

Комбинированные оральные контрацептивы, содержащие эстетрол: снижение риска тромбоза и другие преимущества

Н.М. Подзолкова^{✉1,2}, В.В. Коренная^{1,3}, Л.В. Сумятина¹, Е.О. Голубенко¹

¹ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия;

²ГБУЗ г. Москвы «Московский многопрофильный научно-клинический центр им. С.П. Боткина» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

³ГБУЗ «Городская клиническая больница №52» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия

Аннотация

Демографические тенденции указывают на сокращение числа детей, рожденных одной женщиной, изменение репродуктивных моделей и поздний возраст материнства, что повышает значимость эффективной контрацепции. Статья посвящена изучению современных тенденций использования комбинированных оральных контрацептивов (КОК), содержащих эстетрол (Е4), новый эстроген, выделяемый плодом во время беременности. Основное внимание уделяется уникальному фармакологическому профилю Е4, его воздействию на различные ткани и органы женского организма, а также потенциальным преимуществам перед традиционными синтетическими эстрогенами, такими как этинилэстрадиол. Отличительной чертой Е4 является его способность избирательно воздействовать на разные типы тканей и органов, что снижает риск развития побочных эффектов, в том числе повышенного тромбообразования. Исследования показывают, что Е4 оказывает минимальное влияние на систему гемостаза, уменьшая риск венозных тромбозомболических осложнений, связанных с приемом традиционных КОК. Доклинические и клинические исследования подтверждают отсутствие пролиферативного эффекта Е4 на клетки рака молочной железы, что делает его перспективным кандидатом для разработки новых препаратов – селективных модуляторов эстрогеновых рецепторов. Прием КОК с Е4 не сопровождается значительными изменениями в метаболическом профиле, что обеспечивает контроль над весом и поддерживает стабильность артериального давления. Многоцентровые исследования подтвердили высокую эффективность и приемлемость КОК с Е4, демонстрируя низкий процент серьезных нежелательных явлений и высокую степень удовлетворенности пользователей.

Ключевые слова: комбинированные оральные контрацептивы, эстрогены, эстетрол, гемостаз

Для цитирования: Подзолкова Н.М., Коренная В.В., Сумятина Л.В., Голубенко Е.О. Комбинированные оральные контрацептивы, содержащие эстетрол: снижение риска тромбоза и другие преимущества. Гинекология. 2025;27(3):190–197. DOI: 10.26442/20795696.2025.3.203320

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2025 г.

REVIEW

Combined oral contraceptives with estetrol: Reduced risk of thrombosis and other benefits. A review

Natalia M. Podzolkova^{✉1,2}, Vera V. Korennaya^{1,3}, Liliana V. Sumyatina¹, Ekaterina O. Golubenko¹

¹Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia;

²Botkin Moscow Multidisciplinary Research and Clinical Center, Moscow, Russia;

³City Clinical Hospital No. 52, Moscow, Russia

Abstract

Demographic trends indicate a decrease in the number of children per woman, a change in reproductive patterns and a late age of motherhood. These factors increase the importance of effective contraception. The article is devoted to the study of current trends in the use of combined oral contraceptives (COCs) with estherol (E4). E4 is a new estrogen secreted by the fetus during pregnancy. The focus is on estherol's unique pharmacological profile, its effects on various tissues and organs of the female body, as well as its potential advantages over traditional synthetic estrogens such as ethinyl estradiol. A distinctive feature of E4 is its ability to selectively affect different types of tissues and organs, which reduces the risk of side effects. E4 has minimal effect on the hemostasis system, reduces the risk of venous thromboembolic complications. Preclinical and clinical studies confirm the absence of a proliferative effect of E4 on breast cancer cells, which makes it a promising candidate for the development of new selective estrogen receptor modulators. Taking COCs with E4 is not accompanied by significant changes in the metabolic profile, provides weight control and maintains blood pressure stability. Multicenter studies have confirmed the high efficacy and acceptability of COCs with E4, a low percentage of serious adverse events, and a high degree of user satisfaction.

Keywords: combined oral contraceptives, estrogens, estherol, hemostasis

For citation: Podzolkova NM, Korennaya VV, Sumyatina LV, Golubenko EO. Combined oral contraceptives with estetrol: Reduced risk of thrombosis and other benefits. A review. Gynecology. 2025;27(3):190–197. DOI: 10.26442/20795696.2025.3.203320

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Подзолкова Наталья Михайловна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. акушерства и гинекологии ФГБОУ ДПО РМАНПО, вед. науч. сотр. ГБУЗ «ММНЦ им. С.П. Боткина». E-mail: PodzolkovaNM@rmapo.ru

Коренная Вера Вячеславовна – канд. мед. наук, доц. каф. акушерства и гинекологии ФГБОУ ДПО РМАНПО, зам. глав. врача по перспективному развитию ГБУЗ «ГКБ №52»

Сумятина Лилиана Вячеславовна – канд. мед. наук, доц. каф. акушерства и гинекологии ФГБОУ ДПО РМАНПО

Голубенко Екатерина Олеговна – канд. мед. наук, ассистент каф. акушерства и гинекологии ФГБОУ ДПО РМАНПО

[✉]Natalia M. Podzolkova – D. Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Botkin Moscow Multidisciplinary Research and Clinical Center. E-mail: PodzolkovaNM@rmapo.ru; ORCID: 0000-0001-8991-1369

Vera V. Korennaya – Cand. Sci. (Med.), Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, City Clinical Hospital No. 52. ORCID: 0000-0003-1104-4415

Liliana V. Sumyatina – Cand. Sci. (Med.), Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. ORCID: 0000-0002-6443-8891

Ekaterina O. Golubenko – Cand. Sci. (Med.), Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. ORCID: 0000-0002-6968-862X

Введение

Современные демографические тенденции в Российской Федерации, странах Европы и Северной Америки характеризуются снижением темпов прироста и изменением возрастной структуры населения. По прогнозам демографов, глобальная рождаемость в мире уменьшится до 2,1 рождения на 1 женщину уже к 2050 г., что однозначно демонстрирует резкое снижение общего коэффициента рождаемости, определяемого как число детей, рожденных на 1 женщину, дожившую до конца детородного возраста (15–49 лет). Ожидается, что численность мирового населения достигнет пика примерно к 2064 г., после чего последует устойчивое снижение этого показателя, и, предположительно, к 2050–2100 гг. население многих стран сократится более чем на 50% [1].

В настоящее время в большинстве стран Европейского и Северо-Американского континентов немалое число женщин репродуктивного возраста откладывают рождение 1-го ребенка на возраст 28–30 лет, а основной вклад в рождаемость вносят женщины в возрасте 30–34 лет, что в первую очередь связано с немедицинскими причинами: стремлением получить достойное образование, построить карьеру, обеспечить для семьи необходимую материальную базу, а также естественным желанием разделить материнство с партнером [2]. Очевидно, это можно считать новой моделью календаря рождений и для РФ [3]. Современная эффективная контрацепция является важным элементом сохранения репродуктивного здоровья, предоставляя женщинам возможность контролировать фертильность и принимать осознанные решения о планировании семьи, тем самым реализовывать свой репродуктивный выбор и репродуктивное право [4, 5].

Эстрогенный компонент комбинированных оральных контрацептивов и его роль

Одним из наиболее распространенных и эффективных методов контрацепции являются комбинированные оральные контрацептивы (КОК), представляющие собой большую и весьма разнообразную группу препаратов, содержащих синтетические аналоги эстрогенов и прогестинов. Наиболее распространенным эстрогенным компонентом, входящим в состав традиционных КОК, является синтетический эстроген – этинилэстрадиол (ЭЭ), который регулирует циклические изменения эндометрия и предотвращает межменструальные кровянистые выделения [6]. Несмотря на простоту, удобство и высокую эффективность использования КОК, немалая часть женщин, использующих этот метод, предъявляет жалобы на неудовлетворительную переносимость препаратов, что нередко становится причиной для отмены гормональной контрацепции. Наиболее распространенными нежелательными явлениями (НЯ) при приеме КОК остаются ациклические маточные кровотечения, снижение либидо, чувство нагрубания молочных желез (МЖ), эмоциональная лабильность [7–11]. Возможной причиной отказа от приема КОК является опасение по поводу повышения риска тромботических событий. Стоит отметить, что ЭЭ, который используется в большинстве КОК, действительно способен стимулировать продукцию ряда белков печени, среди которых находятся факторы коагуляционной активности, в связи с чем увеличивается вероятность сердечно-сосудистых нежелательных эффектов, включая венозные тромбоэмболические осложнения (ВТЕО) [8, 12, 13]. Поэтому возникла необходимость разработки альтернативных решений, таких как использование аналогов натуральных тканеспецифичных эстрогенов

(natural estrogens with selective tissue activity – NEST), один из представителей которых – эстетрол (Э4) [14–16].

Характеристика фармакологического профиля Э4

Э4 представляет собой уникальный природный эстроген, выделяемый печенью плода во время беременности [14]. Недавние исследования продемонстрировали, что это мощный, перорально биодоступный, селективный модулятор эстрогеновых рецепторов. Он обладает рядом особенностей, отличающих его от традиционных синтетических эстрогенов, используемых в гормональной терапии и контрацепции [17].

В экспериментальных и клинических исследованиях показано, что Э4 ведет себя как агонист эстрогена во всех исследованных тканях, т.е. костях, влагалище, миометрии, эндометрии и мозге, и он эффективен в подавлении овуляции за счет снижения концентрации фолликулостимулирующего гормона и лютеинизирующего гормона в плазме крови. В естественных условиях Э4 образуется в печени эмбриона человека, для клинического использования его синтезируют из растительных источников. Э4 образуется только во время беременности и поступает в кровеносную систему женщины через плаценту [18]. Во время беременности концентрация Э4 в плазме матери увеличивается и к окончанию беременности превышает 1 нг/мл. На момент родов уровень Э4 в плазме крови плода почти в 20 раз выше, чем у матери. После родов уровень Э4 в плазме быстро становится неопределяемым. В настоящее время физиологическое значение Э4 во время беременности остается до конца неизвестным [19].

Основное преимущество Э4 заключается в его избирательной активности относительно различных типов тканей. Этот механизм обеспечивает минимальное влияние на важнейшие органы и системы организма, снижая риски возникновения неблагоприятных последствий приема препарата.

Взаимодействие Э4 с рецепторами

Э4 обладает низкой или умеренной аффинностью к α - и β -рецепторам эстрогена (ER α и ER β соответственно), при этом аффинность к ER α в 4–5 раз превышает аналогичный показатель для ER β [20], уникальным профилем активации ER α : он активирует ядерные ER α , но является антагонистом мембранных ER α , в отличие от других эстрогенов, которые активируют оба типа рецепторов [14, 16]. Кристаллические структуры домена связывания лиганда ER α , в свою очередь, связанного с 17 β -эстрадиолом (Е2) и Э4, очень похожи, как и их способность активировать 2 функции активации AF-1 и AF-2 и привлекать коактиватор SRC3. Введение высоких доз Э4 in vivo стимулировало экспрессию генов матки, пролиферацию эпителия и предотвращало атерому, т.е. 3 признанных действия ядерного ER α [21].

Таким образом, Э4 влияет на рецепторы ER α не так же, как все другие эстрогены. На основании уникального фармакологического профиля его можно считать первым аналогом NEST [16]. NEST-активность Э4 обусловлена его уникальным двойным механизмом действия. Такая селективность способствует снижению типичных побочных эффектов классических синтетических эстрогенов, таких как ЭЭ, уменьшая вероятность образования тромбов и изменений в липидном спектре крови.

Наиболее важные эффекты, связанные с эстрогенами (класс-эффекты), и особенности Э4 приведены в табл. 1.

Влияние Э4 на систему гемостаза

Хотя точные механизмы, лежащие в основе модуляции параметров гемостаза эстрогенами, до конца не изучены, не-

Таблица 1. Класс-эффекты и особенности E4 [20]**Table 1. Class effects and features of E4 [20]**

Ткань/орган (задействованные рецепторы)	Действие эстрогенов (класс-эффекты)	Дифференциальная характеристика E4
Костная ткань (ERα, ERβ)	Обновление и рост костей, профилактика остеопороза	Дозозависимое снижение остеокальцина, биомаркеров резорбции костной ткани
Мозг (ERα, ERβ)	Нейропротекция, болевая чувствительность, торможение воспаления, память	Активация ERα
Жировая ткань (ERα, ERβ)	Адипогенез	Ингибирование ERα
	Метаболизм жировой ткани	Предотвращает увеличение веса и стеатоз, увеличивает расход энергии (наблюдения на животных)
МЖ (ERα, ERβ)	Пролиферация тканей (нормальных и опухолевых)	Ингибирование пролиферации (в присутствии E2), антиэстрогенное действие на клетки РМЖ
Сердце (ERα, ERβ)	Кардиопротективное действие	Активация ERα
Печень (ERα)	Синтез холестерина, синтез факторов свертывания крови	Минимальный эффект: минимальное вмешательство в клетки печени и метаболизм лекарственных препаратов, минимальное влияние на факторы свертывания крови и триглицериды
Яичники (ERα, ERβ)	Рост фолликула	Ингибирование роста фолликула, предотвращение овуляции
Матка (ERα)	Пролиферация эндометрия	Активация ERα
Сосуды (ERα, ERβ)	Вазодилатация, профилактика атеросклероза	Активация ERα, вазодилатация, профилактика атеросклероза

сколько исследований показывают, что метаболизм эстрогенов может быть связан с более высоким риском ВТЭО у женщин, получающих терапию эстрогенами. Повышенный риск ВТЭО имеют женщины, использующие пероральную, но не трансдермальную форму эстрогенов. Это позволяет предположить, что может быть задействован эффект первого прохождения через печень пероральных эстрогенов [14].

Печень играет важную роль в процессах гемостаза, поскольку является основным источником большинства факторов свертывания крови, антикоагулянтных белков и компонентов фибринолитической системы [22]. Использование КОК вызывает изменения в плазменных уровнях почти всех белков, участвующих в коагуляции и фибринолизе. Эти изменения можно считать относительно незначимыми при измерении по отдельности, но они могут иметь сверхаддитивный эффект, приводящий к прокоагуляционному состоянию и повышению риска ВТЭО. При приеме КОК наблюдается повышение факторов коагуляции II, V, VII, VIII, IX, X, XI и XII и фактора фон Виллебранда, а также уровней фибриногена, с одной стороны. С другой стороны, уровни антитромбина, белка S и ингибитора пути тканевого фактора 3 белков, вносящих вклад в антикоагулянтную систему, снижаются. Что касается фибринолиза, наблюдается повышение уровней плазминогена, но снижение уровней антигена тканевого активатора плазминогена и ингибитора активатора плазминогена-1. Повышение уровней FII, FVIII или FX и/или снижение уровня протеина S и ингибитора пути тканевого фактора также связаны с резистентностью к активированному протеину C [23–25].

Повышение резистентности к активированному протеину C – это один из возможных факторов негативного влияния КОК с высокой эстрогенностью на риск ВТЭО [26]. Пероральная терапия эстрогенами приводит также к существенному повышению концентрации эстрона (E1) в плазме, а уровни E1 коррелируют с пиковой генерацией тромбина [14]. Таким образом, влияние E1, основного метаболита перорального E2, на генерацию тромбина может объяснить более высокий риск тромбообразования, наблюдаемый у женщин, использующих пероральную терапию эстрогенами [27]. Поскольку E4 не превращается обратно в E1, метаболические особенности E4 могут подтверждать его меньшее влияние на баланс гемостаза по сравнению с другими эстрогенами [14].

В исследованиях показано, что сочетание 15 мг E4 с 3 мг дроспиренона (ДРСП) не влияет на генерацию тромбина по сравнению с продуктами, содержащими ЭЭ, которые, как в сочетании с левоноргестрелом, так и с ДРСП, способны увеличивать выработку прокоагулянтных факторов и снижать выработку антикоагулянтных, переводя пациента в протромботическое состояние. Продукты, содержащие ЭЭ, таким образом, создают протромботическую среду, в отличие от E4, который демонстрирует нейтральный профиль гемостаза [23].

Другое исследование показало, что риск тромбообразования может модулироваться экспрессией ферментов CYP, участвующих в печеночном метаболизме эстрогенов. Носители полиморфного варианта CYP3A5*1 демонстрируют высокую экспрессию CYP3A5 и представляют более высокий риск тромбоза при приеме оральных эстрогенов по сравнению с носителями [28]. Это говорит о том, что образование гидроксилированных производных эстрогена может быть связано с увеличением синтеза факторов свертывания крови в печени. Отсутствие главенствующей роли в метаболизме E4 ферментов CYP является еще одной особенностью, объясняющей меньшее, чем у других эстрогенов, влияние на систему гемостаза [14].

В исследовании M. Didembourg и соавт. сравнивалась частота тромботических событий при приеме КОК, содержащих ЭЭ, эстрадиол и E4. Самая высокая частота тромботических событий наблюдалась для комбинации «ЭЭ – ДРСП» (0,76), а самая низкая – для комбинации «E4 – ДРСП». Интересно, что комбинация «E4 – ДРСП» показала такую же частоту тромботических событий, как ДРСП изолированно (0,07). Авторы отмечают, что комбинация «E4 – ДРСП» имеет наименьшее влияние на резистентность к активированному протеину C по сравнению с комбинациями «ЭЭ – ДРСП» и «ЭЭ – левоноргестрел» [29].

Схожие результаты были получены и С. Kluft и соавт.: комбинация «E4 – ДРСП» имела низкое влияние эстрогена по сравнению с комбинацией «ЭЭ – ДРСП» на систему гемостаза, которое оценивалось с помощью определения концентрации в плазме глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ), ангиотензиногена и 12 маркеров гемостаза. Влияние 10 мг E4 в сочетании с ДРСП на ГСПГ и ангиотензиноген составило 15–20% от влияния комбинации «ЭЭ – ДРСП» [30]. Минимальное влияние на ГСПГ, белки-перено-

счики и систему гемостаза продемонстрировано и в других исследованиях [26, 31].

В исследовании М. Montt-Guevara и соавт. [32] был сделан вывод о том, что Е4 способен регулировать систему фибринолитических белков в эндотелиальных клетках, что может иметь потенциальные позитивные последствия для локального контроля свертывания крови и ремоделирования сосудов. J. Douchfils и соавт. показали, что влияние на параметры гемостаза КОК, содержащего 15 мг Е4/3 мг ДРСП, менее выражено, чем эффекты КОК, которые содержат ЭЭ/левоноргестрел или ЭЭ/ДРСП. Авторы подчеркивают, что именно выбор эстрогена модулирует эффекты КОК на параметры гемостаза [33].

В настоящее время существует мнение о том, что Е4 имеет положительное влияние на сердечно-сосудистую систему и, возможно, снижает риск атеросклероза, так как, активируя мембранный ЭР α эндотелиальных клеток сосудов, вызывает усиление синтеза продукции оксида азота, улучшает эластичность артериальной стенки, ускоряет репаративные процессы в эндотелии. На фоне приема Е4/ДРСП не выявлено клинически значимых изменений средних величин систолического, диастолического давления и частоты сердечных сокращений по сравнению с исходными показателями в течение наблюдаемого периода [17]. Однако стоит обратить особое внимание на то, что, несмотря на подтвержденное в исследованиях меньшее влияние Е4 на систему гемостаза, критерии приемлемости назначения КОК с Е4 в текущий момент такие же, как и для других КОК, поэтому его не рекомендуют назначать пациенткам из группы высокого риска тромботических событий [34].

Антипролиферативные свойства Е4

За последние два десятилетия безопасность КОК для тканей МЖ много обсуждалась в научной литературе. В целом риск рака МЖ (РМЖ), связанного с КОК, остается низким. Интересно, что небольшое увеличение риска, которое наблюдается при приеме КОК, исчезает через 10 лет или более после прекращения приема, что подчеркивает, что эстрогены способствуют росту уже существующих клеток РМЖ, а не вызывают канцерогенез МЖ [35].

В недавней публикации подчеркивается, что в дополнение к пути геномного ER α путь MISS-ER α также играет роль в обеспечении межклеточной коммуникации во время развития МЖ. Поскольку Е4 характеризуется как антагонист и агонист пути MISS в зависимости от ткани, важно полностью охарактеризовать молекулярное воздействие Е4 на биологию МЖ. При РМЖ доклинические и клинические исследования показали, что формулы Е4 оказывают как проопухолевые, так и проапоптотические эффекты в зависимости от дозы и от того, сочетается ли он с эндо- или экзогенным Е2. Молекулярные механизмы, приводящие к антиэстрогенному действию Е4 в частности, еще предстоит полностью выяснить [36, 37].

На ткани опухоли МЖ Е4 действует как антагонист эстрогена в присутствии Е2. Антагонистический эффект Е4 в МЖ был дополнительно подтвержден недавним доклиническим исследованием, которое проведено с участием женщин с РМЖ. Обнаружено, что Е4 снижает пролиферацию клеток РМЖ. Ограниченные клинические исследования, проводимые у больных с прогрессирующим, резистентным к антиэстрогенам распространенным РМЖ, ранее получавших интенсивную терапию, со стадией 1В и 2А, демонстрировали безопасную и хорошо переносимую дозу Е4 20–30 мг. Из 9 пациенток противоопухолевый эффект был отмечен у 5, кто прошел 12-недельный курс терапии [31, 38].

Эти особенности могут указывать на будущую роль Е4 как селективного модулятора рецепторов эстрогена, но с меньшими побочными эффектами, чем у тамоксифена (такими как приливы, тошнота, гипертония, тромбозоэмболические события, гиперплазия эндометрия) [17, 39].

Следовательно, результаты как доклинических, так и клинических исследований показывают, что использование Е4 в качестве гормональной контрацепции не оказывает отрицательного воздействия на МЖ. А. Gallez и соавт. пришли к заключению, что Е4 можно считать «другом» МЖ, даже в сочетании с прогестероном или ДРСП, учитывая его роль для защиты эндометрия женщин, не подвергшихся гистерэктомии, поскольку он остается нейтральным на доклинических моделях РМЖ в дозе, которая используется в КОК, а также в дозе, которая эффективна для предотвращения приливов при использовании Е4 в качестве компонента менопаузальной гормонотерапии. Однако в высокой дозе Е4 остается «врагом» МЖ, что подчеркивает важность проявления крайней осторожности при определении дозы [40].

Влияние Е4 на метаболический профиль женщин

Применение гормональной терапии, в том числе и гормональной контрацепции, может иметь существенное влияние на метаболический профиль, особенно у женщин, имеющих факторы риска. ЭЭ как эстрогенный компонент, входящий в состав классических оральных контрацептивов, увеличивает синтез различных белков печени, негативно влияет на углеводный обмен, усугубляя инсулинорезистентность [41]. Уменьшение дозы эстрогенного компонента, выбор в пользу аналогов натуральных эстрогенов, а также использование метаболически нейтральных прогестинов позволяют минимизировать отрицательное метаболическое воздействие. Использование Е4 позволило увидеть ограниченное влияние на функцию печени, а также на метаболические параметры (уровни липопротеинов, триглицериды). При оценке влияния КОК с Е4 на метаболический профиль, а также в процессе исследований по поиску безопасной схемы и дозы у здоровых женщин репродуктивного возраста не наблюдалось существенных изменений по сравнению с исходным уровнем холестерина липопротеидов низкой плотности, общего холестерина, соотношения холестерина липопротеидов высокой и низкой плотности, липопротеина А. Изменения концентрации белков печени (С-реактивного белка, глобулина, связывающего тироксин, и глобулина, связывающего кортизол) были минимальны, что также подтверждало незначительное эстрогенное влияние [42]. Параметры углеводного обмена, включая глюкозу, инсулин, С-пептид, гликозилированный гемоглобин, практически не изменялись, что интерпретировалось как минимальное влияние на гликемический профиль [43]. Прием КОК с 15 мг Е4 и ДРСП способствует хорошему контролю веса: 36,7% женщин потеряли 2 кг или более после 6 мес приема указанных препаратов [44].

Исследование, включавшее анализ различных маркеров состояния костной ткани – минеральной плотности кости, минерализации тел позвонков от L_{III} до L_V, прочности против биомеханических повреждений, уровня остеокальцина сыворотки крови – показало благоприятное воздействие Е4 на костную ткань [17].

Влияние Е4 на нервную систему

Другие исследования свидетельствуют о нейропротективном эффекте Е4 в отношении центральной нервной системы [45]. Так, у крыс, перенесших овариэктомию, на фоне применения Е4 отмечено увеличение экспрессии

аллопрегнанолонa и β -эндорфина в сыворотке крови и индукция различных областей головного мозга, включая гипофиз, кору лобных долей и гиппокамп. Сочетанное применение Е4 и эстрадиола продемонстрировало снижение экспрессии этих нейростероидов. Ряд исследований показал эффективное влияние Е4 на биомаркеры повреждения головного мозга – глиальный фибриллярный белок в крови и кальцийсвязывающий белок S100B. Наличие свободных фенольных гидроксильных групп защищает от окислительного стресса, а их большее количество позволяет оказывать более сильное антиоксидантное действие по сравнению с другими природными эстрогенами, причем антиоксидантное действие Е4 осуществляется за счет воздействия на рецепторы ЭР α и ЭР β . Есть мнение о том, что у пациенток с некоторыми неврологическими расстройствами возможен терапевтический эффект применения КОК, содержащего Е4 [46].

Безопасность и эффективность КОК, содержащих Е4

В 2022 г. опубликованы объединенные результаты 2 многоцентровых исследований III фазы, куда включены данные 3417 участниц, принимающих оральный контрацептив, содержащий Е4 15 мг/ДРСП 3 мг. У 28,7% (n=981) участниц зарегистрировано хотя бы 1 НЯ, обусловленное приемом препарата: кровотечения (n=323; 9,5%), боли или нагрубание МЖ (n=136; 4,0%), акне (n=113; 3,3%) и перепады настроения (n=111; 3,2%). Более 1/2 (61,9 %) участниц отмечали НЯ только в течение первых 3 циклов. У 3 участниц отмечались серьезные НЯ, возможно, связанные с приемом препарата: 1 случай ВТЭО, 1 случай усугубления депрессии и 1 случай внематочной беременности. В период приема препарата не выявлено клинически значимых изменений массы тела, уровня артериального давления, частоты сердечных сокращений или лабораторных параметров. Таким образом, исследователи подчеркивают, что препарат, содержащий Е4 и ДРСП, ассоциируется с благоприятным профилем переносимости и безопасности [12].

В исследовании с участием 1553 женщин показано, что при приеме КОК, содержащего 15 мг Е4 и 3 мг ДРСП, индекс Перля составил 0,47 беременностей/100 женщино-лет (95% доверительный интервал 0,15–1,11). Плановые кровянистые выделения наблюдались у 91,9–94,4% женщин в течение циклов. Число женщин с незапланированными кровянистыми выделениями снизилось с 23,5% в 1-м цикле приема препарата до <16% – после 6 мес его приема. Наиболее распространенными НЯ были головная боль (7,7%), метроррагия (5,5%), вагинальное кровотечение (4,8%) и акне (4,2%). Зарегистрировано 1 серьезное НЯ, связанное с лечением, – венозная тромбоз эмболия нижних конечностей. Результаты этого исследования показывают, что сочетание нативного эстрогена Е4 с ДРСП приводит к высокой контрацептивной эффективности, предсказуемому характеру кровотечения и благоприятному профилю безопасности [47].

Заключение

Таким образом, продолжающийся поиск новых и безопасных средств контрацепции привел к открытию Е4 – нового перспективного эстрогена, который в сочетании с ДРСП может быть альтернативным контрацептивным средством с лучшим профилем безопасности и доказанной контрацептивной эффективностью. С нашей точки зрения, это особенно важно, учитывая смещения возраста 1-х и последующих родов на поздний репродуктивный период. Кроме того, в РФ непрерывно растет число женщин, имеющих избыточную массу тела или страдающих ожирением. Оба

фактора повышают риск тромботических осложнений. Следовательно, являясь относительно безопасным эстрогеном, Е4 претендует стать предметом активного клинического интереса и может способствовать дальнейшей персонализации выбора метода контрацепции и ее безопасного применения.

Раскрытие интересов. Авторы заявляют об отсутствии личных, профессиональных или финансовых отношений, которые могли бы быть расценены как конфликт интересов в рамках данного исследования. Независимость научной оценки, интерпретации данных и подготовки рукописи сохранялась на всех этапах работы, включая этап финансирования проекта со стороны компании «Гедеон Рихтер».

Disclosure of conflict of interest. The authors declare no personal, professional, or financial relationships that could be regarded as a conflict of interest for this study. The independence of the scientific assessment, data interpretation, and manuscript writing was maintained at all stages of work, including the stage of financing by the company Gedeon Richter company.

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. Материал подготовлен при финансовой поддержке компании «Гедеон Рихтер». Спонсор не участвовал в сборе, анализе данных, интерпретации результатов. При подготовке рукописи авторы сохранили независимость мнений.

Funding source. The paper was prepared with the financial support of the Gedeon Richter company. The sponsor had no involvement in the data collection and analysis and the interpretation of results. In preparing the manuscript, the authors maintained the independence of opinion.

Литература/References

1. Vollset SE, Goren E, Yuan CW, et al. Fertility, mortality, migration, and population scenarios for 195 countries and territories from 2017 to 2100: A forecasting analysis for the Global Burden of Disease Study. *Lancet*. 2020;396(10258):1285–306. DOI:10.1016/S0140-6736(20)30677-2
2. Общие итоги естественного движения населения Российской Федерации. 2025. Режим доступа: http://ssl.rosstat.gov.ru/storage/mediabank/EDN_02-2025.htm. Ссылка активна на 05.06.2025 [Obshchie itogi estestvennogo dvizheniia naseleniia Rossiiskoi Federatsii. 2025. Available at: http://ssl.rosstat.gov.ru/storage/mediabank/EDN_02-2025.htm. Accessed: 05.06.2025 (in Russian)].
3. Bozzaro C. Is egg freezing a good response to socioeconomic and cultural factors that lead women to postpone motherhood? *Reprod Biomed Online*. 2018;36(5):594–603. DOI:10.1016/j.rbmo.2018.01.018
4. Конституция Российской Федерации. Ст. 38, 41. Режим доступа: <http://kremlin.ru/acts/constitution/item#chapter2>. Ссылка активна на 05.06.2025 [Konstitutsiia Rossiiskoi Federatsii. St. 38, 41. Available at: <http://kremlin.ru/acts/constitution/item#chapter2>. Accessed: 05.06.2025 (in Russian)].
5. Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации. Федеральный закон №323-ФЗ от 21.11.2011. Ст. 35–37. Режим доступа:

- https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_121895/ Ссылка активна на 05.06.2025 [Ob osnovakh okhrany zdorov'ia grazhdan v Rossiiskoi Federatsii. Federal'nyi zakon №323-FZ ot 21.11.2011. St. 35–37. Available at: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_121895/ Accessed: 05.06.2025 (in Russian)].
6. Bitzer J, Simon JA. Current issues and available options in combined hormonal contraception. *Contraception*. 2011;84:342–56. DOI:10.1016/j.contraception.2011.02.013
 7. Both S, Lew-Starowicz M, Luria M, et al. Hormonal contraception and female sexuality: Position statements from the European Society of Sexual Medicine (ESSM). *J Sex Med*. 2019;16(11):1681–95. DOI:10.1016/j.jsxm.2019.08.005
 8. Gallo MF, Lopez LM, Grimes DA, et al. Combination contraceptives: Effects on weight. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;1:CD003987. DOI:10.1002/14651858.CD003987.pub2
 9. Teal S, Edelman A. Contraception selection, effectiveness, and adverse effects: A review. *JAMA*. 2021;326(24):2507–18. DOI:10.1001/jama.2021.21392
 10. de Wit AE, Booi SH, Giltay EJ, et al. Association of use of oral contraceptives with depressive symptoms among adolescents and young women. *JAMA Psychiatry*. 2020;77(1):52–9. DOI:10.1001/jamapsychiatry.2019.2838
 11. Rosano GMC, Rodriguez-Martinez MA, Spoletini I, Regidor PA. Obesity and contraceptive use: Impact on cardiovascular risk. *ESC Heart Fail*. 2022;9(6):3761–7. DOI:10.1002/ehf2.14104
 12. Chen MJ, Jensen JT, Kaunitz AM, et al. Tolerability and safety of the estetrol/drospirenone combined oral contraceptive: Pooled analysis of two multicenter, open-label phase 3 trials. *Contraception*. 2022;116:44–50. DOI:10.1016/j.contraception.2022.10.004
 13. Oedingen C, Scholz S, Razum O. Systematic review and meta-analysis of the association of combined oral contraceptives on the risk of venous thromboembolism: The role of the progestogen type and estrogen dose. *Thromb Res*. 2018;165:68–78. DOI:10.1016/j.thromres.2018.03.005
 14. Gérard C, Foidart J-M. Estetrol: From preclinical to clinical pharmacology and advances in the understanding of the molecular mechanism of action. *Drugs R D*. 2023;23(2):77–92. DOI:10.1007/s40268-023-00419-5
 15. Юрова М.В., Прилепская В.Н. 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
 16. 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 RD, Genazzani AR, Simoncini T, Stevenson JC, eds. Sex steroids' effects on brain, heart and vessels. Vol. 6: Frontiers in Gynecological Endocrinology. Cham: Springer International Publishing, 2019. DOI:10.1007/978-3-030-11355-1_12
 17. Fruzzetti F, Fidicicchi T, Montt Guevara MM, Simoncini T. Estetrol: A new choice for contraception. *J Clin Med*. 2021;10(23):5625. DOI:10.3390/jcm10235625
 18. Holinka CF, Diczfalussy E, Coelingh Bennink HJT. Estetrol: A unique steroid in human pregnancy. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2008;110(1–2):138–43. DOI:10.1016/j.jsbmb.2008.03.027
 19. Coelingh Bennink F, Holinka CF, Visser M, Coelingh Bennink HJT. Maternal and fetal estetrol levels during pregnancy. *Climacteric*. 2008;11(Suppl. 1):69–72. DOI:10.1080/13697130802056321
 20. 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
 21. 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
 22. Kopec AK, Luyendyk JP. Coagulation in liver toxicity and disease: role of hepatocyte tissue factor. *Thromb Res*. 2014;133(Suppl. 1):S57–9.
 23. Morimont L, Jost M, Gaspard U, et al. Low thrombin generation in users of a contraceptive containing estetrol and drospirenone. *J Clin Endocrinol Metab*. 2022;108:135–43.
 24. Douxfils J, Morimont L, Bouvy C. Oral contraceptives and venous thromboembolism: focus on testing that may enable prediction and assessment of the risk. *Semin Thromb Hemost*. 2020;46:872–86.
 25. Morimont L, Haguët H, Dogné J-M, et al. Combined oral contraceptives and venous thromboembolism: Review and perspective to mitigate the risk. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:769187. DOI:10.3389/fendo.2021.769187
 26. Акиншина С.В., Колода Ю.А. Особенности влияния нового контрацептива с эстетролом на профиль тромботической безопасности гормональной контрацепции. *Акушерство и гинекология*. 2022;10:159–68 [Akinshina SV, Koloda YuA. The effect of a new contraceptive with estetrol on the thrombotic safety profile of hormonal contraception. *Akusherstvo i Ginekologiya = Obstetrics and Gynecology*. 2022;10:159–68 (in Russian)]. DOI:10.18565/aig.2022.10.159-168
 27. Bagot CN, Marsh MS, Whitehead M, et al. The effect of estrone on thrombin generation may explain the different thrombotic risk between oral and transdermal hormone replacement therapy. *J Thromb Haemost*. 2010;8(8):1736–44. DOI:10.1111/j.1538-7836.2010.03953.x
 28. Canonico M, Bouaziz E, Carcaillon L, et al.; Estrogen and Thromboembolism Risk (ESTHER) Study Group. Synergism between oral estrogen therapy and cytochrome P450 3A5*1 allele on the risk of venous thromboembolism among postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(8):3082–7. DOI:10.1210/jc.2008-0450
 29. Didembourg M, Locquet M, Raskin L, et al. Lower reporting of venous thromboembolisms events with natural estrogen-based combined oral contraceptives compared to ethinylestradiol-containing pills: A disproportionality analysis of the Eudravigilance database. *Contraception*. 2025;142:110727. DOI:10.1016/j.contraception.2024.110727
 30. Klufft 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
 31. 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
 32. 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
 33. Douxfils J, Klipping C, Duijkers I, et al. Evaluation of the effect of a new oral contraceptive containing estetrol and drospirenone on hemostasis parameters. *Contraception*. 2020;102(6):396–402. DOI:10.1016/j.contraception.2020.08.015
 34. Андреева Е.Н., Шереметьева Е.В., Прилепская В.Н. Национальные медицинские критерии приемлемости методов контрацепции 2023: фокус на сохранение репродуктивного здоровья женщин. *Гинекология*. 2023;25:124–32 [Andreeva EN, Sheremetyeva EV, Prilepskaya VN. National medical eligibility criteria for contraceptive use 2023: focus on women's reproductive health: A review. *Gynecology*. 2023;25(2):124–32 (in Russian)]. DOI:10.26442/20795696.2023.2.202236
 35. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data on 53 297 women with breast cancer and 100 239 women without breast cancer from 54 epidemiological studies. *Lancet*. 1996;347(9017):1713–27. DOI:10.1016/s0140-6736(96)90806-5
 36. Cagnet S, Ataca D, Sfłomos G, et al. Oestrogen receptor α AF-1 and AF-2 domains have cell population-specific functions in the mammary epithelium. *Nat Commun*. 2018;9(1):4723. DOI:10.1038/s41467-018-07175-0
 37. Gagniac L, Rusidzé M, Boudou F, et al. Membrane expression of the estrogen receptor ER α is required for intercellular communications

- in the mammary epithelium. *Development*. 2020;147(5):dev182303. DOI:10.1242/dev.182303
38. 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
 39. 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
 40. 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
 41. Goodman NF, Cobin RH, Futterweit W, et al.; American Association of Clinical Endocrinologists (AACE), American College of Endocrinology (ACE), Androgen Excess and PCOS Society. American Association of Clinical Endocrinologists, American College of Endocrinology, and Androgen Excess and PCOS Society disease state clinical review: Guide to the best practices in the evaluation and treatment of polycystic ovary syndrome – Part 2. *Endocr Pract*. 2015;21(12):1415-26. DOI:10.4158/EP15748.DSCPT2
 42. 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
 43. Douxfils J, Gaspard U, Taziaux M, et al. Impact of estetrol (E4) on hemostasis, metabolism and bone turnover in postmenopausal women. *Climacteric*. 2023;26(1):55-63. DOI:10.1080/13697137.2022.2139599
 44. 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
 45. 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
 46. 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
 47. Gemzell-Danielsson K, Apter D, Zatik J, et al. OBGYN. Estetrol-Drospirenone combination oral contraceptive: A clinical study of contraceptive efficacy, bleeding pattern and safety in Europe and Russia. *BJOG*. 2022;129(1):63-71. DOI:10.1111/1471-0528.16840

Статья поступила в редакцию / The article received: 14.07.2025

Статья принята к печати / The article accepted for publication: 29.08.2025



OMNIDOCTOR.RU