



Гутикова Л.В.

Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

Практические аспекты лечения эндометриоза с использованием эстетролсодержащего контрацептива

Конфликт интересов: не заявлен.

Подана: 06.05.2025

Принята: 02.06.2025

Контакты: klam4@mail.ru

Резюме

Цель. Определение влияния комбинированной оральной контрацепции, содержащей дроспиренон в сочетании с эстетролом, на эффективность лечения пациентов с эндометриозом.

Материалы и методы. Оценка эффективности терапии проводилась при помощи визуальной аналоговой шкалы (ВАШ). Определяли коэффициент активности эндометриоза (КАЭ) путем деления значений СА-125 на 2-й – 3-й дни менструального цикла (МЦ) на СА-125 на 7-й – 9-й дни МЦ до начала лечения, через 6 и 12 месяцев.

Результаты. Если до приема комбинированных оральных контрацептивов (КОК) болезненность матки при пальпации беспокоила 22 пациентов (I группа) после лапароскопии (78,57%) и 29 (80,55%) пациентов в группе без операции (II группа), то через 6 месяцев в I группе таких женщин было 7 (25%) – снижение в 3,1 раза, а во II группе – 11 (30,55%), снижение в 2,6 раза. Через 12 месяцев боли совершенно отсутствовали у всех пациентов обеих групп. На фоне приема КОК, содержащих дроспиренон и эстетрол, произошла нормализация показателя КАЭ, что позволяет предполагать отсутствие активности процесса.

Вывод. Назначение КОК с эстетролом может являться вариантом выбора у пациенток с эндометриозом.

Ключевые слова: КОК, эстетрол, дроспиренон, эндометриоз

Gutikova L.
Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

Practical Aspects of Endometriosis Treatment Using an Estetrol-Containing Contraceptive

Conflict of interest: nothing to declare.

Submitted: 06.05.2025
Accepted: 02.06.2025
Contacts: klam4@mail.ru

Abstract

Purpose. To determine the effect of combined oral contraception containing drospirenone in combination with estetrol on the effectiveness of treatment of patients with endometriosis.

Materials and methods. The effectiveness of therapy was assessed using a visual analog scale (VAS). The endometriosis activity coefficient (EAC) was determined by dividing the CA-125 values for days 2–3 of the menstrual cycle by CA-125 for days 7–9 of the menstrual cycle before treatment, after 6 and 12 months.

Results. If before taking COCs 22 patients (Group I) after laparoscopy (78.57%) were bothered by uterine pain upon palpation, and in the group without surgery (Group II) – 29 (80.55%), then after 6 months in Group I there were 7 such women (25%) – a decrease of 3.1 times, and in Group II – 11 (30.55%), a decrease of 2.6 times. After 12 months, pain was completely absent in all patients of both groups. Against the background of taking COCs containing DRSP and E4, the EAC indicator normalized, which suggests the absence of process activity.

Conclusion. Prescribing COCs with estetrol may be an option for patients with endometriosis.

Keywords: COCs, estherol, drospirenone, endometriosis

■ ВВЕДЕНИЕ

В последние годы все большему количеству пациенток гинекологи ставят диагноз «эндометриоз» различной локализации. Частота этой патологии очень высока и достигает, по данным разных авторов, до 50% [1, 2]. Согласно МКБ-10, эндометриоз относится к невоспалительным болезням женских половых органов (N.80 – N.98). Тем не менее каждая вторая пациентка с так называемыми хроническими воспалительными процессами органов малого таза на самом деле страдает различными формами эндометриоза [3, 4].

Вопросы этиологии и патогенеза эндометриоза до сих пор остаются до конца не изученными, и, как следствие, до настоящего времени не существует единых схем терапии этой патологии. Многообразие теорий возникновения эндометриоза обусловлено полиморфизмом морфофункциональных особенностей разных вариантов этой патологии, а это, в свою очередь, предопределяет клиническую картину

заболевания в целом. Известно, что диспареуния, пред- и постменструальные кровянистые выделения, гиперполименорея, дизурия и бесплодие – перечень основных клинических проявлений и жалоб женщин, страдающих эндометриозом [1–4].

Главным аспектом в диагностике генитального эндометриоза остается бимануальное влагалищно-брюшностеночное исследование органов малого таза с обязательным его сочетанием с ректо-вагинальным исследованием. Это позволяет не только оценить степень распространения патологического процесса, но и выбрать правильную тактику ведения, т. е. индивидуализировать лечение [4].

В диагностике эндометриоза и его дифференциальной диагностике со злокачественными опухолями приобретает особое значение определение в крови опухолевых маркеров. Наиболее доступным представляется выявление онкоантигена СА-125: в сыворотке крови у здоровых лиц его концентрация составляет в среднем 8,3 Ед/мл, при эндометриозе – в среднем 27,2 Ед/мл. Уровень СА-125, который является биохимическим маркером эндометриоза, синтезируемым производными целомического эпителия, статистически значимо повышается при среднетяжелом и тяжелом эндометриозе, но остается в пределах нормы при минимальном и легком. По данным литературы, специфичность определения уровня СА-125 при эндометриозе превышает 80% [1, 3]. Определение СА-125 целесообразно на фоне лечения эндометриоза, который снижается после гормонального лечения. Коэффициент активности эндометриоза (КАЭ), который вычисляется путем деления СА-125, определяемого на 2-й – 3-й дни менструального цикла (МЦ), на СА-125, определяемый на 7-й – 9-й дни МЦ, как описано в работе авторов [5], можно использовать для контроля проводимой терапии. Степень выраженности болевого синдрома, как правило, оценивается при помощи визуальной аналоговой шкалы (ВАШ).

Как известно, ключевыми методами лечения эндометриоза являются хирургический и медикаментозный, каждый из которых имеет свои показания и противопоказания, преимущества и недостатки, и в целом цели и место каждого из них в ведении пациентов определены [4–6]. Общеизвестно, что комбинированные оральные контрацептивы (КОК) и прогестагены являются препаратами первой линии для устранения или уменьшения хронической тазовой боли у женщин при эндометриозе, если нет противопоказаний к использованию и не планируется реализация репродуктивной функции в ближайшее время [2–7].

В последние десятилетия КОК претерпели ряд эволюционных изменений за счет уменьшения дозы эстрогена, вариаций состава и количества активных таблеток в упаковке. Это обусловлено стремлением снизить потенциально неблагоприятное действие эстрогена и прогестагена на организм женщины в расчете на длительный прием. Ранее было показано, что эстрогены в составе КОК могут повышать персональный риск тромбоэмболических осложнений, включая венозные и легочные тромбоэмболии [6]. Сообщалось о потенциальном повышении риска возникновения рака молочной железы [4]. С целью уменьшения указанных негативных эффектов разработан эстроген третьего поколения – эстетрол (Е4), использование которого, как предполагают ученые, может существенно улучшить эффективность, безопасность и переносимость КОК [8–11]. В Беларуси зарегистрирован КОК, содержащий Е4 в дозе 15 мг и дроспиренон (ДРСП) в дозе 3 мг (Эстеретта).

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Определение влияния комбинированной оральной контрацепции, содержащей эстетрол в дозе 15 мг в сочетании с дроспиреноном в дозе 3 мг, на эффективность лечения пациентов с эндометриозом.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Нами были обследованы и пролечены 64 женщины с генитальным эндометриозом. Критерии отбора в группы исследования: наличие хронической тазовой боли, нарушение менструальной функции, расстройства функции тазовых органов, болезненный половой акт. Пациенты, предъявляющие жалобы на бесплодие, из исследования были исключены. Возраст обследованных составил в среднем $25,8 \pm 1,4$ года (от 20 до 32 лет).

Были выделены две группы исследования: I группа (28 пациентов – 43,75%) получала КОК с Е4 и ДРСП по контрацептивной схеме после лапароскопии, а II группа (36 пациентов – 56,25%) получала КОК по совокупности предъявляемых жалоб без проведения предварительной лапароскопии.

Из исследования были исключены пациенты с выраженной тазовой болью, а также желающие иметь детей в ближайшем будущем и женщины, имеющие противопоказания для назначения эстроген-гестагенных препаратов. Эффективность терапии оценивалась через 6 месяцев от начала приема КОК. Отдаленные результаты оценивали через 12 месяцев от начала приема КОК.

В I группе женщинам проводилась лапароскопия при помощи эндоскопической стойки Karl Storz (Германия) накануне или сразу после окончания менструации. При необходимости лапароскопия сочеталась с проведением гистероскопии. Проводилась гистологическая верификация диагноза. Во II группе обследованных женщин лапароскопия не проводилась.

Оценка эффективности терапии осуществлялась при помощи ВАШ, которая представляет собой прямую линию длиной 10 см (100 мм). Начальная точка линии «0» обозначает отсутствие боли, затем идет слабая, умеренная, сильная, конечная невыносимая боль – 10. От пациента требуется отметить уровень боли точкой на этой прямой – 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10. Врач отмечает боль в сантиметрах (см). Слабой боли соответствуют 0–3 см, умеренной – 4–6 см, сильной – 7–9 см и невыносимой боли – 10 см.

На основании бимануального влагалищно-брюшностеночного и ректо-вагинального исследования органов малого таза, биохимических характеристик крови, включающих показатели свертывающей системы (фибриноген, антитромбин-III, АЧТВ), определенные с помощью коагулометрического анализатора КС 10А Amelung-Coagulometer (Германия), общий белок, АЛТ, АСТ, глюкозу крови, общий билирубин, холестерин, триглицериды, мочевины, креатинин, определенные с использованием биохимического анализатора Cobas Integra (Roche, Швейцария), а также данных общего анализа крови, общего анализа мочи, мазка на флору оценивали общее состояние пациентов в процессе приема КОК. Все эти показатели выявляли до начала терапии, через 6 и 12 месяцев.

Определяли КАЭ путем деления значений СА-125 на 2-й – 3-й дни МЦ на СА-125 на 7-й – 9-й дни МЦ до начала лечения, через 6 и 12 месяцев. В I группе дополнительно определяли КАЭ перед проведением лапароскопии.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

По нашим данным, у обследованных пациентов I группы проведение лапароскопии было обусловлено одним или несколькими факторами: наличием эндометриом одного или обоих яичников от 3,0 см в диаметре; попыткой решить вопрос бесплодия, который впоследствии откладывался на неопределенный срок; наличием хронической тазовой боли разной степени выраженности; нарушением менструальной функции в сочетании с хронической тазовой болью, зачастую в сочетании с диспареунией. Осложнений во время проведения лапароскопии зафиксировано не было. Послеоперационный период у всех пациентов протекал также без осложнений.

Среди 28 пациентов I группы эндометриомы были у 9 женщин (32,14%, или 14,06% от числа всех пациентов); эндометриомы в сочетании с наружным генитальным эндометриозом – у 11 пациентов (39,29% и 17,19% соответственно); сочетание аденомиоза и наружного генитального эндометриоза – у 6 пациентов (21,42% и 9,38% соответственно) и у 2 (7,14% и 3,12% соответственно) сочетание эндометриомы, аденомиоза и наружного генитального эндометриоза. Перед проведением лапароскопии оценка по ВАШ в I группе составляла $8,0 \pm 0,8$ балла, после операции – $6,6 \pm 1,2$ балла. Во II группе оценка по шкале ВАШ перед началом терапии КОК составляла $6,4 \pm 1,1$ балла. После проведения лапароскопии всем пациенткам I группы в контрацептивном режиме были назначены КОК, содержащие Е4 и ДРСП, соответственно, аналогичная терапия была назначена и пациентам II группы.

Как показали результаты проведенных нами исследований, биохимические показатели: общий белок, АЛТ, АСТ, глюкоза крови, общий билирубин, холестерин, триглицериды, мочевины, креатинин, показатели свертывающей системы, а также общий анализ крови, общий анализ мочи, мазок на флору существенно не изменились у обследованных нами женщин на фоне приема КОК, содержащих ДРСП и Е4, через 6 и 12 месяцев от начала их приема.

По нашим данным, достоверно изменились показатели ВАШ в сравнении с исходными на фоне приема КОК, содержащих Е4 и ДРСП (табл. 1).

На основании анализа данных табл. 1 можно констатировать, что показатели ВАШ достоверно изменяются на фоне приема КОК, содержащих Е4 и ДРСП, в обеих группах – в группе после лапароскопии и в группе, начавшей прием КОК по совокупности предъявляемых жалоб ($p < 0,05$).

Кроме того, при наблюдении за пациентами обеих групп особое место нами было отведено бимануальному исследованию, а именно оценке размеров матки, ее подвижности, болезненности, состоянию придатков и ректо-вагинальной клетчатки.

Таблица 1
Изменение показателей ВАШ в группах исследования на фоне приема КОК (баллы)
Table 1
Changes in VAS scores in study groups during COC use (points)

Группа	До приема КОК	Через 6 месяцев	Через 12 месяцев	p
	1	2	3	
I	$6,6 \pm 1,2$	$3,9 \pm 0,4$	$2,1 \pm 0,3$	$p_{1-2} < 0,05$ $p_{2-3} < 0,05$
II	$6,4 \pm 1,1$	$4,0 \pm 0,2$	$2,2 \pm 0,4$	$p_{1-2} < 0,05$ $p_{2-3} < 0,05$

Если до приема КОК болезненность матки при пальпации беспокоила в I группе 22 пациентов (78,57%), а во II группе 29 пациентов (80,55%), то через 6 месяцев в I группе таких пациентов было 7 (25%), а во II группе – 11 (30,55%), т. е. число пациентов, жалующихся на болезненность матки, уменьшилось в 3,1 и 2,6 раза соответственно. Через 12 месяцев приема КОК, содержащих Е4 и ДРСП, боли совершенно отсутствовали у всех пациентов обеих групп. Область придатков была болезненна до начала приема КОК в I группе у 28 пациентов (100%), через 6 месяцев боли оставались у 10 женщин (35,71%), через 12 месяцев боли отсутствовали у всех обследованных женщин. Во II группе до приема КОК боли в области придатков беспокоили 29 пациентов (80,55%), через 6 месяцев – 11 пациентов (30,55%), через 12 месяцев от начала приема КОК боли совершенно исчезли. В обеих группах изменений со стороны ректо-вагинальной клетчатки ни до начала приема КОК, ни в процессе их приема не было выявлено.

Мы проанализировали динамику изменения КАЭ (табл. 2). По нашим данным, КАЭ может служить критерием выбора – или проведения терапии, или хирургического лечения: если КАЭ выше 3,0, рекомендовано перед назначением лечения выполнить лапароскопию для исключения/подтверждения генитального эндометриоза; при уровне КАЭ от 1,5 до 3,0 рационально проводить терапию лекарственными средствами, предназначенными для лечения генитального эндометриоза. В настоящем исследовании мы сравнили две группы с исходным КАЭ выше 3,0.

Анализ приведенных в табл. 2 данных показывает, что на фоне приема КОК, содержащих Е4 и ДРСП, происходит нормализация КАЭ, а это позволяет нам предполагать отсутствие активности процесса на момент исследования через 12 месяцев приема КОК.

Таким образом, можно сделать вывод, что данные бимануального исследования, показатели ВАШ и значения КАЭ, полученные в результате обследования женщин на фоне приема контрацептива, содержащего Е4 и ДРСП, в обеих группах были одинаковые. Так как в I группе предварительно была проведена лапароскопия и подтвержден диагноз генитального эндометриоза путем проведения гистологического анализа, а во II группе терапия была назначена эмпирически, можно считать назначение КОК, содержащего Е4 и ДРСП, патогенетически оправданным. Наличие болей, данные бимануального исследования, повышенный КАЭ более 3,0 и показатели ВАШ 6–7 баллов позволяют при отсутствии жалоб на бесплодие и при отсутствии данных за эндометриозом назначать КОК. Выбор КОК может быть в пользу сочетания Е4 и ДРСП, которое присутствует в микродозированном контрацептиве Эстеретта.

Таблица 2
Изменение коэффициента активности эндометриоза у обследованных женщин в процессе приема КОК

Table 2
Changes in endometriosis activity coefficient in the examined women during the intake of COCs

Группа	До приема КОК	Через 6 месяцев	Через 12 месяцев	p
	1	2	3	
I	3,3±0,13	1,6±0,04	1,2±0,03	p ₁₋₂ <0,05 p ₂₋₃ <0,05
II	3,1±0,17	1,7±0,05	1,3±0,06	p ₁₋₂ <0,05 p ₂₋₃ <0,05

Согласно современным представлениям, фетальный E4 представляет собой молекулу с высоким профилем безопасности, которая может стать в перспективе альтернативой классическим эстрогенам [12, 13]. Благодаря минимальному влиянию на систему факторов свертывания крови в печени предполагается, что риск венозной тромбоэмболии будет даже ниже, чем при применении КОК, содержащих E2 [13]. Кроме того, E4 оказывает ограниченное влияние на липиды сыворотки крови, уровень глобулина, связывающего половые гормоны. Фармакологические свойства E4 характеризуют его как КОК, подходящий для контрацепции у женщин репродуктивного возраста [14–16].

Кроме того, по результатам многочисленных исследований разных авторов, эстетрол как представитель третьего поколения эстрогенов в составе КОК может обеспечить в перспективе дополнительные преимущества для здоровья женщин, что в ближайшие годы станет предметом большого интереса исследователей и будет способствовать дальнейшей персонализации безопасного использования и выбора гормональной контрацепции [17–24].

■ ВЫВОДЫ

Обобщая данные литературы и собственный клинический опыт, мы полагаем, что препарат Эстеретта, в состав которого входит эстетрол и дроспиренон, можно рекомендовать и как самостоятельный метод лечения эндометриоза, когда хирургическое лечение не показано или противопоказано, и для противорецидивной терапии после хирургического лечения. Таким образом, медикаментозное лечение эндометриоза подразумевает возможность применения препаратов различных групп и свойств, и один из них – контрацептивный препарат Эстеретта.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Adamyant L.V., Kulakov V.I. Endometriosis: A Guide for Doctors. *Medicine*. 2006;2:416. (In Russian)
2. Benaglia L., Somigliana E., Vighi V., et al. Of severe ovarian damage following surgery for endometriomas. *Hum Reprod*. 2010;25(3):678–682. doi: 10.1093/humrep/dep464
3. Beutel M.E., Weidner W., Brähler E. Chronic pelvic pain of Women and its Co-Morbidity. *Geburtsh Frauenheilk*. 2005;65:61–67.
4. Giudice L.C. Clinical practice. Endometriosis. *N. Engl. J. Med*. 2010;362(25):2389–2398.
5. Karahalil L.Yu., Fedorovich O.K., Vasina I.B., et al. The influence of pathogenetically based therapy of adenomyosis on its course. *Effective pharmacotherapy*. 2009;15:22–29. (In Russian)
6. Krutova V.A., Ermoshenko B.G., Galustyan S.A. The Role of Hormonal Contraception in the Treatment of Genital Endometriosis. *Advances in Modern Natural Science*. 2008;2:103–104. (In Russian)
7. Fruzzetti F., Fidecicchi T., Montt Guevara M.M., et al. Estetrol: A New Choice for Contraception. *Journal of Clinical Medicine*. 2021;10(23):5625. <https://doi.org/10.3390/jcm10235625>
8. Coelingh Bennink H.J.T., Verhoeven C., Zimmerman Y., et al. Pharmacokinetics of the fetal estrogen estetrol in a multiple-rising dose study in postmenopausal women. *Climacteric*. 2017;20(3):285–289. <https://doi.org/10.1080/13697137.2017.1291608>
9. Gdrard C., Mestdagt M., Tskitishvili E., et al. Combined estrogenic and anti-estrogenic properties of estetrol on breast cancer may provide a safe therapeutic window for the treatment of menopausal symptoms. *Oncotarget*. 2015;6(19):17621–17636. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.4184>
10. Singer C.F., Bennink H.J., Natter C., et al. Antiestrogenic effects of the fetal estrogen estetrol in women with estrogen-receptor positive early breast cancer. *Carcinogenesis*. 2014;35(11):2447–24451. <https://doi.org/10.1093/carcin/bgu144>
11. Schmidt M., Lenhard H., Hoenig A., et al. Tumor suppression, dose-limiting toxicity and wellbeing with the fetal estrogen estetrol in patients with advanced breast cancer. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*. 2021;147(6):1833–1842. <https://doi.org/10.1007/s00432-020-03472-8>
12. Mawet M., Maillard C., Klipping C., et al. Unique effects on hepatic function, lipid metabolism, bone and growth endocrine parameters of estetrol in combined oral contraceptives. *European Journal of Contraception and Reproductive Health Care*. 2015;20:463–475. <https://doi.org/10.3109/13625187.2015.1068934>
13. Creinin M.D., Westhoff C.L., Bouchard C., et al. Estetrol-Drospirenone combination oral contraceptive: North American efficacy and safety results. *Contraception*. 2021;104(3):222–228. <https://doi.org/10.1016/j.contraception.2021.05.002>
14. Douxfils J., Klipping C., Duijkers I., et al. Evaluation of the effect of a new oral contraceptive containing estetrol and drospirenone on hemostasis parameters. *Contraception*. 2020;102(6):396–402. <https://doi.org/10.1016/j.contraception.2020.08.015>

15. Stegeman B.H., de Bastos M., Rosendaal F.R., et al. Different combined oral contraceptives and the risk of venous thrombosis: Systematic review and network meta-analysis. *BMJ*. 2013;347:f5298. <https://doi.org/10.1136/bmj.f5298>
16. Klufft C., Zimmerman Y., Mawet M., et al. Reduced hemostatic effects with drospirenone-based oral contraceptives containing estetrol vs. ethinyl estradiol. *Contraception*. 2017;95:140–147. <https://doi.org/10.1016/j.contraception.2016.08.018>
17. Mawet M., Maillard C., Klipping C., et al. Unique effects on hepatic function, lipid metabolism, bone and growth endocrine parameters of estetrol in combined oral contraceptives. *European Journal of Contraception and Reproductive Health Care*. 2015;20:463–475. <https://doi.org/10.3109/13625187.2015.1068934>
18. Klipping C., Duijkers I., Mawet M., et al. Endocrine and metabolic effects of an oral contraceptive containing estetrol and drospirenone. *Contraception*. 2021;103(4):213–221. <https://doi.org/10.1016/j.contraception.2021.01.001>
19. Klufft C., Zimmerman Y., Mawet M., et al. Reduced hemostatic effects with drospirenone-based oral contraceptives containing estetrol vs. ethinyl estradiol. *Contraception*. 2017;95:140–147. <https://doi.org/10.1016/j.contraception.2016.08.018>
20. Douxfils J., Klipping C., Duijkers I., et al. Evaluation of the effect of a new oral contraceptive containing estetrol and drospirenone on hemostasis parameters. *Contraception*. 2020;102:396–402. <https://doi.org/10.1016/j.contraception.2020.08.015>
21. Gemzell-Danielsson K., Cagnacci A., Chabbert-Buffet N., et al. A novel estetrol- containing combined oral contraceptive: European expert panel review. *European Journal of Contraception and Reproductive Health Care*. 2022;27(5):373–383.
22. Grandi G., Chiara Del Savio M., da Silva-Filho A.L., et al. Estetrol (E4): The new estrogenic component of combined oral contraceptives. *Expert Review of Clinical Pharmacology*. 2020;13(4):327–330. <https://doi.org/10.1080/17512433.2020.1750365>
23. Gemzell-Danielsson K., Apter D., Zatik J., et al. Estetrol-Drospirenone combination oral contraceptive: A clinical study of contraceptive efficacy, bleeding pattern and safety in Europe and Russia. *BJOG*. 2022;129(1):63–71. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.16840>
24. Apter D., Zimmerman Y., Beekman L., et al. Bleeding pattern and cycle control with estetrol-containing combined oral contraceptives: results from a phase II, randomised, dose-finding study (FIESTA). *Contraception*. 2016;94(4):366–373. <https://doi.org/10.1016/j.contraception.2016.04.015>