

Совершенная молекула для гормональной контрацепции: предпочтения эстетрола

Е.А. Горбунова¹, И.А. Аполихина^{✉1,2}

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Россия;

²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Аннотация

Статья посвящена исследованию применения эстетрола (Е4) в составе комбинированных оральных контрацептивов (КОК) и его различным эффектам в организме. Несмотря на быстрое восстановление фертильности после отмены КОК, их популярность снижается из-за негативных побочных эффектов, таких как прибавка массы тела, изменение настроения, плохой контроль менструального цикла, масталгия. В ответ на это изучается потенциал естественного фетального эстрогена Е4, который отличается высокой биодоступностью и низким риском метаболических последствий. Анализируемые данные указывают на то, что Е4 может снизить риск развития рака молочной железы, так как его действие приводит к меньшей пролиферации клеток молочной железы по сравнению с другими эстрогенами. На фоне приема Е4 минимизирован риск венозной тромбоэмболии и наблюдается меньшее воздействие на печеночные ферменты, что сказывается на качестве сексуальной жизни и открывает возможность назначать КОК с Е4 женщинам, получающим постоянно другие лекарственные препараты – статины, антиретровирусные, противосудорожные. Статья подчеркивает многообещающие результаты клинических исследований, подтверждающих эффективность КОК на основе Е4, показывающих высокий уровень удовлетворенности женщин. Клиническое применение КОК с Е4 может улучшить качество жизни, устраняя негативные последствия, связанные с сексуальной функцией, и обеспечивая высокий контроль над менструальным циклом. Необходимы дальнейшие исследования влияния КОК с Е4 на психоэмоциональное состояние и качество сексуальной жизни женщин, а также возможных лечебных эффектов от КОК с Е4, что позволит индивидуализировать подход к контрацепции и обеспечивать женщинам более безопасные и эффективные ее варианты.

Ключевые слова: эстетрол, либидо, половое влечение, этинилэстрадиол, комбинированные гормональные контрацептивы, гормональная контрацепция, эстрадиола валерат, эстрадиол, рак молочной железы, эндометриоз

Для цитирования: Горбунова Е.А., Аполихина И.А. Совершенная молекула для гормональной контрацепции: предпочтения эстетрола. Гинекология. 2024;26(4):304–310. DOI: 10.26442/20795696.2024.4.203070

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

REVIEW

The perfect molecule for hormonal contraception: Estetrol benefits. A review

Elena A. Gorbunova¹, Inna A. Apolikhina^{✉1,2}

¹Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow, Russia;

²Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Abstract

The article addresses studies of estetrol (E4) use as part of combined oral contraceptives (COCs) and its various effects on the body. Despite the rapid recovery of fertility after discontinuation of COCs, their popularity is declining due to adverse side effects such as weight gain, mood changes, poor menstrual control, and mastalgia. Therefore, the potential of the natural fetal estrogen E4, with high bioavailability and low risk of metabolic sequelae, is being studied. The data analyzed suggest that E4 may reduce the risk of breast cancer, as it induces less breast cell proliferation compared to other estrogens. During E4 therapy, the risk of venous thromboembolism is minimized, and there is less impact on hepatic enzymes, which improves the quality of sexual life and opens up the opportunities of prescribing COCs with E4 to women who are continuously receiving other drugs – statins, antiretroviral agents, or anticonvulsants. The article highlights promising results from clinical studies that confirm the efficacy of E4-based COCs, showing high levels of patient satisfaction. Clinical use of COCs with E4 can improve quality of life by eliminating the adverse effects associated with sexual function and providing high control over the menstrual cycle. Further research is needed on the impact of COCs with E4 on the psycho-emotional state and quality of women's sexual life, as well as the possible therapeutic effects of E4-based COCs, which will individualize the approach to contraception and provide women with safer and more effective options.

Keywords: estetrol, libido, sexual desire, ethinyl estradiol, combined hormonal contraceptives, hormonal contraception, estradiol valerate, estradiol, breast cancer, endometriosis

For citation: Gorbunova EA, Apolikhina IA. The perfect molecule for hormonal contraception: Estetrol benefits. A review. Gynecology. 2024;26(4):304–310.

DOI: 10.26442/20795696.2024.4.203070

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Аполихина Инна Анатольевна** – д-р мед. наук, проф., зав. отд.-нием эстетической гинекологии и реабилитации ФГБУ «НМИЦ АП им. акад. В.И. Кулакова», проф. каф. акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии Института профессионального образования ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: i_apolikhina@oparina4.ru

Горбунова Елена Алексеевна – врач – акушер-гинеколог, физиотерапевт, науч. сотр. отд.-ния эстетической гинекологии и реабилитации ФГБУ «НМИЦ АП им. акад. В.И. Кулакова»

✉ **Inna A. Apolikhina** – D. Sci. (Med.), Prof., Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: i_apolikhina@oparina4.ru; ORCID: 0000-0002-4581-6295

Elena A. Gorbunova – obstetrician-gynecologist, Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. ORCID: 0000-0002-4723-4299

Введение

После прекращения приема всех видов комбинированных оральных контрацептивов (КОК) происходит быстрое восстановление фертильности, и уже в течение 1-го года после отмены их приема частота беременности достигает 95% [1]. Согласно отчету Организации объединенных наций в 2019 г. только 151 млн женщин во всем мире использовали КОК в качестве обратимой формы контрацепции [2].

Почему же, несмотря на очевидные преимущества и удобства, КОК не так популярны, как могли бы быть? Примерно 64–72% женщин, использовавших гормональные методы контрацепции, такие как КОК или имплантаты, сообщили, что побочные эффекты от их применения становятся главной причиной отказа от гормональных методов предохранения от беременности [3]. Если провести оценку побочных эффектов от приема современных КОК, то мы увидим очевидное несоответствие между общественным мнением и научно обоснованными данными. Часто женщины отказываются от дальнейшего использования КОК из-за жалоб на прибавку массы тела или появление акне, смену настроения или либидо. Опрос, проведенный среди 418 женщин, показал, что 45,2% из них уверены, что КОК является причиной появления лишней массы тела [4]. Однако когортные исследования не выявили статистически значимых изменений в массе тела после начала приема КОК [5].

Это только один из примеров заблуждений относительно нежелательных явлений от приема КОК. Тем не менее поиск идеального эффективного КОК с минимальным риском побочных эффектов, а также с дополнительными лечебными и профилактическими опциями продолжается, и этот поиск уже демонстрирует результаты.

Потенциал эстетрола в контексте гормональной контрацепции

Одно из успешных достижений в исследованиях, посвященных гормональной контрацепции, – открытие и включение в состав КОК молекулы эстетрола (Е4). Он является естественным эстрогеном, вырабатываемым печенью плода человека [6]. Уровень Е4 повышается начиная с 9–10 нед беременности и достигает максимальных значений в конце вынашивания плода [7]. Е4 обладает самой высокой биодоступностью среди эстрогенов – 70–90%, при этом биодоступность 17- β -эстрадиола (Е2) составляет <5% [8]. Е4 – селективный лиганд рецепторов эстрогена (ER) α и β . В доклинических моделях Е4 показал более низкое сродство связывания с рецептором ER- α в отличие от Е2 и наличие антагонистических свойств относительно мембранных ER- α в некоторых тканях, например в тканях молочной железы (МЖ), сохранив при этом агонистическую активность в отношении рецепторов, расположенных в ядре [9]. Таким образом, оказалось, что Е4 структурно отличается от других природных эстрогенов из-за наличия дополнительной гидроксильной группы: этот эстроген имеет 4 гидроксильные группы, молекулярную массу 464,7 г/моль и химическую формулу $C_{27}H_{36}O_4$ [10].

В отличие от этинилэстрадиола (ЭЭ) все натуральные эстрогены – Е2, эстрадиола валерат (Е2V) и Е4 – оказывают меньшее метаболическое воздействие на печень, глобулин, связывающий половые гормоны (ГСПГ), и гемостаз, липидный и углеводный обмен. Это позволяет снизить количество побочных эффектов у КОК, содержащих натуральные эстрогены [6]. Новые КОК, содержащие Е2V или Е2, уже более 10 лет используются для оральной контрацепции, так как у них меньше побочных эффектов, чем у ЭЭ [11]. Между

тем минусом КОК с Е2 или Е2V является меньшее стабилизирующее действие на эндометрий по сравнению с КОК, содержащими ЭЭ.

Использование Е4 в КОК обеспечивает лучший контроль менструального цикла и приводит к предсказуемому характеру запланированных кровотечений с минимальным количеством незапланированных кровотечений [6].

ЭЭ и Е4 имеют более длительный период полувыведения: у Е4 самый длинный период полувыведения среди природных эстрогенов – до 28–32 ч – в отличие от Е2, у которого период полувыведения составляет от 2 до 10 ч. Следовательно, КОК с ЭЭ и Е4 обеспечивают более предсказуемое кровотечение, чем КОК с Е2 [11–13].

Согласно полученным при проведении исследований данным для достижения стойкого подавления овуляции в КОК требуется более высокая доза Е4 (15 мг) по сравнению с Е2 (1–3 мг) и ЭЭ (0,01–0,035 мг) [8]. Может сложиться мнение, что факт применения более высокой дозы эстрогена создаст более высокий риск возникновения связанных с ним побочных эффектов. Однако и здесь у Е4 свою роль играет его уникальная особенность: Е4 не превращается *in vivo* в активные метаболиты в отличие от ЭЭ и Е2, которые подвергаются интенсивному и сопоставимому метаболизму [8]. ЭЭ при первом прохождении конъюгируется посредством глюкуронидации и сульфатирования в этинилэстрадиолсульфат или Е2, который превращается в гидроксильные метаболиты, такие как эстрон и эстриол, которые, в свою очередь, являются предшественниками хиноновых эстрогенов и могут вступать в реакцию, повреждать ДНК и потому могут быть связаны с развитием рака МЖ (РМЖ) [14]. Кроме того, Е4 не попадает в кишечечно-печеночную систему кровообращения и выводится с мочой в виде E_4 -ring-D-glucosiduronate или остается метаболически неизменным [15].

Возможное влияние Е4 на молочную железу

Хотя предыдущие исследования показали, что КОК статистически не связаны с развитием РМЖ [4, 16], исследование, проведенное в 2017 г., продемонстрировало, что риск развития РМЖ был на 20% выше (относительный риск 1,14–1,26 с 95% доверительным интервалом) у женщин, которые в настоящее время или недавно использовали гормональные контрацептивы, по сравнению с женщинами, которые их никогда не использовали [17]. Риск возрастал с увеличением продолжительности применения КОК, о чем свидетельствуют цифры: при использовании КОК менее года риск составляет от 0,96–1,23, а при использовании более 10 лет он возрастает до 1,26–1,51 [17]. Этот незначительный риск исчезает через 10 лет после прекращения приема КОК, что указывает на то, что эстрогены в этих препаратах способствуют росту уже существующих раковых клеток в МЖ, а не вызывают РМЖ. Именно поэтому, безусловно, учитывая неоспоримые достоинства КОК, ведется поиск таких их форм, которые не будут повышать риск развития РМЖ. Влияние Е4 на онкогенез МЖ активно изучается [18–21].

Согласно данным, полученным в исследованиях на животных *in vitro* и *in vivo*, Е4 оказывает меньшее влияние на пролиферацию клеток МЖ, и терапевтическая доза Е4 для КОК в сочетании с прогестероном или дроспиреноном (DRSP) может обеспечить более благоприятное соотношение пользы и риска в отношении риска развития РМЖ по сравнению с другими КОК, доступными в настоящее время для пациенток [22]. По данным исследований, у животных *in vitro* и *in vivo* продемонстрировано, что пролиферация ткани МЖ, индуцированная Е4, была в 100 раз слабее, чем

от E2, и, более того, в сочетании с E2 [23] E4, по-видимому, выступал как антагонист эстрогена, снижая проопухолевый эффект E2 и противодействуя влиянию E2 на рост тканей МЖ, таким образом уменьшая пролиферацию и миграцию клеток РМЖ [19, 20].

Исследование действия E4 на рецепторы эстрогена, связанные с G-белком (GPER), при GPER-положительном трижды-негативном РМЖ (TNBC) с помощью молекулярного моделирования дает новое представление о механизмах, с помощью которых E4 может останавливать миграцию и инвазивные свойства клеток TNBC [18]. GPER-опосредованное повышение уровня ингибитора активатора плазминогена 2-го типа (SERPINB2) участвует в антимигрирующих и противоинвазивных эффектах, вызываемых E4 в клетках TNBC. В соответствии с этими результатами у пациентов с ER-негативным РМЖ обнаружена корреляция между уровнями SERPINB2 и хорошим клиническим исходом [18]. В других исследованиях, проведенных *in vitro* в клеточных линиях РМЖ, лишенных эстрогена в течение длительного времени, E4 вызывал апоптоз [21, 24]. Кроме того, иммуногистохимическое исследование, проведенное в течение 2 нед у женщин с недавно диагностированным РМЖ, показало, что 15 мг E4 увеличивают количество апоптотических клеток по сравнению с лечением плацебо, но это не повлияло на маркер пролиферации Ki67 [25].

Уникальность проапоптотического действия E4 проявилась также и при эндометриозе *in vivo*. В исследовании на мышинной модели эндометриоза *in vivo*, где эндометриоз был индуцирован хирургическим путем, впервые продемонстрировано, что E4 ограничивает развитие и прогрессирование эндометриоза *in vivo*. E4 вводили через помпу в дозе 3 мг/кг в сутки с 15-го послеоперационного дня в течение 4 нед, и он значительно уменьшил объем ($p < 0,001$) и массу ($p < 0,05$) эктопических поражений. По данным гистологического и иммуногистохимического исследований E4 усиливал апоптоз клеток и не оказывал влияния на их пролиферацию; молекулярный анализ показал, что на фоне применения E4 снижалась экспрессия белка фактора некроза опухоли α ($p < 0,05$) с матричной РНК Esr2 ($p < 0,05$), но повышалась у Esr1 ($p < 0,01$) и Pgr ($p < 0,05$) [26]. Таким образом, у E4 могут быть перспективы не только при заболеваниях МЖ, но и при эндометриозе.

E4 и риск тромбообразования

Применение КОК по-прежнему связано с риском венозной тромбоэмболии (ВТЭ) и поэтому противопоказано людям с сердечно-сосудистыми заболеваниями в анамнезе, при ожирении, курении и других факторах риска [27]. Риск ВТЭ при приеме КОК зависит от типов прогестина и эстрогена. Высокая эффективность ЭЭ проявляется в резком повышении уровня эстрогенчувствительных печеночных глобулинов и факторов свертывания крови. При использовании биоидентичного эстрогена E2 наблюдается более низкий риск, чем при применении ЭЭ. E2 и E4 в составе КОК могут в меньшей степени стимулировать коагулянтные белки, чем ЭЭ [8]. В исследовании III фазы клинических исследований КОК М. Creinin и соавт. (2021 г.) сообщают, что у пациенток, принимавших КОК E4/DRSP, осложнений в виде ВТЭ не наблюдалось [28]. Несмотря на обнадеживающие данные о риске ВТЭ E4/DRSP, необходимы дальнейшие исследования [29–31].

E4 не только оказывает минимальное влияние на параметры гемостаза [32], но также может оказывать благоприятное воздействие на эндотелий сосудов, поскольку усиливает выработку оксида азота эндотелиальными клетками сосу-

дов и предотвращает пролиферацию неоинтимы, атеросклероз и гипертензию [33, 34].

E4 и печеночные ферменты

ЭЭ и E2 воздействуют на рецепторы эстрогенов сходным образом, тогда как E4 оказывает различное действие, особенно в печени и МЖ [29]. В одноцентровом исследовании среди 109 здоровых женщин в возрасте от 18 до 35 лет с подтвержденным до начала лечения овуляторным циклом оценивалось влияние нескольких доз E4/DRSP и E4/левоноргестрел в течение 3 последовательных циклов на ферменты печени, липидный обмен, маркеры костной ткани и инсулиноподобный фактор роста [35]. В группах E4/DRSP и E4/левоноргестрел влияние на ГСПГ было минимальным по сравнению с группой ЭЭ/DRSP, где наблюдалось значительное повышение его уровня. В группах, использующих КОК с E4, наблюдалось незначительное влияние на липопротеины и значительно меньшее влияние на триглицериды, чем в группе ЭЭ/DRSP. В группах, принимающих КОК с E4, не отмечалось изменений в уровне инсулиноподобного фактора роста. Ни в одной группе, принимающей КОК, не наблюдалось дисбаланса костных маркеров [35].

ГСПГ является белком-переносчиком, синтезируемым в гепатоцитах. Его синтез очень чувствителен к эстрогенам и андрогенам [11]. E4 не связывает ГСПГ и не увеличивает его выработку печенью в такой степени, как другие эстрогены [36]. E4/DRSP оказывает минимальное влияние на показатели липидного спектра, практически не влияет на углеводный обмен [37].

Кроме того, ферменты цитохрома P450 (CYP450) минимально вовлекаются в метаболизм E4, и это может сопровождаться меньшим объемом межлекарственных взаимодействий, что позволяет позиционировать КОК, содержащий E4/DRSP, как более подходящий препарат для контрацепции у женщин, длительно принимающих другие лекарственные препараты [38].

Приведем пример из нашей клинической практики. В отделение эстетической гинекологии и реабилитации ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова» обратилась пациентка Б. 43 лет с целью коррекции принимаемой гормональной контрацепции, которую получает в связи с гиперполименореей со снижением уровня ферритина до 26,3, аденомиозом (по данным ультразвукового исследования органов малого таза – тип II, с преимущественным поражением задней стенки). Пациентка получает комбинацию E2V и диеногеста в течение последних 3 лет, на фоне чего отмечает купирование гиперполименореи. В последние 1,5 года пациентке установлен диагноз дислипидемии, атеросклероза экстракраниального отдела брахиоцефальных артерий с признаками гемодинамически незначимого стенозирования (общий холестерин – 6,0, липопротеины низкой плотности – 4,07) и назначен аторвастатин 20 мг/сут. У пациентки артериальная гипертензия, по поводу чего принимает бисопролол 5 мг, периндоприл 5 мл и триметазидин 35 мг. На фоне приема КОК и сопутствующей терапии отмечает за год прибавку массы тела 10 кг, в связи с чем обратилась для замены принимаемого препарата на другой КОК. Учитывая сопутствующие факторы риска, необходимость устранения гиперполименореи, прием дополнительной лекарственной терапии в связи с соматической патологией, мы сочли целесообразным перевести пациентку на прием комбинации E4/DRSP.

E4 и сексуальная функция

Среди компонентов здорового образа жизни качество сексуального аспекта имеет важное значение, способствуя как

психофизическому, так и социальному благополучию женщин. Изучается приемлемость методов контрацепции с точки зрения их влияния на сексуальную жизнь [39]. Побочные эффекты, связанные с изменениями в сексуальной сфере, являются серьезными причинами для отмены КОК. Ряд исследований показал, что у пользователей КОК с уже имеющимися расстройствами настроения могут наблюдаться более выраженные симптомы [40]. Обзор ретроспективных, проспективных и рандомизированных исследований, посвященных КОК и особенностям либидо, не дал однозначных результатов: в некоторых из них утверждалось, что либидо повышается или снижается [41], а согласно исследованию, проведенному в Турции, 11,7% из 418 опрошенных женщин репродуктивного возраста опасались, что КОК снижают либидо [4].

КОК, обладающие антиандрогенными эффектами, по-видимому, оказывают негативное влияние на либидо, лубрификацию и оргазм. В систематическом обзоре, где оценивалось влияние приема КОК на сексуальное желание, проведена оценка 36 исследований с 1978 по 2011 г., в которых в совокупности участвовали 13 673 женщины, 8422 из них использовали КОК [42]. При опросе женщин, применявших КОК, 85% сообщили об отсутствии изменений либидо ($n=5358$) либо его улучшении ($n=1826$) и только 15% указали на снижение сексуального желания ($n=1238$). Авторы обратили внимание на важный факт относительно дозы ЭЭ: эффект снижения либидо наблюдался только при приеме КОК, содержащих 15 мкг ЭЭ, в то время как в случае приема КОК с 20–35 мкг ЭЭ существенной разницы в сексуальном влечении не выявлено, несмотря на то, что в большинстве исследований отмечалось снижение уровня свободного тестостерона в плазме и повышение ГСПГ [42]. Однако есть данные о том, что КОК, содержащие низкие дозы эстрогенов и антиандрогенные прогестины, могут провоцировать вестibuлоданию [43]. Таким образом, можно предположить, что стремление сократить дозу ЭЭ, чтобы уменьшить риск развития побочных эффектов, связанных с его применением, может иметь такое негативное влияние на качество сексуальной жизни. Безусловно, возникает вопрос: как именно влияют на сексуальное влечение молекулы натуральных эстрогенов, которыми мы заменили ЭЭ?

В 2024 г. проведено исследование, в котором приняли участие 367 женщин в возрасте от 18 до 46 лет, использующих различные КОК, содержащие ЭЭ, E2V, E2 или E4, в сочетании с различными прогестагенами, обладающими антиандрогенными свойствами [11]. Всем женщинам проведена оценка уровня ГСПГ и общего тестостерона с расчетом индекса свободных андрогенов, дополнительно все женщины заполняли анкеты «Индекс женской сексуальной функции» (Female Sexual Function Index – FSFI) и «Шкала женской сексуальной дисфункции» (Female Sexual Distress Scale – FSDS) для уточнения состояния сексуальной функции и дискомфорта. Наиболее высокий уровень ГСПГ и низкий уровень индекса свободных андрогенов наблюдались при приеме КОК с ЭЭ, также у исследуемых были ниже суммарные баллы и баллы относительно желания по опроснику ($p \leq 0,001$), эти же женщины сообщали о более высоких уровнях сексуального дискомфорта по анкете FSDS, чем те, кто принимал КОК с E2V, E4 или E2. Во всех группах сексуальное желание и общий балл FSFI имели отрицательную корреляцию с уровнем ГСПГ и положительную корреляцию с процентом индекса свободных андрогенов ($p \leq 0,0001$) [11]. Таким образом, учитывая полученные данные, можно сделать следующий вывод: чтобы избежать прекращения приема КОК из-за снижения либидо, лучше выбирать те препараты, которые содержат E2V, E4 и E2.

Дополнительным положительным эффектом, которым отличается только E4, является то, что при длительном применении E4 за счет избирательного действия на рецепторы эстрогена способствует пролиферации вагинального эпителия и выработке лубриканта после стимуляции [44]. Именно поэтому E4 представляется перспективным в качестве компонента для КОК у женщин, отказывающихся от гормональной контрацепции из-за снижения либидо и уменьшения лубрикации.

Важно отметить, что безопасная контрацепция позволяет отделить понятие «репродукция» от понятия «половая жизнь», что открывает и для женщин, и для мужчин возможность проявлять и реализовывать свою сексуальность, не опасаясь при этом нежелательной беременности [45].

Перспективы клинической практики и внедрение в повседневное использование

Помимо 99-процентной контрацептивной эффективности при правильном применении использование КОК связано с эстетическим улучшением качества кожи, состояния костной ткани, облегчением менструальных симптомов [46]. Прием КОК также снижает риск развития рака яичников на 40% и рака эндометрия на 56% после 4 лет применения, при этом риск снижается по мере увеличения продолжительности применения КОК. Поскольку количество вариантов КОК, из которых можно выбирать, постоянно растет, назначение КОК стало более индивидуализированным [46]. С клинической точки зрения некоторые пациенты переносят определенные виды эстрогенов лучше, чем другие, и определенные комбинации стероидов используются для лечения конкретных клинических симптомов. Подбирая КОК, мы можем выбирать между прогестинами и различными эстрогенами.

Эволюция эстрогенного компонента в КОК происходила с целью максимального улучшения профиля безопасности КОК, снижения побочных эффектов и рисков, связанных с присутствием эстрогенов, при условии сохранения положительных эффектов эстрогенов, особенно на контроль менструального цикла [6]. Знание различных характеристик эстрогенов играет решающую роль при назначении КОК с учетом потребностей и желаний женщин. E4 – это нативный эстроген, обладающий специфическими свойствами, которые наделяют его полезными эффектами и снижают риск побочных эффектов эстрогенов по сравнению с E2 или ЭЭ.

E4 избирательно действует в тканях (NEST) через α - и β -рецепторы эстрогена в различных тканях, влияя на эндометрий, слизистую влагалища, МЖ, головной мозг, проявляя нейротропные эффекты [47], костную ткань, предотвращая деминерализацию костей с увеличением минеральной плотности костной ткани [48]. Вследствие этого потенциально с помощью препаратов, содержащих E4, можно проводить профилактику возрастассоциированных заболеваний, таких как атеросклероз, сердечно-сосудистые заболевания, остеопороз, деменция. Положительный протективный эффект на костную ткань делает контрацептив с E4 потенциально полезным для женщин, которые продолжали грудное вскармливание более года, что является фактором риска по развитию остеопороза в менопаузе. E4 сочетает в себе преимущества ЭЭ – оптимальный контроль цикла – и натуральных эстрогенов – меньшее влияние на МЖ, гемостаз, ГСПГ и метаболизм печеночных ферментов. Кроме того, многообещающими являются данные по влиянию E4 на уменьшение объема эктопических поражений при эндометриозе.

Препарат Эстеретта® представляет собой первый КОК, использующий Е4 в качестве производного эстрогена и относительно недавно одобренный в странах Западной и Восточной Европы, США, Канаде, Японии, в некоторых странах Южной Америки, а также в Российской Федерации [30]. В его состав входит 15 мг Е4 и 3 мг DRSP. Учитывая ангиопротекторный эффект Е4, отсутствие влияния на липидный обмен, комбинацию Е4/DRSP можно назначать тем женщинам, кто принимает статины из-за гиперхолестеринемии, поскольку Е4 мало влияет на уровень холестерина.

Этот КОК приемлем для женщин, которые постоянно принимают препараты, оказывающие влияние на печеночные ферменты – антидепрессанты, противосудорожные или антиретровирусные препараты [38], при лечении хронического лейкоза. Кроме того, минимальное влияние Е4 на уровень ГСПГ и свободные андрогены позволяет назначать комбинацию Е4/DRSP женщинам, отменявшим ранее КОК из-за снижения либидо и лубрикации во влагалище. КОК на основе Е4/DRSP может представлять собой приемлемый выбор при масталгии, поскольку Е4 оказывает нейтральное воздействие на ткани МЖ. КОК на основе Е4/DRSP можно назначать женщинам при предменструальном синдроме, поскольку период полувыведения Е4 больше, чем у других эстрогенов, и поэтому его уровень в крови более стабилен [10]. Высокая частота плановых кровотечений по сравнению с другими КОК, содержащими натуральные эстрогены [49], является дополнительным плюсом в пользу рекомендации препарата Эстеретта® для контрацепции, что позволит исключить неоптимальный контроль менструального цикла, который становится основной причиной прекращения приема КОК.

Приведем еще один пример из нашей практики. В отделение эстетической гинекологии и реабилитации ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова» обратилась пациентка П. 40 лет с жалобами на диспареунию, снижение лубрикации, тошноту, боли в ногах и МЖ со 2-го месяца приема комбинации Е2V и диеногеста по поводу гиперполименореи, аденомиоза, выраженного железодефицита (со снижением уровня ферритина до 11,8), снижение либидо через год от начала приема указанной комбинации, менструации при этом стали более короткими и скудными. В течение года уровень ферритина, несмотря на прием препаратов для лечения анемии, поднялся до 27,3.

С января 2024 г. пациентка переведена на комбинацию Е4/DRSP, на фоне которой купировались тошнота, боли в ногах и в МЖ, сухость в области вульвы и влагалища. По данным опросника для оценки FSFI на 21 октября 2024 г. (через 10 мес приема комбинации Е4/DRSP) показатель влечения составил 3,6 балла из максимальных 6, возбуждения – 5,1 балла из 6, увлажнения – 4,8 балла из 6, оргазма – 4 балла из 6, удовлетворенности – 4,4 балла из 6, боли – 4,4 балла из 6, а общий балл сексуальной функции составил 26,3 из 36, что соответствует низкой степени возможной сексуальной дисфункции (с 28,9 балла определяется состояние сексуального комфорта). Менструации на фоне приема комбинации Е4/DRSP стали еще более скудными – не более 4 прокладок за цикл. Уровень ферритина на 30.09.2024 составил 82,0, в связи с чем были отменены препараты железа, но КОК пациентка продолжает принимать, так как вполне удовлетворена полученными эффектами.

Заключение

В данной статье рассмотрены аспекты использования Е4 в КОК и его влияние на здоровье женщин с акцентом на та-

ких ключевых проблемах, как побочные эффекты, уровень фертильности и возможные преимущества нового современного контрацептива. Несмотря на удобство применения КОК, существуют значительные барьеры, связанные с вероятными побочными эффектами, которые часто являются главной причиной отказа от приема КОК. Постоянный поиск новых форм гормональной контрацепции, таких как препараты на основе Е4, демонстрирует перспективные результаты, направленные на минимизацию возможных побочных эффектов и улучшение качества жизни женщин, использующих КОК с Е4. Обзор публикаций последних лет продемонстрировал, что Е4 является фармакологически полезной молекулой для инновационной гормональной контрацепции, и сочетание Е4 с DRSP в КОК предопределяет высокую приемлемость на фоне отсутствия метаболических побочных эффектов. Следовательно, начинает формироваться новая парадигма, где главной целью становится создание безопасных и эффективных гормональных контрацептивов, которые не только предотвращают беременность, но и могут оказывать положительное влияние на сопутствующие гинекологические заболевания, например эндометриоз, а также улучшать качество жизни, в том числе сексуальной. Безусловно, понятно желание женщины получать от КОК возможность сохранять свое сексуальное благополучие, поэтому отсутствие сексуального дискомфорта, снижения либидо и лубрикации на фоне приема КОК является важным преимуществом для женщины, когда она принимает решение о применении гормональной контрацепции, особенно в том случае, если ранее она имела негативный опыт приема КОК, связанный с ухудшением сексуальной функции.

Таким образом, необходимо продолжать исследования, в том числе популяционные, направленные на выявление новых эффектов КОК с Е4. В будущих исследованиях необходимо учитывать также индивидуальные реакции женщин на гормональные препараты, возможные лекарственные взаимодействия с другими постоянно принимаемыми препаратами, а также потенциальное влияние КОК на психоэмоциональное состояние, качество сексуальной жизни и общее самочувствие. Это позволит выбирать более персонализированные и безопасные варианты КОК.

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

- Girum T, Wasie A. Return off fertility after discontinuation of contraception: asystematic review and meta-analysis. *Contracept Reprod Med.* 2018;3:9. DOI:10.1186/s40834-018-0064-y
- United Nations. Contraceptive Use by Method 2019: Data Booklet (ST/E-SA/SER.A/435). New York: United Nations, Department of Economic and Social Affairs, Population Division, 2019.
- Moreau C, Cleland K, Trussell J. Contraceptive discontinuation attributed to method dissatisfaction in the United States. *Contraception.* 2007;76(4):267-72. DOI:10.1016/j.contraception.2007.06.008
- Küçük M, Aksu H, Sezer SD. Misconceptions about the side effects of combined oral contraceptive pills. *Gynecol Endocrinol.* 2012;28(4):282-5. DOI:10.3109/09513590.2011.613502
- Rosenberg M. Weight change with oral contraceptive use and during the menstrual cycle. Results of daily measurements. *Contraception.* 1998;58(6):345-9. DOI:10.1016/s0010-7824(98)00127-9
- Fruzzetti F, Fidecicchi T, Gambacciani M. Oestrogens in oral contraception: considerations for tailoring prescription to women's needs. *Eur J Contracept Reprod Health Care.* 2024;29(3):93-102. DOI:10.1080/13625187.2024.2334350
- Schweser J, Eriksson G, Diczfalussy E. Metabolism of oestrone and oestradiol in the human foeto-placental unit at midpregnancy. *Acta Endocrinol (Copenh).* 1965;49(1):65-82. PMID:14277127
- Stanczyk FZ, Winer SA, Foidart JM, Archer DF. Comparison of estrogenic components used for hormonal contraception. *Contraception.* 2024;130:110310. DOI:10.1016/j.contraception.2023
- Lee A, Syed YY. Estetrol/drospirenone: A review in oral contraception. *Drugs.* 2022;82(10):1117-25. DOI:10.1007/s40265-022-01738-8
- Gérard C, Arnal JF, Jost M, et al. Profile of estetrol, a promising native estrogen for oral contraception and the relief of climacteric symptoms of menopause. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2022;15(2):121-37. DOI:10.1080/17512433.2022.2054413
- Caruso S, Caruso G, Iraci Sileri M, et al. Correlation of sexual desire with sexual hormone binding globulin and free androgen index in women using combined contraceptives. *Eur J Contracept Reprod Health Care.* 2024;29(3):103-8. DOI:10.1080/13625187.2024.2332302
- Visser M, Holinka CF, Coelingh Bennink HJT. First human exposure to exogenous single-dose oral estetrol in early postmenopausal women. *Climacteric.* 2008;11(Suppl. 1):31-40. DOI:10.1080/13697130802056511
- Kuhl H. Pharmacology of estrogens and progestogens: Influence of different routes of administration. *Climacteric.* 2005;8(Suppl. 1):3-63. DOI:10.1080/13697130500148875
- Santen RJ, Yue W, Wang JP. Estrogen metabolites and breast cancer. *Steroids.* 2015;99(Pt. A):61-6. DOI:10.1016/j.steroids.2014.08.003
- Jirku H, Kadner S, Levitz M. Pattern of estetrol conjugation in the human. *Steroids.* 1972;19(4):519-34. PMID:4337649
- Hunter DJ, Colditz GA, Hankinson SE, et al. Oral contraceptive use and breast cancer: A prospective study of young women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2010;19(10):2496-502. DOI:10.1158/1055-9965.EPI-10-0747
- Mørch LS, Skovlund CW, Hannaford PC, et al. Contemporary hormonal contraception and the risk of breast cancer. *N Engl J Med.* 2017;377(23):2228-39. DOI:10.1056/NEJMoa1700732
- Cirillo F, Spinelli A, Talia M, et al. Estetrol/GPER/SERPINB2 transduction signaling inhibits the motility of triple-negative breast cancer cells. *J Transl Med.* 2024;22(1):450. DOI:10.1186/s12967-024-05269-6
- Gerard 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):17621-36. DOI:10.18632/oncotarget.4184
- Lippert C, Seeger H, Mueck AO. The effect of endogenous estradiol metabolites on the proliferation of human breast cancer cells. *Life Sci.* 2003;72(8):877-83. DOI:10.1016/s0024-3205(02)02305-6
- Yue W, Verhoeven C, Bernink HC, et al. Pro-apoptotic effects of estetrol on long-term estrogen-deprived breast cancer cells and at low doses on hormone-sensitive cells. *Breast Cancer Basic Clin Res.* 2019;13:1178223419844198. DOI:10.1177/1178223419844198
- 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
- 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
- Abderrahman B, Maximov PY, Curpan RF, et al. Pharmacology and molecular mechanisms of clinically relevant estrogen estetrol and estrogen mimic BMI-135 for the treatment of endocrine-resistant breast cancer. *Mol Pharmacol.* 2020;98(4):364-81. DOI:10.1124/molpharm.120.000054
- Singer CF, Bennink HJT, 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
- Zabala AS, Conforti RA, Delsouc MB, et al. Estetrol inhibits endometriosis development in an in vivo murine model. *Biomolecules.* 2024;14(5):580. DOI:10.3390/biom14050580
- Tanis BC, Rosendaal FR. Venous and arterial thrombosis during oral contraceptive use: Risks and risk factors. *Semin Vasc Med.* 2003;3(1):69-84. DOI:10.1055/s-2003-38334
- 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
- Creinin MD, Cagnacci A, Spaczynski RZ, et al. Experts' view on the role of oestrogens in combined oral contraceptives: Emphasis on oestetrol (E4). *Front Glob Womens Health.* 2024;5:1395863. DOI:10.3389/fgwh.2024.1395863
- Аполыхина И.А., Прилепская В.Н., Горбунова Е.А., и др. Эстетрол – новая ступень комбинированной гормональной контрацепции. *Акушерство и гинекология.* 2023;3:134-40 [Apolikhina IA, Prilepskaya VN, Gorbunova EA, et al. Estetrol – a new stage of combined hormonal contraception. *Obstetrics and Gynecology.* 2023;3:134-40 (in Russian)]. DOI:10.18565/aig.2023.72
- Прилепская В.Н., Юрова М.В. Эстетрол: новое слово в современной гормональной контрацепции. *Гинекология.* 2024;26(2):108-18 [Prilepskaya VN, Iurova MV. Estetrol: a new word in modern hormonal contraception. A review. *Gynecology.* 2024;26(2):108-18 (in Russian)]. DOI:10.26442/20795696.2024.2.202621
- Douxflis 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
- Foidart JM, Gaspard U, Pequeux C, et al. Unique vascular benefits of estetrol, a native fetal estrogen with specific actions in tissues (NEST). In: Brinton R, Genazzani A, Simoncini T, Stevenson J, eds. Sex steroids' effects on brain, heart and vessels. Vol. 6: Frontiers in gynecological endocrinology. Cham: Springer International Publishing, 2019. P. 169-95. DOI:10.1007/978-3-030-11355-1_12
- 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
- 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
- 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(Suppl. 1):41-6. DOI:10.1080/13697130701851814
- 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

38. Coelingh Bennink HJT, Holinka CF, Diczfalusy E. Estetrol review: Profile and potential clinical applications. *Climacteric*. 2008;11(Suppl. 1):47-58. DOI:10.1080/13697130802073425
39. Caruso S, Palermo G, Caruso G, Rapisarda AMC. How does contraceptive use affect women's sexuality? A novel look at sexual acceptability. *J Clin Med*. 2022;11(3):810. DOI:10.3390/jcm11030810
40. Gingnell M, Engman J, Frick A, et al. Oral contraceptive use changes brain activity and mood in women with previous negative affect on the pill – A double-blinded, placebo-controlled randomized trial of a levonorgestrel-containing combined oral contraceptive. *Psychoneuroendocrinology*. 2013;38(7):1133-44. DOI:10.1016/j.psyneuen.2012.11.006
41. Davis AR, Castano PM. Oral contraceptives and libido in women. *Annu Rev Sex Res*. 2004;15:297-320. PMID:16913282
42. Pastor Z, Holla K, Chmel R. The influence of combined oral contraceptives on female sexual desire: A systematic review. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2013;18(1):27-43. DOI:10.3109/13625187.2012.728643
43. Krapf JM, Goldstein AT. Combined estrogen-progestin oral contraceptives and female sexuality: An updated review. *Sex Med Rev*. 2024;12(3):307-20. DOI:10.1093/sxmrev/qeae011
44. 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
45. Акушерство и аспекты сексуальности. Под ред. С. Генса, А.П. Мившек, У.Л. Джаноттена; пер. с англ. под ред. И.А. Лапиной. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2024 [Akusherstvo i aspekty seksual'nosti. Pod red. S Gensa, AP Mivshek, UL Dzhannottena; per. s angl. pod red. IA Lapinoi. Moscow: GEOTAR-Media, 2024 (in Russian)].
46. Barton BE, Erickson JA, Allred SI, et al. Reversible female contraceptives: Historical, current, and future perspectives. *Biol Reprod*. 2024;110(1):14-32. DOI:10.1093/biolre/ioad154
47. 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:10.1093/biolre/ioad154
48. Coelingh Bennink HJT, Heegaard AM, Visser M, et al. Oral bioavailability and bone-sparing effects of estetrol in an osteoporosis model. *Climacteric*. 2008;11(Suppl. 1):2-14. DOI:10.1080/13697130701798692
49. Archer DF, Mansour D, Foidart JM. Bleeding patterns of oral contraceptives with a cyclic dosing regimen: An overview. *J Clin Med*. 2022;11(15):4634. DOI:10.3390/jcm11154634

Статья поступила в редакцию / The article received: 26.11.2024

Статья принята к печати / The article approved for publication: 06.12.2024



OMNIDOCTOR.RU