

Эстетрол: новый эстрогенный компонент в составе комбинированных оральных контрацептивов

А.У. Хамадьянова[✉], А.Х. Тухтабоев, В.А. Шафиева, Е.А. Колодяжная, Ю.Р. Мансурова,
А.А. Муратова, А.А. Андреева, Ю.А. Музафарова

ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Уфа, Россия

Аннотация

Эстетрол (Е4) – стероидный гормон, который обнаружен в 1965 г. в моче беременных женщин. Е4 вырабатывается только во время беременности и попадает в материнский кровоток через плаценту. Его концентрация в материнской плазме человека увеличивается во время беременности, достигая максимума к концу беременности (≥ 1 нг/мл). Фармакологические свойства Е4 делают его полезным лекарственным средством для гормональной терапии и контрацепции. На сегодняшний день исследования II и III фазы показали многообещающие результаты с использованием комбинации 15 мг Е4/3 мг дроспиренона: этот комбинированный оральный контрацептив показал хороший эффект с нейтральным метаболическим действием. Тем не менее до сих пор очень мало известно о влиянии новой комбинации на молочную железу и костную ткань. Необходимо проведение дальнейших исследований для консолидации имеющихся данных и изучения возможных побочных эффектов при длительном применении Е4-содержащих комбинированных оральных контрацептивов по сравнению с известными этинилэстрадиол- и эстрадиолсодержащими комбинациями.

Ключевые слова: эстетрол, гормональная контрацепция, эстроген, гормональная терапия

Для цитирования: Хамадьянова А.У., Тухтабоев А.Х., Шафиева В.А., Колодяжная Е.А., Мансурова Ю.Р., Муратова А.А., Андреева А.А., Музафарова Ю.А. Эстетрол: новый эстрогенный компонент в составе комбинированных оральных контрацептивов. Гинекология. 2022;24(6):459–464. DOI: 10.26442/20795696.2022.6.201749
© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2022 г.

REVIEW

Estetrol: a new estrogen component in combined oral contraceptives: A review

Aida U. Khamadyanova[✉], Afzal H. Tuhtaboev, Venera A. Shafieva, Elena A. Kolodyazhnaya, Julia R. Mansurova, Aliya A. Muratova, Arina A. Andreeva, Julia A. Muzafarova

Bashkir State Medical University, Ufa, Russia

Abstract

Estetrol (E4) is a steroid hormone found in the urine of pregnant women in 1965. E4 is produced only during pregnancy and enters the maternal bloodstream through the placenta. Its concentration in maternal human plasma increases during pregnancy, reaching a maximum by the end of pregnancy (≥ 1 ng/mL). The pharmacological properties of E4 make it a promising agent for hormonal therapy and contraception. To date, phase II and III studies have shown promising results with the combination of 15 mg of E4 and 3 mg of drospirenone: this combined oral contraceptive has shown a good effect with a neutral metabolic effect. However, evidence is scarce about the effect of the new combination on the breast and bone tissue. Further studies are needed to consolidate the available data and to investigate possible side effects of prolonged use of E4-containing combined oral contraceptives compared to known ethinylestradiol and estradiol-containing combinations.

Keywords: estetrol, hormonal contraception, estrogen, hormonal therapy

For citation: Khamadyanova AU, Tuhtaboev AH, Shafieva VA, Kolodyazhnaya EA, Mansurova JuR, Muratova AA, Andreeva AA, Muzafarova JuA. Estetrol: a new estrogen component in combined oral contraceptives: A review. Gynecology. 2022;24(6):459–464. DOI: 10.26442/20795696.2022.6.201749

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Хамадьянова Аида Ульфатовна – канд. мед. наук, доц. каф. акушерства и гинекологии №1 ФГБОУ ВО БГМУ. E-mail: sagidullin12@bk.ru;
ORCID: 0000-0001-6197-195X

Тухтабоев Афзал Хусейнович – студент лечебного фак-та ФГБОУ ВО БГМУ.
E-mail: tuhtaboevafzal@mail.ru; ORCID: 0000-0002-3705-5692

Шафиева Венера Альбертовна – студентка лечебного фак-та ФГБОУ ВО БГМУ.
E-mail: shafieva1999@inbox.ru; ORCID: 0000-0001-9563-8856

Колодяжная Елена Андреевна – ординатор каф. акушерства и гинекологии с курсом института дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО БГМУ. E-mail: elena_1_a@list.ru; ORCID: 0000-0001-5133-7293

Мансурова Юлия Ришатовна – ординатор каф. терапии и общей врачебной практики с курсом гериатрии Института дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО БГМУ.
E-mail: yuliyayull@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-4503-8200

Муратова Алия Аликовна – студентка лечебного фак-та ФГБОУ ВО БГМУ.
E-mail: muratova99@bk.ru; ORCID: 0000-0003-0875-0693

Андреева Арина Андреевна – студентка лечебного фак-та ФГБОУ ВО БГМУ.
E-mail: arina.andreeva53@gmail.com; ORCID: 0000-0001-5572-1663

Музафарова Юлия Азаматовна – студентка лечебного фак-та ФГБОУ ВО БГМУ. E-mail: muzjulya@gmail.com; ORCID: 0000-0001-9855-3022

[✉]Aida U. Khamadyanova – Cand. Sci. (Med.), Bashkir State Medical University.
E-mail: sagidullin12@bk.ru; ORCID: 0000-0001-6197-195X

Afzal H. Tuhtaboev – Student, Bashkir State Medical University.
E-mail: tuhtaboevafzal@mail.ru; ORCID: 0000-0002-3705-5692

Venera A. Shafieva – Student, Bashkir State Medical University.
E-mail: shafieva1999@inbox.ru; ORCID: 0000-0001-9563-8856

Elena A. Kolodyazhnaya – Resident, Bashkir State Medical University.
E-mail: elena_1_a@list.ru; ORCID: 0000-0001-5133-7293

Julia R. Mansurova – Resident, Bashkir State Medical University.
E-mail: yuliyayull@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-4503-8200

Aliya A. Muratova – Student, Bashkir State Medical University.
E-mail: muratova99@bk.ru; ORCID: 0000-0003-0875-0693

Arina A. Andreeva – Student, Bashkir State Medical University.
E-mail: arina.andreeva53@gmail.com; ORCID: 0000-0001-5572-1663

Julia A. Muzafarova – Student, Bashkir State Medical University.
E-mail: muzjulya@gmail.com; ORCID: 0000-0001-9855-3022

Введение

Эстрол (Е4) – стероидный гормон, который обнаружен в 1965 г. в моче беременных женщин [1]. Е4 вырабатывается только во время беременности и попадает в материнский кровоток через плаценту [2]. Его концентрация в материнской плазме человека увеличивается во время беременности, достигая максимума к концу беременности (≥ 1 нг/мл). Имеются данные, что концентрация Е4 в плазме плода почти в 20 раз выше, чем в плазме матери во время родов [3]. В послеродовом периоде Е4 в крови женщины не определяется [4]. Важно отметить, что Е4 не вырабатывается у других видов млекопитающих, которые исследовались на сегодняшний день (мыши, крысы и кролики). Зависимость концентрации Е4 от состояния плода изучалась на протяжении многих лет, но корреляции не выявлено [4, 5]. В настоящее время физиологическая функция Е4 при беременности неизвестна.

Цель исследования – обобщение фактических знаний о Е4, а также о его применении с целью гормональной контрацепции.

Биосинтез и фармакологические свойства Е4

Химическая структура Е4: 15-гидроксиэтриол или эстра-1,3,5(10)-триен-3,15-16,17-тетрол, молекула имеет 4-ОН группы, поэтому получила название Е4.

Е4 синтезируется во время беременности из эстрадиола (Е2) и эстриола (Е3) путем гидроксилирования ферментами печени плода: 15 α - и 16 α -гидроксилаза [2].

Е4 интенсивно метаболизируется и инактивируется гепатоцитами человека *in vitro*, продуцируя метаболиты путем прямой глюкуронизации D-кольца и прямого сульфатирования. Е4 в основном выводится с мочой и является конечным продуктом своего метаболического пути: нет вторичных реакций, которые могли бы продуцировать Е3, Е2 или эстрон (Е1) [6, 7].

Е4 умеренно связывается с белками плазмы крови человека (около 50%) и не связывается с глобулином, связывающим половые гормоны (ГСПГ) [8]. Он равномерно распределен между плазмой и клетками крови. Е4 имеет высокую биодоступность при пероральном приеме (90%) и длительный период полувыведения 28–32 ч, что примерно в 2 раза больше, чем у Е2 [6]. В отличие от Е2 Е4 не показал клинически значимого ингибирования или индуцированного взаимодействия с ферментами цитохрома Р450 или другими молекулами [8, 9].

В 1970 и 1980-х годах различные исследователи показали, что Е4 обладает более слабой эстрогенной активностью, чем Е2, Е3 и тамоксифен [3, 4]. Фактически исследования показывают, что Е4 имеет низкое и умеренное сродство как к рецепторам эстрогена человека α (ЕR α), так и к β (ЕR β) с 4/5-кратным предпочтением ER α [7]. Основываясь на этом относительно низком сродстве к рецепторам по сравнению с Е2, Е4 первоначально считался слабым эстрогеном [9, 10].

Недавние исследования показывают, что Е4 является эстрогеном с отличительным профилем активации ER α . Е4 активирует ядерные ER α , но при этом является антагонистом мембранных ER α в отличие от других эстрогенов [11–13]. Основываясь на фармакологическом профиле Е4, его можно классифицировать как первый природный эстроген с селективной активностью в тканях [14], что обеспечивает его уникальную двойную роль.

Влияние Е4 на ткани человеческого организма и в эксперименте

Е4 может воздействовать на различные ткани организма из-за его агонистической или антагонистической активности на ER.

В моделях крыс Е4 ведет себя как агонист эстрогена во всех исследованных тканях: в костях, миометрии, эндометрии и головном мозге, а также он показал эффективность в ингибировании овуляции путем снижения концентраций фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) и лютеинизирующего гормона (ЛГ) в плазме крови [5, 15, 16]. Н. Coelingh Bennink и соавт. сообщили о положительном влиянии Е4 на костную ткань, вывод сделан на основе изучения следующих показателей: минеральная плотность кости, минерализация тел позвонков L_{III}–L_V, устойчивость к биомеханическим повреждениям, а также концентрация остеокальцина в сыворотке крови [15]. Нейропротекторная роль Е4 изучалась в нескольких исследованиях [16, 17]. Авторы отметили, что у овариоэктомизированных крыс, получавших Е4, экспрессия аллопрегнанола и β -эндорфина в сыворотке крови увеличена, а также индуцированы различные области головного мозга, такие как лобная кора, гиппокамп и гипофиз. Экспрессия нейростероидов снижалась при совместном приеме Е4 и Е2 [16, 17].

Е4 показал положительное влияние на сердечно-сосудистую систему за счет воздействия на мембранные ER α эндотелиальных клеток сосудов, что приводило к усилению синтеза оксида азота (NO) и расширению сосудов [5].

На опухолевую ткань молочной железы Е4 действует как антагонист эстрогена в присутствии Е2 [18, 19]. Эстроген-антагонистический эффект Е4 в молочной железе подтвержден в недавних исследованиях, в которых обнаружено, что Е4 уменьшает пролиферацию клеток рака молочной железы [18, 20–23]. Эти особенности свидетельствуют о том, что Е4 может применяться в качестве селективного модулятора рецепторов эстрогена, но с меньшим количеством побочных эффектов, чем тамоксифен (приливы, тошнота, гипертония, тромбоэмболические события, гиперплазия эндометрия) [21, 24, 25]. S. Jozan и соавт. в 2008 г. провели исследования, которые показали, что Е4 обладает слабой пролиферативной активностью на опухолевых клетках MCF-7 молочной железы [24] и, что удивительно, действует как антагонист эстрогена в модели раковых клеток молочной железы крыс, индуцированных диметилбензантраценом, в которых предотвращает развитие новых опухолей, а также стимулирует регрессию ранее существовавших [25, 26].

Указанные особенности дают возможность предположить, что Е4 может быть эффективным и безопасным препаратом, подходящим для гормональной терапии. Важной областью применения является гормональная контрацепция в составе комбинированных оральных контрацептивов (КОК).

Новый метод комбинированной гормональной контрацепции с Е4

КОК традиционно содержат эстроген и прогестинный компонент. Эстрогены необходимы для стабилизации эндометрия, регулирования менструальных кровотечений, а также для снижения созревания и развития фолликулов. Наиболее часто используемым эстрогеном является этинилэстрадиол (ЭЭ) в различных комбинациях с прогестинами, но он оказывает влияние на функцию печени и эндотелия сосудов, что может приводить к редким случаям венозных или артериальных тромботических осложнений. С 2009 г. для уменьшения частоты развития побочных эффектов разработаны КОК, содержащие Е2. Е4 может представлять собой еще один допустимый вариант в качестве эстрогенного компонента КОК, с большим количеством преимуществ, которые связаны с его уникальным двойным воздействием на рецепторы.

Овуляция и контроль цикла

Способность Е4 к ингибированию овуляции впервые изучена в доклинических моделях, затем последовали клинические исследования у женщин.

Н. Coelingh Bennink и соавт. в 2008 г. изучали эффективность Е4 в качестве ингибитора овуляции у крыс с регулярным циклом в сравнении с ЭЭ. Крысы разделены на 3 группы: крысы 1-й группы получали перорально 2 раза в день в течение 4 дней подряд Е4 (0,03, 0,1, 0,3, 1,0 или 3,0 мг/кг), 2-й – ЭЭ (0,0003, 0,001, 0,003, 0,01 или 0,03 мг/кг), 3-я группа – контроль. Овуляция значительно ингибирована у крыс 1-й группы с дозой Е4 0,3 мг/кг и выше, у крыс 2-й группы овуляция ингибировалась с дозой ЭЭ 0,03 мг/кг и выше. Во 2-м эксперименте Е4 вводился в дозе 2,0 мг/кг 1 раз в день либо по 1,0 мг/кг 2 раза в день, 2-й вариант дозирования обеспечивал ингибирование овуляции в 100% случаев, в то время как 1-й вариант – только у 1/2 крыс. ЭЭ оказался в 18 раз мощнее, чем Е4 [27].

Способность Е4 подавлять выработку ЛГ и ФСГ изучалась у женщин в ранней постменопаузе. Е4 показал сильный центральный ингибирующий дозозависимый эффект на ЛГ и ФСГ [28]. После однократного введения Е4 наблюдалось явное дозозависимое ингибирование ЛГ и сильное снижение концентрации ФСГ в течение 48 ч после введения 100 мг Е4 [6].

В одном из исследований II фазы оценивалась эффективность различных доз Е4 в сочетании с левоноргестрелом (ЛНГ) и дроспиреноном (ДРСП) для подавления гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси и овуляции у женщин в пременопаузе [29]. Е4 в сочетании с ДРСП (5 или 10 мг Е4 + 3 мг ДРСП) и с ЛНГ (5,10 или 20 мг Е4 + 0,15 мг ЛНГ) в режиме 24/4 дня сравнивали с ЭЭ 20 мг + 3 мг ДРСП, препараты вводились в течение трех последовательных циклов. Наивысшее подавление активности яичников наблюдалось в группе 20 мг Е4/ЛНГ и сопоставимо с ЭЭ/ДРСП. Овуляции во время циклов назначения терапии не отмечено ни в одной группе исследования, что свидетельствует об эффективности всех комбинаций Е4. Кроме того, наблюдалось уменьшение толщины эндометрия во всех исследуемых группах. Первая овуляция произошла через 17 дней после последнего дня лечения в группах Е4/ДРСП и через 21 день после окончания приема Е4/ЛНГ и ЭЭ/ДРСП: этот период сопоставим с продолжительностью нормальной фолликулярной фазы, подтверждая адекватное подавление функции яичников во время терапии. Дозировка выше 10 мг/сут Е4 в сочетании с ДРСП или ЛНГ является многообещающей и высокоэффективной комбинацией для контрацепции [29].

Другое исследование II фазы направлено на оценку характера кровотечений и контроль цикла при приеме Е4, содержащих КОК, в режиме дозирования 24/4 дня, в качестве эталона выбрана комбинация эстрадиола валериат (Е2В)/диеногест (ДНГ) [30]. Приемлемость препаратов, содержащих Е4 15 и 20 мг/ДРСП 3 мг, Е4 20 мг/ЛНГ 0,15 мг и Е2В/ДНГ, сравнивали после 6 циклов терапии. Частота внеплановых кровотечений/кровянистых выделений оказалась ниже в группах Е4/ДРСП по сравнению с другими исследуемыми группами: к 6-му циклу частота варьировалась от 33,8% в группе 15 мг Е4/ДРСП до 47,8% в группе Е2В/ДНГ, с увеличением интенсивности незапланированных кровотечений с течением времени в группе Е2В/ДНГ. В группе Е4/ДРСП частота кровотечения отмены составляла от 3,5% (15 мг Е4) до 3,8% (20 мг Е4) в 6-м цикле. В группах Е4/ЛНГ – 14,0–19,5%, Е2В/ДНГ – 27,1%. Только 8,9% в группе испытуемых, принимавших 15 мг Е4/ДРСП, прекратили терапию преждевременно. В заключение показано, что комбинация 15 мг

Е4/ДРСП является наиболее эффективной с точки зрения характера кровотечений и контроля цикла по сравнению с другими исследованными комбинациями [30]. Наибольшая доля удовлетворенности лечением зарегистрирована в группе 15 мг Е4/ДРСП (73,1%). Самочувствие пациентов в группе, принимавшей Е4/ДРСП, статистически значимо лучше, чем у пациентов, принимавших Е4/ЛНГ, кроме того, прием 15 мг Е4/ДРСП не вызывает прибавки в массе тела и способствует хорошему контролю массы тела, так, 36,7% женщин отметили снижение массы тела на 2 кг и более после 6 мес лечения [31].

После описанных исследований по определению приемлемой дозы Е4 проведены клинические исследования III фазы с использованием комбинации 15 мг Е4/3 мг ДРСП. На сегодняшний день доступно два исследования, включающих в общей сложности 3400 женщин, которые наблюдались в течение 13 циклов. Первое исследование включало 1864 женщины в возрасте от 16 до 50 лет из Северной Америки. Индекс Перля (ИП) в этой популяции составлял 2,65 у женщин в возрасте от 16 до 35 лет (54% нежелательных беременностей произошло из-за неэффективности метода), скорректированный ИП в группе составил 1,43 [32]. Во втором исследовании, включавшем 1553 женщины из Европы и России в возрасте от 18 до 50 лет, скорректированный ИП составил 0,47 у женщин в возрасте от 18 до 35 лет и 0,41 во всей исследуемой группе. Менструации наступали в срок у 91,9–94% женщин и оставались стабильными на протяжении всего срока исследования со средней продолжительностью от 4 до 5 дней. Незапланированные кровотечения и/или эпизоды кровянистых выделений после 1-го цикла наблюдались у 19,2% женщин и снижались до 12,8% в 11-м цикле. У 71,8% женщин кровянистые выделения являлись скудными, у 22,7% – обильными, и у 5,4% скудные кровянистые выделения сочетались с обильными [32]. В целом КОК, содержащий 15 мг Е4/3 мг ДРСП, признан эффективным методом контрацепции для предотвращения нежелательной беременности с удовлетворительным контролем характера кровотечений.

Гемостатический эффект

Исторически КОК, содержащие ЭЭ, продемонстрировали свою безопасность и эффективность, однако их влияние на функцию печени и эндотелия сосудов может приводить к тромботическим осложнениям, что ограничивает их применение у определенных категорий пациентов. Применение андрогенных прогестинов и замена ЭЭ на Е2 могут модулировать и снижать этот риск [33, 34]. Гемостатические параметры Е4 изучались *in vitro* и *in vivo*.

В исследованиях *in vitro* на эндотелиальных клетках почечных вен человека изучалось влияние Е4 на фибринолитическую систему, а также оценивалось его влияние на способность эндотелиальных клеток к миграции [35]. Экспрессия ингибитора активатора плазминогена 1, урокиназного активатора плазминогена и тканевого активатора плазминогена увеличивалась в зависимости от дозы Е4, хотя Е4 оказался менее эффективным, чем эквивалентные количества Е2. Кроме того, способность эндотелиальных клеток к миграции увеличена при использовании Е4. Таким образом, авторы сделали вывод, что Е4 может регулировать фибринолитическую белковую систему в эндотелиальных клетках [35].

Влияние Е4 на процесс тромбообразования в артериях и венах также изучалось на моделях мышей. Е4 увеличивал время кровотечения из хвоста мыши, снижал вероятность как артериального, так и венозного тромбоза, а также

острой тромбоэмболии. Исследование адгезии *ex vivo*, проведенное в цельной крови в условиях артериального потока на коллагеновой матрице, показало, что терапия Е4 снижает адгезию тромбоцитов [12].

С. Kluft и соавт. оценивали эффекты 3 мг ДРСП в комбинации с 5 или 10 мг Е4 по сравнению с препаратом, содержащим 20 мг ЭЭ/3 мг ДРСП. В течение 3 мес препараты, содержащие Е4, оказывали гораздо меньшее воздействие. Обе комбинации Е4 снижали уровень D-димера без влияния на антитромбин, активность протеина S и активированного протеина C, а комбинация 5 мг Е4/ДРСП также уменьшала фрагмент протромбина 1+2 [36].

Кроме того, J. Douxfils и соавт. продемонстрировали, что после 6 мес терапии 15 мг Е4/3 мг ДРСП наблюдались аналогичные или меньшие изменения параметров прокоагулянтов, антикоагулянтов и фибринолитиков по сравнению с терапией ЭЭ/ЛНГ, в то время как отличия от ЭЭ/ДРСП оказались более выражены [37].

Влияние Е4 на метаболические параметры и сосудистую стенку

Одним из самых ранних этапов развития атеросклероза является эндотелиальная дисфункция, вызванная повреждением эндотелия. Это приводит к снижению высвобождения NO, а также к увеличению выработки эндотелина-1. Хотя эндотелиальная дисфункция возникает на ранних стадиях атеросклеротического процесса, она продолжается на протяжении всего заболевания. Вторым серьезным последствием повреждения эндотелия является воспалительная инфильтрация сосудистой стенки, что вызывает окисление и накопление липопротеинов низкой плотности. Все это приводит к замыканию порочного круга и формированию атеромы [38].

Известно, что эстрогены обладают ангиопротекторным действием, которое четко продемонстрировано на животных моделях ранней атеромы: показано, что Е2 предотвращает отложение жировых полос у обезьян, кроликов и мышей [39]. Эстрогены обладают общим кардиопротекторным действием: предотвращают развитие атеросклероза [40, 41], снижают гипертензивные последствия овариэктомии [42], улучшают эластичность артериальной стенки [43], увеличивают выработку NO [44], ускоряют репаративные процессы в эндотелии [45], предотвращают посттравматическую гиперплазию интимы сосудов [46].

Е4 продемонстрировал аналогичное ангиопротекторное действие у мышей благодаря связыванию с ERα [47–49]. Кроме того, он положительно влияет на метаболические параметры. Исследование, проведенное у женщин в постменопаузе, получавших различные дозы Е4 (2, 10, 20 или 40 мг) в течение 28 дней, показало снижение концентрации липопротеинов низкой плотности и увеличение липопротеинов высокой плотности при отсутствии изменения уровня триглицеридов; все эффекты дозозависимы [50].

Комбинации Е4 с различными прогестинами изучались для оценки их метаболических эффектов с учетом использования новых КОК. М. Mawet и соавт. провели исследование по определению наиболее оптимальной дозы Е4 в составе КОК у здоровых женщин с нормальной овуляцией в возрасте 18–35 лет. Авторы сформировали 6 групп женщин, которые применяли Е4 в различных комбинациях на протяжении трех последовательных циклов в режиме 24/4 дня: 5 или 10 мг Е4/3 мг ДРСП; 5, 10 или 20 мг Е4/0,15 мг ЛНГ; 0,02 мг ЭЭ/3 мг ДРСП [51]. Е4-содержащие КОК оказывали незначительное влияние на липопротеины и триглицериды по сравнению с группой ЭЭ/ДРСП [51]. С. Klipping и соавт.

опубликовали аналогичные результаты [52]. Комбинация 15 мг Е4 и 3 мг ДРСП оказывала минимальное влияние на липидный профиль. Наиболее значимое влияние оказывалось на триглицериды, которые увеличивались на 24% после проведения лечения; однако их увеличение оказалось меньше по сравнению с ЭЭ/ЛНГ (+28%) и ЭЭ/ДРСП (+65,5%) [52].

Таким образом, результаты исследований II фазы показывают, что комбинация Е4/ДРСП нейтральна по отношению к параметрам липидного спектра.

Исследования III фазы позволят расширить взгляд на данную проблему, предоставив данные в более значимой популяции.

Влияние Е4 на функцию печени

Е4-содержащие КОК оказывают ограниченное влияние на функцию печени. ГСПГ является белком-носителем, вырабатываемым в печени. Его функция заключается в связывании эстрогенов и тестостерона, его концентрация в крови может быть маркером для оценки стероидного воздействия на печень. ГСПГ также может быть использован для оценки риска возникновения венозного тромбоза [53, 54]. В целом эстрогены могут вызывать дозозависимое увеличение уровня ГСПГ, в то время как прогестины вызывают снижение уровня ГСПГ в зависимости от типа и дозы используемого компонента.

Концентрация ГСПГ в плазме крови снижалась при приеме Е4 (5, 10 или 20 мг)/ЛНГ, в то время как прием Е4 (5 или 10 мг)/ДРСП вызывал незначительное дозозависимое увеличение концентрации ГСПГ (+7,9–44,5%), что значительно ниже, чем при приеме ЭЭ/ДРСП [51]. Другие исследования также подтвердили незначительное влияние Е4/ДРСП на синтез ГСПГ [36, 37]. Изучены и другие белки печени. Концентрация С-реактивного белка, глобулина, связывающего кортизол, тироксинсвязывающего глобулина и церулоплазмينا изменялась незначительно при терапии Е4/ДРСП [51, 52], что подтверждает слабое влияние Е4 на печень, в том числе при сочетании с антиандрогенными прогестинами.

Влияние Е4-содержащих КОК на костную ткань и молочные железы

Исследования, касаемые изучения влияния новых КОК, содержащих Е4, на костную ткань и молочные железы, все еще ограничены. На сегодняшний день имеются некоторые данные о том, что Е4 предотвращает потерю костной ткани [15, 55], однако оценка влияния Е4-содержащих КОК на костную ткань проводилось лишь в одном исследовании М. Mawet и соавт. [51]. Баланс между резорбцией и формированием костной ткани поддерживает регуляцию минеральной плотности кости. Авторы не обнаружили дисбаланса в сывороточном остеокальцине (маркер остеогенеза) и в С-концевом телопептиде коллагена 1-го типа (маркер костной резорбции) на фоне терапии Е4/ДРСП, Е4/ЛНГ и ЭЭ/ДРСП. Эти данные могут свидетельствовать о положительном влиянии на метаболизм костной ткани у молодых женщин [51].

Точно так же имеется мало информации о влиянии комбинации Е4/ДРСП на молочные железы. Недавно проведено исследование на модели рака молочной железы [56]. Авторами показано, что Е4 в отдельности и в сочетании с ДРСП не способствует ни развитию рака молочной железы, ни метастатическому распространению в трех различных моделях рака молочной железы при использовании в терапевтической дозе с целью гормональной терапии или контрацепции [56]. Результаты этого исследования могут свидетельствовать о том, что использование Е4 с целью

контрацепции может еще больше снижать и без того минимально возможное влияние других гормональных контрацептивов на риск развития рака молочной железы. Тем не менее в настоящее время экстраполировать клинические данные по этому вопросу не представляется возможным.

Заключение

Фармакологические свойства Е4 делают его полезным лекарственным средством для гормональной терапии и контрацепции. На сегодняшний день исследования II и III фазы показали многообещающие результаты с использованием комбинации 15 мг Е4/3 мг ДРСП: этот КОК показал хороший контрацептивный эффект и контроль менструального цикла с нейтральным метаболическим действием. Тем не менее до сих пор очень мало известно о влиянии новой комбинации на молочную железу и костную ткань. Необходимо проведение дальнейших исследований для консолидации имеющихся данных и изучения возможных побочных эффектов при длительном применении Е4-содержащих КОК по сравнению с известными ЭЭ- и Е2-содержащими комбинациями.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи. Исследование и публикация статьи осуществлены на личные средства авторского коллектива.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

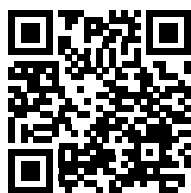
Литература/References

- Hagen AA, Barr M, Diczfalussy E. Metabolism of 17-beta-oestradiol-4-14-c in early infancy. *Acta Endocrinol (Copenh)*. 1965;49:207-20.
- Schwens J, Eriksson G, Diczfalussy E. 15alpha-hydroxylation: a new pathway of estrogen metabolism in the human fetus and newborn. *Biochim Biophys Acta*. 1965;100:313-6. DOI:10.1016/0304-4165(65)90464-2
- Coelingh Bennink F, Holinka CF, Visser M, Coelingh Bennink HJ. Maternal and fetal estetrol levels during pregnancy. *Climacteric*. 2008;11(1):69-72. DOI:10.1080/13697130802056321
- Kundu N, Wachs M, Iverson GB, Petersen LP. Comparison of serum unconjugated estradiol and estetrol in normal and complicated pregnancies. *Obstet Gynecol*. 1981;58(3):276-81.
- Visser M, Coelingh Bennink HJ. Clinical applications for estetrol. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2009;114(1-2):85-9. DOI:10.1016/j.jsbmb.2008.12.013
- Visser M, Holinka CF, Coelingh Bennink HJ. First human exposure to exogenous single-dose oral estetrol in early postmenopausal women. *Climacteric*. 2008;11(1):31-40. DOI:10.1080/13697130802056511
- Visser M, Foidart JM, Coelingh Bennink HJ. In vitro effects of estetrol on receptor binding, drug targets and human liver cell metabolism. *Climacteric*. 2008;11(1):64-8. DOI:10.1080/13697130802050340
- Hammond GL, Hogeveen KN, Visser M, Coelingh Bennink HJ. Estetrol does not bind sex hormone binding globulin or increase its production by human HepG2 cells. *Climacteric*. 2008;11(1):41-6. DOI:10.1080/13697130701851814
- Coelingh Bennink HJ, Holinka CF, Diczfalussy E. Estetrol review: profile and potential clinical applications. *Climacteric*. 2008;11(1):47-58. DOI:10.1080/13697130802073425
- Holinka CF, Brincat M, Coelingh Bennink HJ. Preventive effect of oral estetrol in a menopausal hot flush model. *Climacteric*. 2008;11(1):15-21. DOI:10.1080/13697130701822807
- Abot A, Fontaine C, Buscato M, et al. The uterine and vascular actions of estetrol delineate a distinctive profile of estrogen receptor α modulation, uncoupling nuclear and membrane activation. *EMBO Mol Med*. 2014;6(10):1328-46. DOI:10.15252/emmm.201404112
- Valéra MC, Noirrit-Esclassan E, Dupuis M, et al. Effect of estetrol, a selective nuclear estrogen receptor modulator, in mouse models of arterial and venous thrombosis. *Mol Cell Endocrinol*. 2018;477:132-9. DOI:10.1016/j.mce.2018.06.010
- Benoit T, Valera MC, Fontaine C, et al. Estetrol, a Fetal Selective Estrogen Receptor Modulator, Acts on the Vagina of Mice through Nuclear Estrogen Receptor α Activation. *Am J Pathol*. 2017;187(11):2499-507. DOI:10.1016/j.ajpath.2017.07.013
- Foidart JM, Gaspard U, Pequeux C, et al. Sex Steroids' Effects on Brain, Heart and Vessels. Unique Vascular Benefits of Estetrol, a Native Fetal Estrogen with Specific Actions in Tissues (NEST). Springer: Cham, Switzerland, 2019; p 169-95.
- Coelingh Bennink HJ, Heegaard AM, Visser M, et al. Oral bioavailability and bone-sparing effects of estetrol in an osteoporosis model. *Climacteric*. 2008;11(1):2-14. DOI:10.1080/13697130701798692
- Pluchino N, Drakopoulos P, Casarosa E, et al. Effect of estetrol on Beta-Endorphin level in female rats. *Steroids*. 2015;95:104-10. DOI:10.1016/j.steroids.2015.01.003
- Pluchino N, Santoro AN, Casarosa E, et al. Effect of estetrol administration on brain and serum allopregnanolone in intact and ovariectomized rats. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2014;143:285-90. DOI:10.1016/j.jsbmb.2014.04.011
- Giretti MS, Montt Guevara MM, Cecchi E, et al. Effects of Estetrol on Migration and Invasion in T47-D Breast Cancer Cells through the Actin Cytoskeleton. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2014;5:80. DOI:10.3389/fendo.2014.00080
- Gérard C, Blacher S, Communal L, et al. Estetrol is a weak estrogen antagonizing estradiol-dependent mammary gland proliferation. *J Endocrinol*. 2015;224(1):85-95. DOI:10.1530/JOE-14-0549
- Singer CF, Bennink HJ, Natter C, et al. Antiestrogenic effects of the fetal estrogen estetrol in women with estrogen-receptor positive early breast cancer. *Carcinogenesis*. 2014;35(11):2447-51. DOI:10.1093/carcin/bgu144
- 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. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2021;147(6):1833-42. DOI:10.1007/s00432-020-03472-8
- Gallez A, Dias Da Silva I, Wuidar V, et al. Estetrol and Mammary Gland: Friends or Foes? *J Mammary Gland Biol Neoplasia*. 2021;26(3):297-308. DOI:10.1007/s10911-021-09497-0
- Liu S, Ruan X, Schultz S, et al. Oestetrol stimulates proliferation and oestrogen receptor expression in breast cancer cell lines: comparison of four oestrogens. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2015;20(1):29-35. DOI:10.3109/13625187.2014.951997
- Jozan S, Kreitmair B, Bayard F. Different effects of oestradiol, oestriol, oestetrol and of oestrone on human breast cancer cells (MCF-7) in long term tissue culture. *Acta Endocrinol (Copenh)*. 1981;98(1):73-80. DOI:10.1530/acta.0.0980073
- Coelingh Bennink HJT, Singer C, Simoncini T, et al. Estetrol, a pregnancy-specific human steroid, prevents and suppresses

- mammary tumor growth in a rat model. *Climacteric*. 2008;11(1):29. DOI:10.1080/13697130802040325
26. Visser M, Kloosterboer HJ, Bennink HJ. Estetrol prevents and suppresses mammary tumors induced by DMBA in a rat model. *Horm Mol Biol Clin Invest*. 2012;9(1):95-103. DOI:10.1515/hmbci-2012-0015
 27. Coelingh Bennink HJ, Skouby S, Bouchard P, Holinka CF. Ovulation inhibition by estetrol in an in vivo model. *Contraception*. 2008;77(3):186-90. DOI:10.1016/j.contraception.2007.11.014
 28. Visser M, Coelingh Bennink HJT. Estetrol, the new natural estrogen for clinical use in women. *Ref Gynecol Obstet*. 2011;14:427-32.
 29. Duijkers IJ, Klipping C, Zimmerman Y, et al. Inhibition of ovulation by administration of estetrol in combination with drospirenone or levonorgestrel: Results of a phase II dose-finding pilot study. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2015;20(6):476-89. DOI:10.3109/13625187.2015.1074675
 30. 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):366-73. DOI:10.1016/j.contraception.2016.04.015
 31. Apter D, Zimmerman Y, Beekman L, et al. Estetrol combined with drospirenone: an oral contraceptive with high acceptability, user satisfaction, well-being and favourable body weight control. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2017;22(4):260-7. DOI:10.1080/13625187.2017.1336532
 32. Creinin MD, Westhoff CL, Bouchard C, et al. Estetrol-drospirenone combination oral contraceptive: North American phase 3 efficacy and safety results. *Contraception*. 2021;104(3):222-8. DOI:10.1016/j.contraception.2021.05.002
 33. Stegeman BH, de Bastos M, Rosendaal FR, et al. Different combined oral contraceptives and the risk of venous thrombosis: systematic review and network meta-analysis. *BMJ*. 2013;347:5298. DOI:10.1136/bmj.f5298
 34. Farris M, Bastianelli C, Rosato E, et al. Pharmacodynamics of combined estrogen-progestin oral contraceptives: 2. effects on hemostasis. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2017;10(10):1129-44. DOI:10.1080/17512433.2017.1356718
 35. Montt-Guevara MM, Palla G, Spina S, et al. Regulatory effects of estetrol on the endothelial plasminogen pathway and endothelial cell migration. *Maturitas*. 2017;99:1-9. DOI:10.1016/j.maturitas.2017.02.005
 36. Kluff C, Zimmerman Y, Mawet M, et al. Reduced hemostatic effects with drospirenone-based oral contraceptives containing estetrol vs. ethinyl estradiol. *Contraception*. 2017;95(2):140-7. DOI:10.1016/j.contraception.2016.08.018
 37. Duxfils 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. DOI:10.1016/j.contraception.2020.08.015
 38. Rahman MS, Woollard K. Atherosclerosis. *Adv Exp Med Biol*. 2017;1003:121-44. DOI:10.1007/978-3-319-57613-8_7
 39. Arnal JF, Scarabin PY, Trémollières F, et al. Estrogens in vascular biology and disease: where do we stand today? *Curr Opin Lipidol*. 2007;18(5):554-60. DOI:10.1097/MOL.0b013e3282ef3bca
 40. Hodgin JB, Kregg JH, Reddick RL, et al. Estrogen receptor alpha is a major mediator of 17beta-estradiol's atheroprotective effects on lesion size in ApoE^{-/-} mice. *J Clin Invest*. 2001;107(3):333-40. DOI:10.1172/JCI11320
 41. Billon-Galés A, Fontaine C, Douin-Echinard V, et al. Endothelial estrogen receptor-alpha plays a crucial role in the atheroprotective action of 17beta-estradiol in low-density lipoprotein receptor-deficient mice. *Circulation*. 2009;120(25):2567-76. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.898445
 42. Pollow DP Jr, Romero-Aleshire MJ, Sanchez JN, et al. ANG II-induced hypertension in the VCD mouse model of menopause is prevented by estrogen replacement during perimenopause. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2015;309(12):1546-52. DOI:10.1152/ajpregu.00170.2015
 43. Tarhouni K, Freidja ML, Guihot AL, et al. Role of estrogens and age in flow-mediated outward remodeling of rat mesenteric resistance arteries. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2014;307(4):504-14. DOI:10.1152/ajpheart.00986.2013
 44. Darblade B, Pendaries C, Krust A, et al. Estradiol alters nitric oxide production in the mouse aorta through the alpha-, but not beta-, estrogen receptor. *Circ Res*. 2002;90(4):413-9. DOI:10.1161/hh0402.105096
 45. Brouchet L, Krust A, Dupont S, et al. Estradiol accelerates reendothelialization in mouse carotid artery through estrogen receptor-alpha but not estrogen receptor-beta. *Circulation*. 2001;103(3):423-8. DOI:10.1161/01.cir.103.3.423
 46. Smirnova NE, Fontaine C, Buscato M, et al. The Activation Function-1 of Estrogen Receptor Alpha Prevents Arterial Neointima Development Through a Direct Effect on Smooth Muscle Cells. *Circ Res*. 2015;117(9):770-8. DOI:10.1161/CIRCRESAHA.115.306416
 47. Guivarch E, Buscato M, Guihot AL, et al. Predominant Role of Nuclear Versus Membrane Estrogen Receptor α in Arterial Protection: Implications for Estrogen Receptor α Modulation in Cardiovascular Prevention/Safety. *J Am Heart Assoc*. 2018;7(13):e008950. DOI:10.1161/JAHA.118.008950
 48. Hilgers RH, Oparil S, Wouters W, Coelingh Bennink HJ. Vasorelaxing effects of estetrol in rat arteries. *J Endocrinol*. 2012;215(1):97-106. DOI:10.1530/JOE-12-0009
 49. Montt-Guevara MM, Giretti MS, Russo E, et al. Estetrol Modulates Endothelial Nitric Oxide Synthesis in Human Endothelial Cells. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2015;6:111. DOI:10.3389/fendo.2015.00111
 50. Coelingh Bennink HJT, 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):285-9. DOI:10.1080/13697137.2017.1291608
 51. Mawet M, Maillard C, Klipping C, et al. Unique effects on hepatic function, lipid metabolism, bone and growth endocrine parameters of estetrol in combined oral contraceptives. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2015;20(6):463-75. DOI:10.3109/13625187.2015.1068934
 52. Klipping C, Duijkers I, Mawet M, et al. Endocrine and metabolic effects of an oral contraceptive containing estetrol and drospirenone. *Contraception*. 2021;103(4):213-21. DOI:10.1016/j.contraception.2021.01.001
 53. Raps M, Helmerhorst F, Fleischer K, et al. Sex hormone-binding globulin as a marker for the thrombotic risk of hormonal contraceptives. *J Thromb Haemost*. 2012;10(6):992-7. DOI:10.1111/j.1538-7836.2012.04720.x
 54. Odland V, Milsom I, Persson I, Victor A. Can changes in sex hormone binding globulin predict the risk of venous thromboembolism with combined oral contraceptive pills? *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2002;81(6):482-90.
 55. Coelingh Bennink HJT, Verhoeven C, Zimmerman Y, et al. Pharmacodynamic effects of the fetal estrogen estetrol in postmenopausal women: results from a multiple-rising-dose study. *Menopause*. 2017;24(6):677-85. DOI:10.1097/GME.0000000000000823
 56. Gallez A, Blacher S, Maquoi E, et al. Estetrol Combined to Progestogen for Menopause or Contraception Indication Is Neutral on Breast Cancer. *Cancers (Basel)*. 2021;13(10):2486. DOI:10.3390/cancers13102486

Статья поступила в редакцию / The article received: 10.02.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 16.12.2022



OMNIDOCTOR.RU