



В.Е. Радзинский, М.Р. Оразов, Е.Д. Долгов

## Не только контрацепция

КОК: преимущества второй линии

Информационный бюллетень

Под редакцией В.Е. Радзинского

StatusPraesens  
*profimedia*

2024

УДК 618  
ББК 57.1  
Р15

**Авторы:**

*Радзинский Виктор Евсеевич*, засл. деятель науки РФ, член-корр. РАН, докт. мед. наук, проф., зав. кафедрой акушерства и гинекологии с курсом перинатологии медицинского института РУДН; *Оразов Мекан Рахимбердыевич*, докт. мед. наук, проф. той же кафедры того же института; *Долгов Евгений Денисович*, клинический ординатор той же кафедры того же института; *Быкова Ольга Александровна*, StatusPraesens (Москва)

Р15 **Не только контрацепция. КОК: преимущества второй линии** : Информационный бюллетень / В.Е. Радзинский, М.Р. Оразов, Е.Д. Долгов, О.А. Быкова ; под ред. В.Е. Радзинского. — М. : Редакция журнала StatusPraesens, 2024. — 16 с.

ISBN 978-5-907-814-01-1

Несоответствия между образом жизни современной женщины и физиологичным способом функционирования её организма, в том числе репродуктивной системы, избежать невозможно. О срыве адаптации часто первым сигнализирует менструальный цикл.

Главная задача акушера-гинеколога при ведении пациенток с «идиопатическими» ОМК — нормализация объёма менструальной кровопотери. Выбор терапии зависит от конкретной клинической ситуации, а также от потребностей и индивидуальных предпочтений пациенток. Прежде всего важно учитывать репродуктивные планы женщины. Если пациентка решила отложить реализацию детородной функции и не имеет возражений против гормонотерапии, то в мировой практике чаще всего используют гормональные контрацептивы.

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  
ББК 57.1

ISBN 978-5-907-814-01-1

© Радзинский В.Е., Оразов М.Р., Долгов Е.Д., 2024  
© ООО «Медиабюро Статус презенс», 2024

Жить в обществе и быть свободной от общества нельзя — с юности каждая современная женщина оказывается в тисках **эколого-репродуктивного диссонанса\***. Несоответствия между образом жизни современной женщины и физиологичным способом функционирования её организма, в том числе репродуктивной системы, избежать невозможно. Резкие изменения окружающей среды заведомо опережают работу биологических механизмов по адаптации фенотипа к новым условиям.

О срыве адаптации репродуктивной системы часто первым сигнализирует **менструальный цикл**. При этом могут наблюдать как олиго- и аменорею, так и аномальные маточные кровотечения (АМК). При стрессозависимых состояниях эти нарушения часто не следует противопоставлять. За выраженной задержкой *menses* нередко следуют обильные кровянистые выделения...

**О**бильные менструальные кровотечения (ОМК) часто воспринимают как **нормальное явление** или индивидуальную особенность. Впрочем, далеко не все пациентки осознают, что их *menses* «вышли за рамки». Измерить самостоятельно объём кровопотери не так просто — он может быть оценён акушером-гинекологом и пациенткой совершенно по-разному. В любом случае **ОМК** — это не просто неприятность, которую нужно переждать.

Чрезмерная кровопотеря грозит многочисленными осложнениями, в том числе **железодефицитной анемией (ЖДА)**. Она имеет огромное медико-социальное значение для женщин репродуктивного возраста. Это состояние **нарушает течение беременности**: при тяжёлой анемии не происходит полноценной трансформации спиральных артерий в маточно-плацентарные, что ведёт к гипоксии плода.

[ Согласно гайдлайну ВОЗ каждая менструирующая женщина 15–49 лет из региона с высокой распространённостью ЖДА должна ежегодно 3 мес в году получать 30–60 мг железа в день. Однако нигде в мире эту многообещающую стратегию реализовать не удалось. ]

Установлена корреляция **ЖДА** с самопроизвольными абортми, преждевременными родами и отслойкой нормально расположенной плаценты, преэклампсией, слабостью родовой деятельности, акушерским сепсисом и неблагоприятными перинатальными исходами. Более того, **ЖДА** ассоциирована с **материнской смертностью**. Круг замыкает повышенный **риск кровотечений** в родах и послеродовом периоде<sup>1</sup>.

В 2016 году эксперты ВОЗ опубликовали гайдлайн, согласно которому каждая менструирующая женщина 15–49 лет, проживающая в регионе с высокой распространённостью анемического синдрома (40% и более), должна ежегодно 3 мес в году получать дотацию 30–60 мг железа в день (любого — двух- или трёхвалентного)<sup>2</sup>. Однако на практике нигде в мире эту многообещающую стратегию

\* Впервые описан в 1988 году В.Н. Серовым и А.А. Кожиним под названием «эколого-генеративный диссонанс»<sup>3</sup>.

реализовать не удалось. Именно поэтому в борьбе с ЖДА особое значение приобретает **нормализация менструального цикла**<sup>1</sup>.

## Как часы

Нормальный менструальный цикл обусловлен **согласованным воздействием** эстрогенов и прогестерона на эндометрий. Если беременность не наступила, своевременное прекращение гестагенового влияния на созревшие ткани слизистой оболочки вызывает кровотечение<sup>4</sup>. Любой сбой в этом тщательно отрегулированном механизме способен привести к АМК, в том числе к ОМК с высоким риском ферродефицита.

**Главная задача** акушера-гинеколога при ведении пациенток с «идиопатическими» ОМК — нормализация объема менструальной кровопотери. Выбор терапии зависит от конкретной клинической ситуации, а также от потребностей и индивидуальных предпочтений женщин<sup>5</sup>.

Прежде всего важно учитывать **репродуктивные планы женщины**. Если пациентка решила отложить реализацию детородной функции и не имеет возражений против гормонотерапии, то в мировой практике чаще всего используют гормональные контрацептивы<sup>6</sup>.

[ **Главная задача акушера-гинеколога при ведении пациенток с «идиопатическими» ОМК — нормализация объема менструальной кровопотери. Выбор терапии зависит от конкретной клинической ситуации, а также от потребностей и индивидуальных предпочтений женщин.** ]

Внутриматочные левоноргестрелсодержащие системы весьма эффективно снижают избыточную менструальную кровопотерю, но **далеко не все женщины** готовы к их установке. Инородное тело внутри организма, желание забеременеть в ближайшие годы, страхи, связанные с риском выпадения устройства или прободения стенок матки — всё это часто способствует выбору комбинированных оральных контрацептивов (КОК) в рамках «антианемического контрацептивного консультирования»<sup>5</sup>.

По данным Кокрейновского обзора (2019), назначение КОК **снижает выраженность ОМК** на 12–77% по сравнению с плацебо, позволяя сохранить «запасы» гемоглобина и ферритина. Основа их эффекта — ингибирование «гонадотропиновой самодеятельности» женского организма. При этом эстрогеновый компонент КОК обеспечивает стабильный рост эндометрия, а гестагеновый — формирует более тонкую «выстилку» полости матки с тенденцией к атрофии<sup>7</sup>.

В настоящее время КОК активно **используют в терапии** ОМК, хотя для большинства препаратов этой группы кровотечения служат показанием off-label. При подозрении на «стрессовые» АМК одним из частых возражений служит предполагаемый риск неблагоприятного влияния КОК на психологическое состояние женщин. Впрочем, как оказалось, за этот нежелательный эффект чаще всего «ответственны» сами ОМК<sup>8</sup>.

Несомненный интерес представляют результаты недавнего клинического исследования (2022) 581 девушки-подростка с ОМК и 587 без такового. У большинства пациенток с ОМК (88%) была диагностирована депрессия, а 76% из них получали КОК. Однако у подавляющего большинства (84%) диагноз предшествовал назначению таковых! Авторы пришли к выводу, что назначение КОК для терапии ОМК у женщин с существующей депрессией могло **частично объяснить** ранние публикации, посвящённые риску психических нарушений при использовании КОК<sup>8</sup>.

## Обдуманное консультирование

КОК — особый инструмент в арсенале акушера-гинеколога не только из-за показаний и состава, но и вследствие **особенностей использования** конкретной пациенткой. В ходе **контрацептивного консультирования** клиницист оценивает все клинико-анамнестические данные и предпочтения женщины. Цель — оценка **категории приемлемости** и подбор наиболее «удачного» именно для неё метода предохранения от нежеланного зачатия.

**Контрацептивное консультирование** пациентки представляет собой непростую задачу, включающую несколько основных этапов. Акушер-гинеколог обеспечивает **квалифицированную помощь** в выборе индивидуального способа предохранения, но окончательное решение всегда принимает **будущая пользовательница** (the user is the chooser).

Информация, предоставляемая женщинам при выборе метода контрацепции, должна включать:

- сведения об эффективности каждого конкретного метода;
- принцип действия;
- инструкции по правильному использованию;
- потенциальные положительные и отрицательные последствия применения для здоровья;
- часто возникающие побочные эффекты;
- симптомы, при появлении которых необходимо обратиться к врачу;
- информацию о скорости восстановления фертильности после отказа от выбранного метода;
- способы профилактики инфекций, передаваемых половым путём.

Наиболее весомы при назначении **пожелания самой пациентки**. Минимальный риск нежелательных явлений, высокий **контрацептивный эффект** и хороший уровень качества жизни — это «три кита» успеха консультирования. В ситуации ОМК от КОК можно ожидать повышения последнего.

Тем не менее иногда наиболее подходящий «на бумаге» и обладающий не-контрацептивными предпочтениями КОК приводит к снижению качества жизни. Кроме того, широко распространена «непробиваемая» боязнь КОК, когда у пациентки сосуществуют канцерофобия и страх тромбозов.

В этой связи ключевой фармакологической целью стала разработка нового КОК, способного **конвертировать фобии в предпочтения** и разрушить ряд пред-рассудков. Одним из больших успехов в этом направлении стало создание КОК «Эстеретта».

## Необычный гестаген

В состав инновационного КОК входит хорошо известный гестаген дроспиренон (ДРСП). Он был синтезирован в далёком 1976 году в Западной Германии, однако на детальное изучение его **фармакологических характеристик** ушло четверть века. Лишь в 2000 году ДРСП вышел на мировой рынок<sup>9</sup>.

По сей день ДРСП — единственный используемый в медицине гестаген, синтезированный из 17 $\alpha$ -спиронолактона. Подобная биохимическая «мимикрия» наделяет его уникальными свойствами, поскольку спиронолактон служит мощным антагонистом альдостероновых рецепторов. **Альдостерон** в свою очередь «главный герой» ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС)<sup>10–12</sup>.

Основными этапами физиологического функционирования РААС служат<sup>10–13</sup>:

- ренин-опосредованный переход ангиотензиногена в ангиотензин I;
- превращение ангиотензина I в активный ангиотензин II под действием ангиотензин-превращающего фермента;
- связывание ангиотензина II с рецепторами подтипов AT1 и AT2 и стимуляция экспрессии гена *CYP11B2*, повышающего активность альдостеронсинтазы и, соответственно, синтез альдостерона.

**Альдостерон** — основной регулятор водно-щелочного баланса организма. Он способствует задержке натрия и воды в сосудистом русле и выведению калия<sup>14</sup>. Эти эффекты приводят к **увеличению объёма циркулирующей крови**. При этом взаимодействие ангиотензина II с рецепторами AT1-подтипа способствует вазоконстрикции. Кроме того, повышение активности РААС приводит к ремоделированию почечных сосудов и камер сердца — это важно для патогенеза ряда сердечно-сосудистых заболеваний<sup>15,16</sup>. При ненадлежащей «калибровке» РААС сочетание вышеперечисленных физиологических механизмов ведёт к задержке жидкости в организме и усугублению артериальной гипертензии.

Важно отметить, что при использовании КОК обусловленная активацией РААС **задержка жидкости** порой служит ключевой причиной «ложной» прибавки массы тела, обусловленной водным, а не жировым компонентом. ДРСП способен нивелировать эти эффекты за счёт антагонизма к РААС. Более того, анти-минералокортикоидная активность ДРСП превышает таковую спиронолактона **в 8 раз!**<sup>17</sup> Так, стандартная доза ДРСП в составе КОК — 3 мг — эквивалентна 25 мг спиронолактона в контексте антагонизма к альдостерону<sup>18</sup>.

ДРСП — весьма **избирательный гестаген** в отношении своей рецепторной активности. Он обладает умеренным сродством к прогестероновым рецепторам, а также реализует уникальный антиандрогенный профиль<sup>19</sup>. Ключевая фармакокинетическая особенность ДРСП — прочное связывание с альбуминами сыворотки крови при отсутствии сродства к **глобулину, связывающему половые стероиды** (ГСПС)<sup>20</sup>.

[ Иногда наиболее подходящий «на бумаге» и обладающий неконтрацептивными предпочтениями КОК приводит к снижению качества жизни. Кроме того, широко распространена «непробиваемая» боязнь КОК, когда у пациентки сосуществуют канцерофобия и страх тромбозов. ]

ДРСП не вытесняет тестостерон из связи с ГСПС и не повышает свободную фракцию андрогенов. Клиническое значение этого «налицо» — продемонстрирован акне-редуцирующий эффект КОК на основе 20 мкг этинилэстрадиола (ЭЭ) и 3 мг ДРСП<sup>21</sup>.

Необходимо отметить **фармакокинетические особенности** ДРСП. Его биодоступность при пероральном использовании достигает 85%. При этом, как мы упомянули выше, большая часть вещества в сыворотке крови связана с альбуминами и лишь 3–5% свободно циркулирует. После приёма 3 мг ДРСП (стандартная доза в составе КОК) максимальная концентрация гестагена в крови (35 нг/мл) достигается через 1–2 ч, а затем она начинает постепенно снижаться.

Несмотря на это, через сутки после приёма стандартной дозы концентрация ДРСП в сыворотке остаётся на стабильном уровне — 20–25 нг/мл. За счёт кумулятивного эффекта ДРСП максимального контрацептивного эффекта (соответствует концентрации 60 нг/мл) можно достигнуть через 7–10 сут использования КОК — с поддержанием на всём протяжении его применения.

[ Вслед за эффективной контрацепцией второе желание современной пользовательницы КОК — надёжный контроль менструальной функции. Однако весьма часто при назначении КОК происходят кровянистые выделения между менструальноподобными кровотечениями. ]

Вышеперечисленные **фармакологические преимущества ДРСП** продемонстрированы на практике. Включение ДРСП в состав КОК способствует нормализации пищевых привычек у женщин с верифицированной булимией при предменструальном синдроме, а также редуцирует симптоматику гиперандрогении<sup>22</sup>.

Включение ДРСП в состав КОК фармакологически оправдано. Фармакокинетические особенности данного гестагена обуславливают надёжный контрацептивный эффект, а ряд **неконтрацептивных предпочтений** позволяет повысить compliance пациенток XXI века, желающих следовать трендам красоты.

## Эстрогенная эволюция

Важнейшей особенностью нового КОК служит включение в его состав вовсе незнакомого для многих эстрогена — эстетрола ( $E_4$ ).

Начало этой увлекательной истории было положено в далёком 1965 году в Стокгольме, когда доцент Эгон Дичфалуси (Egon Diczfalusy) и его коллеги обнаружили в моче беременных на позднем сроке уникальную молекулу<sup>23</sup> — 15 $\alpha$ -гидроксиэстриол, или  $E_4$ . Интересным свойством данного эстрогена, маскирующим его от «посторонних глаз», служит способность синтезироваться лишь **внутриутробно в печени плода** за счёт гидроксирования «классических» эстрогенов — эстрадиола ( $E_2$ ) и эстриола.

Эта особенность обусловлена повышенной активностью ферментов 15 $\alpha$ -гидроксилазы и 16 $\alpha$ -гидроксилазы в фетальной печени<sup>24–26</sup>. «Дебют» синтеза

$E_4$  приходится на 9-ю неделю беременности. Затем его концентрация динамически растёт. При этом наибольшую долю в сыворотке крови составляет конъюгированная форма  $E_4$  (превышает таковую неконъюгированного  $E_4$  в 7 раз)<sup>27</sup>.

Как и ДРСР,  $E_4$  обладает **высокими показателями биодоступности**, которая достигает 90% при пероральном приёме. Кроме того, в отличие от других эстрогенов  $E_4$  имеет ограниченный метаболический потенциал — точнее, не обладает им вовсе. Дальнейшее гидроксילирование  $E_4$  в печени не происходит, и он не служит источником хиноновых эстрогенов, обладающих канцерогенным эффектом<sup>27–29</sup>.

$E_4$  также не взаимодействует с ГСПС и не повышает его продукцию в печени. Наиболее весомое фармакодинамическое преимущество  $E_4$  — его **нейтральный профиль** в отношении печёночных ферментов семейства цитохрома P450. «Закат фармакологической судьбы»  $E_4$  — инактивация в печени с последующей элиминацией<sup>26–29</sup>.

Высокая биодоступность, отсутствие взаимодействия с ГСПС и семейством цитохрома P450, а также дальнейшего метаболизма выгодно отличают  $E_4$ . Необходимо исследовать и дополнительные опции четвёртого эстрогена — их, как оказалось, не счесть.

## «Менструальный цикл жизни» — долой неожиданности!

Вслед за эффективной контрацепцией второе желание современной пользовательницы КОК — надёжный контроль менструальной функции. Это особенно важно при ОМК. Однако весьма часто при назначении КОК происходят **кровянистые выделения** между «запланированными» менструальноподобными кровотечениями.

Этот феномен служит предметом дискуссий, однако уже высказан ряд предположений относительно причин его возникновения. В частности, отечественное исследование (2018) включило 171 женщину в возрасте 18–47 лет, когда-либо принимавшую КОК. В группе пациенток с нежелательными реакциями при использовании КОК (n=52) частота межменструальных кровотечений (ММК) в общей структуре побочных эффектов составила 46%. Она напрямую коррелировала с использованием гормональной контрацепции ( $p < 0,001$ ), при этом одной из главных причин ММК служил **нерегулярный приём** препарата<sup>30</sup>.

Ситуация любопытная: согласно сложившимся традициям и рекомендациям, использование КОК возможно в течение целых суток «без оглядки» на прошлый день. Это отличает КОК от чисто прогестиновых оральных контрацептивов, приём которых предписан в одно и то же время. Вместе с тем сдвиги времени приёма способствуют ММК. Клиницист обязан разъяснить данную особенность с целью улучшения качества жизни пациентки.

Однако иногда ММК могут возникать и при регулярном приёме КОК — тут, конечно, беседа не поможет. Несмотря на очевидное отличие данных ситуаций, механизм возникновения ММК, вероятно, **схож в обоих случаях**.

Эстрогенный компонент КОК обеспечивает контроль менструальной функции за счёт своей стимуляции пролиферативной активности эндометрия. Этот эффект напрямую зависит от **фармакокинетики конкретного гормона**. Чем короче период его



# ДО ПОСЛЕДНЕЙ КАПЛИ



## ВИЗУАЛЬНЫЙ МЕТОД ОПРЕДЕЛЕНИЯ МЕНСТРУАЛЬНОЙ КРОВОПОТЕРИ\*

Впитываемость средств гигиены	Тампон, объём, мл	Прокладка, объём, мл
● Normal	0,5	0,5
●● Super	1	0,5
●●● Night	1	0,5
● Normal	1	1,5
●● Super	1,5	1,5
●●● Night	2	2
● Normal	1,5	4
●● Super	3	3,5
●●● Night	6	4,5
● Normal	4	6,5
●● Super	8	6,5
●●● Night	12	8
● Normal		12,5
●● Super		12,5
●●● Night		14

**ВЫВОД:** Оценка **менструальной кровопотери** — непростая задача, но **аккуратный подсчёт** смены тампонов и прокладок позволяет получить **ориентировочный результат**.

\* По: Magnay J.L., O'Brien S., Gerlinger C., Seitz C. A systematic review of methods to measure menstrual blood loss // BMC Womens Health. — 2018. — Vol. 18. — №1. — P. 142. [PMID: 30134884]

[ Согласно сложившимся рекомендациям, использование КОК возможно в течение целых суток «без оглядки» на прошлый день. Вместе с тем сдвиги времени приёма способствуют ММК. Клиницист обязан разъяснить данную особенность с целью улучшения качества жизни пациентки. ]

полувыведения, тем выше вероятность «сальтаторных колебаний» его концентрации в крови при нерегулярном использовании препарата. На стадии «концентрационной регрессии» предположительно может возникать **кровотечение**.

Когда ММК возникают при регулярном использовании КОК, как правило, через несколько месяцев они сходят на нет. Это также может быть связано с **нестабильной концентрацией** эстрогенов в крови на начальном этапе приёма КОК в период **перестройки функционирования** гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси. Однако потом «эндокринные рельсы» стабилизируются и обеспечивают адекватные паттерны менструальной функции.

Ключевой фармакокинетической особенностью  $E_4$  служит самый **длительный период полувыведения** среди всех эстрогенных компонентов КОК, достигающий 28 ч<sup>27</sup>. Именно поэтому  $E_4$  может быть «контролёром» менструальноподобных кровотечений. В связи с индивидуальными особенностями у некоторых пациенток могут возникать кратковременные ММК, регрессирующие по времени от цикла к циклу (как и у любого КОК), но после установления постоянной концентрации этого эстрогена в крови женщина может вообще забыть о них.

«Наложение» эффективной терапевтической концентрации после приёма таблетки прошлого дня на «сегодня» приводит к кумуляции  $E_4$  в крови и поддержанию её на **стабильно высоком уровне**. Даже у не самых комплаентных пациенток, которые принимают КОК каждый день в разное время, концентрация не успевает снизиться до субтерапевтических значений, что также предотвращает ММК.

Вышеотмеченные тезисы относительно  $E_4$ -индуцированного контроля менструальной функции были подтверждены в ходе крупномасштабных клинических испытаний III фазы. По результатам исследования, проведённого в европейском регионе (включая РФ) ( $n=1553$ ), частота ММК в одном цикле использования КОК на основе  $E_4$ /ДРСП составила 23,5%, однако она неуклонно падала с каждым последующим циклом. При этом запланированные менструальноподобные кровотечения отмечались у 94,4% пациенток и начинались в период между 26-м и 3-м днём ожидаемого цикла<sup>31</sup>.

Строго аналогичная ситуация была отражена в результатах клинических испытаний у пациенток в Северной Америке ( $n=1864$ ). Пропорция пациенток с «внеплановыми» кровянистыми выделениями снизилась до 15–20% начиная с пятого цикла использования препарата. К 12-му циклу частота запланированных менструальноподобных кровотечений составляла 86,7%<sup>32</sup>.

По итогам детального анализа фармакокинетических характеристик эстетролсодержащего КОК (2023) его использование сопряжено с наиболее высокой частотой **запланированных менструальноподобных кровотечений**, а также с низкой частотой ММК и/или аменореи<sup>33</sup>.

Таким образом, КОК на основе  $E_4$  и ДРСП демонстрирует уверенный **контроль менструальной функции**, что подтверждено масштабными международными

многоцентровыми исследованиями. Очевидные фармакокинетические преимущества  $E_4$  позволяют достичь не только стабильности менструальноподобных кровотечений, но и гармонии и спокойствия женщины, не желающей оказываться в закулисье качества жизни!

## Эндометриальная протекция

$E_4$  интересен не только с точки зрения фармакологических характеристик, но и в связи с весьма сложными влияниями на пролиферативную активность клеток различных локусов репродуктивной системы. Эта особенность четвёртого натурального эстрогена обусловлена прежде всего описанными ниже особенностями его взаимодействия с рецепторами.

Оценивая адекватность пролиферации эндометрия при использовании КОК, важно отметить, что любой препарат этой группы вызывает — как один из компонентов контрацептивного эффекта — атрофические изменения слизистой оболочки. Баланс гестагенного и эстрогенного компонентов КОК позволяет держать эту сложную динамическую систему под контролем. В этой ситуации от эстрогена зависит очень многое — его избыточная активность способна привести к гиперпролиферации.

Благоприятный «эндометриопротективный профиль»  $E_4$  был наглядно продемонстрирован в экспериментальном исследовании влияния  $E_4$  на пролиферативную активность эндометрия грызунов в сравнении с  $E_2$ .  $E_4$  был способен повышать пролиферативный потенциал — идентичный таковому при использовании  $E_2$  в дозе 8 мкг/кг — лишь в дозе 1 мг/кг, при этом снижение дозы приводило к полной редукции данного эффекта.

[ Любой КОК вызывает — как один из компонентов контрацептивного эффекта — атрофические изменения слизистой оболочки. Баланс гестагенного и эстрогенного компонентов КОК позволяет держать эту сложную динамическую систему под контролем. ]

Совместное использование двух эстрогенов в указанных выше дозах приводило к пролиферативному эффекту, идентичному для применения  $E_2$  в монорежиме. Так было доказано, что  $E_4$  существенно слабее влияет на экспрессию пролиферативных генов в эндометрии и не обладает выраженным сродством к ядерным рецепторам его клеток<sup>34</sup>.

Основная причина гиперпластических процессов эндометрия — прогестерон-дефицитные состояния. Они способствуют гипермодуляции эстрогеновых сигналов и индукции гиперпролиферативных паттернов. Нельзя не упомянуть о недавнем исследовании (2023), показавшем позитивное влияние  $E_4$  на стероидно-рецепторный профиль эндометрия. В отличие от  $E_2$ , эстетрол не влиял на рост и миграцию клеток тканевых культур, а также способствовал улучшению экспрессии прогестероновых рецепторов<sup>35</sup>.

Таким образом,  $E_4$  — надёжный эстроген для **эндометриальной протекции**, поскольку в составе КОК он присутствует в существенно более низкой дозе (по сравнению со стимулирующей пролиферацию эндометрия) и не способен вызвать аномальную пролиферацию. Его дополнительный прогестерон-потенцирующий эффект способствует закреплению полученных результатов. Именно поэтому сочетание  $E_4$  и ДРСП весьма гармонично и надёжно.

## КОК в симфонии тромбозов

«Сюжет», с которым регулярно сталкивается клиницист в ходе контрацептивного консультирования, — **тромбофобия**. Необходимо отметить, что гиперкоагуляционные риски при использовании КОК всё же более «вещественны» и реальны, чем пресловутая канцерофобия.

Совсем недавно в обиход клиницистов вошло и прочно укрепилось понятие «эстрогенность». Оно отражает тромбогенный потенциал того или иного КОК. Прокоагуляционный эффект присущ всем эстрогенным компонентам в составе КОК, однако при комбинации с гестагеном его можно нивелировать.

Распространённость венозных тромбозов в когорте, не использующей гормональную контрацепцию, составляет два эпизода на 10 тыс. женщин в год, а при использовании КОК риск возрастает в 5–6 раз<sup>36</sup>. Однако кроме повышения коагуляционного потенциала крови эстрогены обладают и **ангиопротективными свойствами**, что демонстрирует их фармакологическую двуликость.

Ключевой задачей при разработке новых КОК было исключение **негативного влияния** эстрогенного компонента на реологические свойства крови и потенцирование вазопротективных эффектов. Этого можно достичь при использовании КОК с  $E_4$ /ДРСП.

[ Недавно в обиход клиницистов вошло и прочно укрепилось понятие «эстрогенность». Оно отражает тромбогенный потенциал КОК. Прокоагуляционный эффект присущ всем эстрогенным компонентам в составе КОК, однако при комбинации с гестагеном его можно нивелировать. ]

Согласно результатам лабораторных исследований  $E_4$  не способен индуцировать синтез тромбина в отличие от других эстрогенов и не повышает прокоагуляционный потенциал крови<sup>27–29</sup>. Совсем недавно данный эффект был продемонстрирован уже в клиническом исследовании (2023) с участием 86 пациенток: 24 из них использовали КОК с 30 мкг ЭЭ и 150 мкг левоноргестрела, 28 — принимали КОК с 20 мкг ЭЭ и 3 мг ДРСП и 34 — использовали КОК с 15 мг  $E_4$  и 3 мг ДРСП.

У пациенток, использовавших КОК с  $E_4$ /ДРСП, показатели тромбограммы строго укладывались в референсные интервалы. После шести циклов использования этого контрацептива был продемонстрирован статистически значимый благоприятный эффект в отношении параметров тромбограммы в сравнении с препаратами на основе ЭЭ<sup>37</sup>.

[ Сексуальность — это основной аспект человеческого бытия на всём протяжении жизни индивида. Структура сексуальности включает в себя пол, гендерные идентичности и роли, сексуальную ориентацию, эротизм, удовольствие, интимность и репродукцию. ]

Кроме того, согласно результатам ещё одного исследования (2023)  $E_4$  приводит к статистически значимому повышению чувствительности к активированному протеину С (витамин-К-зависимый антикоагулянтный гликопротеин) и повышению концентрации липопротеинов высокой плотности<sup>36</sup>.

$E_4$  также способствует **комплексной вазопротекции**, а его сочетание с ДРСП способствует ингибированию РААС и профилактике артериальной гипертензии — одного из главных факторов риска фатальных тромбоассоциированных сердечно-сосудистых событий.

Резюмируя всё вышесказанное, необходимо отметить, что  $E_4$ -содержащий КОК способствует многоуровневой поддержке системы гемостаза и обладает нижеперечисленными ангиопротективными свойствами<sup>38</sup>.

1. Отсутствие взаимодействия с тромбином.
2. Повышение выработки эндогенных вазодилаторов (оксид азота).
3. Индукция регенерации эндотелия.
4. Профилактика развития атеросклероза.
5. Профилактика неинтимальной гиперплазии.
6. Профилактика артериальной гипертензии, а также ремоделирования миокарда и почечных артериол.

Важно отметить, что первые пять вышеперечисленных предпочтений  $E_4$  наиболее широко известны и описаны в ряде зарубежных и отечественных работ<sup>34,39–43</sup>. Однако шестое свойство на первый взгляд больше относится к ДРСП в составе  $E_4$ -содержащего КОК за счёт способности этого гестагена блокировать РААС. Но и здесь  $E_4$  не остаётся безучастным.

**Антигипертензивный потенциал** инновационного эстрогена был продемонстрирован в лабораторном исследовании на мышах, в ходе которого животным вводили ангиотензин II (один из главных компонентов РААС) и  $E_4$ .  $E_4$  подавлял опосредованный ангиотензином II вазопрессорный эффект и снижал показатели ремоделирования артерий<sup>44</sup>.

Необходимо отметить, что сочетание  $E_4$  с ДРСП в контексте гиперкоагуляционных рисков стало как никогда удачным. Ангиоселективные свойства  $E_4$  вместе с ингибирующими эффектами ДРСП в отношении РААС приводят к нивелированию тромботических рисков и реализации протективных свойств.

## Новые грани сексуальной жизни

Женская сексуальность долгое время оставалась «неосвязаемым» понятием, которое трудно было описать. Однако в 2002 году ВОЗ официально представила конкретное разъяснение данного термина: «сексуальность — это основной аспект человеческого бытия на всём протяжении жизни индивида, от его рождения и до смерти. Структура сексуальности включает в себя пол, гендерные идентичности

и роли, сексуальную ориентацию, эротизм, удовольствие, интимность и репродукцию»<sup>45</sup>.

Исходя из данного определения, сексуальность — одна из **главных детерминант** адекватного самоощущения и позиционирования себя в обществе для современной женщины. А высокое качество сексуальной жизни в свою очередь позволяет ей эффективно реализовать себя в социальном поле и строить гармоничные семейные отношения.

Очередным контраверсионным камнем преткновения КОК выступает потенциально негативное влияние на либидо и качество сексуальной жизни. При этом существуют две основные теории развития данных состояний: первоначальный психологический дистресс при использовании КОК и КОК-индуцированное снижение уровня свободных андрогенов.

По данным ряда международных исследований, использование КОК может приводить к **психоэмоциональным девиациям**: депрессии, плаксивости, эмоциональной лабильности, гиперсомнии и др.<sup>46,47</sup> Некоторые авторы также описывают общее ухудшение психологического благополучия при приёме КОК<sup>48</sup>. Однако все эти эффекты в абсолютном большинстве отмечались во время использования КОК, содержащих синтетический эстрогенный компонент.

[ Женщины мира всё в большей степени обращают внимание на экстраконтрацептивные эффекты КОК — эти свойства во многом определяют качество жизни. «Обратной стороной медали» остаётся гормонофобия, не позволяющая пациентке вырваться из оков dogадок и предположений. ]

Однако, несмотря на все имеющиеся работы по негативному влиянию КОК на качество сексуальной жизни, этот вопрос по-прежнему остаётся нерешённым ввиду невысокой степени доказательности выполненных к настоящему моменту исследований и полной неопределённости в вопросе причин возникновения сексуальной дисфункции.

Позиция мирового сообщества в настоящее время такова: КОК могут снижать эндогенные уровни андрогенов, однако нет никаких доказательств того, что это имеет клиническое значение при отсутствии гиперандрогении. Отсутствуют также надёжные доказательства связи между приёмом КОК и сексуальной дисфункцией. Имеющиеся сообщения о негативном влиянии КОК скорее всего связаны с иными психологическими причинами, в том числе с фобиями, вызванными КОК.

**Комплексный эффект** КОК на основе E<sub>4</sub> и ДРСП на качество сексуальной жизни до настоящего момента изучен не был. Мы выполнили исследование влияния КОК «Эстеретта» на качество сексуальной жизни пациенток (n=251). При использовании этого контрацептива у женщин имел место стабильно высокий уровень качества сексуальной жизни по данным индекса женской сексуальной функции (Female sexual function index, FSFI), опросника качества сексуальной жизни для женщин (Sexual quality of life — female, SQOL-F) и пересмотренной шкалы женской сексуальной дисфункции (Female sexual distress scale — Revised,

FSDS-R)<sup>49</sup>. Таким образом, можно заключить, что КОК «Эстеретта» — не просто надёжный контрацептив, но и не мешает женщине раскрывать новые грани сексуальной жизни!

## В гармонии с нейронами

Заключительной «фишкой» **ультрасовременного КОК** служит его влияние на когнитивный профиль женщины, который неразрывно связан с адекватным функционированием нейронов головного мозга. Выше мы подробно описали атеротромботические предпочтения КОК на основе  $E_4$ /ДРСП, которые крайне актуальны и в данном контексте. Атеросклероз церебральных артерий — одна из ведущих причин инволюционных изменений вещества головного мозга. Это может привести к прогрессирующему снижению когнитивного статуса и болезни Альцгеймера<sup>34,39–43,50</sup>.

Эта особенность, безусловно, может стать частью пред-антиэйджинг-терапии, поскольку к поддержанию качества жизни на высоком уровне в преклонном возрасте необходимо готовиться не завтра, а вчера! **Инновационный КОК** с  $E_4$  при использовании у женщин старшего репродуктивного возраста или в перименопаузе может предотвратить ту самую злополучную инволюцию когнитивного статуса.



Женщины мира всё в большей степени обращают внимание на экстраконтрацептивные эффекты КОК — эти свойства во многом определяют качество жизни при использовании препарата. «Обратной стороной медали» остаётся **гормонофобия**, не позволяющая пациентке вырваться из оков догадок и предположений.

«Испорченный телефон» в данном случае играет как никогда злую шутку, лишая женщину возможности использовать **эффективный и безопасный метод** контрацепции. Рассказы лучшей подруги, родственницы или случайного человека на интернет-форуме о неудачном опыте использования КОК исключают всякую возможность компромисса. И в данном случае чрезвычайную актуальность приобретает **просветительская работа**, которая также ложится на плечи акушера-гинеколога. Заставить поверить в «чудо» и разукрасить жизнь пациентки яркими красками — вот **главная задача** и показатель профессионализма клинициста XXI века. **SP**

## Литература

1. Стуров В.Г., Соловьёва А.В. и др. Анемии и репродуктивное здоровье / Под ред. В.Е. Радзинского. — М.: Редакция журнала StatusPraesens, 2019. — 200 с.
2. Intermittent iron and folic acid supplementation in menstruating women / WHO. — 2016. — URL: [https://www.who.int/elena/titles/guidance\\_summaries/iron\\_women/en/](https://www.who.int/elena/titles/guidance_summaries/iron_women/en/).
3. Серов В.Н., Кожин А.А. Эколого-генеративный диссонанс и патофизиологические аспекты нарушения функции центрального генеза // Акушерство и гинекология. — 1988. — №8. — С. 12–14.
4. Радзинский В.Е., Хамошина М.Б., Раевская О.А. и др. Очерки эндокринной гинекологии / Под ред. В.Е. Радзинского. — М.: Редакция журнала StatusPraesens, 2023. — 672 с.
5. Бебнева Т.Н. Современные возможности коррекции обильных менструальных кровотечений // StatusPraesens. Гинекология, акушерство, бесплодный брак. — 2023. — №2 (96). — С. 47–51.
6. Lunardi Rocha A.L., Cristina França Ferreira M., Mara Laimaita R. et al. Heavy menstrual bleeding: A global survey of health care practitioners' perceptions // Eur. J. Contracept. Reprod. Health Care. — 2018. — Vol. 23. — №4. — P. 288–294. [PMID: 29939803]
7. Lethaby A., Wise M.R., Weterings M.A. et al. Combined hormonal contraceptives for heavy menstrual bleeding // Cochrane Database Syst. Rev. — 2019. — Vol. 2. — Art. №CD000154. [PMID: 30742315]
8. Weyand A.C., Fitzgerald K.D., McGrath M. et al. Depression in female adolescents with heavy menstrual bleeding // J. Pediatr. — 2022. — Vol. 240. — P. 171–176. [PMID: 34517012]
9. Wiechert R., Bittler D., Kerb U. et al. New spiro-lactones and process for their preparation: Deutsches patent DE2652761. — 1978.
10. De Mello W.C., Frohlich E.D. Clinical perspectives and fundamental aspects of local cardiovascular and renal Renin-Angiotensin systems // Front. Endocrinol. (Lausanne). — 2014. — Vol. 5. — P. 16. [PMID: 24600438]
11. De Mello W.C. Chemical communication between heart cells is disrupted by intracellular renin and angiotensin ii: implications for heart development and disease // Front. Endocrinol. (Lausanne). — 2015. — Vol. 6. — P. 1–6. [PMID: 26042086]
12. Bader M. ACE2, angiotensin-(1–7), and Mas: the other side of the coin // Pflugers Arch. — 2013. — Vol. 465. — №1. — P. 79–85. [PMID: 23463883]
13. Beuschlein F. Regulation of aldosterone secretion: from physiology to disease // Eur. J. Endocrinol. — 2013. — Vol. 168. — №6. — P. R85–R93. [PMID: 23568484]
14. Hall J.E., Guyton A.C. Role of the kidneys in long-term control of arterial pressure and in hypertension: the integrated system for arterial pressure regulation / Guyton and Hall textbook of medical physiology. — Philadelphia, PA: Elsevier Health Sciences, 2010. — P. 213–228.
15. Schiffrin E.L. Effects of aldosterone on the vasculature // Hypertension. — 2006. — Vol. 47. — №3. — P. 312–318. [PMID: 16432039]
16. Waanders F., De Vries L.V., Van Goor H. et al. Aldosterone, from (patho)physiology to treatment in cardiovascular and renal damage // Curr. Vasc. Pharmacol. — 2011. — Vol. 9. — №5. — P. 594–605. [PMID: 21529330]
17. Losert W., Casals-Stenzel J., Buse M. Progestogens with antiminerocorticoid activity // Arzneimittelforschung. — 1985. — Vol. 35. — №2. — P. 459–471. [PMID: 4039568]
18. Perez-Lopez F.R. Clinical experiences with drospirenone: from reproductive to postmenopausal years // Maturitas. — 2008. — Vol. 60. — №2. — P. 78–91. [PMID: 18468818]
19. Norman P., Castaner J., Castaner R.M. Drospirenone // Drugs Future. — 2000. — Vol. 25. — P. 1247–1256.
20. Krattenmacher R. Drospirenone: pharmacology and pharmacokinetics of a unique progestogen // Contraception. — 2000. — Vol. 62. — P. 29–38. [PMID: 11024226]
21. Гродницкая Е.Э. Неконтрацептивные преимущества дроспиренон-содержащих оральных контрацептивов: новые возможности // Акушерство и гинекология. — 2016. — №10. — С. 126–131.
22. Metz L., Isacco L., Redman L.M. Effect of oral contraceptives on energy balance in women: A review of current knowledge and potential cellular mechanisms // Metabolism. — 2022. — Vol. 126. — P. 154919. [PMID: 34715118]
23. Hagen A.A., Barr M., Diczfalusy E. Metabolism of 17 $\beta$ -oestradiol-4–14C in early infancy // Acta Endocrinol. (Copenh.). — 1965. — Vol. 49. — P. 207–220. [PMID: 14303250]
24. Schwes J., Eriksson G., Wiquist N., Diczfalusy E. 15 $\alpha$ -hydroxylation: a new pathway of estrogen metabolism in the human fetus and newborn // Biochim. Biophys. Acta. — 1965. — Vol. 100. — P. 313–316. [PMID: 14323645]
25. Schwes J., Govaerts-Videtsky M., Wiquist N., Diczfalusy E. Metabolism of oestrone sulphate by



- the previable human foetus // *Acta Endocrinol. (Copenh.)*. — 1965. — Vol. 50. — P. 597–610. [PMID: 5897909]
26. Mancuso S., Benagiano G., Dell'Acqua S. et al. Studies on the metabolism of C-19 steroids in the human foetoplacental unit // *Acta Endocrinol. (Copenh.)*. — 1968. — Vol. 57. — P. 208–227. [PMID: 4229819]
27. Coelingh Bennink F., Holinka C.F., Visser M., Coelingh Bennink H.J.T. Maternal and fetal estetrol levels during pregnancy // *Climacteric*. — 2008. — Vol. 11. — P. 69–72. [PMID: 18464026]
28. 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]
29. 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]
30. Савельева М., Нестеренко З., Алексеева А. и др. Межменструальные кровотечения на фоне приёма оральных контрацептивов // *Врач*. — 2018. — №29 (8). — С. 37–40.
31. 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]
32. 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]
33. Battipaglia C., Feliciello L., Genazzani A.D. et al. Combined oral contraceptive with estetrol plus drospirenone: from pharmacokinetics to clinical applications // *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol.* — 2023. — Vol. 19. — №12. — P. 871–879. [PMID: 37942662]
34. Abot A., Fontaine C., Buscato M. et al. The uterine and vascular actions of estetrol delineate a distinctive profile of estrogen receptor modulation, uncoupling nuclear and membrane activation // *EMBO Mol. Med.* — 2014. — Vol. 6. — №10. — P. 1328–1346. [PMID: 25214462]
35. Patiño-García D., Palomino J., Pomés C. et al. Estetrol increases progesterone genetic response without triggering common estrogenic effects in endometriotic cell lines and primary cultures // *Biomedicines*. — 2023. — Vol. 11. — №4. — P. 1169. [PMID: 37189786]
36. 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]
37. 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]
38. Gérard C., Foidart J.M. Estetrol: from preclinical to clinical pharmacology and advances in the understanding of the molecular mechanism of action // *Drugs RD*. — 2023. — Vol. 23. — №2. — P. 77–92. [PMID: 37133685]
39. Оразов М.Р., Радзинский В.Е., Долгов Е.Д., Ермаков В.В. Риски венозных тромбозов при использовании гормональных контрацептивов, содержащих эстетрол и дроспиренон // *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. — 2022. — №21 (6). — С. 125–130.
40. 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]
41. 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. — Cham: Springer, 2019. — P. 169–195.
42. 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]
43. Geraghty P., Taylor H.S. The next generation of oral contraception: advances in estrogens // *ObGyn Management*. — 2021. — URL: [https://cdn.mdedge.com/files/s3fs-public/obgm\\_the\\_next\\_generation\\_of\\_oral\\_contraception\\_v8.pdf](https://cdn.mdedge.com/files/s3fs-public/obgm_the_next_generation_of_oral_contraception_v8.pdf).
44. Guivarc'h E., Buscato M., Guihot A.L. et al. Predominant role of nuclear versus membrane estrogen receptor alpha in arterial protection: implications for estrogen receptor alpha modulation in cardiovascular prevention/safety // *J. Am. Heart Assoc.* — 2018. — Vol. 7. — №13. — P. e008950. [PMID: 29959137]
45. Defining sexual health: Report of a technical consultation on sexual health, 28–31 January, 2002. — Geneva: WHO, 2006. — 26 p.
46. De Wit A.E., Booij S.H., Giltay E.J. et al. Association of use of oral contraceptives with depressive symptoms among adolescents and young women // *JAMA Psychiatry*. — 2020. — Vol. 77. — №1. — P. 52–59. [PMID: 31577333]
47. Skovlund C.W., Morch L.S., Kessing L.V. et al. Association of hormonal contraception with depres-

- sion // JAMA Psychiatry. — 2016. — Vol. 73. — № 11. — P. 1154–1162. [PMID: 27680324]
48. 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. — 2016. — Vol. 107. — № 5. — P. 1238–1245. [PMID: 28433366]
49. Оразов М.Р., Радзинский В.Е., Хамошина М.Б. и др. Сексуальное здоровье женщин, использующих комбинированный оральный контрацептив, содержащий эстетрол и дроспиренон // Гинекология. — 2024. — Т. 26. — № 1. — С. 28–34.
50. Сметник П.В., Ильина Э.М. Эстрогены и центральная нервная система // Фарматека. — 2013. — № 3. — С. 8–9.

*Научно-практическое издание*

**Радзинский** Виктор Евсеевич, **Оразов** Мекан Рахимбердыевич,  
**Долгов** Евгений Денисович

## **НЕ ТОЛЬКО КОНТРАЦЕПЦИЯ**

### **КОК: преимущества второй линии**

Информационный бюллетень

Под редакцией **Радзинского** Виктора Евсеевича

*Генеральный директор:* Светлана Александровна Маклецова

*Креативный директор:* Виталий Генрихович Кристал

*Редакционный директор:* Ольга Анатольевна Раевская

*Заместитель редакционного директора по науке:* Сергей Александрович Дьяконов

*Ответственный редактор:* Ольга Александровна Быкова

*Ответственный секретарь редакции:* Полина Геннадьевна Плешкова

*Арт-директор:* Абдулатип Латипов

*Препресс-директор:* Нелли Демкова

*Выпускающие редакторы:* Марина Осипова, Александра Лакодина

*Руководитель группы вёрстки:* Юлия Скучоткина

*Вёрстка:* Елена Григорьева, Галина Калининна

*Корректоры:* Елена Соседова, Эльнара Фридовская

*Дизайнеры:* Юлия Крестьянинова, Анна Ильина

Подписано в печать 17.04.2024. Бумага мелованная. Печать офсетная.

Формат 60×90/16. Усл. печ. л. 1. Тираж 15 000 экз.

Ответственность за содержание рекламы и публикаций «На правах рекламы» несут рекламодатели.

ООО «Медиабюро Статус презенс»

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](mailto:info@praesens.ru). Сайт: [praesens.ru](http://praesens.ru)

Группа ВКонтакте: [vk.com/praesens](https://vk.com/praesens)

Telegram: [t.me/praesensaig](https://t.me/praesensaig)

Отпечатано в типографии ООО ПО «Периодика»

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



9 785957 840111



РЕКЛАМА

# ПОВЫШАЙ КЛАСС!

гормональной контрацепции



**Эстеретта®** – оригинальный гормональный контрацептив с натуральным селективным эстрогеном и дроспиреноном

- Контрацептивная эффективность 99,6%\* и восстановление овуляции в первом цикле у 97% женщин\*\*
- Оптимальный контроль цикла\*\*
- Минимальное влияние на прокоагуляционную активность\*\*
- Не влияет на липидный профиль и углеводный обмен\*\*

\* Индекс Перля 0,23

\*\* Общая характеристика лекарственного препарата



**ГЕДЕОН РИХТЕР**

Здоровье — наша миссия



**эстеретта®**