контрацепции и удовлетворенность им. Большинство КОК в качестве эстрогенного компонента содержат этинилэстрадиол. Установлено, что этинилэстрадиол увеличивает синтез различных белков печени, влияя на липидный и углеводный обмен [22]. Вместе с тем низкая комплаентность и удовлетворенность женщин, использующих КОК с этинилэстрадиолом, может быть обусловлена негативным влиянием препаратов на сексуальную функцию. В исследованиях последних десятилетий неоднократно продемонстрировано, что КОК, содержащие этинилэстрадиол, негативно влияют на сексуальную функцию женщин, затрагивая либидо, возбуждение и увлажнение [23–25]. В исследовании другой степени доказательности обнаружено, что у пользователей КОК с этинилэстрадиолом регистрируют частую смену настроения, плохое самочувствие и другие расстройства, что также может косвенно влиять на сексуальное здоровье [26]. В дополнение к этому недавнее исследование продемонстрировало корреляцию между использованием КОК с синтетическими эстрогенами и высокой частотой назначения антидепрессантов [27].

Эстетрол – натуральный селективный эстроген, вырабатываемый исключительно печенью плода во время беременности [5]. Е4 – конечный продукт стероидного метаболизма, он не превращается обратно в эстрон, эстрогена сульфат, эстрадиол или эстриол. Вместе с тем эстетрол не ингибирует ферменты цитохрома Р450, что означает отсутствие риска клинически значимых лекарственных взаимодействий [5]. Химически синтезированный эстетрол идентичен природному гормону. Его уже используют в качестве эстрогенового компонента в КОК, а в перспективе рассматривают как составляющую препаратов для лечения менопаузальных расстройств [7, 28, 29]. Эстетрол в комбинации с дроспиреноном успешно подавляет овуляцию, имея

благоприятный профиль безопасности и переносимости, а также обеспечивает высокую удовлетворенность пациенток [6, 7, 30]. Исследования демонстрируют, что КОК с эстетролом/дроспиреноном оказывает нейтральное влияние на гемостатические и ангиогенные маркеры, что также свидетельствует о благоприятном профиле безопасности [31]. Е4 (отдельно или в комбинации с дроспиреноном) минимально воздействует на функцию печени, метаболические и эндокринные параметры, что позволяет рассматривать его как инновационный эстроген в составе КОК [32, 33].

Предыдущие исследования показали высокую контрацептивную эффективность эстетрола/дроспиренона – индекс Перля 0,23–99,6% [31, 32]. Результаты настоящего 12-циклового исследования, проведенного с использованием КОК, содержащего эстетрола 15 мг и дроспиренона 3 мг, подтверждают эти данные.

Установлены нейропротективные эффекты эстетрола за счет наличия дополнительной (четвертой) гидроксильной группы, активации синтеза антиоксидантных ферментов, таких как супероксиддисмутаза и каталаза, а также за счет снижения выраженности воспаления глиальной ткани [32, 33].

В исследовании КОК, содержащий эстетрол и дроспиренон, продемонстрировал нейтральное влияние на сексуальное функционирование женщин, а также благоприятный профиль переносимости. У пользователей препарата не наблюдалось значимого снижения баллов по шкалам FSFI и SQoL-F или значимого повышения по шкале FSDS-R, что свидетельствует о сохранении исходных уровней сексуальной удовлетворенности и качества сексуальной жизни, а также об отсутствии признаков сексуального дистресса. Все вышеизложенное позволяет предположить, что КОК, в состав которого входят принципиально новый эстроген – эстетрол (15 мг) и хорошо изученный прогестаген – дроспиренон (3 мг), не оказывает негативного влияния на сексуальное функционирование женщин, его использующих.

Это подтверждается сохранением исходных уровней сексуальной удовлетворенности и отсутствием признаков дистресса, поскольку андрогены, как известно, играют важнейшую роль в сексуальной функции женщин [34–38].

Предыдущие исследования уже демонстрировали, что КОК незначительно повышают ГСПГ. Принято считать, что основное влияние такого рода связано с эстрогеном. Однако на уровень ГСПГ может влиять и дроспиренон. Известно, что эстетрол в комбинации с дроспиреноном оказывает мягкое эстрогенное действие, в частности на печень [33, 39]. О более низком эстрогенном эффекте данной комбинации свидетельствует и низкое ее влияние на активацию гемостаза [31, 33, 40].

Таким образом, исследование свидетельствует об отсутствии клинически манифестных нарушений сексуальной функции у пользователей КОК, содержащего эстетрол и дроспиренон. В изучаемой когорте женщин исходный уровень сексуальной удовлетворенности сохранялся на протяжении всего исследования. За 12 циклов приема не зафиксировано ни одного случая наступления беременности при подтвержденной высокой комплаентности используемому КОК. Полученные результаты позволяют рассматривать препарат, содержащий эстетрол и дроспиренон, как эффективный метод контрацепции с минимальным воздействием на сексуальное здоровье женщин.

Заключение

Полученные результаты позволяют рассматривать КОК, содержащий эстетрол (15 мг) и дроспиренон (3 мг), как высокоэффективный метод контрацепции с отсутствием негативного влияния на сексуальную функцию женщин, что

в немалой степени определяет высокую комплаентность пользователей метода в течение 12 циклов приема. Для подтверждения полученных результатов и изучения дополнительных факторов, влияющих на выбор контрацепции и удовлетворенность пациенток, необходимы дальнейшие исследования.

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

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.

Соответствие принципам этики. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО РУДН (протокол от 09.11.2022). Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

Ethics approval. The study was approved by the local ethics committee of People's Friendship University of Russia – RUDN University (protocol dated 09.11.2022). The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

Информированное согласие на публикацию. Пациенты 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

1. Contraceptive Use by Method 2019: Data Booklet (ST/ESA/SER.A/435). United Nations, Department of Economic and Social Affairs, Population Division. 2019.
2. Chaplin S. Drovelis: an oral contraceptive with drospirenone and estetrol. *Prescriber*. 2023;34:31-2. DOI:10.1002/psb.2057
3. Gerard C, La Riche A, Altendorf S, et al. FRI378 Estetrol Prolongs Anagen In Healthy Female Scalp Hair Follicles By Positively Modulating Dermal Papilla Functions And Generation Of Progenitor Stem Cells Ex Vivo. *Journal of the Endocrine Society*. 2023;7(Suppl. 1):bvad114.1574. DOI:10.1210/jendso/bvad114.1574
4. Gérard C, Apter D, Chatel G, et al. RF34 | PMON202 The Human Metabolic Profile of Estetrol. *J Endocr Soc*. 2022;6(Suppl. 1):A714-5. DOI:10.1210/jendso/bvac150.1472
5. Holinka CF, Diczfalusy 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
6. 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):260-7. DOI:10.1080/13625187.2017.1336532
7. Apter D, Zimmerman Y, Beekman L, et al. Bleeding pattern and cycle control with estetrol-containing combined oral contraceptives: results from a phase II, randomised, dose-finding study (FIESTA). *Contraception*. 2016;94(4):366-73. DOI:10.1016/j.contraception.2016.04.015
8. 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
9. Sanders SA, Graham CA, Bass JL, Bancroft J. A prospective study of the effects of oral contraceptives on sexuality and well-being and their relationship to discontinuation. *Contraception*. 2001;64(1):51-8. DOI:10.1016/s0010-7824(01)00218-9
10. Casado-Espada NM, de Alarcón R, de la Iglesia-Larrad, JI, et al. Hormonal contraceptives, female sexual dysfunction, and managing strategies: A review. *J Clin Med*. 2019;8(6):908. DOI:10.3390/jcm8060908
11. Harlow SD, Gass M, Hall JE, et al; STRAW+10 Collaborative Group. Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop +10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging. *Climacteric*. 2012;15(2):105-14. DOI:10.3109/13697137.2011.650656
12. Walter S, Upadhyay M, Beslic J, et al. FSFI score and timing of tubal ligation in patients: preliminary results of an online survey. *Arch Gynecol Obstet*. 2022;306(3):795-800. DOI:10.1007/s00404-022-06547-8
13. Rosen R, Brown C, Heiman J, et al. The Female Sexual Function Index (FSFI): a multidimensional self-report instrument for the assessment of female sexual function. *J Sex Marital Ther*. 2000;26(2):191-208. DOI:10.1080/009262300278597
14. Sand M, Rosen R, Meston C, Brotto LA. The female sexual function index (FSFI): a potential «gold standard» measure for assessing therapeutically-induced change in female sexual function. *Fertility and Sterility*. 2009;92(Suppl. 3):S129. DOI:10.1016/j.fertnstert.2009.07.1173
15. Wiegel M, Meston C, Rosen R. The female sexual function index (FSFI): cross-validation and development of clinical cutoff scores. *J Sex Marital Ther*. 2005;31(1):1-20. DOI:10.1080/00926230590475206
16. Carpenter JS, Reed SD, Guthrie KA, et al. Using an FSFS-R Item to Screen for Sexually Related Distress: A MsFLASH Analysis. *Sex Med*. 2015;3(1):7-13. DOI:10.1002/sm2.53
17. Derogatis L, Clayton A, Lewis-D'Agostino D, et al. Validation of the female sexual distress scale-revised for assessing distress in women with hypoactive sexual desire disorder. *J Sex Med*. 2008;5(2):357-64. DOI:10.1111/j.1743-6109.2007.00672.x
18. Maasoumi R, Lamyian M, Montazeri A, et al. The sexual quality of life-female (SQoL-F) questionnaire: translation and psychometric properties of the Iranian version. *Reprod Health*. 2013;10:25. DOI:10.1186/1742-4755-10-25
19. Sim-Sim M, Aaberg V, Gómez-Cantarino S, et al. Sexual Quality of Life-Female (SQoL-F): Cultural Adaptation and Validation of European Portuguese Version. *Healthcare (Basel)*. 2022;10(2):255. DOI:10.3390/healthcare10020255
20. Beyhagh H, Reeve BB, Rodgers JE, Stearns SC. Psychometric Properties of the Four-Item Morisky Green Levine Medication Adherence Scale among Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study Participants. *Value Health*. 2016;19(8):996-1001. DOI:10.1016/j.jval.2016.07.001
21. Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «Акушерство и гинекология». Приказ Минздрава России от 20.10.2020 №1130н [Ob utverzhdenii Poriadka okazaniia meditsinskoj pomoshchi po profilii «Akusherstvo i ginekologiya». Prikaz Minzdrava Rossii ot 20.10.2020 №1130n (in Russian)].
22. Bitzer J. Pharmacological profile of estrogens in oral contraception. *Minerva Ginecol*. 2011;63(3):299-304.

23. Davis SR, Bitzer J, Giraldi A, et al. Change to either a nonandrogenic or androgenic progestin-containing oral contraceptive preparation is associated with improved sexual function in women with oral contraceptive-associated sexual dysfunction. *J Sex Med.* 2013;10(12):3069-79. DOI:10.1111/jsm.12310
24. Pastor Z, Holla K, Chmel R. The influence of combined oral contraceptives on female sexual desire: A systematic review. *Eur J Contracept Reprod Health Care.* 2013;18(1):27-43. DOI:10.3109/13625187.2012.728643
25. Burrows LJ, Basha M, Goldstein AT. The effects of hormonal contraceptives on female sexuality: a review. *J Sex Med.* 2012;9(9):2213-23. DOI:10.1111/j.1743-6109.2012.02848.x
26. Zethraeus N, Dreber A, Ranehill E, et al. A first-choice combined oral contraceptive influences general well-being in healthy women: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Fertil Steril.* 2017;107(5):1238-45.
27. Skovlund CW, Mørch LS, Kessing LV, Lidegaard Ø. Association of Hormonal Contraception With Depression. *JAMA Psychiatry.* 2016;73(11):1154-62. DOI:10.1001/jamapsychiatry.2016.2387. Erratum in: *JAMA Psychiatry.* 2017;74(7):764.
28. Gaspard U, Taziaux M, Mawet M, et al. A multicenter, randomized study to select the minimum effective dose of estetrol (E4) in postmenopausal women (E4Relief): part 1. Vasomotor symptoms and overall safety. *Menopause.* 2020;27(8):848-57. DOI:10.1097/GME.0000000000001561
29. Singer CF, Bennink HJ, Natter C, et al. Antiestrogenic effects of the fetal estrogen estetrol in women with estrogen-receptor positive early breast cancer. *Carcinogenesis.* 2014;35(11):2447-51. DOI:10.1093/carcin/bgu144
30. Duijkers IJ, Klipping C, Zimmerman Y, et al. Inhibition of ovulation by administration of estetrol in combination with drospirenone or levonorgestrel: results of a phase II dose-finding pilot study. *Eur J Contracept Reprod Health Care.* 2015;20(6):476-89. DOI:10.3109/13625187.2015.1074675
31. Coelingh Bennink HJT, Verhoeven C, Zimmerman Y, et al. Pharmacodynamic effects of the fetal estrogen estetrol in postmenopausal women: results from a multiple-rising-dose study. *Menopause.* 2017;24(6):677-85. DOI:10.1097/GME.0000000000000823
32. Mawet M, Maillard C, Klipping C, et al. Unique effects on hepatic function, lipid metabolism, bone and growth endocrine parameters of estetrol in combined oral contraceptives. *Eur J Contracept Reprod Health Care.* 2015;20(6):463-75.
33. Kluff C, Zimmerman Y, Mawet M, et al. Reduced haemostatic effects with drospirenone-based oral contraceptives containing estetrol vs ethinyl estradiol. *Contraception.* 2017;95(2):140-7. DOI:10.1016/j.contraception.2016.08.018
34. Jockenhövel F. Testosterone therapy – what, when and to whom? *Aging Male.* 2004;7(4):319-24. DOI:10.1080/13685530400016557
35. EudraCT 2016-004267-40. Available at: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2016-004267-40/results>. Accessed: 24.11.2020.
36. E4 FREEDOM (Female Response Concerning Efficacy and Safety of Estetrol/Drospirenone as Oral Contraceptive in a Multicentric Study) – EU/Russia Study. ClinicalTrials.gov ID: NCT02817828. Available at: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02817828?term=estetrol&hase=2&draw=2&rank=3>. Accessed: 24.11.2020.
37. E4 FREEDOM (Female Response Concerning Efficacy and Safety of Estetrol/Drospirenone as Oral Contraceptive in a Multicentric Study) – United States/Canada Study. ClinicalTrials.gov ID: NCT02817841. Available at: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02817841?term=estetrol&phase=2&draw=2&rank=4>. Accessed: 24.11.2020.
38. 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
39. Hammond GL, Hogeveen KN, Visser M, Coelingh Bennink HJT. Estetrol does not bind sex hormone binding globulin or increase its production by human HepG2 cells. *Climacteric.* 2008;11(Suppl. 1):41-6. DOI:10.1080/13697130701851814
40. Douxfils J, Klipping C, Duijkers I, et al. Evaluation of the effect of a new oral contraceptive containing estetrol and drospirenone on hemostasis parameters. *Contraception.* 2020;102(6):396-402. DOI:10.1016/j.contraception.2020.08.015

Статья поступила в редакцию / The article received: 25.12.2023

Статья принята к печати / The article approved for publication: 28.02.2024



OMNIDOCTOR.RU