



Гемостазиологическая безопасность комбинированного орального контрацептива на основе эстетрола и дроспиренона

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

ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы», Москва, Россия
✉omekan@mail.ru

Аннотация

В настоящее время одним из контраверсионных вопросов современной гинекологии остается реализация тромботических событий на фоне использования гормональных контрацептивов. Имеющиеся научные данные демонстрируют значимое повышение рисков реализации гиперкоагуляционных состояний у пациенток, использующих комбинированные оральные контрацептивы (КОК) на основе синтетических эстрогенов (в частности, этинилэстрадиола). Доподлинно известно, что оральные контрацептивы на основе биоидентичных эстрогенов обладают менее выраженным влиянием на систему коагуляции/фибринолиза. В Российской Федерации в 2022 г. появился КОК на основе уникального биоидентичного эстрогена – эстетрола, обладающего рядом персонифицированных фармакологических преимуществ перед другими представителями линейки эстрогенов. В статье рассмотрены доказательные данные о гемостазиологической безопасности КОК на основе эстетрола и дроспиренона.

Ключевые слова: венозные тромбозы, гормональная контрацепция, эстетрол, дроспиренон.

Для цитирования: Оразов М.Р., Радзинский В.Е., Долгов Е.Д. Гемостазиологическая безопасность комбинированного орального контрацептива на основе эстетрола и дроспиренона. *Клинический разбор в общей медицине*. 2025; 6 (2): 16–19. DOI: 10.47407/kr2025.6.2.00565

Hemostasiologic safety of the estetrol-drospirenone combined oral contraceptive

Mekan R. Orazov✉, Viktor E. Radzinskii, Evgenii D. Dolgov

Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia
✉omekan@mail.ru

Abstract

Currently, realization of thrombotic events against the background of using hormonal contraception remains one of the controversial issues of today's gynecology. The available research data demonstrate a significantly increased risk of realization of hypercoagulable states in patients using COCs based on synthetic estrogens (in particular, ethinylestradiol). It is well known that oral contraceptives based on bioidentical estrogens have a less prominent effect on the coagulation/fibrinolysis system. In 2022, a COC based on the unique bioidentical estrogen, estetrol, emerged in the Russian Federation, having certain personalized pharmacological advantages over other representatives of the estrogen "family". The paper reports evidence-based data on hemostasiologic safety of the estetrol-drospirenone COC.

Keywords: venous thromboembolism, hormonal contraception, estetrol, drospirenone.

For citation: Orazov M.R., Radzinskii V.E., Dolgov E.D. Hemostasiologic safety of the estetrol-drospirenone combined oral contraceptive. *Clinical review for general practice*. 2025; 6 (2): 16–19 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2025.6.2.00565

Риски гемостазиологических нарушений на фоне использования гормональной контрацепции

Современные тенденции развития медицины в XXI в. привели к разработке и активному внедрению инновационной концепции медицины «5П»*. При этом базисом данной концепции служат предикция и профилактика, поскольку очевидно, что предотвращать проще и эффективнее, чем лечить последствия. Предикция имеет прямое отношение не только к прогнозированию и предотвращению различных нозологий, но и к модификации фармакологических свойств лекарственных препаратов с целью минимизации рисков реализации побочных/нежелательных эффектов. Развитие фармакологической отрасли идет по хорошо известному и не утратившему своей актуальности принципу: повышение эффективности на минимальной терапевтической

дозировке и снижение вероятности негативных побочных реакций. Однако несмотря на колоссальный скачок в развитии медицинской науки, и в частности фармакологии, нам не удалось достичь главного – найти отклик и осознание важности и необходимости использования гормонотерапии и гормональной контрацепции среди пациенток. К сожалению, следует признать, что «гормонофобия» продолжает набирать обороты в обществе, а развитие интернет-ресурсов, позволяющих высказывать нередко неверные и порой опасные мнения, создает перед клиницистами ряд непростых задач. Однако, несмотря на все крайне неубедительные тезисы «гормонофобии», здравый смысл и данные evidence-based-медицины, к счастью, на нашей стороне.

Согласно глобальной стратегии ООН в сфере здравоохранения, сохранение репродуктивного и сексуального здоровья женщин фертильного возраста, не состоящих в

*Концепция медицины «5П» – персонализированная, предикативная, превентивная, партисипативная, позитивная (прим. ред.).

браке, является глобальной проблемой XXI в. [1]. По данным крупного метаанализа М. Wang и соавт. (2020 г.), включавшего более 123 тыс. незамужних женщин, после незащищенного полового акта к прерыванию беременности прибегали до 57% женщин (при этом немалое число женщин, вошедших в исследование, использовали методы контрацепции, и самым распространенным оказался барьерный) [2]. В этой связи особую актуальность приобретают современные стратегии снижения распространенности прерывания незапланированных беременностей, являющиеся основой сохранения женского репродуктивного здоровья. В настоящее время в мире разработаны меры по сохранению репродуктивного потенциала женщин, отмеченные в рамках современной концепции планирования семьи, в основе которой лежит надежная контрацепция. Неоспоримым фактом современной гинекологии остаются высокая эффективность и безопасность методов гормональной контрацепции, с которой другие доступные возможности так называемой «обратимой» контрацепции сравниться, увы, не могут. При этом, безусловно, наиболее распространенным методом контрацепции являются комбинированные оральные контрацептивы (КОК). Пероральный способ использования, крайне высокая эффективность и доступность, а также ряд экстраконтрацептивных преимуществ, обеспечиваемых входящим в состав гестагеном, обуславливают столь высокий уровень признания данного метода среди пациенток в XXI в. Вместе с тем важно отметить, что ко всем гормональным контрацептивам выдвигаются требования к наличию [3]:

- прочной биологической основы препарата;
- протокола, регламентирующего режим использования препарата и его дозирования;
- данных, свидетельствующих о высоком профиле эффективности и безопасности препарата, основанных на результатах клинических испытаний.

При этом принципиально важно понимать, что высокая контрацептивная эффективность препарата не должна «компенсировать» его недостатки, в частности высокие риски негативных побочных и/или нежелательных эффектов, одним из которых являются венозные тромбозы (ВТЭ). В действующих отечественных клинических рекомендациях (2024 г.) указано, что «прием КОК связан с повышенным риском ВТЭ (в 3–3,5 раз выше по сравнению с женщинами, не принимающими комбинированные гормональные контрацептивы – КГК), однако абсолютный риск остается небольшим (от 5 до 12 на 10 000 женщин в год по сравнению с 2 на 10 000 женщин, не принимающих КГК)» [4].

При использовании КОК с дозировкой эстрогена менее 50 мкг частота развития венозных тромбозов не превышает 4,2 случая на 10 тыс. пациенток. Снижение дозы эстрогена, в частности этинилэстрадиола, в составе КОК позволило значительно снизить частоту венозных тромбозов, однако радикально решить эту проблему, увы, данная мера не помогла. По данным исследования О. Heikinheimo и соавт. (2022 г.), включавшего

более 587 тыс. женщин, было выявлено, что использование всех изучаемых КОК (этинилэстрадиол/гестоден, этинилэстрадиол/дрозпиренон, этинилэстрадиол/дезогестрел) было ассоциировано с повышением риска реализации ВТЭ (относительный риск – ОР 1,42; 95% доверительный интервал – ДИ 1,27–1,58) [5]. При этом, по данным британских коллег (2024 г.), показатель риска максимален в течение первых 2 лет после начала использования КОК (ОР 3,09; 95% ДИ 3,00–3,20), а при дальнейшем использовании он прогрессирующе снижается (ОР 0,92; 95% ДИ 0,80–1,05) [6]. Замена этинилэстрадиола на биоидентичные эстрогены (микронизированная форма эстрадиола гемигидрат и этерифицированная форма эстрадиола валерат) в составе КОК в 2010 г. позволила значительно снизить риск развития ВТЭ, но, к сожалению, остается неизменной частота других нежелательных эффектов (аменорея, ациклические кровяные выделения, ассоциированные с нарушением контроля цикла на фоне приема КОК).

Согласно действующим отечественным клиническим рекомендациям (2024 г.) **абсолютными противопоказаниями к использованию КОК с позиций гемостазиологической безопасности являются [4]:**

- ВТЭ, в том числе тромбоз глубоких вен и тромбоэмболия легочной артерии в настоящее время или в анамнезе;
- артериальный тромбоз или тромбоэмболия, в том числе инфаркт миокарда и инсульт;
- транзиторная ишемическая атака, стенокардия;
- выявленная наследственная или приобретенная предрасположенность к ВТЭ или артериальной тромбоэмболии, включая резистентность к активированному протеину С, гипергомоцистеинемия, дефицит антитромбина III, протеина С, протеина S, антифосфолипидные антитела (антитела к кардиолипину, волчаночный антикоагулянт), выявленные тромбогенные мутации высокого риска.

Таким образом, важно резюмировать, что в настоящее время риски ВТЭ на фоне использования КОК до сих пор остаются дискуссионной проблемой современной гинекологии. Это послужило причиной прогрессивного поиска принципиально нового «тромбонейтрального» эстрогена, который был идентифицирован в 1965 г. Эгоном Дицфалуси и его коллегами в Стокгольмском Каролинском институте. В этот год произошла «ретроспективная» революция, результаты которой мы наблюдаем лишь сейчас. Уникальный и инновационный биоидентичный эстетрол стремительно ворвался в современную гинекологию и начал использоваться в составе КОК в сочетании с дроспиреноном, основные фармакологические и клинические характеристики которого описаны ниже.

Влияние КОК на основе эстетрола/дрозпиренона на показатели гемостаза: что принципиально нового?

Эстетрол является самым инновационным представителем линейки эстрогенов, поскольку имеет четвер-

тую фармаколимитирующую гидроксильную группу. Уникальность данного эстрогена прежде всего заключается в особенностях его синтеза, поскольку эстетрол способен синтезироваться только печенью плода (фетальный эстроген!) в связи с повышенной активностью 15 α - и 16 α -гидроксилаз [7–9]. Биодоступность эстетрола при пероральном введении является весьма высокой и достигает 70–90%, при этом дальнейшей метаболизации в печени данный эстроген не подвергается, а лишь инактивируется с образованием конъюгатов путем прямого сульфатирования и глюкуронизации [9–12]. Однако в рамках данной статьи нам необходимо рассмотреть конкретные таргетные эффекты уникального эстрогена в составе КОК на прокоагуляционный потенциал крови и состояние сосудистой стенки.

По данным исследования А. Abot и соавт. (2014 г.), было доказано, что эстетрол реализует прямой атеропротективный эффект и на 80% снижает риск атеросклеротического ремоделирования сосудистой стенки (механизм профилактики неоинтимальной гиперплазии) за счет избирательного связывания с внутриклеточными ядерными эстрогеновыми рецепторами [13]. При этом дополнительное вазопротективное свойство эстетрола было продемонстрировано уже в результатах исследования М. Montt-Guevara и соавт. (2015 г.), согласно которым было выявлено, что он индуцирует активность нескольких классов синтаз эндогенного оксида азота, являющегося естественным вазодилататором, что предотвращает избыточный спазм сосудов, повреждение эндотелия и опосредованно профилактирует образование пристеночных тромбов [14].

Однако наиболее интересными являются результаты использования эстетрола в клинической практике, которые также демонстрируют его крайне благоприятный эффект на коагуляционный потенциал крови.

Так, согласно результатам исследования J. Douxfils и соавт. (2023 г.), включавшего 180 пациенток в возрасте старше 43 лет, было доказано, что использование эстетрола в различных дозировках не сопровождалось изменениями показателей гемостаза, за исключением минимального влияния на коэффициент чувствительности к активированному протеину С (естественный антикоагулянт) [15].

Аналогичные результаты были продемонстрированы в ходе недавнего исследования L. Morimont и соавт. (2024 г.), в котором было доказано, что эстетрол в разных дозах не способен оказывать негативное влияние на показатели тромбограммы и синтез тромбина у пациенток изучаемой когорты [16].

Еще одним дополнительным клинически доказанным свойством эстетрола, доказывающим его «тромбогенный нейтралитет», является отсутствие его влияния на выработку тромбина. В этой связи необходимо отметить результаты исследования Т. Kobayashi и соавт. (2024 г.), доказавшие, что использование КОК на основе эстетрола и дроспиренона оказывает минимальное и незначимое влияние на концентрацию тромбина и активность других маркеров гемокоагуляции, в отли-

чие от КОК на основе этинилэстрадиола и дроспиренона, повышающих содержание тромбина в 4 раза [17].

Вместе с тем необходимо отметить выводы, сделанные в ходе недавнего исследования М. Laure и соавт. (2024 г.), согласно которым использование КОК на основе эстетрола и дроспиренона напрямую коррелирует со снижением риска тромбоэмболических осложнений, в отличие от КОК на основе синтетических эстрогенов (в частности, этинилэстрадиола) или других комбинаций [18].

В заключение необходимо рассмотреть результаты масштабных клинических исследований КОК на основе эстетрола/дроспиренона. Так, согласно результатам исследований I и II фазы было выявлено, что КОК на основе эстетрола/дроспиренона обладает минимальным влиянием на ключевые звенья коагуляционного каскада: саму систему гемостаза, элементы фибринолитической системы, ингибиторы свертывания, факторы свертываемости, а также на липидный спектр крови и ангиотензиноген [19]. При этом в ходе клинических исследований III фазы в Северной Америке и Европе/Российской Федерации, суммарно включавших более 3 тыс. пациенток, был зафиксирован лишь один эпизод тромбоза глубоких вен нижних конечностей, однако он не был классифицирован как побочный эффект использования данного КОК, поскольку участница также принимала препарат эсциталопрам, для которого характерны высокая протромботическая активность и повышенный риск ВТЭ [20, 21]. Справедливости ради следует констатировать, что риск ВТЭ на фоне использования КОК на основе эстетрола/дроспиренона практически не отличается от частоты возникновения венозного тромбоза среди популяции, не принимающей КОК (от 5 до 10 на 10 тыс. женщин в год) [20, 21].

Заключение

Таким образом, необходимо резюмировать, что в настоящее время, по данным ряда исследований, риски реализации венозных тромбоэмболических событий на фоне использования гормональной контрацепции сохраняются. При этом внедрение современных фармакологических принципов в разработку новых препаратов (в частности, КОК), включая снижение дозы эстрогенового компонента и замену этинилэстрадиола на биоидентичные эстрогены, за последние 20 лет позволило значительно снизить вероятность реализации гиперкоагуляционных состояний. Но несмотря на это проблема повышенного риска ВТЭ обосновывает поиск инновационного эстрогена с минимальным или нейтральным прокоагуляционным профилем.

Совсем недавно в РФ (2022 г.) в широком доступе появился КОК на основе уникального эстрогена – эстетрола – и дроспиренона (Эстеретта). В настоящее время доказано, что эстетрол обладает тромбонейтральным профилем, реализует ангиопротективный эффект и не способствует значимым изменениям показателей гемостаза крови. В свою очередь, клинические испытания эстетролсодержащего КОК также подтвердили данные

тезисы и продемонстрировали уникальный и крайне благоприятный профиль безопасности препарата с системой гемостаза. Исходя из этого важно резюмировать, что КОК на основе эстетрола/дроспиренона является первым препаратом данной группы с доказан-

ным нейтральным профилем в отношении гемостаза и рисков тромбоэмболических событий.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Литература / References

1. Kuruvilla S, Bustreo F, Kuo T et al. The Global strategy for women's, children's and adolescents' health (2016–2030): a roadmap based on evidence and country experience. *Bull World Health Organ* 2016;(94):398-400.
2. Wang MY, Temmerman M, Zhang WH et al. Contraceptive and reproductive health practices of unmarried women globally, 1999 to 2018: Systematic review and meta-analysis. *Medicine* 2020;99(49):e23368.
3. Festin MPR. Overview of modern contraception. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2020;(66):4-14.
4. Клинические рекомендации «Контрацепция. Наблюдение за применением противозачаточных средств». М., 2024; с. 47. Clinical guidelines "Contraception. Monitoring the use of contraceptives." Moscow, 2024; p. 47 (in Russian).
5. Heikinheimo O, Toffol E, Partonen T et al. Systemic hormonal contraception and risk of venous thromboembolism. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2022;101(8):846-55.
6. Faro VL, Johansson T, Johansson Å. The risk of venous thromboembolism in oral contraceptive users: the role of genetic factors – a prospective cohort study of 240,000 women in the UK Biobank. *Am J Obstet Gynecol* 2024;230(3):360-e1.
7. Schwers J, Eriksson G, Wqvist N, Diczfalusy E. 15 α -hydroxylation: a new pathway of estrogen metabolism in the human fetus and newborn. *Biochim Biophys Acta* 1965;(100):313-6.
8. Schwers J, Govaerts-Videtsky M, Wqvist N, Diczfalusy E. Metabolism of oestrone sulphate by the previable human foetus. *Acta Endocrinol* 1965;(50):597-610.
9. Mancuso S, Benagiario G, Dell'Acqua S et al. Studies on the metabolism of C-19 steroids in the human foetoplacental unit. *Acta Endocrinol* 1968;(57):208-2.
10. Coelingh Bennink F, Holinka CF, Visser M, Coelingh Bennink HJT. Maternal and fetal estetrol levels during pregnancy. *Climacteric* 2008;(11):69-72.
11. 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. *Exp Rev Clin Pharmacol* 2022;15(2):121-37. DOI: 10.1080/17512433.2022.2054413
12. Fruzzetti F, Fidicicchi T, Montt Guevara MM, Simoncini T. Estetrol: A New Choice for Contraception. *J Clin Med* 2021;10(23):5625. DOI: 10.3390/jcm10235625
13. 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 molecular medicine* 2014;6(10):1328-46.
14. Montt Guevara MM et al. Estetrol modulates endothelial nitric oxide synthesis in human endothelial cells. *Frontiers Endocrinol* 2015;6:111.
15. Douxfils J, Gaspard U, Taziaux M et al. Impact of estetrol (E4) on hemostasis, metabolism and bone turnover in postmenopausal women. *Climacteric* 2023;26(1):55-63.
16. Morimont L, Didembourg M, Bouvy C et al. Low thrombin generation in postmenopausal women using estetrol. *Climacteric* 2024;p.1-9.
17. Kobayashi T, Hirayama M, Nogami M et al. Impact of estetrol combined with drospirenone on blood coagulation and fibrinolysis in patients with endometriosis: A multicenter, randomized, open-label, active-controlled, parallel-group study. *Clin Appl Thrombosis/Hemostasis* 2024;(30):10760296241286514.
18. Laure M, Creinin MD, Dogné JM et al. Prediction of venous thromboembolism risk associated with combined oral contraceptives: an exploratory model. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2024;(293):125.
19. Geraghty P, Taylor HS. The next generation of oral contraception: advances in estrogens. *Ob Gyn Management* 2021.
20. 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.
21. 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.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

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

Радзинский Виктор Евсеевич – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН, засл. деят. науки РФ. E-mail: radzinsky@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7428-0469

Долгов Евгений Денисович – клинический ординатор каф. акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН. E-mail: 1586dolgde@gmail.com; ORCID: 0000-0001-6709-5209

Поступила в редакцию: 23.01.2025

Поступила после рецензирования: 03.02.2025

Принята к публикации: 06.02.2025

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Mekan R. Orazov – Dr. Sci. (Med.), Professor, Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia. E-mail: omekan@mail.ru; ORCID: 0000-0002-5342-8129

Viktor E. Radzinskii – Corr. Memb. RAS, Dr. Sci. (Med.), Professor, Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia. E-mail: radzinsky@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7428-0469

Evgenii D. Dolgov – Medical Resident, Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia. E-mail: 1586dolgde@gmail.com; ORCID: 0000-0001-6709-5209

Received: 23.01.2025

Revised: 03.02.2025

Accepted: 06.02.2025