

# Ефективність комбінованої пероральної контрацепції Дровеліс (естетрол/дроспіренон) у лікуванні дисменореї та формуванні сприятливого профілю кровотеч відміни



**С. І. Жук**

*Кафедра акушерства, гінекології та медицини плода Національного університету охорони здоров'я України ім. П. Л. Шупика, м. Київ*

## Резюме

Дисменорея є однією з найпоширеніших причин зниження якості життя у підлітків та молодих жінок, що часто потребує медикаментозної корекції. Комбіновані пероральні контрацептиви залишаються одним із найбільш ефективних методів контролю больового синдрому при менструаціях та регуляції циклічних гормональних змін. Особливий інтерес викликає сучасний препарат, що містить естетрол (E4), природний естроген з унікальним фармакологічним профілем та селективною дією на ядерні й мембранні естрогенові рецептори та тканини. Комбінація естетролу з дроспіреноном у складі препарату Дровеліс забезпечує ефективну контрацепцію та водночас сприяє зменшенню інтенсивності дисменореї, стабілізації ендометрія і формуванню передбачуваного профілю кровотеч відміни. Селективність естетролу дозволяє досягти ефективної регуляції репродуктивної системи при потенційно більш сприятливому системному профілю безпеки. Клінічні дані свідчать, що застосування Дровеліс супроводжується зменшенням частоти та інтенсивності болю, доброю переносимістю та передбачуваним характером кровотеч відміни. Висока прихильність пацієнок до терапії пов'язана зі стабільним гормональним профілем, низькою частотою незапланованих кровотеч та сприятливим профілем побічних ефектів. Використання Дровеліс є сучасною та ефективною стратегією лікування дисменореї та зменшення частоти кровотеч відміни у підлітків та молодих жінок, які потребують використання контрацепції та страждають на дисменорею.

**Ключові слова:** дисменорея; комбіновані оральні контрацептиви; естетрол; дроспіренон; кровотечі відміни; передбачуваний профіль кровотеч; прихильність до терапії.

## EFFECTIVENESS OF THE COMBINED ORAL CONTRACEPTIVE DROVELIS (ESTETROL/ DROSPIRENONE) IN REDUCING DYSMENORRHEA AND ESTABLISHING A FAVORABLE WITHDRAWAL BLEEDING PROFILE

**S. I. Zhuk**

*Department of Obstetrics, Gynecology and Fetal Medicine of the National University of Health Care of Ukraine n. a. P. L. Shupyk, Kyiv*

## Resume

Dysmenorrhea is one of the most common causes of reduced quality of life in adolescents and young women and often requires pharmacological management. Combined oral contraceptives remain among the most effective approaches for controlling menstrual pain and regulating cyclic hormonal changes. A modern formulation containing estetrol (E4), a natural estrogen with a unique pharmacological profile and selective activity on nuclear and membrane estrogen receptors and tissues, has garnered particular interest. The combination of estetrol and drospirenone in Drovelis provides effective contraception while reducing the intensity of dysmenorrhea, stabilizing the endometrium, and establishing a predictable withdrawal bleeding profile. Estetrol's selective activity allows effective regulation of the reproductive system with a potentially more favorable systemic safety profile. Clinical data indicate that Drovelis use is associated with reduced frequency and intensity of pain, good tolerability, and predictable withdrawal bleeding patterns. High patient adherence is linked to the stable hormonal profile, low frequency of unscheduled bleeding, and favorable adverse effect profile. Thus, Drovelis represents a modern and effective approach for managing dysmenorrhea and reducing the frequency of withdrawal bleeding in adolescents and young women who require contraception and suffer from dysmenorrhea.

**Key words:** dysmenorrhea; combined oral contraceptives; estetrol; drospirenone; withdrawal bleeding; predictable bleeding profile; treatment adherence.



 **Дровеліс®**

Естетрол 14,2 мг + дроспіренон 3 мг  
Схема 24/4

Контрацепція без компромісів

# ПОКОЛІННЯ

# ДРОВЕЛІС

## ІННОВАЦІЙНИЙ ПІДХІД В КОНТРАЦЕПЦІЇ БЕЗ КОМПРОМІСІВ

Коротка інструкція для медичного застосування лікарського засобу

**ДРОВЕЛІС, таблетки, вкриті плівковою оболонкою 3 мг/14,2 мг**

**Склад.** Діючі речовини: дроспіренон, естетролу моногідрат. **Допоміжні речовини:** детальну інформацію див. у інструкції для медичного застосування. **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Фармакогерапевтична група.** Гормони статевих залоз та препарати, які застосовують при патології статеві сфери. Гормональні контрацептиви для системного застосування. Прогестагени та естрогени, фіксовані комбінації. Код АТХ G03A A18. **Показання.** Для пероральної контрацепції. **Противпоказання.** КГК не слід застосовувати при зазначених нижче станах. Якщо будь-який з таких станів виникає вперше під час застосування лікарського засобу Дровеліс, його прийом слід негайно припинити. Наявність або ризик виникнення венозної тромбоемболії (ВТЕ): ВТЕ – наявна ВТЕ, зокрема внаслідок терапії антикоагулянтами, або в анамнезі (наприклад тромбоз глибоких вен (ТГВ) або тромбоемболія легеневої артерії (ТЕЛА)); відома спадкова або набута схильність до венозної тромбоемболії, наприклад резистентність до активованого протеїну С (у тому числі мутація фактора V Лейдена), дефіцит антитромбіну III, дефіцит протеїну С, дефіцит протеїну S; велике оперативне втручання з тривалою іммобілізацією; високий ризик венозної тромбоемболії у зв'язку з наявністю множинних факторів ризику. Наявність або ризик розвитку артеріальної тромбоемболії (АТЕ): АТЕ – наявність АТЕ нині, в анамнезі (наприклад інфаркт міокарда) або продромальний стан (наприклад стенокардія); порушення мозкового кровообігу – інсульт нині, в анамнезі або наявність продромального стану (наприклад транзиторна ішемічна атака (ТІА)); відома спадкова або набута схильність до розвитку артеріальної тромбоемболії, така як гіпергомоцистеїнемія та наявність антифосфоліпідних антитіл (антикардіоліпінні антитіла, вовчачої антикоагулянт); мігрень з вогнищевими неврологічними симптомами в анамнезі; високий ризик артеріальної тромбоемболії у зв'язку з наявністю численних факторів ризику або через наявність одного з таких серйозних факторів ризику: цукровий діабет із судинними симптомами; тяжка артеріальна гіпертензія; тяжка дисліппротеїнемія. Наявність тепер або в анамнезі тяжкого захворювання печінки, якщо показники функції печінки не повернулися до норми. Тяжка ниркова недостатність або гостра ниркова недостатність. Наявність тепер або в анамнезі пухлин печінки (доброякісних або злоякісних). Відомі або підозрювані злоякісні пухлини (наприклад, статевих органів або молочних залоз), які є залежними від статевих гормонів. Вагінальна кровотеча нез'ясованої етіології. Підвищена чутливість до діючих речовин або до будь-якої з допоміжних речовин, наведених у розділі «Склад». Детальну інформацію див. у інструкції для медичного застосування. **Спосіб застосування та дози.** Слід приймати одну таблетку на добу протягом 28 днів поспіль. Таблетки необхідно приймати щодня приблизно в один і той самий час, у разі необхідності запиваючи невеликою кількістю рідини, у порядку, зазначеному на білестерній упаковці. Кожна упаковка починається з 24 рожевих активних таблеток, а потім продовжується 4 білими таблетками плацебо. Кожну наступну упаковку починають на наступний день після останньої таблетки попередньої упаковки. **Побічні реакції.** Детальну інформацію див. у інструкції для медичного застосування. **Упаковка.** По 28 таблеток, вкритих плівковою оболонкою, у білестері (24 рожеві активні таблетки та 4 білі таблетки плацебо); по 1 або по 3, або по 6, або по 13 білестерів разом із картонним футляром для зберігання білестера та 1, 3, 6 або 13 самоклеючими тижневими календарями-стикерами у картонній коробці з маркуванням українською та англійською мовами. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** ВАТ «Гедеон Ріхтер», Угорщина. РП № UA/20281/01/01. Інструкцію затверджено Наказом МОЗ України від 11.12.2023 № 2101.

ТОВ «Гедеон Ріхтер Україна»: 01054, м. Київ, вул. Олександра Кониського, 17-Б.  
Тел.: (044) 389-39-50 (-51), факс: (044) 389-39-52.  
E-mail: [ukraine@richter.kiev.ua](mailto:ukraine@richter.kiev.ua) | [www.gedeonrichter.com](http://www.gedeonrichter.com)

 **GEDEON RICHTER**

## Загальні дані

Дисменорея є однією з найпоширеніших причин звернення жінок до гінеколога, особливо серед підлітків та молодих жінок, які ведуть активний інтелектуальний і фізичний спосіб життя. Клінічно цей стан визначають як болісні менструації, що супроводжуються тазовим болем різної інтенсивності та можуть суттєво впливати на якість життя, працездатність і психоемоційний стан пацієнток. Патогенез дисменореї є складним і багатофакторним, а її клінічні наслідки можуть виходити далеко за межі соматичних проявів, включаючи психологічні та поведінкові порушення. Так, у перекресному дослідженні за участю 897 дівчат-підлітків було продемонстровано, що у групі з дисменореєю значно частіше спостерігалися симптоми депресії, агресивності, інсомнії, денної сонливості та підвищений ризик синдрому обструктивного апное уві сні порівняно з контрольною групою та групою пацієнток з передменструальним синдромом [Akin M. et al., 2019].

Поширеність дисменореї значною мірою залежить від віку. За даними епідеміологічних досліджень, серед дорослих жінок вона спостерігається приблизно у 25 % випадків, тоді як серед підлітків частота може досягати 90 %. Така різниця пояснюється функціонально незрілістю гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникової осі, більшою частотою ановуляторних циклів та особливостями нейроендокринної регуляції у ранньому репродуктивному періоді. Значна частина жінок не звертається по медичну допомогу, самостійно приймаючи анальгетики, оскільки вважає менструальний біль «нормальним» явищем. Низька обізнаність підлітків і молодих жінок щодо фізіології менструального циклу створює бар'єри для своєчасної діагностики та лікування [Gupta et al., 2018]. Рання діагностика та своєчасний початок лікування є критично важливими для збереження репродуктивного здоров'я [Stuparich et al., 2017].

Дисменорея є однією з найчастіших причин відсутності на роботі серед молодих жінок. При цьому в Україні листок непрацездатності через мен-

струальний біль практично не видається, що призводить до прихованих соціально-економічних втрат. За результатами систематичного огляду, хронічний тазовий біль (до якого належить і дисменорея) може спричинити економічні витрати до 20 898 доларів США на рік з урахуванням прямих медичних витрат і непрямих втрат продуктивності [Huang G. et al., 2022].

Попри значну поширеність, патогенез дисменореї досі залишається неповністю з'ясованим, що ускладнює розробку оптимальних терапевтичних стратегій, особливо у випадках, коли стандартна терапія, насамперед нестероїдними протизапальними препаратами (НПЗП), не забезпечує достатнього контролю больового синдрому [Iacovides S. et al., 2015].

## Види дисменореї

У клінічній практиці дисменорею традиційно поділяють на первинну та вторинну, що має важливе значення для вибору тактики обстеження та лікування.

**Первинна дисменорея** визначається як болісні менструації за відсутності структурної патології органів малого таза. Найчастіше вона виникає у підлітків і молодих жінок протягом перших років після менархе, коли встановлюються регулярні овуляторні цикли. Больовий синдром зазвичай з'являється через 6–12 місяців після менархе, що пов'язано з початком овуляції та формуванням циклічної продукції простагландинів [Dawood M. Y., 2006; ACOG Practice Bulletin, 2018]. Основним патофізіологічним механізмом первинної дисменореї є надмірна продукція простагландинів у ендометрії, насамперед простагландину F<sub>2α</sub>. Це призводить до: підвищення тону та скоротливої активності міометрія, вазоконстрикції спіральних артерій, зменшення маткового кровотоку, розвитку ішемії міометрія та активації ноцицептивних механізмів. У пацієнток з первинною дисменореєю концентрація простагландинів у менструальній рідині може бути у 2–7 разів вищою, ніж у жінок без болісних менструацій [Dawood M. Y., 2006].

Клінічно первинна дисменорея проявляється: спастичним болем у нижній частині живота, іррадіацією болю у попереk або внутрішню поверхню стегон, нудотою, блюванням, діареєю, головним болем, слабкістю або запамороченням. Біль зазвичай починається за кілька годин до початку менструації або в перший день кровотечі та триває від 8 до 72 годин. Поширеність первинної дисменореї, за різними дослідженнями, становить від 45 % до 95 % серед підлітків і молодих жінок, причому приблизно у 10–20 % випадків біль має тяжкий характер і суттєво обмежує повсякденну активність [Burnett M. et al., 2017].

**Вторинна дисменорея** виникає внаслідок органічної патології органів малого таза і частіше спостерігається у жінок старшого репродуктивного віку. На відміну від первинної форми, вона зазвичай розвивається через кілька років після встановлення регулярного менструального циклу. Найпоширенішими причинами вторинної дисменореї є: ендометріоз, аденоміоз, міома матки, запальні захворювання органів малого таза, внутрішньоматкові синехії або стеноз шийки матки, вроджені аномалії розвитку матки (ACOG, 2018; ESHRE, 2022).

Клінічні особливості вторинної дисменореї включають: поступове прогресування болю з віком, біль, який починається за кілька днів до менструації і може тривати протягом усієї кровотечі, поєднання з іншими симптомами: диспареунією, хронічним тазовим болем, аномальними матковими кровотечами, безпліддям. Серед усіх причин вторинної дисменореї ендометріоз є найпоширенішою, особливо серед підлітків і молодих жінок з резистентністю до стандартної терапії НПЗП та комбінованими гормональними контрацептивами [Zondervan K. T. et al., 2018].

Розмежування первинної та вторинної дисменореї має принципове значення для клінічної тактики. Ознаки, що потребують виключення вторинної патології, включають: початок болю через кілька років після менархе, прогресуюче посилення симптомів, неефективність НПЗП



або комбінованих оральних контрацептивів, наявність диспареунії, безпліддя або аномальних кровотеч, патологічні зміни при гінекологічному огляді або ультразвуковому дослідженні (УЗД). У таких випадках необхідне розширене обстеження, включаючи УЗД, магнітно-резонансну томографію та, за показаннями, діагностичну лапароскопію (ESHRE Guideline on Endometriosis, 2022). З віком інтенсивність симптомів часто зменшується, що пов'язується із вагітністю, застосуванням гормональних контрацептивів, стабілізацією гормонального фону та ефективними методами контролю стресу.

Окремою клінічною проблемою залишається діагностика дисменореї у підлітків. У цій віковій групі больовий синдром може бути як функціональним, тимчасовим станом без органічної патології, так і раннім проявом ендометріозу, який часто складно виявити на початкових стадіях розвитку. Саме тому клінічна оцінка підлітків із вираженою дисменореєю потребує ретельного аналізу анамнезу та виключення органічних причин. Наразі немає переконливих доказів того, що щоденники симптомів, анкети або мобільні додатки скорочують час до встановлення діагнозу або сприяють його ранньому підтвердженню. Водночас вони можуть бути корисними як допоміжний інструмент, оскільки доповнюють традиційний збір анамнезу, дозволяють об'єктивувати інтенсивність болю та допомагають пацієнткам точніше описувати симптоми. Краще розуміння власного стану також покращує прихильність до лікування та усвідомлення подальшої терапевтичної стратегії.

## Клінічна тактика

З урахуванням патогенезу клінічне ведення вторинної дисменореї передбачає насамперед лікування основного захворювання. Наприклад, при ендометріозі або міомі матки застосовують комбінований підхід: гормональну терапію (комбіновані гормональні контрацептиви, прогестини, агоністи або антагоністи гонадотропін-рилізінг гормону) та, за необхідності, хірургічне видалення патологічних вогнищ. У випадку

первинної дисменореї частіше використовують консервативні методи лікування, включаючи фармакотерапію та допоміжні немедикаментозні підходи.

Стандартною терапією першої лінії при первинній дисменореї залишаються НПЗП та гормональні контрацептиви. НПЗП пригнічують синтез простагландинів — ключових медіаторів скоротливої активності матки та больового синдрому. Кохрейнівський огляд рандомізованих контрольованих досліджень підтвердив високу ефективність НПЗП у лікуванні первинної дисменореї (Cochrane Database Syst Rev., 2015). Для досягнення оптимального ефекту рекомендовано розпочинати прийом препаратів за 1–2 дні до початку менструації [Sohail R. et al., 2023]. Попри високу ефективність стандартної терапії, у частини пацієнок лікування може бути обмеженим через протипоказання або недостатню клінічну відповідь [Marjoribanks J. et al., 2015]. Це особливо характерно для вторинної дисменореї, коли больовий синдром пов'язаний з анатомічними особливостями: мальформаціями мюллерових проток, фіксованою ретроверсією матки, кістами яєчників, стенозом шийки матки, наявністю внутрішньоматкових контрацептивів, оваріоцелі або варикозним розширенням вен малого таза. У разі недостатньої ефективності НПЗП або стандартних гормональних контрацептивів доцільно розглядати альтернативні схеми терапії, зокрема препарати з іншими типами прогестинів, дозами або видами естрогенів. Це підкреслює важливість персоналізованого підходу до лікування дисменореї з урахуванням індивідуальних біологічних і психосоціальних факторів.

Сучасні методи лікування дисменореї умовно поділяють на медикаментозні, немедикаментозні, хірургічні та інноваційні. Фармакотерапія спрямована насамперед на зменшення больового синдрому та пригнічення запальної відповіді. Як вже було зазначено, найбільш дослідженою групою препаратів залишаються НПЗП, які інгібують циклооксигеназу та пригнічують синтез простагландинів, що знижує скоротливу активність міометрія та зменшує ішемію тканин

[Marjoribanks J. et al., 2015]. Одним із представників цієї групи є ацеклофенак (Аертал®), що діє шляхом пригнічення ферменту циклооксигенази (ЦОГ). Ацеклофенак є неселективним інгібітором ЦОГ, але має певну перевагу щодо блокади ізоформи ЦОГ-2, що може зумовлювати кращу гастроінтестинальну переносимість порівняно з класичними неселективними НПЗП. За даними досліджень, ризик шлунково-кишкових ускладнень при його застосуванні може бути нижчим, ніж при використанні диклофенаку, що робить його ефективним засобом для лікування больових синдромів, у тому числі дисменореї [Grover A. et al., 2022]. Ацеклофенак добре абсорбується при пероральному прийомі та має достатню тривалий період дії, що дозволяє застосовувати його двічі на добу. Рекомендована доза для лікування больових синдромів становить 100 мг двічі на день з можливістю індивідуальної корекції.

Водночас приблизно у 20–25 % жінок НПЗП можуть бути недостатньо ефективними або спричиняти побічні реакції — від нудоти та запаморочення до гастроінтестинальних уражень або порушення функції печінки й нирок [Nie W. et al., 2020; Oladosu F. A. et al., 2018; Oladosu F. A. et al., 2018]. Незважаючи на ці ризики, короткочасне застосування протягом 2–3 днів зазвичай не асоціюється з тяжкими ускладненнями [Özgül S. et al., 2018]. НПЗП залишаються більш ефективними за плацебо у контролі болю [Kashefi F. et al., 2014].

Гормональна терапія застосовується як при первинній, так і при вторинній дисменореї. До ефективних методів належать комбіновані пероральні контрацептиви (ACOG Committee Opinion No. 760, 2018). Їх дія базується на пригніченні овуляції та зменшенні десквамації ендометрію, що приводить до зниження продукції простагландинів.

Серед сучасних комбінованих пероральних контрацептивів (КПК) особливу увагу привертає Дровеліс (естетрол/дроспіренон). Це єдиний у світі КПК, який містить природний естроген естетрол (Е4) у комбінації з дроспіреноном, що дозволяє поєднати високу контрацептивну



ефективність із більш сприятливим профілем безпеки порівняно з препаратами на основі етинілестрадіолу з дроспіреноном. Комбінація естетролу та дроспіренону поєднує нові можливості естетролу та антиандрогенні й антимінералокортикоїдні властивості прогестину дроспіренону, що покращує ефективність й переносимість гормональної терапії та контрацепції. Завдяки цьому Дровеліс задовільняє потреби жінок, як у контрацепції так і для ефективного контролю циклу, зменшення інтенсивності менструального болю.

Естетрол є природним естрогеном, який синтезується виключно в печінці плода під час вагітності. Його фармакологічні властивості відрізняються від традиційних естрогенів, що застосовуються у складі комбінованих пероральних контрацептивів, насамперед завдяки механізму селективної активації естрогенових рецепторів, відомому як NEST (Native Estrogen with Selective action in Tissues). Концепція NEST-селективності полягає у тому, що естетрол демонструє специфічний профіль взаємодії з різними типами естрогенових рецепторів. У клітинах людини естрогени реалізують свою дію через ядерні (ER $\alpha$  та ER $\beta$ ) та мембранні естрогенові рецептори. Ядерні рецептори функціонують як транскрипційні фактори, які після зв'язування з лігандом регулюють експресію генів, що контролюють проліферацію, диференціацію та функцію тканин репродуктивної системи. Мембранні естрогенові рецептори, навпаки, активують швидкі позаядерні сигнальні каскади, що можуть впливати на судинний тонус, коагуляцію, метаболічні процеси та клітинну проліферацію. Дослідження показали, що естетрол переважно активує ядерні  $\alpha$ -естрогенові рецептори, при цьому його здатність стимулювати мембранні естрогенові рецептори є значно меншою порівняно з іншими естрогенами [Benoit T. et al., 2017; Bitzer J. et al., 2024]. Такий механізм дії є ключовим для розуміння клінічного профілю препарату. Експериментальні дослідження продемонстрували, що при зв'язуванні з ER $\alpha$  естетрол активує геномні сигнальні механізми, які відповідають за регуляцію функції ендометрія, гіпо-

таламо-гіпофізарно-яєчникової осі та менструального циклу. Водночас його вплив на мембранні рецептори, що запускають швидкі позаядерні сигнали, є значно обмеженим. Саме ці позаядерні сигнали вважаються важливими у формуванні низки системних ефектів естрогенів, включаючи активацію факторів згортання, зміни судинної реактивності та стимуляцію клітинної проліферації [Valéra M. C. et al., 2018; Fruzzetti F. et al., 2021]. У доклінічних роботах було показано, що естетрол може діяти як частковий антагоніст мембранної естрогенної сигналізації, індукованої естрадіолом, що додатково обмежує активацію швидких клітинних сигнальних шляхів. Такий механізм підтверджує концепцію NEST, естрогену з тканинно-селективною дією, який забезпечує необхідну геномну естрогенну активність при мінімізації небажаних системних ефектів [Benoit T. et al., 2017; Bitzer J. et al., 2024]. Практичне значення цього механізму полягає у формуванні більш сприятливого профілю безпеки.

Для лікаря це означає, що естетрол забезпечує необхідний естрогенний ефект на рівні репродуктивної системи — зокрема регуляцію менструального циклу, стабілізацію ендометрія та пригнічення овуляції у складі комбінованих контрацептивів — при менш вираженому впливі на системні метаболічні та судинні процеси. Клінічні дослідження показали, що такий механізм дії асоціюється з меншим впливом на систему гемостазу, включаючи фактори згортання та маркери тромбоемболії, порівняно з препаратами, що містять етинілестрадіол [Bitzer J. et al., 2024; Mawet M. et al., 2015]. Це має важливе значення для зниження ризику венозної тромбоемболії, який залишається одним із ключових факторів безпеки комбінованих гормональних контрацептивів. Ще однією важливою фармакокінетичною особливістю естетролу є відсутність утворення 2-, 4- та 16-гідроксильованих метаболітів, характерних для метаболізму етинілестрадіолу. Саме ці метаболіти можуть сприяти активації тромбоцитарної агрегації та потенційно підвищувати кардіоваскулярні ризики [Bitzer J. et al., 2024; Mawet M. et al., 2015; Fruzzetti F. et al., 2021]. Відсутність таких метаболічних шляхів

формує більш сприятливий профіль безпеки препарату. Крім того, тканинно-селективна дія естетролу забезпечує контрольовану стимуляцію ендометрія, яка характеризується меншою проліферативною активністю у порівнянні з традиційними естрогенами. У клінічній практиці це проявляється більш стабільним контролем циклу та прогнозованим профілем кровотеч.

Дроспіренон у складі Дровеліс, структурно є похідним спіронолактону, що визначає його антимінералокортикоїдні та антиандрогенні властивості. Антимінералокортикоїдна дія пов'язана з блокадою альдостеронових рецепторів, що сприяє зменшенню затримки натрію та рідини в організмі. У клінічній практиці це дозволяє знижувати частоту таких небажаних явищ, як набряки, масталгія та відчуття здуття [Wiegratz I. et al., 2006].

Антиандрогенна активність дроспіренону у складі Дровеліс сприяє зменшенню впливу андрогенів на сальні залози, що може призводити до покращення стану шкіри, зменшення себореї та акне. Саме тому Дровеліс має достатню ефективність у пацієток із передменструальним синдромом, при дисменореї.

Окремий інтерес становить потенційна роль естетролу у лікуванні дисменореї та ендометріоз-асоційованого больового синдрому. Селективна активація ядерних естрогенових рецепторів може сприяти зменшенню проліферації ендометріюїдної тканини та модифікації запальної відповіді, що відіграє ключову роль у патогенезі тазового болю [Mollard E. et al., 2024]. Однією з проблем гормональної терапії ендометріозу є резистентність до прогестерону, що може знижувати ефективність лікування [Bulun S. E. et al., 2019]. Дані щодо резистентності до естрогенів у складі комбінованих контрацептивів обмежені, однак експериментальні дослідження *in vitro* показали, що естетрол демонструє більш стабільну взаємодію з естрогеновими рецепторами та меншу схильність до десенситизації сигнальних шляхів [Alderman M. H. et al., 2021]. Це створює передумови для більш стабільного клінічного ефекту при тривалому застосуванні.





Клінічна ефективність Дровеліс при дисменореї була оцінена у багатоцентровому рандомізованому подвійно сліпому плацебо-контрольованому дослідженні [Osuga et al., 2025]. До нього було включено 162 жінки репродуктивного віку з первинною або вторинною дисменореєю. Дизайн передбачав 16-тижневий подвійно сліпий період із подальшим 36-тижневим відкритим етапом. Пацієнтки отримували препарат Дровеліс у циклічному режимі: одна таблетка щоденно протягом 24 днів (естетрол 15 мг + дроспіренон 3 мг) з наступними 4 днями плацебо. Результати продемонстрували статистично значуще зниження інтенсивності дисменореї, де максимальний бал болю зменшився на 2,3 бала у групі Дровеліс® порівняно з 1,4 бала у групі плацебо ( $p < 0,001$ ). Частка жінок із зменшенням болю щонайменше на 2 бали становила 64,3 % у групі активного лікування проти 28,4 % у групі плацебо. Оцінка за візуальною аналоговою шкалою показала зниження тазового болю на 44,2 мм, а менструального — на 42,3 мм. Крім того, було відзначено покращення об'єктивних гінекологічних показників, включаючи зменшення тазової чутливості та покращення рухливості матки. У багаторічному дослідженні фази III серед підлітків віком 12–17 років [Hirschberg et al., 2024] до початку лікування 63,9 % учасниць застосовували анальгетики. До 6-го циклу цей показник зменшився до 31,6 %. Медіана болю за шкалою VAS знизилася приблизно з 5,0 до 3,5–3,7, що відповідає зменшенню симптомів на 33–36 %, а у

пацієнок із тяжкою дисменореєю — до 41–44 % (рис.).

Фармакокінетичні властивості естетролу та дроспіренону є взаємопов'язаними та частково пояснюють клінічну ефективність комбінації при дисменореї, а також сприятливий профіль контролю менструальноподібних кровотеч. Естетрол характеризується високою біодоступністю понад 90 % та періодом напіввиведення близько 28 годин, що забезпечує стабільні концентрації у плазмі крові. Дроспіренон має дещо довший період напіввиведення (приблизно 30–35 годин), формуючи тривалу прогестагенну дію.

Таким чином, обидва компоненти препарату Дровеліс характеризуються тривалим періодом напіввиведення, що забезпечує підтримку стабільної терапевтичної концентрації діючих речовин у крові та сприяє достатній клінічній ефективності. Стабільність фармакокінетичного профілю без виражених пікових коливань концентрацій гормонів є одним із механізмів, що пояснює ефективний контроль менструальноподібних кровотеч під час застосування препарату. Саме підтримання відносно рівномірного гормонального фону сприяє формуванню передбачуваного профілю кровотеч відміни, які, як правило, характеризуються помірною інтенсивністю та регулярністю. Дані клінічних досліджень підтверджують, що на фоні застосування комбінації естетролу та дроспіренону формується стабільний профіль циклу із достатнім контролем кровотеч [Bitzer J. et al., 2024].

## Кровотечі відміни

Важливим клінічним аспектом є те, що під час застосування КПК відсутня справжня менструація у фізіологічному розумінні. Кровотечі, які виникають у період прийому плацебо-таблеток, є так званими кровотечами відміни, тобто фармакологічно індукованими реакціями ендометрію на тимчасове зниження концентрації гормонів. Такі кровотечі не є результатом природного овуляторного циклу, а відображають штучно сформований гормональний режим. У перші місяці застосування будь-яких комбінованих гормональних контрацептивів, включаючи Дровеліс, необхідний період адаптації, під час якого організм жінки пристосовується до нового гормонального середовища. У цей період можуть спостерігатися певні транзиторні побічні ефекти, що підкреслює важливість попереднього інформування пацієнок як про ці реакції, так і про можливі очікувані переваги та позитивні ефекти, які властиві природньому, селективному естетролу та дроспіренону.

Найбільш поширеним тимчасовим явищем є незаплановані кров'яністі виділення. У більшості випадків вони не пов'язані з органічною патологією за умови, що під час первинного обстеження виключено захворювання органів репродуктивної системи, які супроводжуються аномальними матковими кровотечами. Незаплановані кров'яністі виділення зазвичай поділяють на два основні підтипи: мажучі кров'яністі виділення (spotting), що мають незначний об'єм, та проривні кровотечі, які можуть бути більш інтенсивними, але, як правило, залишаються короткочасними. Механізми їх виникнення є багатофакторними. До них належать стоншення ендометрію під впливом низьких доз естрогену та прогестину, гормональна перебудова з тимчасовою зміною чутливості ендометріальних рецепторів, а також індивідуальні особливості відповіді ендометрію на дію гормональних препаратів та стрес, недосипання та дієти. На даний час саме стрес, може змінювати період адаптації при застосуванні будь-якого КПК. Стрес, активація гіпоталамо-гіпофізарно-наднирничкової осі змінює ритм секреції гонадотропін-рилізінг гормону, що опосередко-

вано може впливати на гормональний баланс і стабільність ендометріального шару. Це пояснює, чому у частини жінок епізоди проривних кровотеч можуть виникати не лише на початку лікування, але іноді й після кількох місяців стабільного застосування препарату. З клінічної точки зору реакції жінок на зміну характеру менструально-подібних кровотеч можуть суттєво відрізнятися. Для частини пацієнок зменшення інтенсивності або навіть відсутність кровотеч є перевагою, тоді як для інших це може бути джерелом занепокоєння. Саме тому важливою складовою клінічного ведення є детальне пояснення пацієнці механізмів дії гормональної контрацепції та можливих змін характеру кровотеч. Дровеліс продемонстрував високий рівень контролю менструального циклу, що підтверджується передбачуваним профілем кровотеч відміни.

У дослідженні II фази проводилося порівняння з комбінацією естрадіолу валерату та дієногесту, де Дровеліс забезпечував кращий контроль циклу та нижчу частоту незапланованих кровотеч [Arter D. et al., 2016]. Подальші дані клінічних досліджень III фази підтвердили стабільність профілю кровотеч при застосуванні препарату. У більшості користувачок заплановані кровотечі виникали під час або безпосередньо після прийому плацебо-таблеток у 92–94 % циклів, що свідчить про передбачуваний характер кровотеч відміни [Gemzell-Danielsson K. et al., 2022]. Незаплановані кровотечі спостерігалися у 19,2 % жінок у другому циклі, проте їх частота поступово зменшувалася до 12,8 % в 11 циклі, що демонструє типовий процес адаптації ендометрію до нового гормонального режиму. У великому дослідженні III фази, проведеному у США та Канаді [Creinin M. D. et al., 2021], встановлено, що більшість постійних користувачок мали заплановані кровотечі або незначні кров'яністі виділення триваліс-

тьо до 5 днів. Приблизно 15 % жінок у кожному циклі не мали кровотечі відміни, що є очікуваним ефектом гормональної контрацепції та не має клінічно негативного значення.

Незначні мажучі виділення (spotting) спостерігалися приблизно у 15–20 % користувачок, тоді як значні або тривалі незаплановані кровотечі були рідкісними — менше ніж у 1–2 % випадків у будь-якому циклі. Важливо, що їх частота зменшувалася зі збільшенням тривалості застосування і досягала мінімального рівня після 6–12 циклів регулярного прийому. З клінічної точки зору ці дані свідчать, що більшість випадків незапланованих кров'янистих виділень є частиною адаптаційного періоду, а не проявом патології чи недостатньої ефективності препарату. Саме тому правильне інформування пацієнок на початку лікування має ключове значення для підвищення прихильності до терапії. Також відомо, що для будь-яких нових препаратів на ранніх етапах після виходу їх на ринок зазвичай спостерігається підвищена настороженість лікарів щодо їх переносимості, зокрема для КПК — це нерегулярні кров'яністі виділення (період фізіологічної адаптації). Це явище описується терміном «надмірне повідомлення про небажані явища (over-reporting)» — ситуація, коли події повідомляють частіше не через їх реальне збільшення, а через підвищену увагу дослідників і пацієнок до нового препарату. У таких випадках незначні нерегулярні або точкові виділення можуть реєструватися частіше, а іноді через недостатню деталізацію та уточнення скарг перебільшується ступінь їх важкості. Тому необхідно враховувати даний факт та результати інших досліджень, які направлені як на спостереження за контролем циклу так і за показниками задоволеності та якості життя. За даними клінічних досліджень, 97,4 % жінок продовжували застосування Дровеліс, що свідчить

про високу прийнятність препарату та задоволеність контролем менструального циклу. Додатково у дослідженнях фази II та III оцінювали вплив препарату на якість життя за допомогою опитувальників. Було показано, що протягом одного року застосування користувачки зберігали високий рівень фізичного, психологічного та соціального благополуччя [Arter D. et al., 2017].

## Висновки

Клінічні дані демонструють, що Дровеліс забезпечує надійний контроль менструального циклу, передбачуваний профіль кровотеч відміни та низьку частоту клінічно значущих незапланованих кровотеч, достатню ефективність при зменшенні болювого синдрому при дисменореї. Поодинокі епізоди проривних кровотеч зазвичай є тимчасовими та пов'язані з періодом адаптації ендометрію до нового гормонального режиму. Важливим клінічним аспектом є також те, що кров'яністі виділення прориву при застосуванні Дровеліс не пов'язані з впливом на систему гемостазу, а зумовлені локальними ендометріальними механізмами адаптації до гормональної терапії і залежать від стресового фактору та особливості життя. Фармакологічні властивості естетролу, включаючи селективну взаємодію з ядерними та мембранними естрогеновими рецепторами, формують нову концепцію естрогенної терапії. Реалізація принципу NEST-селективності дозволяє поєднати ефективну гормональну регуляцію репродуктивної системи з більш сприятливим системним профілем безпеки. Клінічно важливо, що краща переносимість і нижча частота небажаних системних ефектів сприяють підвищенню прихильності пацієнок до лікування, що безпосередньо покращує ефективність терапії в реальній клінічній практиці.

## Відомості про автора

**Світлана Іванівна Жук** — д. мед. н., професор, завідувач кафедри акушерства гінекології та медицини плода Національного університету охорони здоров'я України ім. П. Л. Шупика; Заслужений лікар України; Голова консультативно-експертної групи «Акушерство та гінекологія» розробників Державного формуляра лікарських засобів; Експерт МОЗ України за напрямом «Акушерська та гінекологічна допомога»; Експерт з акушерства та гінекології Головного бюро судово-медичної експертизи МОЗ України

