

Кров'янисті виділення прориву на фоні прийому комбінованих пероральних контрацептивів: практичні стратегії клінічної тактики

А. А. Суханова

Кафедра репродуктивної та пренатальної медицини Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ

Резюме

Кров'янисті виділення прориву залишаються однією з найбільш поширених причин звернення пацієнток під час прийому комбінованих пероральних контрацептивів (КПК). Кров'янисті виділення негативно впливають на якість життя, прихильність до терапії та довіру до засобів контрацепції.

У статті проаналізовано сучасні дані щодо патогенезу кров'янистих виділень прориву, зокрема: дисбалансу естрогенів і прогестинів, індивідуальної чутливості ендометрію та особливостей циклічності під час прийому КПК. Окрему увагу приділено клінічним факторам, що підвищують ризик таких епізодів, та підходам до їх попередження.

З практичної точки зору обговорюються нові стратегії попередження появи непередбачуваних кров'янистих виділень, включно з оптимізацією складу та дози контрацептиву, адаптацією схем прийому. Обговорено роль сучасних препаратів, таких як Дровеліс, що забезпечують стабільну гормональну підтримку та зниження частоти кров'янистих виділень прориву. Представлено клінічні рекомендації щодо тактики ведення пацієнток та поетапної корекції терапії при повторних епізодах.

Запропонований підхід дозволяє підвищити прихильність до терапії, зменшити кількість непередбачуваних кров'янистих виділень та підтримати репродуктивне здоров'я пацієнток, що робить його практично цінним для гінекологів і лікарів первинної ланки.

Ключові слова: комбіновані пероральні контрацептиви, кров'янисті виділення прориву, гормональна стабільність, клінічна тактика, репродуктивне здоров'я, гінекологія, практичні рекомендації, Дровеліс.

BREAKTHROUGH BLEEDING ON COMBINED ORAL CONTRACEPTIVES: PRACTICAL MANAGEMENT STRATEGIES

A. A. Sukhanova

Department of Reproductive and Prenatal Medicine, National University of Healthcare of Ukraine named after P. L. Shupyk, Kyiv

Summary

Breakthrough bleeding (BTB) remains one of the most common reasons for consultation among women using combined oral contraceptives (COCs). It negatively affects quality of life, adherence, and confidence in contraceptive methods.

This article reviews the current understanding of the pathophysiology of BTB, including estrogen-progestin imbalance, individual endometrial sensitivity, and cycle dynamics under COC therapy. Clinical factors that increase the risk of breakthrough bleeding and strategies for their prevention are discussed.

From a practical standpoint, the article outlines novel strategies for managing unexpected bleeding, including optimization of hormonal composition and dosage, regimen adjustment, and the role of contemporary COCs such as Drovelis, which provide stable hormonal support and reduce the incidence of BTB. Clinical recommendations for patient monitoring and stepwise treatment modification in recurrent cases are also presented.

The proposed approach aims to improve adherence, minimize unpredictable bleeding, and preserve reproductive health, making it valuable for gynecologists and primary care physicians.

Key words: combined oral contraceptives, breakthrough bleeding, hormonal stability, clinical management, reproductive health, gynecology, practical recommendations, Drovelis.

Дані численних досліджень підтверджують, що щоденне застосування комбінованих пероральних контрацептивів

(КПК) забезпечує для жінок значні позитивні ефекти, які в більшості випадків переважають можливі тимчасові

побічні явища. Водночас занепокоєння щодо безпеки та побічних реакцій залишаються одними з основних при-



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. **Фармакотерапевтична група.** Гормони статевих залоз та препарати, які застосовують при патології статевої сфери. Гормональні контрацептиви для системного застосування. Прогестагени та естрогени, фіксовані комбінації. Код АТХ G03A A18. **Показання.** Для пероральної контрацепції. **Протипоказання.** 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 гіпергомоцистемія та наявність антифосфоліпідних антитіл (антикардіоліпінові антитіла, вовчаковий 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 дисліпіпропротеїнемія. 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.** ВАР «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 | www.gedeonrichter.com



GEDEON RICHTER

Таблиця 1. Кровотечі під час прийому комбінованих пероральних контрацептивів

Термінологія (англ.)	Термінологія (укр.)	Визначення (клінічне)	Коментар для лікаря (клінічне значення)	Пояснення для пацієнтки
Scheduled withdrawal bleeding	Запланована менструальноподібна кровотеча	Кровотеча у «перерві» між біллестерами або при прийомі плацебо-таблеток. Це не справжня менструація, а реакція ендометрію на відсутність гормонів	Є контрольованим ефектом, очікуваним при циклічному прийомі. У довготривалих режимах може бути відсутня	«Це не справжня менструація, а штучно викликана кровотеча, яка виникає під час перерви між прийомом таблеток»
Unscheduled bleeding	Незаплановані кров'яністі виділення	Будь-які кров'яністі виділення поза очікуваним періодом «перерви». Це узагальнюючий термін	Найчастіше зустрічається у перші 3–6 місяців використання або при зміні препарату. Не є ознакою серйозної патології, якщо виключено органічні причини	«Під час адаптації можуть з'являтися несподівані кров'яністі виділення. Це поширене явище й зазвичай минає»
Spotting	Мажучі кров'яністі виділення («точкові»)	Легкі виділення, які не потребують використання прокладки / тампона (достатньо щоденної прокладки)	Найчастіше спостерігаються в перші цикли, інколи при пропуску прийому таблеток чи взаємодії з іншими ліками. Зазвичай це не вимагає змін терапії	«Може з'являтися трохи крові або коричневих виділень, як кілька крапель. Це нормальна реакція»
Break-through bleeding	Кровотеча прориву	Більш рясні незаплановані кров'яністі виділення (є необхідність застосування прокладки / тампона), що виникають поза «перервою»	Може бути наслідком пропуску таблеток, неправильного прийому, взаємодії з ліками або в період адаптації. Важливо виключити патологічні причини при тривалості > 6 місяців	«Може виглядати як менструація не в той час, коли ви її очікуєте. Якщо таке триває довго, це потрібно обговорити з лікарем»
Amenorrhea (secondary, on COC)	Відсутність менструальноподібної кровотечі	Відсутність «кровотечі відміни» під час перерви або на тлі тривалих схем	Може бути варіантом норми на тлі низькодозованих КПК. Якщо триває довго — варто виключити вагітність, але клінічно безпечна ситуація	«Місячні можуть взагалі зникнути. Це не шкодить і не означає, що ви вагітні (якщо таблетки приймаються правильно)»

чин відмови від початку або дострокового припинення використання КПК [Sedgh G. et al., 2016; Bradley S. E. K. et al., 2009; Sedgh G. et al., 2014]. Важливим клінічним моментом є те, що під час використання КПК відсутня справжня менструація. Кровотечі відміни (запланована кровотеча відміни), що виникають у дні прийому плацебо, є фармакологічно індукованими і не відповідають природному циклу.

У перші місяці застосування КПК потрібен період адаптації, коли організм жінки пристосовується до нового гормонального профілю. На цьому етапі пацієнтки можуть відзначати побічні ефекти, що зумовлює необхідність попереднього інформування. Найпоширеніший тимчасовий побічний ефект — це незаплановані кров'яністі виділення. Зазвичай вони не пов'язані з органічною патологією (за умови виключення захворювань репродук-

тивних органів при первинному обстеженні). Незаплановані кров'яністі виділення мають два підтипи: мажучі кров'яністі виділення («точкові / крапля») та більш рясні — кров'яністі виділення прориву.

Механізм виникнення кровотеч включає:

- стоншення ендометрію під впливом низьких доз естрогену та прогестину;
- гормональну перебудову зі зміною чутливості рецепторів;
- індивідуальні відмінності у відповідях ендометрію на дію препаратів.

Важливим фактором є і стрес, який через активацію гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникової осі може змінювати ритм секреції гонадотропін-рилізінг гормону та опосередковано впливати на стабільність ендометрію. Це пояснює, чому в частини жінок кровотечі прориву можуть з'являтися не тільки на

старті лікування, а й через кілька місяців стабільного застосування.

З клінічної точки зору реакції жінок на зміну характеру менструальноподібних кровотеч суттєво відрізняються: для одних зменшення чи відсутність кровотеч є перевагою, для інших — джерелом тривоги, що потребує детального пояснення з боку лікаря (табл. 1).

Які причини незапланованих кров'янистих виділень на фоні прийому КПК?

Незаплановані кров'яністі виділення (НKB) на фоні прийому КПК залишаються однією з ключових причин звернень пацієнток та зміни лікувальної тактики. Вони виникають через складну взаємодію гормональних, структурних, нейроендокринних, метаболічних, антропометричних та зовнішніх факторів, що впливають на стабільність ендометрію та контроль циклу.

НKB визначають як короткочасні або мажучі кров'яністі виділення, що з'являються в середині або на початку циклу прийому КПК і не збігаються з очікуваною менструацією (табл. 1, 2, 3).

1. Гормональні механізми та вплив на ендометрій

У природному циклі естроген стимулює проліферацію ендометрію у фолікулярній фазі, а прогестерон у лютеїновій фазі запускає секреторну трансформацію, підготовку до імплантації та стабілізацію судинного каркасу. На фоні КПК постійний щоденний вплив прогестину та відносно низький рівень естрогену призводить до:

- стоншення ендометрію через зниження проліферативного ефекту естрогену;
- зменшення васкуляризації та секреторної активності, що підвищує крихкість ендометрію;
- підвищення сприйнятливості до мікротравм та мікрокровотеч, особливо на початку прийому КПК, коли ендометрій адаптується до нового гормонального середовища.

Період адаптації ендометрію зазвичай триває 2–3 місяці, буває й довше, після чого більшість НKB зникають (відповідно до настанов ACOG, 2019; CDC, 2024; WHO, 2015; FSRH, 2019).



2. Попередні гормональні та структурні порушення

В Україні КПК часто призначають не лише як контрацептив, а й з лікувальною метою при:

- ановуляторних циклах, пов'язаних із недостатньою продукцією прогестерону або естрогенів;
- синдромі полікістозних яєчників та гіперандрогенних станах, де дисбаланс андрогенів, естрогенів і прогестерону призводить до нерегулярних кровотеч;
- аденоміози та ендометріозі, коли локальні зміни ендометрію порушують його реактивність на гормони;
- міомах, поліпах ендометрію, хронічному ендометриті, а ці стани підвищують ризик НКВ незалежно від прийому КПК.

Таким чином, у більшості пацієнток існує первинна гормональна та структурна нестабільність ендометрію, яка інтегрується з ефектом КПК та підвищує ймовірність НКВ.

3. Стрес і нейроендокринна регуляція

Хронічний чи гострий стрес істотно впливає на стабільність циклу на фоні КПК через гіпоталамо-гіпофізарно-надниркову систему:

- активація гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової осі (ГГНО) підвищує рівень кортизолу, який:
 - гальмує продукцію прогестерону та естрогенів;
 - використовує прогестерон для синтезу кортизолу, що створює дефіцит прогестерону для ендометрію;
 - порушує добовий ритм гормонів, що є маркером постійного стресу [Miller G. E. et al., 2007].
- Центральна регуляція стресу: медіальна й орбіто-префронтальна кора та гіпокамп оцінюють контекст стресора і регулюють паравентрикулярне ядро гіпоталамуса, впливаючи на секрецію кортикотропін-рилізінг-гормону та кортизол [Herman J. P. et al., 2020];
- наслідки хронічного стресу:
 - виснаження поживних речовин (В-вітаміни, магній, омега-3), необхідних для стабілізації ГГНО;
 - дисбаланс кишкової мікробіоти, зокрема естробіоти, що знижує метаболізм естрогенів та підтримку оптимального гормонального рівня;

Таблиця 2. Клінічні ситуації, що можуть виникати на фоні прийому КПК

Тип кровотечі / виділень	Механізм виникнення	Фактори ризику / сприятливі фактори	Клінічні рекомендації
Кров'янисті виділення при прийомі КПК	Адаптація ендометрію до постійного рівня прогестину та нових доз естрогену; спочатку слизова стоншується	Низькодозовані та наднизькодозовані КПК, гормональні імпланти, внутрішньоматкові спіралі; первинний прийом або перехід з іншого КПК; наявні гормональні дисбаланси	Спостереження, пояснення пацієнтці, що кровотечі є частиною адаптації; показати перваги методу, за потреби тимчасова корекція дози або типу КПК в майбутньому
Нерегулярні виділення при тривалому прийомі КПК	Хронічна дія прогестину та адаптаційні зміни судин ендометрію	Стрес, порушення ГГАС, структурні зміни ендометрію (міома, ендометріоз, поліпи); супутні інфекції	Виключення супутніх захворювань (УЗД, аналізи на інфекції); усунення стресу та корекція способу життя
Мажучі виділення / легка кровотеча в середині циклу	Локальна нестабільність ендометрію під дією прогестину; незначні коливання гормонів	Первинний прийом КПК, стрес, низький рівень жирової тканини, надлишкова вага, дисбаланс естроген-прогестерон	Спостереження протягом 2–3–6 циклів; при збереженні — оцінка гормонального профілю, антропометрії, функції щитовидної залози
Виділення на фоні стресу	Підвищений кортизол блокує вироблення прогестерону та естрогенів; зміни у кишкової мікробіоти	Хронічний емоційний або фізичний стрес; стрес в умовах війни у т. ч. через міграцію, соціальну нестабільність	Консультації щодо контролю стресу, нутритивна підтримка (вітаміни групи В, магній, омега-3); можливе залучення психотерапевта; оцінка мікробіому при клінічних підставах
Виділення, що можуть бути симптомом імплантації / ранньої вагітності	Занурення заплідненої яйцеклітини у слизову матки	Недотримання режиму прийому КПК, випадкові пропуски, високий індекс маси тіла	Проведення тесту на вагітність при підозрі; пояснення пацієнтці, що легкі виділення самі по собі не свідчать про вагітність; оцінка правильності прийому КПК
Виділення, які пов'язані з порушенням функції щитовидної залози	Дефіцит або надлишок гормонів щитовидної залози впливає на ендометрій та контроль циклу	Гіпотиреоз або гіпертиреоз, тривале застосування КПК — більше 10 років	Оцінка тиреоїдного профілю; при необхідності корекція терапії; повторні лабораторні дослідження після стабілізації щитовидної функції

- підвищена вразливість ендометрію до мікротравм і мікровазкулярних порушень, що сприяє НКВ.

Таким чином, стрес створює системну гормональну нестабільність, яка інтегрується з прямим ефектом КПК на ендометрій.

4. Інфекційні та запальні фактори

На фоні структурних або гормональних порушень додатковий вплив можуть чинити:

- хронічні інфекції: хламідіоз, трихомоніаз, гонорея;
- хронічний ендометрит або непомічені поліпи ендометрію.

Ці фактори порушують локальний метаболізм гормонів у ендометрії та змінюють регуляцію циклу через ГГНО та гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникову систему (ГГЯС).

5. Антропометричні та метаболічні модифікатори

Антропометричні показники впливають на коливання естрогенів і прогестерону:

- мала маса тіла (< 15–17 % жирової тканини) → низький рівень естрогену → нестабільність ендометрію;
- надлишкова маса тіла → відносна або абсолютна гіперестрогенія → посилення кровотеч через дилатацію судин і локальну вазодилатацію.

Такі фактори інтегруються з дією КПК, що призводить до непередбачуваних мікрокровотеч навіть при ідеальному прийомі препарату [Itriyeva K., 2022; Jacobson J. D., 2024].

6. Функція щитовидної залози

Гормони щитовидної залози (трийодтиронін, тироксин) впливають на:

- контроль менструального циклу;
- стабільність циклу під час прийому КПК.



Таблиця 3. Фактори, що підвищують ризик кровотеч прориву на фоні прийому КПК

Категорія	Фактори	Коментар для лікаря	Пояснення для пацієнтки
Психоемоційні та поведінкові	Стрес, тривожні стани, порушення сну (недосипання, нічні зміни, пізні засинання), паління	Підвищують коливання рівня кортизолу та статевих гормонів, впливають на стабільність ендометрію	«Коли ви мало спите, нервуєте або палите, це може впливати на гормональний баланс і викликати несподівані кров'яністі виділення»
Нутритивні та фізичні	Недостатнє споживання калорій, інтенсивні фізичні навантаження, надмірні заняття спортом, надлишкова вага й ожиріння	Дефіцит енергії → зниження естрогенів; ожиріння → надлишковий естроген з жирової тканини, що порушує баланс	«Якщо ви худнете занадто швидко, перевтомлюєтесь у спортзалі або маєте зайву вагу — це може впливати на появу кровотеч»
Порушення режиму прийому	Пропуск таблеток, прийом у різний час доби	Основний фактор кровотеч прориву. Зниження стабільності гормонального рівня	«Дуже важливо приймати таблетки щодня в один і той самий час. Інакше можуть з'явитися незаплановані кровотечі»
Медикаментозна взаємодія	Деякі антибіотики (азитроміцин), протиепілептичні (прегабалін), антиретровірусні, звіробиї та інші нутрицевтики	Прискорюють метаболізм естрогену та прогестину в печінці → зниження ефективності	«Деякі ліки або навіть трави, наприклад звіробиї, можуть знижувати дію контрацептиву й провокувати кровотечі»
Гінекологічні та інфекційні фактори	Інфекції, що передаються статевим шляхом, хронічний ендометрит, невиявлені поліпи ендометрію, міома матки, ендометріоз	Органічні причини, що імітують кровотечі прориву на фоні КПК	«Іноді причина — не таблетки, а зміни в матці чи інфекція. Це потрібно перевірити»
Супутні захворювання	Хвороби печінки, жовчного міхура, кишечника, вірусні інфекції, гіпотиреоз (особливо хронічний аутоімунний тиреоїдит)	Впливають на метаболізм гормонів та стабільність циклу	«Деякі хвороби печінки, щитоподібної залози чи навіть кишківника можуть впливати на кровотечі»
Фізіологічні періоди	Підлітковий вік, менопауза	Нестабільний гормональний фон сам по собі підвищує ризик кровотеч	«У дуже молодому віці або перед менопаузою організм більш чутливий до змін гормонів»
Особливості препарату	Мала доза естрогену, лише прогестинові препарати, натуральні естрогени (естрадіол, естетрол), багатофазні схеми, тривалі безперервні режими	Менший «запас» стабілізації ендометрію → більше шансів на spotting або breakthrough bleeding	«Деякі таблетки мають меншу дозу гормону, тому кров'яністі виділення можуть бути частішими на початку»
Початок або зміна контрацепції	Перше застосування в житті, перехід на новий тип КПК	Адаптаційний період (3–6 місяців) → найвища частота кровотеч прориву	«Коли ви тільки починаєте прийом або змінюєте препарат, тіло звикає. Це нормально, якщо в перші місяці прийому є виділення»

7. Початок прийому КПК вперше або перехід на новий тип КПК

При даних двох клінічних ситуаціях спостерігається висока ймовірність нерегулярних кров'янистих виділень протягом перших 3–6 місяців у 20–30 % жінок. Цей феномен зумовлений адаптацією ендометрію до нового гормонального середовища, зокрема постійного впливу нової комбінації прогестину та відносно низької дози естрогену, що змінює циклічну проліферацію та васкуляризацію слизової

оболонки матки. На початку прийому ендометрій стоншується, його судини стають більш крихкими, що підвищує схильність до мікрокровотеч. У міру адаптації протягом кількох циклів відбувається стабілізація ендометрію, нормалізація васкуляризації та зниження частоти кровотеч прориву. Ці дані підтверджені сучасними рекомендаціями та практичними настановами (COG Practice Bulletin, 2019; CDC, 2024; WHO, 2015; FSRH Guideline «Combined Hormonal Contraception», 2019).

Які жінки більш схильні до появи кров'янистих виділень прориву?

Ймовірність виникнення кров'янистих виділень прориву під час прийому КПК значно підвищується у жінок із певними внутрішніми та зовнішніми факторами, які впливають на гормональний баланс, ендометріальну реактивність та метаболізм препаратів. До таких факторів належать (табл. 3):

- **стрес та тривожні стани** — хронічний або надмірний стрес підвищує секрецію кортизолу, що взаємодіє з прогестероном та естрогенами, знижуючи їх ефективність у регуляції росту та стабільності ендометрію. Високий рівень кортизолу порушує гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникову-надниркову систему, що веде до дисбалансу гормонів і підвищує ризик нерегулярних кров'янистих виділень [Herman J. P. et al., 2020; Miller G. E. et al., 2007];
- **антропометричні та метаболічні фактори** — надлишкова вага або ожиріння, а також дуже низький вміст жиру в організмі (< 15–17 %) змінюють концентрації циркулюючих естрогенів і співвідношення естроген / прогестерон, що модулює проліферативні процеси в ендометрії [Iltiyeva K., 2022];
- **спосіб життя та харчування** — паління, недостатнє споживання калорій, інтенсивні фізичні навантаження та надмірне заняття спортом змінюють метаболізм гормонів і ендометріальну васкуляризацію, що підвищує крихкість судин та ймовірність мікрокровотеч;
- **прийом медикаментів та нутрицевтиків** — препарати, що модифікують метаболізм КПК у печінці, включаючи деякі антибіотики (азитроміцин), протиепілептичні препарати (наприклад, прегабалін), антиретровірусні засоби та певні нутрицевтики (зокрема звіробиї), можуть зменшувати ефективність контрацепції та впливати на стабільність ендометрію;
- **гінекологічні та інфекційні фактори** — хронічний ендометрит, інфекції, що передаються статевим шляхом (хламідіоз, трихомоніаз, гонорея), невиявлені поліпи ендометрію, міома матки та ендометріоз змінюють локальний ендометріальний мікросередовище гормональний баланс, підвищуючи ймовірність кровотеч прориву;



- **фази гормонального розвитку та вікові періоди** — підлітковий вік та пременопауза характеризуються природними гормональними коливаннями, що роблять ендометрій більш нестабільним при додатковому впливі КПК;
- **особливості контрацепції** — низькодозовані або наднизькодозовані препарати, монофазні та багатофазні схеми, препарати, що містять тільки прогестин або натуральні естрогени, а також тривалий безперервний режим прийому можуть спричиняти кровотечі прориву через недостатню стимуляцію ендометріальної проліферації та васкуляризації;
- **початок прийому або зміна препарату** — адаптація ендометрію до нового гормонального середовища протягом перших 3–6 місяців після початку прийому або переходу на інший тип КПК спостерігається у 20–30 % жінок;
- **недотримання режиму прийому** — пропуски таблеток або нерегулярний прийом у різний час доби зменшують постійний рівень гормонів у крові, що знижує стабілізацію ендометрію;
- **гормональні порушення та ендокринні захворювання** — гіпотиреоз, особливо загострення хронічного аутоімунного тиреоїдиту, незалежно від прийому КПК, може впливати на регуляцію циклу та ендометріальну реактивність;
- **порушення сну** — хронічне недосипання, пізнє засинання (після 23:00) та нічні чергування порушують циркадну регуляцію гормонів, що знижує ефективність прогестерону та естрогенів у підтримці ендометріальної стабільності.

Практичні рекомендації при незапланованих кровотечах на фоні прийому КПК

Незаплановані кровотечі на фоні прийому КПК є частим явищем, особливо в перші місяці використання. В першу чергу необхідно перевірити правильність прийому таблеток та виключити вагітність чи патологію, що може проявлятися кровотечею. Статистично, у більшості випадків (приблизно 70 % жінок) такі кровотечі виникають у перші 3–6 місяців після початку прийому або переходу на новий тип КПК. Зазвичай кровотечі прориву мають тенденцію до зменшення з часом; після 12 місяців частота кровотеч знижується до 10 %.

Розуміння відмінностей між нормальними та патологічними кровотечами прориву є критичним для надання пацієнтці адекватної підтримки. Легкі або помірні кров'яністі виділення, що не супроводжуються анемією, зазвичай не є небезпечними, але можуть знижувати якість життя пацієнтки.

Варто пам'ятати, що правильна комунікація з пацієнткою знижує ризик передчасної відміни КПК!

Практичні рекомендації:

- **інформування та підтримка:**
 - пояснити жінці, що короточасні кровотечі є очікуваною реакцією на нове гормональне середовище та не сигналізують про захворювання;
 - підкреслити мінливість цих симптомів та переваги методу для репродуктивного та ендометріального здоров'я;
 - необхідно уточнити характер кров'янистих виділень: чи це мажучі («spotting»), що зустрічаються найчастіше, чи повноцінна кровотеча прориву (breakthrough bleeding). Це допомагає не лише заспокоїти пацієнтку, а й уникнути надмірної інтерпретації ситуації лікарем як патологічної кровотечі;
- **корекція способу життя та режиму прийому КПК:**
 - відмова від куріння (особливо у жінок старше 35 років або при тривалому курінні) знижує ймовірність кровотеч;
 - прийом таблеток в один і той самий час щодня забезпечує стабільні циркулюючі концентрації гормонів та зменшує кількість днів незапланованих виділень;
 - оптимізація харчування, регулярний сон та контроль фізичних навантажень підтримують стабільність гормонального фону та адаптацію ендометрію;
- **корекція схеми контрацепції:**
 - при тривалих або інтенсивних кровотечах можливе збільшення дози естрогену у КПК або зменшення кількості днів без таблеток / плацебо;
 - розгляд альтернативних методів контрацепції, що можуть бути більш стабільними для пацієнток із ризиком кровотеч;
 - у деяких випадках застосовують короточасне додаткове введення естрогену трансдермально (наприклад, Лензетто), що дозволяє уникнути первинного метаболізму в печінці та мінімізує взаємодію з

мікробіотою кишечника, забезпечуючи ефективну стабільну концентрацію естрогену в крові;

• фармакологічні та нутритивні підтримуючі заходи:

- призначення препаратів за показаннями: заліза, фолієвої кислоти, аскорутину, йоду в комбінації з селеном, мелатоніну, магнію, що сприяє зниженню реакції на стрес і підтримує функцію надниркових залоз;
- при необхідності короточасне застосування нестероїдних протизапальних препаратів (Аертал) для зменшення локальної вазодилатації та кровотечі;

• стрес-менеджмент та психо-емоційна підтримка:

- врахування ролі стресу в формуванні кровотеч прориву: хронічний стрес підвищує кортизол, який блокує дію прогестерону та естрогенів, порушує стабільність ендометрію та метаболізм гормонів;
- практики регуляції стресу (контроль сну, медитації, когнітивні методи) можуть знизити ймовірність та інтенсивність кровотеч.

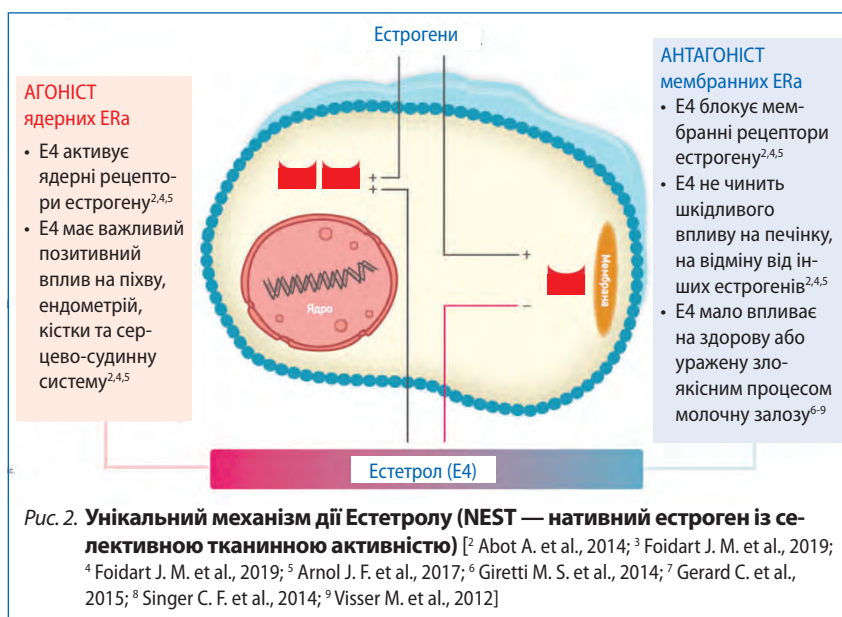
Таким чином, підхід до незапланованих кровотеч на фоні КПК повинен бути комплексним, інтегруючи корекцію способу життя, оптимізацію контрацептивної схеми, фармакологічну підтримку та психо-емоційну регуляцію. Це дозволяє значно підвищити переносимість методу та знизити ризик повторних кровотеч прориву.

Ефекти КПК Дровеліс

Особливу увагу в сучасній гінекології заслуговує КПК Дровеліс, який є єдиною у світі оригінальною комбінацією нового натурального естрогену естетролу (Е4) з дроспіреноном. Естетрол належить до нового класу естрогенів NEST (нативний естроген із селективною тканинною активністю), що демонструє селективну активність у тканинах та мінімальний системний вплив на печінку та метаболізм інших гормонів (рис. 1).

Естетрол (Е4) взаємодіє виключно з α -рецепторами естрогенів у ядрі клітин, не впливаючи на мембранні рецептори, що забезпечує стабільність клітинних сигналів та обмежує небажані позатканніні ефекти. На відміну від традиційних естрогенів, таких як естрадіол (Е2) або етинілестрадіол (ЕЕ), Е4 не піддається метаболізації в печінці через систему





цитохрому P450, не перетворюється на естрон (Е1) або гідроксилізовані метаболіти та не взаємодіє із транспортними білками тестостерону, кортизолу чи альдостерону [Drovelis assessment report EMA/212533/2021; Stanczyk F. Z. et al., 2013] (рис. 2).

Після перорального прийому Е4 характеризується швидким всмоктуванням, високою біодоступністю (~70 %) та тривалим періодом напіввиведення (> 24 год.), що забезпечує стабільну концентрацію гормону в крові без пікових коливань, які характерні для Е2 та ЕЕ. Відсутність первинного печінкового метаболізму дозволяє знизити потенційні медикаментозні взаємодії та ризик ушкодження печінки, що є важливим фактором при одночасному прийомі інших ліків, включно з антибіотиками, антиконвульсантами та нутрицевтиками [Hammond G. L. et al., 2008; Hodgert Jury H. et al., 2000].

Крім того, естетрол не утворює попередників хінонових естрогенів, що пов'язано з мутагенними та канцерогенними ефектами, характерними для метаболітів Е2 / Е1. Це має важливе значення для профілактики розвитку раку молочної залози, оскільки хінонові метаболіти можуть пошкоджувати ДНК [Santen R.J. et al., 2015; Yager J.D., 2015].

Важливим клінічним аспектом є те, що Е4 не впливає на продукцію глобуліну, що зв'язує статеві гормони, транспортних білків кортизолу, тіреотропних гормонів та альдостерону, що дозволяє зберегти фізіологічний рівень гормонів репродуктивної системи, цитоподібної залози та наднирників, контроль артеріального тиску та маси тіла без затримки рідини [Hammond G.L. et al., 2008].

Таким чином, Дровеліс поєднує ефективну контрацепцію із низьким ризиком

системних та метаболічних ускладнень, забезпечуючи прогнозовані фармакокінетичні та фармакодинамічні ефекти незалежно від генетичних особливостей та одночасного прийому інших препаратів.

Однак, при прийомі КПК Дровеліс вплив стресових факторів може залишатися індивідуально варіабельним. Це не відображається на загальному самопочутті пацієнтки, але може проявлятися у вигляді легких, короточасних кровотеч прориву, які зазвичай минають самостійно і не потребують зміни терапії. Такий ефект пов'язаний з тим, що стрес впливає на кортизоловий та симпато-адреналовий механізм, який опосередковано може модулювати реакцію ендометрію на гормональні сигнали.

Контроль циклу та характер кровотеч на фоні прийому Дровеліс

Комбінований пероральний контрацептив Дровеліс продемонстрував високий рівень контролю менструального циклу, що підтверджується передбачуваністю профілю кровотеч відміни. У дослідженні II фази проводилося порівняння з комбінацією естрадіолу валерату (Е2В) та діеногесту, де Дровеліс забезпечував найкращий контроль циклу та мінімальні прояви незапланованих кровотеч [Apter D. et al., 2016] (рис. 3, 4).

Порівняно з іншими КПК, Дровеліс характеризувався стабільним профілем запланованих кровотеч, що підтверджено і у III фазі клінічних досліджень [Gemzell-Danielsson K. et al., 2022]. При тривалому застосуванні Дровеліс заплановані кровотечі починалися під час або відразу після прийому плацебо-таблеток у 92–94 % користувачів, тоді як незаплановані кровотечі спостерігалися у 19,2 % у циклі 2 та 12,8 % у циклі 11, що свідчить про поступове зменшення частоти таких проявів при регулярному прийомі.

У дослідженні III фази в США та Канаді [Creinin M. D. et al., 2021] було встановлено, що більшість постійних користувачів відчували заплановані кров'яні виділення або легке кровомазання, що тривало до 5 днів. Приблизно 15 % учасниць за цикл повідомили про повну відсутність кровотечі, а близько 15–20 % відчували незначні, переважно мажучі виділення (spotting). Значні кровотечі (heavy / prolonged unscheduled bleeding) були рідкісними, менше 1–2 % у будь-якому циклі, і їхня частота зменшувалась до 12 цик-

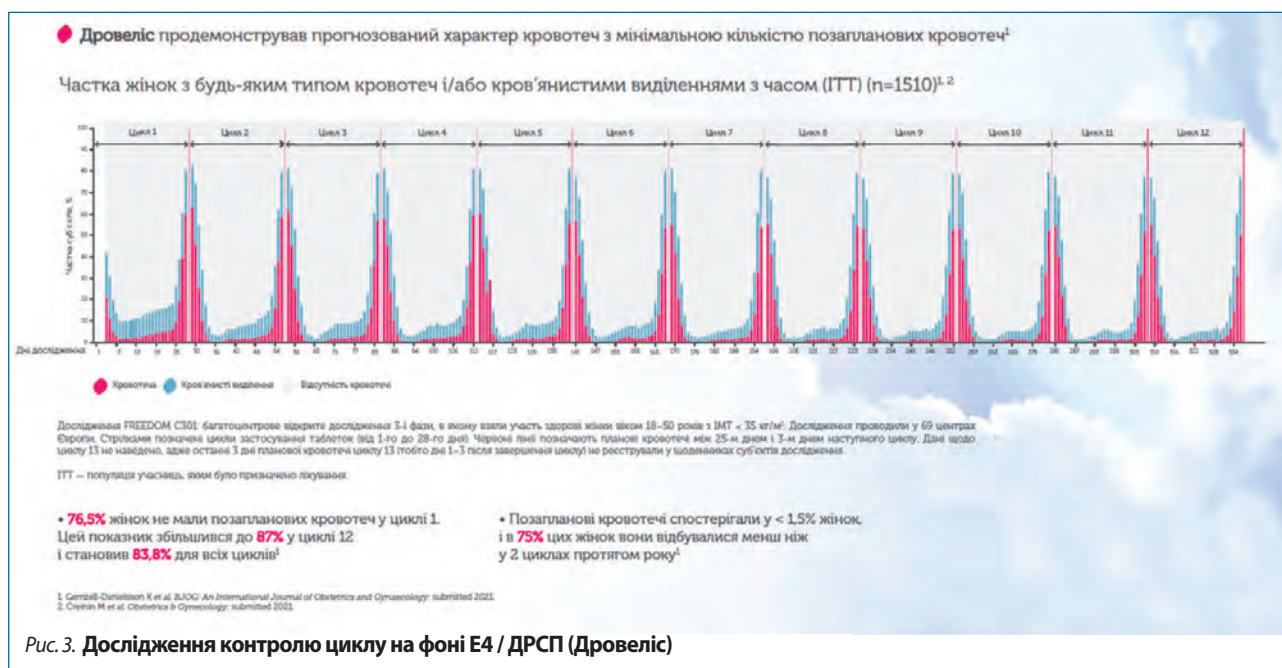


Рис. 3. Дослідження контролю циклу на фоні Е4 / ДРСП (Дровеліс)

лу прийому. Мінімальний рівень незапланованих кровотеч досягається після 6–12 циклів, особливо після року регулярного використання. Таким чином, 97,4 % жінок продовжували прийом Дровеліс і залишалися задоволені контролем циклу.

Важливим клінічним аспектом є висока прийнятність та задоволеність користувачів, що зберігається незважаючи на поодинокі кровотечі прориву. Це пов'язано з прогнозованим гормональним профілем естетрала, який забезпечує стабільні концентрації в крові та відсутність суттєвих пікових коливань, що можуть провокувати ендометріальні реакції (рис. 5).

Дослідження фази II та III також показали, що протягом одного року використання Дровеліс учасниці зберігали добрий рівень фізичного, психологічного та соціального самопочуття, що оцінювалось за допомогою опитувальників MDQ (Menstrual Distress Questionnaire) та Q-LES-Q-SF (Quality of Life, Enjoyment and Satisfaction Questionnaire — Short Form) [Apter D. et al., 2017] (рис. 5). Це свідчить про те, що збереження регулярності циклу та низька частота кровотеч прориву безпосередньо впливають на якість життя користувачок, підвищуючи задоволеність методом контрацепції та зменшуючи психологічний дискомфорт, пов'язаний з менструальними змінами.

Таким чином, клінічні дані свідчать, що **Дровеліс забезпечує надійний кон-**

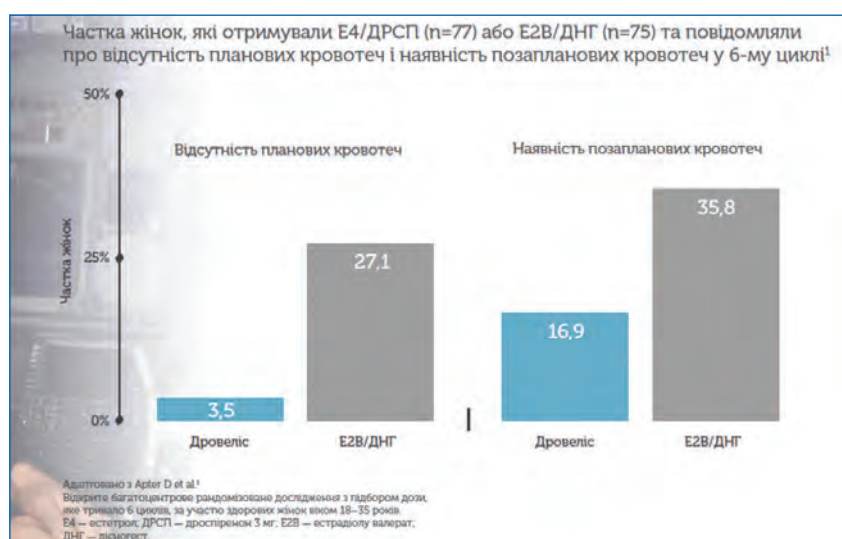


Рис. 4. Дослідження контролю циклу на фоні Е4 / ДРСП (Дровеліс) та Е2 динамічні дози / дієногест

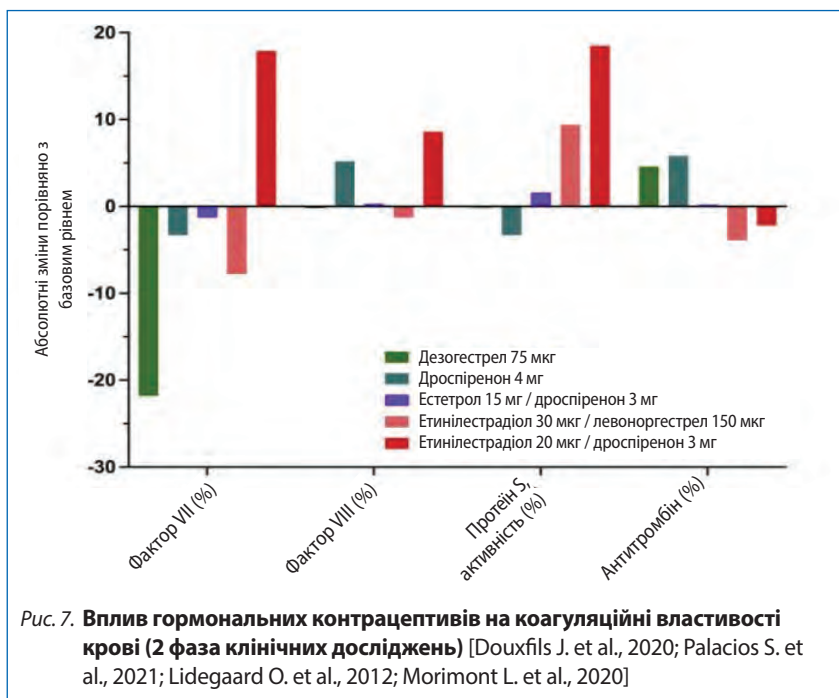
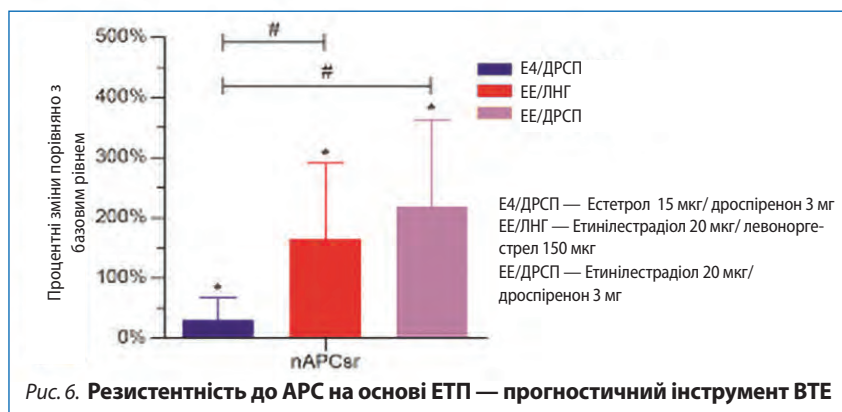
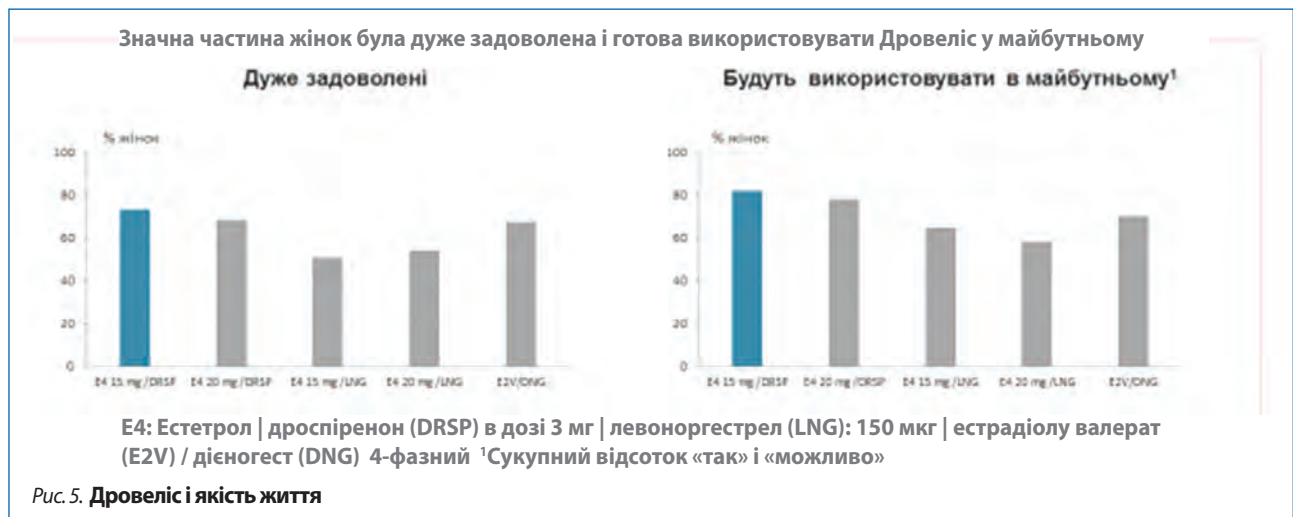
троль циклу, передбачувану частоту запланованих та незапланованих кровотеч, високий рівень прийнятності та задоволеності користувачів, що робить його оптимальним варіантом сучасної комбінованої пероральної контрацепції [Apter D. et al., 2016; 2017; Westhoff C. L. et al., 2021; Gemzell-Danielsson K. et al., 2022].

Одним із ключових аспектів контролю циклу на фоні Дровеліс є те, що кров'янисті виділення прориву не пов'язані з впливом на систему гемостазу. Цей ефект обумовлений унікальними властивостями естетрала (Е4), який належить до нового класу естрогенів

NEST (нативний естроген із селективною тканинною активністю) (рис. 1, 2). На відміну від традиційних естрогенів, таких як етинілестрадіол або естрадіол, естетрол не метаболізується у естрон або інші активні метаболіти, що можуть підвищувати тромботичний ризик [Bagot C. N. et al., 2010; Douxfils J. et al., 2020].

У жінок, які застосовують пероральні естрогени, ризик венозного тромбоемболізму (ВТЕ) підвищується, особливо у тих, у кого експресується алель CYP3A5*1, що активує перетворення Е2 на Е1. Відомо, що такі пацієнтки мають приблизно 30-кратне підвищення ризику розвитку ВТЕ. На сьогоднішній





день рутинне генетичне тестування перед призначенням гормональної терапії не проводиться, що обмежує можливість індивідуалізації лікування.

Естетрол (E4), завдяки відсутності метаболізму у E1 або E2, не збільшує вироблення тромбіну та інших факторів тромбоутворення, що робить його без-

печним для широкого кола пацієнток незалежно від генетичних особливостей метаболізму естрогенів [Bagot C. N. et al., 2010; Douxfils J. et al., 2020]. Таким чином, використання Дровеліс забезпечує прогнозований гемостазовий профіль і мінімізує ризик ВТЕ, який спостерігається при застосуванні КПК на основі EE або E2.

Дослідження гемостатичних параметрів естетролу E4

Гемостатичні властивості E4 вивчалися як *in vitro*, так і *in vivo*, що дозволило комплексно оцінити його вплив на систему гемостазу. У дослідженнях було показано, що естетрол чинить мінімальний вплив на показники прокоагулянтів, антикоагулянтів та фібринолітичних факторів. Зокрема, C. Kluft et al. (2017) продемонстрували, що Дровеліс має менший вплив на параметри гемостазу порівняно з КПК на основі етинілестрадіолу. M. M. Montt-Guevara et al. (2017) показали, що E4 регулює активність ендотеліального плазміногену та міграцію ендотеліальних клітин, що потенційно зменшує тромботичну активність. Підтвердження безпечної профілю для венозної системи надали B. H. Stegeman et al. (2013) та M. C. Valéra et al. (2018) у тваринних моделях венозного та артеріального тромбозу.

У клінічних дослідженнях J. Douxfils et al. (2020) після 6 місяців застосування Дровеліс (E4 15 мг / DRSP 3 мг) спостерігалися аналогічні або менші зміни прокоагулянтів, антикоагулянтів та фібринолітичних параметрів порівняно з групою EE / LNG. Для оцінки тромботичної активності застосовувався тест резистентності активованого протеїну С (АПС) на основі ендогенного тромбінового потенціалу (ЕТП) з використанням нормованого коефіціє-



енту чутливості АПС (nAPCsr) (рис. 6–8) [Douxflis J. et al., 2020].

Дані показують, що після 6 місяців прийому КПК ЕЕ/ДРСП спостерігалось значне підвищення nAPCsr до 218,5 %, що свідчить про активізацію прокоагулянтної системи. У порівняльному дослідженні Дровеліс продемонстрував мінімальний вплив на гемостаз, що підтверджується низькими змінами ЕТР/АПС у порівнянні з ЕЕ/ДРСП. Порівняння Е4/ДРСП з ЕЕ/ЛНГ показало менші зміни гемостатичних параметрів, що вказує на більш прогнозований і безпечний гемостазовий профіль Дровеліс [Douxflis J. et al., 2020].

При застосуванні КПК ЕЕ 20 мкг / ДРСП 3 мг було зареєстровано ВТЕ у 2 учасниць на 42 338 циклів, що відповідає 6,1 випадку на 10 000 жінок-років [Lidegaard et al., 2012]. Це підтверджує, що традиційні КПК на основі ЕЕ/ДРСП чинять значний вплив на гемостаз, що потенційно підвищує ризик тромботичних подій, особливо у жінок із додатковими факторами ризику, такими як генетика, ожиріння, стрес або медикаментозні взаємодії [Gérard C. et al., 2023; Douxflis J. et al., 2020; Morimont L. et al., 2023].

Естетрол (Е4), на відміну від ЕЕ та Е2, не метаболізується у Е1 або Е2 і не активує фактори коагуляції печінки. Це робить його профіль гемостазу більш передбачуваним та безпечним, незалежно від генетичних особливостей СУР3А5, що особливо важливо при застосуванні для широкого кола жінок.

Таким чином, Дровеліс поєднує високу контрацептивну ефективність із мінімальним впливом на гемостаз. Відсутність метаболізму Е4 у прокоагулянтні метаболіти дозволяє знизити ризик ВТЕ і забезпечити безпечну пероральну терапію для широкого кола пацієнок. Результати клінічних та *in vitro* досліджень підтверджують прогнозовану безпеку Дровеліс з точки зору гемостазу та тромботичних ризиків. Подальші висновки щодо впливу на сурогатні маркери гемостазу потребують підтвердження у реєстраційних дослідженнях 4 фази.

Надійшла: 22.09.2025

Відомості про автора

Ауріка Альбертівна Суханова, доктор медичних наук, професор, Заслужений лікар України. Кафедра репродуктивної та пренатальної медицини НУОЗ імені П.Л.Шупика. Автор 132 наукових робіт, 7 патентів на винахід. Член правління ГО «Асоціація кольпоскопії та цервікальної патології». Член ГО «Асоціація акушерів-гінекологів України». Член Європейського Товариства Репродукції Людини та Ембріології (ESHRE). Член міжнародного товариства інфекційних хвороб в акушерстві та гінекології (ISIDOG). Член Товариства ендометріозу та захворювань матки (SEUD).

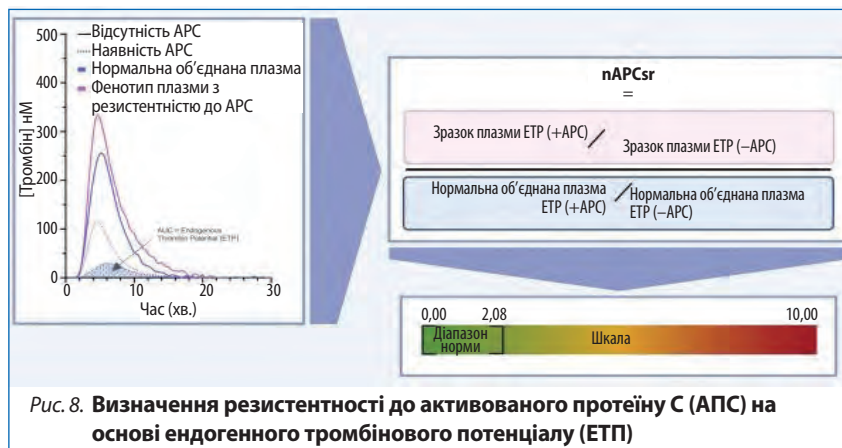


Рис. 8. Визначення резистентності до активованого протеїну С (АПС) на основі ендогенного тромбінового потенціалу (ЕТП)

Висновки

Дані численних клінічних та фармакологічних досліджень демонструють, що комбіновані пероральні контрацептиви забезпечують високу ефективність у запобіганні небажаній вагітності та чинять позитивний вплив на репродуктивне та ендометріальне здоров'я жінок. Незважаючи на можливі тимчасові побічні ефекти, у більшості пацієнок переваги методу суттєво переважають ризики.

Незаплановані кров'янисті виділення залишаються найбільш частою причиною звернень та дострокового припинення прийому КПК. Механізм їх виникнення є мультифакторним, включає гормональні, структурні, нейроендокринні, метаболічні та зовнішні фактори. Найчастіше НКВ спостерігаються протягом перших 3–6 місяців після початку або зміни препарату, після чого частота та інтенсивність кровотеч звичай зменшуються.

Ключовим у клінічній практиці є системний підхід до контролю НКВ, що включає:

- інформування пацієнок та підготовку до можливих тимчасових кровотеч;
- корекцію способу життя та режиму прийому КПК;
- оптимізацію контрацептивної схеми;
- підтримку нутритивними та фармакологічними засобами;
- стрес-менеджмент та психо-емоційну підтримку.

Уточнення характеру виділень допомагає:

- правильно інтерпретувати скаргу (не перебільшувати клінічне значення звичайного spotting);
- знизити тривожність пацієнтки, пояснити, що мажучі виділення на старті лікування є можливим;
- уникнути гіпердіагностики «патологічної кровотечі» та зайвих обстежень.

Особливу увагу заслуговує препарат Дровеліс, який містить естетрол (Е4) та дроспіренон. Естетрол є представником нового класу селективних нативних естрогенів (NEST) і забезпечує стабільний гормональний профіль без пікових коливань, мінімальний вплив на печінку та транспортні білки, а також низький ризик системних та метаболічних ускладнень. Клінічні дослідження II–III фаз підтвердили високу ефективність Дровеліс у контролі менструального циклу, низьку частоту НКВ та високу задоволеність пацієнок протягом року регулярного використання.

Таким чином, сучасні КПК, зокрема Дровеліс, дозволяють досягати ефективної контрацепції та покращувати якість життя жінок, зменшуючи ризик непередбачуваних кровотеч через передбачуваний фармакологічний профіль та інтегровану підтримку пацієнок. Комплексний підхід до пацієнтки, який враховує індивідуальні гормональні, структурні, нейроендокринні та психоемоційні особливості, є ключовим для підвищення переносимості методу та зниження ризику дострокового припинення прийому КПК.

