

# Комбінована пероральна контрацепція та ризику тромбозів. Як поєднати ефективність і низький тромботичний ризик?

С. І. Жук<sup>1</sup>, Е. В. Сливка<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Кафедра акушерства, гінекології та медицини плода Національного університету охорони здоров'я України ім. П. Л. Шупика, м. Київ

<sup>2</sup> Кафедра акушерства і гінекології № 2 Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова; МЦ «Інномед-центр ендосиргії»

## Резюме

Комбіновані пероральні контрацептиви (КПК), до складу яких входить синтетичний етинілестрадіол та дроспіренон, за певних обставин можуть зумовлювати підвищений ризик тромбозів, що є однією з основних проблем їх використання. Ризики венозного тромбоемболізму (ВТЕ) пов'язані з різними факторами. Сучасний препарат на основі нової гормональної комбінації естетрол / дроспіренон дозволяє поєднувати високу ефективність контрацепції з низьким прогностичним рівнем тромбоутворення. Ключовим фактором у зниженні ризику тромбозів є вибір естрогену — естетрол (Е4) — це природний, натуральний естроген, адже аналог, який входить до складу КПК Дровеліс, відповідає гормону, що виробляється в організмі. Естетрол розглядається як більш безпечна альтернатива для жінок з підвищеним ризиком тромботичних ускладнень (з ожирінням, курінням в анамнезі або генетичною схильністю, наприклад, наявність мутації фактора V Лейдена). В статті представлено інформацію про новий метод вивчення тромботичної активності препаратів: тест дослідження резистентності активованого протеїну С (АРС) на основі ендогенного тромбінового потенціалу з використанням нормованого коефіцієнту чутливості АРС (nAPCsr). Цей аналіз дозволяє оцінити вроджену та набуту резистентність до АРС, використовуючи дані кривих генерації тромбіну, а саме — визначити відсутність змін у фізіологічному співвідношенні між коагулянтною та антикоагулянтною системами, що запобігає процесу тромбоутворення в організмі. Тромботично-нейтральні ефекти Дровеліс без залежності від варіації генів, роблять його призначення обґрунтованим в пременопаузальному періоді, коли ризики ВТЕ збільшуються з віком, особливо на фоні супутньої патології або особливостей анамнезу. Прийом Дровелісу сприяє безпечному переходу від застосування КПК до менопаузальної гормональної терапії.

**Ключові слова:** естрогени, естетрол, природний естроген із селективною активністю в тканинах, NEST, естроген, гормональна терапія, Дровеліс.

## COMBINED ORAL CONTRACEPTION AND THE RISKS OF THROMBOSIS. HOW TO COMBINE EFFECTIVENESS AND LOW THROMBOTIC RISK?

S. I. Zhuk<sup>1</sup>, E.V. Slyvka<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Department of Obstetrics, Gynecology and Fetal Medicine of the National University of Health Care of Ukraine n. a. P. L. Shupyk, Kyiv

<sup>2</sup> Vinnytsia National Pirogov Medical University; Medical center "Innomed - Endosurgery Center"

## Resume

Combined oral contraceptives (COCs) containing synthetic ethinylestradiol and drospirenone may, under certain circumstances, lead to an increased risk of thrombosis, which is one of the main problems with their use. The risks of venous thromboembolism (VTE) are associated with various factors. A modern drug based on the new hormonal combination estetrol / drospirenone allows you to combine high contraceptive effectiveness with a low prognostic level of thrombosis. A key factor in reducing thrombosis is the choice of estrogen — estetrol (E4) is a natural, natural estrogen, because the analogue that is part of the COC Drovelis corresponds to the hormone that is produced in the body. Estetrol is considered a safer alternative for women with an increased risk of thrombotic events (with obesity, a history of smoking or a genetic predisposition, for example, the presence of a factor V Leiden mutation). The article presents information about a new method for studying the thrombotic activity of drugs: the activated protein C (APC) resistance test based on endogenous thrombin potential (ETP) using the normalized APC sensitivity coefficient (nAPCsr). This analysis allows you to assess congenital and acquired resistance to APC using data from thrombin generation curves, namely to determine the absence of changes in the physiological ratio between the coagulant and anticoagulant systems, which will prevent the process of thrombosis in the body. Thrombotic-neutral effects of Drovelis without dependence on gene variation make its appointment justified in the premenopausal period, when the risks of VTE increase with age, especially against the background of concomitant pathology or features of the anamnesis. Taking Drovelis provides a safe transition from the use of COCs to menopausal hormone therapy.

**Key words:** estrogens, estetrol, natural estrogen with selective activity in tissues, NEST, estrogen, hormone therapy, Drovelis.

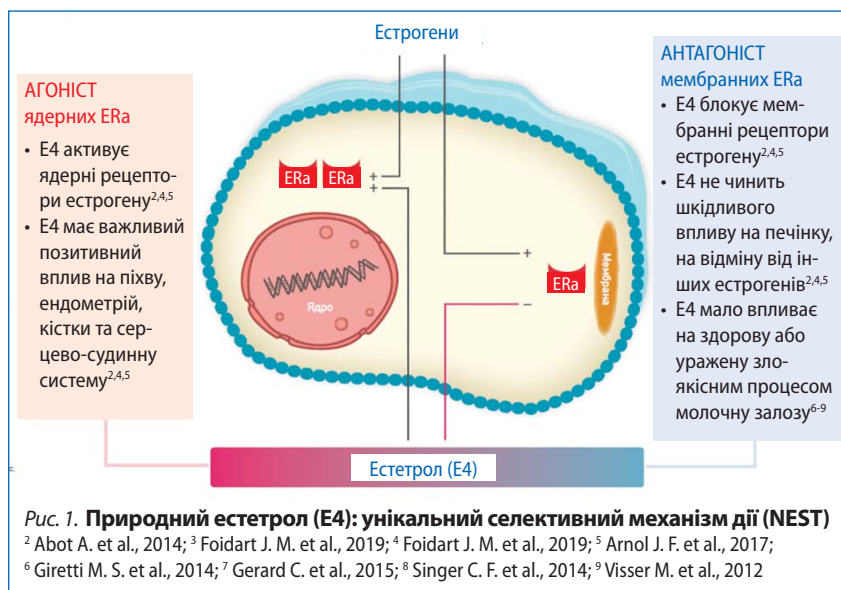


Дровеліс — перший та єдиний комбінований пероральний контрацептив (КПК), що містить унікальний природний естроген — естетрол (E4) в дозі 15 мг. Естетрол — це природний, натуральний естроген, адже аналог, який входить до складу КПК Дровеліс, відповідає гормону, який виробляється в організмі. Естетрол є нативним естрогеном, який виробляється печінкою плода, і демонструє значно безпечніший профіль порівняно з традиційними естрогенами, такими як етинілестрадіол (ЕЕ), особливо щодо ризику венозного тромбоемболізму (ВТЕ). Лікарям знайомі позитивні неконтрацептивні

властивості дроспіренону, але поки що мало відомий естетрол, бо аналогів його немає і лікарі не зустрічали естетрол в своїй практичній діяльності. Тому, виникає логічне запитання щодо його інноваційності, що зумовлена селективною тканинною специфічною дією. Естетрол має унікальні механізми дії, які відрізняють його від синтетичного етинілестрадіолу та від естрадіолу (Е2) [Gérard C. et al., 2022; 2023]. Селективна дія можлива за рахунок агоністичної взаємодії з ядерними  $\alpha$ -рецепторами до естрогенів клітин та антагоністичної з  $\alpha$ -рецепторами до естрогенів на мембрані (рис. 1). Естетрол єдиний

не утворюється з інших естрогенів та не перетворюється на них. Е4 не активує і не активується ферментними системами печінки, тому він має стабільну концентрацію та фармакокінетику. Активність природного селективного естетролу в організмі в перерахунок на мг не може безпосередньо порівнюватися з активністю інших естрогенів, це — зовсім інші дози і зовсім інші ефекти. Доза, що входить до складу Дровеліс, обумовлює безпечні фізіологічні рівні без пікових коливань [Gérard C. et al., 2022; 2023].

Саме безпека та ефективність естетролу досліджувались при відкритому випробуванні Freedom за участі понад 1,5 тис. осіб у Європі та близько 2150 учасників у США / Канаді протягом 13 циклів. Результати клінічних досліджень підтвердили, що доза Е4 15 мг є оптимальною у поєднанні з дроспіреноном, оскільки мали місце чудові контрацептивні властивості та контроль циклу, добра переносимість, обмежений вплив на печінку, параметри та фактори згортання крові [Gemzell-Danielsson K. et al., 2021; Creinin M. D. et al., 2021; Klipping C. et al., 2021; Douxfils J. et al., 2020].



Таблиця 1. Фактори ризику розвитку артеріального тромбозу

| Фактор ризику  | Примітка   |
|--|--|
| Вік  | Особливо понад 35 років  |
| Паління  | Жінкам, які бажають застосовувати комбіновані гормональні контрацептиви, слід рекомендувати відмовитися від паління. Жінкам віком від 35 років, які продовжують палити, слід наполегливо рекомендувати інший метод контрацепції            |
| Артеріальна гіпертензія  | —  |
| Ожиріння (індекс маси тіла — ІМТ > 30 кг/м <sup>2</sup> )  | Ризик значно підвищується при збільшенні ІМТ. Особливо потребує уваги при наявності у жінок інших факторів ризику  |
| Обтяжений сімейний анамнез (тромбоз у рідного брата / сестри або батьків, особливо у відносно молодому віці, наприклад, до 50 років) | У разі наявності спадкової схильності, перед застосуванням будь-яких комбінованих гормональних контрацептивів жінкам рекомендується порадитися зі спеціалістом   |
| Мігрень  | Зростання частоти виникнення або тяжкості мігрені під час застосування комбінованих гормональних контрацептивів (може бути продромальним станом перед розвитком цереброваскулярних подій) може стати причиною негайного припинення прийому |
| Інші стани, пов'язані з небажаними реакціями з боку судин  | Цукровий діабет, гіпергомоцистеїнемія, вади клапанів серця, фібриляція передсердь, дисліппротеїнемія та системний червоний вовчак  |

## Фактори ризику тромбозу

Епідеміологічні дослідження виявили, що застосування будь-яких КПК асоціюється із підвищеним ризиком артеріального тромбозу (АТ) (інфаркт міокарда) або цереброваскулярних ускладнень (наприклад, транзиторна ішемічна атака, інсульт). При застосуванні КПК ризик розвитку артеріальних тромбоемболічних ускладнень або цереброваскулярних подій зростає у жінок із факторами ризику (табл. 1). Дровеліс протипоказаний, якщо у жінки має місце один серйозний або множинні фактори ризику, які можуть підвищити ризик розвитку АТ.

Якщо жінка має більше одного фактора ризику ВТЕ, сукупне зростання може бути більшим, ніж сума ризиків, асоційованих із кожним окремим фактором, тому слід брати до уваги загальний ризик розвитку ВТЕ. КПК не слід призначати, якщо співвідно-

шення користь / ризик є несприятливим (табл. 2).

На тлі застосування будь-якого КПК підвищується ризик розвитку ВТЕ порівняно з ризиком за відсутності застосування контрацептивів. Застосування препаратів, які містять низькі дози етинілестрадіолу (< 50 мкг) у поєднанні з левоноргестрелом, норгестиматом або норетистероном, асоціюється з найнижчим ризиком розвитку ВТЕ. Поки що невідомо, як ризик при застосуванні препарату дровеліс співвідноситься з цим зниженим ризиком. Рішення про застосування будь-якого препарату, який не належить до групи засобів з найменшим ризиком розвитку ВТЕ, необхідно приймати лише після обговорення з жінкою. Необхідно переконатися, що вона усвідомлює ризик розвитку ВТЕ, пов'язаний із застосуванням КПК, ступінь впливу наявних у неї факторів ризику на рівень цього ризику і той факт, що ризик ВТЕ є найвищим протягом першого року застосування препарату. Кількість випадків ВТЕ за рік при прийомі низькодозових КПК менша, ніж зазвичай очікується протягом вагітності або у післяпологовому періоді. За деякими даними, ризик ВТЕ може зростати при відновленні застосування КПК після перерви тривалістю  $\geq 4$  тижні. Немає єдиної думки щодо можливого впливу варикозного розширення вен та поверхневого тромбофлебиту на розвиток або прогресування венозного тромбозу. У жінок, які не застосовують КПК і не є вагітними, частота виникнення ВТЕ становить приблизно 2 випадки на 10000 жінок-років. Однак, у будь-якої окремо взятої жінки рівень ризику може бути значно вищим залежно від наявних у неї основних факторів ризику.

У випадку, коли жінка, не має протипоказань до застосування КПК, втім існують певні страхи та сумніви у лікарів, можна розглядати застосування Дровеліс, який має потенційно низькі прогнозовані тромборизики. Порівняно з етинілестрадіолом, естетрол має сприятливий профіль безпеки для гемостазу: Е4 чинить значно менший вплив на фактори коагуляції, включаючи резистентність до активованого

Таблиця 2. Фактори ризику розвитку венозного тромбоемболізму

| Фактор ризику  | Примітка  |
|--|---|
| Ожиріння (індекс маси тіла — ІМТ > 30 кг/м <sup>2</sup> )  | Ризик значно підвищується при збільшенні ІМТ. Особливо заслуговує на увагу при наявності у жінок інших факторів ризику  |
| Тривала іммобілізація, велике оперативне втручання, будь-яка операція на ногах або на органах малого таза, нейрохірургічні втручання або обширна травма                  | У таких випадках рекомендується припинити застосування таблеток (у разі планового оперативного втручання щонайменше за 4 тижні) та не відновлювати застосування раніше, ніж через 2 тижні після повного відновлення рухової активності. Щоб уникнути небажаного настання вагітності, слід застосовувати інший метод контрацепції. Варто розглянути доцільність антитромботичної терапії, якщо застосування препарату Дровеліс не було припинено заздалегідь |
| Примітка: тимчасова іммобілізація, у тому числі повітряний переліт протягом > 4 годин, також може бути фактором ризику ВТЕ, особливо для жінок з іншими факторами ризику |   |
| Обтяжений сімейний анамнез (ВТЕ у рідного брата / сестри або батьків, особливо у відносно молодому віці, наприклад, до 50 років)   | У разі наявності спадкової схильності перед застосуванням будь-яких комбінованих гормональних контрацептивів жінкам рекомендується порадитися зі спеціалістом   |
| Інші медичні стани, пов'язані із ВТЕ   | Рак, системний червоний вовчак, гемолітико-уремічний синдром, хронічне запальне захворювання кишечника (хвороба Крона, або виразковий коліт) та серпоподібноклітинна анемія   |
| Вік  | Особливо понад 35 років   |

протеїну С, рівень фібриногену та маркери утворення тромбіну. Естетрол з низьким впливом на ферменти печінки знижує синтез білків коагуляції, які зазвичай стимулюються синтетичними естрогенами, такими як ЕЕ, що приводить до більш безпечного профілю естетролу, який пов'язаний з нейтральним або позитивним впливом на коагуляцію. Естетрол, на відміну від етинілестрадіолу, не блокує фізіологічні механізми антикоагулянтної системи при активації коагулянтної. Це підтверджується тим, що естетрол виявляє мінімальний вплив на резистентність активованого протеїну С (тобто, не змінює активність комплексу протеїн С / антикоагулянтна система при активації коагуляції та утворенні тромбіну), що є критично важливим маркером ризику ВТЕ [Foidart J. M., et. al. 2023].

Естетрол розглядається як більш безпечна альтернатива для жінок з підвищеним ризиком тромботичних подій, наприклад, з ожирінням, курінням в анамнезі або генетичною схильністю (мутація фактора V Лейдена). Унікальні фармакологічні властивості роблять Дровеліс на основі естетролу інноваційним варіантом, що поєднує ефективну контрацепцію зі зниженими системними ризиками. Очікується, що поточні дослідження

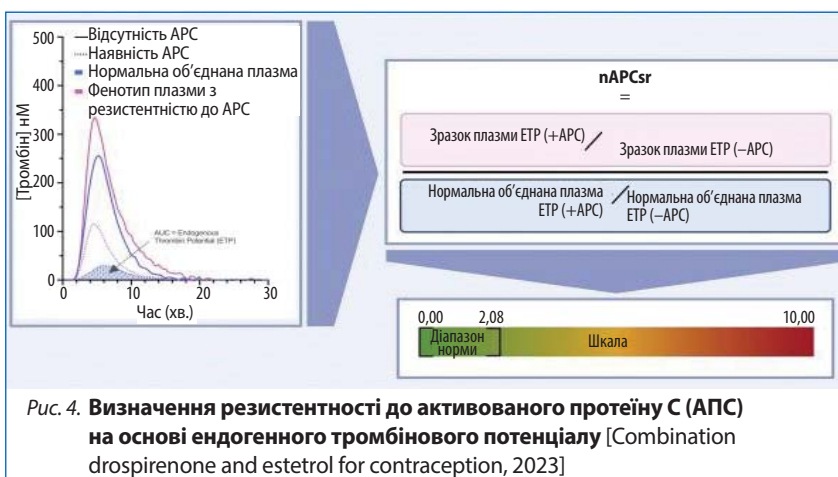
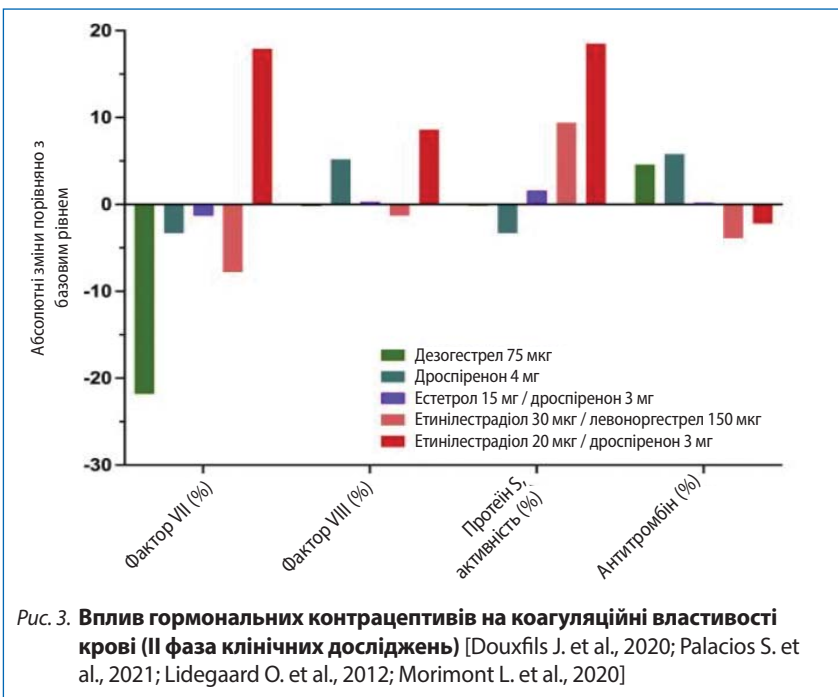
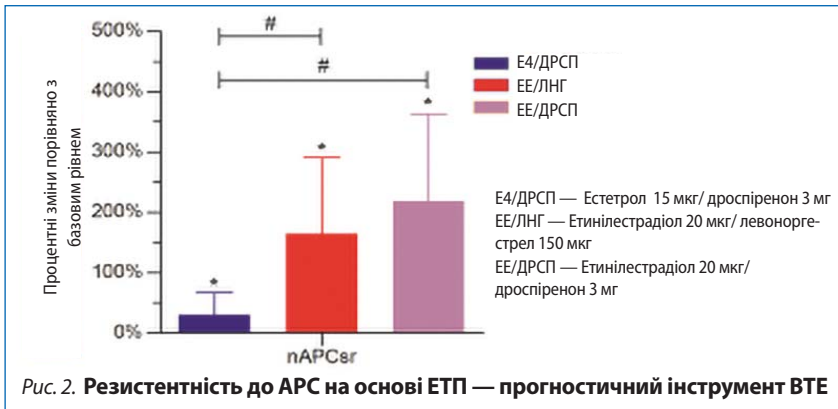
та більш масштабні випробування фази III підтвердять ці висновки та ще більше обґрунтують безпеку естетролу як гормонального контрацептиву для тривалого застосування у будь-якому віці.

## Результати досліджень застосування естетролу

Клінічні дослідження із застосуванням Е4 у дозі 15 мг у комбінації з дроспіреноном (ДРСП) показали зміни параметрів гемостазу, подібні або навіть нижчі, ніж при застосуванні ЕЕ / левоноргестрелу (ЛНГ), які вважаються більш безпечними комбінаціями з точки зору ризику ВТЕ. Ризик венозної тромбоемболії, пов'язаний із Е4 / ДРСП, був оцінений як нижчий, ніж у ЕЕ / ДРСП, що робить естетрол перспективною альтернативою для зниження тромботичних ризиків при збереженні контрацептивної ефективності (фази дослідження II та III) [Mawet M. et al., 2021].

Гемостатичні параметри Е4 вивчали *in vitro* та *in vivo*. У дослідженнях не було виявлено значних сигналів безпеки щодо тромботичних ускладнень на фоні застосування дровеліс, навіть у жінок з індексом маси тіла до 35 кг/м<sup>2</sup>.





Однак, було наголошено на необхідності постійного постмаркетингового спостереження для підтвердження довгострокового профілю безпеки (Frontiers, ASH Publications).

У дослідженні *in vitro* показано що естетрол може регулювати фібринолітичну білкову систему в ендотеліальних клітинах [Montt-Guevara M. M. et al., 2017], E4 запобігав процесу

тромбоутворення в артеріях і венах на моделях мишей, знижував імовірність як артеріального, так і венозного тромбозу, а також гострої тромбоемболії. Дослідження адгезії *in vivo*, проведене в цільній крові в умовах артеріального потоку на колагеновій матриці, показало, що терапія E4 знижує адгезію тромбоцитів [Valera M. C. et al., 2018]. Естетрол знижує рівень D-димеру без впливу на антитромбін, активність протеїну S та активованого протеїну C, фрагменту протромбіну 1+2 [Kluft C. et al., 2017]. J. Douxfils et. al. продемонстрували, що після 6 місяців застосування дровеліс спостерігалися аналогічні або менші зміни параметрів прокоагулянтів, антикоагулянтів і фібринолітиків порівняно з препаратом порівняння (етинілестрадіол та левоноргестрел). В цьому дослідженні спостерігалися більш виражені відмінності EE в бік збільшення коагуляції в EE з ДРСР. Таким чином, можна зробити попередній висновок, що саме вид естрогену впливає на тромботичні ризики [Douxflis J. et al., 2020]. У дослідженнях використовували новий метод вивчення тромботичної активності препаратів: тест аналізу резистентності активованого протеїну С (АПС) на основі ендогенного тромбінового потенціалу (ЕТП) з використанням нормованого коефіцієнту чутливості АПС (nAPCsr) (рис. 2–4).

Складно порівняти тромботичний ефект між різними препаратами, якщо дослідження проводили за різними методиками. Існують різні методи вивчення тромботичної активності препаратів. На жаль, відсутність єдиного методу, не дозволяє чітко прорахувати ці ризики. При дослідженні одного препарату різними методами можна отримати різні результати. Тому була запропонована нова методологія — аналіз резистентності активованого протеїну С на основі ендогенного тромбінового потенціалу. Цей метод дозволяє визначити ризики виникнення тромбозів в результаті блокування антикоагулянтної системи при активації коагулянтної.

Валідація та стандартизація тесту на резистентність активованого протеїну С на основі ЕТП пропонується для клінічних досліджень стероїдних



контрацептивів у жінок та відповідає клінічній та регуляторній потребі. Валідація саме цього тесту надає фармацевтичній промисловості, регулюючим органам та лікарям чутливий та валідний аналіз, який може бути запропонований як золотий стандарт оцінки резистентності до APC на основі ЕТП. Це забезпечує порівняння між дослідженнями і відкриває перспективи встановлення конкретних порогових значень щодо протромбінового стану в окремих пацієнтів [Jonathan Douxfi et al., 2020].

Аналіз резистентності до APC на основі ЕТП дозволяє оцінити вроджену та набуту резистентність до APC, використовуючи дані кривих генерації тромбіну (рис. 4). Криві утворення тромбіну (тромбограми) відображають кількість тромбіну, що утворюється з часом у вимірній лунці. З цієї кривої можна виділити кілька параметрів, але для аналізу резистентності до APC на основі ЕТП використовували лише площу під кривою тромбограми, що відображає ендogenous тромбіновий потенціал. В аналізі резистентності до APC на основі ЕТП тромбограми генеруються за відсутності (суцільна лінія, «-») і за наявності (пунктирна лінія, «---») APC. Резистентність до APC в плазмі жінки, наприклад, з фенотипом резистентності до APC (суцільна і пунктирна рожеві лінії), порівнюється з резистентністю, отриманою в пулі плазми від нормальних показників у жінок (суцільна і пунктирна сині лінії). Цей метод розрахунку дозволяє виразити результати в термінах нормалізованого відношення чутливості до активованого протеїну С (nAPCsr). Результати nAPCsr оцінюються за шкалою від 0 до 10, що полегшує їх інтерпретацію. Отже, чим вищий показник nAPCsr, тим вища резистентність до APC. Нормальний діапазон у молодих і здорових людей, які не приймають комбіновані гормональні контрацептиви, становить від 0,00 до 2,08. У жінок, які приймають КПК на основі ЕЕ / ЛНГ, показник nAPCsr зазвичай становить близько 3,50. Як зазначено у висновку підкомітету з інгібіторів коагуляції плазми Науково-стандартизаційного комітету Міжнародного товариства з тром-

бозу та гемостазу, для оцінки гормонально-індукованої резистентності до APC слід використовувати тест на резистентність до APC, оскільки ці тести (тобто на основі наявності чи відсутності активованого протеїну С) є нечутливими до набутого стану резистентності до APC [Moore G. W. et al., 2023; Douxfils J. et al., 2020].

Характеристика гемостатичного профілю естетролу (дровеліс) нині достатньо вивчена і відповідно задокументована, на відміну від гормонального контрацептиву, який містить лише ДРСП [Gemzell-Danielsson K. et al., 2022; Douxfils J. et al., 2020; Morimont L. et al., 2020; Morimont L. et al., 2022; Douxfils J. et al., 2020; Kluff C. et al., 2017]. Вплив Дровеліс на весь процес коагуляції визначався з використанням аналізу резистентності APC на основі ендogenous тромбінового потенціалу, аналізу утворення тромбіну та декількох маркерів гемостазу, що дає змогу припустити відсутність клінічно значущого впливу на гемостаз порівняно з КПК, що містять етинілестрадіол. А саме, ефекти КПК на основі Е4 / ДРСП на окремі параметри гемостазу були меншими або аналогічними до ефектів ЕЕ та ЛНГ. Збільшення нормованого коефіцієнту чутливості APC після 6 місяців застосування КПК з естетролом становило 30 %, а відсутність клінічно значущих змін у виробленні тромбіну дозволяє зробити висновки про нейтральний профіль Е4 / ДРСП (дровеліс) на відміну від застосування КПК з етинілестрадіолом і ДРСП, коли у ЕЕ / ДРСП спостерігалось збільшення nAPCsr до 218,5 % після 6 місяців використання (рис. 2–4).

Порівняльне 6-циклове дослідження показало, що використання Дровеліс чинило мінімальний вплив на параметри гемостазу. Це підтверджується мінімальним впливом Дровеліс на аналіз стійкості до ендogenous тромбінового потенціалу на основі активованого білка С, порівняно з КПК, які містили синтетичний етинілестрадіол саме в комбінації з дроспіреноном. При порівнянні Дровеліс з ЕЕ / ЛНГ спостерігалися дещо менші зміни [Douxfils J. et al., 2020].

Популярні КПК на основі синтетичного ЕЕ та ДРСП мають більш значущий та сильніший вплив на параметри гемостазу та схильності до тромбозів, ніж у Дровеліс [Douxfils J. et al., 2020]. КПК, що містять саме комбінацію синтетичного етинілестрадіолу та ДРСП, збільшують вироблення прокоагулянтних факторів і знижують синтез антикоагулянтів до рівня, що може сприяти утворенню тромбів, особливо при дії зовнішніх та внутрішніх факторів ризику [Gérard C. et al., 2023; Douxfils J. et al., 2020; Morimont L. et al., 2022; Morimont L. et al., 2023]. Дровеліс має менший вплив на утворення тромбіну, ніж КПК на основі синтетичного етинілестрадіолу та з ЛНГ або ДРСП. Останні або збільшують вироблення прокоагулянтних факторів, або зменшують вироблення антикоагулянтних, переводячи пацієнтку в протромботичний стан. КПК, що містять синтетичний етинілестрадіол, можуть створювати протромботичні умови, тоді як дровеліс демонструє нейтральний профіль на ці маркери гемостазу [Morimont L. et al., 2022].

Подальші висновки щодо сурогатних маркерів гемостазу мають бути підтверджені післяреєстраційним дослідженням IV фази безпеки дровеліс.

Під час клінічного дослідження на фоні застосування дровеліс був зареєстрований один випадок ВТЕ серед 3574 жінок (35 677 циклів), що дає розрахункову частоту виникнення ВТЕ — 3,7 на 10 000 жінок-років. Цей показник відповідає даним, що спостерігаються серед жінок репродуктивного віку, які не застосовують КПК (1–5 / 10 000 жінок-років). Для порівняння: при прийомі КПК на основі 20 мкг синтетичного ЕЕ та 3 мг ДРСП, ВТЕ було зареєстровано у 2 учасниць на 42 338 цикли (6,1 на 10 000 жінок-років) [Lidegaard et al., 2012; Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine Combined hormonal contraception and the risk of venous thromboembolism, 2017].

Відомо, що у жінок, які приймають пероральні естрогени, ризик ВТЕ збільшується в 30 разів у випадку експресії алелі CYP450 3A5\*1, як на-



слідок мутації в системі цитохрому, що посилює перетворення естрогену (E1) з E2, підвищує ризик ВТЕ. Це особливо актуально після 40 років та в період перименопаузи. Наразі рутинно генетичні обстеження перед гормональною терапією не призначаються [Canónico M. et al., 2008]. Тому, естетрол, який взагалі не має механізму перетворення до E1, підходить жінкам незалежно від варіації генів, тому що не збільшується вироблення тромбіну та інших факторів тромбоутворення на фоні його прийому, що особливо важливо в пременопаузальному періоді і після 40 років [Bagot C. N. et al., 2010].

## Висновки

Естетрол — це природний, нативний естроген (адже має ембріональне походження) та єдиний естроген з унікальним профілем безпеки. Естетрол має слабший вплив на індукований печінкою синтез факторів коагуляції

порівняно з традиційними естрогенами, такими як етинілестрадіол.

Інформацію про низькі ризики тромбозів на фоні прийому різних КПК отримували з клінічних даних та оглядів. Дровеліс — єдиний КПК на основі природного селективного естрогену естетролу, що нині має переконливу доказову базу відповідно до II та III фази клінічних досліджень. Дровеліс має гарний контрацептивний ефект і надійний контроль менструального циклу з нейтральною метаболічною дією. Низький вплив естетролу у складі дровеліс на коагуляцію підтримує його використання у здорових жінок та пацієнток з помірними факторами ризику тромбозу, хоча ретельний скринінг є важливим для популяцій з високим ризиком [Mawet M. et al., 2021].

Тромботично-нейтральні ефекти дровеліс без залежності від варіації генів, роблять його призначення обґрунтованим в пременопаузальний

період, коли ризики ВТЕ збільшуються, особливо на фоні супутньої патології або особливостей анамнезу. Прийом дровеліс забезпечує безпечний перехід від КПК до менопаузальної гормональної терапії.

При призначенні будь-якого лікарського препарату необхідно дотримуватись правила, що користь від його застосування, ефективність і безпека повинні переважати ризики. Тому, повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу мають важливе значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь / ризик при застосуванні цього медичного препарату. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їх законним представникам слід повідомляти про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу через автоматизовану інформаційну систему з фармаконагляду за посиланням: <https://aisf.dec.gov.ua/>.

Надійшла: 13.12.2024

## Відомості про авторів

**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.

**Сливка Еліна Валеріївна** — к. мед. н., доцент кафедри акушерства та гінекології №2 Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова; лікар - гінеколог, онкогінеколог, лікар УЗД діагностики медичного центру «Інномед - центр ендокхірургії». Член міжнародної асоціації Global Community of Hysteroscopy (GCH).

# 35 Світовий конгрес «Ультразвук в акушерстві та гінекології»

Канкун, Мексика | 14 – 17 вересня 2025

<https://www.isuog.org/events/isuog-world-congress-2025.html>