

Влияние контрацептива, содержащего эстетрол/дроспиренон на сексуальную функцию женщин репродуктивного возраста

М.Р. Оразов✉, В.В. Ермаков, Д.С. Новгинов

ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия

Аннотация

Использование гормональной контрацепции широко распространено во всем мире. За долгие годы применения удалось хорошо изучить ее контрацептивную эффективность, а также действие на углеводный обмен, свертывающую систему крови, липидный профиль, печеночные маркеры и другие системы и органы. Однако влияние на сексуальную функцию до настоящего момента остается изученным недостаточно. Долгое время основным эстрогеном в комбинированных оральном контрацептивах оставался этинилэстрадиол, но стремление повысить безопасность привело к разработке нового препарата, содержащего натуральный высокоселективный эстроген эстетрол и уже известный гестаген дроспиренон. В связи с этим актуальным будет изучить влияние нового комбинированного оральном контрацептива на сексуальную функцию.

Ключевые слова: эстетрол, дроспиренон, сексуальная функция, сексуальность

Для цитирования: Оразов М.Р., Ермаков В.В., Новгинов Д.С. Влияние контрацептива, содержащего эстетрол/дроспиренон на сексуальную функцию женщин репродуктивного возраста. Гинекология. 2023;25(1):102–105. DOI: 10.26442/20795696.2023.1.202033

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

BEST PRACTICE

Effect of an estetrol/drospirenone contraceptive on sexual function in women of reproductive age

Mekan R. Orazov✉, Vasily V. Ermakov, Dmitrii S. Novginov

People's Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russia

Abstract

The use of hormonal contraception is widespread worldwide. Over the years of use, it has been possible to study its contraceptive effectiveness and its effect on carbohydrate metabolism, blood coagulation, lipid profile, liver function tests, and other systems and organs. However, the effect on sexual function has not been sufficiently studied. For a long time, ethinylestradiol remained the main estrogen in combined oral contraceptives; however, the desire to improve safety led to the development of a new drug containing natural, highly selective estrogen estetrol and the well-known progestogen drospirenone. Therefore, it is relevant to study the effect of the new combined oral contraceptive on sexual function.

Keywords: estetrol, drospirenone, sexual function, sexuality

For citation: Orazov MR, Ermakov VV, Novginov DS. Effect of an estetrol/drospirenone contraceptive on sexual function in women of reproductive age. Gynecology. 2023;25(1):102–105. DOI: 10.26442/20795696.2023.1.202033

Гормональные контрацептивы появились в 1960-х годах, что совпало с началом сексуальной революции в США и странах Западной Европы, вследствие чего появление столь эффективного метода контроля за рождаемостью воспринималось представителями консервативно настроенной части общества как главная причина сексуальной распущенности. Немаловажен также факт, что на тот момент состав гормональной контрацепции не был оптимальным, что и спровоцировало скептическое отношение

женщин и многих врачей к комбинированным оральным контрацептивам (КОК).

Поначалу концентрация эстрогенов в КОК была довольно высокой, что становилось причиной множества побочных эффектов. Наиболее опасными из них были тромботические осложнения, но не стоит забывать и про другие, не столь фатальные, но оказывающие выраженное влияние на эмоциональное и физическое состояние женщин эффекты: прием высоких доз синтетических стероидных гормонов ча-

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Оразов Мекан Рахимбердыевич** – д-р мед. наук, проф. каф. акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН. E-mail: omekan@mail.ru; ORCID: 0000-0002-5342-8129

Ермаков Василий Владимирович – ассистент каф. акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН. E-mail: ermakov_vsvl@pfur.ru; ORCID: 0000-0001-5734-9703

Новгинов Дмитрий Сергеевич – ассистент каф. акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН. E-mail: novginov_ds@pfur.ru; ORCID: 0000-0002-7184-8469

✉ **Mekan R. Orazov** – D. Sci. (Med.), People's Friendship University of Russia (RUDN University). E-mail: omekan@mail.ru; ORCID: 0000-0002-5342-8129

Vasily V. Ermakov – Assistant, People's Friendship University of Russia (RUDN University). E-mail: ermakov_vsvl@pfur.ru; ORCID: 0000-0001-5734-9703

Dmitrii S. Novginov – Assistant, People's Friendship University of Russia (RUDN University). E-mail: novginov_ds@pfur.ru; ORCID: 0000-0002-7184-8469

сто вызывал тошноту, головную боль, боль в молочных железах, непредсказуемые изменения настроения, развитие депрессивных расстройств, увеличение массы тела, появление угревой сыпи, повышение артериального давления. Такая комбинация явно отрицательных/негативных побочных эффектов на долгие годы вселила опасение в женщин, выбирающих тот или иной метод контрацепции, и привела к существующей и в настоящее время гормонофобии, искоренить которую, к сожалению, пока не удастся.

КОК – одна из наиболее часто назначаемых группа препаратов в практике акушера-гинеколога. Основное показание к их назначению – контрацепция, эффективность которой при правильном приеме неоднократно подтверждена во множестве исследований, но с учетом особенностей современной жизни и состояния здоровья женщин все более важную роль играют неконтрацептивные эффекты КОК. К ним относят уменьшение проявлений гиперандрогении (себорея, гирсутизм, акне), уменьшение объема менструальной кровопотери и степени тяжести дисменореи, снижение риска рака тела матки, яичников и толстого кишечника, а также многие другие [1]. Известно, что за значительную часть данных эффектов отвечает прогестинный компонент, в то время как роль эстрогеновой составляющей (в подавляющем большинстве КОК представленной этилэстрадиолом – ЭЭ) в основном сводится к блокированию выработки гипофизом лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов, поддержанию пролиферации эндометрия и, соответственно, контролю цикла.

ЭЭ является основным эстрогеном, используемым в КОК с 1960-х годов, в первую очередь благодаря его высокой пероральной биодоступности, длительного периода полувыведения и большой эффективности, что позволяет добиться высокой контрацептивной активности даже в небольших дозировках. На заре использования гормональной контрацепции концентрация ЭЭ в КОК составляла 100 мкг. С течением времени и по мере поступления более свежих данных об эффективности и безопасности концентрации ЭЭ удалось снизить до 20–30 мкг, что позволило снизить частоту осложнений и нежелательных явлений, однако полностью предотвратить риск их возникновения не удалось.

В то же время для многих комбинаций эстрогена и прогестина более низкие дозы ЭЭ приводят к ухудшению контроля цикла и, соответственно, к увеличению частоты межменструальных кровяных выделений и прорывных кровотечениях [2], а это является серьезным нежелательным эффектом, поскольку одна из наиболее распространенных причин прекращения приема КОК – жалобы на кровотечения/мажущие выделения [3].

Логичным решением стал поиск альтернатив ЭЭ, что привело к появлению оральных контрацептивов с натуральными эстрогенами – эстрадиола валератом и 17-β-эстрадиолом. И хотя они имели лучшую переносимость и более высокие уровни безопасности, но не смогли в полной мере удовлетворить запросы ни акушеров-гинекологов, ни женщин, так как содержали пусть и модифицированный, но все тот же эстрадиол. Спустя 12 лет с момента выпуска предыдущего КОК с натуральным эстрогеном на рынок вышел новый препарат, содержащий уже хорошо изученный гестаген дроспиренон, а также впервые используемый в оральных контрацептивах высокоселективный уникальный эстроген эстетрол (Е4).

Е4 – натуральный эстроген, впервые описанный в 1965 г. Эгоном Дицфалуси и его коллегами из Каролинского института в Стокгольме (Швеция). Он является единственным эстрогенным стероидным гормоном с 4 гидроксильными группами, вырабатывается только печенью плода и,

соответственно, определяется в крови женщин только во время беременности. Роль Е4 долгое время была неясна, и, как следствие, его использование в клинической практике отложили до недавнего времени, когда в поисках нового эстрогена для контрацептивов с более высоким профилем безопасности была установлена не только его хорошая переносимость, но и положительное влияние на чувствительные к эстрогену ткани и органы.

Получены данные о меньшем влиянии Е4 по сравнению с прочими используемыми в клинической практике эстрогенами на углеводный обмен и свертывающую систему крови, липидный профиль и печеночные маркеры [4]. Эффекты Е4 обусловлены не только свойственной всем эстрогенам активностью, но и уникальным селективным воздействием на мембранные и ядерные эстрогеновые рецепторы, что проявляется прежде всего в тканях молочной железы. Е4 способен подавлять пролиферативную активность эстрадиола, снижая вероятность развития рака молочной железы [5]. Все это значительно повышает профиль безопасности препаратов, содержащих Е4, радикально отличая его от предыдущих поколений эстрогенов.

В настоящее время КОК являются одной из наиболее изученных групп препаратов, существуют тысячи исследований их эффективности, безопасности, влияния на эндокринно-метаболический профиль, контроль менструального цикла, функции печени и свертывающей системы крови. Однако клинических исследований, посвященных влиянию гормональной контрацепции на сексуальность, довольно мало. Непосредственно контрацептивный эффект обеспечивается несколькими механизмами: подавление пролиферации эндометрия, сгущение цервикальной слизи – но основным является подавление овуляции. Последний реализуется через подавление секреции гипофизом лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов, что приводит к уменьшению секреции тестостерона, эстрадиола и устранению прогестерона [6].

Связь различных гормонов и сексуальной функции у женщин изучена недостаточно. Однако есть данные о корреляции между уровнем тестостерона и выраженностью сексуального желания и удовлетворения за счет повышения активности NO-синтазы, снижения активности аргиназы и, как следствие, увеличения синтеза оксида азота в тканях влагалища [7].

Эстроген, содержащийся в КОК, стимулирует синтез глобулина, связывающего половые стероиды, что приводит к снижению уровня свободного тестостерона. Этот эффект наиболее выражен для ЭЭ, основной метаболизм которого происходит именно в печени. В то же время Е4, как понятно из его названия, содержит четыре гидроксильных группы, что ограничивает его дальнейшие метаболические превращения и, следовательно, минимальным образом влияет на синтез глобулина, связывающего половые стероиды. Это подтверждается в исследовании С. Klipping и соавт.: уровень данного глобулина у пациенток, принимавших Е4/дроспиренон, через 6 мес в среднем повысился на 55%, в то время как в группе, получавшей ЭЭ/левоноргестрел, повышение составило 74%, а в группе ЭЭ/дроспиренон – уже 251%. Таким образом, можно полагать, что влияние контрацептива с Е4 на возможное нарушение сексуальной функции на данный момент является наименьшим по сравнению с другими гормональными контрацептивами [4].

Влияние эстрогенов на сексуальную функцию у женщин недооценить невозможно, ведь именно эстрадиол является основным женским половым гормоном – с увеличением концентрации эстрадиола в первой половине менструального цикла возрастает и сексуальное желание, достигая

пика в периовуляторный период [8]. Е4, являясь натуральным высокоселективным эстрогеном, обладает схожей эстрогенной активностью, что отмечено в исследовании влияния Е4 на купирование менопаузальных расстройств, которое показало высокую эффективность 15 мг Е4 в снижении выраженности вазомоторных нарушений и генитоуринарных расстройств [9, 10].

Сексуальность с биологической точки зрения выполняет две функции – репродуктивную, нацеленную на воспроизводство вида, и рекреативную, проявляющуюся чувством любви, сексуального влечения и удовлетворения, что, с одной стороны, создает необходимость в партнерстве, а с другой – способствует устоявлению прочных отношений между партнерами, а это в свою очередь обеспечивает социальную и эмоциональную защищенность, положительно влияя на количество и качество потомства. Именно рекреативная функция сексуальности отличает ее от прочих физиологических функций организма.

Согласно биопсихосоциальной модели большая часть сексуальных проблем рассматривается как результат взаимодействия биологических, психологических и социальных факторов. К биологическим факторам относятся эндокринологические, сердечно-сосудистые, урологические и гинекологические заболевания, прием ряда лекарственных препаратов. Психические факторы включают в себя стресс, тревожно-фобические и депрессивные расстройства, психические заболевания, особенности психосексуального развития, негативный сексуальный опыт. Под социальными факторами понимают расстройства сексуальной функции у партнера, сексуальную и социокультурную дисгармонию. Таким образом, нарушения сексуальности носят, как правило, полиэтиологический характер [11].

С этой точки зрения, значительный вклад в поддержание сексуальной функции могут внести нейропротективные свойства Е4, изучению которых посвящен ряд серьезных научных работ. Так, в одной из них изучали маркеры нейро- и ангиогенеза. Исследование *in vitro*, проведенное на культуре клеток гиппокампа мозга новорожденных крыс, заключалось в предварительной обработке клеток Е4 в комбинациях с эстрадиолом и прогестероном или без них и последующей фиксации пероксидом водорода. Уровни даблкортина (DCX – белок, ассоциированный с микротрубочками, который экспрессируется незрелыми нейронами) и фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) оказывались достоверно выше в образцах из групп, предварительно получавших Е4 в сочетании с эстрадиолом валератом и прогестероном или без них, при этом в зависимости от комбинаций и дозировок концентрация указанных маркеров в разных зонах мозга различалась, но всегда оказывалась выше в сравнении с контрольной группой, не получавшей упомянутых стероидов [12].

В этом исследовании также продемонстрировано положительное влияние Е4 на миелинизацию с помощью окрашивания основного белка миелина (МВР), который составляет до 50% всей массы миелина в центральной нервной системе. Так, в мозге детенышей крыс, предварительно получавших Е4 и затем подвергнутых индуцированной гипоксии, а после получавших Е4 в любой из исследуемых комбинаций и дозировок, обнаружили положительную корреляцию между отношением окрашенной области основного белка миелина и весом мозга в одной из исследуемых групп [12]. Доказано и ангиопротективное влияние Е4, которое заключается в предотвращении гиперплазии неонимы – одного из факторов развития ишемии в тканях за счет утолщения стенок артерий и, как следствие, сужения их просвета [13].

В дополнение к существующим теоретическим данным нельзя не упомянуть и результаты клинических исследований, в которых оценивали приемлемость комбинаций эстрогенов/гестагенов и удовлетворенность женщин. По итогам 6 мес использования комбинаций 15 мг Е4/дроспиренон, 20 мг Е4/дроспиренон, 15 мг Е4/левоноргестрел, 20 мг Е4/левоноргестрел и эстрадиола валерат/дроспиренон наибольшая доля довольных контрацептивом пациенток (73,1%) была в группе, получавшей 15 мг Е4/3 мг дроспиренона, и в этой же группе наибольшее число женщин (82,1%) были готовы продолжать использовать данный КОК [14].

Заключение

Таким образом, можно заключить, что данные о влиянии гормональной контрацепции на сексуальность женщин показывают, что сексуальное здоровье обеспечивается многими факторами, как внутренними, так и внешними, а не только уровнем половых гормонов. Безусловно, гормональные контрацептивы влияют на уровень тестостерона, что в свою очередь может изменить выраженность либидо, а низкий уровень эндогенных эстрогенов может снижать удовлетворенность половой жизнью, и с этой точки зрения контрацептив с Е4 будет оказывать наименьшее влияние. Но не менее значимый вклад в реализацию сексуальной функции вносит психоэмоциональное состояние, которое значительно зависит от уверенности в надежности, безопасности выбранного метода контрацепции и комфорта при его использовании.

Устранение беспокойства возможным наступлением нежелательной беременности, информированность пациентки о низких рисках развития осложнений и нежелательных явлений сами по себе будут являться профилактикой сексуальных расстройств. И в этом отношении комбинация Е4/дроспиренон, обладающая нейро- и ангиопротективным эффектами, может дополнительно поддерживать высокий уровень удовлетворенности пациентки контрацептивом, минимизируя влияние внешних стрессовых факторов. В то же время требуется дальнейшее изучение всех возможностей поддержания сексуального здоровья женщин как использующих гормональную контрацепцию, так и предпочитающих другие методы предохранения.

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.

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

Литература/References

1. Schindler AE. Non-contraceptive benefits of oral hormonal contraceptives. *Int J Endocrinol Metab.* 2013;11(1):41-7. DOI:10.5812/ijem.4158
2. Gallo MF, Nanda K, Grimes DA, et al. 20 µg versus >20 µg estrogen combined oral contraceptives for contraception. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;2013(8):CD003989. DOI:10.1002/14651858.CD003989.pub5
3. Rosenberg MJ, Waugh MS. Oral contraceptive discontinuation: a prospective evaluation of frequency and reasons. *Am J Obstet Gynecol.* 1998;179(3 Pt 1):577-82. DOI:10.1016/s0002-9378(98)70047-x
4. 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
5. 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
6. Rivera R, Yacobson I, Grimes D. The mechanism of action of hormonal contraceptives and intrauterine contraceptive devices. *Am J Obstet Gynecol.* 1999;181(5 Pt 1):1263-9.
7. Traish AM, Kim N, Min K, et al. Role of androgens in female genital sexual arousal: receptor expression, structure, and function. *Fertil Steril.* 2002;77(Suppl. 4):S11-8. DOI:10.1016/s0015-0282(02)02978-3
8. Korenman SG, Sherman BM. Further studies of gonadotropin and estradiol secretion during the preovulatory phase of the human menstrual cycle. *J Clin Endocrinol Metab.* 1973;36(6):1205-9. DOI:10.1210/jcem-36-6-1205
8. Schindler AE. Non-contraceptive benefits of hormonal contraceptives. *Minerva Ginecol.* 2010;62(4):319-29.
9. Gaspard U, Taziaux M, Jost M, et al. Estetrol (E4), the next generation hormone therapy (HT) for menopausal symptoms: phase 2b clinical trial results. *Maturitas.* 2019;124:153. DOI:10.1016/j.maturitas.2019.04.122
10. Gaspard U, Taziaux M, Mawet M, et al. A multicenter, randomized study to select the minimum effective dose of estetrol (E4) in postmenopausal women (E4Relief): part 1. Vasomotor symptoms and overall safety. *Menopause.* 2020;27(8):848-57. DOI:10.1097/GME.0000000000001561
11. Berry MD, Berry PD. Contemporary treatment of sexual dysfunction: reexamining the biopsychosocial model. *J Sex Med.* 2013;10(11):2627-43. DOI:10.1111/jsm.12273
12. Tskitishvili E, Pequeux C, Munaut C, et al. Estrogen receptors and estetrol-dependent neuroprotective actions: a pilot study. *J Endocrinol.* 2017;232(1):85-95. DOI:10.1530/JOE-16-0434
13. Smirnova NF, 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
14. 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
15. Cappelletti M, Wallen K. Increasing women's sexual desire: The comparative effectiveness of estrogens and androgens. *Horm Behav.* 2016;78:178-93. DOI:10.1016/j.yhbeh.2015.11.003

Статья поступила в редакцию / The article received: 23.11.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 22.02.2023



OMNIDOCTOR.RU