

Переносимость и безопасность комбинированных гормональных контрацептивов у женщин репродуктивного возраста: критерии выбора для гинеколога

Е.А. Межевитинова¹, <https://orcid.org/0000-0003-2977-9065>, mejevitinova@mail.ru

М.В. Юрова^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-0179-7635>, yurova_m_v@staff.sechenov.ru

¹ Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4

² Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119048, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Резюме

Комбинированные гормональные контрацептивы (КГК) являются наиболее широко применяемым методом обратимой контрацепции в мире. Несмотря на их высокую эффективность, проблема переносимости и безопасности остается ключевым фактором, определяющим комплаентность: до 42% пользователей оральных контрацептивов прекращают прием в течение первого года, преимущественно вследствие нежелательных эффектов. Принципиально важным аспектом применения КГК является их системное действие, которое может быть сопряжено как с ожидаемыми благоприятными эффектами, так и с нежелательными фармакологическими рисками, что обуславливает необходимость строгой персонализации назначений и в первую очередь тщательную исходную оценку коморбидности пациентки в соответствии с критериями приемлемости применения методов контрацепции. При выборе КГК помимо основного контрацептивного следует руководствоваться возможностью реализации его неконтрацептивных, в частности, лечебных эффектов, в связи с чем особое внимание следует уделять данным анамнеза, инструментально-лабораторных методов диагностики, клиническим проявлениям у пациентки, обратившейся на консультативный прием по подбору препарата (например, симптомы гиперандрогении, отягощенный анамнез по злокачественным новообразованиям (в т.ч. рак яичников, рак молочной железы, колоректальный рак), артериальная гипертензия, курение и пр.). Настоящий обзор посвящен систематизации доказательной базы в отношении переносимости, безопасности КГК в репродуктивном возрасте. Описаны преимущества и ограничения применения, критерии их индивидуализированного выбора, а также проведен анализ свойств инновационного препарата Е4/ДРСП с рассмотрением его перспективных плейотропных неконтрацептивных эффектов. Проведен анализ данных, опубликованных в международных базах PubMed, Google Scholar, MEDLINE за период 2022–2026 гг. (преимущество при отборе отведено систематическим обзорам и метаанализам, оригинальным многоцентровым исследованиям). Показано, что уникальная комбинация Е4/ДРСП может считаться обоснованным контрацептивом первого выбора у женщин, начинающих применение КОК, при дисменорее, ПМС, акне и у пациенток с умеренными факторами сердечно-сосудистого риска при отсутствии абсолютных противопоказаний к КГК.

Ключевые слова: гиперандрогения, дисменорея, дроспиренон, контрацепция, рак молочной железы, репродукция, эстетрол

Для цитирования: Межевитинова ЕА, Юрова МВ. Переносимость и безопасность комбинированных гормональных контрацептивов у женщин репродуктивного возраста: критерии выбора для гинеколога. *Медицинский совет*. 2026;20(4):43–52. <https://doi.org/10.21518/ms2026-134>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Tolerability and safety of combined hormonal contraceptives in reproductive-age women: Gynecologist's criteria of choice

Elena A. Mezhevitinova¹, <https://orcid.org/0000-0003-2977-9065>, mejevitinova@mail.ru

Mariia V. Iurova^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-0179-7635>, yurova_m_v@staff.sechenov.ru

¹ Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia

² Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119048, Russia

Abstract

Combined hormonal contraceptives (CHCs) is the most common method of reversible contraception worldwide. Despite their high efficacy, the problem of tolerability and safety remains a key factor that determines compliance: up to 42% of users discontinue the OC within one year of initiation, primarily due to different adverse effects. The most important aspect of CHCs

is their systemic action, which can be associated with both expected beneficial effects and undesirable pharmacological risks, raising the need for strict personalized prescribing and, above all, a thorough initial assessment of the patient's comorbidities in accordance with the medical eligibility criteria for contraceptive use. The choice of CHCs should not only be guided by its main contraceptive effect, but also by its potential non-contraceptive, in particular, therapeutic effects. Therefore, it is worth paying special attention to the past medical history data, laboratory and instrumental examination findings, clinical manifestations in the patient who visited a practitioner to receive advice about choosing a drug (for example, symptoms of hyperandrogenism, a burdened oncological anamnesis (including ovarian cancer, breast cancer, colorectal cancer), arterial hypertension, smoking, etc.). This review aims to systematize evidence base regarding the tolerability and safety of CHCs in reproductive-age women. It describes advantages and limitations of CHC use, criteria for personalised approach to their choice, and provides an analysis of innovator product E4/DRSP characteristics with the consideration of its promising pleiotropic non-contraceptive effects. Data from the international databases PubMed, Google Scholar, and MEDLINE (with priority given to systematic reviews, meta-analyses, and original multicenter studies) for the period 2022–2026 were reviewed. The unique combination of E4/DRSP has been shown to be a reasonable first-choice contraceptive option for women who start COC use in dysmenorrhea, PMS, acne, and for patients with moderate cardiovascular risk factors in the absence of absolute contraindications to CHCs.

Keywords: hyperandrogenism, dysmenorrhea, drospirenone, contraception, breast cancer, reproduction, estetrol

For citation: Mezhevitynova EA, Iurova MV. Tolerability and safety of combined hormonal contraceptives in reproductive-age women: Gynecologist's criteria of choice. *Meditsinskiy Sovet*. 2026;20(4):43–52. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2026-134>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Комбинированные гормональные контрацептивы (КГК) используются более чем 150 млн женщин во всем мире [1]. В структуре методов контрацепции в Российской Федерации (РФ) комбинированные оральные контрацептивы (КОК) занимают одно из ведущих мест, хотя их применение традиционно уступает показателям стран Западной Европы, где ими пользуются 25–35% женщин репродуктивного возраста. По данным российских эпидемиологических опросов, в 2022–2024 гг. частота назначения КОК составляла от 15 до 22% в возрастной группе 18–40 лет [1].

Проект новых клинических рекомендаций (КР) Российского общества акушеров-гинекологов (РОАГ) «Контрацепция. Наблюдение за применением противозачаточных средств» фиксирует стандарты подбора и мониторинга применения контрацептивов в РФ, уделяя особое внимание безопасности при ожирении, перименопаузе и лактации [2].

При выборе КГК помимо основного контрацептивного следует руководствоваться возможностью реализации его неконтрацептивных, в частности, лечебных эффектов, в связи с чем особенно следует уделять внимание данным анамнеза, инструментально-лабораторных методов диагностики, клиническим проявлениям у пациентки, обратившейся на консультативный прием по подбору препарата (например, симптомы гиперандрогении, отягощенный анамнез по злокачественным новообразованиям (в т.ч. рак яичников, рак молочной железы, колоректальный рак), артериальная гипертензия, курение и пр.). Исходя из полученных данных выбор препарата должен быть основан на фармакологических эффектах компонентов препарата (табл. 1, 2) [3].

Также важным является аспект комплаентности применения препарата. Согласно результатам крупного систематического обзора и метаанализа (50 исследований, 2023 г.), объединенный показатель прекращения применения гормональных контрацептивов в течение первого

● **Таблица 1.** Классификация комбинированных гормональных контрацептивов по клинически значимым эффектам эстрогенового компонента

● **Table 1.** Classification of combined hormonal contraceptives by clinically significant effects of the estrogen component

Эстроген	Препараты	Клинически значимые эффекты компонента
ЭЭ, 30–35 мкг	Классические КОК II–III поколения	Синтетический эстроген, выраженное гепатотропное действие, ↑ ГСПС, ↑ факторов коагуляции
ЭЭ, 20 мкг	Микродозированные КОК	Меньшее влияние на метаболизм, но более частые прорывные кровотечения
Биоидентичный эстрадиола валерат (Е2В)	Клайра	Нативный эстрадиол, этапный режим 26 + 2, улучшенный метаболический профиль
17β-эстрадиол (Е2)	Зоэли	Нативный эстроген, менее выраженное влияние на гемостаз по сравнению с ЭЭ
Эстетрол (Е4), 15 мг	Эстеретта	Нативный фетальный эстроген III поколения, тканеселективный профиль, минимальное влияние на гемостаз

Примечание. ЭЭ – этинилэстрадиол; ГСПС – глобулин, связывающий половые стероиды.

года составил 26% (95% ДИ 21–32%), причем для оральных контрацептивов этот показатель оказался наиболее высоким – 42% (95% ДИ 20–67%). Основными причинами прекращения приема являются аномальные кровотечения (89% исследований), прибавка массы тела (55,6%), нарушения настроения (33%), головная боль (26%) и снижение либидо [1] (табл. 3).

ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ БЕЗОПАСНОСТИ И ПЕРЕНОСИМОСТИ КОМБИНИРОВАННЫХ ГОРМОНАЛЬНЫХ КОНТРАЦЕПТИВОВ

Тромботические риски

Венозная тромбоэмболия (ВТЭ) является одним из наиболее жизнеугрожающих состояний, а потому – потенциально грозных клинически значимых нежелательных эффектов применения КГК.

Механизм протромботического риска основан на влиянии эстрогенного компонента на гемостаз [4]. Показано, что этинилэстрадиол индуцирует синтез прокоагулянтных факторов в печени, при этом биоидентичные эстрогены (Е2, Е4) оказывают существенно меньшее влияние на параметры коагуляции. Именно поэтому переход от ЭЭ к нативным эстрогенам является ключевой стратегией снижения тромбогенного потенциала КГК.

Общепопуляционный уровень риска ВТЭ составляет 1–5 случаев ВТЭ на 10 тыс. женщин / лет, при применении ЛНГ-содержащих КОК (II поколение) зарегистрированные показатели составляют 5–7 случаев на 10 тыс. женщин / лет, при применении КОК с прогестинами III–IV поколений (дезогестрел, гестоден, дроспиренон): 9–12 случаев на 10 тыс. женщин / лет [2, 5]. Для сравнения следует отметить, что при беременности риски ВТЭ повышаются не сопоставимо выше и достигают 60 случаев на 100 тыс. беременностей¹, несколько снижаясь в послеродовом периоде (первые 6 нед.), по-прежнему значимо превышая общепопуляционные риски в 20–60 раз [6].

Несмотря на данные показатели на сегодняшний день актуально решение вопроса по снижению ассоциированных тромботических рисков при применении КГК, в связи с чем продолжаются исследования. В процессе внедрения новых технологий был достигнут значительный прогресс в пользу формирования безопасного профиля препарата. Следует привести исторические данные датского когортного исследования Ø. Lidegaard et al., опубликованного в журнале «Lancet» [7]: относительный риск подтвержденной венозной тромбоэмболии при применении КГК, содержащего дроспиренон (ДРСП) и ЭЭ по сравнению с КОК III поколения составил 1,43 (95% ДИ 1,15–1,78), по сравнению с КОК II поколения – 1,65 (95% ДИ 1,02–2,65). Эти данные, полученные в эпоху высокодозированных препаратов, следует интерпретировать с учетом снижения концентраций ЭЭ (20 мкг) в современных КГК [8].

На сегодняшний день доминирует концепция о том, что применение КГК сопряжено с повышением рисков

● **Таблица 2.** Классификация комбинированных гормональных контрацептивов по клинически значимым эффектам прогестинного компонента (адаптировано по [3])

● **Table 2.** Classification of combined hormonal contraceptives by clinically significant effects of the progestin component (adapted from [3])

Поколение	Прогестины	Клинически значимые эффекты компонента
I	Норэтистерон	Высокая андрогенная активность
II	ЛНГ	Андрогенная активность (наименее благоприятный косметический профиль при применении препарата), наименьший тромботический риск среди прогестагенов
III	Дезогестрел, гестоден	Антиандрогенные свойства, тромботический риск выше, чем у ЛНГ. Для гестодена отмечен наилучший контроль цикла (OR 0,41; ДИ 0,26–0,66)
IV	ДРСП	Производное 17 α -спиронолактона (антиминералокортикоидная + антиандрогенная активность). Отмечена наименьшая частота нежелательных явлений при применении ДРСП-содержащих препаратов (OR 0,84; 95% ДИ 0,60–1,19 по сравнению с гестоденом; SUCRA 66,9%)
	Диеногест	Высокая прогестагенная и антиандрогенная активность

Примечание. ЛНГ – левоноргестрел, ДРСП – дроспиренон.

● **Таблица 3.** Клиническое значение доступных режимов применения препаратов

● **Table 3.** Clinical significance of available drug administration schedules

Режим	Клинические преимущества	Ограничения
21 + 7	Традиционный, удобный	Пролиферация фолликулов в перерыве, возможно сохранение симптомов ПМС / ПМДР
24 + 4	Лучший контроль цикла, снижение симптомов ПМС / ПМДР	–
26 + 2 (Клайра)	Максимальное подавление	–
Непрерывный	Отсутствие менструации, лучший контроль боли при эндометриозе	Прорывные кровотечения

Примечание. ПМС / ПМДР – предменструальный синдром / предменструальное дисфорическое расстройство.

ВТЭ в 3–3,5 раза, однако, абсолютный риск остается низким и составляет 5–12 случаев на 10 тыс. женщин / лет по сравнению с 2 случаями у не принимающих КГК [9–11].

Влияние на артериальное давление

КГК, содержащий ЭЭ/ДРСП активирует ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (РААС), однако, антиминералокортикоидная активность ДРСП позволяет сбалансировать данный эффект за счет компенсаторного снижения повышенного артериального давления (АД),

¹ Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Available at: <https://www.asrm.org/about-us/asrm-committees/practice-committee/>.

- **Таблица 4.** Клинико-лабораторные изменения метаболизма при применении комбинированных гормональных контрацептивов в зависимости от эстрогенового компонента
- **Table 4.** Clinical and laboratory changes in metabolism during CHC use according to the estrogen component

Параметр	ЭЭ-содержащие КОК	КОК с Е2В/Е2	КОК с Е4/ДРСП
ГСПС	↑↑ (200–300%)	↑ умеренно	↑ умеренно (63%)
Триглицериды	↑	↓ или нейтральный	Нейтральный
ХС-ЛПВП	↑	Нейтральный	Нейтральный
Масса тела	Нейтральный (данные РКИ)	Нейтральный	Нейтральный
Глюкоза / ИР	Минимальное влияние	Нейтральный	Нейтральный

Примечание. ХС-ЛПВП – холестерин липопротеинов высокой плотности, ИР – инсулинорезистентность, ГСПС – глобулин, связывающий половые стероиды.

- **Таблица 5.** Тактика ведения пациентов с манифестацией наиболее частых нежелательных эффектов на фоне применения комбинированных гормональных контрацептивов
- **Table 5.** Management of patients with the most common adverse effects during CHC use

Нежелательные эффекты	Частота, %	Тактика
АМК	10–30% в течение первых мес. применения препарата (период адаптации)	Собрать анамнез – исключить погрешности в применении (пропуски таблеток). При персистенции симптомов – дообследование, исключение ЗНО, коррекция режима применения или замены препарата (например, режим «24 + 4» или пролонгированный режим)
Тошнота	5–20	Рекомендовать прием препарата на ночь, с пищей; снижение дозы ЭЭ
Головная боль	7–16	При возникновении головной боли показана консультация невролога с целью исключить мигрень с аурой; при нарастании симптомов, появлении ауры – отмена препарата
Акне	4–7	Переход на ДРСП-содержащий КОК или на курс ГКГ, содержащего ципротерона ацетат, однако, длительность применения лимитирована тромботическими рисками
Снижение либидо	5–10	Снижение дозы ЭЭ; рассмотреть режим «21 + 7» или переход на препарат, содержащий Е4 и ДРСП
Болезненность молочных желез	3–5	Временная; как правило, проходит к 3-му циклу
Изменения настроения	5–15	Замена препарата (необходима коррекция прогестинового компонента); выбор в пользу режима «24 + 4»

Примечание. АМК – аномальное(-ые) маточное(-ые) кровотечение(-я), ЗНО – злокачественные новообразования.

в связи с чем значимого повышения АД не наблюдается. КОК с Е2/ДРСП продемонстрировали достоверное снижение АД в клинических испытаниях [12].

Влияние на метаболизм

Сравнительные данные по наблюдаемым эффектам применения КГК обобщены в *табл. 4*.

Базовым международным инструментом персонализации назначений КГК являются 6-е издание ВОЗ «Медицинские критерии приемлемости методов контрацепции» и Американские критерии CDC US MEC 2024 [13–16]. В РФ при принятии решения следует руководствоваться критериями приемлемости методов контрацепции [1] (*табл. 5, 6*).

ДРОСПИРЕНОН: ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЙ ПРОФИЛЬ, КЛИНИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ

Дроспиренон – единственный прогестин, синтезированный из 17 α -спиронолактона, что обуславливает антиминералокортикоидную (сопоставима с 8 мг

- **Таблица 6.** Ключевые медицинские состояния и категории CDC US MEC для комбинированных оральных контрацептивов (ЭЭ-содержащих)
- **Table 6.** Key CDC US MEC conditions and categories for (EE-containing) COC use

Состояние	Категория приемлемости	Обоснование
Курение в возрасте <35 лет	2	Умеренно повышенный риск
Курение в возрасте ≥35 лет (≥15 сигарет/сут.)	4	Высокий риск ИМ, ВТЭ
ИМТ ≥30 кг/м ²	2	↑ риск ВТЭ
Мигрень без ауры до 35 лет	2	Умеренный риск инсульта
Мигрень с аурой (любой возраст)	4	Значительно ↑ риск ишемического инсульта
Неосложненный СД	2	Мониторинг метаболизма
СД с поражением органов	3–4	Риски перевешивают пользу
АГ умеренная (контролируемая)	3	Требуется мониторинг АД
АГ неконтролируемая	4	Противопоказание
ВТЭ в анамнезе	4	Противопоказание
Тромбофилии (наследственные)	4	Противопоказание
ИМ в анамнезе	4	Противопоказание
РМЖ в анамнезе	4	Противопоказание
Лактация <6 нед.	4	↓ секреции молока
Лактация 6 нед. – 6 мес.	3	Нежелателен
Послеродовой период <21 дня	4	Недопустимо высокий риск ВТЭ

Примечание. Категория 1 – метод применим без ограничений (можно назначить без дополнительных консультаций), категория 2 – преимущества в целом перевешивают риски (то есть применять можно под контролем безопасности после предварительного консультирования), категория 3 – риски перевешивают преимущества (оптимально рассмотреть альтернативные методы), категория 4 – неприемлемо высокий риск назначения препарата (применение препарата противопоказано).

спиронолактона) и антиандрогенную активность (сопоставима с 1/3 от активности ципротерона) препарата [12, 17], что обеспечивает следующие клинические эффекты ДРСП-содержащих КГК:

- Противодействует задержке натрия и воды, обусловленной ЭЭ.
- Клинические: не отмечено прибавки массы тела, обусловленной задержкой жидкости, отмечено снижение вздутия живота.
- Снижение АД при его повышении (актуально при монотерапии ДРСП или в сочетании с Е2).
- Конкурентная блокада андрогенных рецепторов.
- Уменьшение воспалительных элементов акне.
- Снижение выраженности гирсутизма.

В связи с вышеперечисленным выбор в пользу ДРСП-содержащих КГК является предпочтительным при следующих состояниях:

1. Акне (одобренное FDA показание в США, подтверждено метаанализами). По данным отечественного проспективного исследования Л.В. Сапрыкиной и др., посвященного оценке эффективности применения КГК с ДРСП 3 мг и ЭЭ 20 мкг в режиме 24 + 4 у молодых женщин с акне без гиперандрогении к 3-му месяцу применения КГК отмечено достоверное снижение воспалительных и невоспалительных элементов при акне, улучшение показателей опросника «Acne-QoL» (оцениваемые паттерны: самовосприятие, социальное функционирование, эмоциональный статус). Благодаря кратковременным и невыраженным нежелательным явлениям наблюдалась высокая комплаентность в продолженном использовании препарата [18].
2. ПМС / ПМДР, в том числе в виде отеков и масталгии, – эффект купирования доказан при применении КГК с 3 мг ДРСП в режиме «24 + 4» (высококачественные доказательства, включая РКИ, n = 858) [17].
3. Андрогенная алопеция.
4. Умеренная биохимическая гиперандрогения при синдроме поликистозных яичников.

ЭСТЕРОЛ: КОНЦЕПЦИЯ ТКАНЕСЕЛЕКТИВНОСТИ КОМПОНЕНТА И МОЛЕКУЛЯРНЫЕ ОСНОВЫ БЕЗОПАСНОСТИ

Эстетрол (Е4, эстра-1,3,5(10)-триен-3,15 α ,16 α ,17 β -тетрол) – натуральный эстроген, вырабатываемый исключительно клетками печени плода, начиная с 8–9-й нед. гестации. В норме его концентрация в материнской крови к III триместру составляет около 1 нг/мл, в крови плода – в 12 раз выше. Физиологическая функция Е4 изучается [3, 19].

Ключевые фармакокинетические преимущества Е4 [20, 21]:

- Высокая биодоступность (~88%).
- Период полувыведения ≥ 24 ч – обеспечивает стабильные суточные концентрации.
- Минимальное связывание с белками плазмы (в отличие от Е2).
- Трансформируется в неактивные сульфо- и глюкуроноконъюгаты, выводимые с мочой.

- Не индуцирует активность ферментов CYP450, в связи с чем минимален риск межлекарственных взаимодействий.
- У эстетрола не выявлено потенциально канцерогенных метаболитов.

Е4 является первым представителем нового класса нативных эстрогенов с избирательным тканевым действием (NEST – Natural Estrogen with Selective Tissue activity). Молекулярная основа этой уникальности – специфический избирательный механизм активации рецепторов эстрогена [20, 22] (табл. 7).

Е4 обладает уникальной молекулярной бинарностью действия на ядерные и мембранные эстрогеновые рецепторы типа α (ER α): с одной стороны, аффинитетом и проактивирующим действием по отношению к ядерному (индукция транскрипции генов), и, с другой стороны, проявляет минимальную активность или антагонизм в отношении мембранного ER α в присутствии эстрадиола.

Беспрецедентное клиническое значение данного «дуализма» обусловлено тем, что именно мембранопосредованное воздействие проявляется следующими нежелательными эффектами эстроген-содержащих препаратов [22]:

- Пролиферация опухолевых клеток молочной железы вследствие активации MAPK и PI3K/Akt.
- Нежелательные эффекты на сосудистую стенку (как следствие артериальная гипертензия, ишемия), ассоциированные с индукцией ренин-ангиотензиновой системы.
- Активация факторов свертывания в гепатоцитах.

Данная селективность объясняет нейтральный или антиэстрогеновый эффект Е4 в печени и в ткани молочной железы при сохранении полноценного эстрогенного действия в таргетных (с позиции достижения желаемого эффекта) репродуктивных тканях.

Регистрация в Российской Федерации в 2022 г. комбинированного орального контрацептива, содержащего нативный фетальный эстроген Е4 (15 мг) и дроспиренон (3 мг), открывает новую страницу в истории гормональной контрацепции благодаря перспективным и доказанным плейотропным неконтрацептивным эффектам.

● **Таблица 7.** Тканеселективные эффекты Е4

● **Table 7.** E4 tissue-selective effects

Ткань / орган	Эффект Е4	Практическое значение
Гипоталамус, гипофиз	Подавление ЛГ/ФСГ	Подавление овуляции → контрацептивный эффект
Слизистая влагалища, эндометрий	Эстрогенный	Поддержание эуэстрогенного состояния слизистых
Костная ткань	Эстрогенный	Поддержание МПКТ
Миокард, сосуды	Кардиопротективный	Положительный или нейтральный эффект
Печень	Нейтральный	↓ ГСПС, ↓ факторы коагуляции, ↓ ТГ
Молочная железа	Антагонистический (при наличии Е2)	Антипролиферативный / нейтральный

Примечание. ЛГ – лютеинизирующий гормон, ФСГ – фолликулостимулирующий гормон, МПКТ – минеральная плотность костной ткани, ГСПС – глобулин, связывающий половые стероиды.

Согласно данным международного многоцентрового открытого исследования K. Gemzell-Danielsson et al., включившего 1553 участника [23], применение препарата характеризуется низким индексом Перля (0,47 беременностей / 100 женщин-лет, 95% ДИ 0,15–1,11), по сравнению с 0,8 при применении комбинации «0,02 мг этинилэстрадиола + 3 мг дроспиренона», и 0,57 при применении «0,03 мг этинилэстрадиола + 3 мг дроспиренона». Также отмечен предсказуемый паттерн кровотечений у большинства пациенток (то есть благоприятный контроль цикла, при котором выше комплаентность и ниже вероятность отмены препарата), – относительно низкая частота всех зарегистрированных нежелательных явлений (головная боль – 7,7%, АМК по типу обильных кровотечений – 5,5%, АМК по типу межменструальных кровотечений – 4,8%, акне – 4,2%, боль в груди – 2,7%, снижение либидо – 2,4%), однако, общий процент отказа от дальнейшего применения составил лишь 9,1%.

По данным многоцентрового РКИ T. Kobayashi et al. от 2024 г., сравнение применения комбинаций КГК «Е4/ДРСП» и «ЭЭ 20 мкг/ДРСП 3 мг» у пациенток с эндометриозом в течение 12 нед. [24] характеризовалось статистически значимо различными показателями гемостаза (табл. 8), Е4/ДРСП оказывает значительно меньшее влияние на показатели коагуляции и фибринолиза по сравнению с ЭЭ/ДРСП, в связи с чем был сделан вывод о более благоприятном профиле безопасности Е4/ДРСП с позиции тромботических рисков [24, 25].

Безопасность применения Е4/ДРСП с позиции кардиоваскулярных рисков

Кардиоваскулярная безопасность была изучена M.D. Creinin et al. в 2025 г. во вторичном анализе двух открытых клинических исследований 3-й фазы применения контрацептивов, в которых участвовали пациенты

● **Таблица 8.** Влияние эстетрола в сочетании с дроспиреноном на свертываемость крови и фибринолиз у пациенток с эндометриозом

● **Table 8.** Impact of estetrol combined with drospirenone on blood coagulation and fibrinolysis in patients with endometriosis

Параметр	Е4/ДРСП	ЭЭ/ДРСП	Статистическая значимость
Повышение ГСПС	+63,1%	+205,9%	$p < 0,05$
Генерация тромбина (тест на резистентность к активированному протеину С)	+ в 1,4 раза	+ в 4,2 раза	$p < 0,05$
Снижение протеина S (свободный)	Минимально	Значительно	$p < 0,05$
Ингибитор пути тканевого фактора (ТФП) (антикоагулянтный белок, свободная фракция)	Стабильный уровень	↓ значительно	$p < 0,05$
Фибринолиз (PAI-1)	Без изменений	↑	$p < 0,05$

Примечание. ГСПС – глобулин, связывающий половые стероиды.

в возрасте от 16 до 50 лет с факторами риска кардиоваскулярных событий (у 41,3% участниц исходно было выявлено ≥ 1 фактора сердечно-сосудистого риска, у 9,0%, – от 2 факторов), принимавшие Е4/ДРСП (критерии исключения: возраст старше 35 лет и курение, ИМТ > 35 кг/м², исходное АД $> 140/90$ мм рт. ст., $n = 3417$, до 13 циклов) [26, 27]. У участниц отмечено:

■ с нормальным исходным АД клинически незначимое изменение систолического АД (+1,0 мм рт. ст.),

■ с исходным повышенным АД ($\geq 130/85$ мм рт. ст., $n = 375$) в процессе применения препарата достоверное снижение систолического АД на $7,6 \pm 9,7$ мм рт. ст. ($p < 0,001$) и диастолического на $4,0 \pm 7,7$ мм рт. ст. ($p < 0,001$), – показан антигипертензивный эффект ДРСП.

Из 3417 пациенток лишь 3 (0,09%) прекратили прием из-за АГ (у всех исходно отмечено АД $\geq 130/85$ мм рт. ст. и ≥ 1 дополнительный фактор риска).

Авторы сделали вывод, что применение комбинации «Е4/ДРСП» обеспечивает благоприятную кардиоваскулярную переносимость даже у пациенток с факторами риска [26].

Противопоказания и ограничения Е4/ДРСП

Следует отметить, что помимо общепризнанных противопоказаний к применению КГК, обозначенным в критериях приемлемости контрацепции [2], а также регламентированными инструкцией, особенного внимания с позиции отсутствия длительного опыта постмаркетинговых данных о безопасности применения Е4/ДРСП заслуживает калий-сберегающий эффект ДРСП, в связи с которым обоснован мониторинг уровня калия в крови у пациенток с хронической почечной недостаточностью, получающих ингибиторы ангиотензин-превращающего фактора (АПФ) или антагонисты альдостерона, при ИМТ ≥ 35 кг/м² [28]. Практические рекомендации по оценке исходных рисков применения Е4/ДРСП и оценке безопасности в процессе мониторинга приведены в табл. 9.

«Красные флаги» при применении любого КОК, требующие немедленного обращения к врачу:

- Односторонняя боль / отек голени, уплотнение (ТГВ?).
- Внезапная одышка, боль в груди, кровохарканье (ТЭЛА?).
- Внезапная сильная головная боль, нарушение зрения, речи (инсульт?).
- Острая боль в животе (мезентериальный тромбоз?).
- Стойкое повышение АД $> 140/90$ мм рт. ст.
- Желтуха.

Эффективность применения Е4/ДРСП при эндометриозе

По данным РКИ T. Harada et al. 2025 г. и Medznat 2024 г. (162 пациентки с эндометриозом, применение в течение 24 нед.) [29, 30] показано:

■ Снижение интенсивности тазовой боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) в группе Е4/ДРСП (выше, чем в группе плацебо и в группе женщин, получавших ЭЭ/ДРСП).

■ Отмечено снижение болезненности и плотности при пальпации в проекции эндометриоидных кист яичников (табл. 10).

● **Таблица 9.** Мониторинг эффективности, безопасности, комплаентности и удовлетворенности при применении комбинированных оральных контрацептивов

● **Table 9.** Monitoring of efficacy, safety, compliance, and satisfaction during CHC use

Временная точка	Обследование	Цель
До назначения	АД, ИМТ, анамнез, МЭК-оценка	Исключение противопоказаний
До назначения	Онкоцитология + ВПЧ-тест (если показаны)	Онкологическая настороженность
До назначения	Коагулограмма при отягощенном анамнезе	Исключение тромбофилии
Через 3 мес.	АД, масса тела, оценка НЯ	Контроль переносимости
Через 6 мес.	Полноценный визит: НЯ, АД, обсуждение продолжения	Коррекция при необходимости
Ежегодно	АД, масса тела, пальпация МЖ, онкоцитология	Плановая диспансеризация
По показаниям	Биохимия крови, гликемия (СД – категория 2)	При сопутствующей патологии
При масталгии >3 мес.	Маммография / УЗИ МЖ	Онкологическая настороженность
При НЯ (например, тромбоз)	Немедленное прекращение, срочная консультация	Безопасность пациентки

● **Таблица 10.** Сравнительная характеристика эффектов применения Е4/ДРСП, ЭЭ/ДРСП и ЭЭ/ЛНГ

● **Table 10.** Comparative analysis of the effects of E4/DRSP, EE/DRSP, and EE/LNG

Параметр	ЭЭ 20 мкг ЛНГ	ЭЭ 20 мкг ДРСП	Е4 15 мкг ДРСП
Контрацептивная эффективность, индекс Перля	0,3–0,7	0,57–0,80	0,47 (95% ДИ 0,15–1,11)
Влияние на гемостаз (тромбин)	↑↑	↑↑	↑ минимально
ГСПС	↑↑	↑↑	↑ умеренно (+63%)
Риск ВТЭ (суррогатные биомаркеры)	Умеренный	Умеренный	Предположительно ниже
Акне / андрогенные симптомы	Нейтральный	Снижение	Снижение
Отеки / задержка жидкости	+	Нет	Нет (ДРСП)
Дисменорея	Снижение	Снижение	Снижение
Эндометриоз-ассоциированная боль	Снижение	Снижение	Снижение; превосходит ЭЭ/ДРСП по менструальной боли
Безопасность в МЖ	Нейтральная	Нейтральная	Антагонизм Е2 в МЖ; предположительно лучше
Переносимость (НЯ к 6 мес.)	Стандартная	Стандартная	8,2% НЯ; отмена <1%
Безопасность у подростков	Да	Да	Да (подтверждено РКИ)
АД при высоком-нормальном исходном	Нейтральное	Нейтральное	↓ систолического – 7,6 мм рт. ст.

Примечание. ГСПС – глобулин, связывающий половые стероиды.

Безопасность применения Е4/ДРСП в подростковом возрасте

По данным многоцентрового исследования A.L. Hirschberg et al. 2025 г. [31] показано, что для применения Е4/ДРСП у пациентов подросткового возраста характерно следующее:

- стабильный предсказуемый паттерн кровотечений с 1-го мес. применения;
- снижение выраженности дисменореи: –34,8% доли пациенток с дисменореей; медиана ВАШ от 5,0 исходно до 3,7 баллов к 6-му мес. применения;
- снижение использования обезболивающих средств: регресс в потребности с 63,9 до 31,6% [32, 33].

Профиль онкологической безопасности на фоне применения Е4/ДРСП

Каждые 10 лет приема КОК увеличивают риск рака молочной железы (РМЖ) на 14%, однако, у женщин с наследственными факторами риска показатели сопоставимы с общей популяцией. Принципиальное отличие Е4 от влияния остальных эстрогенов на ткань молочной железы состоит в его уникальном взаимодействии с рецепторами [2, 19, 34]. Согласно данным доклинических исследований:

- Е4 в присутствии Е2 нивелирует его проактивирующее действие на мембранный ERα в клетках МЖ, что снижает митотическую активность. В модели на мышах Е4 предотвращает Е2-индуцированную пролиферацию предраковых клеток МЖ и подавляет IL-1-рецепторную сигнализацию [35].

■ При высоких (терапевтических) концентрациях препарат нейтрален или слабо проапоптотичен по отношению к клеткам ER+ опухолей.

■ Е4 нейтрален для роста клеток МЖ при сочетании с дроспиреноном (по данным экспериментов на ксенотрансплантатах) в отличие от комбинаций с другими прогестагенами [36].

Согласно данным клинических исследований 3 фазы, не было зарегистрировано ни одного случая рака МЖ на фоне приема Е4/ДРСП. Однако в качестве ограничения следует учитывать, что длительные (>10 лет) проспективные данные о влиянии Е4/ДРСП на риск РМЖ пока отсутствуют, следует наблюдать за данными постмаркетинговых исследований [28].

КЛИНИЧЕСКИЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА В РОССИИ

По данным открытого проспективного многоцентрового наблюдательного исследования, проведенного в российской популяции (20 городов РФ, n = 2495 пациенток 18–50 лет, средний возраст 30,7 ± 7 лет, 6 циклов, ноябрь 2023 – август 2024 г.) Н.В. Аганезовой и др., применение Е4/ДРСП демонстрирует высокий профиль безопасности с заметным снижением частоты нежелательных явлений от 24,5 на 3-м к 8,2% к 6-му мес. применения и отмеченной готовностью 99,5% пациенток продолжить терапию [27, 28] (табл. 11).

● **Таблица 11.** Профиль клинической эффективности и compliance при применении Е4/ДРСП через 3 и 6 мес.

● **Table 11.** Clinical efficacy and compliance profile after 3 and 6 months of using E4/DRSP

Показатель	Через 3 мес.	Через 6 мес.
Доля пациенток с НЯ	24,5%	8,2%
Легкие НЯ (из всех НЯ)	91%	96%
Боллезненность МЖ	17,2%	7,5%
Межменструальные кровотечения	11,5%	6,1%
Изменения настроения	10,3%	5,4%
Снижение либидо	9,2%	7,1%
Головная боль	9,1%	5,2%
Тошнота	8,4%	4,6%
Прекращение применения из-за НЯ	<1%	-
Выраженные НЯ	0	0
Плановые кровотечения	100%	100%
Случаи беременности	0	0
Планируют продолжить прием	-	99,5%
Систолическое АД (мм рт. ст.)	112,6 ± 9,8	112,6 ± 22,6
Диастолическое АД (мм рт. ст.)	71,0 ± 7,3	70,9 ± 14,9
ИМТ (кг/м ²)	23 ± 3,5	23 ± 3,5

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Е4/ДРСП (Эстеретта) представляет собой качественно новый шаг в развитии гормональной контрацепции. Концепция NEST – нативного эстрогена с тканеселективной активностью, разобщающего ядерную и мембранную эстрогенную сигнализацию, – обеспечивает уникальный профиль безопасности: минимальное влияние на гемостаз, нейтральный метаболический эффект, антипролиферативные свойства в ткани молочной железы при полноценном контрацептивном действии. Данные двух РКИ фазы-3 (n = 3417) подтверждают высокую эффективность (ИП 0,47), хорошую переносимость и отличный профиль кардиоваскулярной безопасности. Российский опыт применения (2025 г., n = 2495) подтвердил эти данные в реальной клинической

практике, показав, что к 6-му циклу 99,5% пациенток планировали продолжить прием.

Тем не менее лекарственная «педантичность» требует признания ограничений: постмаркетинговые данные о долгосрочном риске ВТЭ отсутствуют; исследования у женщин с ИМТ >35 кг/м² не проводились; долгосрочный (>10 лет) эффект на ткань МЖ остается предметом будущих проспективных исследований. Эти вопросы находятся в фокусе PASS-программ, запланированных ЕМА, что соответствует принципам надлежащего фармаконадзора.

Возможная ниша применения Е4/ДРСП может быть определена следующими целевыми группами, для которых применение препарата является предпочтительным выбором:

1. Женщины, начинающие использование КОК впервые (вне зависимости от возраста): минимальный тромбогенный профиль, предсказуемый цикл, хорошая переносимость.

2. Пациентки с акне, умеренным гирсутизмом, андрогенной алопецией – антиандрогенная активность ДРСП.

3. ПМС / ПМДР – режим 24 + 4, антиминералокортикоидный эффект ДРСП.

4. Эндометриоз и первичная дисменорея – подтвержденное снижение боли по ВАШ.

5. Женщины с высоким-нормальным АД (130–139/85–89 мм рт. ст.) и отсутствием абсолютных противопоказаний к КОК – умеренный антигипертензивный эффект ДРСП.

6. Женщины с семейным анамнезом РМЖ без выявленных мутаций BRCA (в обсуждении), теоретически более благоприятный профиль Е4 в ткани МЖ.

7. Женщины, ранее прекратившие прием КОК из-за масталгии или отеков, – нейтральное влияние на задержку жидкости, антагонизм Е4 к ЭР при избыточной пролиферации МЖ.

8. Подростки (в том числе с дисменореей) – подтвержденная безопасность и эффективность.

Таким образом, для гинеколога уникальная комбинация Е4/ДРСП сегодня является обоснованным контрацептивом первого выбора у женщин, начинающих применение КОК, при дисменорее, ПМС, акне и у пациенток с умеренными факторами сердечно-сосудистого риска при отсутствии абсолютных противопоказаний к КГК. 

Поступила / Received 15.02.2026

Поступила после рецензирования / Revised 03.03.2026

Принята в печать / Accepted 04.03.2026

Список литературы / References

1. Сухих ГТ, Прилепская ВН, Аганезова НВ, Андреева ЕН, Баранов ИИ, Долгушина НВ и др. *Национальные медицинские критерии приемлемости методов контрацепции*. М.; 2023. 270 с. Режим доступа: https://med-rd-lopc-gatchina-r41.gosweb.gosuslugi.ru/netcat_files/8/9/Natsional_nye_kriterii_priemlemosti_kontratseptsii_2023.pdf.
2. Адамян ЛВ, Андреева ЕН, Артымук НВ, Баранов ИИ, Беженарь ВФ, Белокрынская ТЕ и др. *Клинические рекомендации «Контрацепция. Наблюдение за применением противозачаточных средств»*. М.; 2024. 48 с. Режим доступа: https://roag-portal.ru/projects_gynecology.
3. Li B, Xu X, Xu K, Ni J, Wang C, Zhang T. Comparative effectiveness and safety of different progestins in combined oral contraceptives: a systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Gynecol Obstet*. 2025;312(2):351–362. <https://doi.org/10.1007/s00404-025-08050-2>.
4. Lethaby A, Wise MR, Weterings MA, Bofill Rodríguez M, Brown J. Combined hormonal contraceptives for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;(2):CD000154. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000154.pub3>.
5. Pfeifer S, Butts S, Dumesic D, Fossum G, Gracia C, La Barbera A et al. Combined hormonal contraception and the risk of venous thromboembolism: a guideline. *Fertil Steril*. 2017;107(1):43–51. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2016.09.027>.
6. Morimont L, Jost M, Gaspard U, Foidart J-M, Dogné J-M, Douxfils J. Low Thrombin Generation in Users of a Contraceptive Containing Estetrol

- and Drospirenone. *J Clin Endocrinol Metab.* 2022;108(1):135–143. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgac511>.
7. Lidegaard Ø, Nielsen LH, Skovlund CW, Skjeldestad FE, Løkkegaard E. Risk of venous thromboembolism from use of oral contraceptives containing different progestogens and oestrogen doses: Danish cohort study, 2001–9. *BMJ.* 2011;343:d6423. <https://doi.org/10.1136/bmj.d6423>.
 8. Gronich N, Lavi I, Rennert G. Higher risk of venous thrombosis associated with drospirenone-containing oral contraceptives: a population-based cohort study. *CMAJ.* 2011;183(18):E1319–1325. <https://doi.org/10.1503/cmaj.110463>.
 9. de Bastos M, Stegeman BH, Rosendaal FR, Van Hylckama Vlieg A, Helmerhorst FM, Stijnen T et al. Combined oral contraceptives: venous thrombosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;(3):CD010813. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010813.pub2>.
 10. Peragallo Urrutia R, Coeytaux RR, McBroom AJ, Gierisch JM, Havrilesky LJ, Moorman PG et al. Risk of acute thromboembolic events with oral contraceptive use: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol.* 2013;122(2 Pt 1):380–389. <https://doi.org/10.1097/AOG.0b013e3182994c43>.
 11. Manzoli L, De Vito C, Marzuillo C, Boccia A, Villari P. Oral contraceptives and venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. *Drug Saf.* 2012;35(3):191–205. <https://doi.org/10.2165/11598050-000000000-00000>.
 12. Regidor PA, Mueller A, Mayr M. Pharmacological and metabolic effects of drospirenone as a progestin-only pill compared to combined formulations with estrogen. *Women's Health.* 2023;19:17455057221147388. <https://doi.org/10.1177/17455057221147388>.
 13. Curtis KM, Nguyen AT, Tepper NK, Whiteman MK. Using updated clinical recommendations to support contraceptive decision-making: U.S. medical eligibility criteria for contraceptive use, 2024. *Contraception.* 2025;111015. <https://doi.org/10.1016/j.contraception.2025.111015>.
 14. Nguyen AT, Curtis KM, Tepper NK, Kortsmitt K, Brittain AW, Snyder EM et al. U.S. Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use, 2024. *MMWR Recomm Rep.* 2024;73(4):1–126. <https://doi.org/10.15585/mmwr.rr7304a1>.
 15. Baaqeel H, D Back, Cravioto MC, Cates W, Chipato T, Curtis K et al. *Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use: A WHO Family Planning Cornerstone.* 4th ed. Geneva: World Health Organization; 2010. 125 p. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23741782/>.
 16. Kidula N, Kiarie JN. The WHO Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use 6th edition and the WHO Selected Practice Recommendations 4th edition: update and future direction. *BMJ Sex Reprod Health.* 2025;51(Suppl. 1):s1–s3. <https://doi.org/10.1136/bmjsexr-2025-202836>.
 17. Юрова МВ, Межевитинова ЕА, Абакарова ПР. Опыт применения комбинированного препарата, содержащего дроспиренон и этинилэстрадиол, у женщин репродуктивного возраста. *Медицинский совет.* 2024;18(4):38–46. <https://doi.org/10.21518/ms2024-113>.
 18. Юрова МВ, Межевитинова ЕА, Абакарова ПР. Experience of using drospirenone/ethinyl estradiol combination in women of reproductive age. *Meditsinskiy Sovet.* 2024;18(4):38–46. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-113>.
 19. Сапрыкина ЛВ, Нариманова МР. Влияние дроспиренонсодержащего контрацептива на состояние кожи у женщин с регулярным менструальным циклом. *РМЖ. Мать и дитя.* 2024;7(1):41–44. <https://doi.org/10.32364/2618-8430-2024-7-1-6>.
 20. Сапрыкина ЛВ, Нариманова МР. Drospirenone-containing contraceptive effect on the skin condition in women with a regular menstrual period. *Russian Journal of Woman and Child Health.* 2024;7(1):41–44. (In Russ.) <https://doi.org/10.32364/2618-8430-2024-7-1-6>.
 21. Gallez A, Dias Da Silva I, Wuidar V, Foidart JM, Péqueux C. Estetrol and Mammary Gland: Friends or Foes? *J Mammary Gland Biol Neoplasia.* 2021;26(3):297–308. <https://doi.org/10.1007/s10911-021-09497-0>.
 22. Gemzell-Danielsson K, Apter D, Zatik J, Weyers S, Piltonen T, Suturina L 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. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.16840>.
 23. Прилепская ВН, Юрова МВ. Эстетрол: новое слово в современной гормональной контрацепции. *Гинекология.* 2024;26(2):108–118. <https://doi.org/10.26442/20795696.2024.2.202621>.
 24. Прилепская ВН, Юрова МВ. Estetrol: a new word in modern hormonal contraception. A review. *Gynecology.* 2024;26(2):108–118. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/20795696.2024.2.202621>.
 25. Юрова МВ, Межевитинова ЕА, Якушевская ОВ, Родионов ВВ, Прилепская ВН. Влияние гормональной контрацепции на риск развития рака молочной железы. *Современная онкология.* 2023;25(2):199–207. <https://doi.org/10.26442/18151434.2023.2.202287>.
 26. Юрова МВ, Межевитинова ЕА, Якушевская ОВ, Родионов ВВ, Прилепская ВН. The effect of hormonal contraception on the risk of breast cancer: A review. *Journal of Modern Oncology.* 2023;25(2):199–207. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/18151434.2023.2.202287>.
 27. Прилепская ВН, Юрова МВ. Инновационная контрацепция с эстетролом и молочной железой: современный взгляд на проблему снижения маммологических рисков. Обзор литературы. *Гинекология.* 2025;27(4):264–271. <https://doi.org/10.26442/20795696.2025.4.203488>.
 28. Прилепская ВН, Юрова МВ. Innovative contraception with estetrol and the mammary gland: A modern view of the problem of reducing mammologic risks. A literature review. *Gynecology.* 2025;27(4):264–271. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/20795696.2025.4.203488>.
 29. Kobayashi T, Hirayama M, Nogami M, Meguro K, Iiduka M, Foidart JM 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 Thromb Hemost.* 2024;30:10760296241286514. <https://doi.org/10.1177/10760296241286514>.
 30. Акиншина СВ, Колода ЮА. Особенности влияния нового контрацептива с эстетролом на профиль тромботической безопасности гормональной контрацепции. *Акушерство и гинекология.* 2022;10(1):159–168. <https://doi.org/10.18565/aig.2022.10.159-168>.
 31. Акиншина СВ, Колода ЮА. The effect of a new contraceptive with estetrol on the thrombotic safety profile of hormonal contraception. *Akusherstvo i Ginekologiya (Russian Federation).* 2022;10(1):159–168. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/aig.2022.10.159-168>.
 32. Creinin MD, Foidart JM, Gemzell-Danielsson K, Flerin NC, Kubba A, Gaspard U, Douxfils J. Estetrol/Drospirenone safety in a population with cardiovascular risk factors. *Contraception.* 2025;146:110861. <https://doi.org/10.1016/j.contraception.2025.110861>.
 33. Оразов МР, Радзинский ВЕ, Долгов ЕД. Гемостазологическая безопасность комбинированного орального контрацептива на основе эстетрола и дроспиренона. *Клинический разбор в общей медицине.* 2025;6(2):16–19. <https://doi.org/10.47407/kr2025.6.2.00565>.
 34. Оразов МР, Радзинский ВЕ, Долгов ЕД. Hemostasiologic safety of the estetrol-drospirenone combined oral contraceptive. *Clinical Review for General Practice.* 2025;6(2):16–19. (In Russ.) <https://doi.org/10.47407/kr2025.6.2.00565>.
 35. Assessment report Drovelis International non-proprietary name: drospirenone / estetrol. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). 25 March 2021 EMA/212533/2021. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/drovelis-epar-public-assessment-report_en.pdf.
 36. Оразов МР, Радзинский ВЕ, Долгов ЕД. Безопасность и доказательная база комбинированного орального контрацептива на основе эстетрола и дроспиренона: краткое резюме. *Клинический разбор в общей медицине.* 2024;5(9):31–36. <https://doi.org/10.47407/kr2024.5.9.00475>.
 37. Оразов МР, Радзинский ВЕ, Долгов ЕД. Safety and evidence base of a combined oral contraceptive based on estetrol and drospirenone: a brief summary. *Clinical Review for General Practice.* 2024;5(9):31–36. (In Russ.) <https://doi.org/10.47407/kr2024.5.9.00475>.
 38. Harada T, Nogami M, Iizuka M, Meguro K, Manda C, Hirayama M, Kobayashi T. Impact of estetrol and drospirenone combination therapy on alleviation of the pelvic pain of endometriosis: a randomized control trial. *F S Rep.* 2025;7(1):38–45. <https://doi.org/10.1016/j.xfre.2025.12.002>.
 39. Hirschberg AL, Pkhaladze L, Gemzell-Danielsson K, Haldrup K, Ruban K, Flerin N et al. Multicentre Trial Evaluating the Safety and Tolerability of Estetrol-Drospirenone Combined Oral Contraceptive in Postmenarcheal Female Adolescents. *J Clin Med.* 2025;14(24):8832. <https://doi.org/10.3390/jcm14248832>.
 40. Назарова НМ, Прилепская ВН. Комбинированный гормональный контрацептив, содержащий эстетрол и дроспиренон: фармакокинетика и возможности клинического применения. *Акушерство и гинекология.* 2024;4(1):156–161. <https://doi.org/10.18565/aig.2024.103>.
 41. Назарова НМ, Прилепская ВН. Combined hormonal contraceptive containing estetrol and drospirenone: pharmacokinetics and opportunities for clinical use. *Akusherstvo i Ginekologiya (Russian Federation).* 2024;4(1):156–161. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/aig.2024.103>.
 42. Chen MJ, Jensen JT, Kaunitz AM, Achilles SL, Zatik J, Weyers S et al. Tolerability and safety of the estetrol/drospirenone combined oral contraceptive: Pooled analysis of two multicenter, open-label phase 3 trials. *Contraception.* 2022;116:44–50. <https://doi.org/10.1016/j.contraception.2022.10.004>.
 43. Gallez A, Dias Da Silva I, Wuidar V, Foidart JM, Péqueux C. Estetrol and Mammary Gland: Friends or Foes? *J Mammary Gland Biol Neoplasia.* 2021;26(3):297–308. <https://doi.org/10.1007/s10911-021-09497-0>.
 44. Ito J. Estetrol prevents estradiol-induced precancerous cell proliferation in mice. *Biochem Biophys Res Commun.* 2025;790:152908. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2025.152908>.
 45. Gérard C, Blacher S, Communal L, Courtin A, Tskitishvili E, Mestdagt M et al. Estetrol is a weak estrogen antagonizing estradiol-dependent mammary gland proliferation. *J Endocrinol.* 2015;224(1):85–95. <https://doi.org/10.1530/JOE-14-0549>.

Вклад авторов:

Авторы внесли равный вклад на всех этапах работы и написания статьи.

Contribution of authors:

All authors contributed equally to this work and writing of the article at all stages.

Информация об авторах:

Межевитинова Елена Анатольевна, д.м.н., ведущий научный сотрудник научно-поликлинического отделения, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; mejevitinova@mail.ru

Юрова Мария Владимировна, к.м.н., врач – акушер-гинеколог, онколог, старший научный сотрудник, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; доцент кафедры акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119048, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; yurova_m_v@staff.sechenov.ru

Information about the authors:

Elena A. Mezhevitinova, Dr. Sci. (Med.), Lead Research Associate of the Research Polyclinic Department, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; mejevitinova@mail.ru

Mariia V. Iurova, Cand. Sci. (Med.), Obstetrician-Gynecologist, Oncologist, Senior Research Associate, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; Associate Professor of the Department of Obstetrics, Gynecology, Perinatology and Reproductology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119048, Russia; yurova_m_v@staff.sechenov.ru

Алгоритм персонализированного выбора комбинированного гормонального контрацептива**Шаг 1. Сбор анамнеза и оценка противопоказаний**

- Абсолютные противопоказания (например, мигрень с аурой, ВТЭ в анамнезе, курение в возрасте ≥ 35 лет, неконтролируемая АГ, РМЖ в личном анамнезе, тяжелое поражение печени и пр.), применение КГК противопоказано, следует рассмотреть альтернативные методы.
- Относительные ограничения (категория 3): оценить соотношение риск / польза.

Шаг 2. Оценка клинической ситуации

- Заинтересованность исключительно в контрацептивном действии препарата: рассмотреть любой контрацептивный препарат.
- Симптомы гиперандрогении (акне, гирсутизм, андрогенная алопеция) → КГК с ДРСП или с ципротерона ацетатом.
- Симптомы ПМС / ПМДР → ДРСП 3 мг + ЭЭ 20 мкг в режиме «24 + 4».
- Дисменорея / эндометриоз → КГК с возможностью продленного режима.
- АМК по типу обильных менструаций → КГК (применение любого КГК сопровождается снижением кровопотери).
- Тромботические риски, наличие которых не является противопоказанием к применению КГК, однако, риск требует контроля → возможен выбор в пользу комбинации Е4 и ДРСП.
- Контрацепция в подростковом возрасте → Е4/ДРСП (безопасность у подростков подтверждена).

Шаг 3. Оценка сопутствующих факторов

- Отягощенный семейный или личный (но без реализации риска, в том числе во время гестации) анамнез ВТЭ → скрининг наследственных тромбофилий → при подтверждении – выбор в пользу, например, ВМС.
- ИМТ ≥ 30 кг/м² → предпочесть ЛНГ-ВМС, или монопрогестиновую контрацепцию, или комбинацию Е4/ДРСП.
- АД 130/85–139/89 мм рт. ст. → Е4/ДРСП (гипотензивный эффект ДРСП).
- Сахарный диабет без осложнений (2 категория приемлемости) → Е4/ДРСП (благодаря нейтральному метаболическому профилю).

Шаг 4. Назначение препарата, рекомендации по наблюдению

- Информирование о надлежащем режиме, правилах пропущенных таблеток, лекарственных взаимодействиях.
- «Красные флаги»: обозначить признаки тромбоза (отек голени, внезапная одышка, внезапное изменение зрения) → экстренное обращение к врачу.
- Контроль через 3 мес. → измерение артериального давления, контроль нежелательных явлений за период применения, оценка переносимости и удовлетворенности, комплаентности.

Шаг 5. Динамический мониторинг

- Ежегодно: АД, масса тела, скрининг рака шейки матки, опрос о нежелательных явлениях, о заинтересованности в дальнейшем применении препарата.
- При нежелательных эффектах → смена препарата или метода.