



М.Р. Оразов, Е.Д. Долгов

СГУСТКИ ПРОБЛЕМ

Гормональная контрацепция
и менеджмент гиперкоагуляционных
рисков

Информационный бюллетень

Под редакцией В.Е. Радзинского

StatusPraesens
profimedia

2023

М.Р. Оразов, Е.Д. Долгов

СГУСТКИ ПРОБЛЕМ

Гормональная контрацепция
и менеджмент гиперкоагуляционных рисков

Информационный бюллетень

Под редакцией В.Е. Радзинского

StatusPraesens
profimedia

2023

УДК 618.1
ББК 57.15
О63

Авторы:

Мекан Рахимбердывич Оразов, докт. мед. наук, проф. кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии медицинского института РУДН им. Патриса Лумумбы;
Евгений Денисович Долгов, клинический ординатор той же кафедры того же института (Москва)

О63 Сгустки проблем. Гормональная контрацепция и менеджмент гиперкоагуляционных рисков : Информационный бюллетень / М.Р. Оразов, Е.Д. Долгов; под ред. В.Е. Радзинского. — М. : Редакция журнала StatusPraesens, 2023. — 16 с.

ISBN 978-5-907218-86-4

Акушер-гинеколог должен обязательно предупреждать пациенток, даже здоровых и не имеющих эпизодов определённых заболеваний, о возможных рисках и побочных действиях при использовании гормональной контрацепции. В частности, опасность венозных тромбозомболических осложнений (ВТЭО) у пользовательниц комбинированных оральных контрацептивов (КОК) в среднем в 3,5 раза выше в сравнении с теми, кто их не применяет.

Применение КОК с одним и тем же эстрогенным компонентом и разными гестагенами сопряжено с различными рисками ВТЭО, при этом такие самостоятельные факторы риска, как индекс массы тела и возраст, затрудняют оценку эффектов того или иного гестагена в составе КОК. Использование четвёртого натурального эстрогена — эстераола — в составе комбинации гормонов обеспечивает надёжный контрацептивный эффект, хороший контроль цикла, благоприятный профиль безопасности и высокий уровень удовлетворённости пациенток.

Издание предназначено для акушеров-гинекологов и руководителей женских консультаций, родильных домов и перинатальных центров, гинекологических отделений многопрофильных стационаров, сотрудников и руководителей кафедр акушерства и гинекологии, слушателей всех форм непрерывного медицинского образования, аспирантов, клинических ординаторов и студентов медицинских вузов.

**УДК 618.1
ББК 57.15**

ISBN 978-5-907218-86-4

© Оразов М.Р., Долгов Е.Д., 2023
© ООО «Медиабюро Статус презенс», 2023

В 1966 году 40-летняя британская операционная медсестра была госпитализирована с диагнозом «правосторонний плеврит», к которому неделю спустя присоединился «левосторонний». Терапия пенициллином и тетрациклином не оказала выраженного эффекта, но постепенно состояние пациентки улучшилось. Рентгеновское исследование лёгких и ЭКГ показали, что антибиотикотерапия была совершенно напрасной — у пациентки были выявлены признаки **тромбоэмболии лёгочной артерии (ТЭЛА)**...

Из анамнеза было известно, что пациентка давно страдала от **тяжёлого эндометриоза** — после оперативного лечения ей было назначено несколько курсов метилтестостерона. Затем она и её лечащий врач решили применить новый, ещё не зарегистрированный официально в Великобритании препарат — комбинацию 0,15 мг местранола и 10 мг норэтинодрела. Использование **двойной дозы** сопровождалось тошнотой и рвотой даже после добавления антиэметиков, и женщина прекратила экспериментальную терапию. Через несколько дней у неё возникли симптомы «плеврита»...

Год спустя описание этого клинического случая в журнале The Lancet¹ стало **первой из многих тысяч публикаций**, посвящённых ассоциированному с приёмом комбинированных оральных контрацептивов (КОК) риску венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО). За 60 лет КОК стали намного безопаснее. Они обеспечивают **надёжную защиту** от нежеланной беременности и обладают многочисленными дополнительными **неконтрацептивными преимуществами**. Преодолев **гормонофобию**, их используют 150 млн женщин нашей планеты². Тем не менее червь сомнения в безопасности КОК гложет каждую пользовательницу...

Британский врач, описывая первый эпизод ассоциированного с КОК ВТЭО, предположил, что тромбоэмболия была вызвана обезвоживанием после многократной рвоты. К сожалению, проблема оказалась **намного более сложной** — вскоре специалистам стало ясно, что эстрогенный компонент КОК негативно воздействует на **свёртывающую систему крови**, при этом гестагенный компонент модулирует тромботический риск³. В последующие десятилетия эксперты накопили много научной информации о дополнительных факторах риска ВТЭО при приёме КОК⁴. На этой основе были сформулированы многочисленные гайдлайны по использованию гормональной контрацепции.

[Эстрогенный компонент КОК негативно воздействует на свёртывающую систему крови, при этом гестагенный компонент модулирует тромботический риск. За прошедшие десятилетия эксперты накопили много научной информации о дополнительных факторах риска.]

Непростая индивидуализация

Согласно Медицинским критериям приемлемости для использования методов контрацепции ВОЗ, при выборе любого метода контрацепции, в том числе и КОК, необходимо определить, к какой из **четырёх категорий** принадлежит пациентка.

- Категория 1 не имеет противопоказаний к использованию контрацептива.
- У пациенток Категории 2 есть некоторые ограничения, однако польза от данного метода превышает потенциальные риски.
- Для пациенток Категории 3 риски перевешивают пользу.
- Пациенткам Категории 4 и вовсе стоит забыть про данный метод контрацепции.

Две первые категории пациенток — **основные кандидаты** на назначение рассматриваемого метода контрацепции. Для третьей итоговое решение зависит от желания женщины использовать именно рискованный метод, доступности иных вариантов и иных аспектов.

Для Категории 4 «нет значит нет» — **абсолютные противопоказания** к использованию конкретной группы контрацептивов служат ключевыми детерминантами стратификации пациенток. Наиболее частыми **непреодолимыми препятствиями** к назначению КОК служат артериальная гипертензия, мигрень и курение (последнее — для женщин в возрасте 35 лет и старше)².

[Генетические риски ВТЭО неизвестны подавляющему большинству пациенток — включать исследования многочисленных аллелей в обследование здоровых женщин не имеет смысла. Более того, артериальная гипертензия вполне может протекать «молча».]

Уже здесь заметна **ассоциация с ВТЭО** — и ни для кого не станет сюрпризом, что большую часть этого «чёрного списка» составляют именно осложнения, связанные с двумя ключевыми патологическими процессами: **тромбозами и тромбоэмболиями**. К Категории 4 принадлежат женщины с тромбозами глубоких вен или тромбоэмболией лёгочной артерии в анамнезе (не говоря об острых ситуациях!). Наличие тромбогенных мутаций — фактора V Лейден, протромбина, ассоциированных с дефицитом протеина S, протеина C, антитромбина — также препятствует назначению КОК, равно как и длительная послеоперационная иммобилизация.

Но если пациентка не может не знать о собственном курении или наличии в анамнезе ТЭЛА, то генетические риски **неизвестны большинству** — включать исследования многочисленных аллелей в обследование практически здоровых женщин не имеет ни малейшего смысла. Более того, артериальная гипертензия вполне может протекать «молча» — и самоназначение КОК может стать смертельно опасным...

Акушер-гинеколог должен обязательно предупреждать пациенток, даже здоровых и не имеющих эпизодов определённых заболеваний, о **возможных рисках и побочных действиях** при использовании гормональной контрацепции. В частности,

[Гораздо большую угрозу в плане сердечно-сосудистых катастроф по сравнению с использованием КОК представляют курение, ожирение, артериальная гипертензия, длительные авиаперелёты и даже нормально протекающая беременность.]

опасность ВТЭО у пользовательниц КОК в среднем **в 3,5 раза выше** в сравнении с теми, кто их не применяет⁶. Важно объяснять женщинам, что они действительно попадают в группу риска, но он может быть нивелирован модификацией образа жизни, и гораздо большую угрозу в плане сердечно-сосудистых катастроф представляют курение, ожирение, артериальная гипертензия, длительные авиаперелёты и даже нормально протекающая беременность⁷.

Чаши гормональных весов

Активация внутрисосудистого свёртывания при использовании КОК зависит в первую очередь от **эстрогенного компонента КОК**. Трюизм? Несомненно, но, несмотря на многие десятилетия исследований, точный молекулярный механизм эстрогензависимой индукции тромбозов к настоящему времени не описан⁸.

Вероятно, эстрогены в составе КОК способствуют **агрегации тромбоцитов**, повышают уровень фактора Виллебранда и некоторых других факторов свёртывания. Любопытно, что они усиливают выработку и активность антикоагулянтного протеина С, но одновременно благоприятствуют резистентности и снижают уровень протеина S. Неоднозначно и влияние эстрогенов на процессы фибринолиза.

Долгое время «эстрогеновая монополия» в составе КОК принадлежала **синтетическому этинилэстрадиолу**. В ранних препаратах содержалось до 150 мкг этого вещества! Учитывая дозозависимость тромботического эффекта, подтверждение повышенного риска ВТЭО не заставило себя ждать. Стремление минимизировать его дозу было очевидным решением, но эксперты параллельно обратились к **возможностям гестагенов** модулировать тромбогенные влияния.

Этот путь оказался **тернистым** — поиски более совершенного гестагена нередко обескураживали медицинских биохимиков и врачей. Метаанализы не предоставили точных ориентиров — такие самостоятельные факторы риска ВТЭО, как индекс массы тела и возраст, затрудняют оценку эффектов того или иного гестагена⁹. Врачи все время были вынуждены идти на компромисс, лавируя между тромбозоэмболической безопасностью и метаболической нейтральностью.

Интересной находкой стало производное 17 α -спиронолактона, антиандрогенный гестаген дроспиренон (ДРСП). ДРСП обладает высокой **антиминералокортикоидной активностью**. Она обеспечивает отсутствие задержки жидкости на фоне приёма КОК, а отсутствие ретенции воды профилактирует прибавку массы тела. К тому же дроспиренон препятствует вызванной эстрогенами стимуляции ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, блокируя дифференцировку адипоцитов и накопление висцерального жира.

Одновременно была нарушена монополия этинилэстрадиола. Несколько исследований доказали, что натуральный эстрадиол (E₂) меньше влияет на гемостаз,

но низкая биодоступность природного гормона осложнила создание КОК. Тем не менее успех был достигнут — и эксперты установили, что **замена эстрогенного компонента** тоже может помочь в создании менее тромبوопасной комбинации.

Четвёртый эстроген

Эстрадиол — не единственный природный эстроген, но эстрон (E_1) и эстриол (E_3) далеки от идеала как компоненты КОК. Именно поэтому эксперты обратили внимание на полузабытый фетальный гормон, открытый в 1965 году, — эстетрол (E_4). E_4 присущ очень **долгий период полувыведения** (~28 ч) — максимально продолжительный для всей группы эстрогенов. Именно поэтому E_4 идеально подходит для ежедневного однократного приёма. Он обладает **высокой биодоступностью** и уникален с точки зрения обмена веществ, поскольку у него, в отличие от E_2 и этинилэстрадиола, нет активных метаболитов.

Если первые три эстрогена взаимопревращаемы, то E_4 — **финальный продукт метаболизма**. Любопытно, что этот гормон почти «эксклюзивный» для плода человека — его продуцирует фетальная печень, и E_4 выявляют приблизительно со срока 9 нед гестации. У некоторых высших млекопитающих E_4 вырабатывается в ограниченном количестве лишь в течение последних недель беременности. Присущее лишь человеку длительное внутриутробное воздействие E_4 участвует в обеспечении высшей нервной деятельности, а также позволяет ребёнку относительно легко перенести длительный и непростой период родов.

Эстрогены, в том числе E_4 , реализуют свои **классические эффекты** через ядерные, мембранные и цитозольные эстрогеновые рецепторы (ЭР), запуская активацию транскрипционных факторов, обеспечивающих синтез белков. Тем не менее характер взаимодействия E_4 с рецепторами всех типов уникален и отличается даже от такового для E_3 — он использует особые элементы связывания для реализации своих эффектов.

Быстрые негеномные эффекты эстрогенов обеспечивают рецепторы, локализованные в клеточных мембранах. **Мембрано-иницированные стероидные сигналы** (МИСС; membrane-initiated steroid signalling [MISS]) изучены хуже, чем геномные реакции ядерных ЭР, но они, несомненно, значимы для организма¹⁰. Впрочем, ядерные и мембранные рецепторы могут взаимодействовать друг с другом — описана экспрессия ядерных ЭР под влиянием киназ, активированных МИСС¹¹.

Аналогично другим эстрогенам E_4 активирует ядерные ЭР и индуцирует транскрипцию релевантных генов. Уникальность E_4 в том, что, в отличие от других эстрогенов, он противодействует активности мембранных ЭР. Таким образом, он обладает **селективным профилем взаимодействия** с ЭР¹².

Что это означает для организма женщины? E_4 выступает в роли агониста ядерных ЭР, хотя по сравнению с E_2 его аффинность к ЭР довольно низка. Через них он реализует **пролиферативный эффект**, сопоставимый с таковым E_2 в эндометрии и влагалище. На высших уровнях регуляции деятельности репродуктивной системы E_4 подавляет секрецию гонадотропинов, **препятствуя овуляции**. Он также участвует в обеспечении миелинизации нервных волокон, нейрогенезе и нейропротекции. В костной ткани четвёртый эстроген усиливает процессы костеобразования через механизмы, сходные с таковыми для E_2 .

Основные результаты влияния E_4 на ЭР в различных тканях¹³.

- Нейропротективный эффект.
- Ингибирование секреции лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов.
- Повышение минеральной плотности костной ткани, предохранение от деминерализации костей.
- Подавление овуляции.
- Рост матки и пролиферация эпителия.
- Менее изученные эстрогенные и антиэстрогенные эффекты в отношении горизонтальной миграции и инвазии матрикса клетками рака молочной железы (РМЖ) ЭР+ T47-D.

E_4 служит **антагонистом мембранных ЭР** и даже способен противодействовать эффектам E_2 -ассоциированных МИСС. В клеточных линиях РМЖ E_4 оказывает минимальный эффект на мембранные ЭР, не вызывая дополнительной активации МИСС-пути. Более того, E_4 в присутствии E_2 блокирует путь МИСС и ослабляет пролиферативный эффект последнего в отношении клеток РМЖ, а в отсутствие E_2 не оказывает существенного влияния на пролиферацию соответствующих клеточных линий¹⁴.

Можно заключить, что E_4 индуцирует ядерные, но не МИСС-эффекты, что обеспечивает возможность избирательно выступать в роли агониста или антагониста в зависимости от ткани или клетки-мишени¹⁵.

Слово об эстрогенности

Как уже было упомянуто выше, одно из свойств эстрогенов — стимуляция синтеза различных белков в печени, включая факторы свёртывания крови и ингибиторы коагуляции. Применение КОК с **одним и тем же эстрогенным компонентом** и **разными гестагенами** сопряжено с различными рисками ВТЭО. Мысль о таком влиянии быстро нашла подтверждение в исследованиях, и научное сообщество выделило термин «эстрогенность». Им обозначают суммарное влияние обоих компонентов на риск тромбоза и факт модулирующего влияния гестагенов на тромбогенные эффекты эстрогенов.

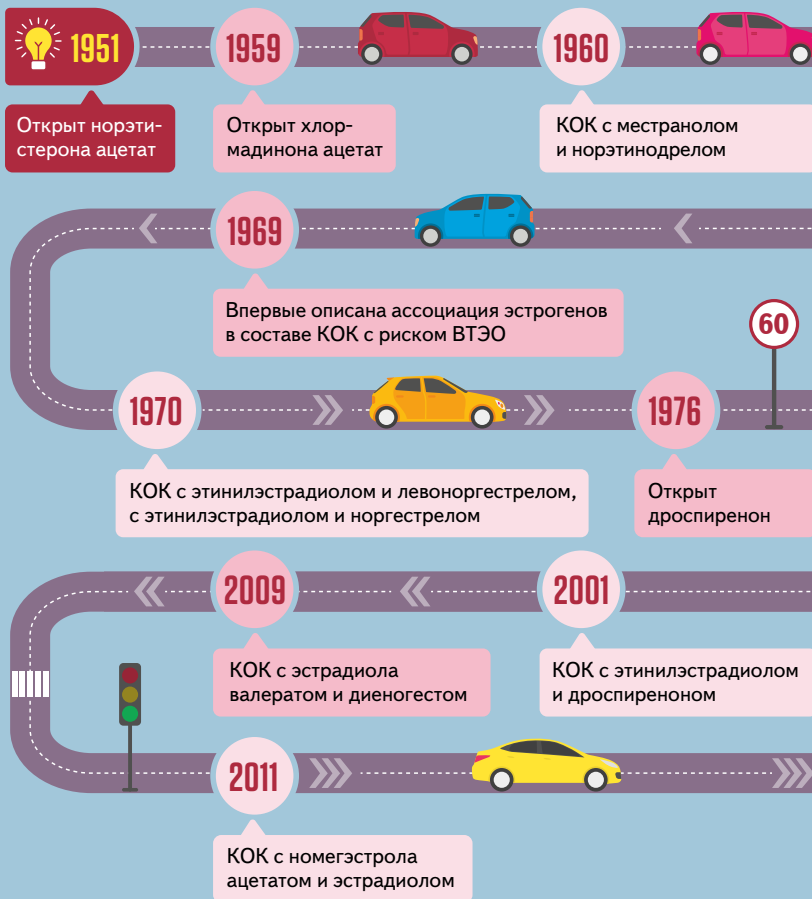
Высокая эстрогенность характеризует увеличенный риск ВТЭО. Её наиболее эффективным маркёром служит уровень глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ). Концентрация ГСПГ значительно повышается при монотерапии эстрогенами и снижается при добавлении прогестагенов. Комбинация этих гормонов должна приводить «фармакокинетическое уравнение» к нулю. К сожалению, так происходит не всегда...

E_4 **минимально влияет** на синтез ГСПГ и факторов свёртывания крови, поэтому комбинация E_4 и дроспиренона обладает невысокой эстрогенностью и слабовыраженным влиянием на систему гемостаза. Можно сделать вывод, что КОК с этими компонентами имеет крайне **высокий профиль безопасности** в контексте ВТЭО. При этом потенциально E_4 может стать элементом профилактики артериальной гипертензии и атеросклероза.

Влияние E_4 на **печёночную функцию** можно коротко охарактеризовать как минимальное. Незначительное взаимодействие с ферментами цитохрома P450

ХРОНОЛОГИЯ НАСТОРОЖЕННОСТИ

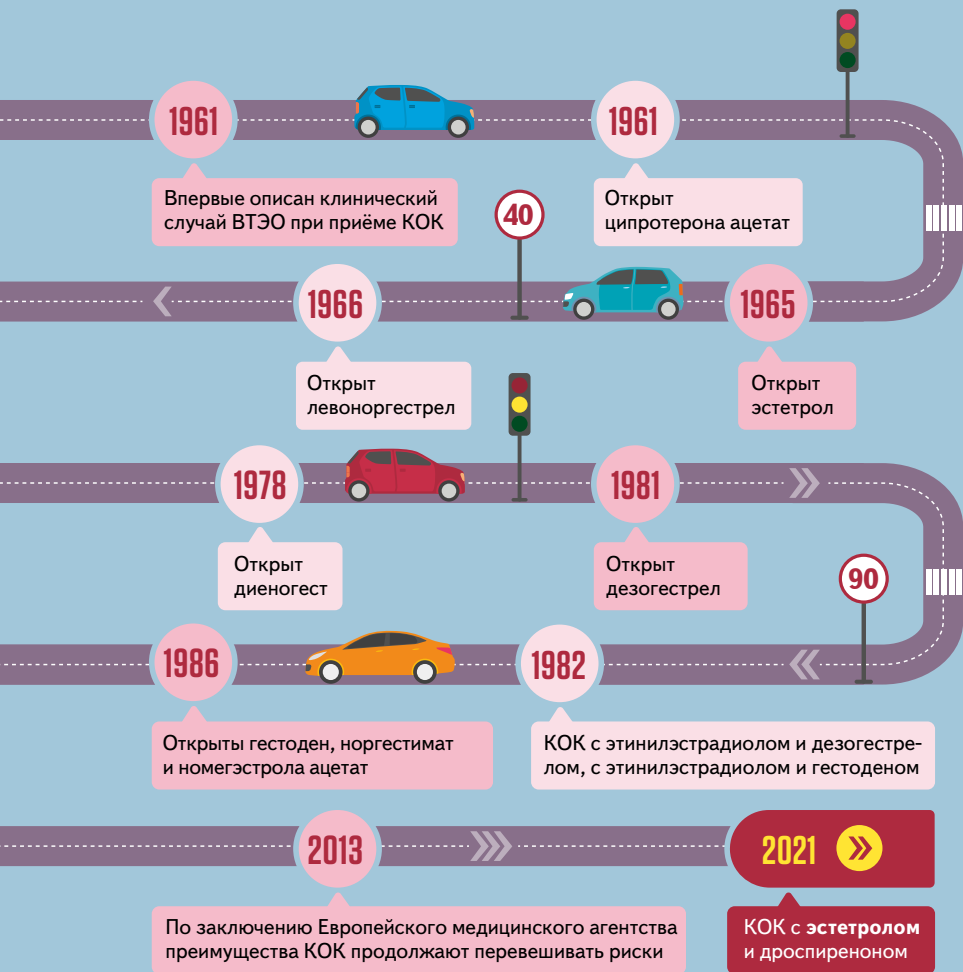
ЭВОЛЮЦИЯ КОК И ТРОМБОТИЧЕСКИЕ РИСКИ



ВТЭО — венозные
тромбоэмболические осложнения

КОК — комбинированные
оральные контрацептивы

* По: Morimont L., Haguët H., Dogné J.M. et al. Combined Oral Contraceptives and Venous Thromboembolism: Review and Perspective to Mitigate the Risk // Front. Endocrinol (Lausanne). 2021. Vol. 12. P. 769187. [PMID: 34956081]



Вывод:

Создатели КОК не стали «почивать на лаврах» — борьба за снижение риска ВТЭО идёт **более полувека**. Учёными, клиницистами (и, конечно, миллионами пользовательниц!) протестировано множество комбинаций — и гормональная контрацепция стала **намного безопаснее**, чем на заре «таблетки».

означает, что четвёртый эстроген не препятствует детоксикации и метаболизму лекарственных препаратов.

Минимальное воздействие E_4 на синтез белков свёртывания крови не оказывает значимого влияния на риск ВТЭО, а **отсутствие активации** ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и повышения уровня триглицеридов обеспечивает профилактику всего спектра нежелательных явлений со стороны сердечно-сосудистой системы.

В отличие от E_1/E_2 , которые в процессе метаболизма образуют производные с высокой пролиферативной активностью, итогом обмена E_4 служат **неактивные метаболиты**. Именно поэтому эффекты четвёртого эстрогена предсказуемы и не зависят от исходных параметров метаболизма женщины.

Итак, насколько низок уровень эстрогенности инновационного эстрогена E_4 ? Во-первых, E_4 не взаимодействует с **тромбином**, которым доселе «не пренебрегали» другие эстрогены. Важно упомянуть о результатах крайне показательного исследования, в которое вошли три группы пациенток, использовавших в течение шести циклов различные КОК. Комбинация 15 мг E_4 и 3 мг ДРСП в отличие от иных вариантов не влияла на выработку тромбина, демонстрируя нейтральный гемостатический профиль¹⁶. Полученные результаты подтвердили гипотезу о низком влиянии КОК на основе E_4 и ДРСП на тромбин, что способствует снижению потенциальных **рисков тромбообразования** у женщин¹⁷.

[Самостоятельные факторы риска ВТЭО затрудняют оценку эффектов того или иного гестагена в составе КОК. Врачи все время были вынуждены идти на компромисс, лавируя между тромбоэмболической безопасностью и метаболической нейтральностью.]

Во-вторых, E_4 демонстрирует не только отсутствие негативного влияния на систему гемостаза¹⁸, но и весьма уверенные вазопротективные свойства. Известно, что **все эстрогены** обладают вазкулопротекторным действием: они препятствуют развитию атеросклероза, ускоряют репарацию эндотелия и ограничивают гипертензивные расстройства. Однако E_4 отличился своим положительным влиянием на метаболические показатели. Исследование у женщин в постменопаузе, получавших различные дозы E_4 (2, 10, 20 или 40 мг) в течение 28 дней, показало, что дозозависимый эффект снижения уровня липопротеидов низкой плотности сопровождался повышением уровня липопротеидов высокой плотности в трёх последних группах, а также отсутствием или минимальными изменениями концентрации триглицеридов¹⁹.

Известно, что в число самых ранних проявлений атеросклероза входит **дисфункция сосудистого эндотелия**, вызванная одним или несколькими повреждениями. В этих условиях наблюдают уменьшение высвобождения главного **эндогенного сосудорасширяющего** оксида азота (NO) и увеличение выработки сосудосуживающего белка **эндотелина-1**²⁰. Хотя дисфункция эндотелия возникает на ранних стадиях атеросклеротического процесса, она сохраняет своё влияние во время **прогрессирования заболевания**. Важным последствием повреждения эндотелия служит

[Одним из самых ранних проявлений атеросклероза служит дисфункция сосудистого эндотелия. В этих условиях наблюдают уменьшение высвобождения сосудорасширяющего вещества, оксида азота (II), и увеличение выработки сосудосуживающего белка эндотелина-1.]

инфильтрация стенок сосуда клетками воспаления, что вызывает накопление липопротеидов низкой плотности. Это активирует порочный круг, который приводит к атеросклерозу сосудов²¹.

Редко эндотелиальные травмы могут быть следствием длительного стеноза сосуда, и в этом случае ключевым механизмом ангиопротекции служит **вазодилатация**, вызванная повышением активности фермента NO-синтазы и усилением синтеза оксида азота. E₄ обладает крайне позитивным воздействием на **эндотелиальный пул клеток**, хотя его механизм служит предметом изучения. Итальянские учёные показали, что в культуре клеток эндотелия пуповинной вены HUVEC под воздействием E₄ существенно повышалась экспрессия различных классов NO-синтаз (eNOS), косвенно обуславливающих выраженный сосудорасширяющий эффект²². С другой стороны, в исследованиях на животных влияние на eNOS не было подтверждено — исследователи предполагают иной механизм вазодилатации для E₄.

Возможно, E₄ способен регулировать фибринолитическую белковую систему в эндотелиальных клетках, что потенциально важно для локальной регуляции свёртываемости крови и ремоделирования сосудов. Возможно, что E₄ обладает **комплексными ангиопротективными свойствами**, будучи способен противодействовать как окклюзии сосудов, так и гиперплазии интимы²³.

Патогенетические основы антиатерогенных свойств E₄ были выявлены в 2018 году в ходе эксперимента над **овариэктомированными мышами**, которых разделили на две группы²⁴. У первой группы были заблокированы ЭР-α, а во второй группе рецепторный профиль не был подвержен коррекции. Все мыши получали E₄, после чего у них пытались вызвать тромбообразование. Во всех случаях первая группа продемонстрировала выраженную резистентность к провоцирующим факторам. Устойчивость к тромбозу, связанная с приёмом препарата, составила 70%! Тем самым авторы доказали, что **антиатерогенный эффект** E₄ реализован через ЭР-α, что также создаёт мощную подоплёку для дальнейшего изучения ключевых паттернов ангиопротективных свойств E₄.

Чтобы закрепить полученные результаты, необходимо упомянуть и о ряде исследований, демонстрирующих отсутствие негативного влияния комбинации E₄/ДРСП на **коагуляционный потенциал** крови. В ходе клинических исследований I и II фазы эстетролсодержащий КОК продемонстрировал крайне низкое влияние на ключевые звенья коагуляционного каскада, а также на липидный спектр крови и экспрессию ангиотензиногена.

В частности, исследователи оценили эффекты 3 мг ДРСП в комбинации с 5 или 10 мг E по сравнению с препаратом, содержащим этинилэстрадиол 20 мкг/3 мг ДРСП. Обе комбинации с E₄ снижали **уровень D-димера** без влияния на антитромбин, и авторы заключили, что E₄/ДРСП обладает значительно меньшей **печёночной и сосудистой эстрогенностью** по сравнению с иной комбинацией гормонов²⁵.

Стоит упомянуть о результатах III фазы клинических испытаний как в европейской, так и в североамериканской популяции. По результатам исследований, включавших 1553 и 1864 женщины соответственно, был выявлен единственный эпизод тромбоза глубоких вен нижних конечностей в европейской популяции, однако и этот **единичный случай** не был верифицирован как осложнение, ассоциированное именно с приёмом КОК, ввиду отсутствия данных о наличии наследственных тромбофилий или уже ранее имевшегося ВТЭО^{26,27}.

Итак, КОК с E_4 и ДРСП гемостатически нейтрален. Тем не менее в настоящее время его надлежит по-прежнему расценивать с точки зрения критериев ВОЗ как противопоказанный пациенткам вышеупомянутых групп высокого риска. И в то же время у экспертов ВОЗ есть основания рассмотреть выделение новой комбинации из уже существующего широкого спектра гормональных контрацептивов.

Эстетрол в повседневной практике

В Российской Федерации зарегистрирован монофазный комбинированный КОК, содержащий 15 мкг E_4 и 3 мг ДРСП («Эстеретта»). Его теоретические преимущества описаны выше, но помимо этого — что не менее важно — хорошо изучены контрацептивный эффект, **хороший контроль цикла**, благоприятный профиль безопасности и высокий уровень удовлетворённости пациенток.

Необходимо отметить высокую контрацептивную надёжность «Эстеретты». Главным механизмом предохранения от нежеланной беременности, как и для всех КОК, служит **подавление овуляции**. Этого эффекта удалось добиться у всех пользователей нового КОК в циклах 1–3. Уже в первом цикле никакой активности яичников не было зарегистрировано у 85% получавших E_4 /ДРСП. Среднее время восстановления овуляции после прекращения приёма составило 15,5 сут²⁸.

На практике **контрацептивная надёжность** препарата составляет 99,61% (индекс Перля 0,23)¹³. Кроме того, приём E_4 /ДРСП был ассоциирован с лучшим самочувствием по сравнению с использованием других комбинаций и доз эстрогенового компонента. Большая часть женщин, участвовавших в исследовании переносимости нового КОК, сообщили, что удовлетворены или очень удовлетворены эффектами препарата (73,1%) и готовы принимать его в будущем (82,1%)²⁹.

Исследование II фазы FIESTA (n=316) показало, что новый КОК обеспечивает **хороший контроль цикла**. При использовании E_4 /ДРСП 71,8% незапланированных проявлений менструальноподобной реакции составили мажущие кровянистые выделения, 22,7% — носили смешанный характер (кровотечение/мажущие выделения), 5,4% — кровотечения. Суммарное число дней с незапланированными кровянистыми выделениями на фоне приёма E_4 /ДРСП

[Основная масса абсолютных противопоказаний для КОК представлена гиперкоагуляционными состояниями. Сокращение когорты ВТЭО — всегда большой клинический успех, и любой шаг к реализации принципа «не навреди» можно лишь приветствовать.]

составило 1,3 дня (у женщин, принимавших КОК с эстрадиола валератом и диеногестом, — 2,9 дня)³⁰.

Весьма важной представляется и проблема **кардиоваскулярной безопасности**. По итогам исследования II фазы спустя 3 и 6 мес приёма КОК с 15 мг E_4 и 3 мг дроспиренона толерантность к глюкозе и чувствительность к инсулину не менялись. Эта комбинация оказывает минимальное влияние на эстрогензависимый синтез триглицеридов³¹.

Негативного влияния комбинации E_4 и дроспиренона на уровни факторов и ингибиторов свёртывания крови, параметры фибринолиза также не наблюдалось²³. Если использование КОК с этинилэстрадиолом и дроспиреноном было ассоциировано с повышением содержания таких молекулярных маркёров коагуляционной активности, как D-димер и протромбиновые фрагменты 1+2, то при замене эстрогенового компонента КОК на E_4 эти параметры снизились, что демонстрирует **антикоагуляционный эффект** нового сочетания²⁵.

Важно отметить также отсутствие клинически значимых эффектов при назначении нового КОК в терапевтических и супратерапевтических дозах в отношении артериального давления, частоты сердечных сокращений и показателей ЭКГ, в том числе интервала QT³². Ассоциированных с приёмом препарата серьёзных и тем более фатальных нежелательных явлений со стороны сердечно-сосудистой системы отмечено не было.



Основная масса абсолютных противопоказаний к применению КОК представлена гиперкоагуляционными состояниями и ассоциированными с ними заболеваниями. Сокращение когорты ВТЭО — всегда большой **клинический успех**. Уже сейчас есть новая возможность защитить от ВТЭО получающих КОК пациенток, не знающих о возможных рисках. Насколько она будет эффективна — покажет будущее, но любой шаг к реализации принципа «не навреди» можно лишь приветствовать. **SP**

Литература

1. Jordan W. M., Anand J. K. Pulmonary embolism // *The Lancet*. — 1961. — Vol. 278. — № 7212. — P. 1146–1147.
2. Contraceptive use by method 2019: Data booklet (ST/ESA/SER.A/435) / United Nations, Department of economic and social affairs, population division. — 2019. — URL: <https://digitalibrary.un.org/record/3849735>
3. Khialani D., Rosendaal F., Vlieg A. V. H. Hormonal contraceptives and the risk of venous thrombosis // *Semin. Thromb. Hemost.* — 2020. — Vol. 46. — №8. — P. 865–871. [PMID: 33017848]
4. Barcellona D., Marongiu F., Grandone E. Contraceptives and thrombosis: An intertwined revolutionary road // *Semin. Thromb. Hemost.* — 2023. [Online ahead of print] [PMID: 36913971]
5. Houvèssou G. M., Farias-Antunez S., da Silveira M. F. Combined hormonal contraceptives use among women with contraindications according to the WHO criteria: A systematic review // *Sex. Reprod. Healthc.* — 2021. — Vol. 27. — P. 100587. [PMID: 33545506]
6. Bassuk S. S., Manson J. E. Oral contraceptives and menopausal hormone therapy: relative and attributable risks of cardiovascular disease, cancer, and other health outcomes // *Ann. Epidemiol.* — 2015. — Vol. 25. — №3. — P. 193–200. [PMID: 25534509]
7. Suchon P., Al Frouh F., Henneuse A. et al. Risk factors for venous thromboembolism in women under combined oral contraceptive: The PILI Genetic Risk Monitoring (PILGRIM) study // *Thromb. Haemost.* — 2016. — Vol. 115. — №1. — P. 135–142. [PMID: 26290123]
8. Abou-Ismaïl M. Y., Citla Sridhar D., Nayak L. Estrogen and thrombosis: A bench to bedside review // *Thromb. Res.* — 2020. — Vol. 192. — P. 40–51. [PMID: 32450447]
9. Brabakaran S., Veettil S. K., Kaiser J. E. et al. Association of hormonal contraceptive use with adverse health outcomes: An umbrella review of meta-analyses of randomized clinical trials and cohort studies // *JAMA Netw. Open.* — 2022. — Vol. 5. — №1. — P. e2143730. [PMID: 35029663]
10. Mauvais-Jarvis F., Lange C. A., Levin E. R. Membrane-initiated estrogen, androgen, and progesterone receptor signaling in health and disease // *Endocr. Rev.* — 2022. — Vol. 43. — №4. — P. 720–742. [PMID: 34791092]
11. Levin E. R. Integration of the extranuclear and nuclear actions of estrogen // *Mol. Endocrinol.* — 2005. — Vol. 19. — №8. — P. 1951–1959. [PMID: 15705661]
12. 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. — Vol. 6. — №10. — P. 1328–1346. [PMID: 25214462]
13. Fruzzetti F., Fidicicchi T., Montt Guevara M. M., Simoncini T. Estetrol: A new choice for contraception // *J. Clin. Med.* — 2021. — Vol. 10. — № 23. — P. 5625. [PMID: 34884326]
14. Gallez A., Dias Da Silva I., Wuidar V. et al. Estetrol and mammary gland: friends or foes? // *J. Mammary Gland Biol. Neoplasia.* — 2021. — Vol. 26. — №3. — P. 297–308. [PMID: 34463898]
15. Gérard C., Arnal J. F., 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. — Vol. 15. — №2. — P. 121–137. [PMID: 35306927]
16. Morimont L., Jost M., Gaspard U. et al. Low thrombin generation in users of a contraceptive containing estetrol and drospirenone // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2023. — Vol. 108. — №1. — P. 135–143. [PMID: 36099501]
17. 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. — Vol. 102. — №6. — P. 396–402. [PMID: 32956694]
18. Douxfils J., Gaspard U., Taziaux M. et al. Impact of estetrol (E4) on hemostasis, metabolism and bone turnover in postmenopausal women // *Climacteric.* — 2023. — Vol. 26. — №1. — P. 55–63. [PMID: 36399023]
19. Coelingh Bennink H. J. T., 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. — Vol. 24. — №6. — P. 677–685. [PMID: 28169916]
20. Jenkins H. N., Rivera-Gonzalez O., Gilbert Y., Speed J. S. Endothelin-1 in the pathophysiology of obesity and insulin resistance // *Obes. Rev.* — 2020. — Vol. 21. — №12. — P. e13086. [PMID: 32627269]

21. Croca S., Rahman A. Atherosclerosis in systemic lupus erythematosus // *Adv. Exp. Med. Biol.* — 2017. — Vol. 31. — №3. — P. 364–372. [PMID: 28667557]
22. Montt-Guevara M. M., Giretti M. S., Russo E. et al. Estetrol modulates endothelial nitric oxide synthesis in human endothelial cells // *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. — 2015. — Vol. 6. — P. 111. [PMID: 26257704]
23. Foidart J. M., Gaspard U., Pequeux C. et al. Unique vascular benefits of estetrol, a native fetal estrogen with specific actions in tissues (NEST) / Sex steroids' effects on brain, heart and vessels / Eds. R. D. Brinton, A. R. Genazzani, T. Simoncini, J. C. Stevenson. — Cham: Springer, 2019. — P. 169–195.
24. Valéra M. C., Noirrit-Esclassan E., Dupuis M. et al. Effect of estetrol, a selective nuclear estrogen receptor modulator, in mouse models of arterial and venous thrombosis // *Mol. Cell. Endocrinol.* — 2018. — Vol. 477. — P. 132–139. [PMID: 29928930]
25. Klufft C., Zimmerman Y., Mawet M. et al. Reduced hemostatic effects with drospirenone-based oral contraceptives containing estetrol vs. ethinyl estradiol // *Contraception*. — 2017. — Vol. 95. — №2. — P. 140–147. [PMID: 27593335]
26. 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. — Vol. 129. — №1. — P. 63–71. [PMID: 34245666]
27. Creinin M. D., Westhoff C. L., Bouchard C. et al. Estetrol-drospirenone combination oral contraceptive: North American phase 3 efficacy and safety results // *Contraception*. — 2021. — Vol. 104. — №3. — P. 222–228. [PMID: 34000251]
28. Duijkers I., Klipping C., Kinet V. et al. Effects of an oral contraceptive containing estetrol and drospirenone on ovarian function // *Contraception*. — 2021. — Vol. 103. — №6. — P. 386–393. [PMID: 33689786]
29. 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. — Vol. 22. — №4. — P. 260–267. [PMID: 28641030]
30. 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. — Vol. 94. — №4. — P. 366–373. [PMID: 27153745]
31. Klipping C., Duijkers I., Mawet M. et al. Endocrine and metabolic effects of an oral contraceptive containing estetrol and drospirenone // *Contraception*. — 2021. — Vol. 103. — №4. — P. 213–221. [PMID: 33428907]
32. Lee A., Syed Y. Y. Estetrol/drospirenone: A review in oral contraception // *Drugs*. — 2022. — Vol. 82. — №10. — P. 1117–1125. [PMID: 35781795]

Научно-практическое издание

Оразов Мекан Рахимбердыевич, Долгов Евгений Денисович

СГУСТКИ ПРОБЛЕМ

Гормональная контрацепция и менеджмент гиперкоагуляционных рисков

Информационный бюллетень

Под редакцией **Радзинского** Виктора Евсеевича

Генеральный директор: Светлана Александровна Маклецова

Креативный директор: Виталий Генрихович Кристал

Редакционный директор: Ольга Анатольевна Раевская

Ответственный редактор: Сергей Александрович Дьяконов

Ответственный секретарь: Полина Геннадьевна Плешкова

Арт-директор: Абдулатип Латипов

Препресс-директор: Нелли Демкова

Выпускающий редактор: Софья Коробинцева

Вёрстка: Юлия Скуточкина

Корректоры: Елена Соседова, Эльнара Фридовская

Подписано в печать 09.10.2023. Бумага мелованная. Печать офсетная.

Формат 60×90/16. Усл. печ. л. 1. Тираж 16 300 экз.

Ответственность за содержание рекламы и публикаций

«На правах рекламы» несут рекламодатели.

ООО «Медиабюро Статус презент»

105082, Москва, Спартаковский пер., д. 2, стр. 1

Бизнес-центр «Платформа», подъезд 9, этаж 3. Тел.: +7 (499) 346 3902

E-mail: info@praesens.ru; сайт: praesens.ru

Telegram-канал: t.me/praesensaig

Группа ВКонтакте: vk.com/praesens

Отпечатано в ООО ПО «Периодика»

105005, Москва, ул. Бауманская, д. 43/1, стр. 1, эт. 2, пом. III, комн. 6

