

¹ Санкт-Петербургский
государственный
университет

² Научно-
исследовательский
институт
акушерства,
гинекологии
и репродуктологии
им. Д.О. Отта,
Санкт-Петербург

³ Северо-Западный
государственный
медицинский
университет
им. И.И. Мечникова,
Санкт-Петербург

Эстетрол и дроспиренон за пределами контрацепции: клинические возможности и новый взгляд на безопасность

А.Р. Хачатурян, к.м.н.¹, М.И. Ярмолинская, д.м.н., проф.^{2,3}

Адрес для переписки: Арминэ Робертовна Хачатурян, armine2709@mail.ru

Для цитирования: Хачатурян А.Р., Ярмолинская М.И. Эстетрол и дроспиренон за пределами контрацепции: клинические возможности и новый взгляд на безопасность. Эффективная фармакотерапия. 2026; 22 (34): 88–95.

DOI 10.33978/2307-3586-2026-22-34-88-95

В статье обобщены данные о фармакологическом и биохимическом профиле эстетрола – нового эстрогена. Рассмотрены публикации, посвященные терапевтической эффективности комбинации эстетрола и дроспиренона (в составе комбинированного орального контрацептива Эстеретта) при предменструальном синдроме у женщин разных возрастных групп. Представлены патогенетические обоснования применения препарата при эндометриоз-ассоциированном болевом синдроме с учетом данных реальной клинической практики. Проанализирована сравнительная безопасность комбинации «эстетрол/дроспиренон» и других комбинированных гормональных контрацептивов.

Ключевые слова: эстетрол, дроспиренон, комбинированные оральные контрацептивы, предменструальный синдром, дисменорея, эндометриоз, венозная тромбоэмболия

Спустя три десятилетия после открытия первого женского полового гормона – эстрогена (Е1) – в 1965 г. Эгон Дисфалуци (Каролинский институт, Стокгольм, Швеция) идентифицировал четвертый природный эстроген – эстетрол (Е4). Название соединения обусловлено наличием в его химической структуре четырех гидроксильных (ОН) групп [1].

За период 1965–1985 гг. были проведены многочисленные биохимические и фармакологические исследования, направленные на уточнение особенностей биосинтеза Е4 [2]. Установлено, что концентрация Е4 в сыворотке крови экспоненциально возрастает в третьем триместре беременности. К ее концу средний уровень Е4 у матери достигает 1 нг/мл. Это высокий показатель, хотя и существенно ниже уровней других эстрогенов. Содержание Е4 в организме плода в 10–20 раз выше, чем в плазме матери, а после родов его уровень прогрессивно снижается [3].

Экспериментальные исследования на пролиферативном эндометрии человека показали, что способность Е4 связываться с эстрогенными рецепторами и стимулировать пролиферативную активность эндометрия слабее по сравнению с эстрадиолом (Е2) – около 5% [4]. На некоторое время этот факт ослабил интерес к эстетролу.

В 2001 г. исследовательская программа по изучению Е4 была возобновлена с целью оценки его терапевтического потенциала в качестве эстрогена. Ключевым фактором, обусловившим ренессанс интереса к Е4, стало экспериментальное подтверждение его более высокой биодоступности по сравнению с другими эстрогенами. Дальнейшие работы продемонстрировали уникальные фармакокинетические характеристики нового эстрогена у человека:

- ✓ биодоступность – 70–90%;
- ✓ более длительный период полувыведения – около 24–28 часов;
- ✓ минимальное связывание с глобулином, связывающим половые гормоны.

Эти свойства создают более выгодные условия для однократного перорального приема Е4 по сравнению с другими эстрогенами [5–7].

Клинические исследования фаз I и II, посвященные применению Е4 в составе комбинированных оральных контрацептивов (КОК) и менопаузальной гормональной терапии, подтвердили нейтральность эстетрола по отношению к функции печени и системе гемостаза [7–9]. Исследования по подбору дозы показали, что для комбинированной гормональной контрацепции достаточно 15–20 мг Е4 в день [10]. При этом важно различать

понятия «сила» и «эффективность» эстрогена: эффективность отражает результат фармакокинетических свойств препарата и его взаимодействия с рецепторами, в данном случае эстрогенными. При сравнении Е4 и Е2 значимы как абсорбция, так и метаболизм.

Исследования механизма действия Е4 продемонстрировали его способность связываться и активировать ядерные и мембранные эстрогенные рецепторы альфа (ERα) в эндометрии, эндотелии сосудов, костной ткани и нервной системе. Уникальность Е4 заключается в его способности избирательно связываться, но не активировать мембранный ERα в печени и молочной железе [11]. Кроме того, в условиях *in vitro* Е4 при совместной инкубации с Е2 частично подавляет вызванную Е2 пролиферацию эпителия молочной железы человека [12].

Наконец, исследования фазы III с участием 3027 женщин (13 циклов) показали, что комбинация Е4 15 мг и дроспиренона 3 мг является не только безопасным и эффективным КОК, но также демонстрирует нейтральность в отношении гемостаза и благотворно влияет на эндотелий, липидный и углеводный обмен, костный метаболизм [13, 14]. Профиль побочных эффектов препарата соответствует таковому другим КОК. Согласно 20-летнему наблюдательному отчету Европейского фармаконадзора (EudraVigilance) о зарегистрированных случаях венозных тромбозных осложнений, по сравнению с комбинированными гормональными контрацептивами, содержащими этинилэстрадиол, КОК с биоидентичными эстрогенами обладают более безопасным тромботическим профилем; при этом комбинация Е4 15 мг и дроспиренона 3 мг характеризуется минимальной тромбогенностью, сопоставимой с таковой прогестаген-содержащего контрацептива (дроспиренон) [15].

Полученные результаты были дополнены данными американской системы фармаконадзора. В 2026 г. L. Raskin и соавт. опубликовали анализ сообщений о венозных тромбозных осложнениях, зарегистрированных в базе системы отчетности о нежелательных явлениях FDA (Food and Drug Administration – Управление по санитарному контролю и надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США; FDA Adverse Event Reporting System, FAERS) с начала ее функционирования по октябрь 2024 г. Авторы использовали коэффициент пропорциональности сообщений (proportional reporting ratio), который количественно определяет, как часто сообщается о конкретном нежелательном явлении для данного препарата по сравнению с референтным препаратом, группой сравнения или всем терапевтическим классом препаратов. По сравнению с комбинацией этинилэстрадиола и левоноргестрела для Е4/дроспиренона коэффициент пропорциональности составил 0,54 (95%-ный доверительный интервал (ДИ) 0,30–0,99), а по сравнению со всем классом КОК – 0,17 (95% ДИ 0,09–0,31). Полученные показатели сопоставимы с показателями для прогестиновых

контрацептивов. По мнению авторов исследования, рассчитанные показатели отражают соотношение зарегистрированных в базах сообщений, а не частоту событий в популяции и могут зависеть от полноты отчетности, продолжительности присутствия препаратов на фармацевтическом рынке и частоты их применения. Таким образом, результаты анализа FAERS дополняют имеющиеся сведения о потенциально благоприятном тромботическом профиле комбинации Е4/дроспиренон. Ее дальнейшее изучение продолжается в рамках крупных сравнительных пострегистрационных исследований [16].

С 2021 г. комбинированный монофазный оральный контрацептив, содержащий 15 мг эстетрола и 3 мг дроспиренона (Е4/ДРСП), 24 активные таблетки и четыре таблетки плацебо (режим 24 + 4 без перерыва), доступен во всем мире. В России он зарегистрирован под торговым наименованием Эстеретта («Гедеон Рихтер»). Ренессанс эстетрола, регистрация препарата и результаты исследований послужили стимулом к продолжению изучения возможностей применения нового эстрогена. Уже известно, что Е4 эффективен в лечении вазомоторных и урогенитальных симптомов менопаузы [17, 18]. В настоящее время проводятся исследования эффективности эстетрола при дисменорее [19] и эндометриоз-ассоциированной боли [20]. Интерес также представляет его влияние на женскую сексуальную функцию [21]. Эстетрол предложен в качестве компонента мужского орального контрацептива [22]. И это еще не предел возможностей этого эстрогена.

Безусловно, сегодня назрела необходимость расширения знаний о непротивопоказательном действии гормональных контрацептивов. Например, давно известно, что комбинированные гормональные контрацептивы эффективны при симптомах предменструального синдрома (ПМС). При этом разнообразие проявлений ПМС, сложность объективной оценки наличия и степени выраженности его симптомов затрудняют не только диагностику и дифференциальную диагностику, но и выбор терапевтической стратегии ведения пациенток.

Определение ПМС впервые было дано в 1931 г. американским ученым Робертом Франком [23]. В настоящее время ПМС (или синдром предменструального напряжения; код по Международной классификации болезней 10-го пересмотра – N94.3) рассматривается как сложный патологический симптомокомплекс, характеризующийся повторяющимися физическими, психоэмоциональными и поведенческими симптомами, которые развиваются за 2–14 дней до менструации и исчезают с ее началом. Из определения следует, что решающее значение в диагностике имеет рекуррентность симптомов (повторяемость в течение ≥ 2 –3 последовательных менструальных циклов) и их привязанность к лютеиновой фазе [24]. ПМС может проявляться легкими симптомами, которые сама женщина не всегда расценивает как болезнь. Вместе с тем, если принять во внимание всех женщин с регулярным менструальным циклом, у 85–90%

из них отмечаются предменструальные симптомы, при этом только у каждой четвертой установлен диагноз ПМС, у 2–8% – тяжелые формы заболевания (предменструальное дисфорическое расстройство, ПМДР) [25]. ПМС может быть самостоятельной причиной снижения работоспособности, увеличения частоты конфликтов в семье и обществе, автокатастроф и даже суицидов. Необходимость своевременной диагностики и адекватной терапии ПМС обусловлена не только его распространенностью и социальной значимостью, но и тем, что у пациенток с ПМС высока частота послеродовых депрессивных расстройств, а в постменопаузе – тяжелого климактерического синдрома.

В условиях современной многозадачности, непрерывного поступления и обновления информации (не всегда позитивной и рациональной), недостаточности или отсутствия времени на восстановление возрастает интерес к синдрому дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ) у девочек и женщин. Гормональные колебания на протяжении всей жизни женщины – начиная с пубертата, становления регулярного менструального цикла до беременности, послеродового периода, а затем возраста менопаузального перехода и менопаузы – усугубляют симптомы СДВГ и нарушения настроения [26]. У женщин с недиагностированным СДВГ повышена склонность к ПМДР, послеродовой депрессии и тяжелым сердечно-сосудистым заболеваниям во время перименопаузы. Женщины с СДВГ сообщали, что в подростковом возрасте они отмечали чувство грусти или депрессии (70%), дисфорию, связанную с ощущением отверженности (63%), повышенную тревожность (58%). В репродуктивном периоде две трети опрошенных женщин заявили, что испытывали симптомы ПМС и/или ПМДР: раздражительность (80%), перепады настроения (79%), болевые ощущения или дискомфорт (79%), напряжение/тревогу (68%) и невозможность концентрации внимания (66%) [27].

В недавно опубликованном обзоре проанализированы работы за 2015–2025 гг., в которых изучались когнитивные показатели (внимание, исполнительные функции, рабочая память и самоконтроль) в зависимости от фазы менструального цикла у женщин с СДВГ и без него. Показано, что когнитивные дисфункции, связанные с СДВГ, зависят от менструального цикла и более выражены в лютеиновой фазе; при этом нарушения особенно заметны у женщин с СДВГ и/или сопутствующими расстройствами настроения. Авторы связывают подобные изменения с повышенной чувствительностью к аллопрегнанолону, перименструальной абстиненцией эстрогенов и отсутствием компенсаторной адаптации [28].

В США и Канаде было проведено предрегистрационное исследование фазы III, основной конечной целью которого была оценка эффективности и безопасности комбинации Е4/ДРСП [29]. В исследовании участвовало 1864 женщины репродуктивного возраста (18–50 лет) с регулярным менструальным циклом, без противопоказаний к назначению комбинированного

гормонального контрацептива согласно критериям приемлемости Всемирной организации здравоохранения [30]. Средний возраст участниц составил $27,6 \pm 6,6$ года, 1674 из них находились в молодом репродуктивном возрасте (до 35 лет). Индекс массы тела – менее 35 кг/м^2 (средний показатель – $25,7 \pm 4,6 \text{ кг/м}^2$). Согласно полученным результатам, плановые кровотечения отмены наблюдались у 82,9–87,0% женщин за цикл; медианная продолжительность составила 4,5 дня. Частота внеплановых кровотечений снизилась с 30,3% в первом цикле до 21,3–22,1% в течение 2–4-го циклов и оставалась стабильной (15,5–19,2%) в дальнейшем. Наиболее часто сообщаемыми побочными эффектами были головная боль (5,0%) и аномальные маточные кровотечения (АМК) (4,6%). Досрочно прекратили участие в исследовании из-за нежелательных явлений 132 (7,1%) женщины, преимущественно в связи с АМК (1,7%). Тромбоэмболических событий не зафиксировано. Исследователи сделали вывод, что комбинация Е4/ДРСП – эффективный оральный контрацептив с предсказуемым характером кровотечений у большинства женщин и низким уровнем побочных эффектов.

Большой интерес представляет вторичная конечная точка этого же исследования – оценка динамики симптомов ПМС и выраженности дисменореи с помощью валидированного опросника MDQ (Menstrual Distress Questionnaire) [31]. Он представляет собой шкалу из 47 пунктов, позволяющую оценить выраженность симптомов, объединенных в восемь подгрупп: дисменорея, концентрация внимания, изменения в поведении, вазомоторные симптомы, задержка жидкости, негативные эмоции, возбуждение и самоконтроль. Симптомы оценивались по пятибалльной шкале, где 0 – отсутствие симптома, 4 – симптом выражен максимально. Общая сумма баллов позволяла определить степень выраженности симптомов ПМС. Участницы заполняли опросник до начала приема гормонального контрацептива и в течение 13-го (завершающего) цикла приема препарата [32, 33]. Подавляющее большинство участниц (82,1%) продолжили прием препарата с Е4/ДРСП в его составе в течение 9–13 циклов. В группе женщин, не принимавших КОК в течение трех месяцев до начала исследования, наблюдалась более выраженная динамика следующих симптомов ($p < 0,05$): боль во время менструации (-3,3), предменструальная боль (-1,5), задержка жидкости (-2,0), а также предменструальные негативные эмоции, связанные с тревожностью, перепадами настроения и раздражительностью (-1,2). У пациенток, перешедших на прием Е4/ДРСП после использования других гормональных контрацептивов (смена препарата), динамика симптомов ПМС была менее выраженной. Это свидетельствует о том, что положительный эффект ранее применявшихся гормональных контрацептивов сохраняется и после перехода на Е4/ДРСП. При этом не исключено дальнейшее улучшение отдельных симптомов, что, по мнению авторов, подчеркивает важность продолжения их оценки.

Сразу после открытия и регистрации дроспиренона, изучения его фармакодинамических и биохимических преимуществ FDA одобрило комбинацию этинилэстрадиола и дроспиренона (ЭЭ/ДРСП) для лечения ПМДР [34, 35]. При этом стало известно, что дроспиренон-содержащие КОК более эффективно устраняют предменструальные симптомы, чем препараты с другими прогестинами, например с левоноргестрелом. Вероятно, это обусловлено уникальностью дроспиренона (антиминералокортикоидная активность, влияние на синтез холецистокинина и контроль аппетита, антиандрогенная эффективность и др.). В дополнение к сказанному необходимо отметить, что клинические испытания фазы II, проводимые для сравнения комбинаций Е4/ДРСП и Е4/левоноргестрел, показали высокую комплаентность, улучшение самочувствия и удовлетворенность участниц, принимавших препарат именно с Е4/ДРСП в составе [36]. По мнению авторов исследования, хотя пока неясно, как Е4/ДРСП влияет на критерии опросника MDQ по сравнению с комбинацией ЭЭ/ДРСП, результаты данного исследования обнадеживают и предполагают продолжение изучения вопроса.

В аспекте рассмотрения терапевтических возможностей Е4 в составе КОК актуально изучение перспектив его применения при дисменорее. Многоцентровое открытое исследование в шести европейских странах (Эстония, Финляндия, Грузия, Латвия, Польша, Швеция) было инициировано с целью оценки эффективности комбинации Е4/ДРСП при дисменорее у подростков [37]. Хотя нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) в данной возрастной группе признаны препаратами первой линии в лечении дисменореи, КОК также эффективны в снижении выраженности симптомов первичной дисменореи [38] и регулярно назначаются пациенткам, нуждающимся в эффективной контрацепции, особенно когда терапевтическое действие НПВП недостаточно [39]. В данное исследование были включены девочки-подростки в возрасте 12–18 лет (средний возраст – 15,2 года) с менструальным циклом продолжительностью от 21 до 45 дней. Из 112 участниц исследование завершили 84,8%. Продолжительность приема препарата с Е4 (15 мг)/ДРСП (3 мг) составила шесть циклов. Для купирования боли 63,9% подростков до исследования применяли обезболивающие препараты (НПВП). Согласно полученным результатам, доля подростков, применявших обезболивающие препараты, через три и шесть циклов от начала приема снизилась до 38,2 и 31,6% соответственно. Среднее (стандартное отклонение) количество дней в менструальном цикле с использованием обезболивающих препаратов сократилось с 2,1 (5,0) до 0,6 (1,0) дня к шестому циклу. Выраженность дисменореи оценивалась по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) от 0 до 10 баллов, где 0 – отсутствие боли, 10 – нестерпимая боль. Медианный балл выраженности дисменореи составил 5,0 до начала исследования и в первом цикле приема препарата, а затем снизился до 3,0 (на 36,4%) и 3,5 (на 33,3%) в третьем и шестом

циклах соответственно. В подгруппе участниц с более выраженной дисменореей, у которых исходный медианный балл по ВАШ составлял 6,7, на фоне применения препарата выраженность дисменореи снизилась до 3,7 (на 44,5%) и 4,0 балла (на 41,7%) в третьем и шестом циклах соответственно, что указывает на более выраженный эффект препарата с Е4/ДРСП в составе. Недавно проведенные плацебо-контролируемые исследования (2024–2025 гг.) в более старшей возрастной группе впервые продемонстрировали достаточную эффективность комбинации Е4/ДРСП при выраженной дисменорее, что открывает новые перспективы использования препарата как с контрацептивной, так и с лечебной целью [19, 20]. Актуальность результатов этих исследований обусловлена не только высокой распространенностью дисменореи, достигающей 45–90% среди женщин среднего репродуктивного возраста, но и низкой эффективностью или невозможностью длительного применения негормональной симптоматической терапии. Именно этот факт послужил отправной точкой для проведения в Японии первого многоцентрового двойного слепого плацебо-контролируемого рандомизированного исследования с участием 162 женщин с первичной и вторичной дисменореей, которые в течение 16 недель получали в лечебных целях комбинацию Е4/ДРСП в составе КОК. Результаты исследования показали достоверное и значимое уменьшение выраженности дисменореи: доля участниц, достигших наиболее выраженного снижения общего балла дисменореи по ВАШ на $\geq 2,0$ по сравнению с исходным уровнем, составила 64,3% в группе Е4/ДРСП. Это значительно больше, чем в группе плацебо (28,4%) ($p < 0,001$). Согласно опросникам, в группе КОК также отмечалось улучшение показателей качества жизни (в частности, влияние на повседневную деятельность и сон). Примечательно, что полученные результаты послужили основанием для перевода всех пациенток группы плацебо после 16 недель участия в исследовании на прием комбинации Е4/ДРСП и продолжение приема препарата до 36 недель [19].

Неконтрацептивные преимущества монофазного комбинированного орального контрацептива, содержащего эстетрол (15 мг) и дроспиренон (3 мг) (препарат Эстеретта, «Гедеон Рихтер»), оценивали в масштабном открытом многоцентровом проспективном контролируемом наблюдательном исследовании с участием 2550 женщин среднего репродуктивного возраста (от 20 до 30 лет), проживающих в России и Узбекистане [40]. Основной задачей исследования была оценка влияния препарата на частоту и интенсивность дисменореи, а также на частоту обильных менструальных кровотечений (ОМК). Выраженность дисменореи определяли по ВАШ как наличие болей внизу живота во время менструации интенсивностью ≥ 4 баллов, ОМК – по валидированной шкале PBAC (Pictorial Blood Loss Assessment Chart – графическая оценка величины менструальной кровопотери), где ОМК диагностировалась при показателе PBAC > 100 баллов за менструальный цикл. Вторичной конечной точкой исследования была оценка выраженности овуляторных болей

(по ВАШ), регулярности и длительности менструальноподобных кровотечений (регулярными считались кровотечения с периодичностью от 24 до 38 дней и вариабельностью до девяти дней), наличия и выраженности масталгии по четырехбалльной шкале, а также необходимости и частоты применения НПВП. Средний возраст участниц основной группы ($n = 2500$) составил $25,3 \pm 3,2$ года (это были женщины, впервые начинавшие прием КОК – стартовые). В контрольную группу вошли 50 женщин (средний возраст – $25,1 \pm 3,4$ года), не применявших гормональную контрацепцию. Через шесть месяцев наблюдения исследование завершили 2335 (93,4%) женщин основной группы и 48 (96,0%) – контрольной. Дисменорея до начала приема препарата регистрировалась почти у каждой второй участницы исследования, при этом выраженность болевого синдрома в обеих группах была сопоставима и соответствовала умеренной степени (6–7 баллов по ВАШ). На фоне применения КОК с Е4/ДРСП в составе отмечалась значительная терапевтическая динамика: через три месяца частота дисменореи снизилась в 3,8 раза ($p < 0,001$), а к шестому месяцу наблюдения болевой синдром полностью купировался ($p < 0,001$). При этом интенсивность боли у женщин, у которых дисменорея сохранялась после третьего месяца применения КОК, уменьшилась в 1,7 раза ($p < 0,05$). Анализ потребности в симптоматическом лечении дисменореи с использованием НПВП показал, что исходно половина женщин с дисменореей (50% в основной и 52,2% в контрольной группе) нуждались в регулярном приеме НПВП, например ибупрофена ($p = 0,837$), причем средние применяемые дозы между группами были сопоставимы (1200 ± 400 и 1150 ± 380 мг/цикл). На фоне приема КОК с Е4/ДРСП через три месяца среди пациенток с сохранявшейся дисменореей доля женщин, принимавших НПВП, сократилась в 1,25 раза ($p = 0,342$), средняя суточная доза ибупрофена снизилась в два раза ($p < 0,05$), а к шестому месяцу наблюдения потребность в дополнительной медикаментозной терапии дисменореи отсутствовала. Снижение потребности в НПВП авторы исследования справедливо рассматривают как объективный показатель не только уменьшения выраженности болевого синдрома, но и улучшения качества жизни пациенток. В контрольной группе показатели использования НПВП (частота применения и доза) оставались стабильными на протяжении всего периода наблюдения. Контрацептивное действие комбинации Е4/ДРСП, которое реализуется в том числе благодаря блокаде овуляции, обеспечивает ее терапевтический эффект при овуляторном болевом синдроме. Это показано в исследовании в реальной клинической практике. Использование КОК с Е4/ДРСП ассоциировалось с прогрессивным снижением частоты и полным купированием овуляторных болей к шестому месяцу терапии. При этом через три месяца число женщин с болевым синдромом уменьшилось в 9,5 раза ($p < 0,001$), а интенсивность болевых ощущений у пациенток с сохранявшимся симптомом снизилась

в 2,3 раза [40]. В поиске механизмов терапевтической эффективности в отношении дисменореи авторы данного исследования ссылаются на факт подавления овуляции при использовании комбинации Е4/ДРСП и, как следствие, уменьшение продукции простагландинов, уровень которых, как известно, определяет патогенез первичной дисменореи [41]. Кроме того, уникальный профиль активации эстрогенных рецепторов эстетролом может модулировать воспалительный ответ как в эутопическом эндометрии, так и в эндометриоидных гетеротопиях. Эстетрол демонстрирует в 4–5 раз более высокое сродство к ER α , чем к ER β , и в 25 раз более низкую способность связываться с ER α по сравнению с Е2 [42]. Агонистическая активность Е4 по отношению к эндометрию составляет примерно 2% величины, установленной для эстрадиола [7], а в отношении мембранного ER α эстетрол проявляет агонистическую и антагонистическую активность в зависимости от ткани. Исходя из особого механизма действия, Е4 считается природным эстрогеном со специфическим эффектом в тканях (native estrogen with selective tissue activity, NEST) [43, 44]. В настоящее время известно, что в основе патогенеза развития эндометриоза лежит дисбаланс экспрессии эстрогеновых рецепторов (ER): снижение экспрессии ER α и увеличение ER β . Сверхэкспрессия ER β способствует эстроген-индуцированному незавершенному воспалению и эффективному подавлению апоптоза, индуцированного фактором некроза опухоли альфа (ФНО- α), что приводит к выживанию эктопических очагов [45, 46]. ER β в свою очередь играет ключевую роль в развитии резистентности к прогестерону, подавляя экспрессию ER α и способствуя вторичному дефициту рецепторов прогестерона (PR) в эндометриотических очагах и, как следствие, их пролиферации и прогрессии [47]. Именно поэтому для эффективного патогенетически обоснованного лечения эндометриоза необходимо блокирование экспрессии ER β или повышение уровня ER α [48]. В экспериментальной модели эндометриоза на мышах *in vivo* установлено, что Е4, будучи слабым эстрогеном, значительно снижает экспрессию ФНО- α в перитонеальной жидкости и модулирует соотношение эстрогеновых и прогестероновых рецепторов как в эутопическом эндометрии, так и в эндометриоидных гетеротопиях [49]. В этом же эксперименте авторы впервые отметили, что Е4 значительно уменьшает объем ($p < 0,001$) эндометриоидных гетеротопий. Как показал анализ экспрессии пролиферирующего клеточного ядерного антигена (proliferating cell nuclear antigen, PCNA), который обычно используется в качестве маркера пролиферативной активности клеток, гистологически Е4 не влияет на пролиферацию эктопических клеток, но увеличивает их способность к апоптозу. Проведенный в этом исследовании молекулярный анализ продемонстрировал возможность коррекции дисбаланса активности стероидных рецепторов при эндометриозе: применение Е4 ассоциировалось с уменьшением экспрессии ER β ($p < 0,05$). При этом

достоверно увеличивалась экспрессия ERα ($p < 0,01$) и PR ($p < 0,05$). Таким образом, в исследовании на экспериментальных животных *in vivo* впервые патогенетически обоснована возможность применения эстетрола при эндометриозе.

Одной из задач представленного выше многоцентрового исследования [40] было изучение влияния комбинации Е4/ДРСП на объем менструального кровотечения. У 27–28% пациенток из 2550 участниц исследования зарегистрированы АМК в виде ОМК. Согласно полученным результатам, использование комбинации Е4/ДРСП через три месяца позволило снизить частоту ОМК в 6,4 раза ($p < 0,001$), а через шесть месяцев – в 13,5 раза ($p < 0,001$). Дополнительный статистический анализ показал, что у женщин с сохранявшимися ОМК на фоне терапии через три месяца отмечалось снижение объема менструальной кровопотери на 45%, а через шесть месяцев – на 68% по сравнению с исходными показателями ($p < 0,001$). Масталгия (мастодиния) – еще одна форма циклической боли, обусловленная гормональными колебаниями. В основную группу открытого проспективного наблюдательного исследования вошли 330 пациенток с верифицированной доброкачественной дисплазией молочных желез (ДДМЖ) (средний возраст – $24,12 \pm 1,73$ года) и наличием (155 пациенток первой подгруппы) или отсутствием (175 пациенток второй подгруппы) масталгии. Контрольную группу представляли 50 женщин без заболевания и болевого симптома. Все женщины принимали комбинированный монофазный контрацептив с Е4 (15 мг)/ДРСП (3 мг) в течение 12 месяцев. Проводилась субъективная оценка выраженности болевого синдрома по ВАШ (от 0 до 10 баллов), а также оценка динамики объективных сонографических характеристик молочных желез. Согласно результатам исследования, у пациенток с верифицированной ДДМЖ, применявших для контрацепции комбинацию Е4/ДРСП, отмечалось статистически значимое снижение выраженности масталгии (исходно – $6,28 \pm 1,24$, через три месяца – $3,19 \pm 1,01$, через

12 месяцев – $1,16 \pm 0,60$ балла по ВАШ; $p < 0,05$), уменьшение толщины железистого слоя ($p < 0,001$), а также выраженности и распространенности участков аденоза ($p < 0,001$), дуктэктазий ($p < 0,001$), площади участков с кистозной трансформацией ($p < 0,001$) и единичных мелких кист размером до 5 мм ($p < 0,001$) [50]. Позитивное влияние КОК на основе Е4/ДРСП на состояние молочных желез и качество жизни женщин с ДДМЖ и масталгией или без нее позволило авторам исследования рекомендовать применение изучаемого препарата с целью не только предотвращения незапланированной беременности и повышения качества жизни, но и воздействия на структурно-функциональные характеристики молочных желез. Сегодня в условиях сформировавшейся гормонофобии особенно важно, что значимые терапевтические преимущества зафиксированы именно у стартовых женщин (впервые использующих КОК), нуждающихся в формировании долгосрочной приверженности к гормональной контрацепции.

Спустя столетие после открытия природных эстрогенов – эстрогена, эстрадиола и эстриола – человеческий фетальный эстроген эстетрол был заново открыт и детально изучен. Путь эстетрола от его идентификации в 1965 г. до повторного открытия и успешного внедрения в клиническую практику подтверждает его потенциал как уникального и, вероятно, более безопасного эстрогена. Европейские специалисты – эксперты по контрацепции – сделали вывод, что комбинация эстетрола и дроспирена благодаря уникальному фармакокинетическому профилю может изменить парадигму гормональной контрацепции [51]. Сочетание высокой контрацептивной эффективности, терапевтических преимуществ и улучшенного профиля безопасности делает препарат особенно привлекательным для женщин, впервые начинающих прием КОК. 🌸

Литература

1. Hagen A.A., Barr M., Diczfalusy E. Metabolism of 17-beta-oestradiol-4-14-c in early infancy. Acta Endocrinol. (Copenh.). 1965; 49: 207–220.
2. Holinka C.F., Diczfalusy E., Coelingh Bennink H.J. Estetrol: a unique steroid in human pregnancy. J. Steroid Biochem. Mol. Biol. 2008; 110 (1–2): 138–143.
3. Levitz M., Young B.K. Estrogens in pregnancy. Vitam. Horm. 1977; 35: 109–147.
4. Tseng L., Gurpide E. Competition of estetrol and ethynylestradiol with estradiol for nuclear binding in human endometrium. J. Steroid Biochem. 1976; 7 (10): 817–822.
5. Coelingh Bennink H.J., Heegaard A.M., Visser M., et al. Oral bioavailability and bone-sparing effects of estetrol in an osteoporosis model. Climacteric. 2008; 11 (Suppl. 1): 2–14.
6. Visser M., Holinka C.F., Coelingh Bennink H.J. First human exposure to exogenous single-dose oral estetrol in early postmenopausal women. Climacteric. 2008; 11 (Suppl. 1): 31–40.
7. Coelingh Bennink H.J., Holinka C.F., Diczfalusy E. Estetrol review: profile and potential clinical applications. Climacteric. 2008; 11 (Suppl. 1): 47–58.
8. Mawet M., Maillard C., Klipping C., et al. Unique effects on hepatic function, lipid metabolism, bone and growth endocrine parameters of estetrol in combined oral contraceptives. Eur. J. Contracept. Reprod. Health Care. 2015; 20 (6): 463–475.

9. Coelingh Bennink H.J.T., Verhoeven C., Zimmerman Y., et al. Pharmacodynamic effects of the fetal estrogen estetrol in postmenopausal women: results from a multiple-rising-dose study. *Menopause*. 2017; 24 (6): 677–685.
10. Duijkers I.J., Klipping C., Zimmerman Y., et al. Inhibition of ovulation by administration of estetrol in combination with drospirenone or levonorgestrel: results of a phase II dose-finding pilot study. *Eur. J. Contracept. Reprod. Health Care*. 2015; 20 (5): 476–489.
11. Gerard 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; 15 (2): 121–137.
12. Gerard C., Blacher S., Communal L., et al. Estetrol is a weak estrogen antagonizing estradiol-dependent mammary gland proliferation. *J. Endocrinol.* 2015; 224 (1): 85–95.
13. Gemzell-Danielsson K., Cagnacci A., Chabbert-Buffet N., et al. A novel estetrol-containing combined oral contraceptive: European expert panel review. *Eur. J. Contracept. Reprod. Health Care*. 2022; 27 (5): 373–383.
14. 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; 6: 111.
15. Didembourg M., Locquet M., Raskin L., et al. Lower reporting of venous thromboembolisms events with natural estrogen-based COCs compared to ethinylestradiol containing pills: a disproportionality analysis of the Eudravigilance database. *Contraception*. 2024; 142: 110727.
16. Raskin L., Didembourg M., Dogné J.M., et al. Venous thromboembolism with combined oral contraceptives based on estrogen and progestin content: a disproportionality analysis of the United States Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System database. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2026; 235 (1): 78–85.
17. Kapoor E., Taziaux M., Black A., et al. Benefits of estetrol (E4) on patient-reported outcome measures in postmenopausal women: results from a phase 3 trial. *Menopause*. 2024; 31: 1111–1112.
18. Gaspard U., Taziaux M., Jost M., et al. A multicenter, randomized, placebo-controlled study to select the minimum effective dose of estetrol in postmenopausal participants (E4Relief): part 2 – Vaginal cytology, genitourinary syndrome of menopause, and health-related quality of life. *Menopause*. 2023; 30 (5): 480–489.
19. Osuga Y., Kobayashi T., Hirakawa A., et al. Efficacy and safety of estetrol (E4) 15 mg/drospirenone (DRSP) 3 mg combination in a cyclic regimen for the treatment of primary and secondary dysmenorrhea: a multicenter, placebo-controlled, double-blind, randomized study. *Fertil. Steril.* 2025; 123 (4): 700–708.
20. Harada T., Kobayashi T., Hirakawa A., et al. Efficacy and safety of the combination of estetrol 15 mg/drospirenone 3 mg in a cyclic regimen for the treatment of endometriosis-associated pain and objective gynecological findings: a multicenter, placebo-controlled, double-blind, randomized study. *Fertil. Steril.* 2024; 122 (5): 894–901.
21. Caruso S., Caruso G., Iraci Sareri M., et al. Correlation of sexual desire with sexual hormone binding globulin and free androgen index in women using combined contraceptives. *Eur. J. Contracept. Reprod. Health Care*. 2024; 29 (3): 103–108.
22. Coelingh Bennink H.J.T. New endocrine method of oral male contraception. *Contraception*. 2024; 145: 110782.
23. Frank R.T. The hormonal causes of premenstrual tension. *Arch. Neurol. Psychiatry*. 1931; 26 (5): 1053–1057.
24. Предменструальный синдром. Клинические рекомендации. Утверждены Минздравом России. М., 2024.
25. Прилепская В.Н., Довлетханова Э.Р. Предменструальный синдром: клиника, диагностика, фитотерапия (клиническая лекция). *Медицинский совет*. 2020; 13: 106–115.
26. Littman E., Dean J.M., Wagenberg B., Wasserstein J. ADHD in females across the lifespan and the role of estrogen. *ADHD Rep.* 2021; 29 (5): 1–8.
27. Kooij J.J.S., de Jong M., Agnew-Blais J., et al. Research advances and future directions in female ADHD: the lifelong interplay of hormonal fluctuations with mood, cognition, and disease. *Front. Glob. Womens Health*. 2025; 6: 1613628.
28. Wynchank D., Sutrisno R.M.G.T.M.F., van Andel E., Kooij J.J.S. Menstrual cycle-related hormonal fluctuations in ADHD: effect on cognitive functioning – a narrative review. *J. Clin. Med.* 2025; 15 (1): 121.
29. 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; 104 (3): 222–228.
30. World Health Organization. Medical eligibility criteria for contraceptive use. Fifth edition, 2015. Geneva, Switzerland. URL: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241549158> (дата обращения: 05.10.2026).
31. Moos R.H. The development of a menstrual distress questionnaire. *Psychosom. Med.* 1968; 30 (6): 853–867.
32. Bouchard C., Creinin M.D., Westhoff C.L., et al. Effects of estetrol/drospirenone on self-reported physical and emotional premenstrual and menstrual symptoms: data from the phase 3 clinical trial in the United States and Canada. *Contraception*. 2025; 130: 110080.
33. Bitzer J., Gemzell-Danielsson K., Roumen F., et al. Effects of E4/DRSP on self-reported physical and emotional premenstrual and menstrual symptoms: data from the phase 3 clinical trial in Europe and Russia. *Eur. J. Contracept. Reprod. Health Care*. 2024; 29 (3): 156–164.
34. Yonkers K.A., Brown C., Pearlstein T.B., et al. Efficacy of a new low-dose oral contraceptive with drospirenone in premenstrual dysphoric disorder. *Obstet. Gynecol.* 2005; 106 (3): 492–501.

35. Marr J., Niknian M., Shulman L.P., Lynen R. Premenstrual dysphoric disorder symptom cluster improvement by cycle with the combined oral contraceptive ethinylestradiol 20 mcg plus drospirenone 3 mg administered in a 24/4 regimen. *Contraception*. 2011; 84 (1): 81–86.
36. Apter D., Zimmerman Y., Beekman L., et al. Bleeding pattern and cycle control with estetrol-containing combined oral contraceptives: results from a phase II, randomised, dose-finding study (FIESTA). *Contraception*. 2016; 94 (4): 366–373.
37. Lindén Hirschberg A., Pkhaladze L., Gemzell-Danielsson K., et al. Multicentre trial evaluating the safety and tolerability of estetrol-drospirenone combined oral contraceptive in postmenarchal female adolescents. *J. Clin. Med.* 2025; 14 (24): 8832.
38. Lindh I., Ellstrom A.A., Milsom I. The effect of combined oral contraceptives and age on dysmenorrhoea: an epidemiological study. *Hum. Reprod.* 2012; 27 (3): 676–682.
39. American College of Obstetricians and Gynecologists ACOG Committee opinion no. 760: dysmenorrhea and endometriosis in the adolescent. *Obstet. Gynecol.* 2018; 132 (6): e249–e258.
40. Оразов М.Р., Радзинский В.Е., Орехов Р.Е. и др. Неконтрацептивные преимущества комбинированных оральных контрацептивов на основе эстетрола и дроспиренона: результаты проспективного многоцентрового исследования. *Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение*. 2025; 13 (3): 66–80.
41. La Marca A., Selmi C. 'Ovariostasis' as the main preventive and therapeutic strategy for gynecological pathologies in women of reproductive age. *Hum. Reprod.* 2025; 40 (6): 983–988.
42. Visser M., Foidart J.M., Coelingh Bennink H.J.T. In vitro effects of estetrol on receptor binding, drug targets and human liver cell metabolism. *Climacteric*. 2008; 11 (Suppl. 1): 64–68.
43. Doux fils J., Morimont L., Gaspard U., et al. Estetrol is not a SERM but a NEST and has a specific safety profile on coagulation. *Thromb. Res.* 2023; 232: 148–150.
44. Foidart J.M., Gaspard U., Pequeux C., et al. Unique vascular benefits of estetrol, a Native Fetal Estrogen with Specific Actions in Tissues (NEST). Springer: Cham, Switzerland, 2019; pp. 169–195.
45. Lamceva J., Uljanovs R., Strumfa I. The main theories on the pathogenesis of endometriosis. *Int. J. Mol. Sci.* 2023; 24 (5): 4254.
46. Han S.J., Jung S.Y., Wu S.-P., et al. Estrogen receptor β modulates apoptosis complexes and the inflammasome to drive the pathogenesis of endometriosis. *Cell*. 2015; 163 (4): 960–974.
47. Bulun S.E., Monsavais D., Pavone M.E., et al. Role of estrogen receptor- β in endometriosis. *Semin. Reprod. Med.* 2012; 30 (1): 39–45.
48. 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; 11 (4): 1169.
49. Zabala A.S., Conforti R.A., Delsouc M.B., et al. Estetrol inhibits endometriosis development in an in vivo murine model. *Biomolecules*. 2024; 14 (5): 580.
50. Оразов М.Р., Радзинский В.Е., Каневцов В.В. и др. Молочные железы и комбинированная оральная контрацепция: сочетание эстетрола и дроспиренона (результаты клинических испытаний). *Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение*. 2024; 12 (3 (45)): 109–117.
51. Duijkers I., Klipping C., Kinet V., et al. A novel estetrol-containing combined oral contraceptive: European expert panel review. *Eur. J. Contracept. Reprod. Health Care*. 2022; 27 (5): 384–392.

Estetrol and Drospirenone Beyond Contraception: Clinical Opportunities and a New Perspective on Safety

A.R. Khachatryan, PhD¹, M.I. Yarmolinskaya, PhD, Prof.^{2,3}

¹ Saint-Petersburg State University

² Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O. Ott, Saint-Petersburg

³ North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint-Petersburg

Contact person: Armine R. Khachatryan, armine2709@mail.ru

The article summarizes data on the pharmacological and biochemical profile of estetrol, a novel estrogen. Publications devoted to the therapeutic efficacy of the combination of estetrol and drospirenone (as part of the combined oral contraceptive Esteretta) in premenstrual syndrome in women of different age groups are analyzed. Pathogenetic rationale for the use of the drug in endometriosis-associated pain syndrome is provided, taking into account real-world clinical practice data. The comparative safety of the estetrol/drospirenone combination and other combined hormonal contraceptives was analyzed.

Keywords: estetrol, drospirenone, combined oral contraceptives, premenstrual syndrome, dysmenorrhea, endometriosis, venous thromboembolism