

Характеристика маточных кровотечений, возникающих при использовании орального контрацептива, содержащего дроспиренон в комбинации с эстетролом

И.В. Кузнецова^{✉1}, Л.В. Евсюкова²

¹ООО «Витбиомед+», Москва, Россия;

²ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Рязань, Россия

Аннотация

Обоснование. Неблагоприятный паттерн кровотечений является частой причиной отказа от продолжения приема гормональной контрацепции.

Цель. Оценить характеристики маточных кровотечений при использовании нового комбинированного орального контрацептива (КОК), содержащего эстетрол и дроспиренон (Эстеретта®).

Материалы и методы. В многоцентровое наблюдательное исследование включены 1402 женщины в возрасте 18–49 лет, которые принимали КОК Эстеретта® в течение 6 циклов. Оценивались регулярность, длительность и обильность кровотечений отмены, а также частота непредсказуемых кровотечений.

Результаты. Частота регулярных кровотечений отмены составила 100%. Доля женщин с обильными менструациями/кровотечениями отмены уменьшилась с 29,6 до 10,07% ($p < 0,0001$). Продолжительность регулярных кровотечений отмены достоверно снижалась ($p = 0,008$). Частота непредсказуемых кровотечений в процессе приема КОК снизилась с 4,57 до 3,29% ($p = 0,05$). Удовлетворительный контроль цикла наблюдался у 87,43% женщин. От продолжения использования КОК отказались 2,5% участниц.

Заключение. КОК Эстеретта® обеспечивает высокую частоту регулярных кровотечений отмены и низкую частоту непредсказуемых кровотечений. Учитывая оптимальный профиль безопасности, данный препарат может быть рекомендован как средство первого выбора для контрацепции у сексуально активных женщин, не планирующих беременность.

Ключевые слова: комбинированная гормональная контрацепция, побочные эффекты, паттерн кровотечений, эстетрол, дроспиренон, Эстеретта

Для цитирования: Кузнецова И.В., Евсюкова Л.В. Характеристика маточных кровотечений, возникающих при использовании орального контрацептива, содержащего дроспиренон в комбинации с эстетролом. Гинекология. 2024;26(3):210–215. DOI: 10.26442/20795696.2024.3.202968

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

ORIGINAL ARTICLE

Characteristics of uterine bleeding associated with an oral contraceptive containing drospirenone in combination with estetrol: A multicenter observational study

Irina V. Kuznetsova^{✉1}, Liudmila V. Evsyukova²

¹Vitbiomed+ LLC, Moscow, Russia;

²Pavlov Ryazan State Medical University, Ryazan, Russia

Abstract

Background. An unfavorable bleeding pattern is a common reason for refusing to continue hormonal contraception.

Aim. To evaluate the characteristics of uterine bleeding when using a new combined oral contraceptive (COC) containing estetrol and drospirenone (Esteretta®).

Materials and methods. A multicenter observational study included 1402 females aged 18–49 who received Esteretta® for 6 cycles. The frequency, duration, and severity of withdrawal bleeding, as well as the frequency of unpredictable bleeding, were assessed.

Results. The rate of regular withdrawal bleeding was 100%. The proportion of women with heavy menstruation/withdrawal bleeding decreased from 29.6 to 10.07% ($p < 0.0001$). The duration of regular withdrawal bleeding was significantly reduced ($p = 0.008$). The incidence of unpredictable bleeding during COC use decreased from 4.57 to 3.29% ($p = 0.05$). Satisfactory cycle control was observed in 87.43% of women. 2.5% of participants refused to continue using COCs.

Conclusion. Esteretta® provides a high rate of regular withdrawal bleeding and a low rate of unpredictable bleeding. Given the optimal safety profile, this drug may be the first choice for contraception in sexually active women who are not planning a pregnancy.

Keywords: combined hormonal contraception, side effects, bleeding pattern, estetrol, drospirenone, Esteretta

For citation: 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):210–215. DOI: 10.26442/20795696.2024.3.202968

Информация об авторах / Information about the authors

✉ Кузнецова Ирина Всеволодовна – д-р мед. наук, проф., зам. ген. дир. по научно-исследовательской работе ООО «Витбиомед+».
E-mail: ms.smith.ivk@gmail.com

Евсюкова Людмила Владимировна – канд. мед. наук, доц., доц. каф. акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО РязГМУ

✉ Irina V. Kuznetsova – D. Sci. (Med.), Prof., Vitbiomed+ LLC.
E-mail: ms.smith.ivk@gmail.com; ORCID: 0000-0001-5541-3767

Liudmila V. Evsyukova – Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Pavlov Ryazan State Medical University

Комбинированные гормональные контрацептивы (КГК) представляют собой метод предохранения от беременности, основанный на подавлении овуляции под действием прогестинов – синтетических агонистов рецепторов прогестерона. Прогестины не лишены нежелательных реакций, среди которых в контексте продолжительного использования особо значимы нарушения паттерна маточных кровотечений [1], что и послужило поводом для введения в состав комбинированных средств эстрогенов. Платой за минимизацию побочных эффектов прогестинов стало повышение риска тромботических осложнений [2], хотя и небольшое, но имеющее клинически значимые последствия [3] и зависимое в первую очередь от дозы и характеристик эстрогенного компонента, в меньшей степени от вида прогестина [4]. Это обусловило дальнейший поиск оптимальных КГК, который привел к созданию комбинированных оральных контрацептивов (КОК) с аналогами природных эстрогенов, не оказывающих столь существенного влияния на параметры гемостаза, как традиционный этилэстрадиол (ЭЭ) [5, 6].

Данные, полученные в эпидемиологических исследованиях, тесно коррелируют с результатами лабораторных анализов системы гемостаза, что позволяет прогнозировать риск венозной тромбоэмболии при использовании новых гормональных комбинаций [7], а потенциальная тромбогенность КГК традиционно сопоставляется с КОК, содержащим левоноргестрел (ЛНГ), наиболее безопасный в аспекте тромбозов прогестин. Сравнение КОК с эстрадиолом (Э2) и номегестрола ацетатом или эстрадиола валератом (Э2В) и диеногестом (ДНГ) показало отсутствие различий во влиянии данных препаратов на гемостатические параметры по сравнению с микродозированным ЭЭ/ЛНГ, несмотря на относительно более высокую тромбогенность номегестрола ацетата и ДНГ [8, 9]. При исследовании КОК, содержащего инновационный эстроген эстетрол (Э4) [10], получены оптимистичные данные по результатам теста генерации тромбина с оценкой эндогенного тромбинового потенциала на основе чувствительности к активированному протеину С (ЕТР-АРС) [11]. Тест показал повышение резистентности к АРС в 6-м цикле приема Э4/дропириенона (ДРСП) на 30%, что оказалось существенно меньше по сравнению с реакцией на ЭЭ/ЛНГ (105%) и ЭЭ/ДРСП (219%). Результаты сравнения имеют особую ценность, потому что тест ЕТР-АРС в настоящее время признан оптимальным анализом, отражающим риск тромбоза при использовании КОК [12]. Эти данные подтверждены еще одним сравнительным исследованием [13], в котором комбинация Э4/ДРСП не оказывала влияние на генерацию тромбина по сравнению с ЭЭ-КОК. Таким образом, в сравнении с микродозированным КОК ЭЭ/ЛНГ сниженную тромбогенность демонстрируют и Э2/Э2В-КОК, и Э4/ДРСП, причем последний выглядит максимально безопасным.

Однако понятия «безопасность» и «переносимость» лекарственных средств отнюдь не эквивалентны. Замена ЭЭ на Э2/Э2В привела к ухудшению паттерна кровотечений, которое только частично скомпенсировано изменением режима дозирования гормональных компонентов и подбором прогестинов с высокой биодоступностью и выраженным прогестагенным эффектом. Проблема приверженности приему КГК по-прежнему концентрируется на «плохом контроле цикла»: появлении непредсказуемых кровяных выделений или исчезновении регулярных менструальноподобных реакций [14].

Врачи склонны относить редукцию кровопотери вплоть до аменореи к положительным свойствам гормональной контрацепции, и действительно, у женщин с обильными

менструациями данный эффект используется как лечебный [15]. Но здоровые женщины могут негативно воспринимать сокращение выделений или их полное отсутствие, если такой паттерн менструального цикла не соответствует их ожиданиям [16]. Отсутствие регулярных кровотечений отмены характеризует непрерывный режим приема гормональных контрацептивов или использование укороченного безгормонального интервала (БГИ) в циклах приема таблеток. Снижение дозы эстрогена в КОК или применение чисто прогестагенной контрацепции, напротив, связаны с повышением частоты непредсказуемых кровотечений [17], что наглядно иллюстрирует роль эстрогена в сохранении стабильности эндометрия.

Для понимания причин возникновения нежелательного паттерна кровотечений необходимо представить себе физиологию эндометрия [18]. Критически важную для репродукции функцию пролиферации эндометрия эстрогены осуществляют через ядерный эстрогеновый рецептор типа α (ER α) [19], действующий как лиганд-активируемый транскрипционный фактор [20]. Прогестагены осуществляют свое действие на эндометрий через ядерный рецептор прогестерона типа A [18], транскрипционные сигналы которого отвечают за децидуализацию и молекулярный диалог между люминальным эпителием и стромой эндометрия [21]. Прогестерон конвертирует Э2 в менее активный эстрон и подавляет экспрессию ER α , проявляя тем самым антиэстрогенную активность. Функциональное взаимодействие между гормональными системами Э2/ER и прогестерон / рецепторы прогестерона (PR) балансирует процессы в эндометрии, подготавливая его к имплантации и, если последняя не состоялась, – к отторжению [22]. Продолжительное действие экзогенных прогестагенов на эндометрий приводит к несвоевременной децидуализации и вмешивается в пролиферативные эффекты эстрогенов. Изменения ангиогенеза и сосудистые реакции также вносят вклад в непредсказуемую кровоточивость эндометрия на фоне использования прогестагенов [23]. Добавленные к прогестинам эстрогены стабилизируют эндометрий, балансируя эффекты прогестагенов и обеспечивая равномерную децидуализацию стромы, но эти свойства эстрогенов зависят от их дозы и качественных характеристик.

В этой связи представляет интерес Э4, фармакологические преимущества которого состоят в селективной модуляции ER, позволяющей реализовать благоприятные или нейтральные эффекты на функции печени, гемостаз, сосуды и головной мозг [11, 24]. В то же время дифференцированная активация ядерного и мембранного пути ER α с агонистическим эффектом в отношении транскрипционных сигналов дает Э4 способность контролировать пролиферацию эндометрия и стабилизировать его состояние при использовании экзогенного прогестина [25]. Низкий риск нежелательных последствий приема Э4/ДРСП делает препарат привлекательным для врачей и пациенток, устраняя лишнее беспокойство о вероятных осложнениях, что играет большую роль в формировании приверженности методу [26]. Однако свойства комбинации в отношении контроля кровяных выделений требуют дополнительных исследований.

Материалы и методы

К участию в мультицентровом наблюдательном исследовании приглашены женщины, обратившиеся на амбулаторный прием с целью подбора метода контрацепции. Исследование выполнялось в период с апреля по ноябрь 2023 г., в нем приняли участие 42 лечебных учреждения.

В исследование включались женщины от 18 до 49 лет, живущие половой жизнью и нуждающиеся в предохранении от нежеланной беременности, состояние общего и репродуктивного здоровья которых соответствовало I–II категории приемлемости метода КГК. Из исследования исключались пациентки, планирующие или не исключающие возможность планирования зачатия на ближайшие 6 мес; находящиеся в периоде менопаузального перехода; с особенностями здоровья, соответствующими III–IV категории приемлемости метода КГК; нуждающиеся в проведении диагностических и/или лечебных вмешательств, способных оказать влияние на результаты исследования, в период его проведения; отказавшиеся участвовать в исследовании или предоставлять свои данные для последующей обработки.

Женщины, соответствовавшие критериям включения, с 1-го дня менструального цикла начинали принимать КОК, содержащий 3 мг ДРСП и 15 мг Э4 (Эстеретта®) в режиме 24+4, т.е. 24 таблетки с активными веществами и 4 таблетки плацебо в непрерывном режиме в течение 6 циклов. В период наблюдения пациентки дважды приходили на визит – по прошествии 3 и 6 циклов приема препарата. Во время визитов участницам проводили опрос и клинический осмотр с измерением основных параметров жизнедеятельности и лабораторно-инструментальными исследованиями при необходимости. Клинические характеристики менструального цикла и паттерн кровотечений во время приема КОК оценивали за период 3 мес до включения в исследование и дважды за периоды, равные 3 циклам приема препарата. Предметом оценки явились следующие параметры: регулярность менструаций до включения в исследование и наличие, длительность, обильность кровотечений отмены во время использования КОК; число дней непредсказуемых кровотечений и частота тяжелых эпизодов кровотечений (тяжелый эпизод – обильное кровотечение или кровотечение любой интенсивности, продолжающееся 14 дней или более). В завершение исследования проводили опрос об удовлетворенности применения КОК Эстеретта® и намерении продолжать прием.

Для составления и первичной обработки базы данных использовали программное обеспечение Microsoft Excel. Статистическую обработку результатов исследования выполняли при помощи программного пакета R Project for Statistical Computing. Дискретные величины описаны абсолютными и относительными частотами, по исследуемым показателям подсчитаны параметры распределения, средние значения (M), стандартные отклонения (SD) и доверительные интервалы (CI). Оценку нормальности распределения признаков проводили с помощью критерия согласия Колмогорова–Смирнова. Для сравнения различий исследуемых параметров использовали парный t-критерий Стьюдента и однофакторный дисперсионный анализ ANOVA (F – критерий Фишера). Для выявления корреляционных зависимостей применяли критерий Пирсона. Различия считали значимыми при $p \leq 0,05$.

Результаты

В исследование включены 1402 женщины в возрасте от 18 до 49 лет (средний возраст – $30,4 \pm 6,96$ года). Большинство (915/1402 – 65,3%) находились в возрастной группе 25–39 лет, 331/1402 (23,6%) участница – младше 25 лет, 155/1402 (11,1%) – старше 40 лет. Масса тела в среднем составила $62,2 \pm 9,17$ кг, рост – $166,3 \pm 5,97$ см, индекс массы тела – $22,6 \pm 3,14$ кг/м². Дефицит массы тела наблюдался у 40/1402 (2,9%) пациенток, нормальная масса тела – у 1096/1402 (78,2%), избыточная масса тела – у 233/1402 (16,6%), ожи-

Таблица 1. Заболевания и патологические состояния у участниц исследования

Table 1. Diseases and medical conditions in study participants

Негинекологические заболевания/ состояния органов систем	Абс.	%
Сердечно-сосудистая система	17	1,21
Лор-органы	26	1,85
Пищеварительный тракт	108	7,70
Мочевыделительная система	58	4,14
Кровеносная система	26	1,85
Опорно-двигательный аппарат	6	0,43
Кожные покровы	6	0,43
Щитовидная железа	63	4,49
Нервная система	6	0,43
Гинекологические заболевания/ состояния	Абс.	%
Рецидивирующие вагиниты	2	0,14
Патология шейки матки	8	0,57
Гиперплазия/полип эндометрия	4	0,29
Генитальный эндометриоз	46	3,28
Кисты яичников	4	0,29
Синдром поликистозных яичников	6	0,43
Нарушения менструального цикла	25	1,78
Доброкачественные заболевания молочной железы	20	1,43

рение I степени – у 27/1402 (1,9%), ожирение II степени – у 6/1402 (0,4%).

Средний возраст менархе составил $12,7 \pm 1,32$ года. Раннее менархе (до 11 лет) наблюдалось у 198/1402 (14,1%), позднее (после 14 лет) – у 90/1402 (6,4%) участниц. Длительность менструального цикла у женщин с регулярными менструациями составила $28,7 \pm 2,6$ дня. Анализ репродуктивной истории участниц исследования показал, что беременности имели место у 826/1402 (63,9%), роды – у 790/1402 (56,4%), аборт – у 460/1402 (32,8%) женщин.

Наследственные отягощения выявлены у 255/1402 (18,2%) участниц исследования. У 402/1402 (28,7%) пациенток отмечались нарушения здоровья, перечень которых представлен в табл. 1.

После старта исследования из него сразу выбыла 1 пациентка, не явившаяся на визит и не выходявшая на связь. Еще 1 женщина досрочно прекратила участие в исследовании по причине побочного эффекта – выраженной болезненности молочных желез в течение первых 3 мес применения КОК. Таким образом, окончательному анализу подверглись данные 1400 пациенток.

Эффективность контроля цикла оценивалась по наличию регулярных кровотечений отмены, отвечающих параметрам нормальной или редуцированной длительности и кровопотери, и отсутствию непредсказуемых кровяных выделений между кровотечениями отмены. По данному критерию удовлетворительный контроль цикла отмечен у 1224/1400 (87,43%) женщин на 6-м цикле приема Э4/ДРСП.

По результатам проведенного исследования частота предсказуемых вагинальных кровотечений составила 100%. При этом пациентки с исходно обильными менструациями сообщали о редукации кровопотери во время запланированных кровотечений (табл. 2). Это отразилось в характери-

Таблица 2. Паттерн кровотоков при использовании КОК Эстеретта®

Table 2. Bleeding pattern with Esteretta®

Параметры менструального цикла/ цикла приема КОК	Циклы -2-0 (n=1402)		Циклы 1-3 (n=1401)		Циклы 4-6 (n=1400)		p
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
Регулярные менструации/кровотечения отмены	1395	99,5	100	1401	100	1401	$p^{1,3}=0,0832$
Обильные менструации/кровотечения отмены	415	29,6	189	13,49	141	10,07	$p^{1,3}=0,0000$ $p^2=0,0026$
Длительные менструации/кровотечения отмены	5	0,357	4	0,29	16	1,14	$p^1=0,2373$ $p^2=0,0000$ $p^3=0,0001$
Аменорея (олигоменорея) / отсутствие кровотоков отмены	34	2,43	–	–	–	–	–
Межменструальные выделения / непредсказуемые кровотоечения	–	–	64	4,57	46	3,29	$p^2=0,0500$
Межменструальное кровомазание / скудные непредсказуемые выделения	–	–	46	3,28	33	2,36	$p^2=0,0053$
Межменструальные кровотоечения / умеренные непредсказуемые кровотоечения	–	–	18	1,29	13	0,93	$p^2=0,0502$

Примечание. Парный t-критерий Стьюдента; p^1 – отличия между визитом 0 (циклы -2-0) и визитом 1 (циклы 1-3), p^2 – отличия между визитом 1 (циклы 1-3) и визитом 2 (циклы 4-6), p^3 – отличия между визитом 0 (циклы -2-0) и визитом 2 (циклы 4-6).

ках использования гигиенических средств в дни менструаций/кровотоков отмены. В частности, из 415 пациенток с обильными менструациями 334 (80,48%) после 3 циклов приема препарата отметили, что более не нуждаются в смене гигиенических средств ночью, а после 6 циклов их число достигло 393 (94,7%); необходимость частой смены гигиенического средства исчезла у 223 (53,73%) женщин после 3 циклов приема, у 274 (66,02%) – после 6 циклов. В результате объем менструальной кровопотери достиг физиологических параметров у 89,93% женщин к концу 6-месячного курса приема КОК.

Следует также отметить, что по результатам дисперсионного анализа продолжительность регулярных кровотоков отмены достоверно снижалась в процессе применения КОК Эстеретта® ($F=335,4$; F -крит=2,998; $p=0,0000$). В то же время менструации продолжительностью более 8 дней исходно отмечались у 0,36% женщин, а после 6 циклов приема КОК – в 1,14% случаев ($p=0,0001$).

Частота непредсказуемых выделений имела тенденцию к снижению от 4,57% на 3-м месяце терапии до 4,39% в 6-м цикле приема КОК, достоверная редукция наблюдалась только по признаку «скудные выделения» (см. табл. 2). Однако при оценке динамики общей частоты непредсказуемых выделений с помощью дисперсионного анализа показано их достоверное сокращение ($F=7,204$; F -крит=3,899; $p=0,0008$).

От продолжения использования Э4/ДРСП отказались 35/1400 (2,5%) женщин. Из них 13/1400 (0,93%) участниц исследования не устроил паттерн кровотоков, преимущественно увеличение длительности кровотока отмены. Среди других причин, послуживших причиной для отказа от продолжения использования метода, отмечались следующие побочные эффекты: прибавка массы тела ($n=9$), снижение настроения ($n=9$), появление или усиление головной боли ($n=6$), сексуальная дисфункция ($n=5$), ухудшение течения акне ($n=3$), масталгия ($n=2$), тошнота ($n=1$). Одна пациентка сообщила о намерении прекратить использование метода ввиду отсутствия текущей потребности в контрацепции.

Обсуждение

Предсказуемый профиль кровотоков является важным фактором выбора, приемлемости и приверженности при-

му КОК, поэтому поиск эстрогена, уравнивающего эффекты прогестина на эндометрий и при этом обладающего хорошим профилем безопасности, остается актуальным. Таким кандидатом на обеспечение оптимальной переносимости и безопасности КОК стал Э4 [24], входящий в дозе 15 мг в состав комбинации с 3 мг ДРСП, зарегистрированной в России под торговым названием Эстеретта®.

Хороший контроль кровяных выделений при использовании Э4/ДРСП предположен по результатам преclinical и подтвержден результатами клинических исследований. Экспериментальные модели показали, что профиль экспрессии генов и морфологические изменения при совместном действии Э2 и Э4 сходны с паттерном действия одного Э2 [27] – это означает отсутствие антагонистической активности Э4 в матке. Транскриптомная активность и экспериментальное действие на матку у Э4 в десятки раз ниже, чем у Э2 и ЭЭ [27], но при лечебном использовании эстрогенов на их эндометриальные эффекты влияет биологическая активность и доступность молекул. По сравнению с Э2 Э4 обладает значительно более высокой биодоступностью, которая не подвержена ни иницируемой прогестинами активности 17 β -гидроксистероиддегидрогеназы, ни метаболизирующим эстрогены ферментам цитохромной системы CYP450. Это позволяет сохранить эффекты Э4 в отношении стабильности эндометрия, сходные или превышающие таковые у Э2. В постменопаузе прием от 2,5 до 15 мг Э4 в течение 12 нед сопровождался увеличением толщины эндометрия в прямой зависимости от дозы. При этом гиперплазия эндометрия не регистрировалась, и толщина эндометрия возвращалась к исходным значениям после применения прогестина в течение 14 дней [28].

Паттерн кровотоков во время использования Э4/ДРСП (Эстеретта®) в целом достаточно благоприятен [29, 30]. В нашем наблюдательном исследовании частота предсказуемых вагинальных кровотоков составила 100%. Клинические исследования III фазы также показали высокую, до 94%, частоту предсказуемых кровотоков [17, 31]. По данным аналогичных исследований Э2/Э2В-КОК регулярные кровотока отмены наблюдались значительно реже – приблизительно у 80% женщин [17]. Отсутствие регулярных кровотоков отмены в большой степени зависит от режима применения контрацептива [32]: пролонгированный

прием или сокращение БГИ до 2 дней с большей вероятностью может привести к аменореи, чем использование режимов 21+7 или 14+4 [33].

По данным клинических исследований III фазы частота непредсказуемых кровяных выделений снижалась от 21% во 2-м цикле до <17,5% в 5-м цикле приема КОК [31]. В большинстве случаев женщины отмечали эпизоды кровомазания, обильные кровотечения наблюдались только у 6% женщин, но продолжительность каждого эпизода не превышала 3–4 дней [31]. В других исследованиях непредсказуемые кровотечения/кровомазание встречались в 10–12% случаев и соответствовали профилю кровотечений, появляющихся при использовании ЭЭ/ДРСП [34]. В нашем исследовании частота непредсказуемых выделений оказалась значительно ниже и пропорционально уменьшалась от 4,57% в течение первых 3 мес терапии до 4,39% в 6-м цикле приема КОК. Разница в результатах, вероятно, может быть объяснена более строгим контролем данных пациенток в дорегистрационных исследованиях по сравнению с наблюдательными исследованиями. С позиций клинической практики более важным представляется не фактор наличия непредсказуемых выделений как таковых (предмет интереса дорегистрационных исследований), а жалобы на них у пациенток (предмет интереса наблюдательных исследований).

Непредсказуемые кровотечения могут быть результатом несоблюдения режима приема орального контрацептивного средства, взаимодействия его с другими препаратами или появлением интеркуррентных состояний, таких как рвота и диарея. Курение и высокий индекс массы тела увеличивают вероятность нерегулярных кровотечений [35]. Участницы нашего исследования не сообщали о несоблюдении режима приема таблеток, не применяли какие-либо лекарственные препараты, потенциально влияющие на характеристики кровотечений, острых нарушений со стороны желудочно-кишечного тракта у них не отмечалось. Это также может объяснить хорошие показатели паттерна кровотечений.

В нашем наблюдательном исследовании от продолжения приема ЭЭ/ДРСП, преимущественно из-за неблагоприятного паттерна кровотечений, отказались 35/1400 (2,5%) участниц, что в целом соответствует 3%, полученным в исследованиях III фазы [31]. Таким образом, рутинное применение КОК Эстеретта® демонстрирует аналогичный профиль контроля менструального цикла по сравнению с результатами дорегистрационных исследований, более благоприятный, чем у Э2-КОК [17].

В нашем исследовании случаев отсутствия кровотечений отмены при использовании КОК Эстеретта® не зафиксировано. У 7/1402 (0,5%) женщин с исходной олиго/аменореей паттерн кровотечений в течение всего периода аменореи характеризовался регулярными менструальноподобными реакциями.

По результатам дисперсионного анализа продолжительность регулярных кровотечений отмены достоверно снижалась в процессе применения КОК Эстеретта® ($F=335,4$; F -крит=2,998; $p=0,0000$).

Непредсказуемые кровяные выделения, напротив, часто наблюдаются на старте приема гормональных контрацептивов и относятся к довольно частым побочным эффектам первых месяцев приема КОК [33]. Со временем этот эффект самостоятельно редуцируется, наблюдаясь к 3-му месяцу примерно у 10% женщин. Паттерн кровотечений/кровомазания в большей степени зависит от вида и типа контрацептивного средства, чем от режима его приема [32]. Для ЭЭ-КОК выявлена обратная зависимость частоты кровотечений от дозы. Незапланированные кровяные выделения

бывают также связаны с пропуском таблеток, курением, применением лекарственных средств, влияющих на метаболизм гормонов, нарушением абсорбции, вызванным рвотой или диареей [17]. Высокая биодоступность Э4 и 4-дневный БГИ в КОК Эстеретта® позволяет добиться лучшего паттерна кровотечений, чем это наблюдается при использовании Э2В в сочетании с ДНГ в динамическом режиме дозирования [17].

Заключение

Паттерн кровотечений при использовании КОК Эстеретта® характеризуется высокой частотой регулярных кровотечений отмены и низкой частотой непредсказуемых кровотечений. Учитывая оптимальный профиль безопасности КОК с Э4, противозачаточный препарат Эстеретта® с минимальным числом побочных реакций и хорошим контрацептивным эффектом можно признать средством первого выбора для назначения сексуально активным женщинам, не планирующим беременность.

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.

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.

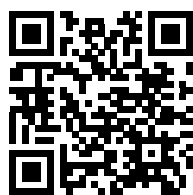
Литература/References

1. Bastianelli C, Farris M, Bruni V, et al. Effects of progestin-only contraceptives on the endometrium. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2020;13(10):1103–23. DOI:10.1080/17512433.2020.1821649
2. Abou-Ismaïl MY, Citla Sridhar D, Nayak L. Estrogen and thrombosis: A bench to bedside review. *Thromb Res*. 2020;92:40–51. DOI:10.1016/j.thromres.2020.05.008
3. Skeith L, Le Gal G, Rodger MA. Oral contraceptives and hormone replacement therapy: How strong a risk factor for venous thromboembolism? *Thromb Res*. 2021;202:134–8. DOI:10.1016/j.thromres.2021.03.012
4. Weill A, Dalichampt M, Raguideau F, et al. Low dose oestrogen combined oral contraception and risk of pulmonary embolism, stroke, and myocardial infarction in five million French women: cohort study. *BMJ*. 2016;353:i2002. DOI:10.1136/bmj.i2002

5. Allen RH. Combined estrogen-progestin oral contraceptives: Patient selection, counseling and use. Waltham (MA): UpToDate, 2023.
6. Rott H. Birth Control Pills and Thrombotic Risks: Differences of Contraception Methods with and without Estrogen. *Hamostaseologie*. 2019;39(1):42-8. DOI:10.1055/s-0039-1677806
7. Stocco B, Fumagalli HF, Franceschini SA, et al. Comparative study of the effects of combined oral contraceptives in hemostatic variables: an observational preliminary study. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94(4):e385. DOI:10.1097/MD.0000000000000385
8. Dinger J, Do Minh T, Heinemann K. Impact of estrogen type on cardiovascular safety of combined oral contraceptives. *Contraception*. 2016;94(4):328-39. DOI:10.1016/j.contraception.2016.06.010
9. Stanczyk FZ, Winer SA, Foidart JM, Archer DF. Comparison of estrogenic components used for hormonal contraception. *Contraception*. 2024;130:110310. DOI:10.1016/j.contraception.2023.110310
10. 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
11. Gérard C, Foidart JM. Estetrol: From Preclinical to Clinical Pharmacology and Advances in the Understanding of the Molecular Mechanism of Action. *Drugs R D*. 2023;23(2):77-92. DOI:10.1007/s40268-023-00419-5
12. Morimont L, Haguet H, Dogné JM, et al. Combined Oral Contraceptives and Venous Thromboembolism: Review and Perspective to Mitigate the Risk. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:769187. DOI:10.3389/fendo.2021.769187
13. Morimont L, Jost M, Gaspard U, et al. Low Thrombin Generation in Users of a Contraceptive Containing Estetrol and Drospirenone. *J Clin Endocrinol Metab*. 2022;108(1):135-43. DOI:10.1210/clinem/dgac511
14. Polis CB, Hussain R, Berry A. There might be blood: a scoping review on women's responses to contraceptive-induced menstrual bleeding changes. *Reprod Health*. 2018;15(1):114. DOI:10.1186/s12978-018-0561-0
15. Mawet M, Nolleaux F, Nizet D, et al. Impact of a new levonorgestrel intrauterine system, Levosert®, on heavy menstrual bleeding: results of a one-year randomised controlled trial. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2014;19(3):169-79. DOI:10.3109/13625187.2014.894184
16. Rowe P, Farley T, Peregoudov A, et al. Safety and efficacy in parous women of a 52-mg levonorgestrel-mediated intrauterine device: a 7-year randomized comparative study with the TCu380A. *Contraception*. 2016;93(6):498-506. DOI:10.1016/j.contraception.2016.02.024
17. Archer DF, Mansour D, Foidart JM. Bleeding Patterns of Oral Contraceptives with a Cyclic Dosing Regimen: An Overview. *J Clin Med*. 2022;11(15):4634. DOI:10.3390/jcm11154634
18. Critchley HOD, Maybin JA, Armstrong GM, Williams ARW. Physiology of the Endometrium and Regulation of Menstruation. *Physiol Rev*. 2020;100(3):1149-79. DOI:10.1152/physrev.00031.2019
19. Kuan KKW, Saunders PTK. Female Reproductive Systems: Hormone Dependence and Receptor Expression. *Adv Exp Med Biol*. 2022;1390:21-39. DOI:10.1007/978-3-031-11836-4_2
20. Burris TP, de Vera IMS, Cote I, et al. International Union of Basic and Clinical Pharmacology CXIII: Nuclear Receptor Superfamily-Update 2023. *Pharmacol Rev*. 2023;75(6):1233-318. DOI:10.1124/pharmrev.121.000436
21. Hirota Y. Progesterone governs endometrial proliferation-differentiation switching and blastocyst implantation. *Endocr J*. 2019;66(3):199-206. DOI:10.1507/endocrj.EJ18-0431
22. Patel B, Elguero S, Thakore S, et al. Role of nuclear progesterone receptor isoforms in uterine pathophysiology. *Hum Reprod Update*. 2015;21(2):155-73. DOI:10.1093/humupd/dmu056
23. Dinh A, Sriprasert I, Williams AR, Archer DF. A review of the endometrial histologic effects of progestins and progesterone receptor modulators in reproductive age women. *Contraception*. 2015;91(5):360-7. DOI:10.1016/j.contraception.2015.01.008
24. Gérard C, Arnal JF, Jost M, et al. Profile of estetrol, a promising native estrogen for oral contraception and the relief of climacteric symptoms of menopause. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2022;15(2):121-37. DOI:10.1080/17512433.2022.2054413
25. 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
26. Inoue K, Barratt A, Richters J. Does research into contraceptive method discontinuation address women's own reasons? A critical review. *J Fam Plann Reprod Health Care*. 2015;41(4):292-9. DOI:10.1136/jfprhc-2014-100976
27. Abot A, Fontaine C, Buscato M, et al. The uterine and vascular actions of estetrol delineate a distinctive profile of estrogen receptor α modulation, uncoupling nuclear and membrane activation. *EMBO Mol Med*. 2014;6(10):1328-46. DOI:10.15252/emmm.201404112
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. 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):222-8. DOI:10.1016/j.contraception.2021.05.002
30. 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
31. Kaunitz AM, Achilles SL, Zatik J, et al. Pooled analysis of two phase 3 trials evaluating the effects of a novel combined oral contraceptive containing estetrol/drospirenone on bleeding patterns in healthy women. *Contraception*. 2022;116:29-36. DOI:10.1016/j.contraception.2022.07.010
32. Hoffman BL, Schorge JO, Bradshaw KD, et al. Williams Gynecology. 3rd Ed. New York: McGraw-Hill Professional, 2016.
33. Villavicencio J, Allen RH. Unscheduled bleeding and contraceptive choice: increasing satisfaction and continuation rates. *Open Access J Contracept*. 2016;7:43-52.
34. 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
35. Seif MW, Diamond K, Nickkho-Amiry M. Obesity and menstrual disorders. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2015;29(4):516-27. DOI:10.1016/j.bpobgyn.2014.10.010

Статья поступила в редакцию / The article received: 09.08.2024

Статья принята к печати / The article approved for publication: 29.08.2024



OMNIDOCTOR.RU